



GHI Le Raincy – Montfermeil

IPP : du bon usage à la connaissance des effets secondaires

Gilles Macaigne
CHI Le Raincy-Montfermeil
Service de Gastro-Entérologie

Atelier JFHOD 2024 – Samedi 16 Mars

JFHOD
JFHOD.COM

14-17 MARS 2024

PALAIS DES CONGRÈS DE PARIS



L'alimentation

PAYS INVITÉ: *La Tunisie*



Pas de conflit d'intérêt



Objectifs pédagogiques

- **Connaître le contexte actuel des prescriptions d'IPP et les enjeux de leur bon usage**
- **Savoir prescrire les IPP**
- **Connaître les indications de l'AMM, les indications pertinentes et les non-indications**
- **Connaître les effets secondaires des traitements par IPP au long cours**
- **Connaître les risques de la sous prescription**

**États des lieux
et
Problématiques**

Etat des lieux - Problématiques actuelles des IPP

Commercialisation en 1989 – Génériques à partir de 2004
En vente libre depuis juillet 2008

Recommandations de bon usage AFSSaPS en 2007

Fiche de bonne pratique de l'HAS en 2009 et 2022

Rapport d'évaluation – commission de transparence de l'HAS en 2020

Problématiques actuelles

Prescription inappropriée
53 - 70%

En ville
60% des prescriptions
hors AMM

A l'Hôpital
16 à 40% des prescriptions conformes
30 à 50% des ordonnances de sortie
avec un IPP

Etat des lieux - Problématiques actuelles des IPP

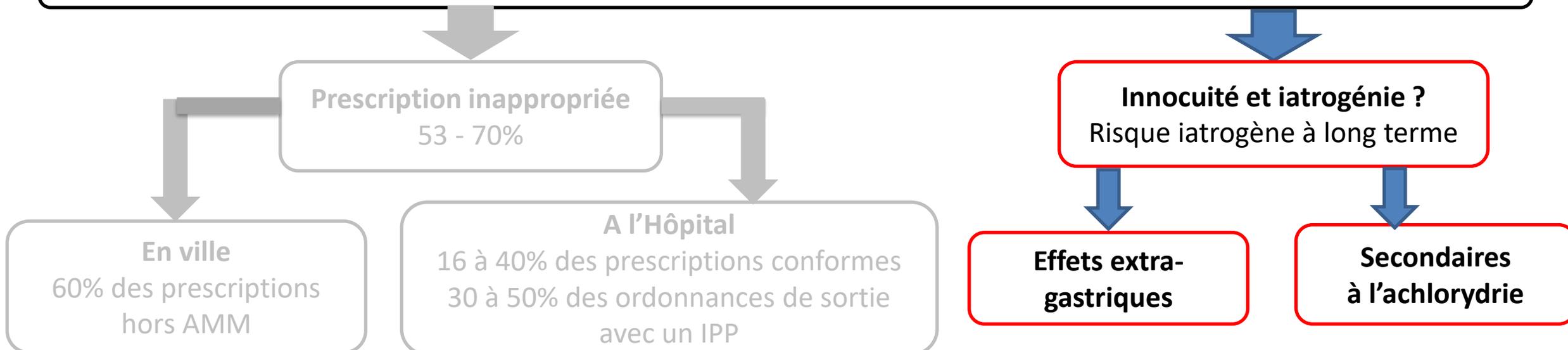
Commercialisation en 1989
En vente libre depuis juillet 2008

Recommandations de bon usage AFSSaPS en 2007

Fiche de bonne pratique de l'HAS en 2009 et 2022

Rapport d'évaluation – commission de transparence de l'HAS en 2020

Problématiques actuelles



Contexte de la prescription et iatrogénie des IPP

Niveaux de preuve permettant d'incriminer les IPP dans la survenue de ces effets faibles ou très faibles

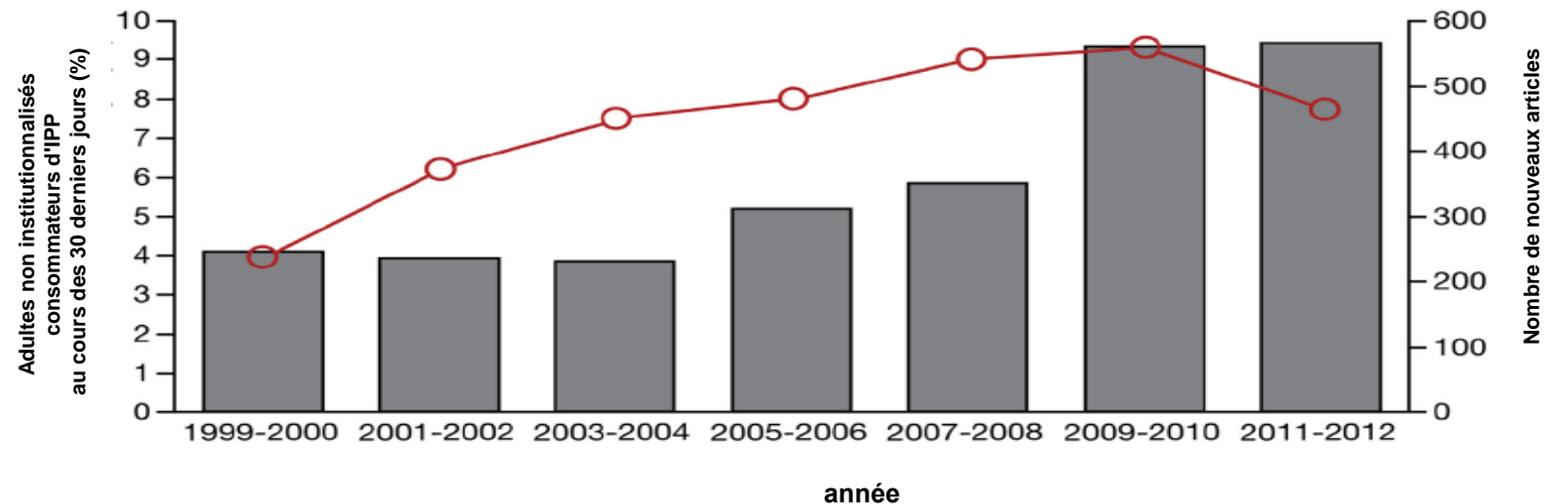
- Majorité des données provenant de cas cliniques, d'études rétrospectives de population ou cas contrôles
- Nombreux biais potentiels et facteurs confondants (tabac, inactivité physique, comorbidités, polymédication).

Prescription croissante avec l'âge

- Plus de 80% des utilisateurs d'IPP au long cours > 50 ans
- Risque de iatrogénie augmenté (population avec polymédication, comorbidités)
- Risque augmenté de facteurs confondants

Population fortement exposée aux IPP

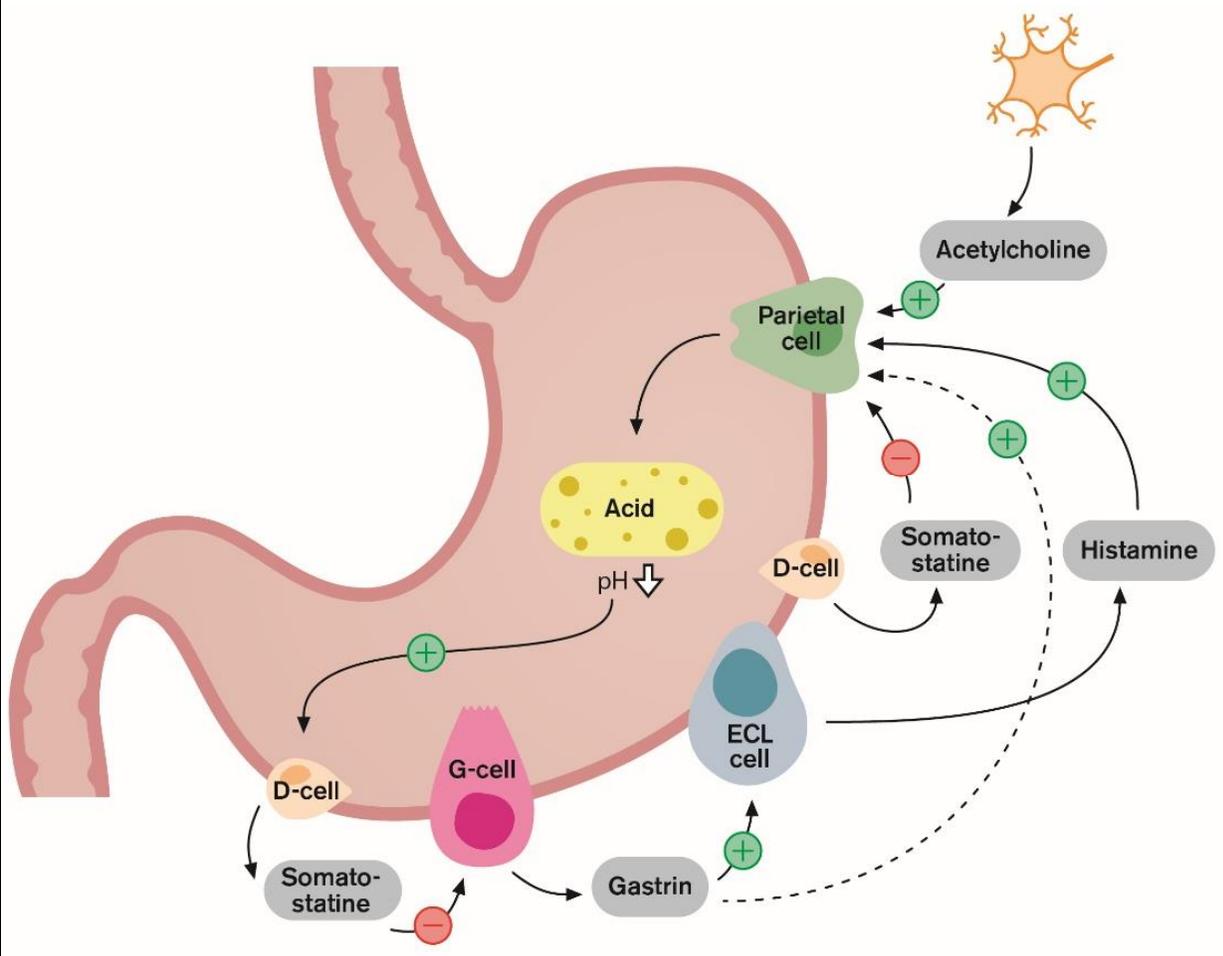
En terme de santé publique : effet secondaire rare pour un individu donné peuvent devenir significatif à l'échelle d'une population fortement exposée



**Mécanismes d'action
et
modalités de prescription**

Physiologie de la sécrétion acide gastrique

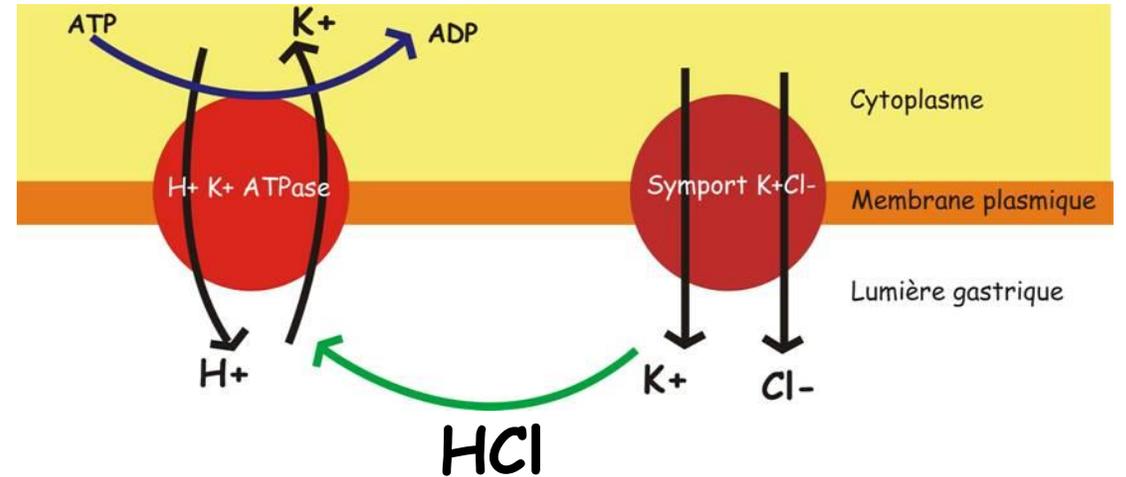
- Cellules pariétales**
 - Fundus
 - Contient les pompes à protons (PAP)
 - Sécrétion d'HCl et du facteur intrinsèque
- Cellules principales**
 - Sécrétion du pepsinogène
- Cellules endocrines**
 - cellules-G** antre
sécrétion de gastrine
 - cellules-D** antre et fundus
sécrétion somatostatine
 - cellules-ECL** antre
Histamine – Chromogranine A



D'après Helgadottir et al. Int. J. Mol. Sci. 2019

Mécanisme d'action des IPP

- Promédicament inactif gastro-résistant
- Absorption au niveau du grêle
- Atteinte de sa cible pharmacologique (cellule pariétale : face luminale du canalicule sécrétoire) par voie sanguine
- Liaison covalente irréversible à la PAP
- Transformation en forme active au contact du milieu acide.
⇒ inhibition irréversible de la PAP (transport membranaire de H⁺)
- Demi-vie de renouvellement de la PAP de 18 à 24 heures
⇒ prise unique permettant une inhibition de la sécrétion acide de près de 24 heures (environ 65% des PAP bloquées).
- Métabolisme au niveau hépatique (cytochrome P450 +++)



Demi-vie sanguine est d'environ 1 à 2 heures

⇒ élimination rapide des compartiments biologiques en dehors du canalicule acide des cellules pariétales, siège de leur site d'action

⇒ pas ou très peu d'effet in vivo sur les PAP extra-gastriques (rein, os, cerveau, colon)

IPP disponibles

* Répartition des prescriptions chez les adultes en France en 2015 ;
d'après *Lassalle et al. Eur J Clin Pharmacol (2020)*

DCI	Nom commercial	Générique	Pleine dose (mg/j)	Demi dose (mg/j)	Over the counter
ésoméprazole 28.8%*	Inexium®	Ésoméprazole (x14)	40	20	Nexium Control® (09/2023)
lansoprazole 8.4%*	Lanzor® Ogast®	Lansoprazole (x13)	30	15	Ogastoro®
oméprazole 44.7%*	Mopral® Zoltum®	Oméprazole (x15)	20	10	AntraPro® MopralPro® Prilosec®
pantoprazole 14.1%*	Eupantol® Inipomp®	Pantoprazole (x17)	40	20	Pantozol Control® Pantoloc Control® Pantogastric®
rabéprazole 4%*	Pariet®	Rabéprazole (x14)	20	10	Aciphex

Généralités sur les IPP

Effet maximal obtenu en cas de **prise à jeun, 30 minutes avant le 1er repas** de la journée



Forme oro-dispersible
lansoprazole - ésoméprazole



Forme IV
oméprazole – ésoméprazole
pantoprazole

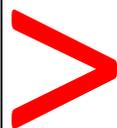
Comparaison de l'inhibition de l'acide gastrique après l'administration (30 minutes avant le petit-déjeuner) pendant 5 jours consécutifs.

À la fin de la période de 5 jours, durée de pH intra-gastrique > 4 par 24 heures

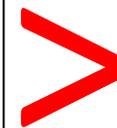
ésoméprazole 40
*14 heures**



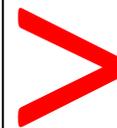
Rabéprazole 20
*12.1 heures**



oméprazole 20
*11.8 heures**



Lansoprazole 30
*11,5 heures**



Pantoprazole 40
*10,1 heures**

* *Durée moyenne de pH intra gastrique > 4*

Généralités sur les IPP

En pratique, *malgré quelques nuances et indications*, on ne peut pas faire de différence entre les IPP

- Sur leur efficacité
- Leur tolérance
- La survenue d'effets indésirables

Recommandations de l'HAS, 2009

	Reflux non érosif	Reflux érosif	Prophylaxie chez les sujets à risque
Durée traitement initial	4 semaines	4 à 8 semaines	/
Pleine dose	oméprazole	oméprazole, ésoméprazole, rabéprazole lansoprazole, pantoprazole	oméprazole
Demi dose	ésoméprazole, rabéprazole lansoprazole, pantoprazole	/	ésoméprazole, rabéprazole lansoprazole, pantoprazole

Indications et non indications

Bon usage

* âge supérieur à 65 ans, ou antécédent d'ulcère gastroduodénal compliqué ou non, ou traitement associé (AINS, AAP, AC).

** 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/mm³, 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.

Indications AVIM

Indications hors AVIM « pertinentes »

Non indications

Traitement de l'ulcère gastrique et duodénal

Traitement d'éradication de *Helicobacter pylori*

Traitement du RGO documenté sans oesophagite

Traitement du RGO avec oesophagite

Prévention des lésions GD induites par les AINS chez les sujets à risque*

Prévention des lésions GD induites par l'aspirine chez les sujets à risque*

Syndrome de Zollinger-Ellison

Prévention des lésions GD induites par les corticoïdes chez les sujets à risque*

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

Traitement des manifestations atypiques du RGO

Effet anti-sécrétoire dans les grêles courts symptomatique

Traitement en première intention de l'oesophagite à éosinophiles

Dyspepsie fonctionnelle

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

Prévention des lésions GD induites par l'aspirine, les AINS, les corticoïdes chez les sujets non à risque*

Prévention de l'hémorragie liée à l'hypertension portale

Pancréatite aiguë

Test thérapeutique en cas de douleur abdominale aiguë

Indications Eradication de l'Hp



Ulcère gastrique ou duodéal (antécédent d'ulcère ou ulcère actif, compliqué ou non)

Avant une prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'aspirine à faible dose en cas de risque d'ulcère élevé

Facteurs de risque de cancer gastrique :

- **personne apparentée au premier degré à un patient ayant eu un cancer de l'estomac**
- **patient ayant un syndrome de prédisposition aux cancers digestifs (HNPCC, syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de Peutz-Jeghers, polypose adénomateuse familiale)**
- **patient ayant eu une gastrectomie partielle ou un traitement endoscopique de lésions cancéreuses gastriques**
- **patient avec lésions pré-néoplasiques gastriques (atrophie sévère et/ou métaplasie intestinale, dysplasie)**

Lymphome gastrique du MALT Helicobacter pylori positif ou en cas de doute sur la négativité

Dyspepsie chronique avec gastroscopie normale

Patient devant avoir une intervention bariatrique, isolant une partie de l'estomac

Traitement au long cours (au moins 6 mois) par IPP

Purpura thrombopénique immunologique de l'adulte

Anémie ferriprive sans cause retrouvée ou résistante à un traitement oral par fer

Carence en vitamine B12 sans cause retrouvée

Traitement d'éradication de l'Hp



TRAITEMENT INITIAL EMPIRIQUE

sans culture ou PCR préalable

Première ligne :

- PYLERA (3 gel 4/j) + **oméprazole** 20 mg x 2/j pendant 10 jours

ou

- Quadrithérapie « concomittante » : Amox 1 g x 3/j (ou 50 mg/kg/j) + Clari 500 mg x 2/j + métronidazole 500mg x 2/j + **rabéprazole** à 20 mg x 2/j ou **ésoméprazole** à 40 mg x 2/j pendant 14 jours

Deuxième ligne : Utilisation de la combinaison non utilisée en ligne 1

Troisième ligne : Traitement orienté en fonction des résultats de la culture ou de la PCR (en ne tenant compte que des résistances à la clarithromycine et aux quinolones)

Traitement d'éradication de l'Hp



TRAITEMENT ORIENTÉ

orienté en fonction des résultats de la culture ou de la PCR (en ne tenant compte que des résistances à la clarithromycine et aux quinolones)

Première ligne :

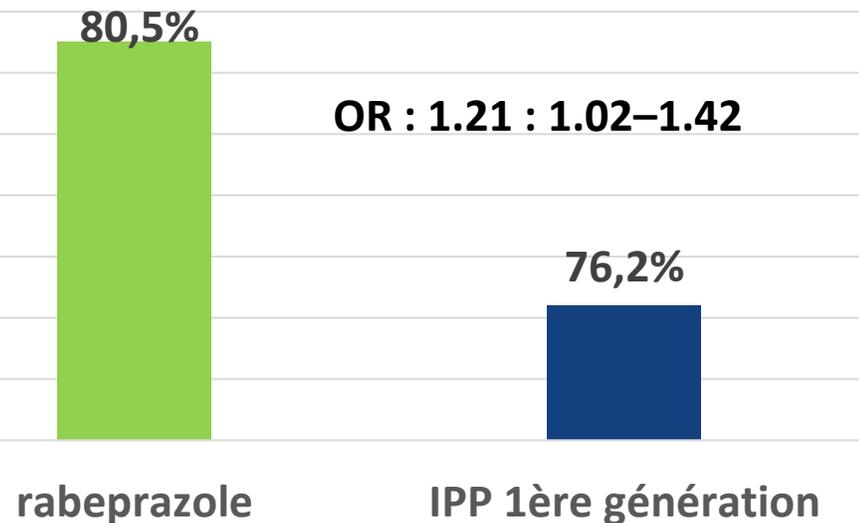
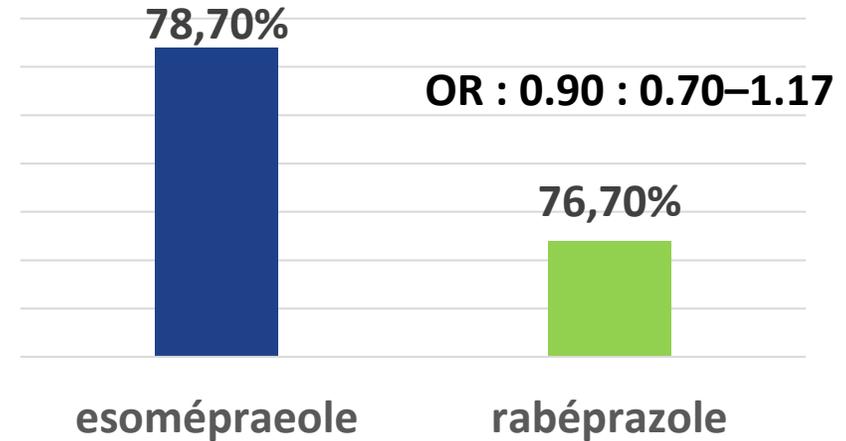
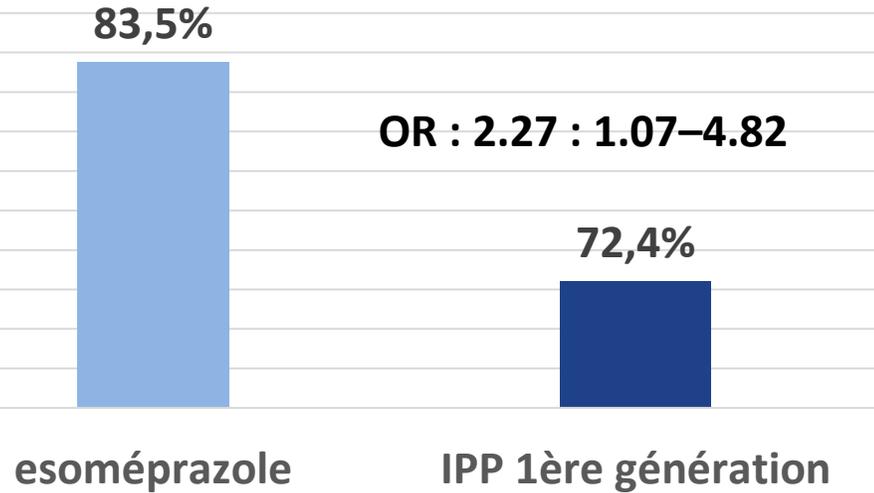
- Souche Clari S : amoxicilline (Amox) 1 g x 3/j (ou 50 mg/kg/j) + clarithromycine (Clari) 500 mg x 2/j + **rabéprazole** à 20 mg x 2/j ou **ésoméprazole** à 40 mg x 2/j pendant 14 jours
- Souche Clari R et quinolone ou lévofloxacine S : Amox 1 g 3/j (ou 50 mg/kg/j) + lévofloxacine 500 mg 2/j + **rabéprazole** à 20 mg x 2/j ou **ésoméprazole** à 40 mg x 2/j pendant 14 jours
- Souche Clari R et quinolone ou lévofloxacine R : traitement de seconde ligne

Deuxième ligne : PYLERA (3 gel x 4/j) + **oméprazole** 20 mg x 2/j pendant 10 jours

Troisième ligne : recours à une nouvelle endoscopie pour nouvelle culture ou PCR pour initier un traitement orienté en fonction des résultats de la culture ou de la PCR.

- Souche Clari S : Amox 1 g x 3/j (ou 50 mg/kg/j) + Clari 500 mg x 2/j + **rabéprazole** à 20 mg x 2/j ou **ésoméprazole** à 40 mg x 2/j pendant 14 jours
- Souche Clari R et quinolone ou lévofloxacine S : Amox 1 g x3/j (ou 50 mg/kg/j) + lévofloxacine 500 mg x 2/J + **rabéprazole** à 20 mg x2/j ou **ésoméprazole** à 40 mg x 2/j pendant 14 jours
- Souche Clari R et quinolone ou lévofloxacine R : recours à la RCP GEFH

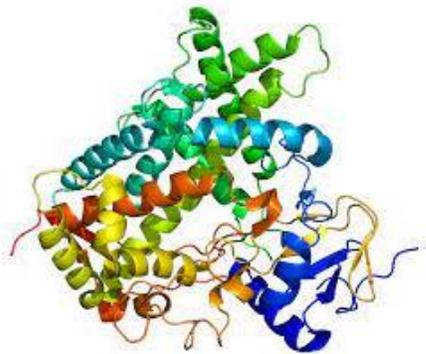
Taux d'éradication de l'Hp en fonction de l'IPP



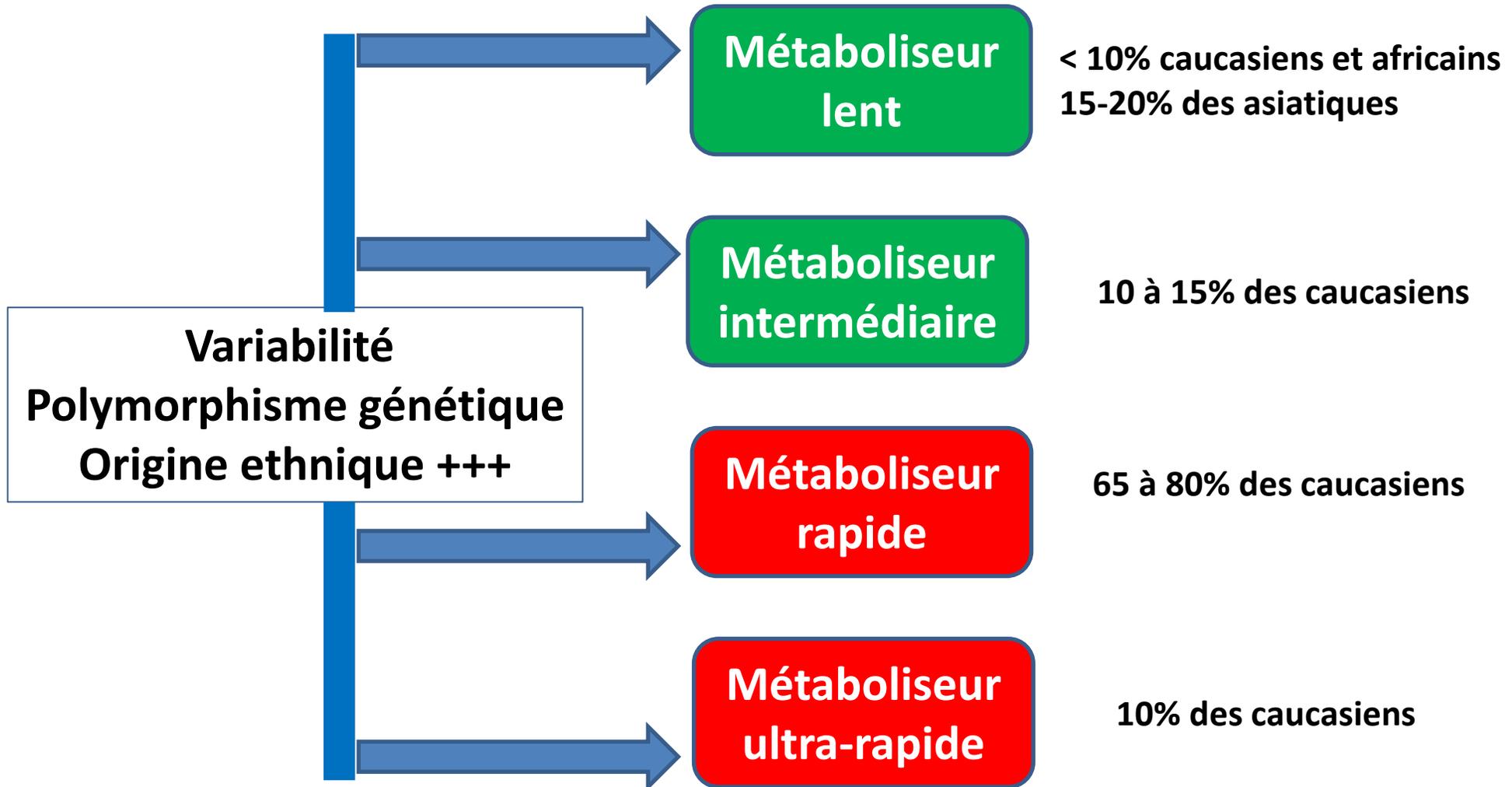
IPP de première génération
oméprazole – pantoprazole – lansoprazole

IPP de seconde génération
ésoméprazole - rabéprazole

Répartition du polymorphisme génétique du CYT P450 2C19



CYT P450 2C19

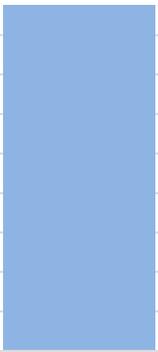


Taux d'éradication de l'Hp en fonction de l'IPP



IPP de première génération : oméprazole – pantoprazole - lansoprazole

83,5%



esomeprazole

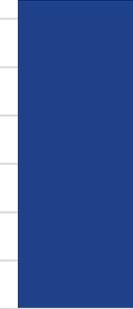
OR : 2.27 : 1.07–4.82

72,4%



IPP 1ère génération

78,70%



esomeprazole

OR : 0.90 : 0.70–1.17

76,70%



rabeprazole

80,5%



rabeprazole

OR : 1.21 : 1.02–1.42

76,2%



IPP 1ère génération

Chez les métaboliseurs lents

IPP 2^{ème} versus 1^{ère} génération : OR : 0,91 ; IC 95% : 0,41-1,98

Chez les métaboliseurs rapides

IPP 2^{ème} versus 1^{ère} génération : OR = 1.37, IC 95% : 1,02– 1,84
(84,3% vs 79%)

Bon usage des IPP = première barrière à la iatrogénie

Respect des indications

Evaluer la balance
bénéfice/risque

Connaissance des effets
secondaires pour

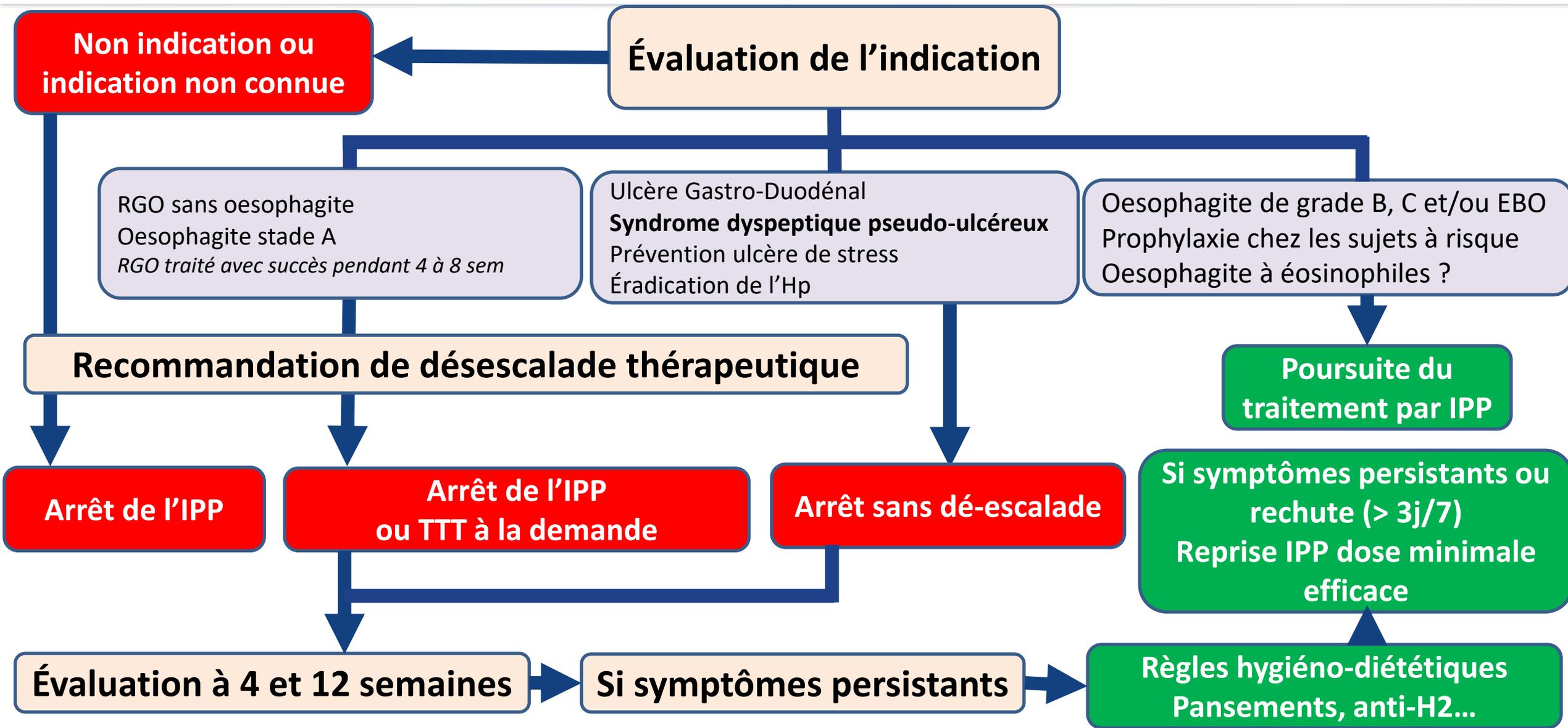
- les prévenir
- les détecter
- les prendre en charge précocement

Bon usage

Reconsidération du
traitement à chaque
prescription

Adaptation de la
posologie à la dose
minimale efficace

Bon usage des IPP = proposition d'algorithme



IPP et grossesse



Rapport du CRAT – Dernière mise à jour le 09 juillet 2020

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées aux IPP sont très nombreuses et **RASSURANTES**
Le CRAT considère qu'il n'y a **pas d'association établie entre un effet malformatif et/ou foetotoxique particulier** et l'exposition concernée.

Il est important de rassurer concernant l'innocuité des IPP chez les femmes enceintes ou allaitantes

	En prévision d'une grossesse	Traiter une femme enceinte	Découverte d'une grossesse sous traitement	allaitement
ésoméprazole			RASSURER et poursuivre	
lansoprazole				éso ou oméprazole
oméprazole				
pantoprazole	oméprazole lansoprazole ésoméprazole		RASSURER et changer	ésoméprazole ou oméprazole
rabéprazole				

IPP et cirrhose



Les IPP au long cours ne diminuent pas l'incidence des hémorragies liées à l'hypertension portale chez les malades cirrhotiques

A prescrire chez le cirrhotique selon les indications reconnues

	Cirrhose CHILD-PUGH A et B	Cirrhose CHILD-PUGH C
ésoméprazole	Dose standard (40mg)	½ dose (20mg)
oméprazole	Dose standard (20mg)	A EVITER
rabéprazole	½ dose (10mg)	DÉCONSEILLÉ
lansoprazole	DÉCONSEILLÉ	
pantoprazole		

**Effets secondaires
à niveau de preuve plus élevé**

Effets secondaires rapportés aux IPP

Liés à l'hypochlorydrie induite

Effet rebond acide

Pneumopathie infectieuse

Infections gastro-intestinales

Pullulation bactérienne du grêle

Infection spontanée du liquide d'ascite

Adénocarcinome gastrique / tumeur carcinoïde

Ostéoporose avec augmentation du risque de fracture osseuse

Encéphalopathie hépatique

Interactions médicamenteuses

hypomagnésémie

Carence en fer - Carence en vitamine B12

Dysbiose (MICI, diabète...)

Non liés à l'hypochlorydrie

Pneumopathies infectieuses

Réactions allergiques

Colites microscopiques

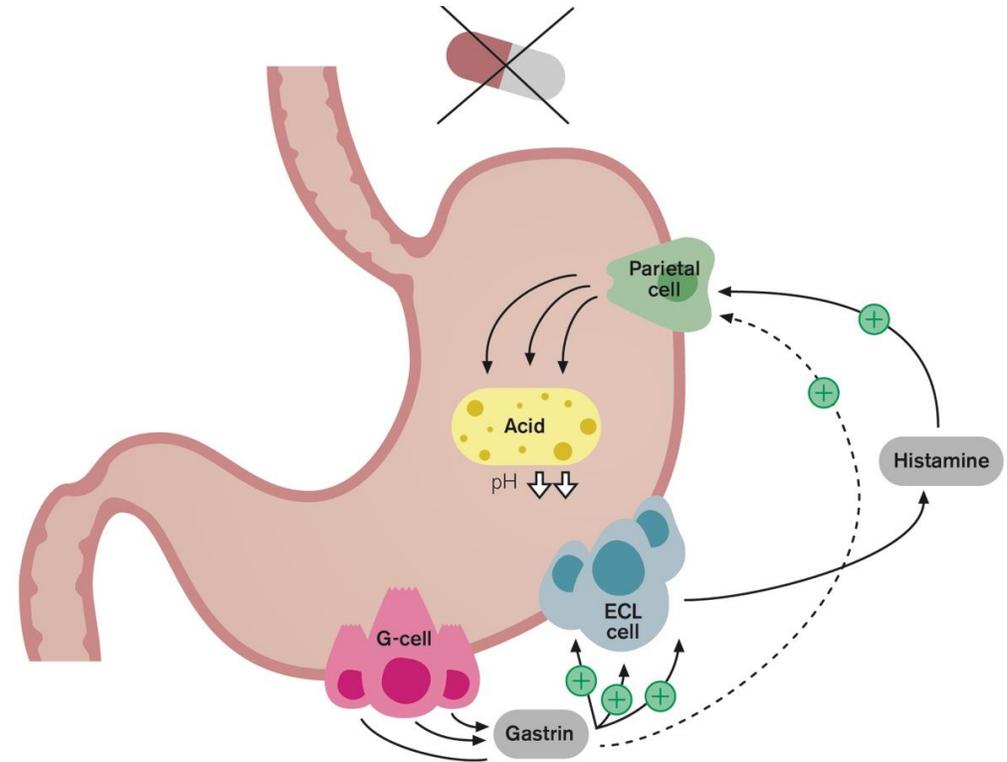
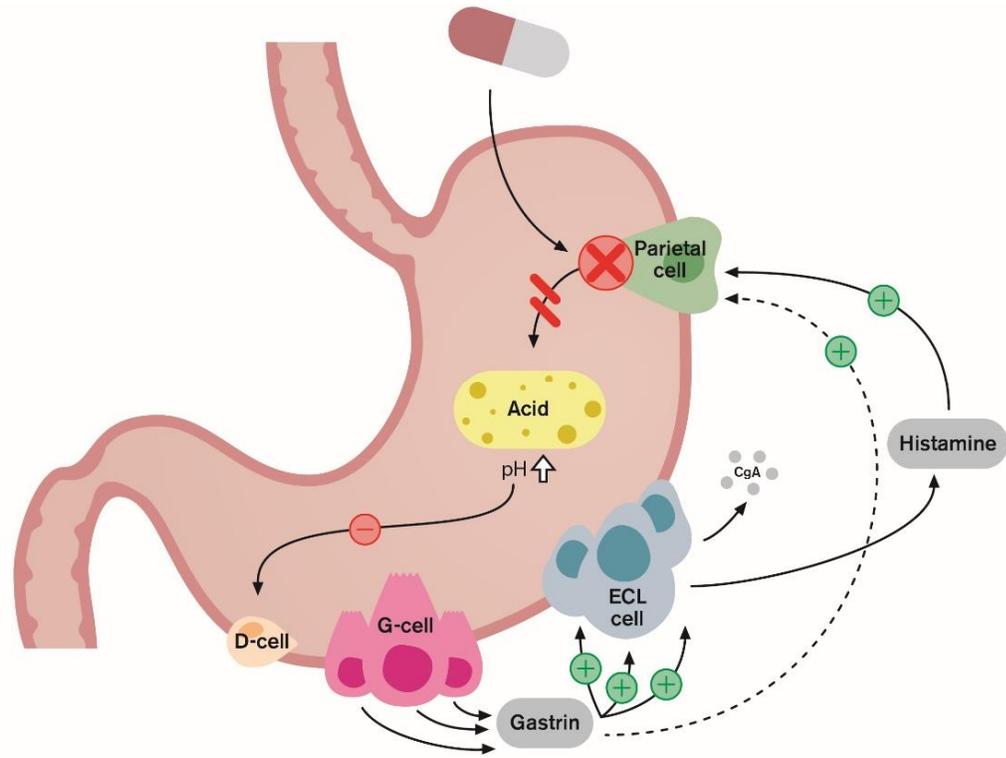
Néphrite interstitielle

Insuffisance rénale aigüe / chronique

Démence

Interactions médicamenteuses (clopidogrel)

Effet rebond acide : physiopathologie



Effet rebond acide

= Augmentation de la sécrétion acide à l'arrêt des IPP au-dessus des niveaux de prétraitement, pouvant contribuer à la dépendance au traitement
Proportionnelle à l'hypergastrinémie induite par l'hypochlorydrie

- Bien démontré chez le sujet sain (44% de sujets symptomatiques à l'arrêt de l'IPP)

Kim et al. Gastroenterol Rep. 2018

- Apparition possible dès quelques semaines de traitement (8 semaines ?)
- Non constaté pour durée courte de traitement de 4 ou 5 jours (ttt à la demande)

Hunfeld et al. Aliment Pharmacol Ther 2006

- Durée de 8 à 26 semaines après arrêt de l'IPP

Fossmark et al. Aliment Pharmacol Ther 2005

- Proportionnel à la durée du traitement, à la dose et au niveau de la suppression acide
- Plus important chez les patients Hp négatifs / Hp positifs

Hunfeld et al. Aliment Pharmacol Ther 2006

Effet rebond acide



= Augmentation de la sécrétion acide à l'arrêt des IPP au-dessus des niveaux de prétraitement, pouvant contribuer à la dépendance au traitement
Proportionnelle à l'hypergastrinémie induite par l'hypochlorydrie

- Informer le patient – former les médecins
- Privilégier les traitements « à la demande »
- OU prise d'IPP 1 jour sur 2 (baisse hypergastrinémie)
- En cas de traitement prolongé (8 semaines et plus ?), 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

Infections digestives

- Acidité gastrique : rôle important de barrière naturelle à la colonisation bactérienne du tube digestif haut
- La **SEULE étude contrôlée, randomisée versus placebo (pantoprazole 40)**, menée sur une période de 3 ans (17 598 malades) n'a retrouvé qu'un **seul sur-risque dans le groupe de sujets sous IPP : infection digestive.**
OR : 1.33; 95% IC, (1.01–1.75)
Moayyedi P et al. Gastroenterology 2019
- Risque « durée-dépendante » : plus élevé au cours des **traitements par IPP de plus de 12 mois.**

**Colite à
Clostridium difficile**

OR 2,9 ; IC 95% : 2,4-3,4

Dial et al. JAMA 2005

**Infection intestinale à
Salmonella et
*Campylobacter***

Leonrad et al. Am J Gastroenterol 2007

Pullulation bactérienne
(estomac, duodénum intestin
grêle)

OR 16 ; IC 95% : 4,80-53

Lombardo et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2010

Colite microscopique

- Diarrhée souvent chronique, coloscopie normale, diagnostic histologique
- 2 types : colite lymphocytaire et colite collagène
- Réaction immunitaire inappropriée dirigée contre un agent intra-luminal et survenant sur un terrain génétique prédisposé
- Associée à une cause médicamenteuse dans plus d'1/3 des cas

Review Article

European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology (UEG) and European Microscopic Colitis Group (EMCG) statements and recommendations

Stephan Miehlke^{1,2}, Danila Guagnozzi^{3,4,5,6}, Yamile Zabana^{6,7}, Gian E Tontini⁸, Anne-Marie Kanstrup Fiehn⁹, Signe Wildt^{10,11}, Johan Bohr¹², Ole Bonderup¹³, Gerd Bouma¹⁴, Mauro D'Amato¹⁵, Peter Johan Heiberg Engel¹⁶, Fernando Fernandez-Banares^{6,7}, Gilles Macaigne¹⁷, Henrik Hjortswang^{18,19}, Elisabeth Hultgren-Hörnquist²⁰, Anastasios Koulaouzidis²¹, Jouzas Kupcinkas²², Stefania Landolfi²³, Giovanni Latella²⁴, Alfredo Lucendo²⁵, Ivan Lyutakov²⁶, Ahmed Madisch²⁷, Fernando Magro²⁸, Wojciech Marlicz²⁹, Emese Mihaly³⁰, Lars Kristian Munck^{10,11}, Ann-Elisabeth Ostvik^{31,32}, Árpád V Patai^{33,34}, Plamen Penchev²⁶, Karolina Skonieczna-Zydecka³⁵, Bas Verhaegh³⁶ and Andreas Münch^{18,19}

UNITED EUROPEAN
GASTROENTEROLOGY
ueg journal

United European Gastroenterology
Journal
0(0): 1–28
! Author(s) 2020

Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/2050640620951905
journals.sagepub.com/home/ueg


Statement : *L'utilisation chronique ou fréquente d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) est associée à un risque accru de CM.*

Colite microscopique



Critères chronologiques

- Délai entre introduction du médicament et apparition de la diarrhée en moyenne de 4 à 8 semaines (4 mois max)
- A l'arrêt du médicament
 - Amélioration clinique en quelques jours
 - Normalisation histologique en quelques semaines
- Test de ré-introduction éventuel (+)

Tous les IPP sont concernés

lansoprazole : principal IPP concerné

Pas d'effet classe

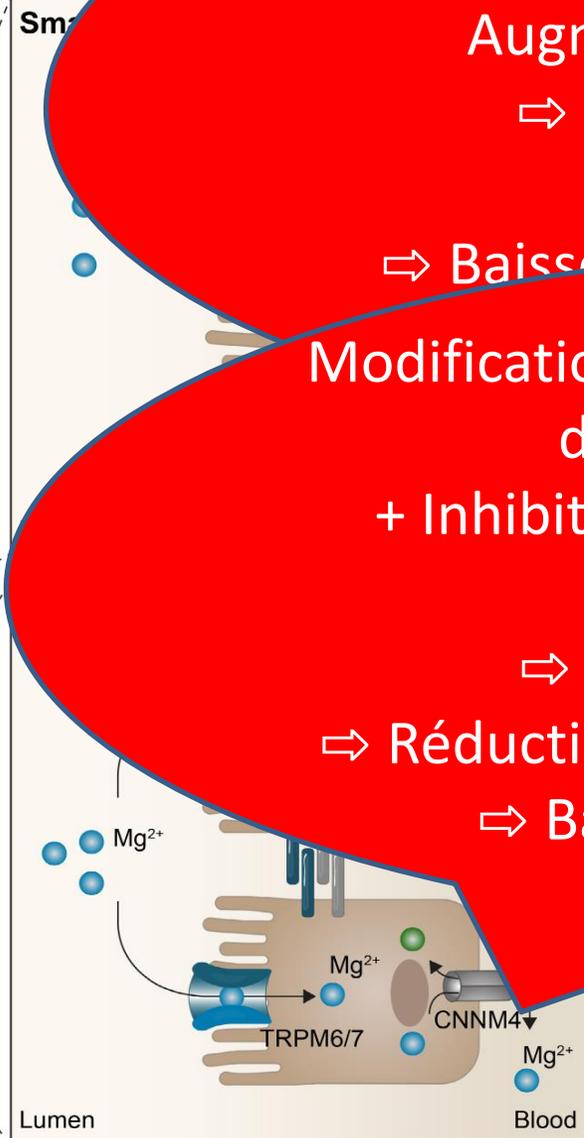
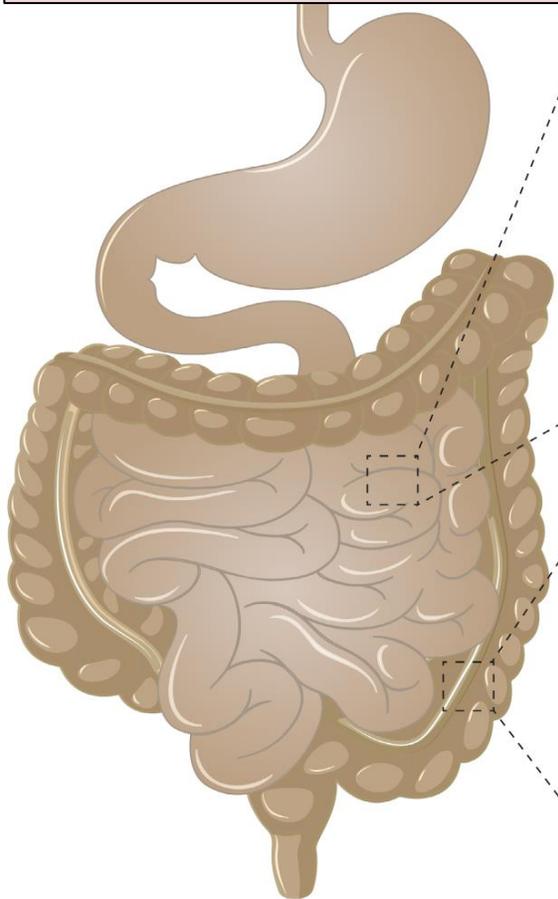
Pas de CI à essayer un autre IPP

En cas de colite microscopique : tout médicament (IPP) introduit au cours des 4 mois précédant le début de la diarrhée doit être suspecté

Hypomagnésémie

2 voies de régulation du Mg^{2+}

- l'absorption intestinale
- L'excrétion urinaire



Réduction de l'absorption

Augmentation du pH intra-luminal

⇒ Diminution solubilité du Mg

⇒ Baisse absorption Mg de 31%, 71% et 69%

Modification de la composition et la diversité
du microbiome intestinal.

+ Inhibition des pompes H^+ , K^+ -ATPases
coliques (cHK, ATP12A)

⇒ Augmentation pH colique.

⇒ Réduction de l'activité des canaux TRPM6

⇒ Baisse absorption Mg de 40%

...ité par
...eurs de la
(melastatine)

Hypomagnésémie

- Incidence de cette association sous-estimée (< 1/10 000)
- Plus fréquente chez le sujet âgé avec co-médication (hypomagnésémiants)
- Risque d'hypomagnésémie
 - dose dépendant (OR 2.13; 95% CI 1.26–3.59 pour dose élevée)

Srinutta T et al. Medicine 2019

- durée dépendant (OR 2.99; 95% CI 1.73–5.15 quand durée > 6 mois)

Gau et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012

- **Effet de classe commun à tous les IPP (omeprazole et esoméprazole +++)**

**Quand y
penser ?**



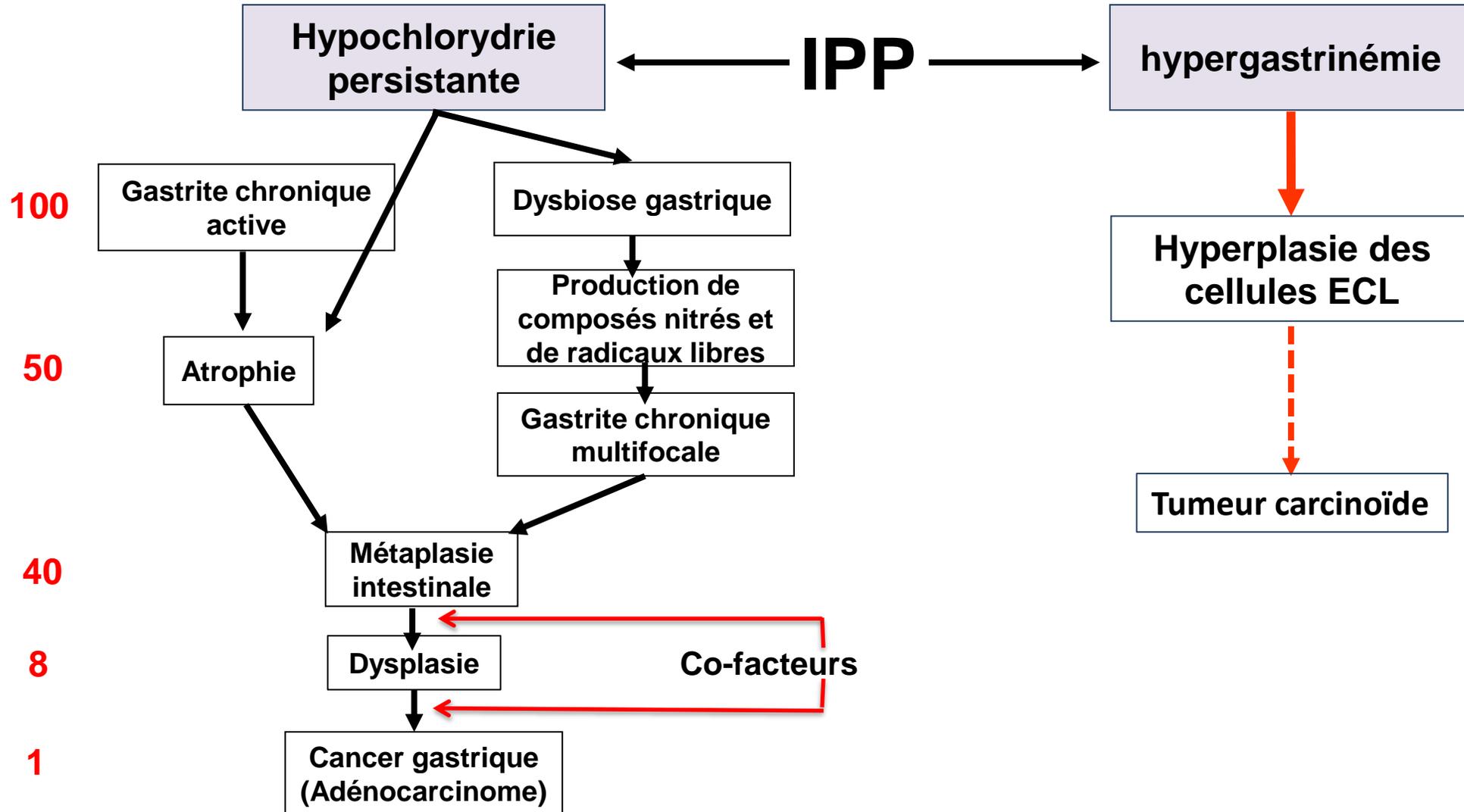
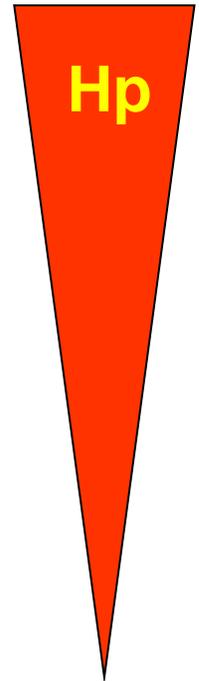
Paresthésies, signe de Trousseau, signe de Chovstek, crampes musculaires, tremblements...arythmie, hypokaliémie, vomissements

Hypomagnésémie



- 1°) Éviter les traitements par IPP à fortes doses sur le long terme
- 2°) Contrôle annuel de la magnésémie et plus particulièrement chez les sujets âgés de plus de 65 ans et/ou sous traitement hypomagnésémiant (digoxine, diurétiques)
- 3°) En cas d'hypomagnésémie, il est souvent nécessaire de stopper l'IPP en le remplaçant éventuellement par un antiH2
- 4°) L'utilisation ultérieure d'un IPP n'est pas CI en association avec une supplémentation orale en magnésium.
- 5°) Intérêt des fibres alimentaires, notamment inuline pour acidifier la lumière colique (*chicorée, l'agave, l'ail, l'asperge, l'artichaut ou le topinambour*)

Adénocarcinome/ Tumeur Neuro-endocrine gastrique : Physiopathologie



Cancer gastrique



- **Risque potentiel des IPP d'être à l'origine d'un retard diagnostique de gastrique en cas de traitement empirique de symptômes non spécifiques.**
- Augmentation du RR de développer un adénocarcinome gastrique
 - En cas d'infection par *Helicobacter pylori* (Hp)
 - En cas d'atrophie glandulaire et de métaplasie intestinale
 - **En cas de traitement au long cours par IPP associé à l'Hp**

Brusselaers N et al. BMJ Open. 2017

Avant d'instituer un traitement par IPP au long cours :

- Recherche et éradication de l'Hp en cas de présence
 - Évaluation de la gastrite (atrophie glandulaire, métaplasie intestinale +++)
- afin d'adapter le surveillance**

En cas de traitement par IPP sans infection par Hp ?

Cancer gastrique

- **Etude de population d'Hong Kong (2003-2012)**
- Comparaison RR de K gastrique chez sujets sous IPP sans et avec Hp
- RR cancer gastrique : 2.44, 95% IC 1.42 – 4.20
- IPP > 3 ans : RR 8.34, 95% IC 2.02 – 34.41
- **IPP et éradication Hp = RR 2.81, 95% IC 1.68 – 4.43**
- Eradication Hp sans IPP : RR 0.29, 95% IC 0.21 – 0.39)

Cheung KS et al. Gut 2017

- **Etude de population suédoise (2005-2012)**
- Durée d'IPP > 6 mois
- RR cancer gastrique : 3.38, 95% IC 3.23 - 3.53
- RR chez sujet < 40 ans : 25.30, 95% IC 16.67 – 36.80
- **Augmentation du RR trouvé pour toutes les indications, sans ou avec FDR de cancer (ulcère, Hp)**
 - **Sans infection par Hp : SIR 2.73 (2.58-2.88)**
 - **Avec infection par Hp : SIR 11.67 (10.53-12.87)**
 - RGO : SIR 3.04 (2.80-3.31)
 - Préventif sous aspirine : SIR 1.93 (1.70-2.18)

Brusselaers N et al. BMJ 2017

- **Étude de population sud coréenne (2002-2013)**
- Durée médiane de suivi 4.3 ans
- RR Cancer gastrique IPP > 30 jours versus pas d'IPP : 2.37, 95% CI 1.56 to 3.68, p=0.001.
- Augmentation d'incidence parallèle à la durée de prise de l'IPP.
- **IPP (à partir de 180 jours de ttt) et éradication de l'Hp vs pas d'IPP : OR 2.22, 95% CI 1.05 to 4.67, p=0.036**

Seung et al. Gut 2021

**Effets secondaires
à niveau de preuve faible
et très faible**

Effets secondaires rapportés aux IPP

Liés à l'hypochlorydrie induite

Effet rebond acide

Pneumopathie infectieuse

Infections gastro-intestinales

Pullulation bactérienne du grêle

Infection spontanée du liquide d'ascite

Adénocarcinome gastrique / tumeur carcinoïde

Ostéoporose avec augmentation du risque de fracture osseuse

Encéphalopathie hépatique

Interactions médicamenteuses

hypomagnésémie

Carence en fer - Carence en vitamine B12

Dysbiose (MICI, diabète...)

Non liés à l'hypochlorydrie

Pneumopathies infectieuses

Réactions allergiques

Colites microscopiques

Néphrite interstitielle

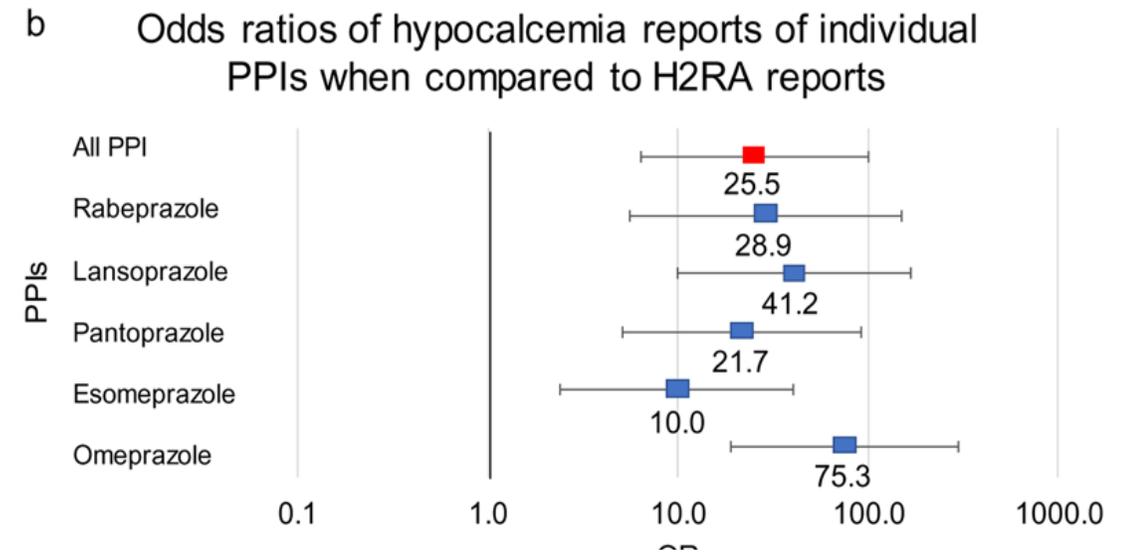
Insuffisance rénale aigüe / chronique

Démence

Interactions médicamenteuses (clopidogrel)

Hyponatrémie

- Études cas-contrôle, de cohortes rétrospectives...
- A l'origine de nombreux biais :
« Plus de comorbidités et de polymédications chez les malades sous IPP hospitalisés pour hyponatrémie que chez ceux sans IPP »
- Survient au cours de la **première semaine de traitement**
OR : 6.87; 95% IC (4.83–9.86)
- **Diminution progressive du risque** par la suite
À 5 semaines : OR : 1.64 ; 95% IC (0.96–2.75)
- Mécanisme mal connu : **Probable SIADH**

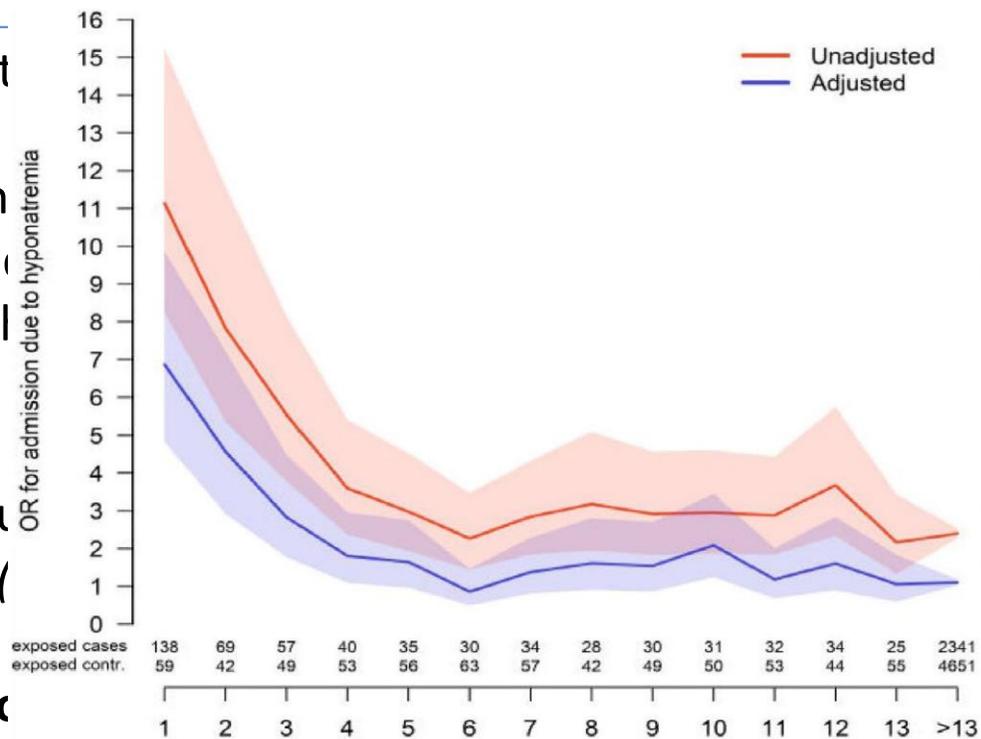


Makunts et al. Scientific Reports 2019

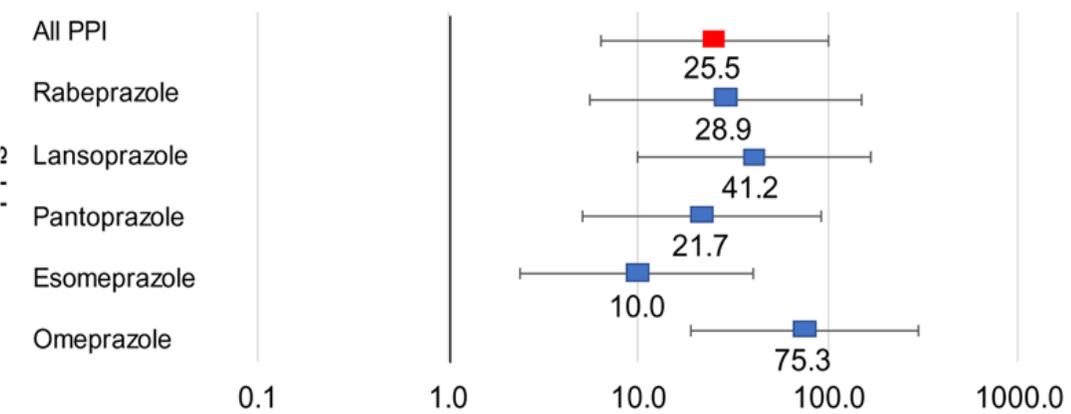
Hyponatrémie



- Études cas-cont
- A l'origine de n
« Plus de comorbi
malades sous IPP l
ceux sans IPP »
- Survient au cou
OR : 6.87; 95% IC (
- Diminution pr
À 5 semaines :OR



Odds ratios of hypocalcemia reports of individual PPIs when compared to H2RA reports

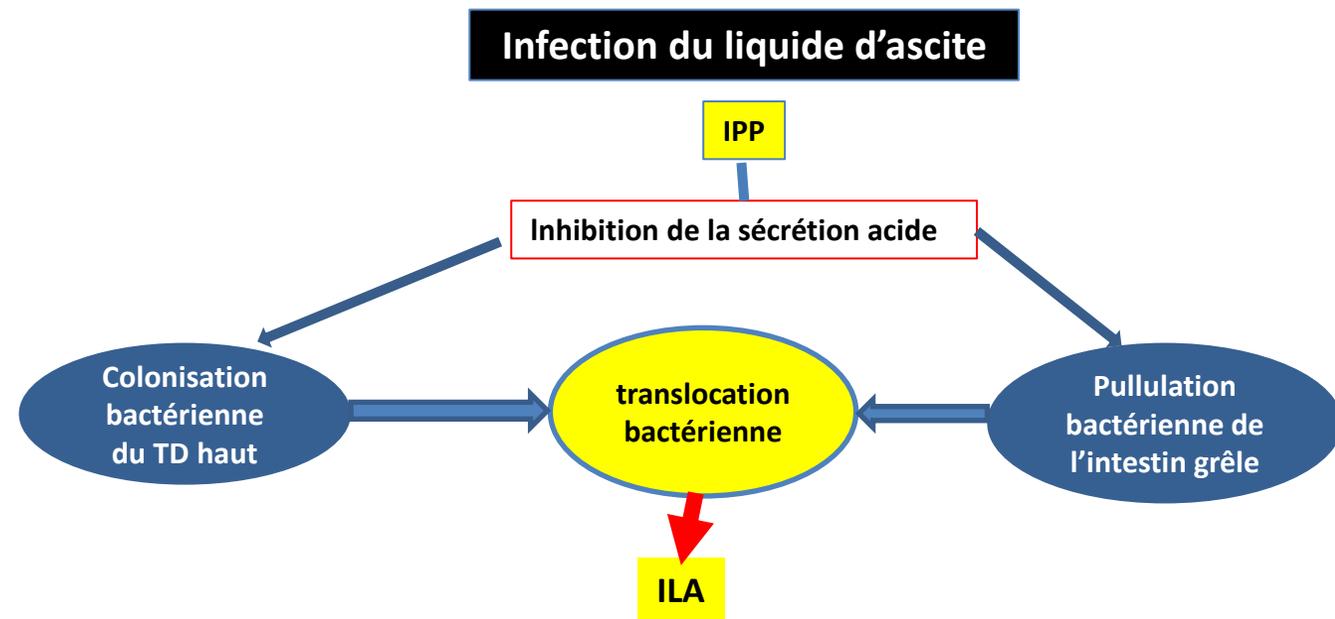
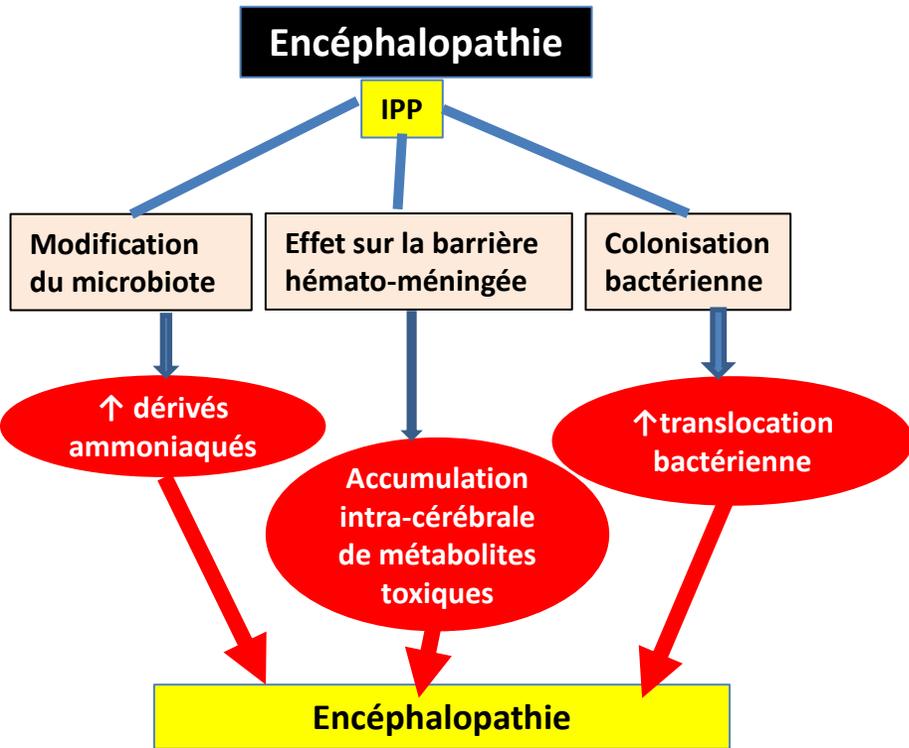


En cas d'hyponatrémie, une origine iatrogène liée à un IPP ne peut être retenue qu'en cas d'introduction récente de l'IPP (4 premières semaines)

Chez les sujets à risque d'hypoNA, peut être éviter la prescription d'oméprazole ou de lansoprazole

IPP et cirrhose

Les IPP au long cours ne diminuent pas l'incidence des hémorragies chez les malades cirrhotiques avec HTP



Augmentation du risque d'infection spontanée du liquide d'ascite par les IPP : dose et durée dépendants

- Association indépendante 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*

• Etudes cas-contrôles chez les malades cirrhotiques
consommation d'IPP = **FDR indépendant de survenue d'encéphalopathie, sur-risque dose-dépendant**

- OR 1,41 ; IC 95% 1,09-1,84 pour un traitement de 1 à 4 mois
- OR 3,01 ; IC 95% 1,78-5,10 pour un traitement de 12 mois.

Tsai et al. Gastroenterology 2017

IPP et cirrhose

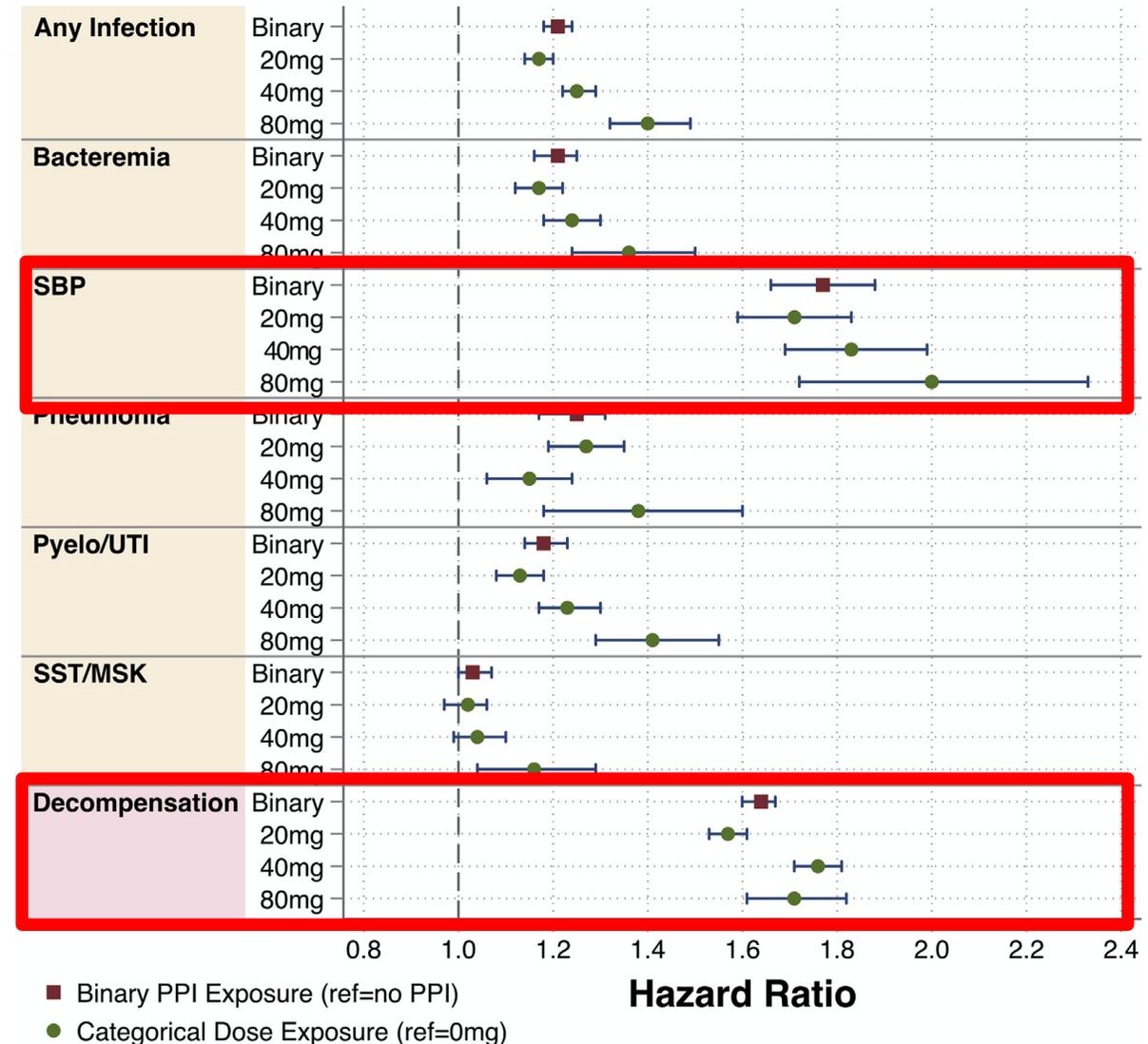
Cohorte rétrospective « VOCAL » - 76 251 Vétérans américains avec cirrhose compensée – suivi de 5 ans

- 24 607 sans IPP
- 23 628 sous IPP à l'inclusion
- 28 016 sous IPP au cours du suivi

Malades sous IPP: **↑ risque de décompensation de 64 %**
 HR 1,64, IC 95 %, 1,61-1,68, $p < 0,001$
↑ risque d'ILA de 77 %
 HR 1,77, IC 95 %, 1,66-1,88, $p < 0,001$

Malades hospitalisés sous IPP sans hémorragie digestive
↑ risque de décès de cause hépatique
 HR 1,23, IC 95 %, 1,19-1,28, $p < 0,001$

Malades hospitalisés sous IPP pour HD ulcéreuse :
↓ risque de décès hépatique (– 13 %)
et non hépatique (– 17 %).



IPP et cirrhose

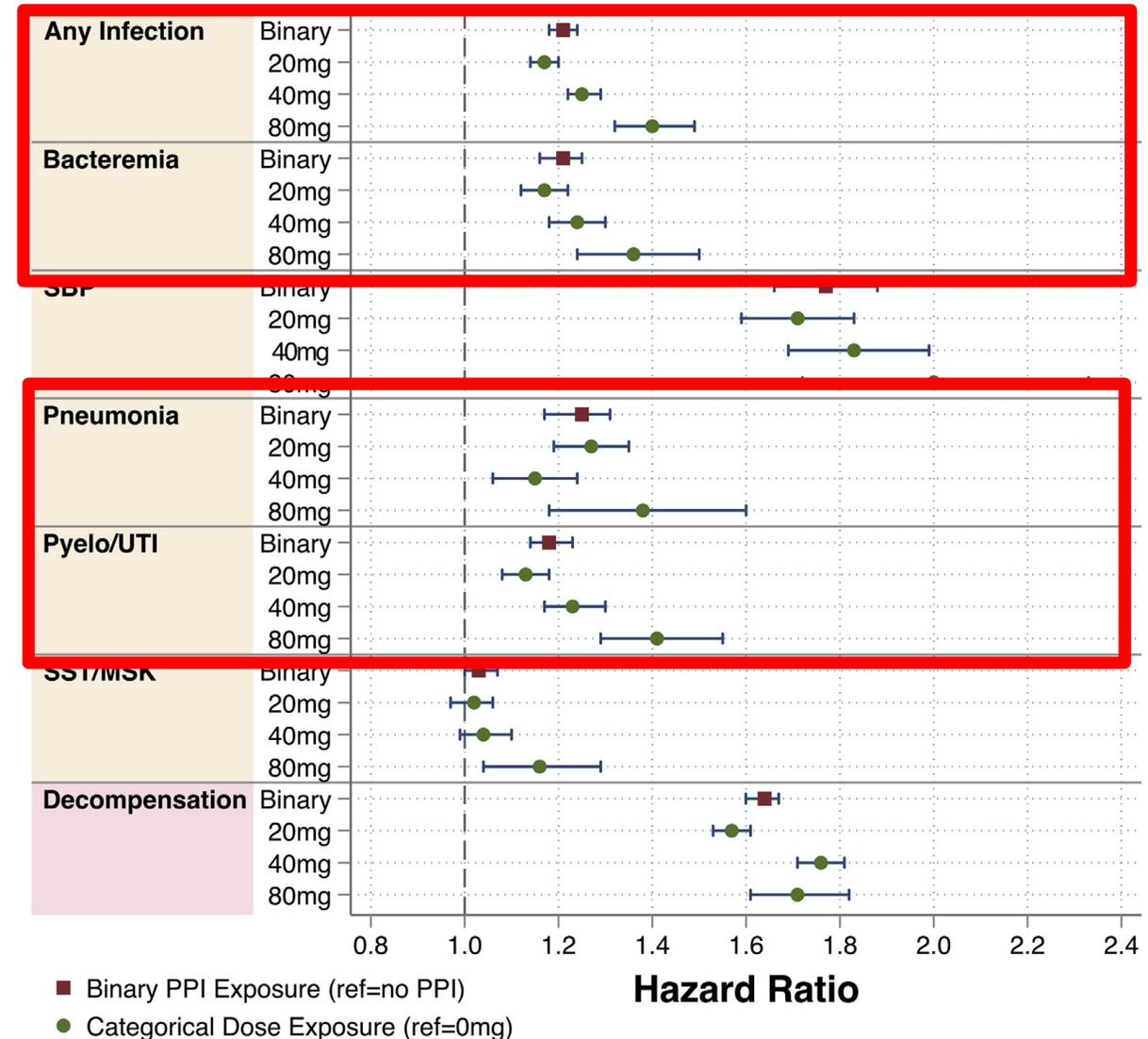
Cohorte rétrospective « VOCAL » - 76 251 Vétérans américains avec cirrhose compensée – suivi de 5 ans

- 24 607 sans IPP
- 23 628 sous IPP à l'inclusion
- 28 016 sous IPP au cours du suivi

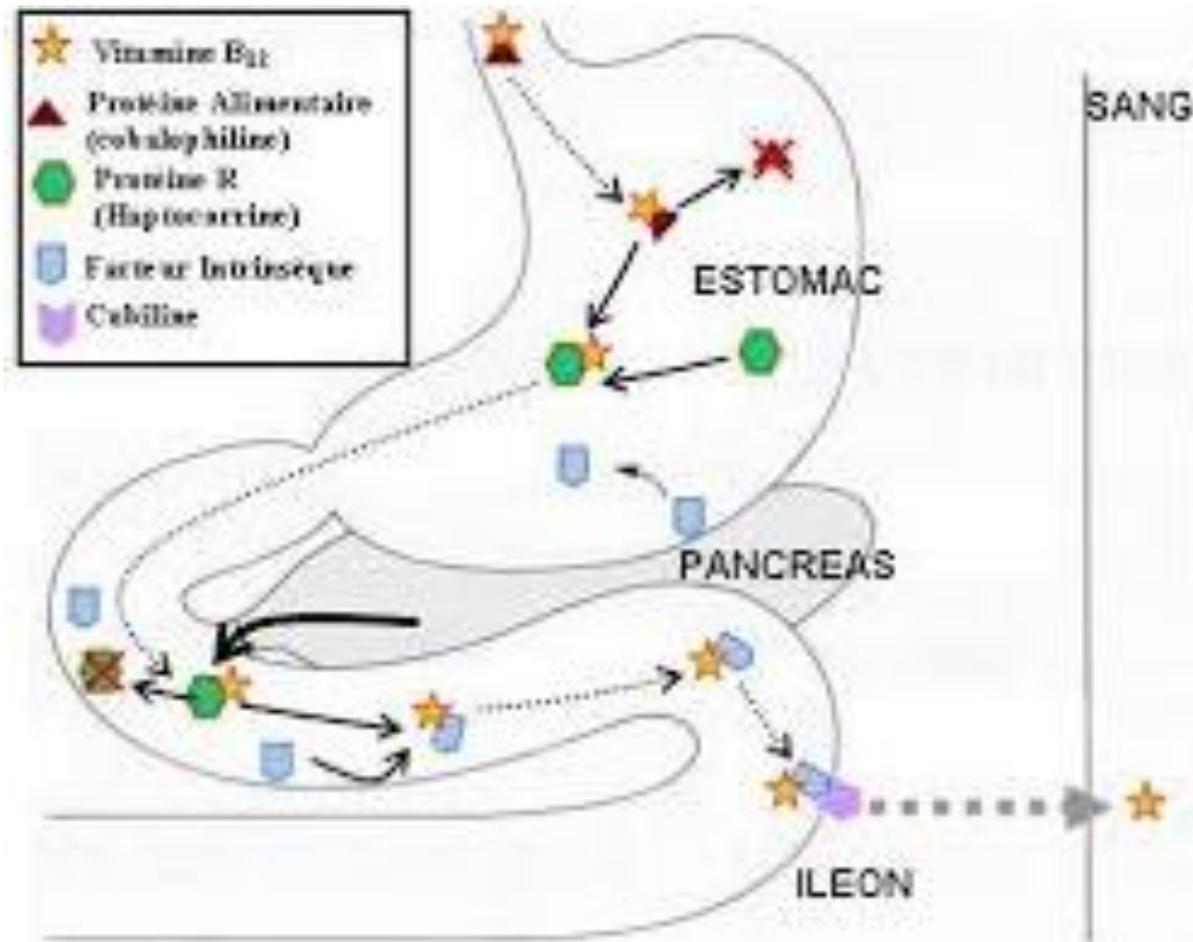
Malades sous IPP: **↑ risque de décompensation de 64 %**
HR 1,64, IC 95 %, 1,61-1,68, $p < 0,001$
↑ risque d'ILA de 77 %
HR 1,77, IC 95 %, 1,66-1,88, $p < 0,001$

Malades hospitalisés sous IPP sans hémorragie digestive
↑ risque de décès de cause hépatique
HR 1,23, IC 95 %, 1,19-1,28, $p < 0,001$

Malades hospitalisés sous IPP pour HD :
↓ risque de décès hépatique (– 13 %)
et non hépatique (– 17 %).



Carence vitamine B12 : rappel physiologique



- Acidité + pepsinogène : scinde la vit B12 de ses protéines alimentaires
- Liaison de la Vit B12 à l'haptocorrine (protéine porteuse la protégeant de l'acidité gastrique)
- Destruction de l'haptocorrine dans le duodénum par les enzymes pancréatiques et libération de la vitamine B12
- Liaison au FI sécrété par les cellules gastriques
Protection de la vit B12 du catabolisme bactérien iléal.
- Progression de ce complexe jusqu'au site d'absorption de la vitamine B12
- Absorption de la vitamine B12 au niveau iléal après séparation avec le FI

Carence vitamine B12



- Causée par la non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses, secondaire à l'hypochlorydrie induite par les IPP
- +/- pullulation bactérienne induite par l'hypochlorydrie
- Risque de carence en vitamine B12 associé
 - à la durée et à la dose du traitement par IPP,
 - à l'infection par *Helicobacter pylori*,
 - à la gastrite atrophique.

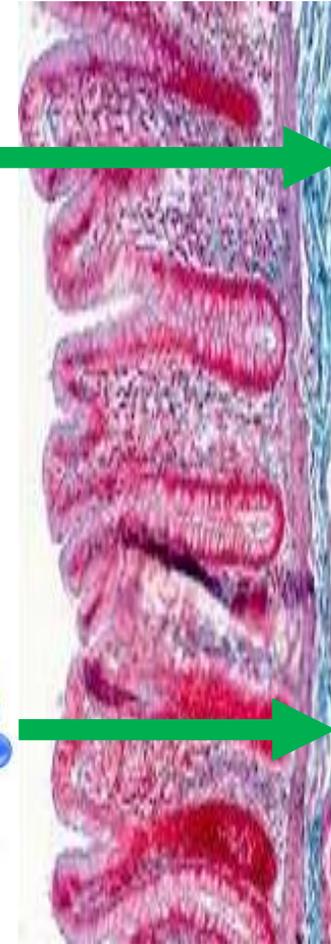
1°) Doser la vitamine B12 en cas de prise au long cours d'IPP au moindre doute de carence, particulièrement en cas de troubles neurologiques, cognitifs ou hématologiques.

2°) Pas de recommandation concernant le dépistage systématique de la carence en vitamine B12 chez le sujet sous IPP au long cours.

Carence en fer : rappel physiologique



Fer héminique



15 à 35%
fer ingéré
absorbé

Absorption duodéno-jéjunale proximale



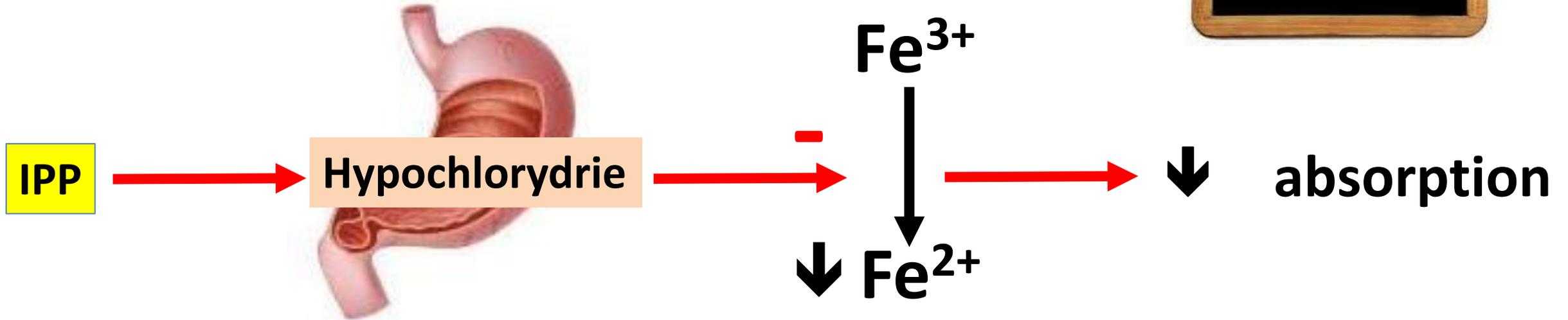
Fer non héminique



1 à 20%
fer ingéré
absorbé

Carence en fer

- L'acidité gastrique dissocie le **fer non hémique** de ses complexes alimentaires en **fer ferrique** en **fer ferreux** soluble et absorbable.



Rôle de l'hypochlorhydrie induite par les IPP dans la carence martiale par malabsorption controversé

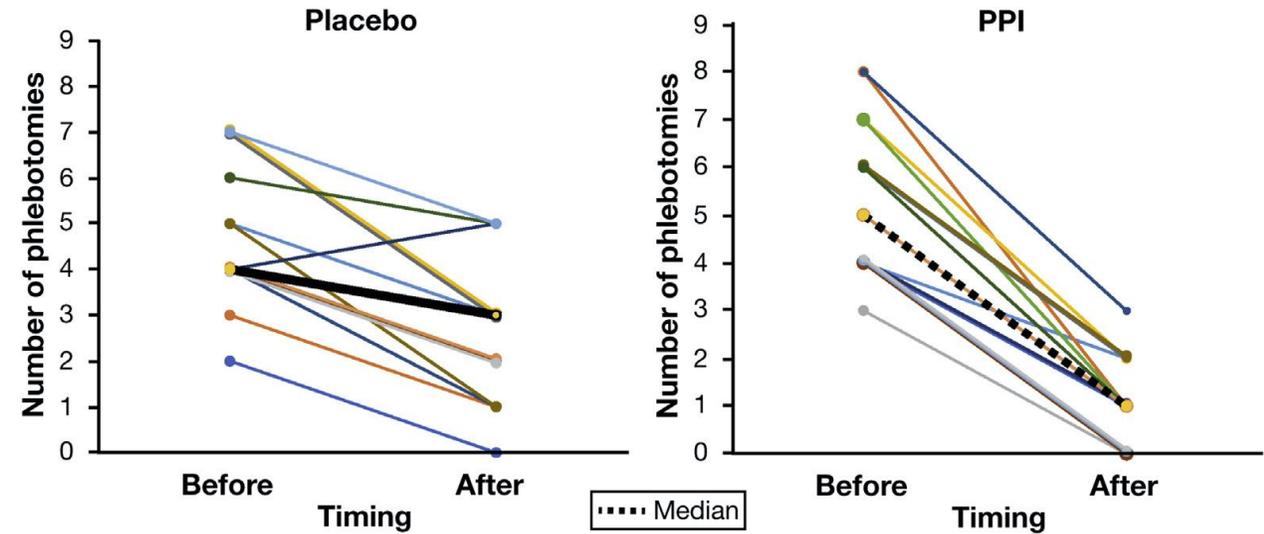
- **Pas de répercussion chez le sujet avec apports alimentaires et réserves martiales normaux**, l'organisme adaptant les pertes à l'absorption
- Conséquences chez des sujets potentiellement carencés ou ayant des apports alimentaires en fer bas.

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.

IPP et surcharge en fer d'origine génétique

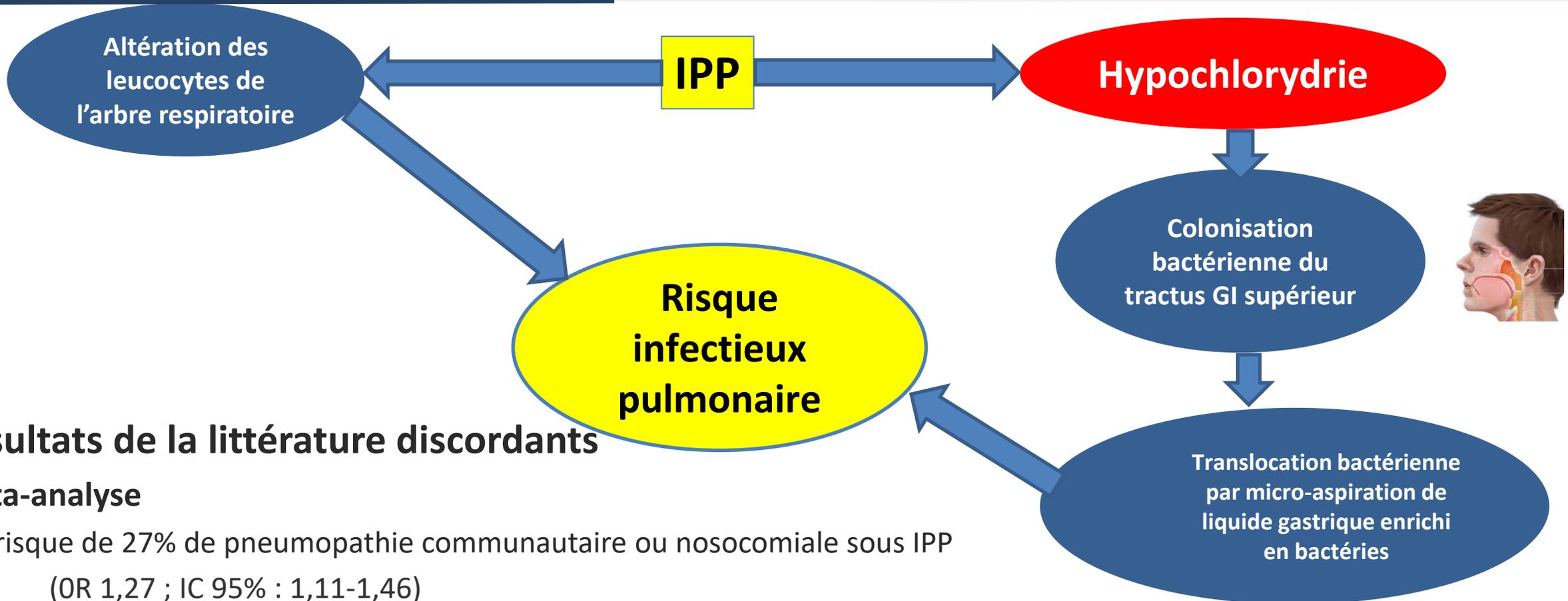
- Étude prospective contrôlée, randomisée en double aveugle versus placebo chez des malades avec HG C282Y +/+
- 15 pantoprazole 40mg/j – 15 placebo
- Suivi de 1 an

Vancloster et al. Gastroenterology 2017



	Groupe placebo (n=15)	Groupe pantoprazole (n=15)	p
Début de l'étude			
Ferritinémie (ng/ml)	57,53 +/- 10,2	74,4 +/- 27,55	0,039
Nbre de saignées année précédente	4,87 +/- 1,6	5,33 +/- 1,63	NS
À 12 mois			
Nombre de saignées	2,6 +/- 1,55	1,27 +/- 1,03	0,005
ferritinémie	125,8 +/- 37,06	90,53 +/- 46,18	0,014
Gastrinémie à 12 mois (pg/ml)	32,73 +/- 17,9	96,64 +/- 71	0,0071

Infections pulmonaires



Résultats de la littérature discordants

Méta-analyse

Sur-risque de 27% de pneumopathie 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

2011

Eom et al. CMAJ

Étude prospective randomisée +++

OR : 0.89 (IC 95% : 0.71-1.13)

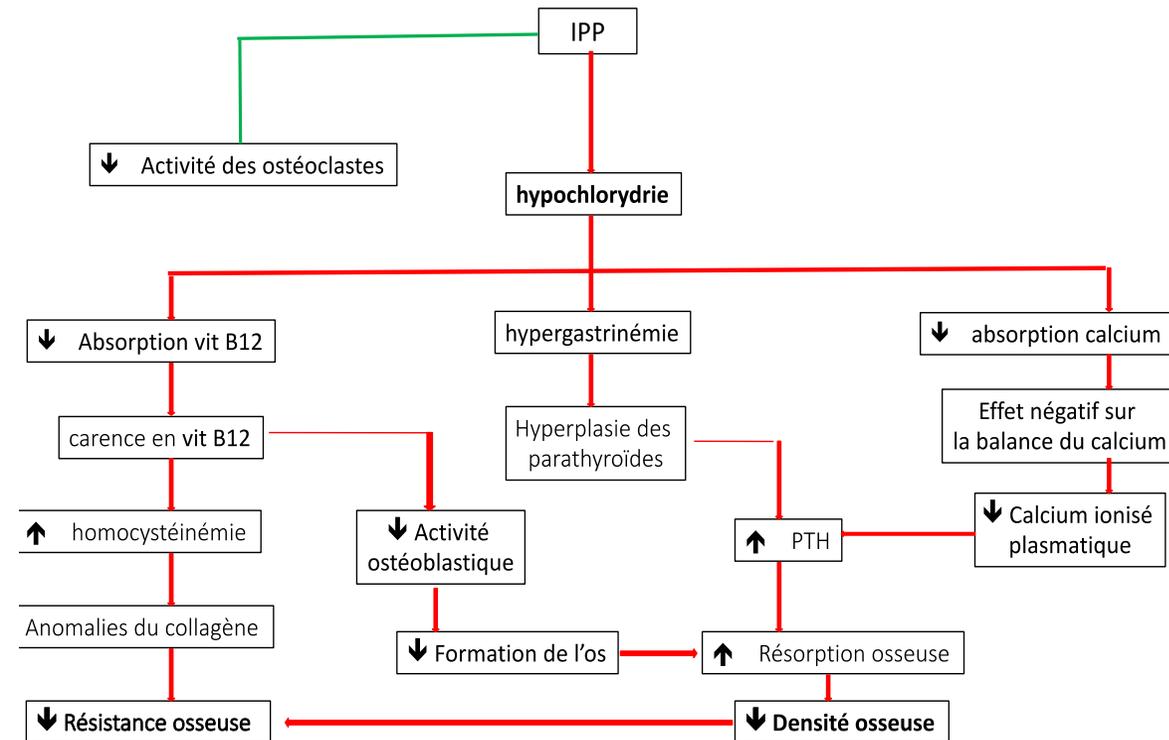
Moayyedi P et al. Gastroenterology 2019

Ostéoporose

Résultats de la littérature discordants (2 méta-analyses)

Eom et al. Ann Fam Med 2011

Ngamruengphong et al. Am J Gastroenterol 2011



- 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)
 - pourrait être 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)

Ostéoporose

Étude de cohorte prospective ouverte mul



Étude SOPRAN – 4 pays nordiques – 310 patients

Entre 1991 et 2005 – suivi données bio sur 5 ans – El sur 14 ans

omépra 1°) Prescription toujours justifiée 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...*).

Étude L

Entre 20

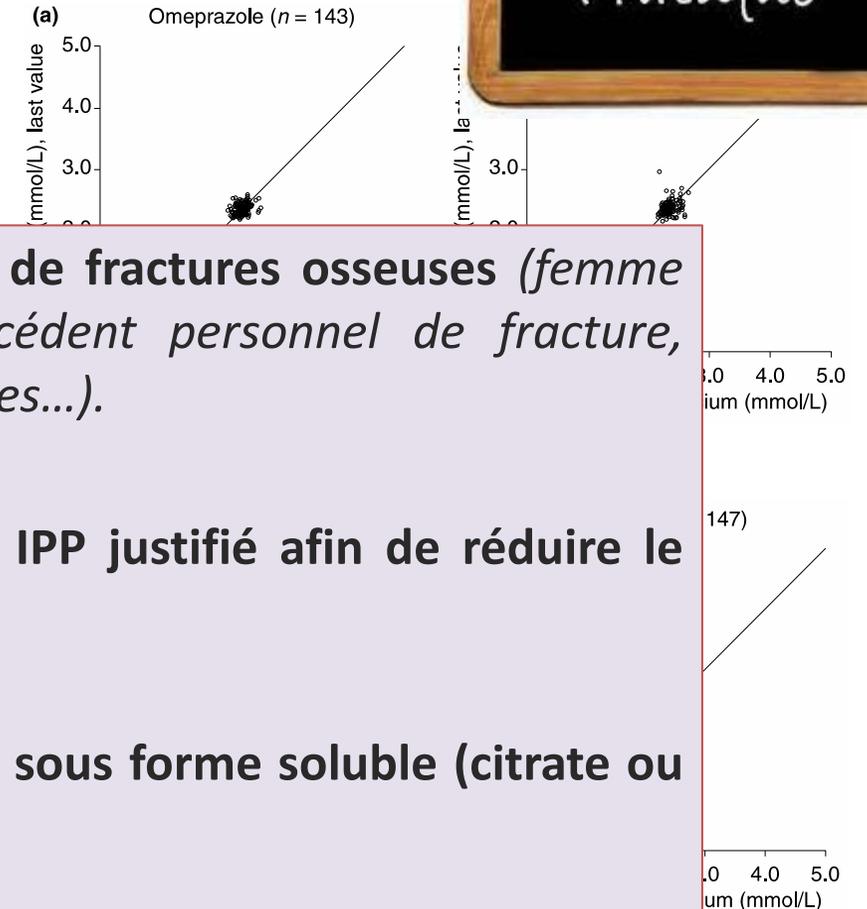
ésomépa

2°) Ne pas contre-indiquer ou 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).

Pas d

des taux sériques de vitamine B12, de calcémie et de taux de PAL entre les groupes IPP et chirurgie



Toxicité rénale

Néphrite interstitielle aiguë

Insuffisance rénale aiguë

Insuffisance rénale chronique

- **Complication rare mais probablement sous estimée** des IPP
- Méta-analyse (4 études de cohortes et 5 études cas contrôles)
OR 3.61 (IC 95% : 2.37-5.51) *Nochaiwong S et al. Nephrol Dialysis Transplant 2018*
- Toxicité est liée à un **effet de classe - non liée à la dose ni à la durée d'exposition** (exposition à l'IPP < 12 semaines dans 66% des cas - < 1an dans 100%)
Sierra et al. Aliment Pharmacol Ther 2007
- **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 (¾ des cas) - protéinurie (1/3 des cas) - hématurie microsc. (< 20% des cas).
- **Bon pronostic à l'arrêt** - minorité (< 10%) nécessite une hémodialyse

Toxicité rénale

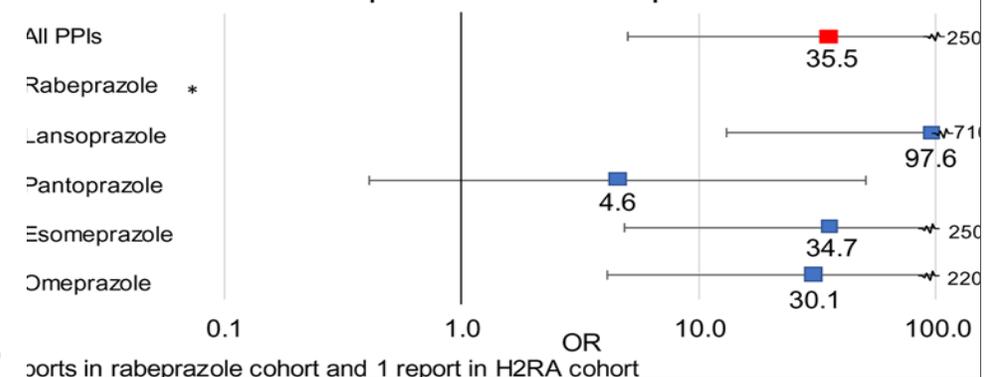
Néphrite interstitielle aiguë

Insuffisance rénale aiguë

- Résultats de la littérature très discordants
- **Mécanismes physiopathologiques**
 - Néphrite interstitielle aiguë
 - Hypomagnésémie induite par l'IPP
 - ⇒ stress oxydatif
 - ⇒ dysfonctionnement des cellules endothéliales
- Méta-analyse regroupant 7 études observationnelles
OR 1.61 (IC 95% : 1.16-2.22)
Sur-risque noté uniquement chez les sujets de moins de 60 ans
(en faveur d'une réaction d'hypersensibilité aux IPP, plus fréquente chez les sujets jeunes)

Yang et al. Drug Des develop Therapy 2017

Odds ratios of ESRD reports of individual PPIs when compared to H2RA reports



Makunts et al. Scientific Reports 2019

reports in rabeprazole cohort and 1 report in H2RA cohort

Insuffisance rénale chronique

Toxicité rénale

Néphrite interstitielle aiguë

Insuffisance rénale aiguë

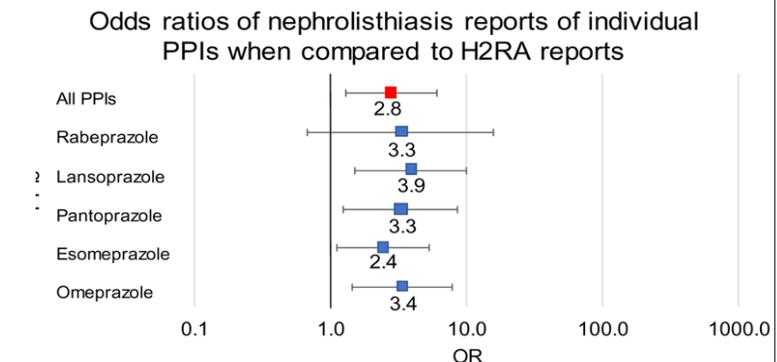
Insuffisance rénale chronique

- Plusieurs mécanismes évoqués
 - IRA - NIA
 - Évolution à bas bruit vers l'IRC
- Comparaison de 2 cohortes traitées par anti-H2 ou IPP (5 ans de suivi)
Groupe IPP : risque significatif de développer une IRC
 - ↘ débit de filtration glomérulaire de plus de 30% (OR 1,29, 95% IC 1,19-1,32)
 - progression vers l'IRC terminale (OR 1,35, 95% IC 1,19-1,53)

Xie Y et al. Kidney Int 2017

- 2 méta-analyses confirment le sur risque de développer une IRC sous IPP
 - IRC : OR à 1.36 (IC 95%: 1.07-1 ;72) et 1.22 (IC 95%: 1.14-1.30)
 - IRC terminale : OR à 1.42 (IC 95%: 1.28-1.58) et 1.88 (IC 95%: 1.71-2.06).

Nochaiwong S et al. Nephrol Dialysis Transplant 2018 - Wijarnpreecha Ket al. Dig Dis Sci 2017



Toxicité rénale

Néphrite interstitielle aiguë

Insuff

Insuffisance rénale chronique

- Plusieurs mécanismes évoqués
 - IRA - NIA
 - Évolution à bas bruit vers l'IRC

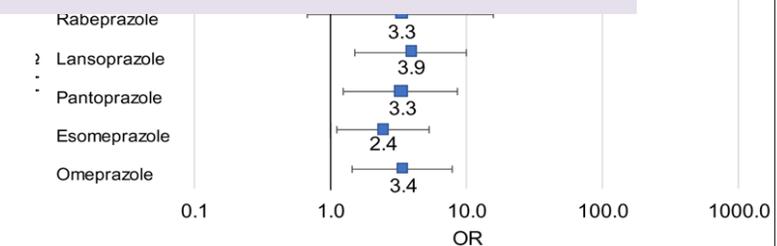
- Comparaison de 2 cohortes traitées par anti-H2 ou Groupe IPP : risque significatif de développer une IRC



En pratique, il existe un effet classe des IPP concernant la toxicité rénale (NIA +++) et l'absence de facteur individuel identifié rend difficile 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.

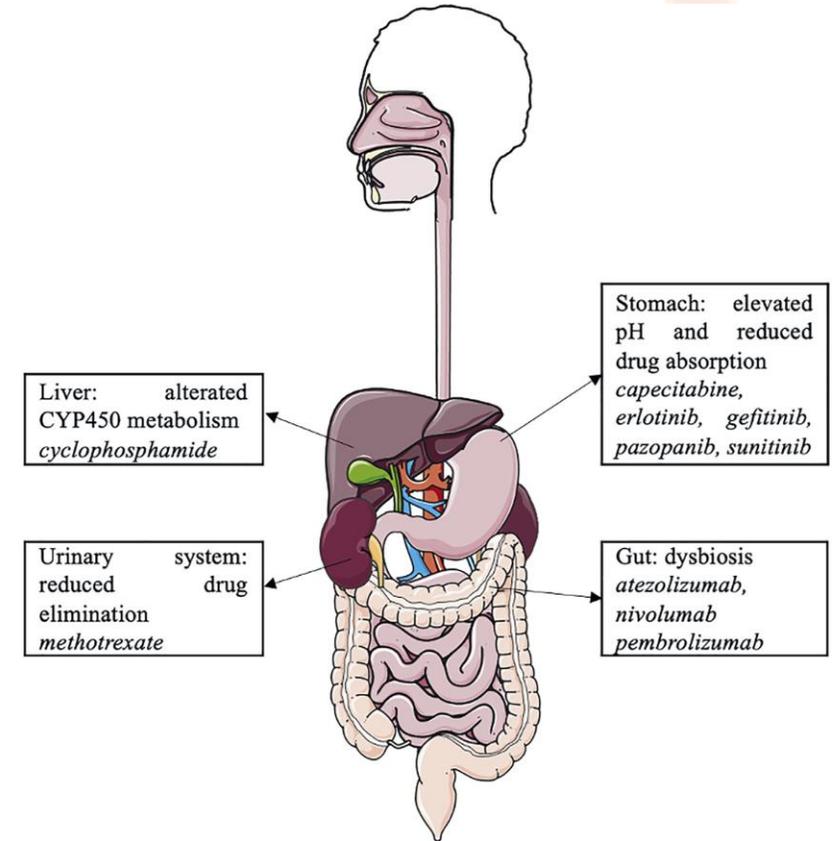
Il n'y a actuellement pas de recommandation sur la nécessité et les modalités de la surveillance de la fonction rénale



Interactions médicamenteuses



Mécanismes	Médicaments (DCI)
Diminution de l'absorption	itraconazole – etoconazole atazanavir – indinavir – nelfinavir midazolam
Diminution des concentrations plasmatiques (interactions avec les cytochromes)	mycophenolate mofetil clopidogrel thyroxine
Augmentation des concentrations plasmatiques (interactions avec les cytochromes)	diazépan – phénytoïne – citalopram imipramine – clomipramine méthotrexate coumarine
Modification du microbiote (dysbiose)	nivolumab – atezolizumab - pembrolizumab



Ex : Diminution d'efficacité de la capécitabine et impact négatif sur les résultats de survie des patients atteints d'un CCR de stade II-III ?

- Interactions médicamenteuses ?
- Rôle du microbiote modifié par l'IPP ?

Interactions IPP - clopidogrel

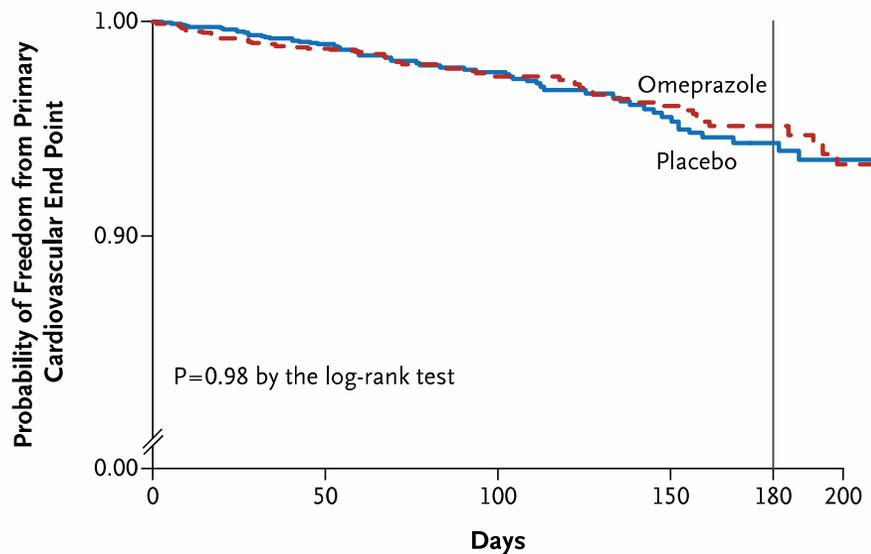


- **Etudes pharmacodynamiques *ex vivo***
 - Résultats très hétérogènes
 - Diminution possible de l'activité anti-agrégante du clopidogrel avec un IPP
 - **Pas d'effet classe** (IPP métabolisé par iso-enzymes CYP450 2C19)
- **Etudes cliniques initiales** très hétérogènes aux résultats discordants
- **1 méta-analyse (25 études – 159 138 patients) publiée en 2018.** *Serbin et al J Cardiovascul Pharm Ther 2018*
 - **Augmentation du risque de complication cardio-vasculaires** de 29% (RR 1,29 ; IC 95% : 1,24-1,32)
 - Augmentation du risque d'AVC de 46% (RR 1.46; 95% CI 1.15–1.86)
 - Possibles certains biais de sélection des patients dans les cohortes rétrospectives
- **1 méta-analyse (21 études) publiée en 2017** *Niu et al. J Cardiovascul Pharm Ther 2017*
 - Augmentation du risque d'évènements cardio-vasculaires graves de 42% (OR 1.42 ; IC 95% : 1,30-1,55)
 - Uniquement noté chez les métaboliseurs rapides du CYP450 2C19
 - Augmentation du risque pour oméprazole, esoméprazole, pantoprazole et lansoprazole

Interaction oméprazole-clopidogrel



Étude multicentrique internationale contrôlée randomisée oméprazole versus placebo
 Patients avec cardiopathie ischémique et SCA avec double anti-aggrégation plaquettaire :
 aspirine et clopidogrel



No. at Risk	0	50	100	150	180	200
Placebo	1885	1449	945	515	250	218
Omeprazole	1876	1488	966	537	242	205

Table 3. Hazard Ratios for Treatment with Omeprazole, versus Placebo, from Cox Proportional-Hazards Modeling.

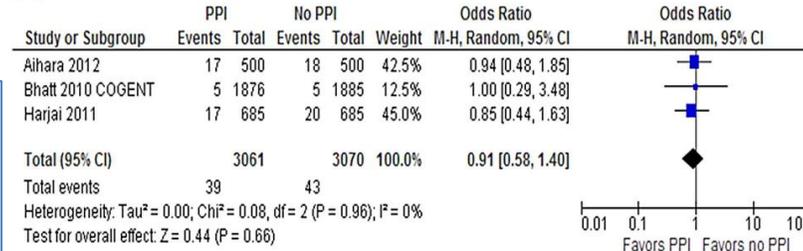
Event	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Composite of gastrointestinal events	0.34 (0.18–0.63)	<0.001
Composite of cardiovascular events	0.99 (0.68–1.44)	0.96
Myocardial infarction	0.92 (0.44–1.90)	0.81
Revascularization	0.91 (0.59–1.38)	0.64



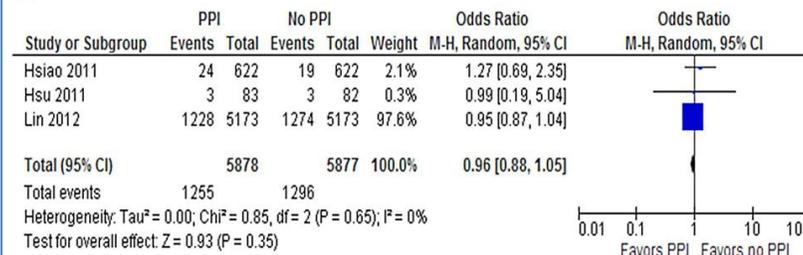
Interactions IPP - clopidogrel

Méta-analyse
 39 études contrôlées
 comparaison évènements CV et HD
 malades à risque CV
 sous clopidogrel seul
 Vs
 clopidogrel et IPP.

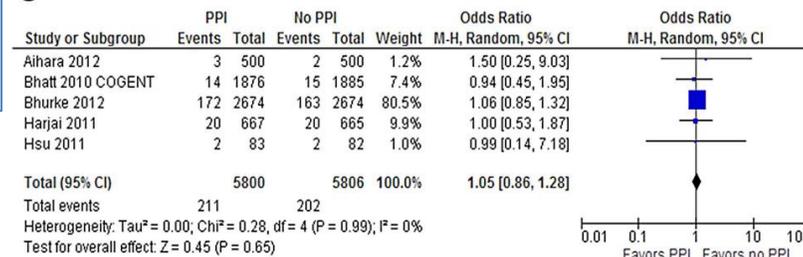
A Overall mortality



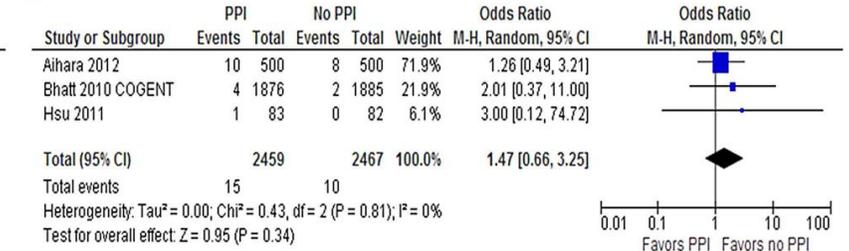
B Acute coronary syndrome



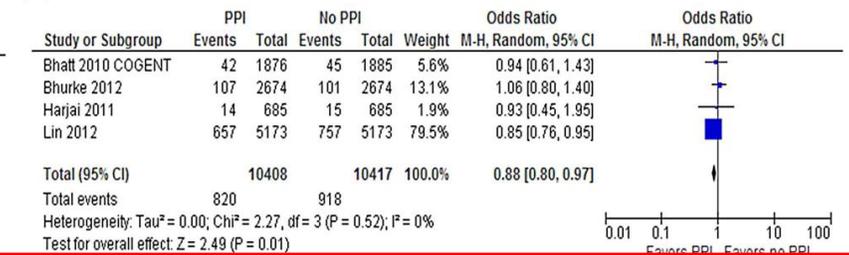
C Myocardial infarction



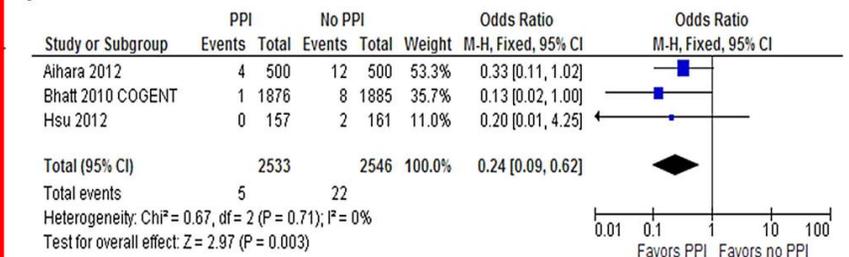
D Cerebrovascular accidents



E Revascularization



F Gastrointestinal bleeding



Interactions IPP - clopidogrel

– Etudes pharmacodynamiques *ex vivo*

Chez les patients nécessitant un traitement par clopidogrel et par IPP

- Respecter un délai de 12 heures entre les 2 prises (*IPP le matin à jeun et le clopidogrel le soir au cours du repas*).

- Privilégier le rabéprazole (*pas ou moins d'interaction avec le clopidogrel*). 2010

- Substituer le clopidogrel par le prasugrel (*pas d'interaction avec les IPP dans les études *ex vivo* et cliniques*) 2017

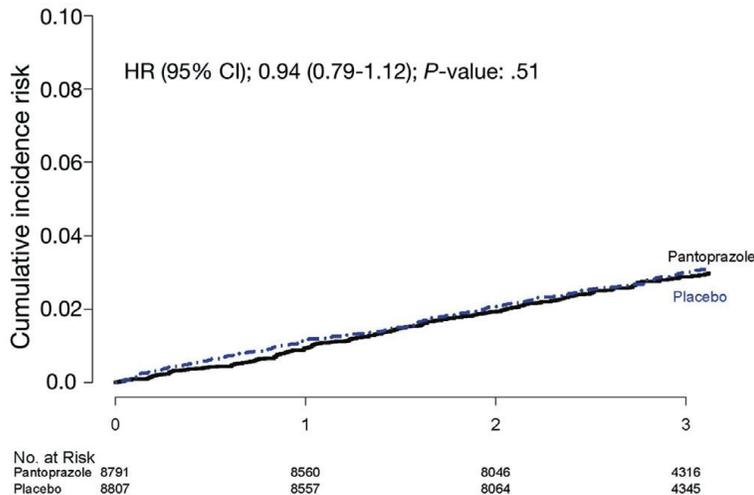
- Uniquement noté chez les métaboliseurs lents du CYP2C19 (0,55)

- Augmentation du risque pour oméprazole, ésoméprazole, pantoprazole et lansoprazole

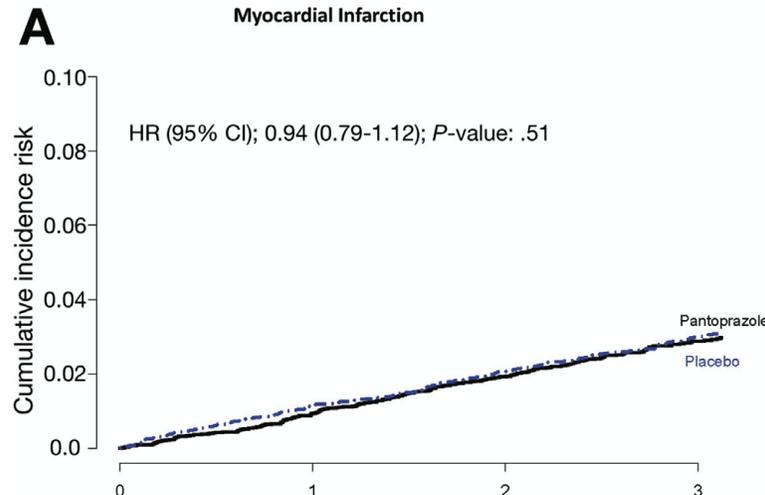
IPP et risque cardio-vasculaire



- LA SEULE étude contrôlée prospective, randomisée pantoprazole versus placebo, menée sur une période de 3 ans
- 53 000 patients / année de suivi
- Pantoprazole 40 mg versus placebo
- 3 groupes : rivaroxaban seul – rivaroxaban + aspirine – Aspirine seul

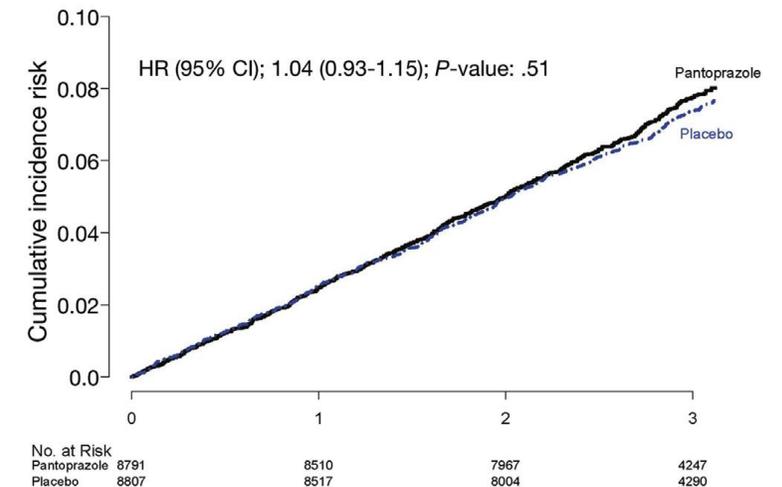


Évènements cardio-vasculaires



Infarctus

Moayyedi P et al. Gastroenterology 2019



Mortalité par cause cardio-vasculaire

IPP et MICI : rationnel

- **Modification du microbiote par les IPP secondaire à l'hypochlorhydrie**
 - Augmentation de la migration des bactéries de la cavité buccale vers l'intestin
 - Réduction de la diversité bactérienne et augmentation des bactéries potentiellement pathogènes
 - Réduction (comme dans les MICI) des bactéries anti-inflammatoires (*faecalibacterium*)
- **Augmentation du risque d'infections digestives (C. difficile +++)**
- **Diminution de l'activité motrice colique et augmentation de la perméabilité intestinale**
- **Influence sur le système immunitaire**
 - Altération des fonctions des neutrophiles : chimiotaxie – dégranulation – suppression de la production de superoxyde, ⇒ diminution de l'activité bactéricide.
 - Modification de la fonction des cellules mononucléées du sang périphérique
 - ⇒ ↓ adhérence aux cellules endothéliales via l'inhibition de l'expression des molécules d'adhérence.

IPP et MICI : augmentation d'incidence ?

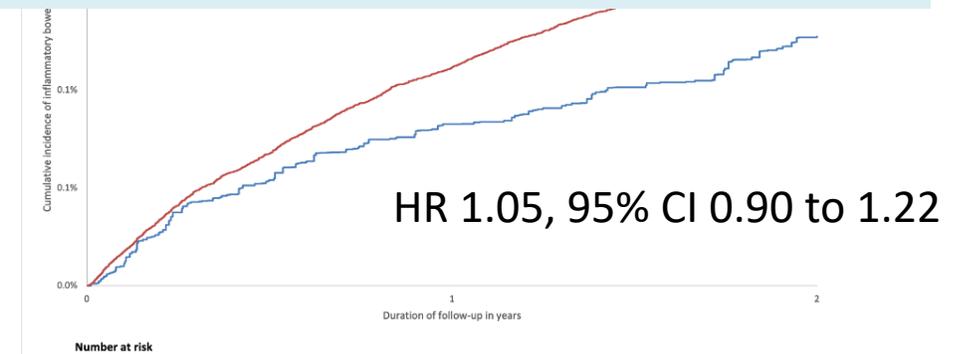
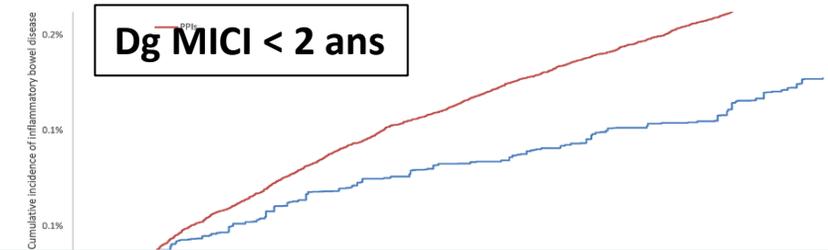
Études de 2 grandes cohortes américaines d'infirmières et d'une cohorte médicale britannique

Pooled NHS cohort		UK Biobank	
Nonregular PPI user (n = 168,445)	Regular PPI user (n = 9565)	Nonregular PPI user (n = 423,064)	Regular PPI user (n = 46,333)

Variable	Pooled NHS cohort		UK Biobank		Meta-analysis	
	Nonregular PPI user	Regular PPI user	Nonregular PPI user	Regular PPI user	Nonregular PPI user	Regular PPI user
CD						
Cases, n	86	26	378	88	464	114
Person-years	1.676.274	276.970	3.401.266	367.073	5.077.540	644.043
Incidence rate ^a	5.1	9.4	11.1	24	9.1	17.7
Crude model, ^b HR (95% CI)	1.00 (Ref)	2.01 (1.23–3.26)	1.00 (Ref)	1.98 (1.57–2.51)	1.00 (Ref)	1.99 (1.61–2.45) ^c
Multivariate-adjusted model 1, ^c HR (95% CI)	1.00 (Ref)	1.51 (0.89–2.56)	1.00 (Ref)	1.72 (1.29–2.28)	1.00 (Ref)	1.67 (1.30–2.15) ^c
UC						
Cases, n	128	31	863	167	991	198
Person-years	1.676.224	276.970	3.399.033	366.775	5.075.257	64.3745
Incidence rate ^a	7.6	11.2	25.4	45.5	19.5	30.8
Crude model, ^b HR (95% CI)	1.00 (Ref)	1.63 (1.08–2.46)	1.00 (Ref)	1.64 (1.39–1.94)	1.00 (Ref)	1.64 (1.40–1.91) ^c
Multivariate-adjusted model 1, ^c HR (95% CI)	1.00 (Ref)	1.75 (1.11–2.76)	1.00 (Ref)	1.24 (1.02–1.52)	1.00 (Ref)	1.38 (1.01–1.89) ^c

IPP et MICI : augmentation d'incidence ?

- Étude de cohorte en population
- **Biais protopathique** : lorsqu'un médicament est prescrit pour les symptômes d'une maladie non et non diagnostiquée, qui lorsqu'elle sera installée, sera attribuée au médicament
 - ⇒ Dans les études observationnelles ⇒ fausses associations entre un médicament et une maladie
- **Après correction des biais protopathiques, absence de sur risque de développer une MICI chez les sujets sous IPP / ceux sous anti-H2**
 - survenue précoce : MICI dans les 2 ans suivant le début du ttt
 - Survenue tardive : MICI > 2 ans après le début du ttt

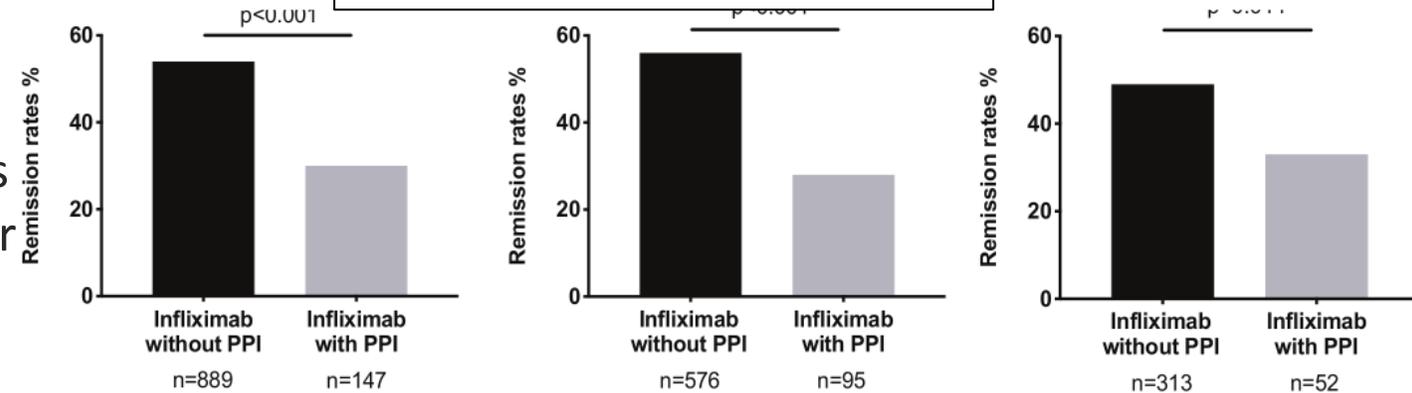


IPP et MICI : augmentation échec thérapeutique

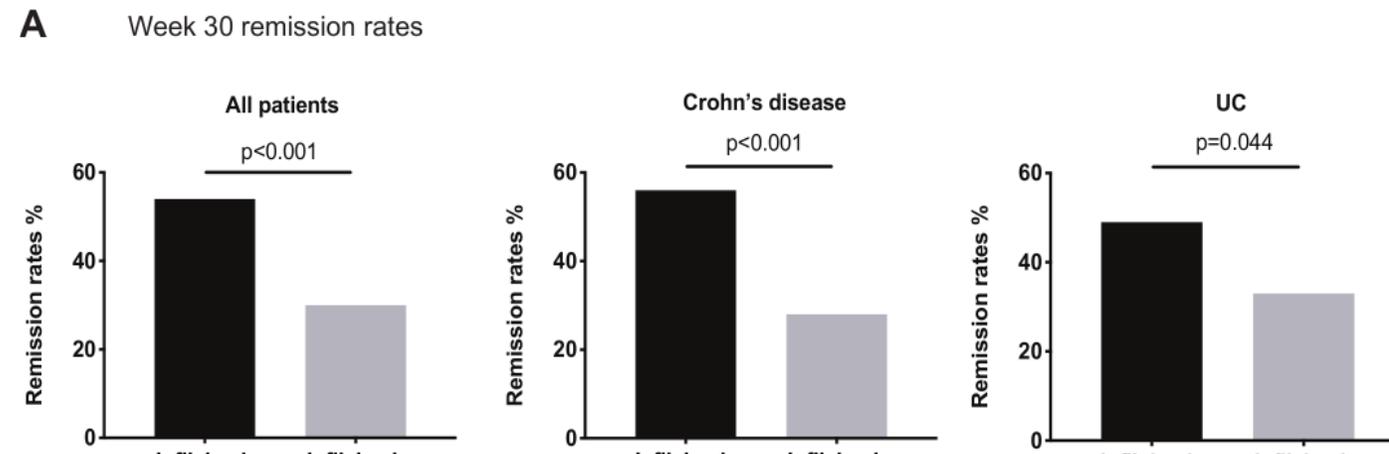
- Méta-analyse regroupant 5 études contrôlées randomisées de malades avec MICI traités par infliximab (ACCENT I et II, ACT 1 et 2, SONIC)
- 576 MC dont 95 sous IPP
- 313 RCH dont 52 sous IPP
- **Diminution possible du taux de rémission chez les patients sous IPP avec MICI et traités par anti-TNF**

Lu et al. Gut 2021

Taux de rémission à S30

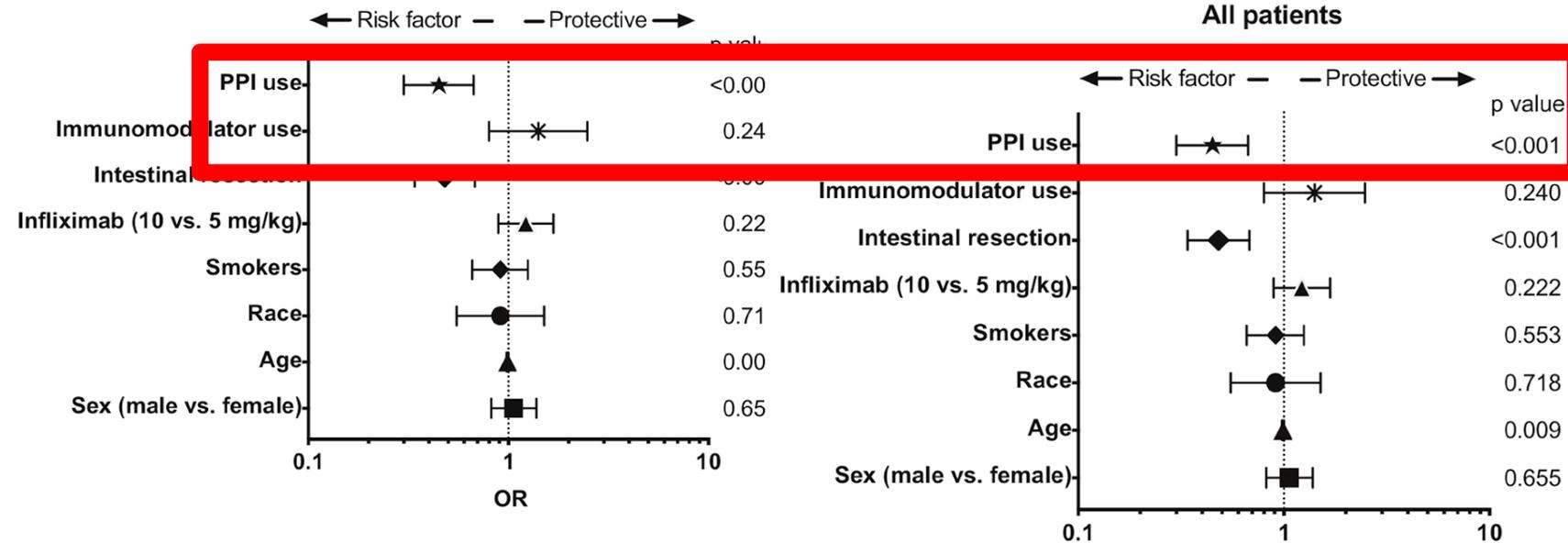
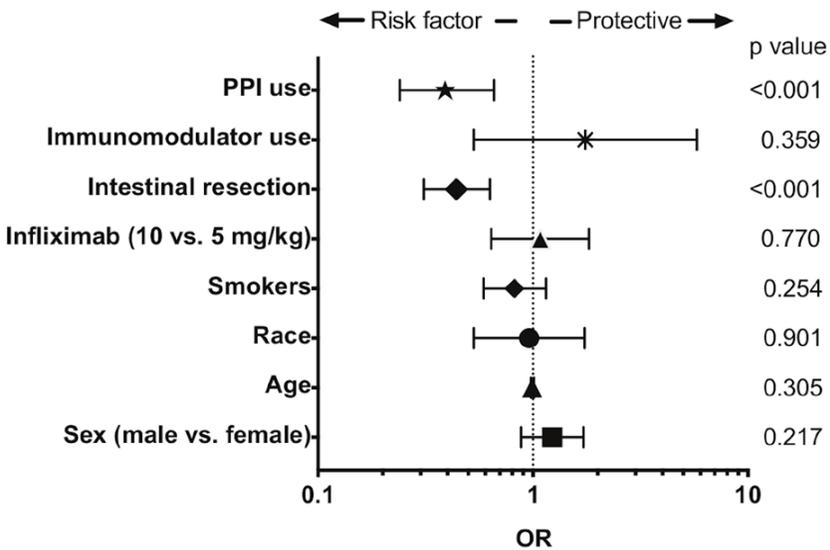


Taux de rémission à S54



IPP et MICI

Facteurs prédictifs de rémission à S30 Analyse multivariée



IPP = facteur prédictif d'échec de rémission à S30 en cas de maladie de crohn

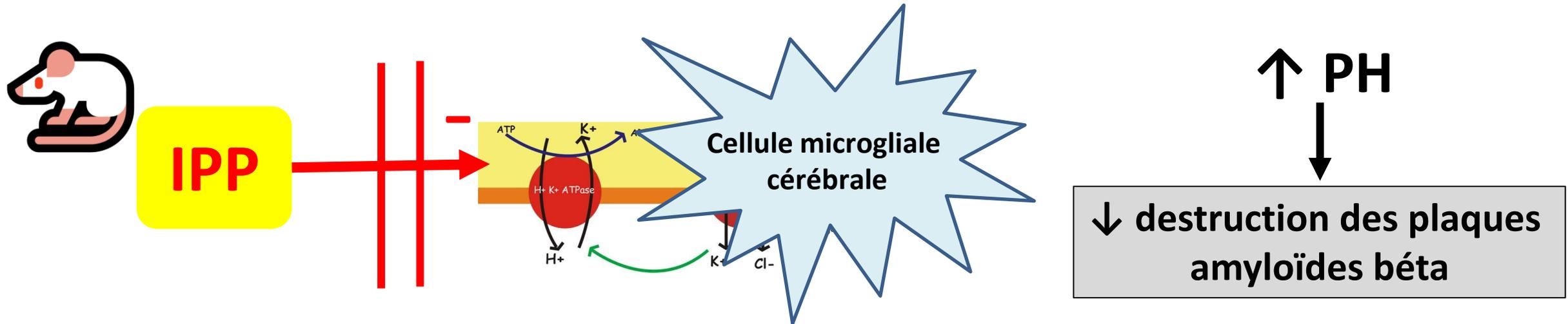
Mécanismes : pas d'interaction médicamenteuse avec l'IFX (résultats identiques avec placebo)

pas d'incidence augmentée d'infections digestives chez les malades sous IPP

Rôle possible d'altération de l'immunité cellulaire et de modification du microbiote

Démence

Accumulation cérébrale de protéine amyloïde β en “plaques séniles” = l’un des principaux facteurs de la démence



Quelques études épidémiologiques rétrospectives suggérant que la prise prolongée d'IPP pourrait augmenter le risque de développer une démence.

Méta-analyse récente (10 études ; > 642 000 malades) ne montrant **pas de sur-risque de développer une démence ni de maladie d'Alzheimer** chez les sujets traités au long cours par IPP.

Qi Song et al. PLOS ONE Juillet 2019

Analyse post-Hoc d'un essai randomisé sur l'aspirine mené aux États-Unis et en Australie, incluant 18 934 adultes communautaires de 70 ans de toutes races/ethnies confondus inclus entre 2010 et 2014.

Pas de sur-risque de développer une démence ni des troubles cognitifs dans les groupes IPP et anti-H2

Mehta et al. Gastroenterol 2023

Attention à la sous prescription

Les IPP sont efficaces en prophylaxie des lésions UGD chez les sujets à risques

* âge supérieur à 65 ans, ou antécédent d'ulcère gastroduodéal compliqué ou non, ou traitement associé (AINS, AAP, AC).

** 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/mm³, 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.

Indications AMM

Indications hors AMM « pertinentes »

Non indications

Traitement de l'ulcère gastrique et duodéal

Traitement d'éradication de *Helicobacter pylori*

Traitement du RGO documenté sans oesophagite

Traitement du RGO avec oesophagite

Prévention des lésions GD induites par les AINS chez les sujets à risque*

Prévention des lésions GD induites par l'aspirine chez les sujets à risque*

Syndrome de Zollinger-Ellison

Prévention des lésions GD induites par les corticoïdes chez les sujets à risque*

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

Traitement des manifestations atypiques du RGO

Effet anti-sécrétoire dans les grêles courts symptomatique

Traitement en première intention de l'oesophagite à éosinophiles

Dyspepsie fonctionnelle postprandiale

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

Prévention des lésions GD induites par l'aspirine, les AINS, les corticoïdes chez les sujets non à risque*

Prévention de l'hémorragie liée à l'hypertension portale

Pancréatite aiguë

Test thérapeutique en cas de douleur abdominale aiguë

Indications du traitement préventif par IPP

AMM-HAS	 <ul style="list-style-type: none"> • Hors AMM, HAS : Bénéfice probable • Recommandations Européennes 		
AINS ou corticoïdes <u>Présence de ≥ 1 FDR</u> ⚠️	Mono-AAP, ACO, <u>Score ≥ 2</u> ⚠️	Bi-AAP, combinaison ACO-AAP	
1) Age ≥ 65 ans	1) Antécédent d'ulcère	2	Tout patient
2) Antécédent d'ulcère	2) Antécédent d'hémorragie digestive haute	2	
	3) Association à un AINS	2	
3) Antécédent d'hémorragie digestive haute	4) Association à un corticoïde	2	
	5) Age ≥ 65 ans	1	
4) Association à un antiagrégant plaquettaire et/ou un anticoagulant	6) Infection par <i>H pylori</i>	1	
	7) Ethylisme chronique	1	
	8) RGO/Syndrome dyspeptique	1	

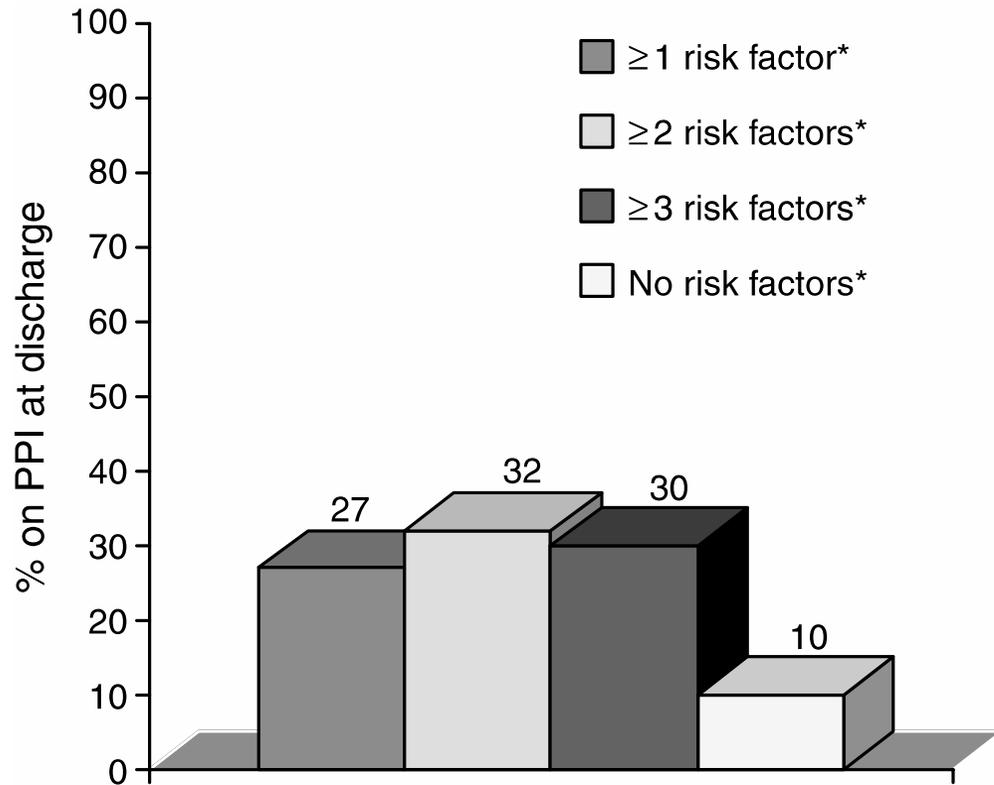
Haute Autorité de Santé, 2022

ESC guidelines, European Heart Journal 2016
 ESC guidelines, European Heart Journal 2020

ESC guidelines 2017
 American College Cardiology consensus 2020

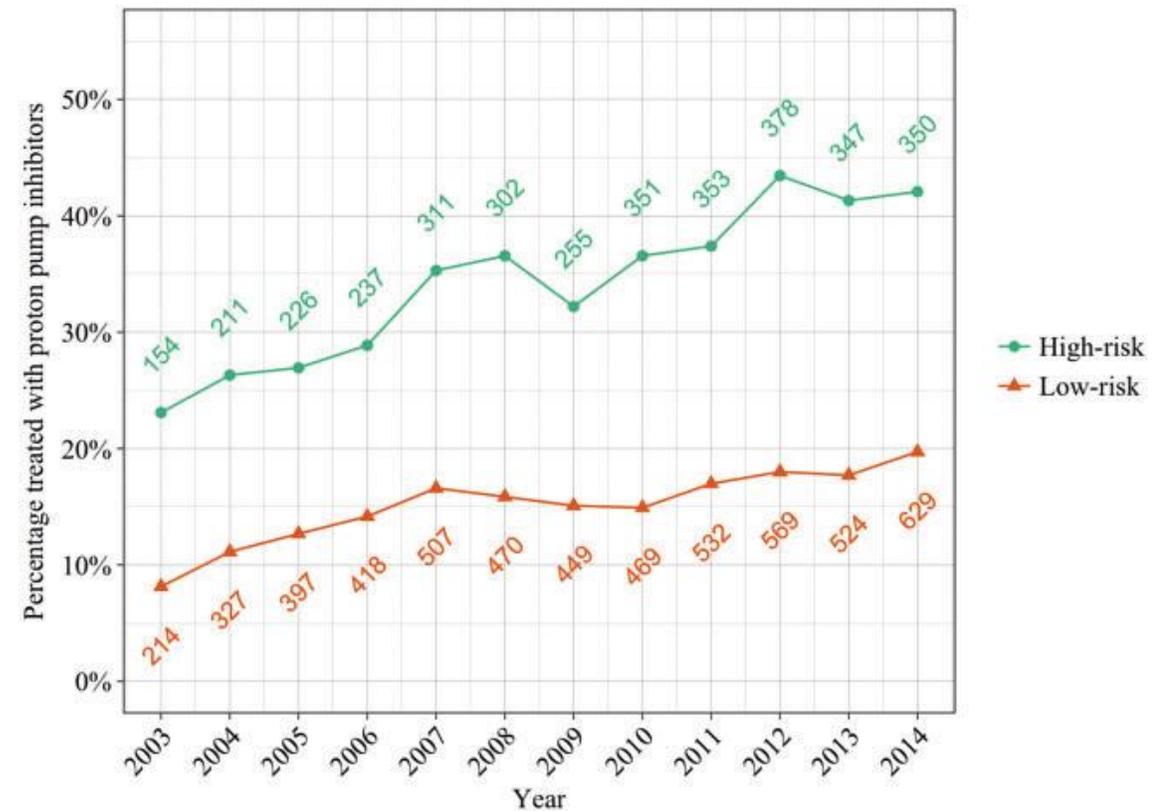
Sous prescription des IPP chez les sujets à risque

Étude rétrospective canadienne
Malades avec maladie cardio-vasculaire hospitalisés



Targownik et al. Aliment Pharmacol Therap 2006

Etude de population danoise
(sur registre de santé national)

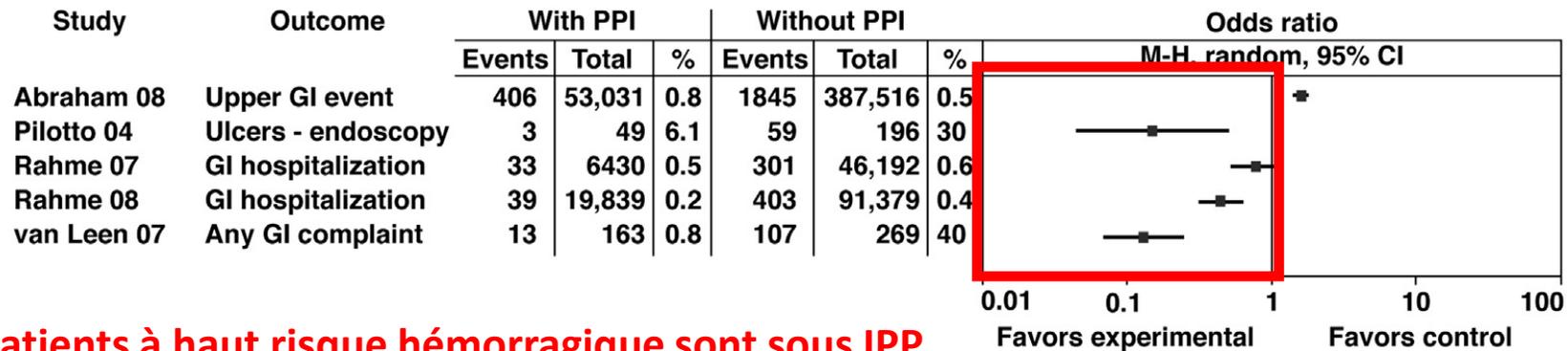


Sehested et al. Europ Heart J 2019

IPP et AINS chez les sujets à risque

Évènements gastro-intestinaux dans une population âgée de plus de 65 ans sous AINS sans et avec IPP

Medlock et al. Clin Gastroenterol and hepatol 2013



Seuls 23% des patients à haut risque hémorragique sont sous IPP

Photographie de la co-prescription AINS-IPP en France en 2015 – n = 7 399 303
Data provenant du Système National des Données de Santé, SNDS

Lassalle et al. Eur J Clin Pharmacol (2020)

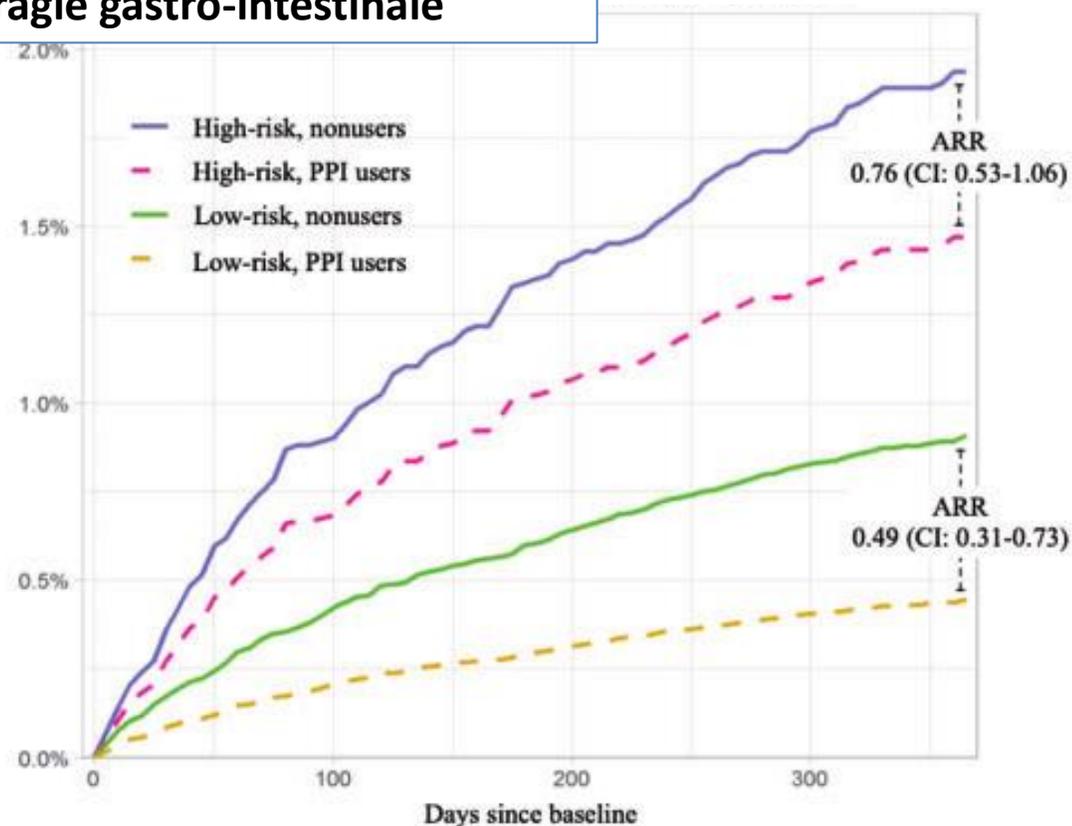
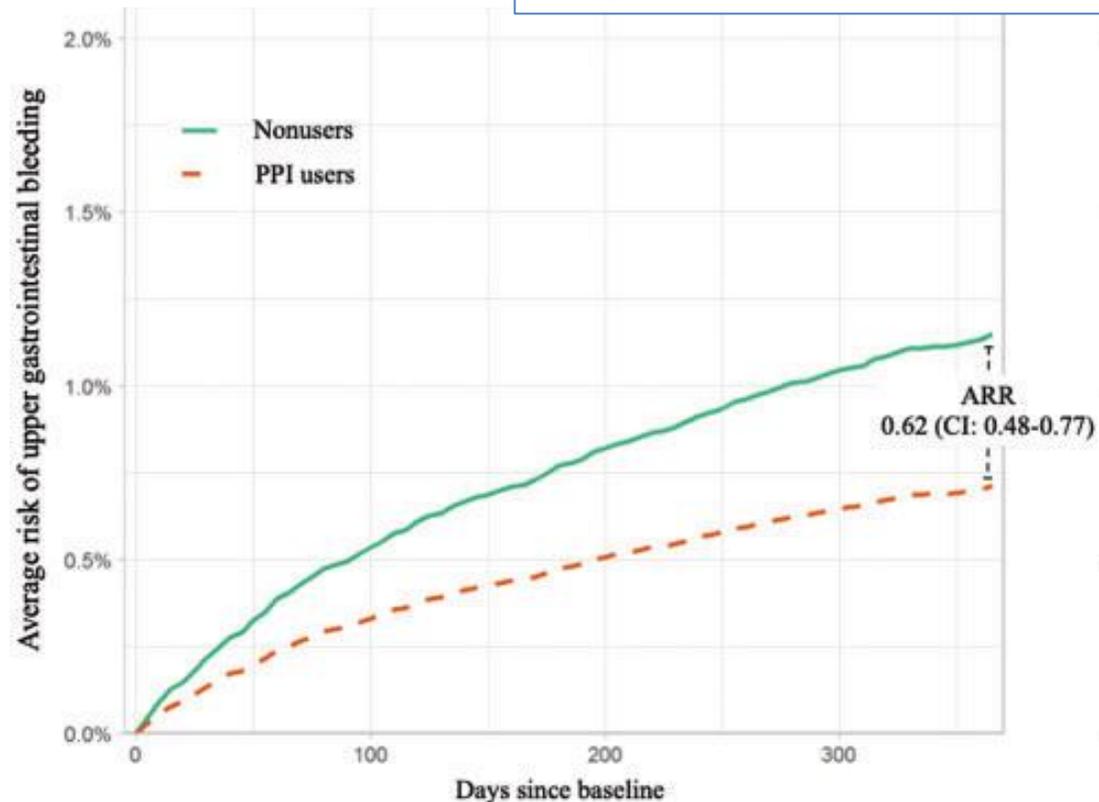
	Sujets < 65 ans	Sujets > 65 ans
Co-prescription IPP-AINS	56.2%	43.5%
Absence d'indication à l'IPP	79,7%	/

IPP et double AAP

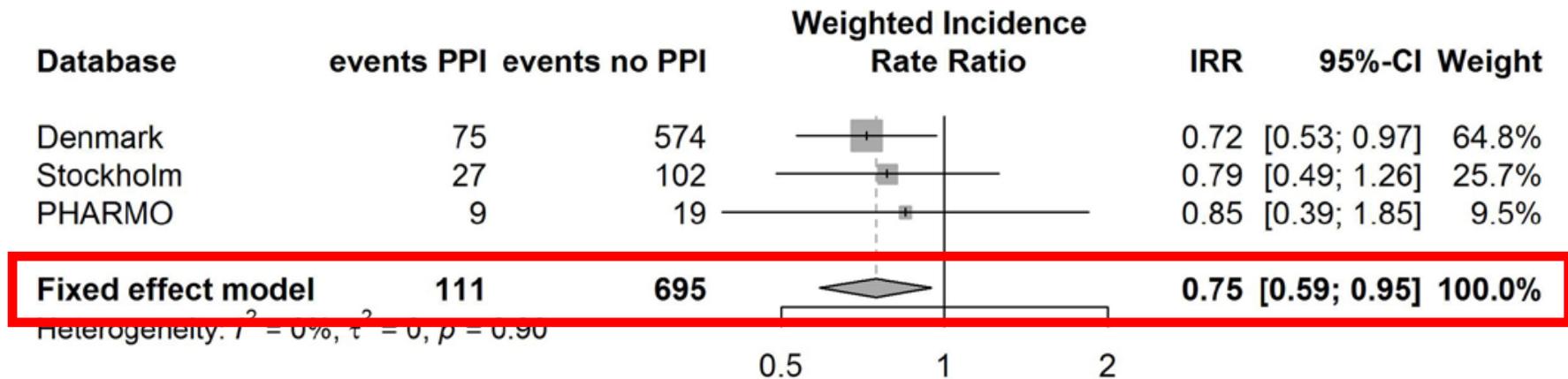
Étude danoise sur registre national de santé menée entre 2003 et 2014
46 301 patients avec IDM sous double AAP

Seuls 35% des malades sous double AAP et considérés à haut risque étaient sous IPP

Risque moyen de survenue d'une hémorragie gastro-intestinale



IPP et NACO chez les sujets à risque



Traitement par IPP = risque plus faible d'hémorragie digestive haute sévère dans une population de FA non sélectionnée traitée par NACO et à risque d'hémorragie sévère

pantoprazole et rivaroxaban +/- aspirine chez les sujets à risque

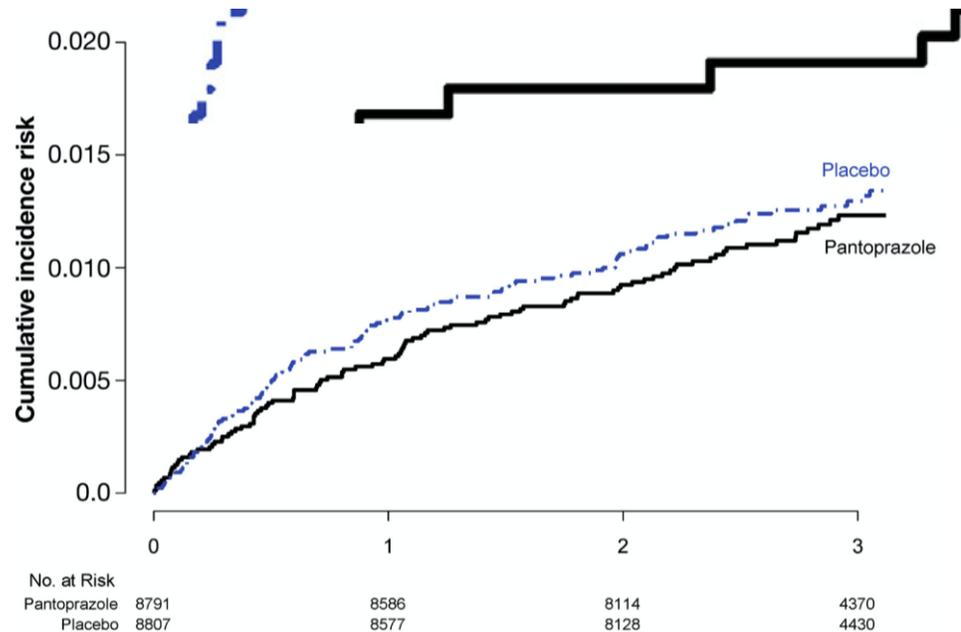
Étude contrôlée, randomisée en double aveugle versus placebo
17 598 malades avec maladie cardio-vasculaire stable

3 groupes : rivaroxaban seul – aspirine seule – association rivaroxaban-
aspirine

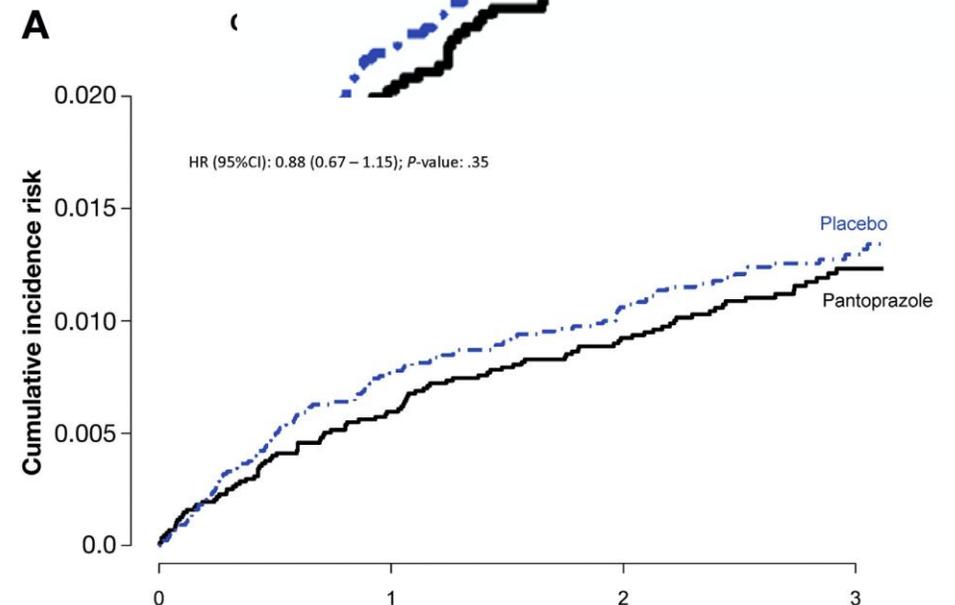
Randomisation pantoprazole 40 versus placebo – Suivi de 3 ans

Moayyedi et al. Gastroenterology 2019

Évènements digestifs hauts



Lésions digestives hautes hémorragiques



	Niveau de preuve	Délai de survenue de l'effet	IPP incriminé	IPP conseillé	Recommandations pratiques
grossesse				Oméprazole et ésoméprazole	
allaitement				Oméprazole et ésoméprazole	
ABthérapie anti-Hp				Omé pour ABthérapie bismuthée – eso ou rabe pour les autres ABthérapies	
cirrhose				Child-pugh A et B Eso et ome simple dose – rabe ½ dose	Child-pugh C Eso ½ dose
Infections digestives	+++	Risque durée dépendant	Effet classe	/	
Colites microscopiques	+++	< 4 mois	Effet classe	pantoprazole	Y penser si introduction dans les 4 mois précédant le début de la diarrhée
hypomagnésémie	+++	Long terme	Effet classe	Panto, lanso, rabé	Dosage si signes cliniques ou autre FDR associés
Cancer gastrique	+(+)	Long terme	Effet classe	/	Éradication de l'Hp
hyponatrémie	++	< 1 mois	Effet classe	Esoméprazole, panto, rabé	
Carence vit B12-fer	++	Long terme	Effet classe	/	Dosage si signes cliniques
Cirrhose : EH - ILA	++	Long terme	Effet classe	/	Pas d'IPP en prévention HD par HTP Indications usuelles de l'IPP
Infection pulmonaire	+	Long terme	Effet classe	/	
Toxicité rénale	++	< 4 mois – 12 mois max	Effet classe	/	Surveillance sédiment urinaire ?
ostéoporose	+	Long terme	Effet classe	/	
Interaction plavix	++	Court terme	Ome, eso, lanso,	rabéprazole	Espacement de 12 heures entre les prises
Risque cardio-vasculaire	+/-	Long terme	?	pantoprazole	Attention à la sous prescription en prophylaxie
Interaction MICI	+	?	Effet classe	/	/
DNID	+	Long terme	Effet classe ?	?	/

Conclusion 1

- 1°) Le risque individuel de survenue d'effet indésirable d'un IPP au cours d'un traitement au long cours est modeste.
- 2°) En dépit de la longue liste d'effets indésirables potentiels, les niveaux de preuve de ces associations sont toujours faibles à très faibles.

Les effets indésirables des IPP actuellement démontrés sont

- Effet de rebond acide à l'arrêt brutal d'un traitement prolongé
- Infections digestives
- hypomagnésémie
- colites microscopiques (lansoprazole +++)
- Cancer gastrique en association avec l'infection par Hp

Conclusion 2

- 3°) A la vue des résultats actuels de la littérature, il n'est pas légitime d'envisager l'arrêt d'un traitement quand il est indiqué et utile.
- 4°) 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.
- 5°) Bien que la plupart d'entre elles ne font pas l'objet de consensus, des mesures préventives d'effets secondaires des IPP peuvent être proposées
- 6°) ATTENTION à la sous prescription en prophylaxie de lésions gastro-duodénales



Les 5 points forts

- 1- Le bon usage (indication, posologie, durée et réévaluation) des IPP est le prérequis à la prévention des effets secondaires.
- 2- Le risque individuel de survenue d'un effet indésirable durant un traitement au long cours par IPP est faible, notamment à la dose recommandée.
- 3- Le niveau de preuve des études rapportant les effets indésirables potentiellement associés aux IPP est faible à très faible. Par conséquent, un traitement par IPP indiqué et efficace ne doit pas être arrêté au motif de la survenue potentielle d'effets indésirables.
- 4- Une recherche et une éradication de l'*Hp* sont recommandées en cas de traitement par IPP au long cours (supérieur à 6 mois).
- 5- Les principaux effets indésirables des IPP ayant un niveau de preuve plus élevé sont l'effet rebond acide à l'arrêt, les infections digestives, les colites microscopiques, l'hypomagnésémie.

Merci pour votre attention