



Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N° 3369

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement le 10 décembre 2019

Par Laura MARTIN

Née le 19 janvier 1994 à Hyères

**Enquête auprès des pharmaciens d'officine concernant les effets
indésirables et certaines interactions médicamenteuses des
inhibiteurs de la pompe à protons**

Thèse co-dirigée par Marie-Laure LAROCHE et Claire FILLOUX

Examineurs :

M^{me}. Catherine FAGNERE, Professeur
M^{me}. Marie-Laure LAROCHE, Professeur
M^{me}. Claire FILLOUX, Docteur en Pharmacie
M^{me}. Christelle POUGET, Maître de conférences
M^r. Jean-Claude CRANSAC, Docteur en Pharmacie
M^{me}. Sylvie DIROSA, Docteur en Pharmacie

Président
Juge
Juge
Juge
Juge
Membre invité



Thèse d'exercice



**Université
de Limoges**

Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N° 3369

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement le 10 décembre 2019

Par Laura MARTIN

Née le 19 janvier 1994 à Hyères

**Enquête auprès des pharmaciens d'officine concernant les effets
indésirables et certaines interactions médicamenteuses des
inhibiteurs de la pompe à protons**

Thèse co-dirigée par Marie-Laure LAROCHE et Claire FILLOUX

Examineurs :

Examineurs :

Mme. Catherine FAGNERE, Professeur

Mme. Marie-Laure LAROCHE, Professeur

Mme. Claire FILLOUX, Docteur en Pharmacie

Mme. Christelle POUGET, Maître de conférences

Mr. Jean-Claude CRANSAC, Docteur en Pharmacie

Mme. Sylvie DIROSA, Docteur en Pharmacie

Président

Juge

Juge

Juge

Juge

Membre invité



Liste des enseignants

Le 1^{er} novembre 2018

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HÉMATOLOGIE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE

BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU MÉDICAMENT
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET INGÉNIERIE APPLIQUÉE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LAVERDET-POUCH Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE (jusqu'au 31.01.2019)
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE – BIOMATÉRIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BOUDOT Clotilde

MICROBIOLOGIE
(du 01.09.2018 au 31.08.2019)

RIOUX Benjamin

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
(du 01.09.2018 au 31.08.2019)

PROFESSEUR CERTIFIÉ

VERCELLIN Karen

ANGLAIS

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

(jusqu'au 30/09/2019)

DREYFUSS Gilles

(jusqu'au 30/09/2019)

MOESCH Christian

(jusqu'au 01.01.2019)

A la mémoire de mon grand-père, Albin MARTIN

Remerciements

Je tiens à remercier sincèrement,

Madame FAGNERE Catherine, qui me fait l'honneur de présider le jury de ma soutenance de thèse.

Madame LAROCHE Marie-Laure, qui m'a confié ce travail de recherche lors de mon passage dans son service. Merci pour vos conseils et merci d'avoir acceptée de diriger cette thèse.

Madame FILLOUX Claire, qui a consacré du temps pour moi. Merci pour vos précieux conseils, pour votre disponibilité et toute l'aide que vous m'avez apportée durant la rédaction de ce document. Merci d'avoir accepté de co-diriger cette thèse.

Madame POUGET Christelle, pour son implication durant ses longues années d'études. Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Monsieur CRANSAC Jean-Claude, d'avoir accepté de juger cette thèse.
Merci de votre présence.

Mes parents, ma petite sœur et mon petit frère, pour leurs soutiens durant toutes ces années d'études. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi. Je vous aime.

Mon amoureux, pour son soutien, sa patience et l'amour qu'il me porte au quotidien. Tu sais déjà tout. Je t'aime plus que tout. Merci infiniment et à nous l'avenir.

Mesdames DIROSA Sophie et Sylvie, pour m'avoir fait grandir dans ce métier.
Merci de m'accorder votre confiance au quotidien.

Les pharmaciens du Limousin ayant participé à l'étude.

Je remercie également toutes les personnes que je n'ai pas citées mais qui ont contribué de près ou de loin à ce travail.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction.....	16
I. Physiologie	17
I.1. Tube digestif	17
I.1.1. Bouche.....	19
I.1.2. Œsophage.....	21
I.1.3. Estomac	22
I.1.4. Duodénum	24
I.1.5. Jéjunum-Illéon	25
I.1.6. Côlon.....	26
I.2. Sécrétions Acides.....	27
I.3. Pompe à protons	34
I.4. Principales pathologies	37
I.4.1. Reflux Gastro-Œsophagien et Œsophagite par RGO	37
I.4.2. Ulcères	38
I.4.3. Syndrome de Zollinger-Ellison	39
II. Inhibiteur de la pompe à protons	40
II.1. Historique.....	41
II.2. Chimie.....	41
II.3. Contexte actuel.....	43
II.3.1. Réglementation.....	43
II.3.2. Prescription	44
II.3.3. Marché français	45
II.4. Pharmacologie.....	46
II.4.1. Pharmacodynamie.....	46
II.4.2. Pharmacocinétique	48
II.4.3. Populations particulières	50
II.5. Indications.....	52
II.5.1. Traitement du RGO et de l'Œsophagite par RGO	52
II.5.1.1. Stratégie thérapeutique.....	52
II.5.1.2. Posologie.....	53
II.5.2. Prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS	54
II.5.2.1. Stratégie thérapeutique.....	54
II.5.2.2. Posologie.....	54
II.5.3. Ulcères	55
II.5.3.1. Stratégie thérapeutique.....	55
II.5.3.2. Posologie.....	55
II.5.4. Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison	57
II.5.4.1. Stratégie thérapeutique.....	57
II.5.4.2. Posologie.....	57
II.5.5. Traitement par IPP chez l'enfant.....	57
II.6. Effets indésirables de la littérature	58
II.6.1. Hématologie	58
II.6.2. Cardio-vasculaire	58
II.6.3. Electrolytes	58
II.6.4. Système endocrinien	59

II.6.5. Yeux	59
II.6.6. Tractus gastro-intestinal	59
II.6.7. Reins	60
II.6.8. Foie	60
II.6.9. Système musculo-squelettique	61
II.6.10. Système nerveux central	63
II.6.11. Peau.....	63
II.6.12. Fièvre	64
II.6.13. Tumeurs gastro-intestinales	64
II.6.14. Hypersensibilité	65
II.6.15. Infection	65
II.6.16. Lupus	67
II.6.17. Malabsorption	68
II.7. Interactions Médicamenteuses et Contre-Indications.....	70
II.7.1. Contre-indications.....	70
II.7.2. Interactions médicamenteuses.....	70
II.7.3. Focus Clopidogrel.....	71
II.7.4. Focus Inhibiteurs de tyrosine-Kinase	71
II.7.5. Focus Méthotrexate.....	72
II.7.6. Focus Inducteurs enzymatiques.....	74
II.8. Conseils de bon usage.....	74
II.8.1. Modalités de dispensation	74
II.8.2. Gestion d'un effet indésirable	76
II.8.3. Gestion d'une interaction médicamenteuse.....	76
II.8.4. Suivi du traitement.....	77
III. Enquête auprès des pharmaciens d'officine.....	80
III.1. Justification de l'enquête	80
III.2. Méthode	80
III.2.1. Objectif.....	80
III.2.2. Type d'étude	80
III.2.3. Envoi du questionnaire	80
III.3. Résultats	81
III.3.1. Caractéristiques du répondant	81
III.3.2. Prescription d'inhibiteur de la pompe à protons.....	82
III.3.3. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons	82
III.3.4. Interactions médicamenteuses des inhibiteurs de la pompe à protons	84
III.3.5. Discussion.....	85
Conclusion.....	88
Références bibliographiques	89
Annexes.....	93
Serment De Galien.....	115

Liste des abréviations

Ach : Acétylcholine
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMPc : Adénosine Mono-Phosphatate cyclique
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
Anti-H2 : Antihistaminique 2
AOD : Anticoagulants Oraux Directs
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ATP : Adénosine triphosphate
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
AVK : Anti-Vitaminique K
BPM : Bilan Partagé de Médication
BNPV : Base nationale de Pharmacovigilance
CCK : Cholecystokinine
Cl⁻ : Ion Chlorure
CC : Colite Collagène
CL : Colite Lymphocytaire
CM : Colite Microscopique
CNOP : Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CO₂ : Dioxyde de carbone
CO(NH₂)₂ : Urée
COX : Cyclooxygénase
CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CROP : Centre Régional de l'Ordre des Pharmaciens
CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance
CYP : Cytochrome
DP : Dossier pharmaceutique
DPC : Développement professionnel continu
ECL : Enterochromaffin-Like Cells
EGF : Epidermal Growth Factor
EI : Effet Indésirable
FDA : Food and Drug Administration
FOGD : Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
GIP : Peptide Inhibiteur Gastrique
GJ : Gastrinémie à jeun
GRP : Gastrin Releasing Peptide
H⁺ : Proton
HAS : Haute Autorité de Santé
HCl : Acide chlorhydrique
HCO₃⁻ : Ion Bicarbonate
H. pylori, Hp : Helicobacter pylori
IH : Insuffisance hépatique
IM : Interaction Médicamenteuse
IMC : Indice de Masse Corporelle
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons
IR : Insuffisance Rénale
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase
K⁺ : Ion Potassium
LA : Liquide d'Ascite
MG : Médecin généraliste

MS : Maître de stage
MTX : Méthotrexate
MTXHD : Méthotrexate à Haute Dose
Na + : Ion Sodium
NaHCO₃ : Bicarbonate de sodium
NGF : Neural Growth Factor
NH₃ : Ammoniac
NI : Néphrite Interstitielle
NIA : Néphrite Interstitielle Aiguë
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PBS : Péritonite Bactérienne Spontanée
PD : Pharmacodynamie
PK : Pharmacocinétique
PTH : Parathormone
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RGO : Reflux gastro-œsophagien
SA : Sujet Agé
SMR : Service Médical Rendu
SNC : Système Nerveux central
SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie
SZE : Syndrome Zollinger-Ellison
TDM : Tomodensitométrie
UGD : Ulcère Gastro-Duodénal
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Table des illustrations

Figure 1 : Vue d'ensemble du tube digestif [1]	17
Figure 2 : Histologie du tube digestif [2]	18
Figure 3 : Vue schématique des glandes salivaires [1]	19
Figure 4 : Vue antérieure schématique de l'estomac [1]	22
Figure 5 : Anatomie microscopique de la muqueuse fundique [2]	23
Figure 6 : Vue schématique du duodénum [1]	24
Figure 7 : Vue schématique de l'intestin grêle [1]	25
Figure 8 : Vue schématique du gros intestin [1]	26
Figure 9 : Sécrétions des cellules à mucus [2]	27
Figure 10 : La sécrétion des cellules pariétales et principales [2]	28
Figure 11 : Mode d'action de la sécrétion des cellules endocrines et pariétales [2]	29
Figure 12 : Rôle des hormones et des substances analogues aux hormones dans la digestion [2]	30
Figure 13 : La sécrétion gastrique pendant la phase céphalique [4]	31
Figure 14 : Régulation de la sécrétion d'acide gastrique [2]	32
Figure 15 : La sécrétion gastrique pendant la phase gastrique [4]	33
Figure 16 : La sécrétion gastrique pendant la phase intestinale [4]	33
Figure 17 : Mécanismes nerveux et hormonaux intervenant dans la libération de suc gastrique [2]	34
Figure 18 : Représentation hypothétique de la pompe à protons (ATPase (H ⁺ , K ⁺)) gastrique dans la membrane du canalicule sécrétoire de la cellule pariétale. [5]	34
Figure 19 : La cellule pariétale [2]	35
Figure 20 : Schéma du fonctionnement physiologique de la pompe à protons [6]	36
Figure 21 : Exemple de l'oméprazole [14]	43
Figure 22 : Les trois étapes du mécanisme d'action des IPP (ici le lansoprazole) [5]	47
Figure 23 : Mécanismes impliqués dans le risque osseux des IPP. <i>PTH</i> : parathormone [38]	62
Figure 24 : Mécanismes impliqués dans l'apparition du cancer gastrique [38]	64

Table des tableaux

Tableau 1 : Structure chimique des différents IPP	42
Tableau 2 : IPP non listés	44
Tableau 3 : Pharmacocinétique des IPP	48
Tableau 4 : IPP disponibles	53
Tableau 5 : Recommandations pratiques face aux effets indésirables des IPP	78
Tableau 6 : Recommandations pratiques face aux interactions médicamenteuses des IPP	79
Tableau 7 : Analyse descriptive des répondants	81
Tableau 8 : Au sujet de la prescription d'IPP	82
Tableau 9 : Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons	82
Tableau 10 : Connaissance des EI des IPP par les pharmaciens	83
Tableau 11 : Comparaison de la connaissance des EI des IPP chez les pharmaciens Maitre de Stage (MS) et les non Maitre de Stage	84
Tableau 12 : Interactions médicamenteuses des IPP	84

Introduction

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont utilisés pour réduire la quantité d'acide produite par l'estomac, par inhibition de la pompe H⁺/K⁺-ATPase. Ils sont indiqués dans les pathologies du reflux gastro-œsophagien et la maladie ulcéreuse. Le premier des IPP, l'oméprazole a été commercialisé en France en 1997.

Les IPP sont très souvent prescrits et sont largement utilisés. Selon un rapport de l'ANSM publié en décembre 2018, les IPP font partie des trente substances actives les plus vendues en France en ambulatoire.

Au cours de ces dernières années, les scientifiques ont pris la mesure des effets indésirables potentiels liés à cette classe thérapeutique. Si leur tolérance à court terme est bonne, des réserves ont vu le jour sur d'éventuels effets indésirables graves associés à une exposition prolongée.

C'est lors de mon stage hospitalier, dans le service de pharmacovigilance de Limoges, que m'est venue l'envie d'approfondir ce sujet. En effet durant ce stage, il m'a été confié un travail de recherche sur les effets indésirables de cette classe médicamenteuse. Je me suis vite rendu compte que ces médicaments n'étaient pas si anodins et que notre formation universitaire n'avait pas mis l'accent à ce sujet.

Dans un contexte, où la profession de pharmacien est en pleine mutation, il me semblait intéressant d'apprécier les compétences et la place du pharmacien en termes de gestion de ce risque.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la connaissance à l'officine, des différents risques imputables aux IPP, et le rôle du pharmacien face à l'effet indésirable signalé par le patient, ainsi que sa conduite face à une interaction médicamenteuse décelée au comptoir.

Pour cela, nous reviendrons dans un premier temps sur la physiologie du tube digestif et les différentes pathologies potentielles rencontrées dans ce domaine.

Dans un second temps, nous analyserons la classe des IPP dans son intégralité.

Enfin, nous examinerons les résultats de l'enquête effectuée auprès des pharmaciens de l'ex-région Limousin et nous les comparerons au niveau de connaissances des médecins généralistes de la Nouvelle Aquitaine quant à ces mêmes effets indésirables.

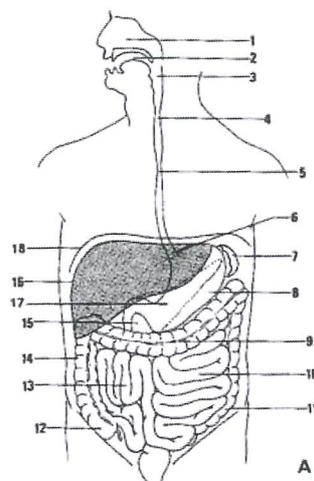
I. Physiologie

L'organisme subvient à ses besoins énergétiques par la prise d'aliments (glucides, lipides, protéines, minéraux, acides aminés...). La nourriture ingérée subit un traitement en quatre étapes (ingestion, digestion, absorption, élimination). Une fois digérée celle-ci fournit les substances nutritives indispensables à la vie. La digestion, réalisée par l'appareil digestif, assure une fonction à la fois mécanique et chimique. La fonction mécanique consiste à morceler, broyer, et brasser les aliments par l'intermédiaire des arcades dentaires (mastication), un pétrissage s'effectue au niveau de l'estomac, et un processus de segmentation des aliments se fait par l'intermédiaire des couches musculuses de l'intestin et de l'œsophage. La fonction chimique est assurée par les glandes de la muqueuse intestinale et par les glandes annexes du tube digestif dont les sécrétions transforment, par action enzymatique, les aliments en substances assimilables.

L'appareil digestif est composé du tube digestif (bouche, oropharynx, œsophage, estomac, intestin grêle, gros intestin et rectum se terminant par l'anus) et de ses glandes annexes (glandes salivaires, foies et pancréas).

I.1. Tube digestif

[1] [2]



A : Vue d'ensemble du tube digestif.

1. cavité nasale ; 2. bouche ; 3. pharynx ; 4. œsophage cervical ;
5. œsophage thoracique ; 6. œsophage abdominal ; 7. rate ; 8. estomac ; 9. côlon transverse ; 10. jéjunum ;
11. côlon gauche ; 12. caeco-appendice ; 13. iléon ; 14. côlon droit ; 15. duodéno-pancréas ; 16. foie ; 17. pancréas
18. diaphragme.

Figure 1 : Vue d'ensemble du tube digestif [1]

Le tube digestif prend naissance au niveau de la face, traverse le cou, le thorax, l'abdomen, le pelvis et s'ouvre en avant du coccyx.

Les différents segments du tube digestif (excepté la bouche et le pharynx) présentent des caractères communs.

En effet le tube digestif est d'aspect tubulaire, de longueur et de diamètre cependant variables. Ses différents segments sont de structure comparable et sont constitués par trois tuniques disposées concentriquement. On peut décrire, de la profondeur à la périphérie :

- Une tunique muqueuse comportant un épithélium plus ou moins tourmenté, doublée du chorion et enveloppée par la *muscularis mucosae* ;
- Une tunique sous-muqueuse où circulent les vaisseaux et les nerfs ;
- Une tunique musculuse formée de deux ou trois couches de fibres musculaires lisses assurant la motricité intestinale (péristaltisme) ;
- Une quatrième tunique apparaît dans la région sous-diaphragmatique : le péritoine (séreuse qui tapisse la face profonde des parois de l'abdomen et du pelvis).

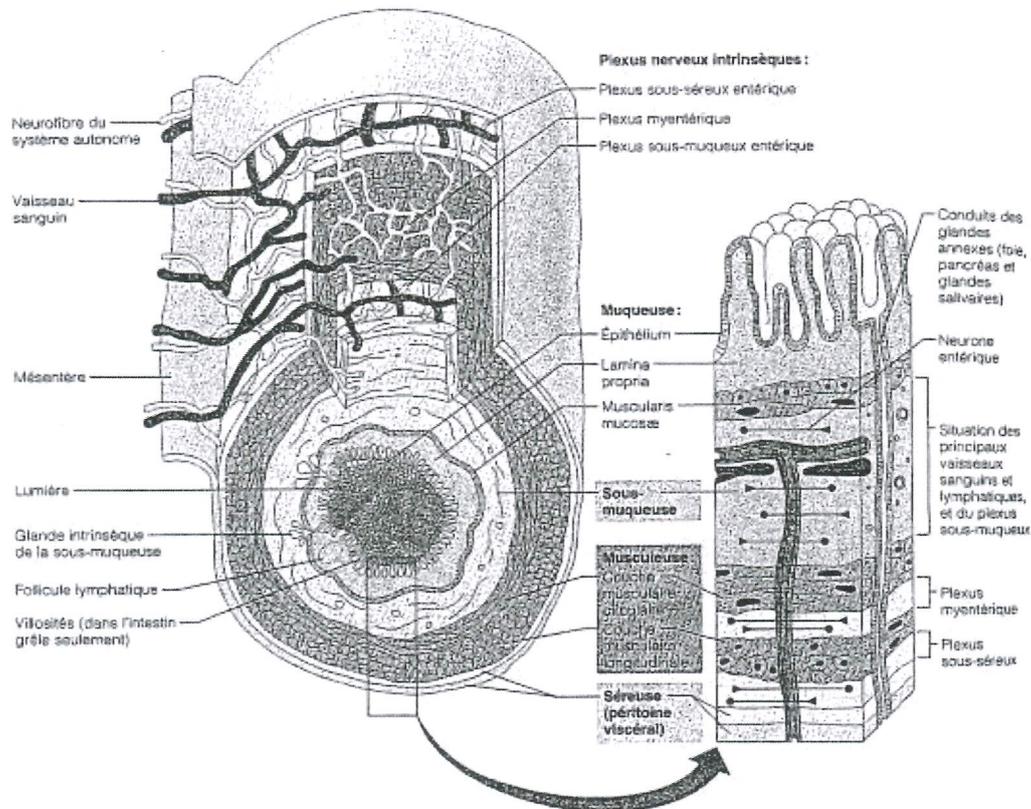


Figure 2 : Histologie du tube digestif [2]

La vascularisation artérielle du tube digestif est assurée par le tronc cœliaque (artère hépatique commune, artère splénique, artère gastrique), les artères mésentériques supérieure et inférieure. La circulation veineuse est calquée sur le modèle artériel, toutes les veines du tube digestif sous diaphragmatique aboutissent au foie par l'intermédiaire de la veine porte.

C'est le système nerveux végétatif qui assure l'innervation du tube digestif par des fibres sympathiques (provenant des chaînes latéro-vertébrales) et par des fibres parasympathiques (provenant des nerfs vagues, des nerfs érecteurs, et des nerfs crâniens).

I.1.1. Bouche

[1] [2]

La bouche est une cavité irrégulière qui assure une fonction dans la mastication, l'insalivation, le goût et la phonation. Située dans la partie inférieure de la face, elle a une forme ovale.

➤ Morphologie

La cavité buccale est limitée : en avant et latéralement, par les arcades gingivo-dentaires et extérieurement par les lèvres et les joues ; en haut, par la voûte palatine ; en bas, par le plancher buccal constitué de la langue et du sillon alvéolo-lingual.

La bouche comprend différents organes annexes : les amygdales palatines (deux organes lymphoïdes) ; les gencives ; les dents, au nombre de 32, réparties en deux arcades dentaires, supérieure et inférieure ; l'appareil de la mastication, constitué par le maxillaire et la mandibule avec les arcades dentaires, l'articulation temporo-mandibulaire et les muscles masticateurs.

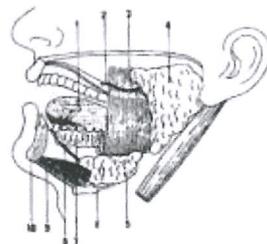
La plupart des fonctions digestives associées à la cavité buccale sont liées à ces organes annexes.

Le fonctionnement coordonné de ces différents organes et la présence de glandes salivaires, par leur sécrétion de salive, conduit à la première phase de la digestion.

➤ Structure sécrétoire : les glandes salivaires

Les glandes salivaires sécrètent la salive (300g. à 1000g. /24h). On décrit :

- Des glandes disséminées (labiales, jugales, linguales, palatines...) de petite dimension,
- D'autres de taille plus importante, paires et symétriques et comportant un conduit excréteur :
 - o les glandes parotides, situées en avant du conduit auditif externe et de la mastoïde. Elles présentent un conduit excréteur de Sténon, qui aboutit dans la cavité buccale en regard de la 2ème molaire supérieure ;
 - o les glandes sub-mandibulaires, situées sous la mâchoire inférieure, déversent la salive par le conduit excréteur de Wharton de chaque côté du frein de la langue ;
 - o les glandes sublinguales, situées sur le plancher de la bouche, présentent de nombreux petits conduits excréteurs qui aboutissent au voisinage du frein de la langue.



Vue schématique des glandes salivaires : la mandibule a été réséquée.

1. langue ; 2. canal de Sténon ; 3. maxillaire ; 4. parotide ; 5. glande submandibulaire ; 6. os hyoïde ; 7. glande sublinguale et ses petits canaux excréteurs ; 8. canal de Wharton ; 9. muscle mylo-hyoïdien ; 10. mandibule.

Figure 3 : Vue schématique des glandes salivaires [1]

La salive sécrétée par ces glandes se compose à 95% d'eau. On distingue :

- une composition minérale de la salive :
 - o la salive primaire (sécrétée par la glande) possède une composition ionique proche de celle du plasma sanguin, notamment pour le sodium (Na^+), elle est riche en chlorures (Cl^-) et bicarbonates (HCO_3^-), cependant elle est légèrement hypertonique pour le potassium (K^+) ;
 - o la salive définitive quant à elle est élaborée dans les canaux excréteurs. On a une réabsorption passive de Cl^- issue des mouvements du Na^+ (qui eux sont actifs) et une sécrétion active de K^+ et de HCO_3^- ;
- une composition organique de la salive avec :
 - o l'amylase salivaire : cette enzyme coupe les liaisons 1-4 de l'amidon. Le résultat est la transformation des longues chaînes de l'amidon en dextrines. Elle agit à pH neutre (l'acidité de l'estomac inhibera cette enzyme) ;
 - o les lipases salivaires : fonctionnelles seulement à pH acide, elles sont actives uniquement au niveau de l'estomac. Leurs principaux substrats sont les triglycérides à chaînes moyennes. Ces lipases sont très importantes chez le nourrisson pour digérer le lait maternel ;
 - o le mucus : la mucine salivaire est formée de chaînes polypeptidiques sur lesquelles viennent se greffer des chaînes glucidiques. Ces organisations sont des « pièges à eau » : cela permet un épaissement de la salive qui servira à lubrifier la cavité buccale ;
 - o les glycoprotéines : propres aux groupes sanguins ABO ;
 - o les protéines d'origine sérique : notamment des Immunoglobulines (Ig) (surtout des IgA).
 - o les lysozymes : protéine glycolytique qui détruit les membranes bactériennes de nombreux germes (rôle antiseptique).

Les glandes salivaires ont également un rôle de glandes endocrines : elles libèrent des cytokines, mais surtout l'EGF (Epidermal Growth Factor) et le NGF (Neural Growth factor), dans le sang et non dans la salive.

➤ Innervation

L'innervation sécrétoire des glandes salivaires est assurée par le nerf parasympathique crânien. Les influx sont acheminés par les neurofibres motrices des nerfs faciaux (VII) et glosso-pharyngiens (IX).

Deux types de récepteurs permettent l'activation des glandes salivaires :

- les chimiorécepteurs surtout activés par des substances acides (agrumes, vinaigre...) ;
- les barorécepteurs à l'inverse, activés par n'importe quel stimulus.

On peut noter que la vue ou l'odeur de nourriture suffit à entraîner une sécrétion accrue de salive.

L'irritation des régions inférieures (par des toxines bactériennes, aliments épicés, acidité gastrique) du tube digestif peut aussi augmenter la salivation (réflexe permettant de neutraliser ou diluer les substances irritantes).

I.1.2. Œsophage

[1] [2]

Conduit tubulaire, il s'étend longitudinalement du pharynx jusqu'à l'estomac, au niveau du cardia. Une fois la nourriture déglutie, l'œsophage la conduit vers l'estomac par l'alternance harmonieuse de contractions et de relaxations des deux couches musculaires de l'œsophage, et cela permet la propagation de l'onde péristaltique. L'œsophage s'explore par endoscopie et radiologie après opacification.

➤ **Morphologie**

On lui distingue une portion cervicale (5 cm), thoracique (16 à 20 cm), diaphragmatique (1,5 cm) et abdominale (2 à 3 cm).

L'œsophage comprend à ses deux extrémités deux zones sphinctériennes :

- Au niveau du sphincter œsophagien supérieur, on observe un épaississement de plusieurs muscles pharyngiens (au repos, ce sphincter est fermé : il ne s'ouvre que lors de la déglutition).
- Le sphincter œsophagien inférieur ne s'ouvre que lorsque des ondes péristaltiques (la salive ou le bol alimentaire) y arrivent. Son ouverture est modulée par action du nerf vague (on évite ainsi le reflux du contenu gastrique qui est très acide).

➤ **Histologie**

La muqueuse se compose : d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé : épais qui protège du passage du bol alimentaire et ne contient aucune cellule à mucus (la lubrification s'effectue par la salive) ; du chorion (tissu conjonctif dense, qui contient vaisseaux et nerfs) ; de la *muscularis mucosae*.

La sous-muqueuse se compose d'un tissu conjonctif lâche et élastique, laissant apparaître des glandes œsophagiennes tubulo-ascineuses exocrines (possédant un canal excréteur qui sécrète du mucus vers l'épithélium).

La musculature épaisse possède une couche circulaire interne de cellules musculaires et une couche longitudinale externe. Le muscle est lisse dans sa partie inférieure et strié dans sa partie supérieure.

L'œsophage n'est pas revêtu de séreuse.

I.1.3. Estomac

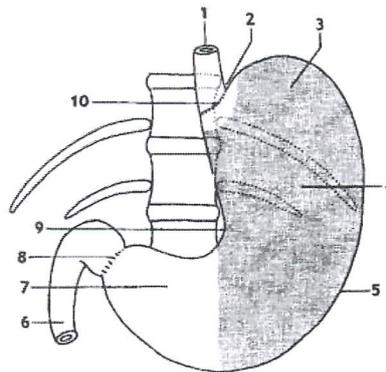
[1] [2]

L'estomac est une vaste poche musculo-membraneuse intermédiaire entre l'œsophage et l'intestin grêle. Il se situe au-dessous du foie et du diaphragme, et au-dessus du côlon dans la partie supérieure de la cavité abdominale. A vide il mesure environ 25 cm de long pour un volume de 500 mL ; après un repas, sa capacité peut passer à 2,5 - 3 L lorsqu'il est complètement distendu. Cet organe digère les aliments.

➤ Morphologie

L'estomac est en forme d'équerre avec une direction généralement verticale. Il possède deux branches, verticale et horizontale. La portion verticale comprend : une grande tubérosité (fundus) au pôle supérieur ; un corps ; une petite tubérosité au pôle inférieur. La portion horizontale est la région pylorique dilatée (antre pylorique), partie terminale de l'estomac en forme d'entonnoir qui se finit par le sphincter pylorique (qui contrôle l'évacuation du chyme dans le duodénum).

L'estomac possède deux orifices gastriques : l'orifice supérieur œsophagien (cardia) et l'orifice duodéal (pylore).



Vue antérieure schématique de l'estomac. La zone à sécrétion acide est représentée en grisé.

1. œsophage abdominal ; 2. incisure de His ; 3. grosse tubérosité ou fundus ; 4. corps ; 5. grande courbure ; 6. duodénum ; 7. antre pylorique ; 8. pylore ; 9. petite courbure et angle formé par les portions verticale et horizontale ; 10. cardia.

Figure 4 : Vue antérieure schématique de l'estomac [1]

➤ Histologie

La paroi interne de l'estomac comporte un grand nombre de replis, parsemés de petites dépressions appelées cryptes, avec lesquelles communiquent les glandes gastriques.

La muqueuse du fundus se compose :

- d'un épithélium monostratifié prismatique et est constituée de trois types de cellules. Les cellules à mucus, les cellules principales, et les cellules pariétales (bordantes) qui sécrètent une substance différente composant le suc gastrique ;
- du chorion (tissu conjonctif dense, qui contient les vaisseaux, les nerfs, les mastocytes) ;
- de la *muscularis mucosae* ;

S'effectue alors une sécrétion exocrine d'acide chlorhydrique (HCL) et de pepsinogène dans la lumière de la glande et une sécrétion endocrine d'hormones dans le tissu conjonctif sous-jacent.

La muqueuse du pylore renferme de profondes cryptes où débouchent les glandes tubuleuses ramifiées (glandes pyloriques). On y retrouve des cellules à mucus et des cellules à gastrine très petites.

La sous-muqueuse se compose d'un tissu conjonctif lâche, laissant apparaître artérioles et veinules.

La musculature possède une couche interne circulaire et oblique (qui permet à l'estomac non seulement de déplacer la nourriture mais aussi de brasser et de pétrir les aliments) et une couche externe longitudinale.

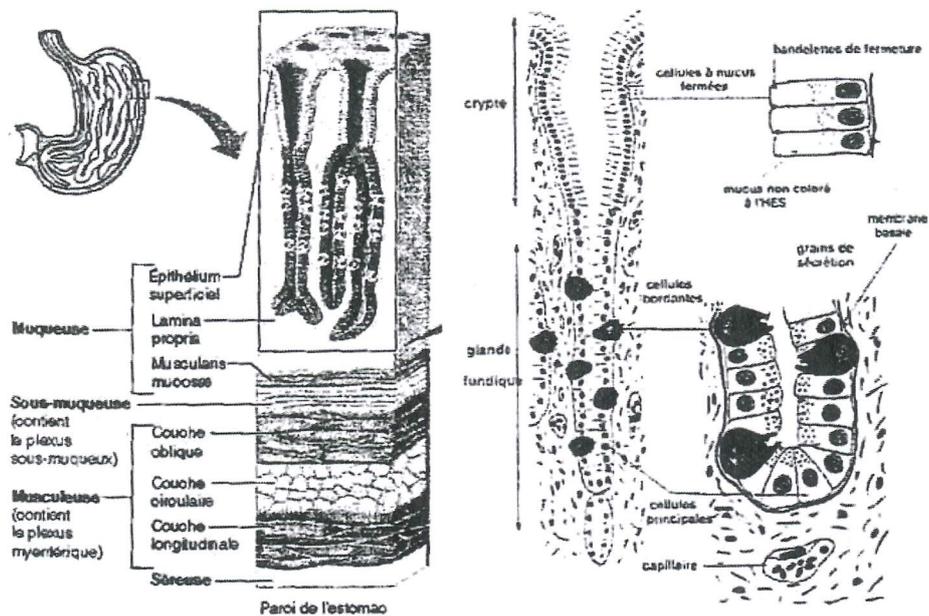


Figure 5 : Anatomie microscopique de la muqueuse fundique [2]

I.1.4. Duodénum

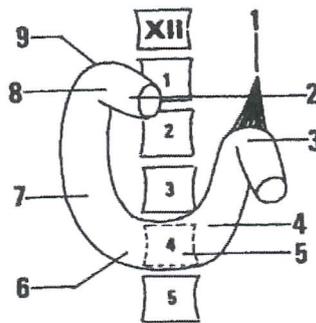
[1] [2]

Le duodénum est l'élément fixe de l'intestin grêle, il s'étend du pylore à l'angle duodéno-jéjunal. Il ressemble à un cadre ou à un anneau incomplet. Long de 30cm, son diamètre s'évalue à 3-4cm. Il absorbe les aliments précédemment digérés.

➤ Morphologie

On lui décrit quatre segments :

- Le premier duodénum (D1) : transversalement ascendant, il fait suite au pylore ;
- Le deuxième duodénum (D2) : descendant verticalement, il est séparé du segment précédant par un angle (*genu superius*) ;
- Le troisième duodénum (D3) : se dirige horizontalement, il forme avec D2 le *genu inferius* ;
- Le quatrième duodénum (D4) : ascendant, se termine au niveau de l'angle duodéno-jéjunal.



Vue schématique du duodénum.

1. ligament suspenseur de l'angle duodéno-jéjunal ; 2. bulbe duodénal ; 3. angle duodéno-jéjunal ; 4. quatrième portion ascendante (D4) ; 5. troisième portion horizontale (D3) ; 6. angle inférieur ; 7. deuxième portion descendante (D2) ; 8. première portion supérieure (D1) ; 9. angle supérieur.

Figure 6 : Vue schématique du duodénum [1]

➤ Histologie

La muqueuse se compose : d'un épithélium monocouche. Ses cellules épithéliales sont munies de microvillosités (plateaux striés). Avec une multiplication de replis (valvules conniventes) mêlant muqueuse et sous-muqueuse l'intestin grêle présente au pôle apical de la muqueuse des villosités lui permettant d'atteindre une surface d'environ 200m² (augmentation de la surface d'absorption). On retrouve différents types de cellules formant l'épithélium :

- Les cellules prismatiques : se situent au niveau des plateaux striés et ont un rôle dans l'absorption ;
- Les cellules caliciformes : se situent entre les cellules prismatiques, elles sécrètent le mucus ;
- Les cellules de Paneth : au fond de la glande intestinale, exocrines, elles sécrètent les lysozymes renforçant les défenses antibactériennes ;

- Les cellules endocrines : sécrétant leur hormone respective : sécrétine, cholécystokinine (CCK), motiline, somatostatine, peptide inhibiteur gastrique (GIP).

La muqueuse se compose du chorion (tissu conjonctif qui contient les vaisseaux, les nerfs, les fibroblastes, les vaisseaux lymphatiques appelés Plaques de Peyers) ; de la *muscularis mucosae* (fine).

La sous-muqueuse se compose d'un tissu conjonctif lâche, laissant apparaître des glandes pelotonnées ramifiées (glandes de Brünner), exocrines, qui produisent du mucus alcalin (riche en bicarbonates), qui neutralise le chyme acide provenant de l'estomac. Lorsque cette barrière muqueuse est insuffisante, la paroi intestinale s'érode et il en résulte des ulcères duodénaux.

La musculature possède une couche circulaire interne de cellules musculaires et une couche longitudinale externe.

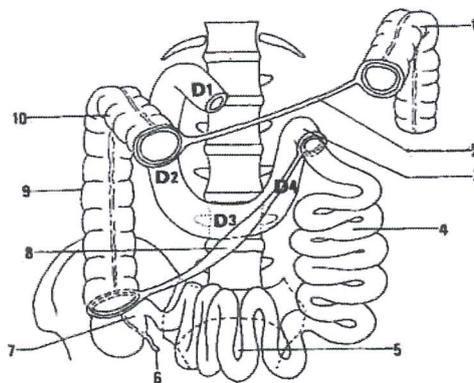
1.1.5. Jéjunum-Iléon

[1] [2]

Le jéjunum-iléon est la partie mobile de l'intestin grêle, il s'étend de l'angle duodéno-jéjunal à la valvule iléo-caecale.

➤ Morphologie

Il se compose de larges replis : les anses intestinales, au nombre de 16 à 18, dont une partie se dispose horizontalement (le jéjunum) et l'autre verticalement (l'iléon). Sa longueur moyenne est de 6m, avec un diamètre moyen de 2cm.



Mise en place schématique de l'intestin grêle.

1. angle colique gauche ; 2. mésocôlon transverse ; 3. angle duodéno-jéjunal ; 4. jéjunum ; 5. iléon ;
6. caecum et appendice ; 7. jonction iléo-caecale ; 8. mésentère sectionné à sa racine ; 9. côlon droit ;
10. angle colique droit.

Figure 7 : Vue schématique de l'intestin grêle [1]

➤ Histologie

La muqueuse du jéjunum-iléon est très semblable à celle du duodénum. Cependant, il y a plus d'amas lymphatiques (plaques de Paneth), de cellules à mucus (lubrification augmentée), de villosités de plus en plus longues.

La sous-muqueuse se compose de tissu conjonctif, avec une quantité moindre de glandes de Brünner.

La musculature est la même que le duodénum.

I.1.6. Côlon

[1] [2]

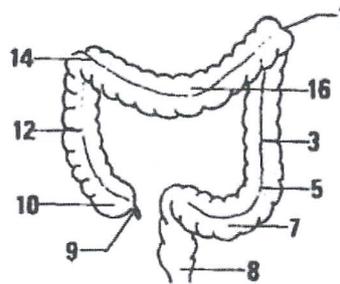
Le côlon s'étend de l'iléon à l'anus. Il prend la forme d'un cadre. Le côlon est exploré par endoscopie : coloscopie ou par tomodensitométrie (TDM).

➤ Morphologie

Il se compose d'un segment ascendant et droit (caecoappendice et côlon droit), d'un segment transverse (côlon transverse), d'un segment gauche et descendant (côlon gauche), d'un segment ilio-pelvien (côlon sigmoïde), et d'un segment pelvi-périnéal (rectum).

La longueur du gros intestin est de 1,80m, son diamètre varie entre 28cm à droite et 16cm à gauche. On y observe des bosselures limitées par des incisures (haustrations) et des bandelettes longitudinales.

Le côlon possède un diverticule appelé appendice vermiculaire.



Représentation schématique du gros intestin

1. angle colique gauche ; 2. jéjunum ; 3. côlon gauche ; 4. mésentère ; 5. côlon iliaque ;
6. racines du côlon sig-moïde ; 7. côlon sigmoïde ; 8. rectum ; 9. appendice ; 10. caecum ;
11. jonction iléo-caecale ; 12. côlon droit ; 13. racine du mésentère ; 14. angle colique droit ;
15. racine du mésocôlon transverse ; 16. côlon transverse ; 17. grand omentum.

Figure 8 : Vue schématique du gros intestin [1]

➤ Histologie

La description est la même que pour l'iléon. (cf.I.1.5)

I.2. Sécrétions Acides

[2] [3] [4]

Environ 2 à 3 litres de suc gastrique sont produits par jour, chez un homme de corpulence normale, effectuant trois repas par jour.

Ce suc gastrique est constitué de différents éléments : eau, acide chlorhydrique (HCl), pepsinogène, sodium et potassium, mucus et bicarbonates, prostaglandines.

La sécrétion gastrique acide a pour origine essentiellement les glandes du fundus :

- Les cellules à mucus

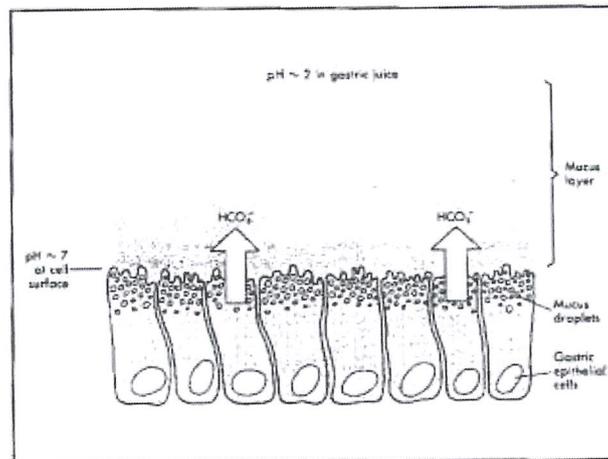


Figure 9 : Sécrétions des cellules à mucus [2]

Elles tapissent uniformément la muqueuse de l'estomac, sécrètent un mucus, relativement visqueux, et une quantité importante de bicarbonates qui va se trouver piégées dans l'épaisseur du mucus. L'action de ces deux substances (mucus et bicarbonates) permet :

- d'une part, de maintenir un pH 7 au niveau du pôle apical des cellules à mucus (le pH environnant est de 2, il est incompatible avec leur survie).
- d'autre part, la viscosité du mucus évite la dispersion de ces bicarbonates dans le chyme acide stomacal qui lui doit rester à un pH très acide.

Le mucus sécrété au niveau de l'ouverture (collet) des glandes fundiques, est destiné à se mélanger au bol alimentaire et sa présence permet de lubrifier et protéger la paroi stomacale.

- Les cellules pariétales ou cellules bordantes

Ce sont les cellules se trouvant dans la partie supérieure de la glande, responsables d'une sécrétion d'acide chlorhydrique et du facteur intrinsèque, essentiel à l'absorption de vitamine B12 au niveau de l'iléon. Leur structure présente une surface large qui facilite la sécrétion de protons et de chlorures dans la lumière de l'estomac. L'acide chlorhydrique rend le contenu stomacal extrêmement acide (pH de 1,5 à 3,5). Ce pH permet la transformation du pepsinogène en pepsine (digestion chimique des protéines) et permet de détruire la plupart des bactéries ingérées avec les aliments.

- Les cellules principales

Au pôle basal des cryptes du fundus, ces cellules renferment une grande quantité de pepsinogène (la forme inactive de la pepsine, une enzyme digestive).

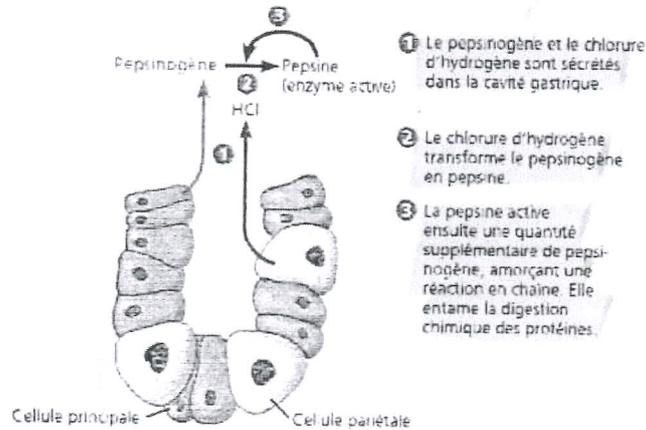


Figure 10 : La sécrétion des cellules pariétales et principales [2]

- Les cellules endocrines

Dans la partie profonde des glandes exocrines, elles libèrent différentes hormones : gastrine, cholécystokinine, motiline, sécrétine, peptide inhibiteur gastrique, et différents médiateurs (histamine, sérotonine, acétylcholine, endorphines, somatostatine).

❖ Cellules à gastrine ou cellules G

La gastrine est une hormone synthétisée par les cellules G de l'estomac (antre) ainsi que celles du duodénum. Elle est responsable de la sécrétion d'acide gastrique et de pepsinogène en activant son récepteur au pôle basal des cellules pariétales. La libération de gastrine dans le sang, est stimulée par la présence, de protéines partiellement digérées, dans l'estomac ou par l'activation du nerf vague

❖ Cellules entérochromaffines ou cellules ECL (enterochromaffin-like cells) ou cellules à histamine

L'histamine est produite par les cellules ECL de la paroi de l'estomac.

Ces cellules sont activées par la gastrine, qui en se fixant sur ses récepteurs permet l'exocytose de l'histamine, qui va aller se fixer sur les récepteurs H2 présents sur les cellules pariétales, activant une adénylate-cyclase, augmentant les taux intracellulaires d'AMPc. Cet AMPc activera une cascade de protéines kinases, qui iront phosphoryler et activer la pompe à protons, augmentant ainsi la sécrétion acide.

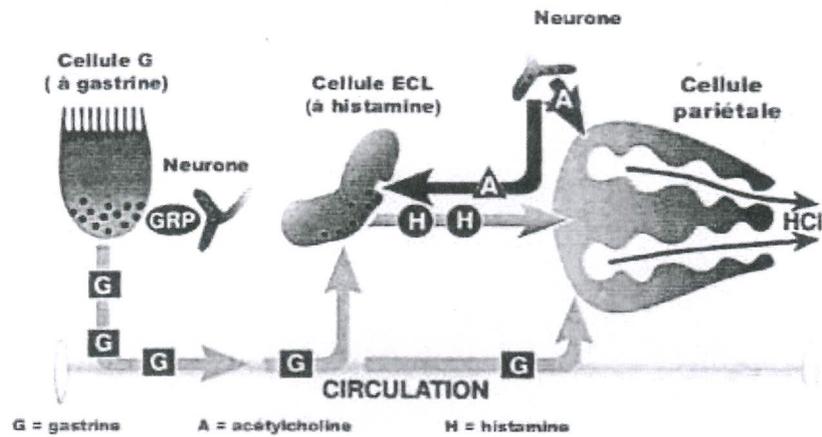


Figure 11 : Mode d'action de la sécrétion des cellules endocrines et pariétales [2]

❖ Cellules à somatostatine ou cellules D

La somatostatine est produite par les cellules D, présentes dans la muqueuse de l'estomac ainsi que dans celle du duodénum. La présence d'aliments dans l'estomac suffit pour l'activer. Elle inhibe les cellules G, ECL et pariétales, concourant à une diminution de la sécrétion gastrique de toutes les substances (gastrine, histamine, et HCl)

Ces substances vont avoir une sur plusieurs organes cibles du système digestif.

Hormone	Site de production	Stimulus de la production	Organe cible	Activité
Gastrine	Muqueuse de l'estomac	Aliments (en particulier les protéines partiellement digérées) présents dans l'estomac (stimulation chimique); acétylcholine libérée par les neurofibres	Estomac Intestin grêle Valve iléo-cæcale Gros intestin	<ul style="list-style-type: none"> Stimule la sécrétion des glandes gastriques; les effets les plus marqués concernent la sécrétion de HCl Stimule l'évacuation de l'estomac Stimule la contraction des muscles lisses de l'intestin Détend la valve iléo-cæcale Stimule les mouvements de masse
Sérotonine	Muqueuse de l'estomac	Aliments dans l'estomac	Estomac	<ul style="list-style-type: none"> Déclenche la contraction des muscles lisses de l'estomac
Histamine	Muqueuse de l'estomac	Aliments dans l'estomac	Estomac	<ul style="list-style-type: none"> Stimule la libération de HCl par les cellules pariétales
Somatostatine	Muqueuse de l'estomac; muqueuse du duodénum	Aliments dans l'estomac; stimulation par les neurofibres du système nerveux sympathique	Estomac Pancréas Intestin grêle Vésicule biliaire	<ul style="list-style-type: none"> Inhibe la sécrétion gastrique de toutes les substances; inhibe la motilité et l'évacuation gastriques Inhibe la sécrétion Diminue la circulation sanguine dans le tube digestif et inhibe ainsi l'absorption intestinale Inhibe la contraction de l'organe et la libération de la bile
Gastrine entérique	Muqueuse du duodénum	Aliments acides partiellement digérés dans le duodénum	Estomac	<ul style="list-style-type: none"> Stimule les glandes et la motilité gastriques
Sécrétine	Muqueuse du duodénum	Chyme acide (aussi protéines partiellement digérées, graisses, liquides hypertoniques et hypotoniques, agents irritants présents dans le chyme)	Estomac Pancréas	<ul style="list-style-type: none"> Inhibe la sécrétion et la motilité gastriques au cours de la phase gastrique de la sécrétion Accroît la sécrétion du suc pancréatique riche en ions bicarbonate; potentialise l'action de la CCK
Cholécystokinine (CCK)	Muqueuse du duodénum	Chyme gras en particulier; mais aussi protéines partiellement digérées	Foie Foie, pancréas Pancréas Vésicule biliaire Muscle sphincter de l'ampoule hépatopancréatique	<ul style="list-style-type: none"> Accroît la production de bile Potentialise l'action de la sécrétine sur ces organes Accroît la production de suc pancréatique riche en enzymes Stimule la contraction de l'organe et l'expulsion de la bile qui y est emmagasinée Relâche le sphincter pour permettre l'entrée de la bile et du suc pancréatique dans le duodénum
Peptide inhibiteur gastrique (GIP) [†]	Muqueuse du duodénum	Chyme gras ou contenant du glucose	Estomac	<ul style="list-style-type: none"> Inhibe la sécrétion et la motilité de l'estomac au cours de la phase gastrique
Peptide intestinal vasoactif	Muqueuse du duodénum	Chyme contenant des aliments partiellement digérés	Duodénum Estomac	<ul style="list-style-type: none"> Stimule la sécrétion de tampons; dilate les capillaires intestinaux Inhibe la production de HCl Détend les muscles lisses de l'intestin

Figure 12 : Rôle des hormones et des substances analogues aux hormones dans la digestion [2]

La sécrétion gastrique est régulée par des mécanismes nerveux et hormonaux. Les stimuli qui provoquent ou inhibent la sécrétion gastrique agissent à 3 niveaux :

- L'encéphale
- L'estomac
- L'intestin grêle

Le contrôle des sécrétions intervient :

❖ Au niveau de l'encéphale

La phase céphalique correspond à la régulation nerveuse et paracrine. Elle est déclenchée par la vue, le goût, l'odeur, l'idée de la nourriture.

Interviennent alors le système nerveux central (SNC), l'hypothalamus et le nerf vague, puis le plexus nerveux de l'estomac.

A la vue de la nourriture, le complexe dorso-vagal du cortex cérébral est activé, entraînant un réflexe conditionné et permettant de stimuler l'hypothalamus. De même, la présence d'aliments au niveau de la bouche va permettre la stimulation des récepteurs du goût et de l'odorat entraînant la stimulation de l'hypothalamus. Celui-ci active le nerf vague qui, quant à lui stimule les cellules pariétales (via la synthèse d'acétylcholine ou ACh) ainsi que les cellules à gastrine, qui activeront elles-mêmes les cellules pariétales, responsables de la sécrétion de l'acide chlorhydrique et de la sécrétine.

Le nerf vague va également activer indirectement la sécrétion de gastrine par l'intermédiaire du Gastrin Releasing Peptide (GRP).

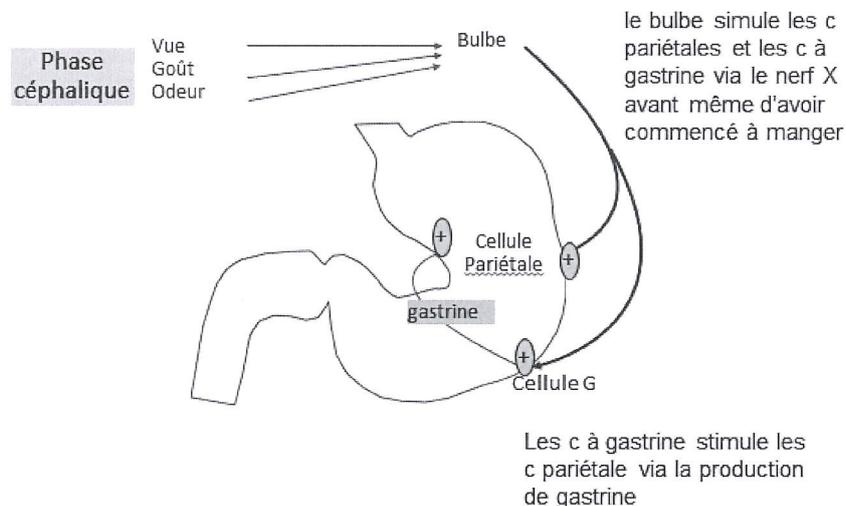


Figure 13 : La sécrétion gastrique pendant la phase céphalique [4]

Parallèlement, le nerf vague va stimuler les cellules D. Il y a une activation des cellules à somatostatine, inhibant les cellules à gastrine, qui ne stimuleront donc plus les cellules pariétales (mécanisme paracrine).

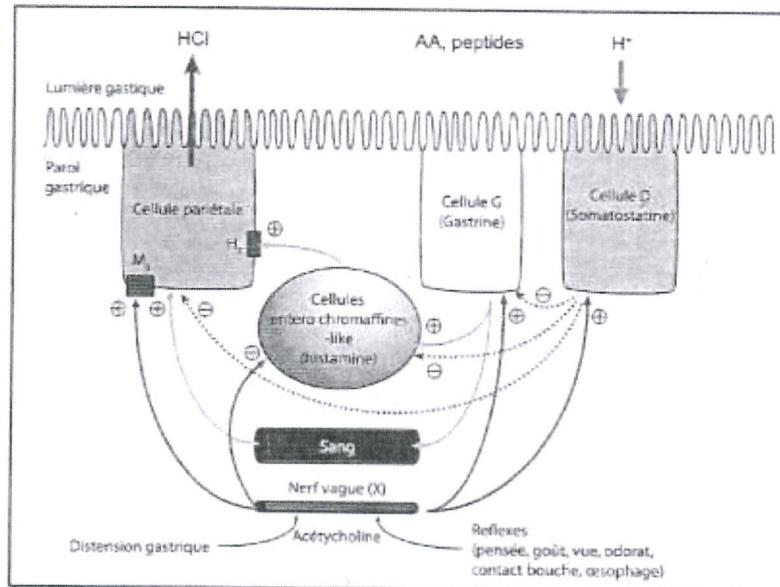


Figure 14 : Régulation de la sécrétion d'acide gastrique [2]

Le nerf vague envoie des influx moteurs au niveau des glandes gastriques, entraînant une mise en route de la sécrétion gastrique.

❖ Au niveau gastrique

Quand les aliments arrivent dans l'estomac, deux mécanismes interviennent pour activer les sécrétions gastriques :

- La distension de l'estomac active les mécanorécepteurs de la paroi stomacale par l'intermédiaire de réflexes locaux (limités à la paroi de l'estomac), de réflexes longs à médiation vagale. Les deux types de réflexes provoquant la sécrétion d'acétylcholine qui stimule les différentes cellules endocrines entraînant la sécrétion du suc gastrique acide.
- La présence de substances chimiques dans la nourriture (peptides, acides aminés, calcium, caféine) active les récepteurs chimiques. La gastrine, est sécrétée dans le sang au pôle basal des cellules endocrines, et va à son tour stimuler les cellules sécrétrices d'acide chlorhydrique et de pepsinogène.

Dès que l'acidité s'élève, s'opère un rétrocontrôle négatif via la somatostatine.

Si les cellules à gastrine sont activées par les réflexes nerveux déjà décrits dans la phase céphalique, au contraire les émotions, la peur et l'anxiété mettent en jeu une stimulation du système nerveux sympathique et ont tendance à diminuer l'effet stimulant du système parasympathique.

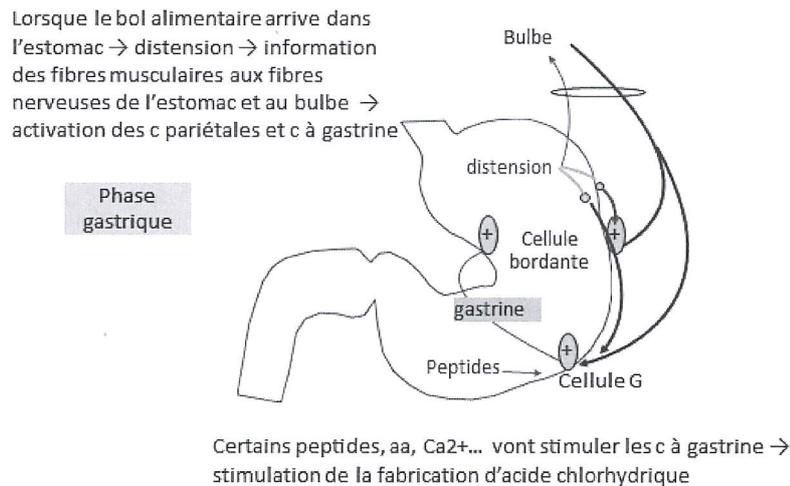


Figure 15 : La sécrétion gastrique pendant la phase gastrique [4]

❖ Au niveau intestinal

La phase intestinale de la sécrétion gastrique présente une composante excitatrice et une composante inhibitrice.

- La phase excitatrice apparaît quand le chyme commence à remplir la partie supérieure du duodénum. Ce contact stimule la sécrétion de gastrine des cellules endocrines du duodénum. Cette hormone permet l'activité sécrétoire des glandes entériques. Mais ce mécanisme de stimulation est bref. En parallèle, un système de régulation de ces sécrétions acides se met en place. Des sécrétines, activées par les ions H⁺, vont exercer un rétrocontrôle négatif sur les cellules pariétales, diminuant la sécrétion d'acide chlorhydrique.
- La distension du duodénum (pH environnant basique), par le chyme (acide) déclenche un réflexe entéro-gastrique. Il se produit alors une inhibition des noyaux du nerf vague dans le bulbe, une inhibition des réflexes locaux ainsi qu'une stimulation d'hormones intestinales (sécrétine, cholécystokinine, peptide inhibiteur gastrique, peptide vasoactif intestinal). Il s'effectue conjointement une activation des fibres sympathiques qui entraîne une contraction du sphincter pylorique.

Toutes ces actions freinent l'activité gastrique.

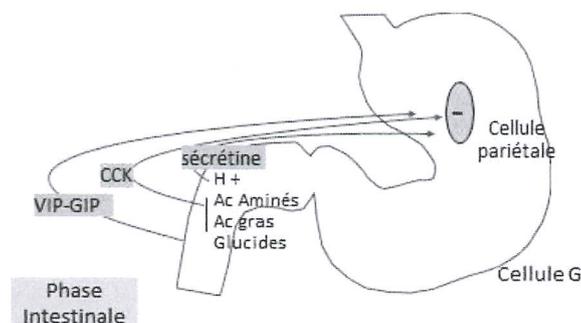


Figure 16 : La sécrétion gastrique pendant la phase intestinale [4]

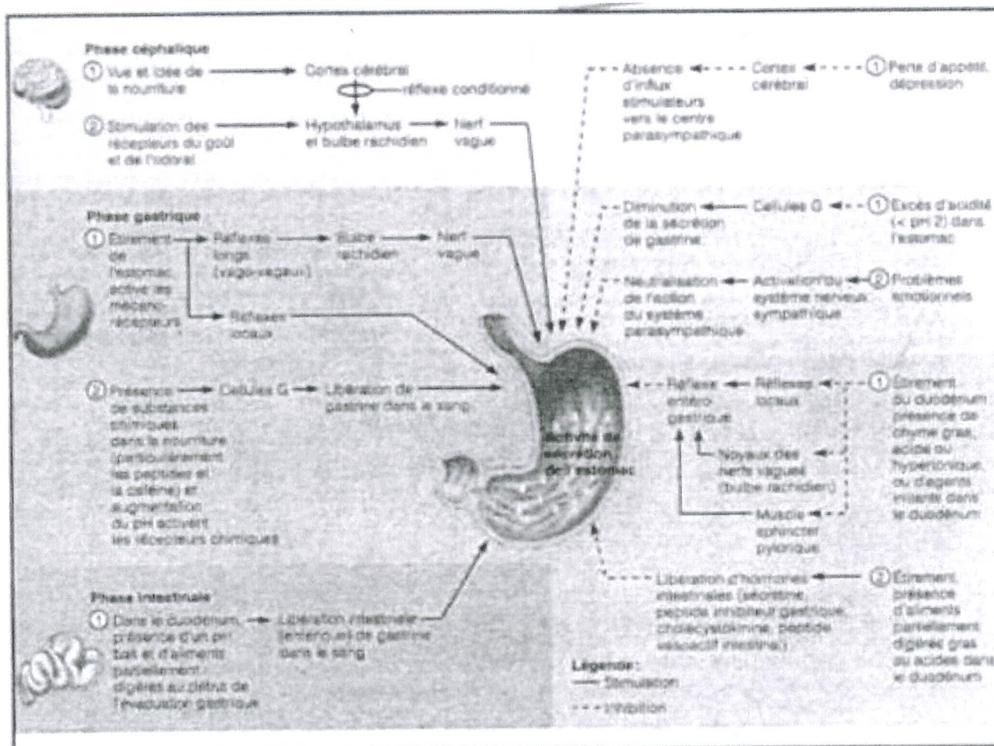


Figure 17 : Mécanismes nerveux et hormonaux intervenant dans la libération de suc gastrique [2]

I.3. Pompe à protons

[2] [5] [6]

La pompe à protons est une protéine transmembranaire, localisée essentiellement sur la face luminaire des cellules pariétales des microvillosités de l'estomac. C'est un transporteur membranaire actif, qui permet l'échange d'un proton (sortie de protons (H^+) vers la lumière de l'estomac) contre un flux inverse d'ions potassium (K^+), en utilisant l'énergie libérée par l'hydrolyse d'une molécule d'adénosine triphosphate (ATP).

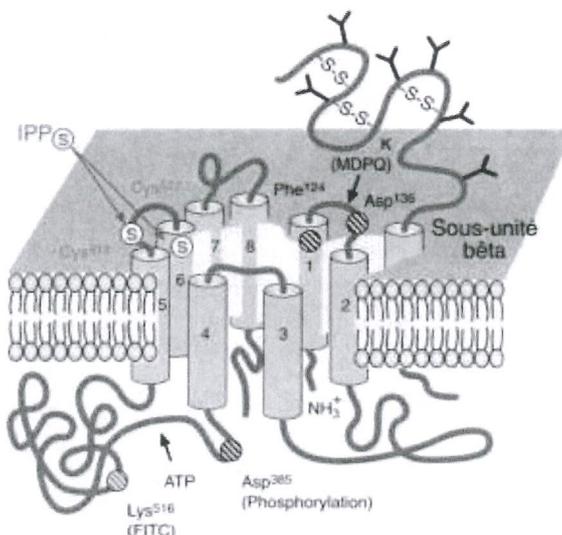


Figure 18 : Représentation hypothétique de la pompe à protons (ATPase (H^+ , K^+)) gastrique dans la membrane du canalicule sécrétoire de la cellule pariétale. [5]

La pompe à protons comprend 2 sous-unités distinctes, alpha et bêta, associées sous forme dimérique ou tétramérique. La sous-unité alpha est composée de huit domaines transmembranaires et forme un canal par lequel les protons sont transportés. Un autre canal se forme entre les deux sous-unités pour permettre le transport des ions potassiques.

C'est au niveau du 4^e et 5^e domaine transmembranaire, sur leur partie cytosolique, que se situe la région d'interaction avec l'ATP. Le K⁺ quant à lui se fixe au niveau du 1^{er} domaine transmembranaire extracellulaire.

Présente sur la membrane des cellules pariétales de la muqueuse gastrique, au niveau de leur pôle apical, la pompe à protons est principalement stimulée par la prise d'aliments qui induit la libération d'histamine, de gastrine et d'acétylcholine. Elle est également présente au niveau du côlon et du rein, mais est la plus active au niveau de l'estomac. Son fonctionnement aboutit à l'enrichissement d'un compartiment cellulaire en ions H⁺ (soit un proton seul), c'est-à-dire à une diminution du pH ou à l'acidification de ce compartiment.

Au niveau de l'estomac, elle est donc à l'origine de la sécrétion de protons responsables de l'acidité du liquide gastrique.

Cette pompe sera toujours associée à un canal Cl⁻, permettant la sortie de chlore vers la lumière de l'estomac. Ce dernier se couplera au proton pour former l'acide chlorhydrique.

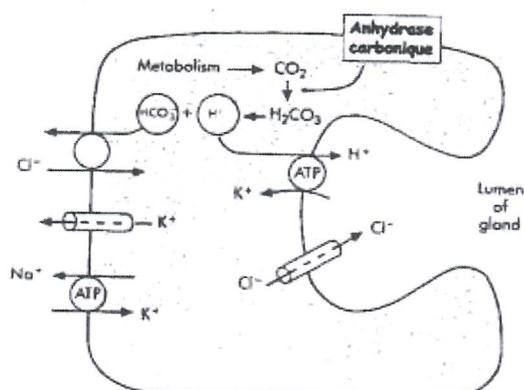


Figure 19 : La cellule pariétale [2]

Plusieurs mécanismes enzymatiques sont mis en jeu afin de maintenir les gradients de concentration et l'électro-neutralité de part et d'autre de la cellule :

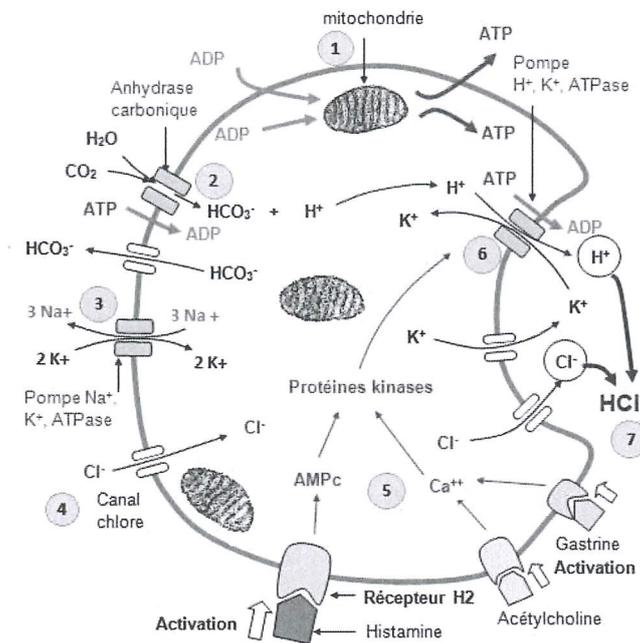


Figure 20 : Schéma du fonctionnement physiologique de la pompe à protons [6]

1) La plupart des réactions de transformation enzymatique produisent de l'énergie sous forme d'ATP. Cette énergie est fournie grâce aux réactions d'oxygénation cellulaire ayant lieu dans les mitochondries.

2) L'anhydrase carbonique permet la formation d' H^+ et HCO_3^- à partir de l'eau et du dioxyde de carbone extracellulaire. Ce sont ces protons qui partiront dans la lumière gastrique. Il est important de noter que les ions bicarbonates vont également rejoindre la lumière de l'estomac afin d'y former du bicarbonate de sodium ($NaHCO_3$), qui jouera un rôle protecteur de la muqueuse gastrique.

3) La pompe Na^+/K^+ ATPase est présente à la surface de chaque cellule et est responsable du bon maintien de la différence de potentiel entre le cytoplasme et le milieu extracellulaire. Elle permet la sortie de 3 ions Na^+ et l'entrée de 2 ions K^+ .

4) Les canaux chlores ioniques permettent une entrée / sortie d'ions Cl^- grâce aux gradients de concentration. C'est un transport passif.

5) Les différentes molécules activatrices (histamine, acétylcholine, gastrine) vont activer une cascade enzymatique, qui aboutira à l'activation des protéines kinases, enclenchant l'activation des pompes à protons.

6) A l'état non actif, l'ensemble protéique qui forme la pompe à protons est contenu dans une vésicule à l'intérieur du cytoplasme des cellules pariétales. Cette vésicule va migrer vers la membrane cellulaire afin de mettre en place le complexe protéique en position transmembranaire et le rendre actif.

7) Les ions H^+ et Cl^- sont excrétés vers la lumière de l'estomac pour acidifier le suc gastrique.

I.4. Principales pathologies

I.4.1. Reflux Gastro-Œsophagien et Œsophagite par RGO

➤ Reflux Gastro-Œsophagien

[7] [8]

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est défini par le passage intermittent du contenu gastrique dans l'œsophage. Il se produit à l'état physiologique et n'est pathologique que si des manifestations cliniques ou des complications apparaissent. Le RGO survient à cause d'un dysfonctionnement de la partie inférieure de l'œsophage, au niveau du muscle du diaphragme et du sphincter inférieur de l'œsophage.

Le reflux du contenu gastrique est dû :

- A l'augmentation de la pression intra-abdominale, lors de la grossesse par exemple, de la constipation ou en cas d'obésité ;
- Au contenu très acide du suc gastrique ;
- Au taux bas de sécrétion de gastrine, réduisant l'action du sphincter inférieur de l'œsophage ;
- A la présence d'une hernie hiatale (passage d'une partie de l'estomac dans le thorax à travers l'orifice hiatal du diaphragme, lié au stress) ;
- Certains médicaments (progestérone, dérivés nitrés, inhibiteurs calciques, *etc.*).

Lorsque le RGO est pathologique, 2 symptômes typiques sont décrits :

- Un pyrosis : c'est une brûlure rétro-sternale ascendante, qui survient principalement après un repas, ou dans certaines positions comme penché en avant ou allongé.
- Une régurgitation : c'est la remontée de liquide acide, qui se traduit par une sensation de goût métallique.

5 à 10 % des adultes souffrent de reflux gastro-œsophagien au quotidien et 30 à 40 % se plaignent occasionnellement de pyrosis et/ou de régurgitations. La prévalence du RGO augmente dans les pays occidentaux.

D'autres symptômes peuvent survenir comme une éructation, un hoquet, des nausées, des douleurs épigastriques.

Des symptômes extra-digestifs ou atypiques sont à surveiller comme : une pharyngite, une laryngite, de la toux chronique inexpliquée, des douleurs thoraciques et épigastriques.

Le RGO est aussi le principal facteur d'adénocarcinome, un type particulier de cancer de l'œsophage. Néanmoins, ce risque est extrêmement faible. Il ne survient que chez les 10 % des personnes avec RGO qui développent un « œsophage de Barrett », et ce après de longues années d'agression de la muqueuse œsophagienne par un reflux sévère.

L'exploration de cette affection se fait par :

- endoscopie œsogastroduodénale, c'est l'examen de référence, lorsque le sujet est âgé de plus de 50 ans, et qu'il présente des symptômes atypiques, des critères de gravité (dysphagie, odynophagie, anémie, hémorragie, altération de l'état général), et une résistance au traitement. Le diagnostic est posé lorsqu'il y a présence de lésions, c'est-à-dire d'œsophagite de Barrett ;

- pH-métrie, examen de seconde ligne, indiquée lorsque l'endoscopie est normale et que le patient présente une résistance au traitement et ou des symptômes atypiques, avant la chirurgie. Elle mesure les remontées d'acide à l'aide d'une petite sonde sur 48 à 96 heures. Un pH < 4 correspond à un reflux acide ;
- impédancemétrie, capable de détecter à la fois des reflux acide et non acide, est réservée aux patients ayant un RGO avéré et dont les symptômes résistent aux traitements.

➤ **Oesophagite par RGO**

[2] [4] [8]

Il s'agit d'une inflammation de l'œsophage, celle-ci peut être liée à une infection, une brûlure d'origine externe (aliments, boissons, caustiques, *etc.*).

Cette affection fréquente est le plus souvent due au reflux persistant du liquide gastrique acide dans l'œsophage, entraînant des irritations, des lésions inflammatoires et parfois des ulcères douloureux du bas œsophage.

Des hémorragies apparaissent quand des vaisseaux sanguins de l'œsophage sont érodés.

Un reflux persistant entraîne une inflammation chronique, et si la lésion est importante, la guérison se fait aux prix d'une fibrose.

1.4.2. Ulcères

[2] [4]

Un ulcère se forme lorsqu'il y a un déséquilibre entre l'action corrosive du suc gastrique et l'effet protecteur du mucus sur les cellules épithéliales gastriques. L'estomac et les premiers centimètres du duodénum sont les sièges les plus fréquents d'ulcères.

Un ulcère est défini comme la perte de substance, allant jusqu'à la destruction de la muqueuse et la mise à nu de la musculature. Il en existe deux types :

- L'ulcère aigu, dont les lésions sont uniques ou multiples, atteignant la paroi jusque dans la couche sous-muqueuse. Si l'ulcère s'étend jusqu'à la vascularisation, il peut engendrer des hémorragies, pouvant constituer une urgence vitale. Leur développement est souvent dû à une gastrite aiguë, un stress majeur, des troubles émotionnels importants, une intervention chirurgicale... La guérison sans formation de tissu fibreux est habituelle si la cause est supprimée.
- L'ulcère chronique traverse les couches épithéliale et musculaire de la paroi gastrique et peut même atteindre les organes adjacents (pancréas et foie). Dans la majorité des cas, l'ulcère est unique, soit au niveau du pylore, soit du duodénum. La guérison se fait par formation de tissu fibreux.

Les principaux mécanismes protecteurs sont un bon apport sanguin, une sécrétion de mucus adéquate et un remplacement cellulaire efficace.

Différents éléments peuvent déclencher un ulcère :

- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), retrouvé dans 90% des cas d'ulcères duodénaux, et 70% des cas d'ulcères gastroduodénaux. C'est une bactérie gram négatif, qui possède des digitations lui permettant de s'ancrer aux cellules épithéliales grâce à des adhésines. Cette bactérie fabrique une enzyme, l'uréase, qui va transformer l'urée en ammoniac

NH_3 ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2 \rightarrow \text{CO}_2 + \text{NH}_3$). L'ammoniac favorise la neutralisation de l'acidité, et entraîne des altérations au niveau de la surface des cellules épithéliales ;

- Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ils inhibent les cyclooxygénases (COX 1 et 2), enzymes qui transforment l'acide arachidonique en prostaglandines et diminuent donc la concentration basale et locale de ces dernières. Il y aura alors à la fois une augmentation de la production d'HCl et une diminution de la production de mucus protecteur ;
- Le tabagisme prédispose aux ulcères et retarde leur guérison. Le tabac augmente de façon très nette la sécrétion d'acide chlorhydrique.

L'endoscopie digestive haute ou fibroscopie œso-gastro-duodénale (FOGD) permet de confirmer le diagnostic d'ulcère de l'estomac ou du duodénum. Elle est réalisée sous anesthésie locale ou générale. Lors de l'endoscopie, l'analyse des biopsies gastriques permet de rechercher l'infection à *H. pylori* ainsi que les lésions précancéreuses.

1.4.3. Syndrome de Zollinger-Ellison

[2] [9]

Le syndrome de Zollinger-Ellison (SZE) est caractérisé par une hypergastrinémie secondaire à un gastrinome entraînant une hypersécrétion d'acide gastrique. Le SZE est dû à une tumeur (gastrinome) qui sécrète de façon incontrôlée de la gastrine. En général, elle est localisée dans le duodénum (50-85 %), le pancréas, les ganglions lymphatiques abdominaux ou, plus rarement, d'autres sites (cœur, ovaires, foie...).

Les manifestations les plus fréquentes sont une douleur abdominale épigastrique et une diarrhée. Dans 44 % des cas, des brûlures d'estomac sont présentes. Les autres signes incluent des nausées, des vomissements, une malabsorption et une perte de poids. Un ulcère compliqué peut être la première manifestation de la maladie (hémorragie, perforation, pénétration gastro-intestinales). Le diagnostic est posé à partir du tableau clinique.

L'exploration de cette affection se fait par :

- La mesure du taux de gastrinémie à jeun (GJ), qui est presque toujours augmenté.
 - o Si la GJ est augmentée de 10 fois ou plus et que le pH gastrique est inférieur à 2, le diagnostic est établi.
 - o Si la GJ est augmentée moins de 10 fois et que le pH est inférieur à 2, un test à la sécrétine (anormal > 120 pg/ML) et une mesure du débit d'acide gastrique basal (anormal > 15 mEq/h) doivent être réalisés.
- L'imagerie (scintigraphie des récepteurs à la somatostatine, scanner, échographie abdominale ou endoscopique) est nécessaire pour localiser le gastrinome.
- L'oesogastroduodénoscopie peut révéler les ulcères duodénaux.

II. Inhibiteur de la pompe à protons

[10]

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont utilisés pour réduire la quantité d'acide produite par l'estomac, par inhibition de la pompe H^+/K^+ -ATPase. Ils sont indiqués dans les pathologies du reflux et la maladie ulcéreuse. Le premier des IPP, l'oméprazole a été commercialisé en France en 1997.

Cinq molécules sont actuellement disponibles :

- Ésoméprazole (Inexium® et génériques)
- Lansoprazole (Lanzor®, Ogast® et générique, Ogastoro® seule spécialité avec une forme galénique orodispersible)
- Oméprazole (Mopral®, Zoltum® et génériques)
- Pantoprazole (Eupantol®, Inipomp® et génériques)
- Rabéprazole (Pariet® et génériques).

Les IPP sont très souvent prescrits et sont largement utilisés. En effet, entre 2010 et 2015, en France, les ventes d'IPP ont connu une forte augmentation d'environ 27%, atteignant plus de 85 millions de boîtes vendues sur ordonnance en 2015 (source Octave –ANSM).

La durée de traitement préconisée est de 4 à 8 semaines, chez l'adulte, pour les indications suivantes :

- le traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO,
- le traitement des lésions gastroduodénales dues aux antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la prévention chez les patients à risque (d'âge supérieur à 65 ans, ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal, ou traités par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde),
- l'éradication d'*Helicobacter pylori* et le traitement des ulcères gastroduodénaux,
- le syndrome de Zollinger-Ellison.

II.1. Historique

[5] [11] [12]

La prise en charge des ulcères et de l'acidité gastrique existait dès le premier siècle après JC. Un mélange de carbonates de calcium, magnésium, etc. (la poudre de corail) était utilisé pour ses propriétés antiacides.

Jusqu'à la fin des années 1970, l'acidité gastrique était neutralisée par la pratique de régimes diététiques basés sur la prévention du surpoids, le fractionnement des repas, la prise de temps pour manger, la réduction des aliments gras, de la charcuterie, des boissons gazeuses ou de l'alcool, etc...

En 1973, un système de transport : l'ATPase stimulée par l'ion K^+ est découvert.

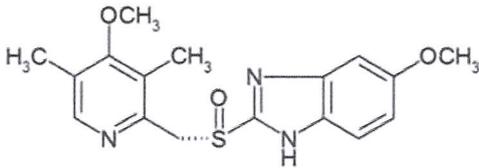
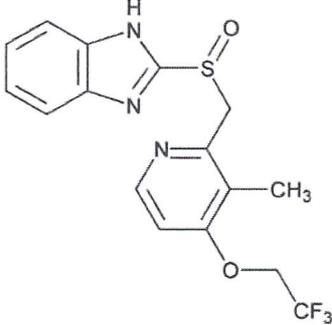
C'est en 1977, qu'un nouveau traitement voit le jour : la classe des antihistaminique H2 ou anti-H2 (inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique par blocage des récepteurs H2 à l'histamine). Sont encore sur le marché les spécialités à base de cimétidine, famotidine, ranitidine.

En 1983, la découverte du rôle de la bactérie *Helicobacter pylori* dans la maladie ulcéreuse gastro-duodénale a constitué une avancée fondamentale quant à la compréhension de la maladie ulcéreuse.

En 1989, un autre type d'anti-sécrétoire, dont la structure est dérivée de celle du benzimidazole, est apparu sur le marché français : les inhibiteurs de la pompe à protons.

II.2. Chimie

[13] [14]

Nom de la molécule	Structure chimique
Esoméprazole	 <p>Structure chimique de l'Esoméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons. Elle est constituée d'un noyau benzimidazole lié à un noyau pyridine substitué par un méthyle (H_3C), un méthoxy (OCH_3) et un autre méthyle (CH_3).</p>
Lansoprazole : 2-[[[(3-méthyl-4-(2,2,2-trifluoroéthoxy)-2-pyridyl)méthyl]sulfinyl]-1Hbenzimidazole	 <p>Structure chimique du Lansoprazole, un inhibiteur de la pompe à protons. Elle est constituée d'un noyau benzimidazole lié à un noyau pyridine substitué par un méthyle (CH_3) et un groupe éthoxytrifluorométhyle ($OCH_2CH_2CF_3$).</p>

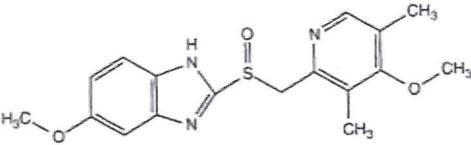
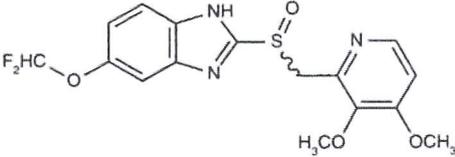
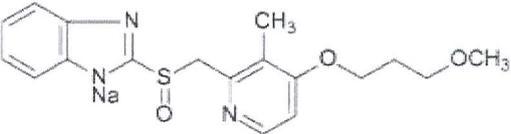
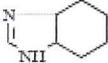
<p>Oméprazole :</p> <p>5-méthoxy-2-[[[4-méthoxy-3,5-diméthyl-2-pyridinyl)méthyl]sulfinyl]-1Hbenzimidazole</p>	
<p>Pantoprazole :</p> <p>sel de sodium du 2-(difluorométhoxy)-2-[[[3,4-diméthoxy-2-pyridinyl)méthyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole</p>	
<p>Rabéprazole :</p> <p>sel de sodium du 2-[[[4-(3-méthoxypropyl)oxy]-3-méthylpyridin-2-yl]sulfinyl]-1H-benzimidazole</p>	

Tableau 1 : Structure chimique des différents IPP

Les IPP appartiennent à la classe chimique des benzimidazole. La structure de chaque IPP possède une grande parenté :

- Un cycle pyridine 
- Un cycle benzimidazole 
- Un groupement sulfinyl **S=O**, en pont entre les deux cycles.

Leurs squelettes sont de type pyridinylméthylsulfonylbenzimidazole (atome de S chiral).

Tous ces composés sont des pro-médicaments. Avec le pH acide de l'estomac, ils sont transformés par protonation, en sulfénamides tétracycliques, qui se fixent irréversiblement, par covalence, à des résidus cystéine situés en périphérie de la pompe à protons.

IPP = PROMÉDICAMENTS

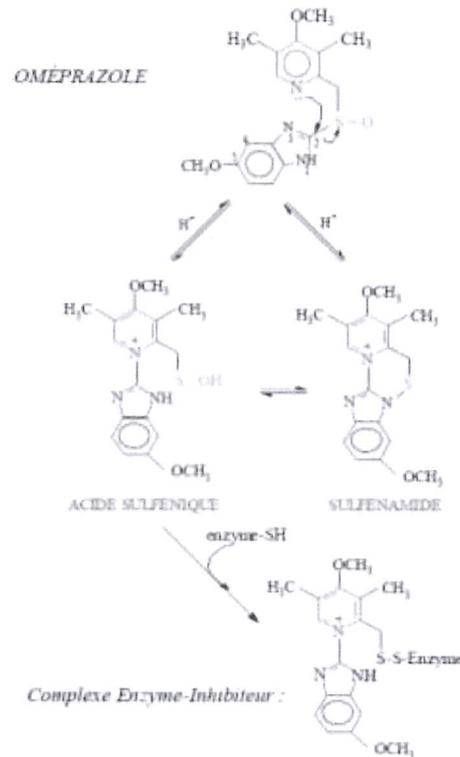


Figure 21 : Exemple de l'oméprazole [14]

Leur segment clé « prazole » indique leurs activités inhibitrices de la pompe à protons.

II.3. Contexte actuel

II.3.1. Réglementation

En France, les cinq molécules disponibles (ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole), sont inscrites sur la liste II des substances vénéneuses.

Ces cinq molécules sont soumises à prescription médicale et ne peuvent être obtenues que sur présentation d'une ordonnance rédigée par un médecin ou une sage-femme.

Les médicaments sur liste II (cadre vert sur la boîte) peuvent être délivrés plusieurs fois à partir de la même ordonnance pendant douze mois, sauf indication contraire du prescripteur.

Le taux de remboursement par l'assurance maladie des IPP est de 65% avec un Service Médical Rendu (SMR) jugé important dans les indications de l'AMM. En revanche, l'ASMR (amélioration du service médical rendu) est variable selon les molécules, par rapport au produit de référence oméprazole ou selon les IPP entre eux.

Certaines molécules ne sont plus listées et sont délivrables sans ordonnance quand elles sont présentées sous forme de conditionnements plus petits (7 ou 14 unités). Elles ne sont pas remboursées. Cependant, elles ne figurent pas sur la liste des médicaments en accès direct à l'officine et nécessitent toujours le conseil du pharmacien.

Spécialité référente	Produit de médication officinale
Eupantol® (pantoprazole)	INIPEPSIA 20 mg Cpr gastro-rés Plq/7
	INIPEPSIA 20 mg Cpr gastro-rés Plq/14
	IPRAALOX 20 mg Cpr gastro-rés Plq/7
	IPRAALOX 20 mg Cpr gastro-rés Plq/14
Inexium® (ésoméprazole)	ESOMEPRAZOLE MYLAN CONSEIL 20 mg Gél gastro-rés Plq/7
	ESOMEPRAZOLE MYLAN CONSEIL 20 mg Gél gastro-rés Plq/14
Mopral® (oméprazole)	OMEPRAZOLE BIOGARAN CONSEIL 20 mg gél gastrorésis
	OMEPRAZOLE MYLAN CONSEIL 20 mg Gél gastro-rés Plq PVC/PVDC/Alu/7
	OMEPRAZOLE MYLAN CONSEIL 20 mg Gél gastro-rés Plq PVC/PVDC/Alu/14
	OMEPRAZOLE SANDOZ CONSEIL 20 mg Gél gastro-rés Plq/7
	OMEPRAZOLE SANDOZ CONSEIL 20 mg Gél gastro-rés Plq/14
	MOPRALPRO 20 mg Cpr gastro-rés Film/7
	MOPRALPRO 20 mg Cpr gastro-rés Film/14

Tableau 2 : IPP non listés

II.3.2. Prescription

[10] [15] [16] [17]

Un nombre important de prescriptions d'IPP sont effectuées dans des situations cliniques hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Selon l'HAS, ces prescriptions sont injustifiées notamment dans :

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

Les IPP sont également utilisés, en dehors des recommandations, pour la prévention des lésions gastroduodénales dues à des thérapies potentiellement gastro toxiques (antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants, corticoïdes à usage systémique, ou traitements spécifiques des cancers).

D'après les recommandations de bonne pratique émises en 2008 par l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) remplacée par l'ANSM en 2012, la prescription d'IPP ne peut se faire sans endoscopie préalable que dans deux situations cliniques :

- dans le RGO typique au moins hebdomadaire chez un patient de moins de 60 ans, sans signe d'alarme (amaigrissement, dysphagie, hémorragies digestives, anémie)
- ou en prévention des lésions induites par les AINS chez des malades de plus de 65 ans où ayant des facteurs de risque.

Dans les autres circonstances, une endoscopie digestive haute est nécessaire avant le traitement.

II.3.3. Marché français

[18] [19]

Selon un rapport de l'ANSM publié en décembre 2018, les IPP font partie des trente substances actives les plus vendues en France en ambulatoire (13^e position pour l'ésoméprazole, 15^e position pour l'oméprazole et 30^e position pour le pantoprazole).

Selon l'étude observationnelle, réalisée en France en 2015 par l'ANSM, qui décrit l'utilisation des IPP délivrés en ville sur prescription médicale, près de 24% (15,8 millions) de la population française a reçu une dispensation d'IPP, dont 7,8 millions en initiation de traitement. 56% étaient des femmes. L'âge moyen était de 49 ans.

L'indication principalement observée (54%) a été la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS, avec une durée moyenne de traitement de 41 jours.

L'utilisation au long cours a été de 4% dans la population étudiée et de 10% chez les sujets de plus de 65 ans.

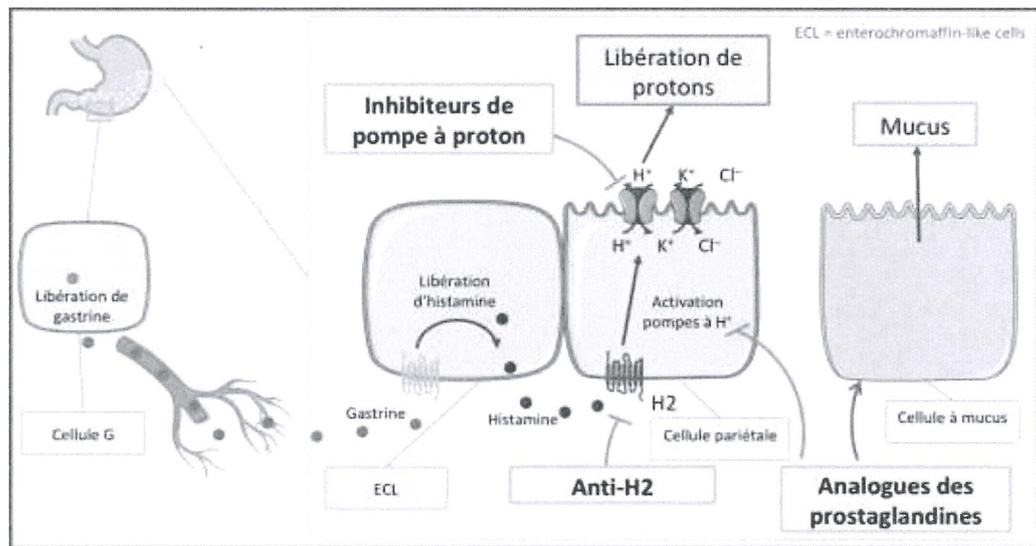
La majorité des traitements délivrés étaient prescrits par les médecins généralistes, dont 44% pour l'oméprazole, 30% pour l'ésoméprazole, et 14% pour le pantoprazole.

II.4. Pharmacologie

II.4.1. Pharmacodynamie

[5] [20] [21] [22]

Les IPP réduisent la sécrétion d'acide gastrique par un mécanisme d'action spécifique commun à tous. En effet se sont des inhibiteurs spécifiques de l'enzyme H^+/K^+ -ATPase (la pompe à protons) située sur le pôle apical de la cellule pariétale fundique.



Ils exercent une inhibition totale et irréversible de l'activité de transport de l'ATPase (H^+ , K^+), due à une liaison covalente avec la sous-unité alpha, qui paralyse l'enzyme et entraîne un blocage de son fonctionnement.

L'activité enzymatique est alors bloquée de façon prolongée, le temps nécessaire (approximativement 18 heures) pour le renouvellement des sous-unités de la H^+/K^+ -ATPase. L'effet persiste longtemps après que le médicament soit éliminé du sang, permettant la plupart du temps une prise quotidienne unique du médicament.

L'inhibition est dose-dépendante et affecte à la fois la sécrétion d'acide basale et la sécrétion d'acide stimulée. L'effet maximal est obtenu en 2 à 4 jours selon la molécule.

Les IPP sont des bases faibles, ce qui leur confère dans cet état, le statut de pro-médicaments inactifs. Pour agir de manière efficace et rapide sur la sécrétion d'acide, ils doivent être convertis en forme active.

Dans l'environnement très acide de l'estomac, lorsque le pH est proche de 2, le groupe sulfoxyde qui est à l'origine de leur pouvoir inhibiteur doit d'abord être réduit et subir une protonation pour engendrer un cycle sulfénamide. Ce cycle sulfénamide possède un soufre réactif qui peut alors établir des liaisons S-S avec des cystéines libres de la sous-unité alpha de la pompe.

La transformation de ces médicaments en forme sulfénamide tétracyclique actif a lieu dans la face luminale du canalicule sécrétoire, sous l'influence des ions H^+ .

Les IPP sont donc non dissociés à pH neutre, peu dissociés dans les compartiments cellulaires modérément acides (comme les lysosomes, les vésicules d'endocytose et les granules

sécrétoires) et totalement dissociés dans le canalicule sécrétoire. Cette caractéristique leur permet de pénétrer librement dans toutes les cellules, à l'état de pro-médicament électriquement neutre, et de s'accumuler spécifiquement, sous forme protonée, dans le canalicule de la cellule pariétale puis de se transformer en forme active au voisinage même de l'ATPase.

Ainsi, le mécanisme d'action de ces inhibiteurs comporte trois étapes s'enchaînant rapidement : accumulation, activation et fixation covalente.

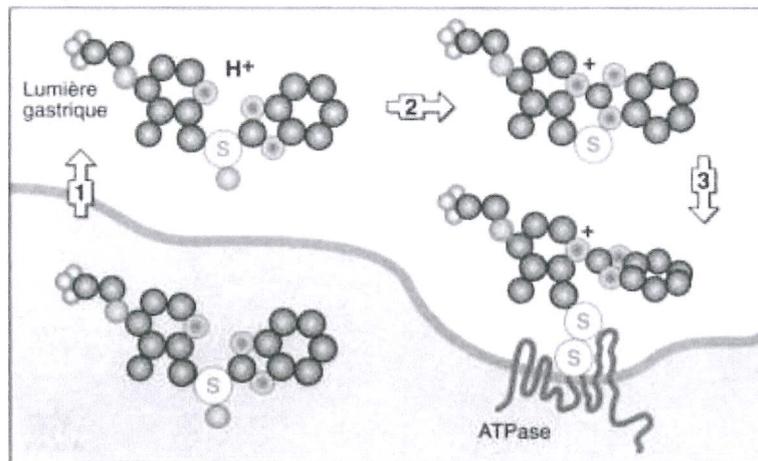


Figure 22 : Les trois étapes du mécanisme d'action des IPP (ici le lansoprazole) [5]

1. Passage du cytosol de la cellule pariétale à la lumière gastrique à travers la membrane du canalicule. Le produit subit une protonation et s'accumule alors sous forme protonée ;
2. Conversion du pro-médicament en forme sulfénamide active ;
3. Fixation covalente (pont disulfure) à la sous-unité alpha de l'ATPase (H⁺, K⁺).

II.4.2. Pharmacocinétique

[20] [21] [22]

Nom		Eso-mé-prazole		Panto-prazole		Lanso-prazole		Omé-prazole		Rabé-prazole		
		20mg	40mg	20 mg	40 mg	15 mg	30 mg	10 mg	20 mg	10 mg	20 mg	
A B S O R P T I O N	Tmax (h)	1 à 2		2 à 2,5		1,5 à 2		1 à 2		3,5		
	Biodisponibilité (%)	1P	50	64	77	80-90	40					
		PR	68	89			60			52		
Influence de l'alimentation		Retarde l'absorption		NON		-50% de BD		NON		NON		
D I S T R I B U T I O N	Liaison à la p. plasmatique (%)	97		98		97		97		97		
M E T A B O L I S M E	Cytochrome P450	Isoenzyme 2C19 ou CYP2C19 Isoenzyme 3A4 ou CYP3A4										
E L I M I N A T I O N	½ vie d'élimination (h)	0,73 à 1,44		0,9 à 1,9		1,3 à 1,7		0,7 à 0,87		0,7 à 1,5		
	Variation de la ½ vie	I H	Prolongée		Prolongée		Prolongée		Prolongée		Prolongée	
		I R	Inchangée		Inchangée		Inchangée		Inchangée		Inchangée	
		S A	Inchangée		Prolongée		Prolongée		Inchangée		Prolongée	
	Dans les urines	80 %		80 %		1/3		80 %		90 %		
Dans les Fèces	20 %		20 %		2/3		20 %		10 %			

1P : une seule prise ; PR : prise répétée

Tableau 3 : Pharmacocinétique des IPP

Les IPP sont disponibles sous forme de comprimés ou gélules gastro-résistantes. L'utilisation de ces formes galéniques s'explique par le fait que ce sont des molécules liposolubles et rapidement dégradées en milieu acide. Par conséquent, leur délitement est intestinal (pour éviter qu'ils ne soient détruits par l'acide gastrique) et l'absorption de ces médicaments ne débute qu'après que le comprimé ait quitté l'estomac.

La biodisponibilité des IPP administrés par voie orale, varie en fonction de la molécule, et bien que moyenne en tout début de traitement, elle augmente rapidement en cours de traitement, lors de prises répétées.

On constate une absorption rapide de ces cinq molécules, plus ou moins influencée par la prise concomitante de nourriture et le moment d'administration. Le traitement est à prendre de préférence le soir pour obtenir une meilleure protection contre la sécrétion d'acide nocturne, qui n'est pas tamponnée par les aliments. Cependant, la monographie de certaines spécialités (Lanzor®, Mopral®, Ogast®) ou la notice (Pariet®) propose une administration le matin. Les gélules doivent être avalées en entier avec 1/2 verre d'eau. Les gélules ne doivent être ni mâchées ni croquées.

Les IPP sont rapidement métabolisés par le foie avec une demi-vie sanguine de l'ordre de deux heures.

Ils sont donc rapidement épurés des divers compartiments biologiques sauf du canalicule des cellules pariétales où se situe précisément leur site d'action.

Comme le temps de demi-renouvellement de cette enzyme est de l'ordre de 36 heures, la durée d'action des IPP est extrêmement longue et se prolonge bien au-delà de leur présence dans le sang.

Du fait de leur forte affinité pour le CYP2C19, il existe potentiellement une inhibition compétitive et des interactions médicamenteuses métaboliques avec d'autres substrats du CYP2C19.

En revanche, ils n'ont pas le potentiel d'inhiber le métabolisme d'autres substrats du CYP3A4 du fait de leur faible affinité pour le CYP3A4. De plus, ils n'ont pas d'effets inhibiteurs sur les principales enzymes CYP.

Les IPP sont principalement éliminés sous forme de métabolites dans les urines, le reste dans les fèces, provenant principalement de la sécrétion biliaire, sauf le lansoprazole qui est éliminé pour un tiers dans les urines et le reste par les fèces.

II.4.3. Populations particulières

[20] [21] [22] [23] [24]

Il existe de multiples facteurs de variabilité de la réponse aux médicaments : la physiologie ; la pathologie ; le facteur génétique ; le facteur lié au traitement ; le facteur lié à l'environnement (alimentation, tabac, alcool...)

Dans la majorité des cas le médicament s'avère efficace et sans effets indésirables. Mais parfois, le médicament peut être :

- inefficace et sans effets indésirables ;
- inefficace, avec des effets indésirables ;
- efficace, avec effets indésirables.

La nature de la variabilité s'explique par une variabilité pharmacocinétique, pharmacodynamique et pharmacogénétique.

L'impact de la variabilité est le plus souvent quantitatif (effet de même nature mais, pour une même dose administrée, variabilité en terme d'intensité et de durée) ; le plus rarement qualitatif (effet indésirable inattendu, sans raison connue).

➤ Alimentation

La biodisponibilité de l'oméprazole, du pantoprazole et du rabéprazole est inchangée par l'alimentation. Celle de l'ésooméprazole est retardée et celle du lansoprazole est diminuée.

➤ Variabilité interindividuelle du métabolisme « métaboliseurs lents »

Le CYP2C19 est sujet à un polymorphisme génétique. Environ 3 % de la population européenne présentent un déficit de fonctionnement de l'enzyme CYP2C19 et sont appelés « métaboliseurs lents ». Ces métaboliseurs lents, sont homozygotes pour la mutation allélique du CYP2C19.

Chez ces individus, le métabolisme des IPP est principalement catalysé par le CYP3A4. Après administration d'une dose quotidienne unique, l'aire sous la courbe est supérieure chez les « métaboliseurs lents » comparativement aux sujets ayant une enzyme CYP2C19 fonctionnelle (« métaboliseurs rapides »). La concentration plasmatique maximale augmente d'environ 60 %. Ces résultats n'ont aucune incidence sur la posologie de l'IPP.

Les molécules non racémiques, comme l'ésooméprazole seraient moins sensibles aux variations génétiques interindividuelles.

Un échec thérapeutique peut-être expliqué par un métabolisme très efficace. A l'inverse, la proportion de métaboliseurs inefficaces pour le CYP2C19 est plus importante chez les asiatiques, ce qui pourrait expliquer la meilleure réponse thérapeutique observée dans cette population.

➤ Genre

- Après administration d'une dose unique d'ésooméprazole, la moyenne de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques est supérieure chez la femme comparativement à l'homme.
- Après administrations répétées quotidiennes d'ésooméprazole, aucune différence entre les sexes n'a été observée.

➤ **Patients atteints d'une insuffisance hépatique**

Le métabolisme des IPP des patients ayant une insuffisance hépatique peut être altéré. En effet l'exposition de l'IPP est doublée (augmentation de l'aire sous la courbe) et la demi-vie est prolongée.

Une adaptation de la dose est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

➤ **Patient atteints d'une insuffisance rénale**

La pharmacocinétique n'est pas modifiée : le métabolisme des IPP chez les patients avec une insuffisance rénale ainsi que la demi-vie est inchangée. Aucune diminution de la dose n'est nécessaire lors de l'administration des IPP dans cette population.

➤ **Sujets âgés.**

Chez le sujet âgé, la demi-vie semble être inchangée pour l'oméprazole et l'esoméprazole, et prolongée pour le lansoprazole, le pantoprazole et le rabéprazole.

En pratique, le sujet âgé, l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatocelulaire pourront être traités normalement (cf. cinétique) sauf en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère (dose maximale à adapter).

➤ **Femme enceinte et allaitante**

Selon les RCP (Résumé des Caractéristique du Produit) des différents IPP, il n'a été mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né lors de l'utilisation des IPP chez la femme enceinte. Cependant, des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction pour le pantoprazole.

Par mesure de précaution, le RCP recommande d'éviter l'utilisation du pantoprazole et du lansoprazole et contre-indique l'utilisation du rabéprazole.

Selon le CRAT (Centre de Références sur les Agents Tératogènes) les données publiées chez les femmes exposées aux IPP en cours de grossesse sont très nombreuses et rassurantes, en particulier pour l'oméprazole. L'utilisation des IPP semble possible quel que soit le terme de la grossesse.

Lors de l'allaitement l'enfant reçoit moins de 1 % de la dose maternelle (en mg/kg) d'après un calcul effectué sur un petit effectif. Aucun événement particulier n'a été signalé à ce jour chez les enfants allaités dont la mère était traitée par IPP.

Cependant, dans ces deux situations le CRAT préconise l'utilisation de l'oméprazole, ou éventuellement de l'esoméprazole pour lesquels le recul est plus important.

➤ **Population pédiatrique**

Au cours du traitement à la posologie recommandée chez l'enfant à partir de 1 an, les concentrations plasmatiques, l'aire sous la courbe et le temps d'atteinte des concentrations plasmatiques maximales ont été similaires à celles observées chez l'adulte.

II.5. Indications

[10] [15] [25] [26] [27] [28] [29] [30] [31] [32] [33]

II.5.1. Traitement du RGO et de l'Œsophagite par RGO

Pour rappel le RGO est un trouble fonctionnel lié à la « remontée » du liquide gastrique acide dans l'œsophage. Il se manifeste sous forme de pyrosis (brûlure rétro-sternale ascendante, qui survient principalement après un repas, ou dans certaines positions comme penché en avant ou allongé) ou de régurgitation

Chez le nourrisson, le reflux est le plus souvent physiologique, dû à plusieurs facteurs liés à l'âge : faible compliance gastrique, faible longueur de l'œsophage, alimentation exclusivement liquide les premiers mois. Le RGO est dit pathologique quand il provoque des symptômes gênants (pleurs, irritabilité, difficultés alimentaires) ou des complications (œsophagite, atteintes ORL ou pulmonaires).

II.5.1.1. Stratégie thérapeutique

- Chez l'adulte, les traitements médicamenteux et éventuellement chirurgicaux s'adaptent à la fréquence, aux types, et à l'intensité des symptômes.

Une fibroscopie est recommandée en cas de symptômes atypiques, de signes d'alarme chez le sujet à partir de 60 ans (ANSM) ou de plus de 50 ans (SNFGE).

Les objectifs de la prise en charge du RGO sont de permettre la disparition ou l'atténuation des symptômes, une éventuelle cicatrisation des lésions d'œsophagite et la prévention des rechutes.

Dans un premier temps il est recommandé aux patients d'adopter des mesures posturales et hygiéno-diététiques et d'éviter les facteurs déclenchants. (cf.II.8)

Des traitements à la demande (antiacides, alginates ou anti-H2), d'action rapide, sont prescrits lorsque les symptômes sont intermittents (moins d'une fois/semaine). Ils doivent être administrés au moment de la douleur, ou à titre préventif en cas de situation connue pour déclencher un RGO (effort physique, douleur nocturne).

Lorsque les symptômes sont pluri hebdomadaires, un traitement régulier d'environ 4 semaines par IPP est recommandé.

- Chez le nourrisson, selon que le RGO est physiologique ou pathologique, la prise en charge diffère, avec ou non la nécessité d'une exploration complémentaire.

Si les régurgitations ne retentissent pas sur la croissance et si l'examen clinique de l'enfant est normal, aucune exploration complémentaire n'est nécessaire. Des mesures hygiéno-diététiques (fractionnement pour diminuer le volume des repas, épaississement du bol alimentaire) sont suffisantes.

Si les régurgitations retentissent sur l'état émotionnel (pleurs, irritabilité) et nutritionnel (difficulté alimentaire, stagnation pondérale ou perte de poids) de l'enfant, des examens complémentaires sont à prévoir (pH-métrie, fibroscopie).

II.5.1.2. Posologie

➤ Rappel des IPP disponibles

<u>Molécule</u>	<u>Spécialité(s) de référence</u>	<u>Dosages</u>
Esoméprazole	<u>INEXIUM</u>	<u>20 mg et 40 mg</u>
Lansoprazole	<u>LANZOR / OGAST</u>	<u>15 mg et 30 mg</u>
Oméprazole	<u>MOPRAL / ZOLTUM</u>	<u>10 mg et 20 mg</u>
Pantoprazole	<u>EUPANTOL / INIPOMP</u>	<u>20 mg et 40 mg</u>
Rabéprazole	<u>PARIET</u>	<u>10 mg et 20 mg</u>

Tableau 4 : IPP disponibles

➤ Traitement symptomatique du RGO sans œsophagite

Traitement de courte durée (en cas de symptômes typiques et rapprochés plusieurs fois par semaine) possible par ésomeprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole.

La posologie préconisée est : **d'une demi-dose pendant 4 semaines**, (ou pleine dose en cas de réponse insuffisante pour le lansoprazole et l'oméprazole).

Traitement à long terme :

- à la demande (le malade ne prend son IPP que pendant les périodes où il est symptomatique)
- traitement d'entretien (à la dose minimale efficace) en cas de rechutes fréquentes ou précoces.

➤ Traitement de l'œsophagite par RGO : cicatrisation

Traitement possible par ésomeprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole.

La posologie préconisée est : **une pleine dose pendant 4 à 8 semaines**.

Pour l'oméprazole, en cas d'œsophagite sévère résistante au bout de 4 semaines, doubler la dose pendant 4 semaines.

Pour le pantoprazole, demi-dose en cas d'œsophagite légère.

➤ Traitement d'entretien et prévention des récurrences de l'œsophagite par RGO

Traitement possible par ésomeprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole.

La posologie préconisée est : **une demi-dose ou pleine dose au long cours** (la dose minimale efficace doit être recherchée)

Pour l'ésomeprazole, toujours demi-dose.

Pour le pantoprazole, toujours pleine dose en cas de récurrence.

➤ Traitement du RGO chez le nourrisson

Un traitement anti sécrétoire n'est indiqué qu'en cas de RGO pathologique authentifié par pH-métrie ou fibroscopie. Un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) est alors donné en 1^{ère} intention, mais aucun IPP n'a d'AMM avant l'âge de 1 an. Seuls l'oméprazole et l'ésoméprazole mentionnent une indication dans le RCP chez l'enfant à partir d'1an et ≥ 10 kg. Les autres IPP ne sont pas recommandés.

Il est admis qu'en cas de pleurs, irritabilité ou refus du biberon associés à un RGO, un traitement de 1 à 2 semaines d'IPP peut être essayé mais ne sera poursuivi qu'en cas d'amélioration nette des symptômes sous IPP.

II.5.2. Prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS

II.5.2.1. Stratégie thérapeutique

L'objectif du traitement est de favoriser la cicatrisation de l'ulcère et d'éviter les récurrences. A noter que la plupart des ulcères cicatrise spontanément.

Le traitement repose sur l'arrêt des médicaments gastro-toxiques (AINS, aspirine) et sur la réduction de la sécrétion acide de l'estomac au moyen de médicaments anti-sécrétoires tels les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou les antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine. Le taux de cicatrisation à un mois est de 90 à 95 % avec ces molécules.

II.5.2.2. Posologie

➤ Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les sujets à risque

Un sujet à risque est un patient :

- sous AINS ;
- de plus de 65 ans ;
- ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal ;
- ou traité par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde.

Traitement possible par : oméprazole à la posologie préconisée **d'une pleine dose** jusqu'à la fin du traitement par AINS.

Traitement possible également par : ésoméprazole, lansoprazole, pantoprazole à la posologie **d'une demi-dose** jusqu'à la fin du traitement par AINS.

Le rabéprazole n'est pas indiqué.

➤ Traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS

Traitement possible par : lansoprazole, oméprazole à la posologie **d'une pleine dose** pendant 4 à 8 semaines.

Traitement également possible par : ésoméprazole à la posologie **d'une demi-dose** pendant 4 à 8 semaines.

Le pantoprazole et le rabéprazole ne sont pas indiqués.

II.5.3. Ulcères

L'ulcère gastroduodéal (UGD) est une destruction localisée ou perte de substance de la muqueuse gastrique ou duodénale. C'est une maladie évolutive et récidivante, autrefois fréquente, et pouvant se compliquer d'épisodes parfois graves.

II.5.3.1. Stratégie thérapeutique

Les objectifs de la prise en charge des ulcères sont :

- la cicatrisation par une diminution de la sécrétion d'acide gastrique
- l'éradication de la bactérie *Helicobacter. pylori*
- la prévention des récives
- et en cas d'ulcère gastrique, un dépistage et la prévention éventuelle d'un cancer gastrique.

Le traitement ne doit être entrepris qu'après confirmation du diagnostic par endoscopie avec biopsie (permet une évaluation de la sensibilité aux antibiotiques).

En cas d'infection à *Helicobacter pylori* avérée, la bactérie peut être éradiquée grâce à un traitement guidé (étude de la sensibilité aux antibiotiques faite) ou grâce à un traitement probabiliste court (10 à 14 jours) en quadrithérapie « avec bismuth » ou « concomitante ».

II.5.3.2. Posologie

➤ Éradication d'*Helicobacter pylori*

Les IPP associés à une antibiothérapie, en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale avec infection par *H. pylori* :

Si une étude de la sensibilité aux antibiotiques (gastroscopie + biopsie + examen bactériologique) est effectuée, un traitement guidé est recommandé en fonction de la sensibilité ou non de la bactérie à la clarithromycine :

- Souche sensible à la clarithromycine : trithérapie de 10 jours (IPP + amoxicilline + clarithromycine)
- Souche résistante à la clarithromycine :
 - o Souche sensible à la lévofloxacine : trithérapie de 10 jours (IPP + amoxicilline + lévofloxacine)
 - o Souche résistante à la lévofloxacine : quadrithérapie de 10 jours « avec bismuth » (IPP + sel de bismuth + tétracycline + métronidazole)

Si l'étude de la sensibilité aux antibiotiques (gastroscopie + biopsie + examen bactériologique) n'est pas effectuée, un traitement probabiliste sera envisagé :

- Quadrithérapie « concomitante » de 14 jours : IPP + amoxicilline + clarithromycine + métronidazole ou
- Quadrithérapie « avec bismuth » de 10 jours : oméprazole + sel de bismuth + tétracycline + métronidazole. Le traitement repose alors sur 2 médicaments : l'oméprazole et la spécialité PYLERA.

Traitement possible par :

- IPP : **une pleine dose matin et soir** (ésoméprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, oméprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg, rabéprazole 20 mg) pendant le repas.
- Amoxicilline : 1 g matin et soir.
- Clarithromycine : 500 mg matin et soir.
- Lévofloxacine : 500 mg/jour en 1 prise.
- Métronidazole : 500 mg matin et soir.

On effectue par la suite un test de contrôle (test respiratoire à l'urée marquée) pour vérifier que la bactérie a bien disparu de l'estomac. La sensibilité du test au C¹³ est supérieure à 90 % s'il est pratiqué au moins 4 semaines après arrêt des antibiotiques et 2 semaines après arrêt de l'IPP. Ce contrôle est nécessaire car la bactérie peut ne pas être éliminée dès le premier traitement. Ceci peut être dû à une résistance de celle-ci aux antibiotiques utilisés, mais parfois à un traitement mal ou insuffisamment suivi par le patient.

En cas d'échec, de nouvelles associations d'antibiotiques peuvent être préconisées.

Une fois la bactérie éradiquée, la réinfection est rarissime. Le traitement peut donc être considéré comme définitif.

- Traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal évolutif sans infection à *Helicobacter pylori*

Ulcère gastrique :

Traitement possible par : lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole à la posologie **d'une pleine dose** pendant :

- 4 à 8 semaines, pour le lansoprazole.
- 4 à 6 semaines pour l'oméprazole.
- 6 à 12 semaines pour le rabéprazole.

L'ésoméprazole n'est pas indiqué.

Ulcère duodénal :

Traitement possible par : lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole à la posologie **d'une pleine dose** pendant :

- 4 semaines pour l'oméprazole.
- 2 semaines pour le lansoprazole si la cicatrisation est complète.
- 4 à 8 semaines pour le rabéprazole.

L'ésoméprazole n'est pas indiqué.

II.5.4. Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison

II.5.4.1. Stratégie thérapeutique

Le syndrome de Zollinger Ellison (SZE) se caractérise par une hypersécrétion d'acide par l'estomac ainsi que des diarrhées.

L'hypersécrétion acide gastrique doit être contrôlée de manière constante et durable. Les IPP constituent le traitement de choix étant donné leur efficacité longue durée (une ou deux doses quotidiennes).

La posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement.

II.5.4.2. Posologie

Traitement du SZE	Posologie recommandée	Posologie cible
Ésoméprazole	40 mg 2 fois par jour	80 à 160 mg
	Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises.	
Lanzoprasole	60 mg par jour	60 à 180 mg
	Si la posologie journalière requise dépasse 120 mg, elle devra être divisée et administrée en deux prises.	
Oméprazole	60 mg par jour	20 à 120 mg
	Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises.	
Rabéprazole	60 mg par jour	60 à 120 mg
	Pour des posologies supérieures à 80 mg par jour, la dose journalière devra être divisée et donnée en 2 prises.	

Le pantoprazole n'est pas indiqué.

II.5.5. Traitement par IPP chez l'enfant

Sont indiqués chez l'enfant à partir de l'âge de 1 an dans l'œsophagite érosive :

- oméprazole (MOPRAL et ZOLTUM gélule de 10 mg, identique à celle de l'adulte),
- ésoméprazole (INEXIUM granulés en sachet de 10 mg, spécifique à l'enfant).

L'ésooméprazole a également l'indication dans le reflux gastro-oesophagien (RGO) symptomatique à partir de l'âge de 1 an.

Sont indiqués dans l'œsophagite érosive par reflux (traitement de cicatrisation et de prévention des récurrences), à partir de 11-12 ans:

- oméprazole (MOPRAL et ZOLTUM, gélules de 10 et 20 mg),
- ésoméprazole (INEXIUM 20 et 40 mg),
- pantoprazole (EUPANTOL et INIPOMP, 20 mg).

Aucun IPP n'a d'AMM chez l'enfant de moins de 1 an.

II.6. Effets indésirables de la littérature

[34] [35] [36] [37] [38] [39] [41] [42] [43] [44] [45] [46] [ANNEXE 1]

Les IPP semblent avoir démontré leur bonne tolérance dans le traitement à court terme. Néanmoins, la littérature scientifique récente, alerte sur de potentiels effets indésirables graves survenant lors de l'utilisation au long cours, notamment d'ordre cardiovasculaire, rénal, ou de tumeurs 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.

Cependant, les résultats de la littérature concernant l'association IPP et effet indésirables sont discordants, certaines études montrent un sur-risque en cas de traitement par IPP et d'autres ne retrouvant pas d'association.

II.6.1. Hématologie

De rares cas d'effets indésirables des IPP sur le sang ont été rapportés à type de leucopénie, agranulocytose, thrombocytopénie et pancytopénie ou encore des anémies hémolytiques avec l'oméprazole.

II.6.2. Cardio-vasculaire

Des données récentes suggèrent que les IPP pourraient être responsables d'effets indésirables cardiaques.

Un risque accru d'infarctus du myocarde chez les patients prenant des IPP a été décrit (les personnes sous traitement d'IPP sont 16% plus exposées à un risque d'infarctus du myocarde et ont deux fois plus de risque de mortalité cardiovasculaire).

Il y a également un risque accru d'événements cardiovasculaires lorsque les IPP sont utilisés avec le clopidogrel. Les IPP réduisent l'effet du clopidogrel, un antiagrégant plaquettaire, impliquant ainsi une augmentation du risque de syndrome coronaire aigu.

Une publication de 2010 rapporte quatre cas d'arythmies cardiaques associées à l'usage d'IPP. L'auteur associe cela aux effets des modifications du pH (en effet, la pompe H⁺/K⁺ ATPase est retrouvée dans les cellules musculaires du myocarde et joue un rôle dans le maintien du pH intracellulaire et de ce fait sur les propriétés électromécaniques du cœur), de la kaliémie et de la calcémie (augmentation des niveaux de Ca²⁺ en présence d'IPP) sur certaines cellules cardiaques.

Enfin les IPP auraient un effet relaxant sur les cellules musculaires du cœur (mécanisme inconnu).

II.6.3. Electrolytes

Une hyponatrémie, une hypomagnésémie, une hypocalcémie et une hypokaliémie sont rencontrées chez les patients traités au long cours avec les IPP.

Ces perturbations électrolytiques sont les conséquences d'une malabsorption digestive et entraînent des effets indésirables (tétanie et arythmie) améliorés par l'arrêt de l'IPP.

II.6.4. Système endocrinien

Depuis 1991 l'OMS a recensé 15 cas d'impuissance et 13 cas de gynécomastie chez l'homme. Elle a de plus enregistré 2 cas de femmes présentant une augmentation mammaire. Ces effets indésirables pourraient être dus à l'oméprazole. De même, le système de pharmacovigilance espagnol a signalé 24 cas de gynécomastie associés à l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, lansoprazole, rabéprazole). La plupart de ces cas se sont améliorés après l'arrêt du médicament.

Par ailleurs, à ce jour, une vingtaine de cas où un IPP était suspect dans l'apparition d'une hyperprolactinémie et/ou d'une galactorrhée a été signalée à la pharmacovigilance française. La survenue d'une galactorrhée n'est pas spécifiée dans les RCP, mais il s'agit en revanche d'un effet déjà décrit dans la littérature puisqu'on retrouve 4 cas publiés de galactorrhée avec hyperprolactinémie sous IPP. Ces cas concernent 3 jeunes femmes (de 13 ans à 32 ans) et un jeune homme de 21 ans traités par ésoméprazole, lansoprazole et oméprazole. La galactorrhée apparaissait dans les 7 premiers jours de traitement et régressait rapidement après l'arrêt du médicament, tout comme l'hyperprolactinémie associée. Pour deux de ces cas, la réintroduction de l'IPP a entraîné la réapparition de l'effet. Au total, en cas de survenue d'une galactorrhée chez un malade sous IPP, l'arrêt du médicament est conseillé.

II.6.5. Yeux

Des troubles visuels associés à l'utilisation d'oméprazole ont été recensés. En effet six patients traités par IPP en intraveineuse ont déclaré avoir été atteints d'une cécité ou d'une déficience visuelle. Treize cas de déficience visuelle associés à une prise orale de médicament ont également été décrits.

Or, lors d'une étude de cohorte portant sur 140 128 patients traités par anti-sécrétoire, 33 988 patients ont reçu de l'oméprazole. Il n'a pas été trouvé de preuve que l'un des médicaments utilisés soit associé à une augmentation importante du risque de troubles vasculaires ou inflammatoires de l'œil.

II.6.6. Tractus gastro-intestinal

Chez des sujets volontaires, sains et en bonne santé, sans maladies ou symptômes liés à l'acidité gastrique, l'arrêt du traitement par IPP (ésoméprazole par voie orale pendant 8 semaines à la posologie de 40 mg/j,) entraîne un « rebond acide ».

Le rebond acide se définit comme une hypersécrétion d'acide gastrique réactionnelle et résulterait de plusieurs facteurs dont l'hypergastrinémie secondaire à l'hypochlorhydrie chronique induite par l'IPP.

Ainsi, le rebond acide survenant à l'arrêt des IPP serait proportionnel à la durée et au niveau de la suppression acide. On parle de « pharmacodépendance aux inhibiteurs de la pompe à protons ».

Le rebond acide et la dépendance au traitement par IPP ont été documentés dans deux études randomisées *versus* placebo. À l'arrêt du traitement, 44% des sujets exposés présentaient les symptômes d'un effet rebond (brûlures d'estomac, reflux gastro-œsophagien ou dyspepsie).

II.6.7. Reins

Dans la littérature, une petite série de néphrites interstitielles aiguës (NIA) associée à l'utilisation des IPP a été rapportée et devrait être considérée comme un effet de classe des IPP. En effet, des cas ont été signalés avec tous les IPP : 47 cas avec oméprazole, 6 avec pantoprazole, 3 avec l'ésooméprazole, 2 avec le lansoprazole et 2 avec le rabéprazole.

Les néphrites interstitielles (NI) sont des atteintes inflammatoires de l'*interstitium* rénal et des tubules qui mènent à une insuffisance rénale chronique (dans 10 à 15 %). La grande majorité (60%) des NI a une origine médicamenteuse. Certains antibiotiques, certains antiviraux, certains diurétiques et les IPP ont été identifiés comme familles de substances à risque de provoquer une NI.

La NIA est une complication rare des IPP. La fréquence de cet effet indésirable semble augmenter parallèlement à celle de la consommation des IPP mais le risque de développer une NIA ne semble pas être lié à la durée d'exposition ni au dosage de l'IPP. La NIA induite par un IPP semble concerner préférentiellement les sujets âgés, le plus souvent polymédiqués, poly-pathologiques, et les femmes.

Cet effet indésirable survient le plus souvent à court terme, et peut toutefois avoir des conséquences à long terme.

Les signes cliniques sont peu spécifiques : les patients ont généralement présenté des symptômes tels qu'une anorexie, perte de poids, fatigue, des nausées et des vomissements. On peut également noter 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.

Dans le cas de la néphrite interstitielle à l'oméprazole, cet état était associé à une éruption cutanée et à une éosinophilie, mais cette triade « fièvre, rash et éosinophilie », classique avec la pénicilline, est moins fréquente avec les IPP.

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 %) demeure par la suite à un stade plus ou moins sévère d'insuffisance rénale chronique. Ainsi, *Xie et al.* suggèrent que les patients sous IPP ont un risque significatif de développer une insuffisance rénale chronique avec diminution du débit de filtration glomérulaire de plus de 30 % et de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale.

II.6.8. Foie

Dans une étude qui comparait l'incidence des lésions hépatiques aiguës chez les patients traités par oméprazole ou anti-H2, un taux élevé dans le sang des enzymes hépatiques a été observé avec l'oméprazole et d'autres IPP, et trois cas isolés d'hépatotoxicité.

II.6.9. Système musculo-squelettique

➤ Myopathie et rhabdomyolyse

Selon une analyse de l'OMS, 868 cas d'association entre IPP et myalgie ont été révélés, dont 292 présentaient des symptômes évocateurs de troubles musculaires incluant une polymyosite et une rhabdomyolyse.

Plusieurs rapports, impliquant l'oméprazole, le pantoprazole, le lansoprazole, l'ésoméprazole et le rabéprazole, suggèrent que la myopathie est probablement un effet de classe. Le mécanisme pourrait impliquer l'induction d'anticorps auto-immuns. Quant au mécanisme par lequel les IPP pourraient être associés à la rhabdomyolyse, il n'est pas clair, mais pourrait être lié à une interaction avec des médicaments concomitants, tels que les statines.

Ces effets se sont développés chez le sujet âgé ayant reçu des IPP par voie orale au long cours, et ont disparu lors de l'interruption du médicament.

➤ Fracture osseuse et ostéoporose

De multiples études ont montré un accroissement du risque de fracture chez les personnes âgées sous IPP. Ce sur-risque fracturaire augmenterait proportionnellement à la dose et à la durée du traitement par IPP. En effet, les patients dans la plupart des études avaient 50 ans ou plus, avec un traitement d'un an ou plus.

Plusieurs études ont examiné l'association entre l'utilisation chronique d'IPP et le risque accru de fracture, parmi lesquelles on retrouve :

- une étude cas-témoins britannique [41], qui a conclu qu'une durée de traitement par IPP supérieure à une année était associée à un risque augmenté de fracture du col du fémur. Ce risque était globalement augmenté de 44 % et augmentait avec la durée du traitement et la dose journalière médiane administrée ;
- une étude cas-témoins canadienne [41], ayant mis en évidence une augmentation du risque de fracture après sept années ou plus de traitement par IPP, et dès cinq ans d'exposition dans le cas des fractures du col du fémur ;
- une étude prospective récemment conduite à partir de la cohorte Women's Health Initiative [41] a retrouvé un lien entre une exposition régulière aux IPP et l'augmentation du risque de fracture vertébrale, de fracture du bras ou du poignet et du risque fracturaire global, mais pas du risque de fracture du col du fémur ;
- Une étude de la FDA [35] a révélé un risque accru de fractures de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale dans 6 études épidémiologiques sur 7, dans lesquelles les patients avaient pris un IPP pendant 1 à 12 ans.

Ces études concordent globalement dans leurs conclusions mais ne permettent pas de prendre en compte d'autres facteurs susceptibles d'influencer cette conclusion, tels que les antécédents d'ostéoporose, de tabagisme, de consommation d'alcool et d'IMC.

Le sur-risque fracturaire du fémur, de la hanche, du poignet ou de la colonne associé aux IPP pourrait être un marqueur d'ostéoporose induite par plusieurs mécanismes.

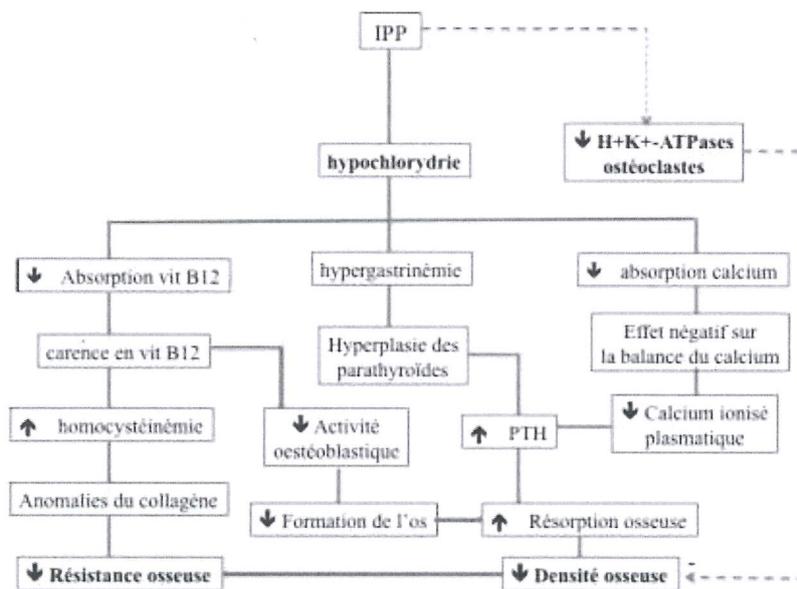


Figure 23 : Mécanismes impliqués dans le risque osseux des IPP. PTH : parathormone [38]

Le mécanisme avancé pour expliquer une augmentation du risque de fracture sous un traitement par IPP au long cours serait une malabsorption intestinale du calcium secondaire à la suppression d'acide. L'augmentation du pH induite par les IPP empêcherait l'ionisation du calcium à partir de 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.

Si cela se confirmait, cela poserait un grave problème en pédiatrie. L'enfant grandit et constitue sa masse osseuse entre 0 et 20 ans. Comme actuellement on ignore les effets à long terme des IPP sur le métabolisme osseux de l'enfant, il y a lieu d'être prudent et de limiter les prescriptions aux indications validées.

À l'inverse, d'autres auteurs ont mis en évidence un effet positif des IPP sur la résorption osseuse, via une inhibition d'une pompe à protons au niveau des ostéoclastes, et font l'hypothèse que l'effet direct des IPP sur la résorption osseuse pourrait compenser leur impact négatif sur l'absorption intestinale du calcium.

D'autres mécanismes pourraient être incriminés dans la fragilisation osseuse tels que l'hypergastrinémie et la diminution de l'absorption de la vitamine B12 qu'elle engendre. Une autre théorie sur l'accroissement de la fragilité osseuse suggère que les IPP contribueraient à la libération d'histamine H1.

Au final, l'association entre IPP et risque fracturaire semble être confirmée et il semble toutefois raisonnable d'en tenir compte dans le raisonnement clinique, en particulier chez des patients recevant d'autres traitements connus ou suspectés pour être eux-mêmes associés à un risque fracturaire (corticoïdes, bisphosphonates, l'anticorps monoclonal anti-RANKL denosumab).

II.6.10. Système nerveux central

Des effets indésirables sur le système nerveux central ont été rapportés chez des patients traités par IPP. L'anxiété, l'attaque de panique, les terreurs nocturnes, la confusion sont des effets souvent décrits. Des cas de démences ont également été rapportés.

Pour l'instant, on pense que l'accumulation cérébrale de protéine amyloïde b en « plaques séniles » est l'un des principaux facteurs de la démence en général et de la maladie d'Alzheimer en particulier.

Des études expérimentales ont montré que les IPP sont capables de pénétrer la barrière hémato-encéphalique et d'inhiber les pompes à protons des cellules microgliales cérébrales, qui ont pour fonction de détruire les plaques de protéine amyloïde b et dont l'efficacité est maximale en milieu acide (pH à 5).

Dans 2 études épidémiologiques rétrospectives allemandes [38], la prise prolongée d'IPP augmentait le risque de développer une démence :

- La première, 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 73000 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.

Un risque accru de démence lié à l'utilisation d'IPP est également trouvé dans plusieurs études, tandis que d'autres enquêtes et des revues de la littérature sur les connaissances actuelles dans ce domaine n'ont pas observé d'association convaincante entre l'utilisation d'IPP et les fonctions cognitives.

La relation entre le traitement par IPP et la démence n'est pas clairement identifiable. Des investigations complémentaires sont nécessaires pour élucider la question.

II.6.11. Peau

Dans la littérature a été rapportées des réactions cutanées à l'oméprazole, au lansoprazole et au pantoprazole.

La plupart des effets indésirables décrits sont des éruptions cutanées non spécifiques, un prurit, de l'urticaire, des éruptions érythémateuses et des éruptions photosensibles.

D'autres réactions plus graves sont rapportées : éruption érythémateuse vésiculeuse, réaction cutanée bulleuse toxique, dermatite exfoliative, érythème polymorphe, érythème toxique, dermatomyosite et érythème polymorphe.

Une réaction lichénoïde survenue chez un patient prenant de l'oméprazole a disparu après l'arrêt du médicament, mais a récidivé au cours du traitement avec du lansoprazole et du pantoprazole.

Les IPP aggravent le vitiligo.

II.6.12. Fièvre

Une fièvre, associée à une myalgie sévère et à des maux de tête, a été observée chez un homme de 64 ans, quelques heures après la prise d'une dose d'ésoméprazole. Il a été suggéré que l'hyperthermie du patient était liée à une réaction d'hypersensibilité. Les auteurs ont soutenu que l'ésoméprazole pouvait avoir interféré avec les centres de régulation de la température corporelle de l'hypothalamus.

II.6.13. Tumeurs gastro-intestinales

Plusieurs études épidémiologiques rétrospectives ont conclu à l'absence d'association entre l'exposition chronique à des posologies usuelles d'IPP et le risque de cancer colorectal. De plus le lien entre IPP et cancer du pancréas n'a pour l'heure pas été étudié. Pour ce qui est du lien entre IPP et cancer gastrique, les données disponibles sont moins claires.

L'association possible entre les médicaments supprimeurs d'acide et le risque de cancer gastrique a été étudiée. Une légère augmentation du risque de cancer gastrique a été rapportée avec l'utilisation au long cours des IPP. 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'hypochlorhydrie, condition favorisant le développement d'*Helicobacter pylori*, bactérie impliquée dans les phénomènes de carcinogénèse gastrique.

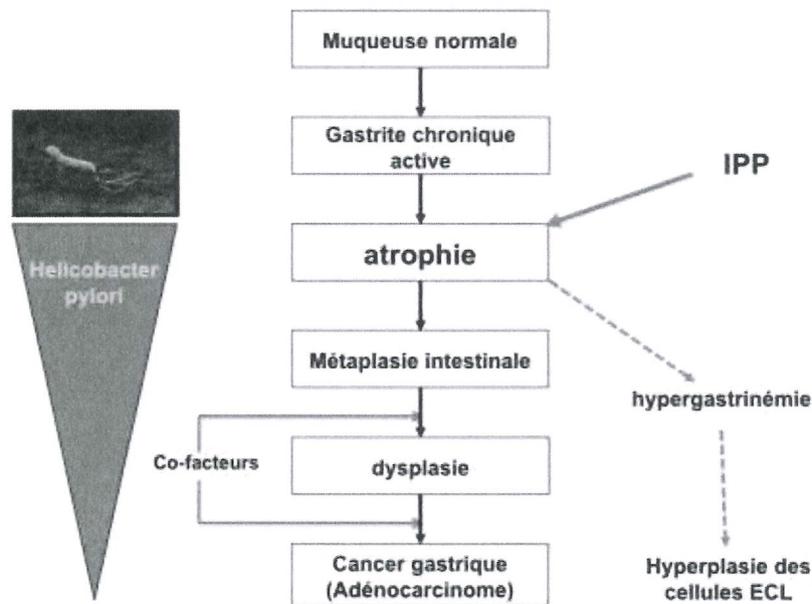


Figure 24 : Mécanismes impliqués dans l'apparition du cancer gastrique [38]

Il est bien connu qu'il existe une relation inverse entre acidité intra-gastrique et concentrations plasmatiques de gastrine. En conséquence, les patients recevant un traitement prolongé aux IPP présentent une augmentation de la gastrine sérique. En effet, des études expérimentales toxicologiques menées sur des rats ayant reçu de fortes doses d'oméprazole pendant 2 ans ont mis en évidence des tumeurs carcinoïdes de la muqueuse gastrique associées à un blocage complet de la sécrétion d'acide gastrique conduisant à une hyperplasie des cellules entérochromaffine-like (ECL).

Des études à long terme sur l'oméprazole chez des patients atteints du syndrome Zollinger Ellison n'ont révélé aucune augmentation des concentrations sériques de gastrine sérique à jeun et aucune preuve que les IPP retardent le diagnostic de carcinome gastrique. Une hypergastrinémie peut survenir avec un traitement à l'oméprazole à court et à long terme et peut être plus élevée chez les patients infectés par Hp.

Diverses hypothèses ont été avancées pour expliquer le rôle des IPP dans la carcinogénèse gastrique. Ainsi, les IPP augmenteraient la concentration en nitrates, connus pour être des carcinogènes gastriques, dans le suc gastrique.

Helicobacter pylori est également une cause de gastrite atrophique souvent sévère, pouvant évoluer vers un cancer gastrique, et une étude a révélé que l'oméprazole augmentait le risque de gastrite atrophique chez les patients Hp-positifs.

Les IPP sont également soupçonnés de favoriser l'apparition dans le fundus de polypes gastriques chez certains patients traités par IPP au long cours. Des polypes gastriques se sont développés chez 3 patients sur 8 après avoir reçu 20 ou 40 mg d'oméprazole par jour pendant un an. Dans un rapport ultérieur, il a été noté que ces polypes de la glande fundique induits par l'oméprazole étaient restés asymptomatiques et non malins jusqu'à cinq ans après leur apparition.

Les tumeurs carcinoïdes sont rares mais il semble que leur fréquence soit en augmentation. On peut se poser la question d'un lien, compte tenu de l'usage de plus en plus répandu et prolongé des IPP ?

II.6.14. Hypersensibilité

Des cas de réactions anaphylactiques après un traitement par oméprazole, pantoprazole et lansoprazole ont été rapportés dans la littérature et à l'OMS.

Les patients peuvent développer une urticaire, un œdème de Quincke facial et des bronchospasmes.

II.6.15. Infection

➤ Digestive

L'acidité gastrique joue un rôle important de barrière naturelle pour empêcher la colonisation bactérienne de la partie supérieure du tube digestif.

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 alors que l'administration d'IPP pendant 3 mois consécutifs entraîne une prolifération bactérienne digestive chez 35 % des patients. Plusieurs études rétrospectives ou cas-contrôles ont montré que le traitement par IPP était un facteur de risque accru d'infections entériques.

En effet, une étude de cohorte américaine a mis en évidence une nette augmentation du risque de colite nosocomiale à *Clostridium difficile* selon un mécanisme dose-dépendant. Cependant le mécanisme physiopathologique qui pourrait lier la consommation des IPP aux infections à *C. difficile* reste à explorer : colonisation gastrique accrue en relation avec l'augmentation du pH, effet direct médié par l'élévation de la gastrine, anomalie de la fonction immunologique associée aux IPP.

D'autres infections gastro-intestinales semblent plus fréquentes chez les patients traités par IPP. Une méta-analyse a confirmé l'association entre la prise d'IPP et un risque accru d'infection à *Salmonella*, *Campylobacter* et *Shigella*.

Une étude a montré que l'utilisation des IPP entraîne une diminution de la richesse des bactéries et une altération profonde du microbiome intestinal : les germes oraux sont augmentés dans l'intestin des utilisateurs d'IPP.

Dans une récente étude cas-témoins danoise, le risque de colite microscopique (CM) a été évalué pour chaque IPP ainsi que le risque global. La colite microscopique étant définie par l'association d'une diarrhée en général chronique, d'un aspect habituellement normal de la muqueuse colique en endoscopie et d'une inflammation particulière en microscopie dont le profil permet de classer la CM en ses 2 types anatomocliniques principaux : la colite collagène (CC) et la colite lymphocytaire (CL). Ce risque semble particulièrement important avec le lansoprazole par rapport aux autres IPP que ce soit pour les CC ou les CL. Le risque est multiplié par 5 pour les CC et par 2,4 pour les CL, comparé aux autres IPP.

Une autre étude récente réalisée à partir des données de pharmacovigilance française (Agiar et al, 2019) montre dans les cas rapportés de CM sous IPP, que le délai médian de survenue était de 64 jours (20–365) après l'introduction de l'IPP et on observait une résolution complète en quelques jours après arrêt de l'IPP.

Aussi, en cas de symptômes évoquant une colite microscopique, l'arrêt de l'IPP doit être envisagé.

➤ **Pulmonaire**

Plusieurs articles ont démontré le lien qui existe entre administration d'IPP et un taux plus élevé de pneumonies.

En inhibant la sécrétion acide, les IPP induisent une hypochlorhydrie qui favorise la colonisation accrue de la partie supérieure du *tractus* gastro-intestinal supérieur par des agents pathogènes issus de la cavité oro-pharyngée. Alors, des micro-bronchoaspirations contamineraient les voies respiratoires. Les IPP auraient aussi la propriété d'induire une altération directe de la fonctionnalité des leucocytes de l'arbre respiratoire.

Bien que les résultats de la littérature soient discordants, une méta-analyse montre un sur-risque de 27 % de pneumopathie communautaire ou nosocomiale sous IPP, un effet-dose étant noté avec un sur-risque de 52 % pour les doses élevées d'IPP.

Une étude cas-témoins hollandaise et une étude cas-témoins danoise ont conclu à une association entre la prise d'IPP et une augmentation de risque de pneumopathie communautaire. À l'inverse, deux études cas-témoins britannique et américaine n'ont pas retrouvé cette association.

Toutefois, une autre étude cas-témoin canadienne, de patients hospitalisés pour une pneumopathie communautaire, a montré que les patients de 65 ans et plus étaient plus fréquemment ré-hospitalisés pour un second épisode de pneumopathie lorsqu'ils avaient initié un traitement par anti-sécrétoire (IPP ou antihistaminique H2) après le premier épisode.

Ce sur-risque de pneumopathie bactérienne a également été noté dans une population pédiatrique sous IPP et semble encore plus élevé que chez l'adulte. En effet, une étude prospective randomisée portant sur 188 enfants âgés de 4 à 36 mois, montre une nette

augmentation des gastroentérites et des infections pulmonaires dans le groupe qui a reçu des IPP pendant deux mois par rapport au groupe témoin dont le taux d'infection reste stable.

➤ **Chez les patients atteints de cirrhose**

Les IPP sont 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. En revanche, l'inhibition de la sécrétion acide favorise la colonisation bactérienne du tube digestif supérieur, et 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 (LA).

De plus, le traitement par IPP pourrait favoriser la survenue d'une première infection chez le cirrhotique. En effet, dans une étude rétrospective menée chez 347 malades cirrhotiques, une association significative était 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 %).

Le risque de péritonite bactérienne spontanée (PBS) chez les patients cirrhotiques a également été décrit, en raison des changements induits par les IPP dans le microbiote intestinal et les conséquences la translocation des germes dans le liquide d'ascite en raison d'une plus grande perméabilité pariétale intestinale. Certaines études ont montré que l'utilisation des IPP est un risque indépendant dans le développement de la PBS, alors que d'autres ont nié cette association.

Les IPP ont récemment été incriminés dans la survenue d'encéphalopathie hépatique chez les malades cirrhotiques. Une étude cas-témoins chez les malades cirrhotiques a montré que la consommation d'IPP était un facteur de risque de survenue d'encéphalopathie, ce sur-risque étant dose-dépendant. 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.

II.6.16. Lupus

Un rapport sur le syndrome de lupus d'origine médicamenteuse a montré que ce risque peut survenir lors de la prise d'oméprazole.

II.6.17. Malabsorption

➤ Magnésium

Des cas d'hypomagnésémie sévère consécutifs à la prise d'IPP au long terme ont fait l'objet de nombreuses descriptions ces dernières années.

Le mécanisme d'action incriminé, n'est pas encore bien connu, mais semble être lié à la modification du pH intestinal par les IPP qui pourraient interférer avec l'enzyme ou le canal responsable du transport actif du magnésium au niveau de la barrière intestinale.

En effet, 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. 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. L'absorption intestinale passive n'est quant à elle pas altérée.

L'exposition chronique aux IPP est donc une cause d'hypomagnésémie par malabsorption digestive et, bien que rarement retrouvée, doit faire partie du diagnostic différentiel étiologique.

Il s'agit d'un effet de classe commun à tous les IPP. L'oméprazole et l'esoméprazole semblent être les plus souvent mis en cause. Le pantoprazole est le moins incriminé.

Une normalisation, de la magnésémie dans les deux semaines suivant l'arrêt du traitement, est constatée.

L'hypomagnésémie est associée à de graves symptômes, tels que tétanie, convulsions, et arythmie cardiaque. Elle surviendrait préférentiellement chez les sujets âgés, traités de façon concomitante par un médicament hypomagnésémiant (diurétiques, antibiotiques (gentamicine, amphotéricine B), immunosuppresseurs (cisplatine, ciclosporine), cétuximab), atteints de maladie rénale chronique ou de gastroentérites. C'est pourquoi, en 2011, la Food and Drug Administration (FDA), a averti que l'utilisation à long terme des IPP peut conduire à de faibles concentrations sériques en magnésium, et suggère dans ces cas de doser régulièrement le magnésium des patients utilisateurs d'IPP.

➤ Fer

A la suite d'une exposition prolongée aux IPP, une réduction de l'absorption duodénale du fer a été observée.

L'acidité gastrique dissocie le fer non hémique de ses complexes alimentaires et permet la réduction du fer ferrique en fer ferreux soluble et absorbable. Cette carence en fer serait due à une diminution de l'absorption du fer induite par l'hypochlorhydrie de l'IPP.

Une étude cas-témoins nord-américaine, a comparé 77046 malades qui présentaient pour la première fois une carence martiale et 389314 sujets témoins. L'étude a montré que la prise d'IPP depuis au moins 2 ans était significativement associée à une carence martiale. L'association IPP-carence martiale est plus forte chez les sujets jeunes et les femmes. L'effet indésirable diminue à l'arrêt de l'IPP.

Ce résultat diffère d'une étude antérieure : aucun déficit martial cliniquement significatif n'a été retrouvé chez 109 patients traités depuis six ans par oméprazole pour un syndrome de Zollinger-Ellison.

En revanche, chez des patients atteints d'hémochromatose héréditaire, un traitement au long cours par IPP a été associé à une diminution significative de l'absorption du fer.

Sur la base de ces différentes études, il est difficile de déduire l'impact d'un traitement par IPP au long cours chez des patients qui ne présentent pas d'anomalie de la sécrétion acide ni de l'absorption du fer ; en revanche, cette malabsorption pourrait avoir des conséquences chez des sujets potentiellement carencés ou ayant des apports alimentaires en fer bas.

➤ **Vitamine B 12**

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, puis se lie à un transporteur protéinique, sécrété par les glandes salivaires et les cellules gastriques.

Le facteur intrinsèque sécrété par les cellules gastriques se lie à la vitamine B12 et permet de la protéger du catabolisme bactérien iléal. Ce complexe n'est pas absorbé et, sans protection du facteur intrinsèque, la vitamine B12 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, et à l'infection par *Helicobacter pylori*.

Une carence prolongée en vitamine B12 pourrait être associée à une anémie, une myélopoïèse perturbée, une neuropathie, mais aussi à une augmentation du risque de fracture.

Dans une étude cas témoins américaine réalisée chez des patients âgés de 65 ans et plus, une utilisation au long cours d'un IPP était associée à une multiplication par quatre du risque de carence en vitamine B12. De même, dans une étude américaine prospective réalisée au sein d'une cohorte de patients suivis pour un syndrome de Zollinger-Ellison, les taux de vitamine B12 étaient significativement abaissés chez les patients traités au long cours par un IPP.

Cependant dans une étude transversale, les patients traités avec des IPP pendant trois années ou plus avaient des niveaux similaires de vitamine B12 que les utilisateurs non-IPP.

Une relation carence en vitamine B12 et l'âge a été mise en évidence : en effet chez les patients âgés traités au long cours par IPP le taux sérique de vitamine B12 diminue alors que chez les sujets plus jeunes le taux sérique de vitamine B12 ne change généralement pas.

Les données actuellement disponibles ne sont toutefois pas suffisantes pour confirmer l'impact clinique du déficit en vitamine B12 induit par une exposition prolongée aux IPP et justifier ainsi un suivi sérique régulier.

II.7. Interactions Médicamenteuses et Contre-Indications

II.7.1. Contre-indications

Les IPP ont peu de contre-indications mises à part l'hypersensibilité à la substance active, aux dérivés benzimidazolés ou à l'un des excipients.

L'oméprazole, comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), ne doit pas être administré de façon concomitante avec le nelfinavir.

II.7.2. Interactions médicamenteuses

[20] [37] [35] [36] [38] [40] [41] [47] [48] [ANNEXE 2]

Les IPP, de par leur mécanisme d'action, peuvent interférer avec l'absorption des principes actifs co-administrés, 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.

➤ Altération de l'absorption des médicaments

Un principe actif ne peut être absorbé que sous forme dissoute. De ce fait, l'augmentation du pH gastrique, lié à un traitement par IPP, diminue l'absorption des bases faibles et augmente celle des acides faibles.

L'oméprazole et les autres IPP peuvent affecter l'absorption de certains médicaments oraux. En effet, en augmentant le pH gastrique, les IPP diminuent l'absorption de médicaments administrés *per os*, tels que les antifongiques (itraconazole), les immunosuppresseurs (mycophénolate mofétil) ou encore le saquinavir. À l'inverse, ils peuvent diminuer la concentration plasmatique des antirétroviraux (atazanavir, nelfinavir).

La prise d'un IPP pourrait théoriquement améliorer la biodisponibilité des médicaments pour lesquels une part importante de la dose ingérée est normalement hydrolysée en milieu acide (ex. pénicillines), mais cette interaction n'a pas été précisément étudiée.

➤ Altération du métabolisme hépatique des médicaments

Tous les IPP, à l'exception du rabéprazole sont en grande partie métabolisés par l'isoenzyme 2C19 du cytochrome P450 et dans une moindre mesure par les isoenzymes 3A4. L'ésooméprazole et l'oméprazole sont des inhibiteurs puissants du CYP 2C19. L'oméprazole est également un inducteur modéré du CYP 1A2. Il existe donc un risque d'interaction pharmacocinétique avec les médicaments qui sont des substrats majeurs de ces isoformes.

L'inhibition du CYP 2C19 entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques et une prolongation de l'élimination de la phénitoïne, du diazépam, du clopidogrel, de la warfarine, substrats du CYP 2C19.

L'induction du CYP1A2, qui métabolise la caféine et la théophylline, a également été rapportée.

L'oméprazole et l'ésooméprazole présentent un risque d'interactions médicamenteuses considérable, tandis que le lansoprazole, le pantoprazole et le rabéprazole sont associés à une incidence plus faible d'interactions médicamenteuses.

II.7.3. Focus Clopidogrel

[20] [37] [38] [49] [50]

Le clopidogrel est une pro-drogue. Il est métabolisé par le foie, en partie par le cytochrome P450 2C19 et devient actif dans l'inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Le risque d'infarctus du myocarde, d'AVC et de défaillance cardiaque lié à l'administration simultanée d'IPP et de clopidogrel a été beaucoup débattu. Initialement, il était évoqué que les IPP exerceraient une inhibition compétitive avec le clopidogrel sur le cytochrome CYP2C19, le rendant inefficace, mais d'autres études ont réfuté cette hypothèse.

Une étude épidémiologique cas-témoins canadienne, menée sur les plus de 66 ans en post-infarctus en Ontario entre 2001 et 2007, avec une prescription concomitante de clopidogrel et d'IPP, met en évidence une association entre le traitement par IPP et risque d'évènements indésirables cardiaques. En revanche, elle ne met en évidence aucune association entre nouvel infarctus et les anti-H2 chez les patients traités par clopidogrel.

Dans l'analyse sur le type d'IPP, le pantoprazole qui n'inhibe pas le cytochrome P450 2C19, n'est pas associé à un sur-risque d'évènements. Tandis que les autres IPP (oméprazole, lansoprazole, rabéprazole) sont collectivement associés à une augmentation de 40 % du risque de ré-infarctus à 90 jours après la sortie de l'hôpital. Et globalement 7 à 14 % des ré-hospitalisations pour ré-infarctus dans cette cohorte sont donc attribuables à l'interaction entre IPP et clopidogrel.

Les résultats des études menées chez des sujets sains ont montré une interaction pharmacocinétique (PK) / pharmacodynamique (PD) entre le clopidogrel (pour une dose de charge de 300mg / suivie d'une dose d'entretien de 75mg par jour) et l'oméprazole (80 mg par jour par voie orale) entraînant une diminution moyenne de 46% de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel et entraînant une diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire de 16% en moyenne. Une diminution moins prononcée de l'exposition au métabolite actif a été observée avec le pantoprazole ou le lansoprazole.

il ne s'agit donc pas d'un effet de classe et les IPP dont le métabolisme dépend d'autres isoenzymes que le CYP450 2C19 (pantoprazole, lansoprazole), pourraient ne pas exposer le patient à un risque important d'interaction avec le clopidogrel.

Par mesure de précaution, l'association d'IPP et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 doit être déconseillée. Cette association doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Elle impose une surveillance clinique étroite du patient.

II.7.4. Focus Inhibiteurs de tyrosine-Kinase

[51] [52] [53] [54] [55] [56]

Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), thérapies ciblées anti-cancéreuses, sont de petites molécules qui inhibent l'activité enzymatique tyrosine-kinase de certains récepteurs en se fixant de façon compétitive sur le site de liaison de l'ATP des tyrosines kinases.

Les ITK sont généralement solubles en milieu acide et leur solubilité diminue rapidement à pH supérieur à 4 - 6. En effet, ils existent sous formes ionisées et non ionisées dans l'estomac. Or, l'augmentation du pH d'environ 1 à 4 peut perturber l'équilibre entre les deux formes d'ITK en faveur des formes non ionisées moins solubles. Par conséquent, le médicament est moins

bien absorbé ce qui baisse les taux sanguins d'ITK et entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'où une baisse de l'efficacité du traitement.

Dans le cas de l'imatinib (Glivec®), sa solubilité décroît avec l'augmentation du pH alors qu'il reste très soluble entre 6 et 8. L'administration concomitante d'IPP impacte donc peu son absorption.

D'après une revue des données de la littérature, il semblerait que l'interaction médicamenteuse ITK/IPP soit plus marquée avec le crizotinib (en ATU), le dasatinib (Sprycel®), l'erlotinib (Tarceva®), le géfitinib (Iressa®), le lapatinib (Tyverb®) et le pazopanib (Votrient®). Les auteurs recommandent donc d'éviter les inhibiteurs de la pompe à protons, les anti-H2 ou les antiacides ou, au moins, d'espacer les prises de plusieurs heures.

En effet, l'administration concomitante de 40 mg d'oméprazole pendant 4 à 7 jours induit une diminution de la biodisponibilité de 40% pour le dasatinib et de 46% pour l'erlotinib. Concernant le nilotinib (Tasigna®), une réduction de 34% de la biodisponibilité a été observée en cas de co-administration avec 40 mg d'ésoméprazole sur 5 jours.

En revanche, ces agents peuvent être utilisés avec l'imatinib (Glivec®), l'axitinib (Inlyta®), le ruxolitinib (Jakavi®), le sorafénib (Nexavar®), le sunitinib (Sutent®), le vandétanib (Caprelsa®), et le vémurafénib (Zelboraf®).

Quant au nilotinib, il se situe entre ces deux extrêmes. Il peut être administré avec les IPP. En revanche, les anti-H2 doivent être pris 10 heures avant ou 2 heures après le nilotinib et les antiacides devraient être pris deux heures avant ou après.

Il n'existe pas de données disponibles sur les possibles interactions avec le régorafénib (Stivarga®).

Les IPP, les anti-H2 ou les antiacides peuvent profondément altérer l'absorption de la plupart des ITK. C'est pourquoi cette interaction est à prendre en compte puisque souvent méconnue et difficile à anticiper.

II.7.5. Focus Méthotrexate

[57] [58] [59]

Le méthotrexate (MTX) est un cytotoxique prescrit à haute dose dans le traitement de pathologies cancéreuses. La co-prescription de MTX/IPP est déconseillée pour des doses supérieures à 20 mg/semaine et seulement à prendre en compte pour les doses inférieures. La littérature rapporte de nombreux cas d'altération de la clairance rénale du MTX en présence d'IPP majorant le risque de survenue d'effets indésirables.

Le premier cas clinique publié suggérant une interaction entre le MTX haut dosage et l'oméprazole date de 1993. Il s'agissait d'un patient traité par MTX pour un ostéosarcome chez qui il avait été observé un retard d'élimination du MTX lors du premier cycle de chimiothérapie alors qu'il était traité de manière concomitante par oméprazole. Lors des 3 cycles suivants, après l'arrêt de l'IPP, la cinétique d'élimination du MTX était redevenue normale.

Des études observationnelles ont montré que l'administration d'un IPP juste avant ou en même temps que du méthotrexate prescrit à hautes doses (MTXHD) peut entraîner un retard à l'élimination de ce dernier entraînant une augmentation des concentrations du MTX et ainsi une augmentation de sa toxicité.

Les auteurs signalent tous un retard d'élimination du MTX sauf dans une étude canadienne portant sur 73 patients recevant leur premier cycle de chimiothérapie par MTXHD avec une utilisation d'un IPP (DCI inconnue) signalée chez 41% des patients. Dans cette étude, la co-prescription d'un IPP n'était pas associée à un retard d'élimination du MTX.

Dans la base nationale de Pharmacovigilance (BNPV), on retrouve quatre cas pouvant évoquer une interaction médicamenteuse MTX/IPP :

- 1 cas d'agranulocytose (MTX *per os* 7.5mg/semaine et ésoméprazole)
- 1 cas de défaillance rénale (MTX IV 6g, oméprazole)
- 1 cas d'ulcération buccale et œsophagienne (MTX *per os* 7.5mg/semaine, ésoméprazole 40mg/j Biproférid® (kétoprofène) 300mg/j).
- 1 cas de défaillance rénale (MTX IV 5g, Inipomp 20mg/j)

A partir d'une extraction de la base de données de PV américaine, des cas de possible interaction IPP/MTX sont décrits. Cette requête retrouve 7 cas avec l'oméprazole, 5 cas avec l'esoméprazole et 2 cas avec le pantoprazole. Le MTX était utilisé dans une indication oncologique dans 11 cas et dans 2 cas une normalisation de la clairance du MTX lors des cures réalisées sans IPP est signalée.

Globalement, une prescription d'IPP (oméprazole, esoméprazole, lansoprazole pantoprazole) est retrouvée dans les études, le rabéprazole n'est jamais cité.

Le mécanisme de cette interaction est inconnu. Cependant différentes hypothèses sont proposées :

- Le méthotrexate et son métabolite le 7-hydroxyméthotrexate sont en partie éliminés *via* un transporteur membranaire : BCRP1. En 2004, une étude montrait qu'*in vitro* et chez la souris, les dérivés benzimidazoles interfèrent avec ce transporteur, modifiant ainsi la cinétique d'élimination du MTX.
- L'inhibition rénale de l'élimination du MTX *via* le blocage de la pompe H⁺/K⁺ ATPase par les IPP.
- La surexpression du transporteur MRP3 au niveau hépatique induite par les IPP avec pour conséquence l'augmentation de l'élimination du MTX dans la circulation sanguine plutôt que dans la bile.
- L'activité des IPP sur le transporteur HOAT4 impliqué dans les interactions MTX/AINS, probénécid et pénicilline.
- Tout récemment, Chioukh *et al.* ont analysé *in vitro*, le potentiel inhibiteur de 3 IPP (oméprazole, lansoprazole et pantoprazole) sur les transporteurs hOAT1 et hOAT3. Ces deux isoformes de ce transporteur prédominent au niveau des tubules rénaux et sont impliqués dans la sécrétion tubulaire active du MTX. Les auteurs montrent que les 3 IPP testés inhibent *in vitro* le transport du MTX par hOAT3. La pertinence clinique de ces données *in vitro* reste toutefois difficilement évaluable.

Le métabolisme du MTX étant complexe, impliquant plusieurs transporteurs et la part de chacun dans l'élimination *in vivo* lors des cures de MTXHD, il faut définir une balance bénéfique/risque et pratiquer une évaluation de la pertinence de la prescription de l'IPP avant l'initiation du traitement par MTX pour limiter un risque iatrogène.

II.7.6. Focus Inducteurs enzymatiques

[20]

Des médicaments connus pour induire le CYP2C19 ou le CYP3A4 ou les deux (comme la rifampicine et le millepertuis) peuvent conduire à une diminution des taux sériques des IPP par augmentation de leur métabolisme.

Le millepertuis (*Hypericum perforatum* ou herbe de Saint-Jean) est une plante médicinale utilisée en phytothérapie et disponible en officine. Cependant, de nombreux produits à base de millepertuis sont également commercialisés dans certains magasins de diététique, supermarchés ou accessibles sur Internet.

II.8. Conseils de bon usage

L'utilisation des IPP devrait être restreinte aux situations pour lesquelles un réel bénéfice est attendu, à savoir en cas de symptômes associés à des lésions d'œsophagite érosive objectivées par un examen endoscopique. La prescription d'un IPP en l'absence d'exploration endoscopique est à éviter.

Les IPP ne devraient pas être systématiquement prescrits en première ligne mais plutôt intervenir après l'identification des facteurs environnementaux favorisants et l'échec des traitements symptomatiques (antiacides, alginates).

II.8.1. Modalités de dispensation

[20] [28] [38] [60] [61]

La dispensation est l'acte pharmaceutique qui associe à la délivrance des médicaments, l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe, la préparation éventuelle des doses à administrer et la mise à disposition des informations et conseils nécessaires au bon usage des médicaments.

L'analyse pharmaceutique permet la vérification des posologies, des doses, des durées de traitement, du mode et des rythmes d'administration, de l'absence de contre-indication, d'interactions et de redondances médicamenteuses.

Devant une symptomatologie de RGO, le pharmacien se doit de préconiser des règles hygiéno-diététiques et l'usage d'alginates (anti-reflux) avant l'initiation d'un traitement par IPP.

Ces règles sont les suivantes :

- Eviter les repas trop gras et trop copieux.
- Eviter les aliments et boissons acides et gazeuses (ex : agrumes, tomates, sodas, café).
- Eviter les aliments trop sucrés (ex : miel, bonbons).
- Manger au calme, à heure fixe et régulièrement.
- Manger plus de fibres (ex : fruits, légumes verts) : un régime méditerranéen à base de fruits et légumes non transformés et la consommation d'eau alcaline (pH > 8) seraient aussi efficaces que d'utiliser un IPP.
- Supprimer les aliments qui ont été identifiés par le patient comme pouvant générer des troubles (vin blanc).

- Eviter l'alcool et le tabac.
- Eviter de se coucher trop précocement après la fin d'un repas, surtout le soir (laisser un délai d'au moins deux heures, si possible) et surélever la tête du lit de 45 °.
- En cas de surcharge pondérale, perdre du poids si possible.

Lors de l'initiation d'un traitement par IPP, le pharmacien, s'assure du respect de la prescription, celle-ci se doit d'être conforme aux recommandations de l'HAS en termes d'indication, de dose, et de durée du traitement.

Le pharmacien doit s'assurer que la posologie correspond à la dose minimale efficace : au long cours, dans une indication bien définie, il se doit de proposer une diminution de dose et de ne pas renouveler systématiquement un traitement par IPP (réévaluer au moins tous les 3 mois l'indication d'un traitement au long cours par IPP).

Le pharmacien doit toujours avoir en tête la définition du sujet à risques : patients sous AINS de plus de 65 ans, ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodénal, ou traités par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïdes.

De plus il ne doit pas renouveler un traitement par IPP chez la personne âgée prescrit sans preuve endoscopique, ou pour un ulcère gastro-duodénal documenté il y a plusieurs années, ou pour la prévention des lésions par antiagrégant plaquettaire sans facteur de risques ou sans recherche d'infection à *H. pylori*.

Il interroge le patient ou la famille au sujet de l'automédication et informer le patient sur la gestion de son traitement et des risques encourus au long cours.

Enfin le pharmacien donne des conseils pour l'administration du traitement. Concernant l'oméprazole qui se présente sous forme de gélules, il est possible d'ouvrir la gélule et de mélanger les microgranules avec un demi-verre d'eau ou un aliment (yaourt, jus de fruit, compote de pommes, eau non gazeuse). Il conseille aux patients de prendre le mélange immédiatement (ou dans les 30 minutes) et de toujours remuer le mélange juste avant de le boire, puis de rincer le verre avec un demi-verre d'eau et le boire. Le contenu des sachets de granulés d'ésoméprazole doit être dispersé dans un verre d'eau.

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 dispensation et fait partie de la responsabilité du pharmacien pour 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.

II.8.2. Gestion d'un effet indésirable

Les IPP au long cours peuvent être responsables d'effets indésirables potentiellement graves : fracture ostéoporotique, carence en vitamine B12, hyponatrémie, hypomagnésémie, infection gastro-intestinale en particulier à *Clostridium difficile*, atteintes rénales et pneumonie. Les effets secondaires les plus courants à court terme sont : maux de tête, nausées, diarrhées, éruption cutanées.

Tous ces effets indésirables peuvent être spontanément signalés au pharmacien par le patient ou détectés par le pharmacien lui-même, lors du suivi du traitement.

Le pharmacien contribue à la surveillance et à l'évaluation des effets indésirables liés à l'utilisation des médicaments. Il est tenu de signaler, sans délai, tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament au centre régional de pharmacovigilance (CRPV).

Le pharmacien peut alors prendre avis auprès du CRPV sur la conduite à tenir face à un effet indésirable.

Pour des effets indésirables transitoires et bénins, il peut proposer au patient un arrêt temporaire de l'IPP associé à des règles hygiéno-diététiques strictes pour la prise en charge des symptômes

La réduction des doses ou son utilisation selon les besoins sont aussi des options que le pharmacien peut recommander au patient. Cependant, au vu des risques d'effet rebond à l'arrêt du traitement, des précautions doivent être prises. Le patient doit être informé de ce risque et il lui est alors proposé un arrêt avec décroissance progressive des doses. Le pharmacien en informe le médecin traitant (par téléphone ou mieux encore, par lettre de liaison) en préconisant une surveillance de la réapparition des symptômes dans les semaines suivant l'arrêt.

Le pharmacien choisit en accord avec son patient ce qui lui convient le mieux, et ce qui lui paraît le plus acceptable.

II.8.3. Gestion d'une interaction médicamenteuse

On parle d'interaction médicamenteuse (IM) quand l'administration simultanée de deux médicaments conduit à potentialiser ou à opposer les effets désirés ou indésirables d'au moins un de ces médicaments. Les interactions médicamenteuses relèvent de deux mécanismes :

- l'un pharmacodynamique qui résulte de l'action d'un médicament qui va modifier la réponse d'un médicament qui lui est associé et conduit à une synergie ou un antagonisme,
- l'autre pharmacocinétique qui résulte de l'action d'un médicament qui va modifier l'absorption intestinale, la diffusion, le métabolisme hépatique et l'excrétion biliaire ou rénale d'un autre médicament entraînant une perte d'efficacité.

L'IM liée à l'IPP est d'ordre pharmacocinétique. L'absorption du médicament est perturbée, conduisant à une modification de la biodisponibilité du médicament. Le métabolisme est également déséquilibré avec l'intervention de médicaments métabolisés par un même système enzymatique. Cependant il se peut que le mécanisme entraînant l'interaction ne soit pas connu.

Pour une IM, il convient de citer les médicaments impliqués, d'en décrire l'effet, le délai de survenue et son intensité, d'en coter la gravité et d'en préciser le niveau de preuves à partir des données de la littérature.

Le pharmacien peut rappeler au médecin, la ou les mesures correctives à mettre en œuvre : diminuer ou augmenter la posologie d'un des médicaments concernés, proposer une thérapeutique alternative ou encore modifier le plan d'administration, tout en tenant compte des facteurs de risques liés au nombre de médicaments et à la caractéristique du patient (insuffisant hépatique, insuffisant rénal, sujet âgé...).

A l'officine le pharmacien peut proposer au patient des bilans de médication afin de lutter contre la polymédication. Le Bilan Partagé de Médication (BPM) se définit d'après la Haute Autorité de Santé (HAS) comme "une analyse critique structurée des médicaments du patient par le pharmacien dans l'objectif d'établir un consensus avec le patient concernant son traitement". Il repose sur l'expertise et les compétences du pharmacien, sur le partage d'informations et sur une coordination pluri-professionnelle tout particulièrement avec le médecin.

II.8.4. Suivi du traitement

[38] [40] [41] [43] [52]

Les IPP au long cours peuvent être responsables d'effets indésirables potentiellement graves. Diverses recommandations pratiques pour un suivi optimal du traitement peuvent être proposées :

Complications des IPP	Recommandations pratiques face à un effet indésirable
Respect du bon usage des IPP (indication, posologie, durée)	
Effet rebond acide	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Diminution graduelle de l'IPP</u> sur quelques semaines avant son arrêt définitif chez les sujets ayant bénéficié d'un traitement de plus de 2 mois. - <u>Ajout d'un anti-acide</u> ou d'une barrière anti-acide possible afin de soulager les symptômes liés à l'hyper-acidité.
Toxicité rénale (NIA, IRC)	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Vigilance quant aux signes cliniques de NIA</u> pouvant survenir au cours des premières semaines de traitement par IPP. - <u>Surveillance annuelle de la fonction rénale</u> chez les sujets de plus de 65 ans ou avec co-morbidités. - <u>NIA induite par un IPP</u> : administration ultérieure d'un autre IPP non recommandée (effet de classe)
Ostéoporose Fractures osseuses	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Précautions et surveillance chez les sujets à risque de fractures osseuses</u> (femme âgée de plus de 65 ans, ostéoporose connue, antécédent personnel de fracture, antécédent familial d'ostéoporose, maladies endocriniennes, traitements par corticoïdes,...). - En cas d'apport calcique, <u>privilégier</u> les sels de calcium sous forme soluble tels que <u>le citrate ou carbonate</u>.

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.
Infections digestives	Limiter les prescriptions d'IPP chez les sujets à risque d'infections entériques (voyageurs dans les pays à risques, malades hospitalisés ou sous antibiotique pour infection à <i>C. difficile</i> , 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 patient cirrhotique	Stopper l'IPP en l'absence d'indication avérée.
Hypomagnésémie	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Contrôle annuel de la magnésémie</u> chez les patients à risque traités au long cours par IPP : sujets âgés de plus de 65 ans et/ou sous traitement hypomagnésémiant (digoxine, diurétiques). - <u>En cas d'hypomagnésémie</u> : interruption de l'IPP et correction du déficit en magnésium. - <u>En cas d'indication à la poursuite de l'IPP</u> : privilégier le pantoprazole en association à une supplémentation orale par magnésium.
Malabsorption du fer	Aucune recommandation d'un contrôle régulier de la ferritinémie
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).

Tableau 5 : Recommandations pratiques face aux effets indésirables des IPP

Recommandations face à une interaction médicamenteuse	
Interaction médicamenteuse (clopidogrel)	<ul style="list-style-type: none"> - 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. - Choix du pantoprazole ou de l'esoméprazole. - Switch du clopidogrel par le prasugrel.
Interaction médicamenteuse (ITK)	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation possible des hydroxydes d'aluminium et de magnésium en respectant un intervalle de 2 heures avec la prise de l'ITK. - Arrêt de l'IPP ou ne pas prendre d'antiacides 2 heures avant ou dans l'heure qui suit la prise d'ITK. - Si l'utilisation des antiacides est jugée nécessaire, ils doivent être pris au moins 4 heures avant ou 2 heures après la prise d'ITK.
Interaction médicamenteuse (MTX)	La co-prescription de MTX/IPP est déconseillée pour des doses supérieures à 20 mg/semaine de MTX.

Tableau 6 : Recommandations pratiques face aux interactions médicamenteuses des IPP

III. Enquête auprès des pharmaciens d'officine

III.1. Justification de l'enquête

Dans le cadre de son mémoire de Master 2, le Docteur Karen Rudelle a réalisé une enquête sur les « connaissances et attitudes des médecins généralistes à l'égard des effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons » en Nouvelle-Aquitaine [62].

Comme les IPP sont très largement prescrits et renouvelés sur le long terme, il nous a paru intéressant de faire un comparatif avec les connaissances et les pratiques des pharmaciens d'officine.

III.2. Méthode

III.2.1. Objectif

L'objectif principal était d'évaluer la connaissance à l'officine des différents risques imputables aux IPP, et la gestion d'un effet indésirable signalé par le patient, ainsi que la conduite du pharmacien face à une interaction médicamenteuse décelée au comptoir.

III.2.2. Type d'étude

Une enquête a été réalisée auprès des pharmaciens d'officine de l'ex-région Limousin, concernant les effets indésirables (EI) et certaines interactions médicamenteuses (IM) des inhibiteurs de la pompe à protons.

Pour mener cette enquête, une liste d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses a été établie, basée sur une revue des RCP des différents IPP, et sur la consultation des livres de référence Martindale et Meyler's.

A alors été établi un questionnaire, répondant à quatre items : les caractéristiques des répondants, la nature de la prescription d'IPP, les effets indésirables des IPP, et leurs principales interactions médicamenteuses.

Le questionnaire a été élaboré à partir du système de gestion du contenu LimeSurvey®.

III.2.3. Envoi du questionnaire

Cette enquête a été réalisée à partir d'un questionnaire en ligne [annexe 3] [annexe 4] diffusé par l'intermédiaire de l'ex-Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens (CROP) du Limousin, à l'attention des pharmaciens d'officine exerçant en Corrèze, en Creuse et en Haute-Vienne. L'envoi du questionnaire a été effectué directement par le CROP, via un mail, à 324 officines, soit 418 pharmaciens titulaires sollicités. Il était demandé aux titulaires de transmettre le questionnaire à tous les pharmaciens de l'officine (376 adjoints) afin d'obtenir un maximum de retours. Ce qui représentait un total de 794 pharmaciens exerçant dans les officines limousines à la date de l'envoi.

L'enquête s'est déroulée sur une période de huit semaines, comprise entre le 4 février 2019 et le 31 mars 2019. Une relance a été envoyée en date du 7 mars 2019.

➤ **Après le premier envoi**

24 réponses ont été obtenues sur les 794 contacts. 10 questionnaires étaient complets, et 14 incomplets.

Le taux de participation était alors seulement de 3,0%.

➤ **Après la relance**

Les mêmes 794 pharmaciens du Limousin ont été sollicités une seconde fois. Au total 50 réponses ont été obtenues après les 2 envois dont la moitié (25) étaient complets.

Le taux global de participation à l'enquête est de 6,3%.

III.3. Résultats

III.3.1. Caractéristiques du répondant

	N	Nb (%)
Age	50	
Age moyen (Ecart type)		48 (11)
Age médian (Ecart interquartile)		50,5 (59-41)
Age (min-max)		25-63
Sexe	46	
Homme		22 (47,8%)
Femme		24 (52,2%)
Lieu d'exercice	46	
Rural		32 (69,6%)
Centre-ville		3 (6,5%)
Quartier		10 (21,7%)
Centre commercial		1 (2,2%)
Type d'exercice	46	
Titulaire d'officine en exercice individuel		28 (60,9%)
Titulaire d'officine associé		13 (28,2%)
Adjoint ou intérimaire		5 (10,9%)
Membre d'un groupement	46	
Oui		40 (86,9%)
Non		5 (10,9%)
Sans réponse		1 (2,2%)
Maitre de stage	46	
Oui		29 (63,04%)
Non		17 (37%)

Tableau 7 : Analyse descriptive des répondants

III.3.2. Prescription d'inhibiteur de la pompe à protons

La prescription initiale est le plus souvent faite par le médecin traitant et est reconduite systématiquement les mois suivants sans réévaluation.

Réponse	N = 45	Nb (%)
Selon vous, la prescription initiale est-elle faite le plus souvent ?		
A l'hôpital ou en clinique	1	2,2%
Par un médecin spécialiste de ville	2	4,4%
Par le médecin traitant	42	93,4%
Selon vous, la prescription d'IPP est-elle reconduite de façon systématique chaque mois ?		
Oui	40	88,9%
Non	5	11,1%

Tableau 8 : Au sujet de la prescription d'IPP

III.3.3. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons

Réponse	N	Nb (%)
Pensez-vous que certains de vos patients ont été confrontés à des effets indésirables liés aux IPP au cours des 6 derniers mois ? (n=36)		
Oui	8	22,2%
Non	26	72,2%
Sans réponse	2	5,6%
Si oui, lesquels ? (question ouverte) (n=36)		
Réponse	7	19,4%
Sans réponse	29	80,6%
Avez-vous fait un signalement au CRPV ? (n=36)		
Oui	1	2,8%
Non	33	91,7%
Sans réponse	2	5,5%
Pensez-vous être suffisamment informé sur les risques des IPP ? (n=34)		
Oui	6	17,7%
Non	25	73,5%
Ne se prononce pas	3	8,8%
Si un patient vous signale un effet indésirable que vous pensez lié à l'IPP, que lui proposez-vous ? (n=35)		
Vous lui dites de poursuivre le traitement et de surveiller si l'effet persiste	2	5,7%
Vous lui dites de consulter le médecin	23	65,7%
Vous appelez le médecin	10	28,6%
Si vous avez connaissance d'un effet indésirable signalé par un patient, que proposez-vous au médecin ? (n=43) Plusieurs réponses possibles		
Modification de la dose d'IPP	3	7%
Arrêt temporaire de l'IPP	26	60,5%
Arrêt définitif de l'IPP	2	4,7%
Vous faites une demande d'information au centre de pharmacovigilance	10	23,2%
Autre	2	4,6%

Tableau 9 : Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons

Connaissance EI	Oui n, (%)	Non n, (%)
« Vrai EI »		
Troubles hématologique	13, (43,3%)	17, (56,7%)
Hypomagnésémie	13, (43,3%)	17, (56,7%)
Augmentation enzymes hépatique	19, (63,3%)	11, (36,7%)
Insuffisance rénale	7, (23,3%)	23, (76,7%)
Pneumopathie	4, (13,3%)	26, (86,7%)
Réaction cutanée (rash, urticaire, syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson...)	20, (66,7%)	10, (33,3%)
Fracture	5, (16,7%)	25, (83,3%)
Polype gastrique	14, (46,7%)	16, (53,3%)
Toux	5, (16,7%)	25, (83,3%)
« Faux EI »		
Hypoglycémie	2, (6,7%)	28, (93,3%)
Hypotension	6, (20,0%)	24, (80,0%)
Syndrome extra pyramidal	0, (0,0%)	30, (100,0%)

Tableau 10 : Connaissance des EI des IPP par les pharmaciens (n=30)

Considérant que la connaissance des EI était acceptable si 70% et plus des pharmaciens répondaient positivement à l'existence d'un EI avec l'IPP, aucun des EI proposés dans ce sondage n'était connu par les pharmaciens de manière acceptable. En revanche, dans plus de 80% des cas, les pharmaciens n'ont pas attribué à tort un EI sans lien avec un IPP.

A la question ouverte, « en dehors de ceux cités ci-dessus, avez-vous connaissance d'autres effets indésirables des IPP ? » 29 pharmaciens ont répondu soit 96,7%. Plusieurs réponses ont été obtenues :

- « Constipation » (1),
- « Diarrhée » (1),
- « Infection clostridium » (1),
- « Hyponatrémie » (1),
- « Nausée » (3),
- « Vomissement » (3),
- « Dysgénésie » (1),
- « Risque accru de démence fronto-temporale » (1),
- « Dysbiose intestinale » (1),
- « Risque accru d'ostéoporose » (1),
- « Infection entérique » (1),
- « Céphalée » (3),
- « Douleur abdominale » (1),
- « Brûlures gastriques en continue en remontant le long de l'œsophage » (1),
- « Augmentation des risques cardiovasculaire » (1),
- « Insomnie avec esoméprazole » (1),
- « Sécheresse buccale » (1),
- « Myalgie » (1),
- « Photosensibilité » (1)
- « Aucun à proposer » (15)

Statut	Non MS (n=12)		MS (n=17)	
	Oui n, (%)	Non n, (%)	Oui n, (%)	Non n, (%)
« Vrai EI »				
Troubles hématologique	6, (50,0%)	6, (50,0%)	11, (64,7%)	6, (35,3%)
Hypomagnésémie	5, (41,7%)	7, (58,3%)	8, (47,1%)	9, (52,9%)
Augmentation enzymes hépatique	8, (66,7%)	4, (33,3%)	11, (64,7%)	6, (35,3%)
Insuffisance rénale	2, (16,7%)	10, (83,3%)	5, (29,4%)	12, (70,6%)
Pneumopathie	1, (8,3%)	11, (91,7%)	3, (17,6%)	14, (82,4%)
Réaction cutanée (rash, urticaire, syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson...)	8, (66,7%)	4, (33,3%)	12, (70,6%)	5, (29,4%)
Fracture	3, (25,0%)	9, (75,0%)	2, (11,8%)	15, (88,2%)
Polype gastrique	7, (58,3%)	5, (41,7 %)	7, (41,2%)	10, (58,8%)
Toux	2, (16,7%)	10, (83,3%)	3, (17,6%)	14, (82,4%)
« Faux EI »				
Hypoglycémie	0, (0,0%)	12, (100,0%)	2, (11,8%)	15, (88,2%)
Hypotension	1, (8,3%)	11, (91,7%)	5, (29,4%)	12, (70,6%)
Syndrome extra pyramidal	0, (0,0%)	12, (100,0%)	0, (0,0%)	17, (100,0%)

Tableau 11 : Comparaison de la connaissance des EI des IPP chez les pharmaciens Maître de Stage (MS) et les non Maître de Stage

III.3.4. Interactions médicamenteuses des inhibiteurs de la pompe à protons

Réponse	N	Nb (%)
Selon vous et spontanément, avec quels traitements pensez-vous que les IPP interfèrent ?		
« Vraie IM »		
Clopidogrel	17	60,71%
Anticoagulants oraux (AVK, AOD)	15	53,57%
Inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)	9	32,14%
Méthotrexate	3	10,71%
Millepertuis	17	60,71%
« Fausses IM »		
Statines	14	50,00%
Autre :	2	7,14%

Réponse

Ceux dont l'absorption est liée au pH gastrique
Clarithromycine,
Traitement du VIH

Si vous décelez une interaction médicamenteuse liée à un IPP, que faites-vous ? (n=33)		
Vous appelez le prescripteur	25	75,7%
Vous faites une demande d'information au centre de pharmacovigilance	6	18,2%
Vous délivrez	2	6,1%

Tableau 12 : Interactions médicamenteuses des IPP

Considérant que la connaissance des IM était acceptable si 70% et plus des pharmaciens répondaient positivement à l'existence d'une IM avec l'IPP, aucune des IM proposées dans ce sondage n'était connue par les pharmaciens de manière acceptable. En revanche, un pharmacien sur deux a attribué à tort une IM sans lien avec un IPP.

Lorsque les pharmaciens décèlent une IM liée à un IPP, la majorité des répondants à l'item (25), soit 75,7% appelle le prescripteur, 18,2% demandent conseil au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et 6,1% délivrent l'IPP.

III.3.5. Discussion

[62] [63] [64]

Cette enquête destinée à évaluer le niveau de connaissance et l'attitude des pharmaciens d'officine face aux effets indésirables (EI) ou interactions médicamenteuses (IM) a montré une méconnaissance globale des EI et IM et un recours au médecin traitant pour leur gestion, associé à un arrêt temporaire. La qualité de maître de stage n'a pas eu d'influence sur les réponses au questionnaire.

Selon notre étude, sur 50 pharmaciens ayant répondu au questionnaire, 22,2% d'entre eux ont été confrontés à des effets indésirables des IPP au cours des 6 derniers mois, effets d'ordre digestif principalement. Les 3/4 n'ont pas eu connaissance d'effets indésirables rapportés par les patients. Parmi les pharmaciens confrontés à un EI qu'ils pensent lié à l'IPP, près des 2/3, incitent le patient à aller consulter son médecin traitant et proposent un arrêt temporaire de l'IPP. Dans plus de 20% des cas, le pharmacien contacte lui-même le médecin. En effet, le médecin traitant est à l'origine de la prescription d'IPP dans plus de 9 cas sur 10 et renouvelle l'ordonnance de façon systématique chaque mois. Dans les autres cas, le pharmacien conseille au patient de poursuivre le traitement et de surveiller si l'effet persiste.

Parmi 50 pharmaciens ayant répondu au questionnaire, un seul a fait une déclaration de pharmacovigilance soit 2,0%. Le signalement à la pharmacovigilance est très faible, ce qui représente un frein à la bonne identification des EI des IPP, notamment pour améliorer l'information dans le RCP.

Population des répondants :

Selon les données démographiques du Conseil national de l'ordre des pharmaciens (CNOP) au 1^{er} janvier 2018, 26 558 pharmaciens titulaires étaient inscrits et exerçaient dans 21 192 officines en métropole. L'âge moyen était de 50,2 ans pour un ratio H/F de 1,2. Les pharmaciens adjoints étaient au nombre de 27 586 d'âge moyen 43,8 ans avec un ratio H/F de 0.23.

Dans l'ex région Limousin, on recense actuellement 149 maîtres de stage agréés, ce qui représente 35% des pharmaciens titulaires.

Dans le cas de notre étude, l'âge moyen des pharmaciens répondants (titulaires ou adjoints) est de 48 +/- 11 ans avec un sex-ratio H/F de 0,9, ce qui semble assez représentatif de la population pharmaceutique française. En revanche, les pharmaciens les plus enclins à répondre ont été ceux exerçant en milieu rural (7 sur 10) ou dans une pharmacie de quartier, sans doute plus à l'écoute de leur patientèle. Il s'agit majoritairement de pharmaciens travaillant en exercice individuel, membres d'un groupement dans près de 9 cas sur 10 et maîtres de stage dans 60%. Ces deux derniers critères suggèrent des gages de connaissance, en raison des formations proposées par les groupements ou de l'actualisation nécessaire pour accueillir un stagiaire. Cependant, il n'existe pas de différence statistiquement significative pour aucune des connaissances des EI des IPP entre les pharmaciens MS et non MS.

On remarquera néanmoins que seulement 10 % des adjoints ont répondu alors que ce sont généralement des pharmaciens plus fraîchement diplômés et par conséquent, susceptibles de mieux connaître la pharmacologie des IPP.

Connaissance des Effets Indésirables et Interactions Médicamenteuses proposés :

Les EI des IPP inclus dans le questionnaire ont été choisis à partir des données de la littérature parmi les plus fréquents ou les plus sévères.

Seuls 60% des pharmaciens ont répondu sur la connaissance des EI. L'hypothèse que les 40% restant ne se soient pas exprimés sur leurs connaissances serait probablement un argument en faveur de leur méconnaissance face aux risques potentiels des IPP.

Nous pouvons constater que les EI potentiels des IPP sont méconnus dans l'ensemble par les pharmaciens. Les EI les plus connus concernent les réactions cutanées (66,7%) et l'augmentation des enzymes hépatiques (63,3%), mais n'obtiennent pas le seuil de 70% considéré comme acceptable. Des effets sévères tels que l'hypomagnésémie ou le risque de fracture après traitement au long cours, sont méconnus de plus de 4 pharmaciens sur 10 pour l'un et 8 pharmaciens sur 10 pour l'autre. En revanche, il est à noter que les « faux » EI (hypoglycémie, hypotension et syndrome extra pyramidal) ont un taux de réponses négatives supérieur (respectivement 93,3 %, 80%, 100%), que nous pouvons considérer comme des bonnes réponses car supérieures à 70%.

Les IM des IPP proposées dans le questionnaire sont des interactions majeures qui peuvent augmenter la toxicité du médicament concomitant à l'IPP ou au contraire diminuer son efficacité.

Les IM liées aux IPP sont également méconnues par l'ensemble des pharmaciens. Les IM qui seraient le plus connues sont celles associées au clopidogrel et au millepertuis (60,71%), mais n'obtiennent pas, elles non plus, le seuil fixé de 70%. En revanche, un pharmacien sur deux a attribué à tort une IM sans lien avec un IPP (les statines, substrats du CYP 3A4 et non du 2C19, dont l'absorption est indépendante du pH). Lorsqu'ils sont confrontés à une IM liée à un IPP, la majorité des pharmaciens (75,7%) appelle le prescripteur, 18,2% demandent conseil au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et 6,1% délivrent l'IPP. Les logiciels informatiques d'aide à la dispensation et le dossier pharmaceutique (DP) ouvert via la carte vitale du patient sont en capacité de détecter les IM et alertent le pharmacien avant la délivrance lui permettant ainsi d'évaluer la balance bénéfice/risque.

Limites de l'étude :

Comme nous pouvons le constater, le taux de participation des pharmaciens à l'enquête est extrêmement faible (6,3%) malgré une relance du CROP via leur mailing-liste. Il existe une franche difficulté à mobiliser les pharmaciens très probablement en raison d'un manque de confiance en eux ou encore d'une sur-sollicitation.

En effet, les pharmaciens reçoivent une multitude d'informations dans leurs boîtes mail de différentes sources. S'ils ne réagissent pas rapidement, les questionnaires sont oubliés. Il est par conséquent difficile d'extrapoler les connaissances des pharmaciens obtenues au cours de cette enquête à l'ensemble de la profession officinale.

En comparaison, une étude sur « les connaissances et attitudes des médecins généralistes à l'égard des EI des IPP » a été réalisée dans le cadre d'un Master 2 de l'Université de Bordeaux [62]. Les 2773 médecins généralistes (MG) et 319 chefs de clinique des 35 départements universitaires de médecine générale de Nouvelles Aquitaine ont été sollicités via un

questionnaire en ligne sensiblement similaire à celui de notre enquête (les interactions médicamenteuses n'ont pas été évoquées pour les MG). Le taux de participation de 7,5% n'est guère plus élevé que celui des pharmaciens d'officine. 38,4% des médecins généralistes qui ont répondu, ont été confrontés aux EI des IPP lors des 6 derniers mois. Les effets les plus rapportés étaient des troubles digestifs. En cas de suspicion d'un EI des IPP par le MG, l'arrêt du traitement a été réalisé pour la plupart (82,0%). Le signalement auprès de la pharmacovigilance n'a été effectué que dans 2,3% des cas. Enfin aucune différence de connaissance n'a été constatée entre les maîtres de stage et les non maîtres de stage universitaires.

Il ressort de ces études que les connaissances des pharmaciens d'officine et des médecins généralistes en matière d'EI des IPP sont très semblables. Elles montrent que les pharmaciens d'officine et les médecins généralistes ne connaissent pas suffisamment les effets indésirables les plus fréquents et/ou les plus sévères. Face au signalement d'un EI par un patient traité par IPP, le pharmacien propose un arrêt temporaire et renvoie vers le médecin généraliste qui confirme par une déprescription. Les deux acteurs de santé sont donc complémentaires, mais ils ne font quasiment pas appel à la pharmacovigilance.

Les pharmaciens d'officine (73,5%) comme les médecins généralistes (74,7%) estiment ne pas être suffisamment informés sur les risques des IPP. C'est pourquoi une meilleure formation initiale et/ou le développement professionnel continu (DPC) sur les risques des IPP seraient souhaitable. Il existe en France des recommandations de la HAS concernant le bon usage des IPP en termes d'indications et de durée de traitement, cependant aucune recommandation en termes de gestion des risques n'est connue.

Au Canada, des outils de « déprescription » ou d'amélioration des prescriptions des IPP existent et pourraient être diffusés en France.

Conclusion

Les IPP sont très largement prescrits, en particulier par les médecins généralistes qui les considèrent comme sûrs. Cependant, des données récentes décrivent de nombreux et parfois sévères, effets indésirables associés aux IPP ainsi que des interactions médicamenteuses à prendre en compte.

Notre enquête a montré que les pharmaciens d'officine en connaissent mal les risques mais expriment un besoin pour être mieux informés et guidés pour une dispensation adaptée.

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 des effets indésirables des IPP. Cependant, certaines recommandations peuvent être faites concernant leur bon usage, la prévention et le diagnostic précoce d'éventuelles complications du traitement.

C'est pourquoi des perspectives d'intervention semblent indispensables pour améliorer, l'usage des IPP. L'enquête menée auprès des médecins généralistes de Nouvelle Aquitaine laisse à penser que la communication entre professionnels de santé semble primordiale dans une démarche d'arrêt temporaire ou de déprescription des IPP.

Le Pharmacien se doit d'informer ses patients sur les risques potentiels d'une consommation au long cours et de favoriser le bon usage des IPP, y compris ceux disponibles sans ordonnance.

Références bibliographiques

- [1] Durand-Fontanier S. Anatomie générale. 2012.
- [2] Desmoulière A. Physiologie de la digestion. 2015.
- [3] Soulé J-C. Physiologie de la sécrétion acide gastrique. Hepatoweb. [En ligne] <http://hepatoweb.com/DES/exposes/DES04_2006_VALLOT/Secretion_acide.pdf>
- [4] Le brun M. Physiologie de la sécrétion gastrique. [En ligne] <http://coursl3bichat2012-2013.weebly.com/uploads/9/6/0/7/9607940/06rono_physio_de_la_scrtion_gastrique_et_physuipath_de_lulcre.pdf>
- [5] Lewin M. J.-M. Les inhibiteurs de la pompe à protons gastrique : mode d'action et intérêt thérapeutique. Médecine/sciences, vol. 11, p. 62-71. janv. 1995.
- [6] Dolisi G. BioTop. [En ligne] <<http://www.bio-top.net>>
- [7] Jacques J. Reflux gastro-œsophagien. 2015.
- [8] Joubert H. Reflux gastro-œsophagien. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. fév. 2018. [En ligne] <<https://www.snfge.org/content/les-maladies-digestives>>
- [9] Jensen R. Syndrome de Zollinger-Ellison. Orphanet. 2009. [En ligne] <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=913>
- [10] Haute autorité de santé. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte - Bon usage des médicaments. 2009. Mise à jour décembre 2009. [En ligne] <www.has-sante.fr>
- [11] Balsan D, Chambaretaud S. Éléments d'analyse sur le marché des anti-acides et des anti-ulcéreux. DOCUMENT DE TRAVAIL, n°23. DREES. mars 2002.
- [12] Létard J-C, Bruley des Varannes S, Costil V. Le reflux gastro-oesophagien. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. [En ligne] <https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Bibliotheque_scientifique/reflux_gastro-oesophagien_snfge-cregg_2017.pdf>
- [13] <https://www.stabilis.org/> [En ligne]
- [14] Gilly C. Les anti-sécrétoire gastrique. 2014.
- [15] AFSSAPS. Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. 2007.
- [16] Schonheit C, Le Petitcorps H, Pautas É. Prescription des inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients âgés ambulatoires : adéquation aux recommandations. Geriatr Psychol Neuropsychiatr, p. 383-8. 2016
- [17] Les prescriptions d'IPP. Rapports à la commission des comptes de la sécurité sociale, p. 146-149. octobre 2009.
- [18] ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. Rapport de juin 2014. [En ligne] <http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf>

- [19] ANSM. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) - Étude observationnelle à partir des données du SNDS en France, 2015. Déc. 2018.
- [20] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> [En ligne]
- [21] <https://evidal-vidal-fr./> [En ligne]
- [22] Pharmacomédicale.org. Inhibiteurs de la pompe à proton. 2018. [en ligne] <<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-pompe-a-proton/>>
- [23] Picard N. Enseignement de pharmacologie : variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique. 2016.
- [24] <https://www.lecrat.fr/> [En ligne]
- [25] Haute autorité de santé. Réévaluation des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. 2009.
- [26] Observatoire des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques. Les IPP per os chez la personne âgée. Commission Gériatrie : OMÉDIT région Centre Val de Loire. 2016.
- [27] Reco-vidal [En ligne] <https://evidal-vidal-fr./>
- [28] Rouillon J-M. Traitement du RGO. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie.
- [29] Haute autorité de santé. Traitement de l'infection par Helicobacter pylori chez l'adulte. Mai 2017.
- [30] Groupe d'Études Français des Helicobacter. [En ligne] <http://www.helicobacter.fr/>
- [31] Joubert H. Ulcères de l'estomac et du duodénum. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. Mars 2018.
- [32] Jensen R. Syndrome de Zollinger-Ellison. Orpha. 2009. [En ligne] https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=913
- [33] Tetsuhide Ito MD, Hisato Igarashi MD, Robert T. Jensen MD. Pancreatic neuroendocrine tumors : Clinical features, diagnosis and medical treatment : Advances. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, vol 26, Issue 6, p.737- 753. December 2012.
- [34] Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C, SIF-AIGO-FIMMG Group, Italian Society of Pharmacology, the Italian Association of Hospital Gastroenterologists, and the Italian Federation of General Practitioners. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. BMC Med, n°14 p. 179. 2016.
- [35] Martindale : The Complete Drug Reference. 38e édition. vol A, p.1902-1906.
- [36] MEYLER'S Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition) in 6 Volumens.
- [37] ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses. Mars 2018.
- [38] Macaigne G. Effets secondaires des IPP au long cours, POST'U, p177- p186. 2018.

- [39] Igaz I, Simonyi G, Balogh S, Szathmári M. Adverse effects of long-term proton-pump inhibitor therapy on adults. *Orv Hetil*, vol 159 n°19, p. 735–740. 2018.
- [40] Mitchell L. Schubert. Adverse effects of proton pump inhibitors: fact or fake news? [En ligne] <www.co-gastroenterology.com>
- [41] Roulet, Lucien, et al. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton: faut-il craindre de les prescrire au long cours ? *Revue de médecine interne*, vol. 33, n° 8, p. 439-45. 2012.
- [42] Reinberg O. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : peut-être pas si inoffensifs que cela. *Rev Med*, vol 11, p. 1665-71. 2015.
- [43] Edoardo Savarino, Elisa Marabotto, Patrizia Zentilin, Manuele Furnari, Giorgia Bodini, Gaia Pellegatta, Greta Lorenzon, Marco Della Coletta, Matteo Ghisa, Claudia Coppo, Carla Marinelli & Vincenzo Savarino (2018): A safety review of proton pump inhibitors to treat acid-related digestive diseases, *Expert Opinion on Drug Safety*
- [44] CRPV de Limoges. Inhibiteurs de la pompe à protons et colite microscopique. Bulletin d'information N° 120. 2019. [En ligne] <<http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/sites/default/files/files/bulletin-information/bulletin%20information%20septembre%202019%20-%20N120%20-%20VF.pdf>>
- [45] ANSM. Prolia (dénosumab) et risque potentiel de fractures vertébrales multiples à l'arrêt du traitement – Point de situation. 2018. [En ligne] <<https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Prolia-denosumab-et-risque-potentiel-de-fractures-vertebrales-multiples-a-l-arret-du-traitement-Point-de-situation>>
- [46] Kaze F, Folefack C. Dismagnésémies. *Rev Med*, vol 3. 2007. [En ligne] <<https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-101/32133>>
- [47] Desmeules J. Interactions médicamenteuses et cytochromes P450. *Fondation Pharma-Flash*, vol 29, N°4. 2002.
- [48] Nihal El Rouby, John J. Lima & Julie A. Johnson. Proton Pump Inhibitors : from CYP2C19 Pharmacogenetics to Precision Medicine. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2018.
- [49] Sanofi-aventis, Bristol-Meyers Squibb. La prise concomitante de PLAVIX (clopidogrel) et d'inhibiteur de la pompe à protons doit être évitée, sauf en cas de nécessité absolue. Le clopidogrel peut être moins efficace chez les patients prenant cette association. 2009.
- [50] Pascale Solère. Les IPP qui inhibent le cytochrome P450 réduisent l'activité antithrombotique du clopidogrel. *Medscape*. 2009.
- [51] Lecrubier A. Les IPP pourraient diminuer l'efficacité des chimiothérapies orales. *Medscape*. 2016.
- [52] Institut national du cancer. Médicaments ciblant EGFR : erlotinib, géfitinib, afatinib / Anticancéreux par voie orale : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables. 2016 [En ligne] <<https://www.e-cancer.fr/>>

- [53] Chapelle D. Inhibiteurs de tyrosine kinase utilisés dans les tumeurs solides : proposition de fiches d'utilisation pratique destinées à l'équipe officinale. Sciences pharmaceutiques. 2011.
- [54] Cygler M. Anticancéreux oral pazopanib : attention aux anti-acides. Medscape.2019.
- [55] CRPV de Franche-Comté. Inhibiteurs de la Pompe à Protons : gare aux interactions !. Echos de Pharmacovigilance N ° 4. 2013.
- [56] Lecrubier A. Anticancéreux oraux ITKs : attention aux interactions médicamenteuses. Medscape. 2014.
- [57] Masato H. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. British Journal of Clinical Pharmacology, vol 67, Issue 1. 2008. [En ligne] <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2125.2008.03303.x>
- [58] Evrard J. Inhibiteurs de pompe à proton et méthotrexate haute dose : à propos de deux cas. Thérapie. Vol 70, n°6, p. 527–535. 2015
- [59] ANSM. GT Interactions Médicamenteuses N° GT222015013 Séance du 12 janvier 2015 de 14h à 18h. [En ligne] <www.ansm.sante.fr>
- [60] Reflux gastro-laryngé : le régime alimentaire serait aussi efficace que les IPP. Medscape. 2017.
- [61] Bonnes pratiques de dispensation des médicaments. « Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières » Code de la Santé publique, JORF du 1 décembre 2016, p.1-23, [en ligne] <<http://www.ordre.pharmacien.fr>>
- [62] Rudelle K, Laroche M-L. Connaissances et attitudes des médecins généralistes à l'égard des effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons. Therapies. 2019.
- [63] Vincent Bargoin, Nicola M. « Au Canada, des recommandations pour déprescrire les IPP. Medscape. 2017
- [64] deprescribing.org. Un inhibiteur de la pompe à protons est-il toujours nécessaires ?. [En ligne] <https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2018/11/deprescribing-pamphlet-2018-ppi_Fr.pdf>

Annexes

Annexe 1. Les effets indésirables communs aux IPP	94
Annexe 2. Les interactions médicamenteuses en fonction de l'IPP	98
Annexe 3. Les interactions médicamenteuses communes aux IPP	101
Annexe 4. Questionnaire	103
Annexe 5. Réponses au questionnaire	108

Annexe 1. Les effets indésirables communs aux IPP

Synthèse : Les effets indésirables communs aux IPP					
	Fréquente	Peu fréquente	Rare	Très rare	Indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		Eosinophilie	Leucopénie Thrombocytopénie Thrombopénie Anémie Neutropénie Leucocytose	Agranulocytose Pancytopénie	
Affections du système immunitaire			Réaction d'hypersensibilités telles que fièvre, angio-cedème, réaction/choc anaphylactique		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Cœdème périphérique	Hyponatrémie Hyperlipidémies et augmentation des lipides (triglycérides, cholestérol) Variations de poids Anorexie		Hypomagnésémie sévère peut être associée à une hypocalcémie Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie Hyponatrémie
Affections psychiatriques		Insomnie, troubles du sommeil Nervosité	Agitation Confusion Dépression	Agressivité Hallucinations Désorientation	Hallucinations visuelles Confusion (en particulier chez les patients)

						les patients prédisposés, et aggravation de ces symptômes en cas de préexistence)
Affections du système nerveux	Céphalée	Etourdissements Paresthésies Somnolence Vertiges	Troubles du goût Impatiences Paresthésie Tremblements Dysgueusie			
Affections oculaires			Vision trouble, troubles visuels			
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges				
Affections respiratoires, thoraciques et médianstinales	Toux Pharyngite Rhinite	Bronchite Sinusite	Bronchospasme			
Affections gastro- intestinales	Douleurs abdominales Constipation Diarrhée Flatulence Nausées/vomissements, Polypes des glandes fundiques (bénins) Météorisme	Sécheresse buccale Distension abdominale et ballonnements Dyspepsie Eructation	Stomatite Candidose gastro-intestinale Glossite Candidose œsophagienne Pancréatite Perturbations du goût Gastrites Dysgueusie	Colite		Colite microscopique

Affections hépatobiliaires		Augmentation des enzymes hépatiques (transaminases, gamma-GT)	Hépatite avec ou sans ictère Augmentation de la bilirubine Encéphalopathie hépatique	Insuffisance hépatique	Lésion hépatocellulaire Insuffisance hépatocellulaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Démangeaison	Dermatite Prurit Rash Urticaire Exanthème / éruption Erythème	Alopécie, Photosensibilisation Pétéchies Purpura Chute de cheveux Angioedème Sueur Réactions bulleuses	Erythème polymorphe Syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell	Lupus érythémateux cutané subaigu
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Douleurs non spécifiques Douleurs dorsales	Fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres Crampes des membres inférieurs,	Arthralgies Myalgies	Faiblesses musculaires	Contracture musculaire
Affections du rein et des voies urinaires		Infection urinaire	Néphrite interstitielle (avec une possible évolution en insuffisance rénale)		
Affections des organes de reproduction et du sein			Gynécomastie		

<p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</p>	<p>Syndrome pseudo-grippal</p>	<p>Cœdème périphérique Malaise Asthénie, Douleur thoracique Frissons Pyrexie</p>	<p>Augmentation de la sudation Fièvre, élévation de la température Hyperhydrose Angioedème Anorexie Impuissance corporelle</p>	<p>Augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides, Hyponatrémie</p>	
<p>Investigations</p>		<p>Augmentation des enzymes hépatiques</p>	<p>Prise de poids</p>	<p>Augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides, Hyponatrémie</p>	
<p>Infections et infestations</p>	<p>Infections</p>				

Annexe 2. Les interactions médicamenteuses en fonction de l'IPP

		Synthèse : les interactions médicamenteuses en fonction de l'IPP		
Tous les IPPs	+ inhibiteur de protéase		pH dépendant	ASDEC
Esoméprazole Lansoprazole Oméprazole Rabéprazole	+ Antifongiques azolés	L'augmentation du pH gastrique peut modifier l'absorption des inhibiteurs de protéases : diminution très importante des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de protéase, avec risque d'échec thérapeutique.		
		Absorption diminuée de l'antifongique azolé par augmentation du pH intragastrique par l'anti sécrétoire.	pH dépendant	APEC
Esoméprazole Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Rabéprazole	+ méthotrexate	Augmentation des concentrations de méthotrexate, augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination.	Mécanisme inconnu	<ul style="list-style-type: none"> - ASDEC dose > 20mg/semaine - APEC dose <20mg/semaine
Esoméprazole Lansoprazole Oméprazole	+ tacrolimus	Augmentation des concentrations sanguines de tacrolimus.	Mécanisme inconnu	<ul style="list-style-type: none"> - Dosage des concentrations sanguines du tacrolimus, - Contrôle de la fonction rénale, - Adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt

Esoméprazole Lansoprazole Oméprazole	+ digoxine	Augmentation modérée de la digoxémie par majoration de son absorption par l'anti sécrétoire.	pH dépendant	- Surveillance clinique - ECG - Dosage de la digoxine dans le sang
Esoméprazole Lansoprazole pantoprazole	+ warfarine	Elévation de l'INR (=> hémorragie)	CYP 2C19	
Esoméprazole Oméprazole	+ clopidogrel	Diminution de l'exposition au métabolite actif du clopidogrel, diminution de l'inhibition maximale de l'agrégation plaquettaire	pH dépendant	
Esoméprazole Oméprazole	+ erlotinib	Risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine, en raison de son absorption pH-dépendante.	pH dépendant	
Lansoprazole	+ théophylline	Diminution des concentrations plasmatiques de la théophylline	CYP 3A 4	
Lansoprazole	+ ulipristal	Risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par diminution de son absorption		APEC
Lansoprazole	+ cyanocobalamine	Risque de carence en cyanocobalamine après traitement prolongé (quelques années), la réduction de l'acidité gastrique par ces médicaments pouvant diminuer l'absorption digestive de la vitamine B12.	pH dépendant	APEC

Lansoprazole	+ Inhibiteurs des tyrosines kinases métabolisés	Risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinases, en raison de son absorption pH-dépendante	pH dépendant	APEC - sauf avec l'imatinib et le vandétanib
---------------------	--	--	--------------	--

Annexe 3. Les interactions médicamenteuses communes aux IPP

Synthèse : les interactions médicamenteuses communes aux IPP

		pH dépendant	ASDEC
+ atazanavir	Diminution très importante des concentrations plasmatiques de l'atazanavir, avec risque d'échec thérapeutique.		
+ cyanocobalamine	Risque de carence en cyanocobalamine après traitement prolongé (quelques années), la réduction de l'acidité gastrique par ces médicaments pouvant diminuer l'absorption digestive de la vitamine B12.	pH dépendant	APEC
+ Inhibiteurs des tyrosines kinases métabolisés	Risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinases, en raison de son absorption pH-dépendante	pH dépendant	APEC - sauf avec l'imatinib et le vandétanib
+ itraconazole	Diminution de l'absorption de l'azolé antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.	pH dépendant	APEC
+ kétoconazole	Diminution de l'absorption de l'azolé antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.	pH dépendant	APEC
+ lédipasvir	Diminution des concentrations du lédipasvir en cas d'administration de l'inhibiteur de la pompe à protons avant le lédipasvir.		PE Il est recommandé de prendre l'inhibiteur de la pompe à protons et le lédipasvir simultanément.
+ méthotrexate	Risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination.	Mécanisme inconnu	ASDEC - APEC Association déconseillée : avec le méthotrexate aux doses > 20 mg / semaine A prendre en compte : doses < 20mg

<p>+ mycophénolate mofetil</p>	<p>Diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers, avec risque potentiel de baisse d'efficacité.</p>		<p>APEC</p>
<p>+ posaconazole</p>	<p>Diminution de l'absorption de l'azolé antifongique, par augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.</p>	<p>pH dépendant</p>	<p>ASDEC Association déconseillée: - uniquement avec la forme suspension buvable de posaconazole.</p>
<p>+ rilpivirine</p>	<p>Diminution des concentrations plasmatiques de rilpivirine par l'inhibiteur de la pompe à protons (absorption diminuée en raison de l'augmentation du pH gastrique).</p>	<p>pH dépendant</p>	<p>CI</p>
<p>+ ulipristal</p>	<p>Risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par diminution de son absorption</p>		<p>APEC</p>

Annexe 4. Questionnaire

Enquête auprès des pharmaciens d'officine concernant les effets indésirables et certaines interactions médicamenteuses des inhibiteurs de la pompe à protons

Dans le cadre de ma thèse d'exercice de Docteur en Pharmacie, je réalise un travail sur les effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).

L'objectif de cette recherche est d'évaluer les connaissances à l'officine lorsqu'un effet secondaire peut être imputable aux IPP ou lors d'une interaction médicamenteuse mettant en cause un IPP.

Il y a 30 questions dans ce questionnaire

CARACTERISTIQUES DU REpondANT

1 []. Age : *

Seuls des nombres peuvent être entrés dans ce champ.

Veillez écrire votre réponse ici :

•

2 []. Sexe : *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Féminin
- Masculin

3 []. Lieu d'exercice : *

Veillez sélectionner une réponse maximum

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Rural
- Centre-ville
- Quartier
- Centre commercial

4 []. Type d'exercice : *

Veillez sélectionner une réponse maximum

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Titulaire d'officine en exercice individuel
- Titulaire d'officine associé
- Adjoint ou intérimaire

5 []. Membre d'un groupement : *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

6 []. Maître de stage : *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

CONCERNANT LA PRESCRIPTION D'IPP

7 []. Selon vous, la prescription initiale est-elle faite le plus souvent ? *

Veillez sélectionner une réponse maximum

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- A l'hôpital ou en clinique
- Par un médecin spécialiste de ville
- Par le médecin traitant

8 []. Selon vous, la prescription d'IPP est-elle reconduite de façon systématique chaque mois ? *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

CONCERNANT LES EFFETS INDESIRABLES DES IPP

9 []. Pensez-vous que certains de vos patients ont été confrontés à des effets indésirables liés aux IPP au cours des 6 derniers mois ? *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

10 []. Si oui, lesquels ? (Question ouverte)

Veillez écrire votre réponse ici :

11 []. Avez-vous fait un signalement au CRPV ? *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

12 []. Combien de vos patients sont traités par IPP depuis 6 mois ? *

Seuls des nombres peuvent être entrés dans ce champ.

Veillez écrire votre réponse ici :

•

13 []. Pensez-vous être suffisamment informé sur les risques des IPP ? *

Veillez sélectionner une réponse maximum

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Oui
- Non
- Ne se prononce pas

14 []. Si un patient vous signale un effet indésirable que vous pensez lié à l'IPP, que lui proposez-vous ? *

Veillez sélectionner une réponse maximum
Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Vous lui dites de poursuivre le traitement et de surveiller si l'effet persiste
- Vous lui dites de consulter le médecin
- Vous appelez le médecin

15 []. Si vous avez connaissance d'un effet indésirable signalé par un patient, que proposez-vous au médecin ? *

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Modification de la dose d'IPP
- Arrêt temporaire de l'IPP
- Arrêt définitif de l'IPP
- Vous faites une demande d'information au centre de pharmacovigilance
- Autre:

CONCERNANT LES EFFETS INDESIRABLES DES IPP

Pour chacun des effets indésirables proposés ci-dessous, merci d'indiquer spontanément s'il s'agit pour vous d'un effet indésirable connu avec un inhibiteur de la pompe à protons

16 []. Troubles hématologiques : Neutropénie, thrombopénie, anémie par carence *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

17 []. Hypoglycémie *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

18 []. Hypomagnésémie *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

19 []. Augmentation des enzymes hépatiques *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

20 []. Insuffisance rénale *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

21 []. Hypotension *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

22 []. Pneumopathie *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

23 []. Réaction cutanée (rash, urticaire, syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson...) *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

24 []. Fracture *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

25 []. Syndrome extrapyramidal *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

26 []. Polype gastrique *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

27 []. Toux *

Veillez sélectionner une seule des propositions suivantes :

- Oui
- Non

28 []. En dehors de ceux cités ci-dessus, avez-vous connaissance d'autres effets indésirables des IPP ? (question ouverte *obligatoire*) *

Veillez écrire votre réponse ici :

CONCERNANT LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DES IPP

29 []. Selon vous et spontanément, avec quels traitements pensez-vous que les IPP interfèrent ? *

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Clopidogrel
- Anticoagulants oraux (AVK, AOD)
- Inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)
- Statines
- Méthotrexate
- Millepertuis
- Autre:

30 []. Si vous décelez une interaction médicamenteuse liée à un IPP, que faites-vous ? *

Veillez choisir toutes les réponses qui conviennent :

- Vous appelez le prescripteur
- Vous faites une demande d'information au centre de pharmacovigilance
- Vous délivrez

Merci pour votre collaboration.

30/04/2019 – 00:00

Envoyer votre questionnaire.
Merci d'avoir complété ce questionnaire.

Annexe 5. Réponses au questionnaire



Statistiques rapides

Questionnaire 338574 'Enquête auprès des pharmaciens d'officine concernant les effets indésirables et certaines interactions médicamenteuses des inhibiteurs de la pompe à protons'

Résultats

Questionnaire 338574

Nombre d'enregistrement(s) pour cette requête	50
Nombre total d'enregistrements pour ce questionnaire	50
Pourcentage du total	100.00%

Résumé du champ pour Q1

Age :

Calcul	Résultat
Décompte	46
Somme	2237.0000000000
Ecart type	11.06
Moyenne	48.63
Minimum	25.0000000000
1er quartile (Q1)	41
2ème quartile (Médiane)	50.5
3ème quartile (Q3)	59
Maximum	63.0000000000

Les valeurs nulles sont ignorées dans les calculs
Q1 et Q3 sont calculés en utilisant méthode minitab

Résumé du champ pour Q2

Sexe :

Réponse	Décompte	Pourcentage
Féminin (F)	24	52.17%
Masculin (M)	22	47.83%
Sans réponse	0	0.00%

Résumé du champ pour Q3

Lieu d'exercice :

Réponse	Décompte	Pourcentage
Rural (SQ001)	32	69.57%
Centre ville (SQ002)	3	6.52%
Quartier (SQ003)	10	21.74%
Centre commercial (SQ004)	1	2.17%

Résumé du champ pour Q4

Type d'exercice :

Réponse	Décompte	Pourcentage
Titulaire d'officine en exercice individuel (SQ001)	28	60.87%
Titulaire d'officine associé (SQ002)	13	28.26%
Adjoint ou intérimaire (SQ003)	5	10.87%

Résumé du champ pour Q5

Membre d'un groupement :

Réponse	Décompte	Pourcentage
Oui (Y)	40	86.96%
Non (N)	5	10.67%
Sans réponse	1	2.17%

Résumé du champ pour Q6

Maître de stage :

Réponse	Décompte	Pourcentage
Oui (Y)	29	63.04%
Non (N)	17	36.96%
Sans réponse	0	0.00%

Résumé du champ pour Q7

Selon vous, la prescription initiale est-elle faite le plus souvent ?

Réponse	Décompte	Pourcentage
A l'hôpital ou en clinique (SQ001)	1	2.22%
Par un médecin spécialiste de ville (SQ002)	2	4.44%
Par le médecin traitant (SQ003)	42	93.33%

Résumé du champ pour Q8

Selon vous, la prescription d'IPP est-elle reconduite de façon systématique chaque mois ?

Réponse	Décompte	Pourcentage
Oui (Y)	40	88.89%
Non (N)	5	11.11%
Sans réponse	0	0.00%

Résumé du champ pour Q9

Pensez-vous que certains de vos patients ont été confrontés à des effets indésirables liés aux IPP au cours des 6 derniers mois ?

Réponse	Décompte	Pourcentage
Oui (Y)	8	22.22%
Non (N)	26	72.22%
Sans réponse	2	5.56%

Résumé du champ pour Q10

Si oui, lesquels ? (question ouverte)

Réponse	Décompte	Pourcentage
Réponse	7	19.44%
Sans réponse	29	80.56%

Identifiant (ID)	Réponse
13	les patients ne savent ou ne veulent pas nous tenir informés de ces problèmes
25	problèmes intestinaux
27	digestif
30	diarrhée
39	vertiges
	bouche sèche
	type allergie
45	Ballonnements douleurs abdominales
51	

Résumé du champ pour Q11

Avez-vous fait un signalement au CRPV ?

Réponse	Décompte	Pourcentage
Oui (Y)	1	2.78%
Non (N)	33	91.67%
Sans réponse	2	5.56%

Résumé du champ pour Q12

Combien de vos patients sont traités par IPP depuis 6 mois ?

Calcul	Résultat
Décompte	34
Somme	6730.0000000000
Ecart type	330.68
Moyenne	197.94
Minimum	20.0000000000
1er quartile (Q1)	77.5
2ème quartile (Médiane)	105
3ème quartile (Q3)	200
Maximum	2000.0000000000

Les valeurs nulles sont ignorées dans les calculs
Q1 et Q3 sont calculés en utilisant méthode minitab

Résumé du champ pour Q26

Pensez-vous être suffisamment informé sur les risques des IPP ?

Réponse	Décompte	Pourcentage
Oui (SQ001)	6	16.67%
Non (SQ002)	25	69.44%
Ne se prononce pas (SQ003)	3	8.33%

Résumé du champ pour Q27

Si un patient vous signale un effet indésirable que vous pensez lié à l'IPP, que lui proposez-vous ?

Réponse	Décompte	Pourcentage
Vous lui dites de poursuivre le traitement et de surveiller si l'effet persiste (SQ001)	2	5.56%
Vous lui dites de consulter le médecin (SQ002)	23	63.89%
Vous appelez le médecin (SQ003)	10	27.78%

Résumé du champ pour Q28

Si vous avez connaissance d'un effet indésirable signalé par un patient, que proposez-vous au médecin ?

Réponse	Décompte	Pourcentage
Modification de la dose d'IPP (SQ001)	3	8.33%
Arrêt temporaire de l'IPP (SQ002)	26	72.22%
Arrêt définitif de l'IPP (SQ003)	2	5.56%
Vous faites une demande d'information au centre de pharmacovigilance (SQ004)	10	27.78%
Autre	2	5.56%

Identifiant (ID)	Réponse
20	consultation
38	DISCUSSION DU CAS CLINIQUE EN REUNION DE CONCERTATION INTERPROFESSIONNELLE UNE FOIS PAR MOIS (MEDECIN, PHARMACIEN, INFIRMIER, KINE...) DANS LE CADRE DE NOTRE RESEAU INTERPRO. MilleSoins

Résumé du champ pour Q13

Troubles hématologiques : Neutropénie, thrombopénie, anémie par carence

Réponse	Décompte	Pourcentage
Oui (Y)	13	43.33%
Non (N)	17	56.67%
Sans réponse	0	0.00%

Résumé du champ pour Q14

Hypoglycémie

Réponse	Décompte	Pourcentage
Oui (Y)	2	6.67%
Non (N)	28	93.33%
Sans réponse	0	0.00%

Résumé du champ pour Q15

Hypomagnésémie

Réponse	Décompte	Pourcentage
Oui (Y)	13	43.33%
Non (N)	17	56.67%
Sans réponse	0	0.00%

Résumé du champ pour Q16

Augmentation des enzymes hépatiques

Réponse	Décompte	Pourcentage
Oui (Y)	19	63.33%
Non (N)	11	36.67%
Sans réponse	0	0.00%

Résumé du champ pour Q17

Insuffisance rénale

Réponse	Décompte	Pourcentage
Oui (Y)	7	23.33%
Non (N)	23	76.67%
Sans réponse	0	0.00%

Résumé du champ pour Q18

Hypotension

Réponse	Décompte	Pourcentage
Oui (Y)	6	20.00%
Non (N)	24	80.00%
Sans réponse	0	0.00%

Résumé du champ pour Q19

Pneumopathie

Réponse	Décompte	Pourcentage
Oui (Y)	4	13.33%
Non (N)	26	86.67%
Sans réponse	0	0.00%

Résumé du champ pour Q20

Réaction cutanée (rash, urticaire, syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson...)

Réponse	Décompte	Pourcentage
Oui (Y)	20	66.67%
Non (N)	10	33.33%
Sans réponse	0	0.00%

Résumé du champ pour Q21

Fracture

Réponse	Décompte	Pourcentage
Oui (Y)	5	16.67%
Non (N)	25	83.33%
Sans réponse	0	0.00%

Résumé du champ pour Q22

Syndrome extrapyramidal

Réponse	Décompte	Pourcentage
Oui (Y)	0	0.00%
Non (N)	30	100.00%
Sans réponse	0	0.00%

Résumé du champ pour Q23

. Polype gastrique

Réponse	Décompte	Pourcentage
Oui (Y)	14	46.67%
Non (N)	16	53.33%
Sans réponse	0	0.00%

Résumé du champ pour Q24

. Toux

Réponse	Décompte	Pourcentage
Oui (Y)	5	16.67%
Non (N)	25	83.33%
Sans réponse	0	0.00%

Résumé du champ pour Q25

En dehors de ceux cités ci-dessus, avez-vous connaissance d'autres effets indésirables des IPP ?
(question ouverte obligatoire)

Réponse	Décompte	Pourcentage
Réponse	29	96.67%
Sans réponse	1	3.33%

Identifiant (ID)	Réponse
4	sécheresse buccale, myalgie, photosensibilité
5	céphalées
10	Insomnie avec esomeprazole
14	Non
18	augmentation risque cardio vasculaire
20	non
21	non, je me sens très mauvais
22	NON
23	Non
24	Non
25	céphalées, troubles digestifs
26	brûlures gastriques en continu en remontant le long de l'oesophage
27	non
30	diarrhées
31	non
35	céphalées, nausées, vomissements, douleurs abdo
38	infection entérique risque accru d'ostéoporose dysbiose intestinale risque accru de démence frontotemporale nausée, vomissement non Non Non
39	dysgueusie
40	non
41	non
42	non
43	nausées vomissements
44	hyponatremie
46	infection clostridium
47	Constipation diarrhées
48	non
50	

Résumé du champ pour Q29

Selon vous et spontanément, avec quels traitements pensez-vous que les IPP interfèrent ?

Réponse	Décompte	Pourcentage
Clopidogrel (SQ001)	17	60.71%
Anticoagulants oraux (AVK, AOD) (SQ002)	15	53.57%
Inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) (SQ003)	9	32.14%
Statines (SQ004)	3	10.71%
Méthotrexate (SQ005)	17	60.71%
Millepertuis (SQ006)	14	50.00%
Autre	2	7.14%

Identifiant (ID)	Réponse
21	ceux dont l'absorption est liée au pH gastrique
24	Clarithromycine, tt vih

Résumé du champ pour Q30

Si vous décelez une interaction médicamenteuse liée à un IPP, que faites-vous ?

Réponse	Décompte	Pourcentage
Vous appelez le prescripteur (SQ001)	25	89.29%
Vous faites une demande d'information au centre de pharmacovigilance (SQ002)	6	21.43%
Vous délivrez (SQ003)	2	7.14%

Serment De Galien

*J*e jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

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

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

Annexe 1

[Résumé]

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont utilisés pour réduire la quantité d'acide produite par l'estomac, par inhibition de la pompe H⁺/K⁺-ATPase. Ils sont indiqués dans les pathologies du reflux gastrique et de la maladie ulcéreuse et largement prescrits par les médecins généralistes. Le premier des IPP, l'oméprazole a été commercialisé en France en 1997. Au cours de ces dernières années, les scientifiques ont pris la mesure des effets indésirables potentiels liés à cette classe thérapeutique. Si leur tolérance à court terme est bonne, des réserves ont vu le jour sur d'éventuels effets indésirables graves associés à une exposition prolongée. Notre travail a porté sur les connaissances des pharmaciens d'officine en matière d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses des IPP à partir d'une enquête en ligne réalisée dans l'ex-région Limousin. Nous avons pu constater que les pharmaciens connaissent mal les risques des IPP mais expriment un besoin pour être mieux informés et guidés pour une dispensation adaptée. Il n'y a actuellement aucune preuve scientifique suffisante pour imposer des stratégies spécifiques afin de limiter la survenue et l'intensité de leurs effets indésirables. Cependant, certaines recommandations peuvent être faites concernant le bon usage des IPP, la prévention et le diagnostic précoce d'éventuelles complications du traitement.

Mots-clés : Effets indésirables, Interactions médicamenteuses, Inhibiteur de la pompe à protons, IPP, Bon usage du médicament, Pharmacien, Enquête.

[Summary]

Proton pump inhibitors (PPIs) are used to reduce the amount of acid produced by the stomach by inhibiting the H⁺/K⁺-ATPase pump. They are indicated in the pathologies of gastric reflux and ulcerative disease and are widely prescribed by general practitioners. The first of the PPIs, omeprazole, was marketed in France in 1997. In recent years, scientists have become aware of the potential adverse effects associated with this therapeutic class. While their short-term tolerance is good, reservations have been expressed about possible serious adverse effects associated with prolonged exposure. Our work focused on the knowledge of pharmacists about adverse reactions and drug interactions of PPIs based on an online survey conducted in the former Limousin region. We found that pharmacists are not well aware of the risks of PPIs but express a need to be better informed and guided for appropriate dispensing. There is currently no sufficient scientific evidence to impose specific strategies to limit the occurrence and intensity of their adverse effects. However, some recommendations can be made regarding the proper use of PPIs, prevention and early diagnosis of possible treatment complications.

Keywords : Adverse Reactions, Drug Interactions, Proton Pump Inhibitor, PPI, Good Drug Use, Pharmacist, Investigation.

