



**HAL**  
open science

# Quelles sont les alternatives possibles pour éviter les inhibiteurs de la pompe à protons et leurs effets indésirables au long cours ?

Alexandre Schirmeyer

## ► To cite this version:

Alexandre Schirmeyer. Quelles sont les alternatives possibles pour éviter les inhibiteurs de la pompe à protons et leurs effets indésirables au long cours ?. Sciences pharmaceutiques. 2022. hal-04042806

**HAL Id: hal-04042806**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042806>**

Submitted on 23 Mar 2023

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

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



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES  
UNIVERSITAIRES**

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)  
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ  
DE PHARMACIE

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2022**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

le 21 septembre 2022, sur un sujet dédié à :

**Quelles sont les alternatives possibles pour éviter les inhibiteurs  
de la pompe à protons et leurs effets indésirables au long cours ?**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Alexandre SCHIRMEYER

né(e) le 15 décembre 1995

**Membres du Jury**

Président : M. François DUPUIS, Maitre de Conférences

Juges : M. Luc FERRARI, Professeur des Universités

Mme. Isabelle CHOUVIAC, Pharmacien Biologiste

M. Thibaut MENETRE, Pharmacien

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2021-2022**

***DOYEN***

Raphaël DUVAL

***Vice-Doyen***

Julien PERRIN

***Directrice des études***

Marie SOCHA

***Conseil de la Pédagogie***

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidente - vacant

***Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier***

Présidente, Béatrice DEMORE

***Commission Prospective Facultaire***

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

***Commission de la Recherche***

Présidente, Caroline GAUCHER

***Chargés de Mission***

***Communication***

***Innovation pédagogique***

***Référente ADE***

***Référente dotation sur projet (DSP)***

***Référent vie associative***

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

***Responsabilités***

***Filière Officine***

***Filière Industrie***

***Filière Hôpital***

***Pharma Plus ENSIC***

***Pharma Plus ENSAIA***

***Pharma Plus ENSGSI***

***Cellule de Formation Continue et Individuelle***

***Commission d'agrément des maîtres de stage***

***ERASMUS***

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

***DOYENS HONORAIRES***

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS EMERITES***

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS HONORAIRES***

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

***MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES***

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Chantal FINANCE  
Marie-Madeleine GALTEAU  
Thérèse GIRARD  
Pierre LABRUDE  
Vincent LOPPINET  
Patrick MENU  
Alain NICOLAS  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

François BONNEAUX  
Gérald CATAU  
Jean-Claude CHEVIN  
Jocelyne COLLOMB  
Bernard DANGIEN  
Dominique DECOLIN  
Marie-Claude FUZELLIER  
Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Francine PAULUS  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

Section CNU

\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

|                                |    |   |
|--------------------------------|----|---|
| Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ | 82 | <i>Thérapie cellulaire</i>                              |
| Béatrice DEMORE                | 81 | <i>Pharmacie clinique</i>                               |
| Alexandre HARLE                | 82 | <i>Biologie cellulaire oncologique</i>                  |
| Jean-Louis MERLIN              | 82 | <i>Biologie cellulaire</i>                              |
| Jean-Michel SIMON              | 81 | <i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i> |
| Nathalie THILLY                | 81 | <i>Santé publique et Epidémiologie</i>                  |

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

|                               |    |   |
|-------------------------------|----|---|
| Ariane BOUDIER                | 85 | <i>Chimie Physique</i>                        |
| Christine CAPDEVILLE-ATKINSON | 86 | <i>Pharmacologie</i>                          |
| Igor CLAROT                   | 85 | <i>Chimie analytique</i>                      |
| Joël DUCOURNEAU               | 85 | <i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i> |
| Raphaël DUVAL                 | 87 | <i>Microbiologie clinique</i>                 |
| Béatrice FAIVRE               | 87 | <i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>       |
| Luc FERRARI                   | 86 | <i>Toxicologie</i>                            |
| Pascale FRIANT-MICHEL         | 85 | <i>Mathématiques, Physique</i>                |
| Christophe GANTZER            | 87 | <i>Microbiologie</i>                          |
| Frédéric JORAND               | 87 | <i>Eau, Santé, Environnement</i>              |
| Isabelle LARTAUD              | 86 | <i>Pharmacologie</i>                          |
| Dominique LAURAIN-MATTAR      | 86 | <i>Pharmacognosie</i>                         |
| Brigitte LEININGER-MULLER     | 87 | <i>Biochimie</i>                              |
| Jean-Bernard REGNOUF de VAINS | 86 | <i>Chimie thérapeutique</i>                   |
| Anne SAPIN-MINET              | 85 | <i>Pharmacie galénique</i>                    |
| Bertrand RIHN                 | 87 | <i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>        |

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

|                 |    |   |
|-----------------|----|---|
| Caroline LAROYE | 82 | Biothérapie                                       |
| Julien PERRIN   | 82 | Hématologie biologique                            |
| Loïc REPPPEL    | 82 | Biothérapie                                       |
| Marie SOCHA     | 81 | Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique |

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

|                                |    |  |
|--------------------------------|----|--|
| Xavier BELLANGER <sup>H</sup>  | 87 | Parasitologie, Mycologie médicale      |
| Emmanuelle BENOIT <sup>H</sup> | 86 | Communication et Santé                 |
| Isabelle BERTRAND <sup>H</sup> | 87 | Microbiologie                          |
| Michel BOISBRUN <sup>H</sup>   | 86 | Chimie thérapeutique                   |
| Cédric BOURA <sup>H</sup>      | 86 | Physiologie                            |
| Sandrine CAPIZZI               | 87 | Parasitologie                          |
| Antoine CAROF                  | 85 | Informatique                           |
| Frédérique CHANGEY             | 87 | Microbiologie                          |
| Sébastien DADE                 | 85 | Bio-informatique                       |
| Natacha DREUMONT <sup>H</sup>  | 87 | Biochimie générale, Biochimie clinique |
| Florence DUMARCAY <sup>H</sup> | 86 | Chimie thérapeutique                   |
| François DUPUIS <sup>H</sup>   | 86 | Pharmacologie                          |
| Reine EL OMAR                  | 86 | Physiologie                            |
| Adil FAIZ                      | 85 | Biophysique, Acoustique                |
| Anthony GANDIN                 | 87 | Mycologie, Botanique                   |
| Caroline GAUCHER <sup>H</sup>  | 86 | Chimie physique, Pharmacologie         |
| Stéphane GIBAUD <sup>H</sup>   | 86 | Pharmacie clinique                     |
| Jérémy GOUYON                  | 85 | Chimie analytique                      |
| Thierry HUMBERT                | 86 | Chimie organique                       |
| Olivier JOUBERT <sup>H</sup>   | 86 | Toxicologie, Sécurité sanitaire        |

**ENSEIGNANTS (suite)**

Section CNU

\*

Discipline d'enseignement

|                                    |       |  |
|------------------------------------|-------|--|
| Alexandrine LAMBERT                | 85    | Informatique, Biostatistiques          |
| Julie LEONHARD <sup>H</sup>        | 86/01 | Droit en Santé                         |
| Balbine MAILLOU                    | 85    | Biophysique, Acoustique, Audioprothèse |
| Christophe MERLIN <sup>H</sup>     | 87    | Microbiologie environnementale         |
| Maxime MOURER <sup>H</sup>         | 86    | Chimie organique                       |
| Coumba NDIAYE                      | 86    | Epidémiologie et Santé publique        |
| Arnaud PALLOTTA                    | 85    | Bioanalyse du médicament               |
| Marianne PARENT                    | 85    | Pharmacie galénique                    |
| Caroline PERRIN-SARRADO            | 86    | Pharmacologie                          |
| Virginie PICHON                    | 85    | Biophysique                            |
| Sophie PINEL <sup>H</sup>          | 85    | Informatique en Santé (e-santé)        |
| Marie-Paule SAUDER                 | 87    | Mycologie, Botanique                   |
| Guillaume SAUTREY                  | 85    | Chimie analytique                      |
| Rosella SPINA                      | 86    | Pharmacognosie                         |
| Sabrina TOUCHET                    | 86    | Pharmacochimie                         |
| Mihayl VARBANOV                    | 87    | Immuno-Virologie                       |
| Marie-Noëlle VAULTIER <sup>H</sup> | 87    | Mycologie, Botanique                   |
| Emilie VELOT <sup>H</sup>          | 86    | Physiologie-Physiopathologie humaines  |
| Mohamed ZAIYOU <sup>H</sup>        | 87    | Biochimie et Biologie moléculaire      |

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET 86 Pharmacie clinique

**MAITRE DE CONFÉRENCE ASSOCIE**

Pauline GILSON 82 Biologie cellulaire oncologique

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD 11 Anglais

<sup>H</sup> Maître de conférences titulaire HDR

\* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# **SERMENT DE GALIEN**

**En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances**

**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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité**

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

**De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession**

**De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens**

**De coopérer avec les autres professionnels de santé**

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

**Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.**

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS  
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT  
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR  
AUTEUR ».

## **Remerciements :**

J'aimerais tout d'abord remercier le directeur de cette thèse : le professeur Ferrari, pour avoir accepté de m'aider dans la réalisation de cette thèse. Ses conseils tout au long de la rédaction ainsi que sa relecture ont été d'une aide précieuse.

Je remercie également le président du jury, M Dupuis, d'avoir pris de son temps afin de participer au bon déroulement de cette thèse.

Je remercie les membres de mon jury, à savoir Mme Chouviac et M Menetre, pour le temps qu'ils ont consacré à cette thèse.

Je tiens à remercier la pharmacie de la Salle à Nancy et plus particulièrement M. Didier et M. Tita pour m'avoir donné la chance de commencer à travailler en officine et d'apprendre ce merveilleux métier. Je souhaite remercier la pharmacie des Bijoux, notamment Mme Laroche et M Menetre, d'avoir accepté de me prendre en stage durant ces années de faculté et de m'avoir fait confiance ensuite pour des remplacements.

Je tiens tout particulièrement à remercier ma famille de m'avoir épaulé durant toutes ces années, surtout avec ces débuts compliqués. Papa, Maman, merci de m'avoir poussé depuis tout jeune afin que je donne le meilleur de moi-même. Maman, ta relecture minutieuse m'a été d'une grande aide.

Je remercie également toutes les personnes que j'ai pu rencontrer durant ces magnifiques années de fac, et plus spécialement tous les gens du Groupe 5 que j'affectionne énormément. On aura passé des années exceptionnelles que je n'oublierai jamais.

En dernier lieu, je remercie la personne qui m'accompagne depuis maintenant plus de dix ans. On aura traversé beaucoup de chose à deux et je suis content de l'avoir fait avec toi. Je suis fier de ce qu'on est devenu tous les deux.

Je remercie aussi toutes les personnes que j'ai pu oublier et qui ont participé à ce que je suis devenu.

## Table des matières

|      |   |    |
|------|---|----|
| I.   | Introduction .....                            | 1  |
| II.  | Rappels de physiologie .....                  | 2  |
| a.   | La physiologie de l'estomac.....              | 2  |
| i.   | Morphologie externe.....                      | 2  |
| ii.  | Histologie.....                               | 3  |
| iii. | Fonction .....                                | 5  |
| b.   | Sécrétion gastrique :.....                    | 6  |
| i.   | Composition .....                             | 6  |
| ii.  | Intérêt/fonction.....                         | 6  |
| c.   | Mécanisme de la pompe à protons.....          | 7  |
| i.   | L'ATPase H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ..... | 8  |
| ii.  | Les mitochondries .....                       | 8  |
| iii. | L'anhydrase carbonique .....                  | 9  |
| iv.  | Le canal chlore.....                          | 9  |
| d.   | Rétrocontrôle .....                           | 9  |
| i.   | Régulation négative.....                      | 9  |
| 1.   | La somatostatine .....                        | 9  |
| 2.   | La sécrétine.....                             | 10 |
| ii.  | Régulation positive .....                     | 10 |
| 1.   | La gastrine.....                              | 10 |
| 2.   | L'acétylcholine.....                          | 10 |
| 3.   | L'histamine .....                             | 10 |
| e.   | Les pathologies.....                          | 11 |
| i.   | Le reflux gastro-œsophagien (RGO).....        | 11 |
| ii.  | Œsophagite par reflux .....                   | 12 |

|      |   |    |
|------|---|----|
| iii. | Oesophage de Barrett .....                    | 13 |
| iv.  | Ulcère peptique .....                         | 14 |
| v.   | Hernie hiatale .....                          | 15 |
| vi.  | La gastroparésie .....                        | 17 |
| vii. | La dyspepsie .....                            | 18 |
| III. | Les différents IPPs.....                      | 20 |
| a.   | AMM et indications .....                      | 21 |
| b.   | Statistiques d'utilisation des IPPs .....     | 22 |
| c.   | Pharmacodynamie.....                          | 22 |
| d.   | Pharmacocinétique.....                        | 23 |
| e.   | Principaux effets indésirables immédiats..... | 23 |
| f.   | Interactions médicamenteuses .....            | 24 |
| g.   | Surdosage .....                               | 25 |
| h.   | Effet rebond .....                            | 25 |
| IV.  | Les Effets Indésirables au long cours .....   | 26 |
| a.   | Hypomagnésémie.....                           | 26 |
| b.   | Hypocalcémie .....                            | 27 |
| c.   | Carence en vitamine B12 ou cobalamine .....   | 29 |
| d.   | Déficit en Fer .....                          | 31 |
| e.   | Maladie rénale .....                          | 32 |
| f.   | Pneumonie communautaire .....                 | 34 |
| g.   | <i>Clostridium difficile</i> .....            | 35 |
| h.   | Cancer gastrique .....                        | 36 |
| i.   | Risque de démence.....                        | 36 |
| V.   | Les alternatives potentielles.....            | 38 |
| a.   | Une prescription plus adaptée ? .....         | 38 |
| b.   | Règles hygiéno-diététiques :.....             | 40 |

|  |    |
|--|----|
| c. Les antiacides.....   | 43 |
| d. Les antihistaminiques H2.....   | 44 |
| e. Le sucralfate .....   | 46 |
| f. Prokinétique.....   | 48 |
| g. Réducteurs transitoires de la relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage | 51 |
| h. Les bloqueurs d'acides compétitifs au potassium (P-CAB).....                  | 52 |
| i. La chirurgie .....  | 54 |
| j. Les plantes .....   | 59 |
| i. <i>Salvia miltiorrhiza</i> .....  | 59 |
| ii. <i>Myrtus communis</i> .....   | 60 |
| iii. <i>Aloe vera</i> .....  | 60 |
| iv. <i>Glycyrrhiza glabra</i> .....  | 62 |
| k. Les probiotiques .....  | 63 |
| l. La thérapie psychologique .....   | 65 |
| VI. Conclusion :.....  | 68 |
| Bibliographie :.....   | 69 |
| Annexes :.....   | 82 |

## Table des Figures :

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 : L'estomac .....  | 3  |
| Figure 2 : Muqueuse Fundique et Pylorique .....   | 5  |
| Figure 3 : Schéma de la pompe à protons.....  | 7  |
| Figure 4 : Classification de Los Angeles.....   | 13 |
| Figure 5 : Ulcère gastroduodéal .....   | 14 |
| Figure 6 : Les différentes hernies hiatales.....  | 16 |
| Figure 7 : Résumé des effets systémiques des IPP sur l'élévation du risque de fracture<br>.....   | 29 |
| Figure 8 : Nombre de cas rapportés et le Odd Ratio d'anémie ferriprive chez les<br>patients ayant pris des IPP dans l'analyse FAERS ..... | 32 |
| Figure 9 : Structure chimique des différents antihistaminiques H2 .....   | 45 |
| Figure 10 : Structure chimique du métoclopramide .....  | 49 |
| Figure 11 : Structure chimique des P-CAB.....   | 53 |
| Figure 12 : Fundoplicature de <i>Nissen</i> .....   | 55 |
| Figure 13 : Schéma d'une TIF avec le dispositif Esophyx® .....  | 57 |
| Figure 14 : Schéma du dispositif Linx® .....  | 58 |

## **Abréviations :**

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

RGO : Reflux Gastro-Œsophagien

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

ADP : Adénosine Di-Phosphate

SIO : Sphincter Inférieur de l'œsophage

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

NIA : Néphrite Interstitielle Aigue

IRA : Insuffisance Rénale Aigue

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

PAC : Pneumonie Aigue Communautaire

HAS : Haute Autorité de Santé

P-CAB : Bloqueurs d'acides compétitifs au potassium

TIF : Fundoplicature Transorale sans Incision

## I. Introduction

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont utilisés depuis près de 30 ans dans le monde entier. Les IPP permettent de contrôler l'acidité de l'estomac et de prévenir différentes pathologies associées telles que : l'ulcère, le reflux gastro-œsophagien (RGO) ou encore les infections à *Helicobacter pylori*. La balance bénéfice/risque des IPP apparaît comme très bonne pour le patient, mais depuis quelques années, plusieurs études présentent des effets indésirables potentiels lors d'une utilisation prolongée.

Au cours de cette thèse le but va être de redéfinir les bases du fonctionnement de l'estomac avec notamment la pompe à protons sur laquelle les IPP vont agir. Ce travail va, dans un premier temps, présenter les différentes pathologies associées à l'estomac qui peuvent être traitées par des IPP.

En seconde partie, cette thèse va présenter tous les IPP disponibles sur le marché en France et rappeler leur mécanisme d'action ainsi que leur pharmacocinétique et pharmacodynamie. Il y aura aussi un bref rappel des principaux effets indésirables immédiats.

Cette thèse portera, en troisième partie, sur une analyse de la littérature afin de préciser quels effets indésirables peuvent survenir lors d'un usage prolongé. Ces effets indésirables peuvent aller de la carence en vitamine B12 ou en magnésium et à des infections pulmonaires ou digestives.

Enfin, cette thèse présentera les différentes alternatives existantes ou en devenir afin de remplacer ou diminuer la prescription des traitements IPP, toujours en conservant comme fondement la balance bénéfice/risque pour chaque patient.

## **II. Rappels de physiologie**

### **a. La physiologie de l'estomac**

L'estomac est une cavité du tube digestif. Il fait suite à l'œsophage et il précède le duodénum. L'estomac est situé dans la loge sous phrénique gauche, en avant du pancréas et de la rate. Il est protégé en partie par les côtes. Il peut présenter des formes différentes au cours du temps et suivant les personnes mais il a des caractéristiques communes qui vont être présentées ci-dessous.

#### **i. Morphologie externe**

L'estomac a une forme de J, il fait 20 à 25 centimètres de longueur et 10 à 12 centimètres de largeur. Au repos il a un volume de 0,5 litre mais possède une grande capacité de dilatation afin de contenir le bol alimentaire et peut atteindre un volume de 1,5 litres (hors pathologie) (1). Il présente deux faces et deux bords. Une face antérieure et une postérieure, quant aux bords il y a une grande et une petite courbure. Il est dans les 2/3 vertical, et horizontal pour le tiers restant, ce qui permet d'avoir un brassage du bol alimentaire optimal (2) . La partie verticale permet de stocker le bol alimentaire et aux premiers sucs gastriques d'agir. Il sert vraiment de partie de stockage pour faciliter la digestion.

L'estomac est composé de différentes parties (Figure 1) :

- Le cardia
- Le fundus
  - o Le corps
  - o La grosse tubérosité
- Le pylore
  - o L'antre du pylore
  - o Le canal du pylore

Le pylore permet de séparer l'estomac du duodénum grâce à un sphincter. Celui-ci régule le passage du bol alimentaire.

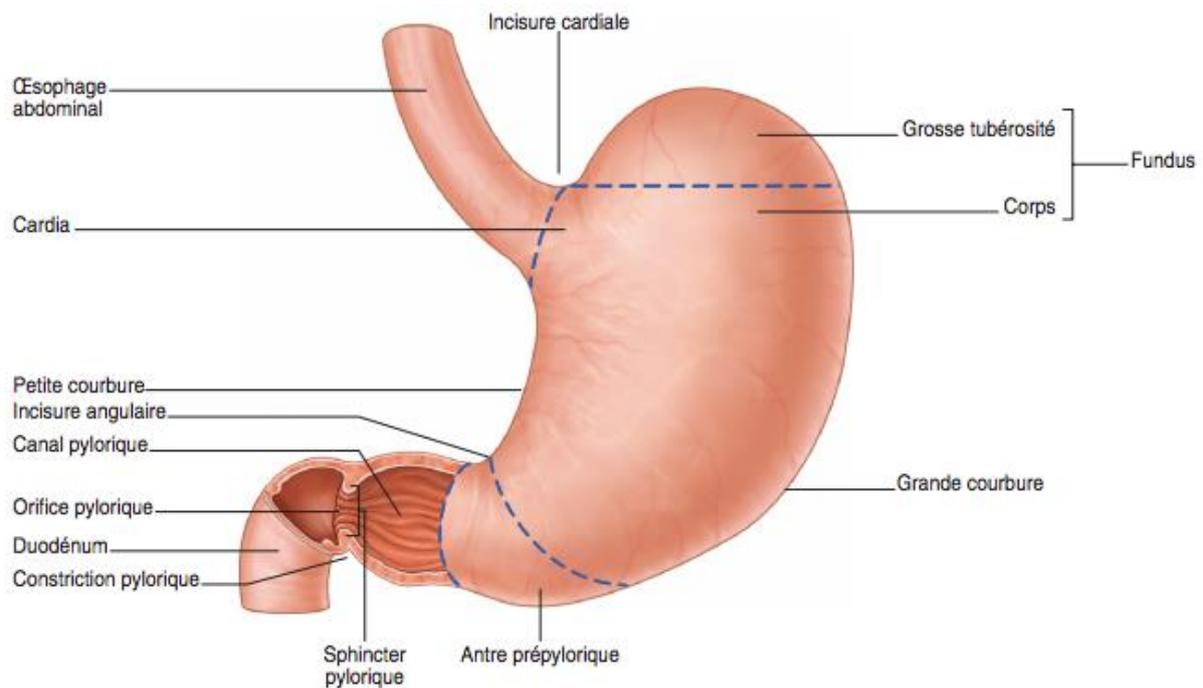


Figure 1 : L'estomac (2)

## ii. Histologie

La paroi de l'estomac est composée d'une muqueuse, d'une sous muqueuse, d'une musculuse et d'une sous séreuse, l'ensemble est entouré par le péritoine.

### 1. La muqueuse

La muqueuse doit permettre de protéger la paroi de l'estomac car son contenu peut atteindre un pH de 2, ce qui est très acide.

On distingue trois types de structures différentes : la surface, les cryptes et les glandes. Les cryptes abritent les glandes qui permettent la sécrétion de mucus ou d'acide.

D'un point de vue histologique, le fundus et le pylore présentent des différences au niveau des glandes gastriques. La muqueuse fundique est composée principalement de cellules pariétales et principales, *a contrario* la muqueuse pylorique est composée de cellules libérant du mucus et de cellules endocrines. Cependant l'épithélium de surface et les cryptes sont sensiblement identiques.

### 2. La sous muqueuse

La sous muqueuse correspond aux tissus conjonctifs et comprend les vaisseaux ainsi que les nerfs

### **3. La musculieuse**

Comme son nom l'indique, cette partie est composée de cellules musculaires lisses qui permettent le péristaltisme et donc l'avancée et le brassage du bol alimentaire. Pour avoir une action optimale il y a différentes couches de cellules musculaires : oblique interne, circulaire moyenne et longitudinale externe.

### **4. La sous séreuse**

Il s'agit d'un tissu conjonctif, donc un tissu de soutien. Ce tissu est principalement formé d'adipocytes qui sont des cellules graisseuses. Cela permet de faire une protection mécanique autour de l'organe.

### **5. La séreuse**

Pour l'estomac, la séreuse est le péritoine viscéral qui entoure tous les organes du tube digestif.

### **6. La muqueuse fundique**

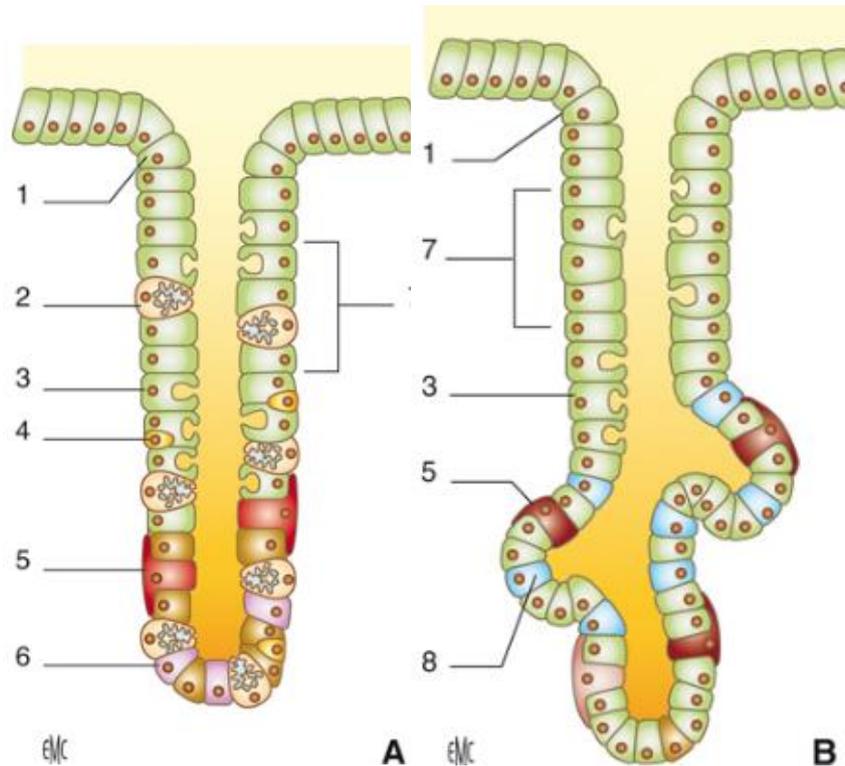
C'est la muqueuse qui se rapporte au fundus de l'estomac. Celle-ci présente des cryptes qui sont peu profondes, ainsi que des glandes qui sécrètent différents composés. Ces glandes sont principalement composées : de cellules pariétales, de cellules principales et de cellules neuroendocrines. (Figure 2)

- Les cellules pariétales sont celles qui vont sécréter l'acide chlorhydrique (HCL) associé au mucus et le facteur intrinsèque ; elles sont également appelées cellules bordantes.
- Les cellules principales libèrent le précurseur de la pepsine
- Les cellules neuroendocrines sécrètent la gastrine (cellule G), la somatostatine (cellule D), la sérotonine (cellule EC), l'histamine (cellule EC-L) (3).

### **7. La muqueuse pylorique**

C'est la muqueuse qui tapisse l'antra du pylore. *A contrario* les cryptes présentes ici sont très profondes avec des ramifications. Les glandes pyloriques sont constituées de cellules mucosécrétantes et de cellules neuroendocrines. (Figure 2)

- Les cellules mucosécrétantes produisent le mucus qui protège l'épithélium de surface de l'estomac
- Les cellules neuroendocrines sont identiques à celle présentées dans la muqueuse fundique mais leur proportion est différente (3).



**Figure 2 : Muqueuse Fundique et Pylorique(3)**

A : muqueuse fundique, B : muqueuse pylorique.

### iii. Fonction

L'estomac est un organe de la digestion. Il permet le stockage des aliments ainsi que leur première étape de digestion. Tout commence au niveau buccal grâce à la mastication et à la salive qui contient des amylases ce qui va permettre de décomposer les aliments. Une fois arrivés dans l'estomac, les aliments vont y rester entre 3 et 4 heures suivant les aliments ingérés. Durant cette période, l'estomac va devoir dissoudre les aliments au maximum, grâce à une action mécanique et une action chimique.

L'action mécanique consiste en des contractions de l'estomac qui permettent un brassage du bol alimentaire, c'est le péristaltisme.

L'action chimique fait intervenir plusieurs composés qui vont hydrolyser les aliments et les réduire en bouillie appelée chyme. C'est un liquide clair qui passera plus facilement le pylore pour aller jusque dans le duodénum et faciliter l'absorption des nutriments.

## **b. Sécrétion gastrique :**

### **i. Composition**

La sécrétion gastrique se présente comme un liquide incolore et légèrement visqueux. Il est composé d'eau, d'ions, de protéines (dont des enzymes et le facteur intrinsèque) et de mucoprotéines. Le volume produit est de 1,5 à 2 litres par jour, ce volume est adapté en fonction des repas (3).

Il est composé :

- D'acide chlorhydrique (HCl)
- D'eau
- D'électrolytes ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ )
- De protéines
  - Pepsinogène : précurseur de la pepsine. Cette proenzyme est sécrétée par les cellules principales.
  - Facteur intrinsèque : sécrété par les cellules pariétales de fundus. Il se fixe à la vitamine B12 afin de la protéger de l'acidité gastrique et permettre son absorption dans le duodénum.
  - Mucoprotéines : composant principal du mucus. Il permet une protection mécanique de la muqueuse.

### **ii. Intérêt/fonction**

La sécrétion associée au brassage mécanique va permettre d'hydrolyser le bol alimentaire. Les aliments sont hydrolysés principalement par la pepsine (4), elle est sécrétée sous forme inactive : le pepsinogène. C'est une sécurité afin que les protéines qui protègent les cellules ne soient pas elles aussi digérées. Les ions  $\text{H}^+$  vont engendrer une hydrolyse acide et le pepsinogène va devenir de la pepsine. Donc la pepsine ne peut être activée qu'en présence d'HCl et donc dans un milieu acide, le pH optimal est situé entre 1,5 et 2. (4).

Une réaction se fait en parallèle : l'autocatalyse. Cette réaction entraîne une activation du pepsinogène par la pepsine.

L'eau va ensuite hydrater le milieu et permettre un meilleur brassage mécanique et chimique. On obtient alors le chyme.

La sécrétion gastrique est également une barrière du corps qui permet d'éliminer la plupart des bactéries ou autres micro-organismes détruits lorsque le pH est faible.

### c. Mécanisme de la pompe à protons (Figure 3)

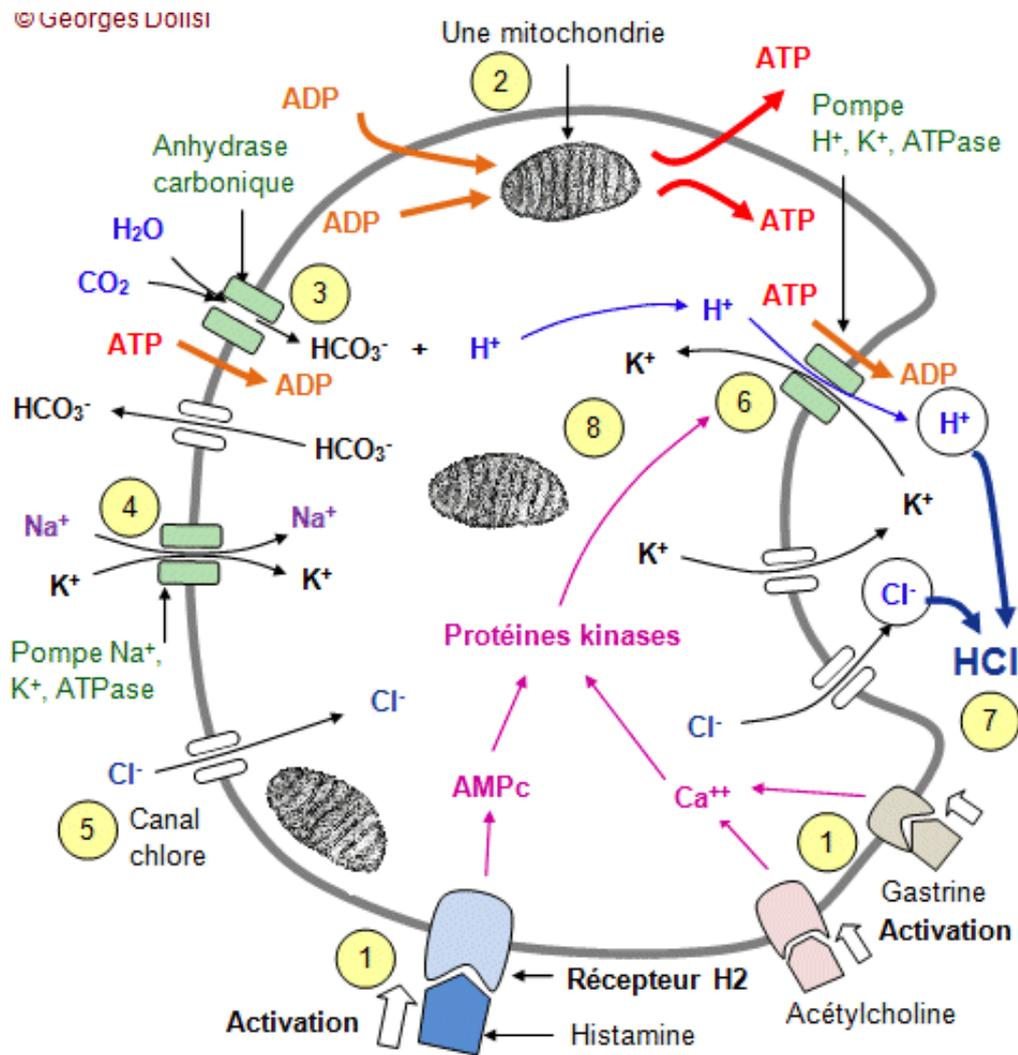


Figure 3 : Schéma de la pompe à protons (5)

Ce mécanisme a été beaucoup étudié ces dernières années.

Le principe de ce mécanisme est d'augmenter la concentration d'ion H<sup>+</sup> du côté de la lumière gastrique. Cette concentration est un million de fois plus élevée que du côté cellulaire. Or la diffusion seule ne pourrait pas réaliser une telle différence de concentration. Il y a donc un mécanisme actif qui le permet, c'est la pompe à protons, encore appelée l'ATPase H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>.

### **i. L'ATPase H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>**

C'est une protéine transmembranaire qui se trouve au niveau apical de la cellule pariétale. Elle déphosphoryle l'ATP en ADP ce qui permet une libération d'énergie. Grâce à cette énergie la pompe à protons peut transporter un ion H<sup>+</sup> vers la lumière stomacale. Ce transfert s'accompagne d'un échange avec un ion K<sup>+</sup> permettant de conserver une charge électrique neutre.

Cet échange d'ions se fait contre le gradient de concentration. L'échange d'ion va nécessiter une grande quantité d'énergie qui sera apportée par les mitochondries contenue en quantité importante dans ces cellules.

### **ii. Les mitochondries**

Les mitochondries sont des organites présents dans la plupart des cellules du corps humain. Ce sont les « usines » qui produisent l'énergie au sein des cellules. Les mitochondries produisent de l'ATP qui est la source d'énergie la plus importante dans le corps humain. Cet ATP est utilisé dans la pompe à protons pour permettre l'excrétion de l'ion H<sup>+</sup>. Les mitochondries vont produire l'ATP via trois mécanismes :

- Le cycle de Krebs
- La chaîne respiratoire
- La beta-oxydation

Le cycle de Krebs a pour fonction d'oxyder des groupes chimiques issus de la dégradation des glucides, des protéines ou des lipides. Cette oxydation va entraîner la formation d'ATP en phosphorylant l'ADP, c'est-à-dire en lui rajoutant un phosphate. Ce cycle produit également des électrons à haute énergie qui vont être utilisés dans la chaîne respiratoire.

Dans la chaîne respiratoire, les électrons à haute énergie vont créer un gradient de concentration à travers une paroi. Au niveau de la paroi se trouve des ATP synthases, c'est un complexe protéique qui avec de l'énergie permet de phosphoryler l'ADP en ATP.

La beta-oxydation est la principale voie métabolique de dégradation des acides gras en acétyl-CoA. Cet acétyl-CoA va intégrer le cycle de Krebs pour y être transformé en citrate accompagné d'une libération de coenzyme A.

### iii. L'anhydrase carbonique

Pour assurer une quantité suffisante d'ion  $H^+$ , la cellule est équipée d'une anhydrase carbonique qui permet à partir de  $CO_2$  et d' $H_2O$  de créer un ion  $H^+$  et un ion  $HCO_3^-$ .



L'ion  $HCO_3^-$  va par ailleurs aller dans le milieu extracellulaire et se lier à un  $Na^+$  pour former  $HNaCO_3$ . La molécule  $HNaCO_3$  va fortement alcaliniser ce milieu et protéger la muqueuse gastrique.

### iv. Le canal chlore

Il y a aussi un canal chlore à côté de la protéine transmembranaire ATPase  $H^+/K^+$ . Ce canal permet d'excréter un ion  $Cl^-$ , qui va se lier avec le  $H^+$  pour former l'acide chlorhydrique (HCl). Pour conserver un gradient électrique neutre, cette sortie s'accompagne d'une sortie d'ion  $K^+$  avec le  $Cl^-$ .

En dernier lieu, il faut un transport d'eau. Ce transfert du milieu extracellulaire jusqu'à la lumière gastrique se fait de manière passive car tous les échanges ont été isotoniques.

## d. Rétrocontrôle

Un rétrocontrôle du mécanisme de la pompe à protons permet, en fonction de l'acidité, de réguler la production d'acide gastrique grâce à plusieurs mécanismes. Ce rétrocontrôle est assuré par une régulation négative et une régulation positive afin de garantir un pH optimal dans l'estomac.

### i. Régulation négative

#### 1. La somatostatine

La somatostatine est le principal agent inhibiteur de la sécrétion. La somatostatine est produite par les cellules D gastriques et exerce une action paracrine. La somatostatine inhibe la sécrétion gastrique en diminuant la libération d'HCl et de gastrine (6).

## **2. La sécrétine**

La sécrétine est produite par la muqueuse gastrique lorsque le pH diminue fortement. Elle va déclencher la sécrétion des sucs pancréatiques qui contiennent des ions  $\text{HCO}_3^-$ . Les ions  $\text{HCO}_3^-$  vont tamponner le chyme.

### **ii. Régulation positive**

#### **1. La gastrine**

La gastrine stimule la sécrétion de sucs gastriques. La gastrine est excrétée lorsque le pH augmente mais aussi quand l'estomac se distend. Cette excrétion serait favorisée par la caféine (7). Grâce à ce rétrocontrôle, le pH de l'estomac reste optimal afin que le pepsinogène puisse se transformer en pepsine et assurer son rôle de digestion. La gastrine est associée à une augmentation de sécrétion de pepsine, d'HCl et du facteur intrinsèque.

La gastrine favorise le péristaltisme de l'estomac et le relâchement du sphincter pylorique qui entraîne le passage du chyme vers le duodénum.

#### **2. L'acétylcholine**

L'acétylcholine est stimulée par l'augmentation de la taille de l'estomac ainsi que par la vue, l'odeur, le goût ou la pensée d'aliments. Cette libération est déclenchée par l'activation de mécanorécepteurs. L'acétylcholine vient se fixer sur des récepteurs muscariniques présents sur les cellules pariétales, cellules EC-L et cellules G.

#### **3. L'histamine**

L'histamine est une hormone paracrine. Elle est produite par les cellules EC-L et les cellules basophiles. L'histamine va se fixer sur les récepteurs H2 des cellules pariétales. Cette fixation va augmenter le taux d'AMPc qui va activer la pompe ATPase  $\text{H}^+/\text{K}^+$  et induire la libération de protons.

Il existe aussi un récepteur H3 qui se trouve sur les cellules EC-L. La fixation sur ce récepteur engendrerait une diminution de la libération d'histamine. C'est un système d'auto-rétrocontrôle. (8)

L'histamine est également retrouvée dans les mécanismes allergiques (récepteur H1)

## **e. Les pathologies**

### **i. Le reflux gastro-œsophagien (RGO)**

Le RGO est défini comme le reflux du contenu de l'estomac vers l'œsophage, cela entraîne une inflammation de l'œsophage et une douleur rétro-sternale. L'inflammation est causée par l'acidité du contenu de l'estomac qui peut attaquer la muqueuse de l'œsophage. Les symptômes digestifs principaux sont : les brûlures d'estomac, un goût aigre en bouche, des nausées. Certains patients peuvent présenter des régurgitations à la suite d'un reflux. Certains patients présentent des symptômes extra-digestifs tels que : une toux, un enrouement, une irritation du larynx ou de l'asthme. Ces différents symptômes peuvent s'expliquer par la remontée de l'acide qui va irriter les voies aériennes supérieures.

Ce reflux est favorisé lorsque le sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) présente une diminution de sa pression. Le SIO ne permet donc plus d'assurer une jonction étanche entre l'estomac et l'œsophage. Ce reflux peut être favorisé par des relaxations transitoires du SIO plus importantes que d'habitude. Une augmentation de la fréquence de ces relaxations n'est pas physiologique. Le RGO peut aussi être dû à une hernie hiatale qui entraîne une fuite entre l'estomac et l'œsophage.

Les principaux facteurs de risque de développer un RGO sont :

- Un indice de masse corporelle important, cela entraîne une augmentation de la pression dans la cavité abdominale. La pression du SIO va alors être inférieure à celle de la cavité abdominale et permettre le passage du reflux.
- Un âge avancé,
- Le tabagisme,
- L'alcool,
- L'anxiété.

La mise en place d'un traitement peut se faire sans examen préalable si les symptômes sont typiques. Le traitement médicamenteux classique sera alors soit des antihistaminiques H2 ou des IPP pour une durée de 4 semaines. Le médecin ne prescrit une endoscopie que si le patient ne répond pas au traitement ou si le diagnostic paraît incertain à cause de symptômes atypiques. (9)

L'endoscopie permet une observation de l'œsophage grâce à une sonde qui sera introduite dans le tube digestif supérieur du patient. Cet examen peut se faire sous anesthésie générale ou locale. Il permet également de réaliser une biopsie si le spécialiste le juge nécessaire.

Un second examen est possible : la pH-métrie. La pH-métrie est une technique qui utilise une fine sonde introduite par le nez pour ensuite passer dans l'œsophage. Cette sonde va permettre de contrôler le pH du patient sur 24 heures. Cet examen permet d'associer le reflux avec le pH et les symptômes du patient.

En dernier lieu, le médecin peut demander une manométrie. C'est l'étude de la pression du SIO. Cet examen permet d'établir si le SIO du patient possède une pression suffisante pour fonctionner correctement.

Ces différents examens permettent de mettre en évidence si le RGO a entraîné des complications telles que : une œsophagite, un œsophage de Barrett, un ulcère ou s'il y a une anomalie telle qu'une hernie hiatale.

## **ii. Œsophagite par reflux**

L'œsophagite est une inflammation de l'œsophage. L'œsophagite par reflux est aussi appelée l'œsophagite peptique. Cette inflammation va être provoquée par les constituants du contenu gastrique : l'acide gastrique, la pepsine mais aussi les sels biliaires et pancréatiques. L'œsophagite par reflux est due à un déséquilibre entre les mécanismes de défense et les facteurs d'agression. Les défenses sont assurées par la salive qui est alcaline et qui forme un film de protection sur l'œsophage. Il y a également une barrière épithéliale qui permet de protéger la muqueuse. Lors d'une œsophagite la production de salive peut être altérée et il y a un agrandissement des espaces intercellulaires de l'épithélium, ce qui permet au contenu gastrique d'altérer la muqueuse. (10)

Le diagnostic se fait avec une endoscopie, plus ou moins une pH-métrie, ce qui permet d'observer les lésions de la muqueuse. Pour classifier l'œsophagite par reflux, la communauté scientifique a établi une échelle : la classification de Los Angeles. Cette classification comprend 4 grades. (Figure 4)

- Grade A : une ou plusieurs lésions de la muqueuse de moins de 5 mm de longueur,
- Grade B : une ou plusieurs lésions de la muqueuse de plus de 5 mm de longueur,
- Grade C : une ou plusieurs lésions de la muqueuse, continues entre les sommets de deux plis ou plus, mais touchant moins de 75% de la circonférence de l'œsophage,
- Grade D : une ou plusieurs lésions de la muqueuse touchant plus de 75% de la circonférence de l'œsophage.

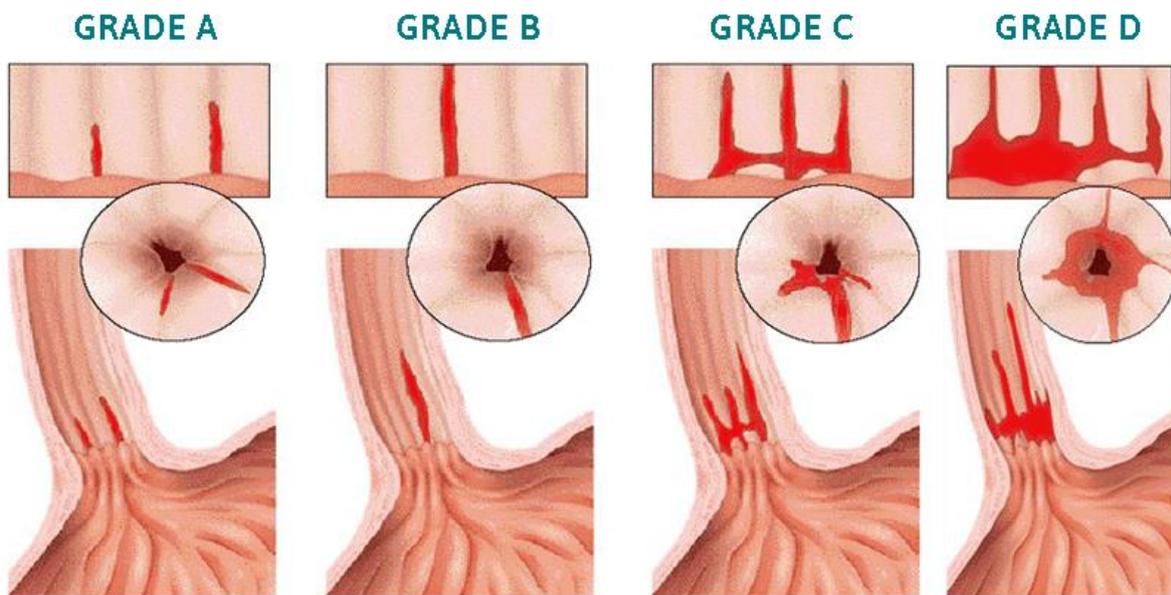


Figure 4 : Classification de Los Angeles Source : [Reflux-gastro-oesophagien.com](http://Reflux-gastro-oesophagien.com)

### iii. Œsophage de Barrett

L'œsophage de Barrett est aussi appelé endobrachyoœsophage. L'œsophage de Barrett est caractérisé par un changement des cellules épithéliales de l'œsophage. Elles vont se transformer en cellules intestinales au contact prolongé du contenu gastrique : c'est la métaplasie intestinale. Ce stade est considéré comme un état précurseur du cancer de l'œsophage.

Le diagnostic est posé lors d'un examen endoscopique, accompagné d'une biopsie pour analyser les cellules. Le but est de prendre en charge un patient présentant un œsophage de Barrett le plus tôt possible. Un traitement à base d'IPP pourra être mis

en place et des contrôles réguliers par endoscopies. Ces contrôles permettent d'intervenir le plus rapidement possible si un cancer de l'œsophage se déclare. Ce cancer peut être traité facilement quand il est pris en charge à temps. (11)

#### iv. Ulcère peptique

L'ulcère peptique est défini par une lésion de la muqueuse digestive. Cette lésion est provoquée par la corrosion de l'acidité gastrique (Figure 5). Un ulcère apparaît le plus souvent au niveau de l'estomac ou du duodénum mais peut apparaître, de manière plus rare, au niveau de l'œsophage.

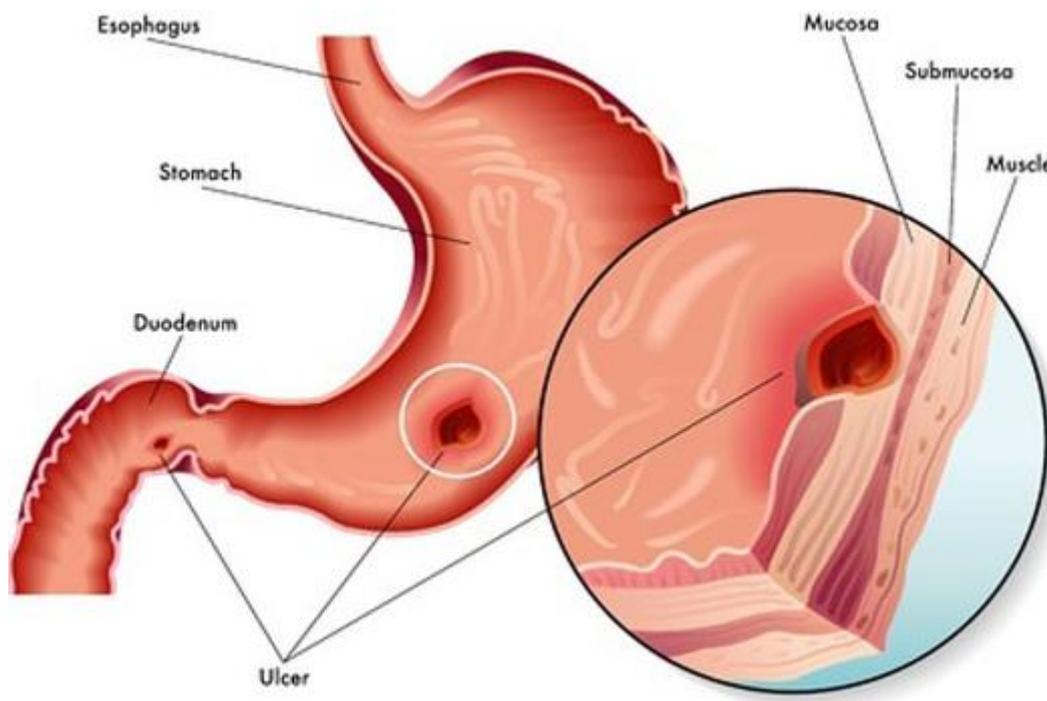


Figure 5 : Ulcère gastroduodéal Source : 123RF/Roberto Biasini

Les causes les plus retrouvées sont :

- Les infections à *Helicobacter pylori*
- La prise d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Les infections à *Helicobacter pylori* entraînent une diminution de la production de mucus gastrique qui protège la paroi de l'estomac ou du duodénum le rendant ainsi

plus sensible à l'acidité. L'incidence mondiale des ulcères a tendance à diminuer grâce à la prise en charge des infections à *Helicobacter pylori*.

Les AINS provoquent une altération de la muqueuse et sous muqueuse la rendant ainsi accessible à l'acidité gastrique.

Le diagnostic repose sur un examen clinique plus ou moins associé à une imagerie. Le symptôme le plus typique est une douleur brûlante qui se manifeste en dehors des repas et qui est calmée par la prise de nourriture ou des antiacides. L'endoscopie est réalisée lorsque le traitement médicamenteux a échoué ou chez des patients présentant des facteurs de risque (perte de poids, anémie, patient de plus de 55 ans). Cette endoscopie va permettre de diagnostiquer l'ulcère et de réaliser une biopsie pour écarter le risque d'un ulcère cancéreux.

Le traitement d'un ulcère repose sur l'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* si elle est présente, sinon un traitement de 4 semaines d'IPP permet la plupart du temps de faire cicatriser l'ulcère.

Il existe quelques complications aux ulcères peptiques :

- Une hémorragie,
- Une perforation,
- Une obstruction gastrique.

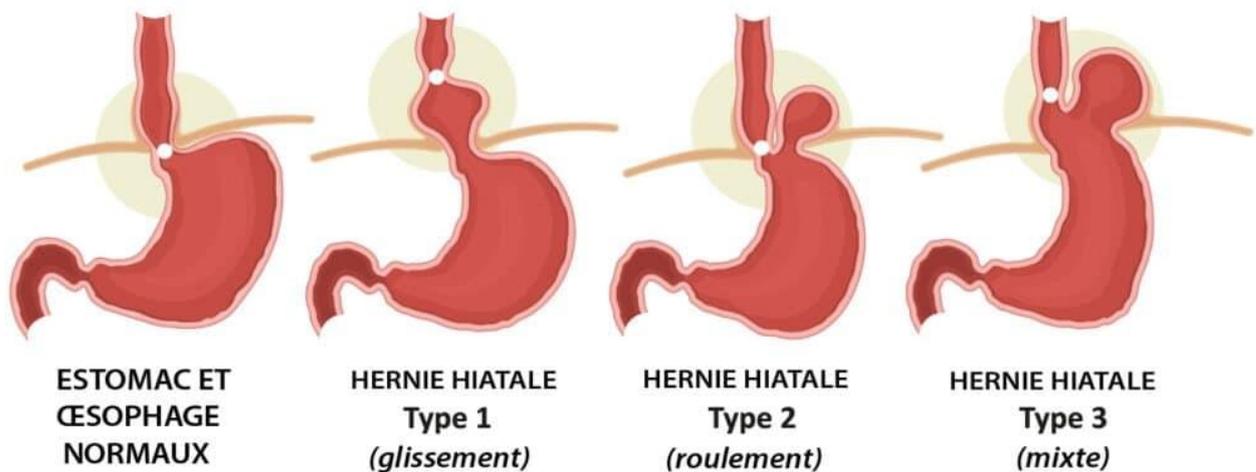
Ces complications apparaissent chez de 25% des patients souffrant d'un ulcère gastro-duodéal. (12)

## **v. Hernie hiatale**

Une hernie hiatale c'est l'estomac qui va remonter au-dessus du diaphragme. C'est une pathologie bénigne mais qui peut entraîner un RGO. Il existe plusieurs types d'hernies hiatales : (Figure 6)

- Le type I : c'est une hernie dite de glissement, la jonction gastro-œsophagienne va glisser dans le thorax. Le type I est le plus fréquemment retrouvé, de l'ordre de 90%

- Le type II : c'est une hernie dite roulante ou para-œsophagienne, une partie de l'estomac va s'intercaler dans le thorax, tout en conservant la jonction gastro-œsophagienne dans la cavité abdominale.
- Le type III : c'est une hernie dite mixte, elle va s'insérer au-dessus du diaphragme par glissement et par roulement.



**Figure 6 : Les différentes hernies hiatales** Source [informationhospitaliere.com](http://informationhospitaliere.com)

Les hernies hiatales sont le plus souvent asymptomatiques et découvertes de manière fortuite. Il peut être retrouvé une œsophagite, un ulcère ou encore des saignements lors d'examens. Le diagnostic repose sur

- Une radiographie après déglutition de produit baryté, c'est un liquide radio-opaque qui va permettre d'étudier sa progression dans l'œsophage.
- Une endoscopie
- Une manométrie

Le traitement des hernies hiatales n'est pas toujours essentiel. Si la hernie hiatale est asymptomatique, celle-ci ne sera pas traitée. Si le patient présente un RGO simple, il devra alors prendre un traitement d'IPP pour le soulager. La chirurgie va être envisagée pour des hernies hiatales de grande taille ou avec des facteurs aggravants tels que : une perte de poids ou une anémie.

Les hernies hiatales pourraient être dues à un défaut d'ancrage de l'estomac. L'estomac est arrimé dans la cavité abdominale par des ligaments. Ces ligaments peuvent être défailants ou distendus et ne plus pouvoir assurer leurs fonctions

complètes. La surcharge pondérale peut également entraîner une hernie hiatale à cause de l'augmentation de la pression de la cavité abdominale. (13)

## **vi. La gastroparésie**

La gastroparésie est un trouble digestif qui se manifeste par un ralentissement de la vidange gastrique sans obstruction. Les principaux symptômes sont : nausées, vomissements, satiété précoce et un inconfort post-prandial. La gastroparésie peut être idiopathique, associée au diabète ou à des troubles neurologiques ou à la suite d'une infection.

Il n'y a pas de facteurs de risque franc, mis à part le diabète de type II et l'obésité. Néanmoins la consommation d'alcool et le tabagisme n'ont pas montré d'effet sur la gastroparésie.

La gastroparésie serait due à des troubles neuromusculaires. Les patients présentent une baisse de la motilité gastrique qui ne permet pas d'envoyer l'information d'un estomac plein. Le sphincter du pylore n'aura pas de message d'ouverture et le bol alimentaire va rester dans l'estomac. La gastroparésie peut être associée à un problème au niveau du sphincter du pylore également.

Le diagnostic repose sur une endoscopie digestive afin d'éliminer toutes les autres pathologies. Ensuite le patient va réaliser un des deux examens de vidange gastrique suivants :

- Une scintigraphie durant 4 heures : le patient va ingérer un repas solide contenant un marqueur puis les radiologues vont analyser la progression du bol alimentaire.
- Un test respiratoire au carbone 13 : le patient va ingérer un repas solide contenant du carbone 13, puis va souffler toutes les 15 minutes afin de voir combien de temps est présent le carbone 13 dans son estomac. Ce test est plus facile à mettre en place et permet de ne pas irradier le patient, donc possible chez les femmes enceintes ou allaitantes.

Les traitements de la gastroparésie vont être principalement : les règles hygiéno-diététiques et des procinétiques. Le patient doit fractionner ses repas en favorisant les

formes liquides. L'ajout d'un procinétique va permettre d'accélérer la vidange gastrique néanmoins la plupart de ces molécules présentent des effets indésirables surtout centraux comme des troubles moteurs. Il existe des traitements chirurgicaux qui consistent à placer des électrodes afin de stimuler les contractions de l'estomac. (14)

## **vii. La dyspepsie**

La dyspepsie est caractérisée par une douleur ou un inconfort dans la partie supérieure de l'abdomen. La dyspepsie est dite fonctionnelle quand aucune anomalie n'est retrouvée à l'examen clinique ou à l'endoscopie. Elle peut aussi être due à un ulcère. La dyspepsie fonctionnelle regroupe plusieurs formes possibles :

- Syndrome de douleur épigastrique : cette douleur se situe au niveau de l'estomac et n'est pas forcément associée à la prise du repas
- Syndrome de détresse post-prandiale : cette douleur est associée à la prise du repas et entraîne une satiété précoce.
- Syndrome dit mixte : le patient peut présenter des symptômes des deux syndromes.

Les facteurs de risque sont :

- Des infections antérieures, notamment gastro-intestinales,
- L'utilisation d'antibiotiques,
- Le tabagisme,
- Le stress, l'anxiété,
- Le surpoids ou l'obésité,
- Les repas copieux.

La physiopathologie de la dyspepsie fonctionnelle n'est pas encore complètement élucidée mais pourrait être dû à plusieurs mécanismes. La vidange gastrique ralentie pourrait être la conséquence d'un trouble neuro-musculaire, plus ou moins associé à une infection ancienne. Mais de nouvelles études montrent que les patients souffrant de dyspepsie présentent une inflammation duodénale, une perméabilité plus importante du duodénum et un microbiote perturbé. Ce qui peut sous-entendre que la dyspepsie fonctionnelle ne serait pas exclusivement engendrée par des troubles de

l'estomac. Les patients présentent également une hypersensibilité viscérale importante et dans la moitié des cas est associé un syndrome du côlon irritable.

Le diagnostic repose essentiellement sur l'étude des symptômes, cependant ils sont communs à beaucoup d'autres pathologies gastriques. Les praticiens considèrent que le patient doit avoir des symptômes depuis 3 mois consécutifs et ayant débuté il y a plus de 6 mois. L'endoscopie permet d'écarter toutes autres causes non fonctionnelles. Les praticiens doivent garder en tête les différents facteurs de risque :

- Une hémorragie gastro-intestinale,
- Un amaigrissement,
- Des vomissements réguliers,
- Une masse abdominale palpable.

Le traitement de la dyspepsie est caractérisé par des IPP pour les douleurs épigastriques et des prokinétiques pour la détresse post-prandiale. De nouveaux traitements comme des neuromodulateurs sont en essais pour traiter la cause et non les symptômes. Evidemment une mise en place de règles hygiéno-diététiques est à conseiller. (15)

### III. Les différents IPPs

Le premier IPP a été mis sur le marché en 1987, c'est l'oméprazole, sous le nom commercial Mopral<sup>®</sup> à un dosage de 20 mg sous forme de gélules contenant des microgranules gastrorésistants. Depuis, il y a eu 4 autres molécules appartenant à cette famille, disponible sur ordonnance (liste 1) :

- Lansoprazole : AMM obtenue en 1990 sous le nom Lanzor<sup>®</sup> et Ogast<sup>®</sup>
- Pantoprazole : AMM obtenue en 1995 sous le nom Inipomp<sup>®</sup> et Eupantol<sup>®</sup>
- Rabéprazole : AMM obtenue en 1998 sous le nom Pariet<sup>®</sup>
- Esoméprazole : AMM obtenue en 2000 sous le nom Nexium<sup>®</sup>, cette molécule est en réalité l'énantiomère S de l'oméprazole, qui lui est un mélange racémique.

Leurs structures chimiques sont très proches, ce sont tous des dérivés de cycle benzimidazole et pyridinique.

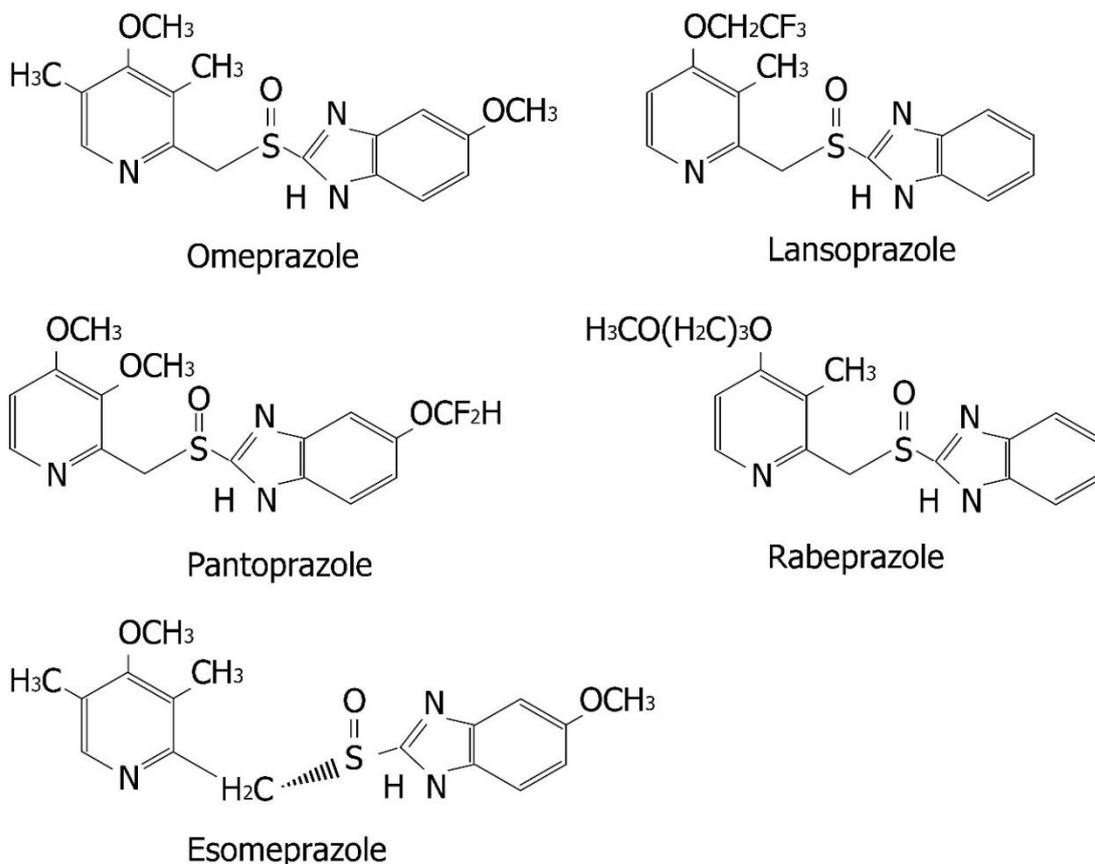


Figure : Structure chimique des différents IPP (16)

## a. AMM et indications

Ces différents IPP présentent des indications communes, notamment dans la prise en charge :

- Du reflux gastro-œsophagien et de l'œsophagite provoquée par RGO
- Dans le traitement des ulcères et dans leur prévention à la suite de la prise d'AINS (avec un antécédent d'ulcère, ou personne de plus de 65 ans ou traitement par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde)
- Dans la prise en charge de l'éradication de la bactérie *Helicobacter pylori* associée à une antibiothérapie (17)

L'ésoméprazole et l'oméprazole sont les seuls qui ont une indication chez les enfants de plus de 1 an et jusqu'à 18 ans (18)

Parmi ces IPP, il existe des spécialités sans ordonnance :

- Esoméprazole avec
  - o Biogaran Conseil®,
  - o Mylan Conseil®,
  - o Nexium Control®
- Oméprazole avec
  - o Biogaran Conseil®,
  - o MopralPro®,
  - o Mylan Conseil®,
  - o Sandoz Conseil®,
  - o Teva Conseil®
- Pantoprazole avec
  - o Arrow Conseil®,
  - o EG Labo®,
  - o Ipraalox®,
  - o Mylan Conseil®,
  - o Sandoz Conseil®,
  - o Sun Pharma Conseil®,
  - o Teva Conseil®,

- ZF®

Ces spécialités sont disponibles uniquement en conditionnement de 7 et 14 gélules. Le conditionnement est plus petit car ces médicaments doivent répondre à un besoin du patient qui s'il n'est pas soulagé doit conduire à une consultation médicale. Ces conditionnements ne sont pas censés être renouvelés.

## **b. Statistiques d'utilisation des IPPs**

D'après un rapport de l'ANSM sur l'utilisation des IPP, entre 2010 et 2015 la délivrance d'IPP a augmenté de 27% pour atteindre plus de 85 millions de boîtes en 2015. Cela représente près de 16 millions de personnes ayant eu une prescription cette année-là. Sur ces 16 millions la moitié concerne une instauration de traitement. Chez ces patients, la prescription simultanée d'IPP et d'AINS était très fréquente, certainement pour protéger la muqueuse gastrique. Mais dans 80% des cas, il n'y avait aucun facteur de risque. (17)

Pour rappel, aucun IPP ne présente d'AMM dans la prévention des ulcères associés à la prise d'AINS chez les sujets sans facteurs de risque. Il n'y a pas de traitement spécifique seulement des recommandations. La prise des AINS doit se faire pendant ou juste après un repas pour éviter l'ulcération de la muqueuse gastrique.

Ils sont souvent utilisés pour traiter des symptômes extra-digestifs tels que la toux qui pourrait être provoquée par des reflux gastro-œsophagiens. Cependant aucune étude ne valide ces prescriptions.

## **c. Pharmacodynamie**

Les IPP vont se fixer sur le complexe ATPase  $H^+K^+$  des cellules pariétales et empêcher l'excrétion d'ion  $H^+$ . Ces ions ne pourront plus rendre le contenu gastrique très acide et les muqueuses vont être moins agressées et le reflux moins douloureux.

Après une prise orale d'IPP, l'effet se fait sentir avec un délai d'une heure. Le plateau de concentration est atteint entre le 3<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour selon l'IPP. Le résultat constaté est un pH gastrique supérieur à 3 pendant en moyenne 17 heures pour l'oméprazole par exemple. (19) Il y a une relation dose-dépendante dans l'inhibition.

Les IPP ont une action prolongée par rapport aux anti-H2 (autres antisécrétoires moins utilisés maintenant), ce qui permet d'avoir une posologie d'une prise par jour (deux prises pour les anti-H2).

#### **d. Pharmacocinétique**

L'absorption des IPP ne se fait pas au niveau gastrique car ces molécules sont instables en milieu acide. C'est pourquoi toutes les présentations galéniques *per os* sont des formes gastro-résistantes. L'absorption dans le tube digestif inférieur est rapide et le pic est atteint en moyenne en 2 heures. La biodisponibilité observée peut être de 77% pour le pantoprazole (20) mais que de 40% en prise unique et 60% en prises répétées pour l'oméprazole. (19)

Pour la distribution, les molécules des IPP sont fortement liées aux protéines plasmatiques.

La biotransformation se fait principalement au niveau du foie grâce aux cytochromes P450.

Leur demi-vie est plutôt courte environ 1 heure. Ils sont éliminés principalement par voie rénale (80%) sous forme de métabolites. Les autres 20% sont retrouvés dans les fèces.

#### **e. Principaux effets indésirables immédiats**

Les effets indésirables sont peu fréquents et disparaissent à l'arrêt du traitement. D'après une étude réalisée en Angleterre sur l'oméprazole, le lansoprazole et le pantoprazole, les effets indésirables les plus fréquents sont des diarrhées, nausées

vomissements, douleurs abdominales et des maux de tête. Le pourcentage d'effets indésirables des quatre molécules est quasiment identique, sauf pour le lansoprazole qui semble présenter plus de diarrhées, surtout chez les personnes âgées. (21)

Dans le résumé des caractéristiques produit de ces molécules, on peut retrouver d'autres effets indésirables tels que :

- Troubles du sommeil (peu fréquent : entre 0,1 et 1%)
- Élévation des enzymes hépatiques : transaminases et gamma-GT (peu fréquent)
- Asthénie, malaise, fatigue (peu fréquent)
- Dermatite, prurit (peu fréquent) (19,20,22–24)

Néanmoins il reste un risque de réaction allergique avec ces molécules qui ne doit pas être négligé. Si un patient présente une allergie à un IPP, il doit revoir avec son médecin afin de l'objectiver. Ce patient devra alors éviter la prise d'IPP définitivement.

L'oméprazole est la molécule avec le profil de sécurité le mieux connu car c'est la plus ancienne molécule de ce groupe et la plus étudiée.

## **f. Interactions médicamenteuses**

A cause d'une inhibition de la sécrétion gastrique et donc une augmentation du pH de l'estomac, l'absorption de certains médicaments tels que : les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, etc.), le nelfinavir, l'atazanavir est diminuée lors de la prise concomitante d'IPP. Leur efficacité clinique va être réduite également. (19,20,22–24)

L'oméprazole est un inhibiteur du CYP2C19, il est également substrat de ce CYP. L'oméprazole est donc un antagoniste compétitif pour les autres molécules qui sont métabolisées par ce CYP. Cela peut entraîner des modifications de la pharmacocinétique de certaines molécules comme le diazépam, la phénytoïne, la warfarine. (19) La concentration plasmatique de ces molécules est alors augmentée et conduit à des expositions cliniques plus importantes. Le patient peut alors présenter des effets secondaires liés à ce surdosage, comme des hémorragies avec la warfarine.

Il existe aussi une interaction possible avec le méthotrexate lorsqu'il est administré à forte concentration. Le mécanisme d'action de cette interaction est inconnu actuellement. Il est recommandé de stopper la prise d'IPP si un traitement par méthotrexate à forte concentration doit être instauré. (19,20,22–24)

### **g. Surdosage**

Il y a peu d'informations sur les effets d'un surdosage en IPP, cependant les données disponibles semblent être rassurantes. Il y aurait peu d'effets graves et surtout transitoires et réversibles. Ces effets sont des diarrhées, nausées, vomissements, apathies, céphalées, étourdissements. (19,20,22–24)

Il n'y a pas de traitement recommandé ; ces molécules sont fortement liées aux protéines plasmatiques donc une dialyse n'est que très faiblement efficace. Il peut être proposé un traitement symptomatique des effets secondaires.

### **h. Effet rebond**

C'est un effet qui a été souvent décrit dans certaines études dès les années 1990 (25), mais infirmé dans d'autres (26). Une des hypothèses de cet effet rebond serait dû au rétrocontrôle ; la diminution de la production d'acidité engendre une augmentation de la concentration de gastrine lorsque le patient est sous traitement IPP. Cette gastrine va alors activer la production d'acide gastrique, mais cette hypersécrétion est inhibée grâce à ce traitement. Cela pourrait être aussi dû à une hypertrophie des cellules ECL qui produisent l'histamine (25).

A la suite d'une revue de littérature faite en 2017, les études restent très partagées à ce sujet, mais les conclusions sont que cet effet peut se retrouver après au moins 4 semaines de prises d'IPP. Cette hypersécrétion peut être présente seulement quelques jours après l'arrêt mais peut se prolonger plusieurs semaines. (27)

## **IV. Les Effets Indésirables au long cours**

Dans cette partie, nous allons étudier quels sont les effets indésirables d'une prise d'IPP à long terme. Ceux-ci sont nombreux liés en grande partie à une augmentation du pH gastrique. Du fait de leur prescription importante de nombreuses études ont été faites pour étudier ces effets.

### **a. Hypomagnésémie**

Le magnésium est absorbé par l'intestin grêle et le gros intestin. Il passe par les cellules apicales puis se dirige vers la circulation sanguine. Quand les apports en magnésium sont insuffisants, un transporteur spécifique du magnésium va alors prendre le relais pour conserver une concentration suffisante. L'apport de magnésium est de l'ordre de 350-400 mg par jour. Il est excrété en grande partie par les fèces et par voie urinaire.

On parle d'hypomagnésémie lorsque la concentration est inférieure à 0,66 mmol/L, les effets retrouvés sont des troubles cardiaques tels que de l'arythmie voire des crises cardiaques, ainsi que des symptômes neuromusculaires comme des convulsions ou une faiblesse musculaire.

Le premier article ayant mentionné une hypomagnésémie chez des patients sous traitement IPP a été publiée en 2006 (28). Les patients avaient pris ces IPP pendant de nombreuses années (10-15 ans). Un total de 45 cas a été pris en compte, mais pour la moitié d'entre eux, les auteurs ont retrouvé d'autres causes pouvant expliquer la carence en magnésium notamment des diarrhées chroniques, de faible apport incluant la malnutrition et l'alcoolisme. Dans cette étude, la concentration de magnésium revient à la normale à l'arrêt du traitement, mais la carence réapparaît dès lors que le traitement est réadministré.

Depuis de nombreuses études ont été faites sur ce sujet ainsi que des méta-analyses de celles-ci. Certaines ont établi un lien entre le risque d'hypomagnésémie et la prise d'IPP (29). D'autres sont plus nuancées quant aux résultats car les populations sont

selon les auteurs « trop hétérogènes » (30,31), mais elles n'excluent pas un lien entre les deux.

Cependant dans une des dernières méta-analyses retrouvée dans la littérature, Srinutta et al ont conclu à un lien entre l'hypomagnésémie et la prise mais également une relation de dose-effet entre les deux (32). Pour l'instant le mécanisme qui entraîne une hypomagnésémie est inconnu. Les auteurs évoquent une possible action des IPP sur les transporteurs TRPM6/TRPM7 qui favorisent l'absorption du magnésium au niveau intestinal. Ces transporteurs présentent une grande variabilité interindividuelle avec de nombreux variants, certains entraînant une diminution de l'absorption du magnésium au niveau intestinal. Les IPP pourraient aggraver cet effet (33).

Néanmoins dans la littérature, il existe des études ou des articles qui ne sont pas du même avis. Dans cette étude faite en Turquie par Bahtiri E et al. sur 12 mois auprès de 250 patients, le taux de magnésium sérique est resté stable pour toute la population, entraînant toutefois une baisse de la concentration en calcium chez les utilisateurs d'IPP (34). Une autre étude regroupe 2400 patients sélectionnés au hasard dans un groupe de patients présentant un résultat de magnésium sérique suite à une prise de sang. Chowdhry et al ont établi différents groupes en fonction de la dose d'IPP et des traitements associés. Les résultats ne montrent pas de différence significative entre les patients sans IPP, ceux ayant une faible dose et ceux ayant une forte dose. Les auteurs montrent que la co-administration d'un traitement diurétique n'a pas d'influence sur la magnésémie. (35)

## **b. Hypocalcémie**

Le calcium est un minéral essentiel dans la formation des os, des dents. Il est aussi impliqué dans les phénomènes de contractions musculaires et la coagulation. Pour un adulte, il faut 1000 mg à 1300 mg de calcium par jour. Son absorption se fait au niveau intestinal par un mécanisme passif lorsque les apports sont suffisants : c'est le transport paracellulaire c'est-à-dire que le calcium va être absorbé grâce au gradient de concentration. L'absorption peut également se faire par un mécanisme actif lorsque le régime alimentaire est pauvre en calcium : c'est le transport cellulaire, un

transporteur spécifique du calcium va le capter pour l'absorber dans la cellule. Son excrétion se fait par les fèces et la voie urinaire. (36)

Dans une publication de 2019 par Thong et al., les auteurs s'attardent sur la relation entre la prise d'IPP et le risque de fracture. Ils évaluent aussi les raisons probables de cet effet indésirable (37). Ils concluent que le lien entre les deux n'est pas forcément très clair, mais qu'il peut être d'autant plus important si le patient a déjà des facteurs de risque d'ostéoporose tels que la ménopause ou des problèmes rénaux.

Cependant les auteurs proposent quelques pistes afin d'expliquer ce risque de fracture. Les IPP pourraient provoquer une concentration en gastrine beaucoup plus élevée que la normale (dû au rétrocontrôle) qui va également stimuler la production d'histamine. L'histamine produite au niveau de l'estomac va favoriser la formation d'ostéoclastes en se fixant sur des récepteurs H1 et H2 présent sur les précurseurs des ostéoclastes. Ces précurseurs se trouvent dans la moelle osseuse. Les ostéoclastes sont des cellules qui entraînent la résorption de l'os.(38)

La gastrine va stimuler la glande parathyroïde qui produit l'hormone parathormone. Cette hormone joue un rôle important dans l'homéostasie du calcium et du phosphore. La parathormone va être surexprimée à la suite de l'action de la gastrine et va favoriser la résorption de l'os en entraînant une diminution de la densité minérale osseuse, ce qui pourrait conduire à une augmentation des risques de fractures.

Une des explications possibles serait que les IPP réduisant le pH de l'estomac, certains composés pourraient être moins bien absorbés tels que : le calcium, le magnésium, la vitamine B12 ainsi que toutes les autres vitamines B. Les conséquences sont une augmentation de l'activité des ostéoclastes et une diminution des ostéoblastes. Les ostéoblastes sont les cellules qui participent à la formation de l'os. (39)

Le résultat de ces effets potentiellement cumulés est une faiblesse de la structure osseuse qui va augmenter le risque de fracture lors de chute. Néanmoins, il faudrait faire des études plus poussées pour prouver ces hypothèses.

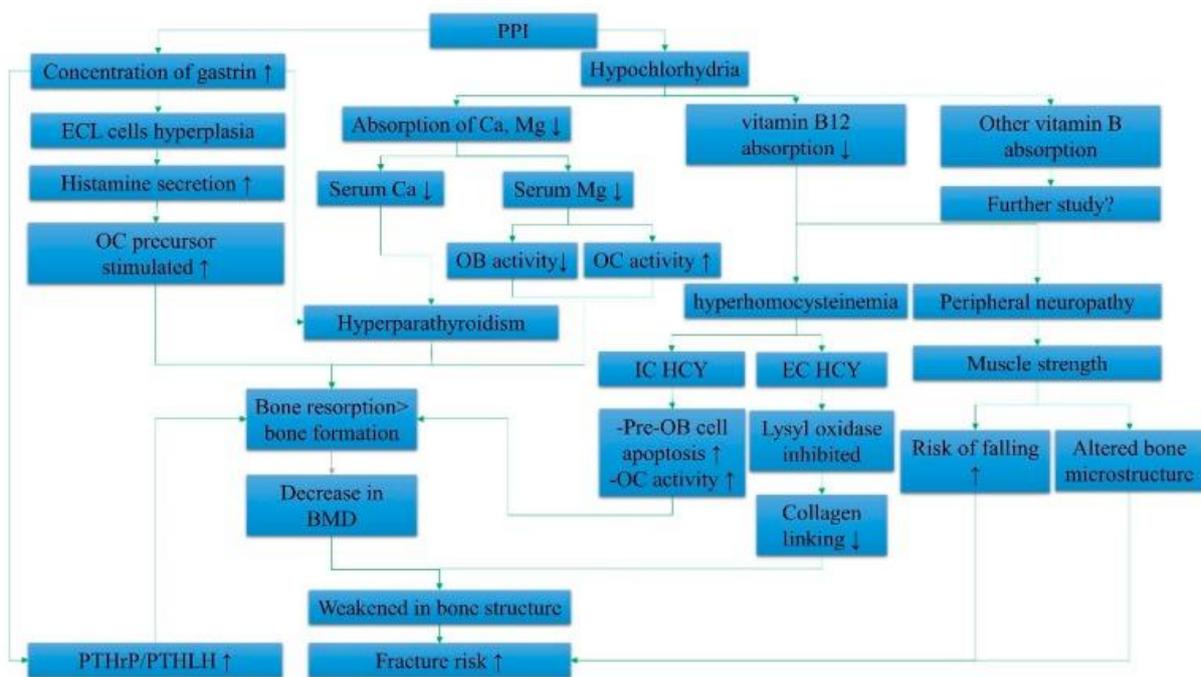


Figure 7 : Résumé des effets systémiques des IPP sur l'élévation du risque de fracture (37)

Abréviations : OC : Ostéoclastes, OB : Ostéoblastes, BMD : Bone Mineral Density, PTHrP ; Parathyroïde Hormone-related Peptide, PTHLH : Parathyroïde Hormone Like Hormone, IC HCY : Intracellular Homocysteine, EC HCY : Extracellular Homocysteine.

### c. Carence en vitamine B12 ou cobalamine

La vitamine B12 (aussi appelée cobalamine) est une vitamine hydrosoluble. Elle est dite essentielle car le corps humain ne peut en produire tout seul. La vitamine B12 est présente dans notre alimentation notamment dans la viande, le poisson et les produits laitiers ... Elle est essentielle pour la formation des cellules sanguines, la synthèse d'ADN et pour le bon fonctionnement neurologique, mais aussi comme cofacteur dans des réactions chimiques.

La vitamine B12 est associée aux protéines alimentaires, afin de la rendre assimilable par l'organisme, les sucs gastriques et l'acidité vont pouvoir la libérer de ces protéines alimentaires. Ainsi elle pourra être prise en charge par le facteur intrinsèque qui va empêcher sa destruction par les bactéries de l'intestin. Elle sera absorbée au niveau terminal de l'intestin, dans l'iléon, et passera dans le sang où elle sera complexée à

un autre transporteur : la transcobalamine II. Puis la vitamine B12 sera stockée principalement dans le foie.

Les carences peuvent survenir surtout chez les personnes présentant un régime végétarien ou végétalien strict. Cette carence ne se retrouvera que plusieurs années plus tard car les réserves de la vitamine B12 sont de plusieurs années (3 à 4 ans) et les besoins sont faibles. On estime que les besoins chez un adulte sont de 3 µg par jour (40). Une malabsorption ou non-absorption peut aussi entraîner une carence mais c'est assez rare.

Cela pourrait s'expliquer aussi lorsqu'il y a une hypochlorhydrie, les sucs gastriques seront moins excrétés donc la quantité de vitamine B12 libérée sera moindre aussi. Le facteur intrinsèque excrété par les cellules pariétales se retrouvera en plus faible quantité également, ce qui va entraîner une baisse de l'absorption de la vitamine B12. C'est un phénomène physiologique chez les personnes de plus de 50 ans, mais que l'on retrouve aussi chez les personnes utilisant des IPP sur de longues périodes.

Dans un article de 2013, Lam et al ont évalué le risque entre la prise d'IPP ou d'anti-H2 et la survenue d'une carence en vitamine B12. Cette étude a été faite sur plus de 14 ans, entre janvier 1997 et juin 2011, et a inclus près de 210 000 patients. Il s'agit d'une étude cas-témoin sur des patients ayant un déficit en vitamine B12 ou non. Leurs résultats montrent une association entre la prise d'IPP et le déficit en vitamine B12. Le traitement a été administré pendant 2 ans ou plus. Cette association a également été mise en évidence avec la prise d'anti-H2. Plus la prise est importante (plus d'un comprimé par jour) plus le risque augmente. D'autre part le risque de carence de vitamine B12 est d'autant plus important que le sujet est jeune ou de sexe féminin (41).

Une autre revue montre également un déficit de vitamine B12 associé à une prise d'IPP, et estime aussi que ce déficit est dû à une mauvaise absorption du fait de l'élévation du pH (42).

#### d. Déficit en Fer

Le fer est un élément essentiel du corps humain, il participe notamment à la fixation et donc au transport de l'oxygène dans l'organisme. Il existe sous plusieurs formes : le fer ferreux  $\text{Fe}^{2+}$  et le fer ferrique  $\text{Fe}^{3+}$ . Il est absorbé principalement par l'intestin grêle grâce à la ferroportine. C'est un transporteur spécifique du fer qui se trouve sur la surface des entérocytes et qui va prendre en charge le fer jusqu'aux hépatocytes afin d'être stocker dans le foie. Le fer pourra ensuite être utilisé dans la moelle osseuse pour former des érythrocytes. Donc si un patient vient à être en carence de fer, cela peut induire une anémie car la synthèse d'hémoglobine va être stoppée. On parle alors d'anémie ferriprive, qui se caractérise par des érythrocytes de taille sous la norme et peu concentrés en hémoglobine (microcytaires et hypochromes).

Dès la fin des années 60, des articles mentionnent la nécessité d'un pH faible pour la bonne absorption des minéraux et notamment du fer. Jacobs et Miles montrent que le fer ferreux et ferrique sont peu solubles à pH physiologique et précipitent, ce qui les rend non-absorbables. Les auteurs montrent qu'en présence de sucs gastriques et d'un milieu à pH faible, les ions du fer vont se complexer aux ions  $\text{Cl}^-$  ce qui va leur permettre d'être solubles même à des pH physiologiques et donc d'être absorbables par l'intestin par la suite. (43)

Dans plusieurs articles, les auteurs arrivent à la conclusion que la prise d'IPP entraînent un déficit en fer (44–46). Handa et Kowdley pensent même à utiliser les IPP pour soulager les patients souffrant d'hémochromatose, une maladie qui entraîne une accumulation excessive de fer notamment dans les organes (47). Lam et al ont réalisé une étude cas-témoin incluant plus de 460 000 patients sur près de 15 ans. C'est la première étude de cette envergure sur ce sujet. Les auteurs ont montré qu'il y avait une différence significative entre la prise répétée et de longue durée d'IPP et le déficit en fer, et les patients ne prenant pas de traitement IPP. Cette différence est d'autant plus importante que le patient est jeune, que la dose d'IPP est forte et que la durée de la prise en IPP est longue (plus de 2 ans). Il existe aussi une différence plus importante avec les IPP qu'avec les anti-H2. Dans cette étude, Lam et al pensent que ce déficit est dû à la diminution de la production de sucs gastriques et donc l'augmentation du pH mais ils n'excluent pas un lien avec les RGO (44).

Une autre étude tente d'expliquer la raison de ce déficit. Hamano et al se sont basés sur le FAERS (FDA Adverse Event Reporting) entre janvier 2007 et janvier 2017 pour étudier l'impact d'un traitement par IPP et une anémie ferriprive.

Les résultats obtenus se trouvent dans la figure suivante (Figure 8) :

| <b>Drug name</b>    | <b>Iron deficiency anemia without drug</b> | <b>Iron deficiency anemia with drug</b> | <b>Reporting odds ratio (95% CI)</b> |
|---------------------|--|---|--------------------------------------|
| <b>Omeprazole</b>   | 3275/6856188                               | 254/136695                              | 3.90 (3.43-4.43)                     |
| <b>Lansoprazole</b> | 3372/6925076                               | 157/64277                               | 5.02 (4.27-5.89)                     |
| <b>Rabeprazole</b>  | 3457/6972908                               | 72/19975                                | 7.29 (5.77-9.21)                     |
| <b>Pantoprazole</b> | 3309/6892944                               | 220/96409                               | 4.75 (4.15-5.45)                     |

**Figure 8 : Nombre de cas rapportés et le Odd Ratio d'anémie ferriprive chez les patients ayant pris des IPP dans l'analyse FAERS (46)**

Grace à l'analyse FAERS, ces auteurs ont montré une augmentation du risque de déficit en fer à la suite de la prise d'IPP, mais ensuite ils ont voulu savoir pourquoi en réalisant des tests *in vitro*. Hamano et al ont réussi à montrer que les IPP entraînent une augmentation de la synthèse d'hepcidine, en favorisant l'expression de son ARNm. Les auteurs ont montré chez la souris que cette augmentation de l'hepcidine engendre une diminution de la ferroportine au niveau de l'intestin grêle. L'absorption du fer va être moindre et des carences pourraient apparaître. (46).

### **e. Maladie rénale**

Le rein est l'organe qui filtre le sang afin d'en éliminer les impuretés. Il filtre donc les médicaments ainsi que leurs métabolites. Le rein peut être atteint par trois types de pathologies :

- Néphrite interstitielle aiguë (NIA)

- Insuffisance rénale aiguë (IRA)
- Insuffisance rénale chronique (IRC)

L'IRA est une forte diminution des capacités de filtration du rein, cela peut être dû à une infection, un manque de volume sanguin, une obstruction des voies rénales (calcul), une tumeur ou encore une origine médicamenteuse. Cette insuffisance n'entraîne pas de séquelles la plupart du temps et disparaît lorsque le trouble est corrigé.

La NIA fait partie des IRA. Elle est caractérisée par une inflammation du tissu interstitiel et tubulaire du rein. Les NIA médicamenteuses, aussi appelées immuno-allergiques, représentent 40 à 60% des IRA, avec comme principales molécules responsables : les antibiotiques et les AINS. Dans le cas des NIA médicamenteuses, le patient développe des anticorps dirigés contre la molécule mais aussi des lymphocytes et des immunoglobulines. Ces éléments de défenses immunitaires du patient vont se fixer sur la membrane basale tubulaire ou dans le tissu interstitiel et cela sera pathogène. Les symptômes associés sont nombreux et non-spécifiques tels que de la fièvre ou un rash. On peut retrouver des protéines, des globules rouges ou des leucocytes dans les urines, mais le seul test pour confirmer le diagnostic est la biopsie rénale. Cette biopsie n'est réalisée que si l'arrêt du médicament n'entraîne pas d'amélioration. (48)

L'IRC se caractérise par une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG), sur au moins 3 mois, avec des valeurs inférieures à 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Le DFG représente le volume filtré par le rein en fonction du temps. Ce marqueur permet d'évaluer la fonction du rein. Si la maladie n'est pas prise en charge à temps, le patient peut développer une pathologie en stade terminal, ce qui se traduit par un besoin de dialyse voire de transplantation. Le nombre de patients présentant une IRC est en augmentation de 4% par an. (49)

Dans la récente étude de cohorte rétrospective de Hart et al, les auteurs ont suivi plus de 90 000 patients pour mesurer l'incidence d'une IRA entre les utilisateurs ou non d'IPP et près de 85 000 patients pour une IRC. Cette étude a été réalisée entre 1993 et 2008. Pour les IRA, les patients ont été suivis au moins 90 jours et pour les IRC au moins 12 mois. Les résultats ont nécessité un ajustement car l'homogénéité des populations était différente. Dans le groupe utilisant des IPP, la population était plus âgée mais avait aussi plus de pathologies et plus de médicaments. Néanmoins après

ajustement, les résultats montrent une différence significative pour l'IRA avec un Odd ratio de 4,35 (IC : 3,14-6,04 à 95%). Il en est de même pour l'IRC avec un Odd ratio de 1,20 (IC : 1,12-1,18 à 95%). Les auteurs concluent que d'autres études devront confirmer les résultats mais qu'il y a une relation entre l'insuffisance rénale aiguë ou chronique et la prise d'IPP. Ils n'ont pas déterminé le mécanisme de cette insuffisance. (50)

*A contrario*, une méta-analyse de 2018 estimait que les IPP pourraient entraîner une IRA ou une IRC mais que les populations étaient trop hétérogènes et qu'il fallait d'autres études plus poussées. (51)

#### **f. Pneumonie communautaire**

Une pneumonie aiguë communautaire (PAC) est définie comme une infection aiguë pulmonaire qui se développe en dehors du milieu hospitalier ou 48 heures maximum après une hospitalisation. Les signes cliniques sont des signes respiratoires comme une toux ainsi que de la fièvre et une altération de l'état général.

Une méta-analyse de 2020 a été réalisée par Nguyen et al incluant 7 études et près d'un million de patients dont 28 289 cas de PAC. Ils ont obtenu un Odd ratio global de 1,86 (IC : 1,30-2,66 à 95%) mais les populations étaient très hétérogènes. Ces auteurs ont mis en évidence une différence suivant la dose prescrite d'IPP : plus la dose est élevée plus le risque de déclarer une PAC est important. Cependant ni la durée de traitement ni l'âge du patient ne semble influencer sur ce risque. Ils concluent à un probable lien entre la prise d'IPP et une PAC, mais ils estiment qu'un essai randomisé donnerait des conclusions plus solides. (52)

Un des mécanismes potentiels de l'augmentation de ce risque d'infection serait lié à l'hypochlorhydrie induite par l'usage des IPP. L'acidité gastrique protégerait et formerait une première barrière naturelle pour l'organisme en éliminant les éléments pathogènes dès leur entrée. En rendant ce milieu moins acide, les pathogènes peuvent alors survivre, se développer et migrer dans d'autres organes. (53,54)

### ***g. Clostridium difficile***

*Clostridium difficile* est une bactérie gram +, sporulée et vivant dans un milieu anaérobie. Seules les souches produisant des toxines sont considérées comme pathogènes (toxine A et toxine B). Les infections à *Clostridium difficile* sont retrouvées après l'usage d'antibiotique, et sont la première cause de diarrhées nosocomiales. Cette infection peut conduire à une colite pseudo-membraneuse, qui est plus sévère avec notamment de la fièvre et des douleurs abdominales plus intenses. Le traitement est le métronidazole qui cible les bactéries anaérobies, la vancomycine ou la fidaxomicine qui sont réservées aux formes les plus graves. (55)

Dans une méta-analyse de Trifan et al, les auteurs regroupent 56 études et plus de 350 000 patients. Malgré beaucoup d'hétérogénéité parmi ces études et des biais de publication, ils arrivent à la conclusion que les IPP seraient bien un facteur de risque de développement d'une infection à *Clostridium difficile*. Les auteurs rappellent également que ce ne sont que des études observationnelles ce qui rend difficile d'établir un lien de causalité entre les deux. Dans cette méta-analyse, Trifan et al tentent également d'apporter des explications quant à ce risque de développement de *Clostridium difficile*. Plusieurs hypothèses sont avancées, une première hypothèse envisage la diminution de l'acidité au niveau gastrique qui empêcherait ce rôle de protection en détruisant les bactéries. Celles-ci pourraient alors se développer et migrer au niveau de l'intestin, *Clostridium difficile* pourrait alors sporuler et se transformer en forme active dans l'intestin. (56)

D'autres articles avancent comme théorie que l'utilisation d'IPP diminuerait la diversité microbienne au niveau intestinal et ainsi favoriserait le développement de certaines infections. Seto et al ont réalisé une étude sur 10 patients recevant de l'oméprazole à 20mg une fois par jour ou deux fois par jour. Ils en concluent que sur une période de 28 jours et après analyse de leurs selles, ils retrouvent une moins grande diversité microbienne après utilisation des IPP. Les auteurs ne démontrent cependant pas de dose-dépendance et la diversité microbienne revient à la normale après arrêt des IPP. (57)

## **h. Cancer gastrique**

Le cancer gastrique est le 13<sup>ème</sup> cancer en France, mais également le 2<sup>ème</sup> concernant le tube digestif. Dans 90% des cas c'est un adénocarcinome, c'est-à-dire un cancer des cellules épithéliales glandulaires. Un des principaux facteurs connus favorisant ce type de cancer est une infection à *Helicobacter pylori*. Cette infection entraîne une inflammation de la muqueuse gastrique ce qui conduit à une destruction de la couche superficielle cellulaire. C'est une gastrite chronique atrophique. Cette gastrite chronique est également retrouvée avec le tabac, un régime hyper-sodé et la consommation de produits fumés tels que la charcuterie. Cependant avec la nette diminution de la prévalence des infections à *Helicobacter pylori*, la prévalence des cancers gastriques a tendance à diminuer. (58)

Les IPP provoquent une augmentation de la gastrine car la concentration en acide chlorhydrique dans les sucs gastriques est réduite. Cette hypergastrémie va induire un changement histopathologique des cellules de l'estomac avec apparition de polypes des glandes fundiques, une protrusion ces cellules pariétales dans la lumière de l'estomac, ainsi qu'une prolifération des cellules entérochromaffines. (59,60) Une méta-analyse de Tran-Duy et al, montre qu'un traitement par IPP à long terme favoriserait l'apparition de polypes des glandes fundiques. Ces auteurs ont pris en compte les études qui exposaient le patient à au moins 12 mois de traitement. Ils rappellent cependant que leurs résultats découlent de peu de données car les études sur ce sujet sont peu nombreuses. Tran-Duy et al ne permettent d'ailleurs pas d'établir un lien franc entre la prise d'IPP au long cours et le cancer gastrique en raison de biais. (61)

## **i. Risque de démence**

Selon l'OMS : « La démence est un syndrome dans lequel on observe une dégradation de la mémoire, du raisonnement, du comportement et de l'aptitude à réaliser les activités quotidiennes ». La démence touche plutôt les personnes âgées. La maladie d'Alzheimer est la plus connue et la plus fréquente des formes de démence. La

démence se traduit par des signes de vieillissement anormaux. Elle se caractérise par des altérations des fonctions cognitives avec différents symptômes dont voici les plus fréquents :

- Mémoire : la personne présente des amnésies légères comme l'oubli de l'endroit où se trouve son téléphone, ses clés. Mais peut aller jusqu'à des troubles plus importants comme un oubli du jours, dates, etc.
- Raisonnement : la manière dont la personne réfléchit est altérée par ce syndrome
- Langage : il peut y avoir des troubles de la parole et de l'élocution
- Orientation : la personne peut se perdre dans des endroits familiers

L'OMS estime qu'il y aurait près de 50 millions de personnes atteintes dans le monde. Les principaux facteurs de risque sont l'isolement, la dépression et la baisse de l'activité cognitive voire physique.

Dans une étude de Gomm et al ont travaillé sur les données de près de 74 000 patients en comparant les signes de démence sur deux populations dont une prenait des IPP et l'autre non. Ces auteurs annoncent un risque relatif de 1,44 avec un intervalle de confiance de 95%. Ils en concluent à un risque plus important de démence avec la prise au long cours d'IPP. Ils tentent d'expliquer le mécanisme d'action de ce trouble. Gomm et al évoquent la possibilité de la carence en vitamine B12, qui entrainerait une altération de la synthèse d'ADN et favoriserait des dommages neurologiques. Le possible passage des IPP par la barrière hémato-encéphalique pourrait entrainer une augmentation des bêta-amyloïdes qui forment des plaques amyloïdes. Ces plaques sont retrouvées notamment dans la maladie d'Alzheimer. Ces hypothèses ont été faites avec des souris. Cependant leurs résultats ne sont pas des essais randomisés et donc il faudrait d'autres études plus approfondies pour établir un lien de causalité entre les IPP et la démence. (62)

Dans une récente méta-analyse sur 6 études de cohortes retenues, Li et al annoncent un risque relatif de 1,23 pour la démence et de 1,01 pour la maladie d'Alzheimer. Malgré les hypothèses d'altération de la synthèse d'ADN ou d'augmentation de la formation de bêta-amyloïdes, aucun lien entre démence et IPP n'est établi. Les auteurs estiment qu'il faudrait des études plus poussées afin d'établir une relation entre les deux. (63)

## V. Les alternatives potentielles

### a. Une prescription plus adaptée ?

Selon un rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) publié en novembre 2020, l'utilisation des IPP possède toujours une balance bénéfice/risque très importante, mais leur utilisation n'est pas toujours indiquée. Les auteurs rappellent que lors d'un RGO débutant chez un patient la première indication de traitement est une mise en place de mesures hygiéno-diététiques.

Les auteurs rappellent que les seules indications pour un traitement au long cours sont :

- Un RGO avec œsophagite de grade C ou D (selon l'échelle de Los Angeles)
- Un œsophage de Barrett
- Un RGO non érosif documenté (par pHmétrie par exemple) et répondant aux IPP

Ils rappellent également que la prescription d'IPP n'est pas justifiée lors :

- « D'une dyspepsie sans symptômes de reflux ou sans RGO documenté (douleur et inconfort chronique au niveau de l'épigastre avec brûlures épigastriques, satiété précoce, pesanteur épigastrique post-prandiale, ballonnements, nausées, éructations voire vomissements),
- De la prévention des complications des AINS chez les patients à bas risque de ces complications,
- De la prévention des complications sur la muqueuse digestive des antiagrégants plaquettaires ou des anticoagulants chez les patients à bas risque de ces complications,
- Des lésions gastro-duodénales au cours de la cirrhose,
- D'une pancréatite aiguë,
- De la prophylaxie des ulcères de stress chez les patients hospitalisés en soins intensifs sans facteurs de risque d'ulcère ou d'hémorragie. » (64)

Les auteurs ont d'ailleurs regroupé toutes les indications de toutes les molécules et dosages présents sur le marché dans un tableau (Annexe 1). Ils recommandent

également une mise en place d'une fiche de recommandations actualisée et qui sera diffusé à tous les professionnels de santé. (64)

La déprescription est un processus visant à réduire les doses ou arrêter un médicament qui pourrait entraîner des dommages ou qui ne serait plus nécessaire. La déprescription apparaît comme très intéressant chez les personnes âgées et polymédiquées. La déprescription pourrait être un premier pas pour la diminution d'un traitement au long cours d'IPP mais l'arrêt d'un traitement ne doit pas se faire seul ni sur la décision du patient. C'est pourquoi Farrell et al ont publié un article sur ce sujet. Ils tentent d'établir une « guideline » pour arrêter ou diminuer la prise d'IPP. Le but de cette guideline est de réduire les effets indésirables des IPP tout en améliorant ou conservant la qualité de vie des patients. Leurs recommandations sont valables pour : les adultes de plus de 18 ans ayant pris un traitement IPP pendant au moins 4 semaines. Cependant elles ne s'appliquent pas dans les cas suivants :

- Œsophage de Barrett
- Œsophagite de grade C ou D
- Antécédent objectivé d'ulcère hémorragique

Les auteurs expliquent que différentes questions doivent être abordées par le praticien et le patient afin de garantir une déprescription optimale.

- Est-ce qu'il y a toujours une indication pour ce traitement ?  
Surtout chez les patients dont l'usage des IPP est chronique  
Si besoin le praticien doit demander conseils auprès d'un gastro-entérologue
- Comment réaliser la déprescription ?  
Quelques articles montrent qu'un arrêt brutal du traitement par IPP peut entraîner une rechute du patient (lié à l'effet rebond)  
Il ne faut donc pas se précipiter  
Le praticien peut proposer au patient de diminuer à une demi-dose d'IPP puis un arrêt  
Le praticien doit expliquer la gestion des symptômes par le patient car celui-ci va probablement en ressentir.  
Le praticien doit rappeler l'intérêt de la déprescription à son patient.

- Quelle surveillance doit être mise en place ?

Il faut fixer des rendez-vous de suivi à 4 et 12 semaines pour commencer puis tous les 6 mois.

Ces rendez-vous sont importants pour suivre les symptômes du patient. Si besoin le patient peut utiliser des IPP à la demande ou des autres traitements tels que des antiacides pour gérer ces symptômes.

Le praticien doit rappeler au patient l'importance d'observer les bonnes règles hygiéno-diététiques.

Farrell et al montrent qu'inclure un pharmacien dans l'équipe pluridisciplinaire peut réduire l'utilisation d'IPP. Le pharmacien peut faciliter l'éducation du patient ainsi que le changement de dosage des IPP. Le pharmacien peut également rendre compte des symptômes du patient au médecin. Les auteurs montrent qu'une diminution à une demi-dose d'IPP ne semble pas entraîner de rechute des symptômes de RGO chez les patients. Les auteurs ont développé un arbre décisionnel pour la déprescription (Annexe 2).

Les limites de cet article sont la population étudiée. Celle-ci concerne des patients jeunes et en bonne santé. Il faudrait des recherches sur des personnes âgées et polymédiquées pour analyser l'intérêt de la déprescription chez les patients les plus à risque d'effets indésirables au long cours. (65)

### **b. Règles hygiéno-diététiques :**

Afin d'éviter des symptômes ressentis par le patient présentant un RGO avec régurgitations acides ou pyrosis, il est recommandé de suivre quelques règles hygiéno-diététiques. Ces dernières pourront permettre au patient de diminuer la fréquence des symptômes. Parmi ces règles de base la plupart vont être d'ordre alimentaire.

- Le patient doit mettre en évidence les aliments qui pourraient lui déclencher des crises, ces aliments peuvent différer d'un patient à l'autre. Néanmoins certains produits sont connus pour engendrer des troubles au niveau de l'estomac.

Parmi eux on peut retrouver : le chocolat, le café, les épices, l'alcool, la tomate, les aliments gras et frits de manière générale.

- Le patient doit éviter les grandes quantités de boissons en une seule fois, ce qui entraîne une pression au niveau de l'estomac et favorise les reflux. Ce conseil est surtout valable juste avant le moment du coucher.
- Il est recommandé de ne pas aller se coucher dans les 3 heures qui suivent un repas car la vidange gastrique n'est pas encore terminée et le contenu de l'estomac pourra alors remonter dans l'œsophage à cause du décubitus dorsal du patient.
- Les professionnels de santé doivent recommander l'arrêt du tabac dans cette pathologie. C'est un produit qui est reconnu comme irritant.
- Le patient doit aussi faire attention à tous les médicaments qu'il prend. Certains sont connus pour provoquer des douleurs d'estomac, il doit alors en avertir son médecin mais également le pharmacien. La poursuite du traitement sera alors décidée en fonction de la balance bénéfique/risque. Néanmoins, afin de diminuer l'impact des médicaments sur l'estomac du patient, on peut lui recommander de les prendre au cours d'un repas (si cela est possible pour le médicament).

D'autre part, il existe des conseils qui touchent à l'environnement du patient :

- La position du coucher peut être très importante. En décubitus dorsal, la gravité n'empêche pas le contenu gastrique de remonter dans l'œsophage. Certains patients se retrouvent avec des douleurs au moment du coucher. Ils peuvent surélever leur tête de lit de quelques centimètres ou se rehausser avec des coussins. Leur position va passer de 0° à 10-15°. Cette différence va permettre au contenu gastrique de rester dans l'estomac et les patients ne vont plus ressentir de douleurs.
- La surcharge pondérale joue également un rôle qui peut être majeur suivant les patients. On ne peut que conseiller au patient de réduire cette surcharge pour limiter les symptômes. L'excès pondéral entraîne une surpression de la cavité abdominale et des risques d'hernies hiatales. Cette pression va agir sur l'estomac et le bol alimentaire va remonter dans l'œsophage plus facilement.

Dans une méta-analyse de 2006 de Kaltenbach et al, les auteurs listent toutes ces substances qui potentiellement entraînent une augmentation des symptômes : le

tabac, l'alcool, les agrumes, les boissons gazeuses, le café, le chocolat, les épices, les aliments gras mais aussi l'obésité, les repas en fin de journée, la position couchée et le décubitus latéral droit. Les auteurs ont étudié 16 essais qui examinaient l'importance des règles hygiéno-diététiques sur le RGO. Les auteurs les ont relus pour les noter en fonction des preuves amenées et des types d'études proposées. Les scientifiques concluent que les aliments énoncés précédemment ont des propriétés physiologiques expliquant une élévation de l'acidité gastrique et la survenue des symptômes de RGO mais que leur arrêt n'est pas toujours très impactant dans la qualité de vie du patient. Néanmoins les auteurs montrent que la surélévation de la tête de lit, la position en décubitus latéral gauche et la diminution de la surcharge pondérale entraînent des améliorations chez les patients. (66)

Dans une étude plus récente de 2017, faite par Sethi et Richter, les auteurs montrent qu'un lien existe entre le régime alimentaire et les symptômes de RGO. Sethi et Richter ont fait une revue des données qui existent à l'heure actuelle. Ils en concluent que les aliments gras, frits, les agrumes, le chocolat conduisent à une augmentation des symptômes. Ils montrent également que les boissons gazeuses comme le cola mais aussi l'alcool diminue la pression du SIO, ce qui explique que ces boissons engendrent des remontées acides. Sethi et Richter présentent aussi l'importance de la diminution de la surcharge pondérale, rien qu'en baissant l'IMC du patient, les symptômes et la prise d'IPP peuvent diminuer. Quant à la consommation de tabac, les auteurs montrent une réduction des troubles à l'arrêt du tabac. (67)

Dans une autre étude de 2016 publiée, Mone et al établissent un lien entre le régime méditerranéen et la diminution des symptômes et le risque de RGO. En effet le régime méditerranéen est composé d'une grande quantité de légumineuses, de fruits et légumes, mais aussi des produits frais et des poissons. La matière grasse est représentée majoritairement par l'huile d'olive qui présente des effets bénéfiques sur notre santé. (68)

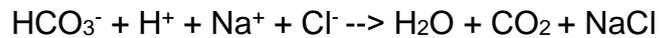
### c. Les antiacides

Les antiacides sont des médicaments disponibles sans prescription, composés :

- De carbonate de calcium,
- De bicarbonate de sodium
- De sels de magnésium et/ou aluminium (ex : Maalox<sup>®</sup> ou Moxydar<sup>®</sup>)
- Des alginates de sodium (ex : Gaviscon<sup>®</sup>)

Ceux sont des composés basiques qui vont neutraliser l'acide chlorhydrique contenu dans l'estomac et entraîner une augmentation du pH gastrique. Ces antiacides vont également former un « radeau mousseux » au-dessus de la poche d'acide de l'estomac, ce qui va diminuer l'exposition acide de l'œsophage. Cependant cela va inhiber l'action de la pepsine car celle-ci est active à pH faible.

La réaction chimique qui en résulte est par exemple pour le bicarbonate de sodium :



Au début de la réaction, il y a un acide et une base pour finalement donner un sel, le chlorure de sodium, et du gaz carbonique ainsi que de l'eau. L'acide est donc neutralisé et le pH de l'estomac va remonter. Cette augmentation de pH permet d'éviter les douleurs des reflux œsophagiens.

Les antiacides sont utilisés depuis de nombreuses années et leur sécurité clinique a fait ses preuves. Ils ne présentent que très peu d'effets indésirables immédiats, à part des réactions allergiques. Les antiacides présentent également quelques inconvénients. Les sels d'aluminium et calcium fonctionnent en chélatant le phosphate pour former un composé insoluble et ainsi protéger la paroi de l'estomac et de l'œsophage de l'acide chlorhydrique. Cela va entraîner une diminution de l'absorption du phosphate et peut provoquer des hypophosphatémies.

Les antiacides sont responsables aussi d'interactions médicamenteuses. Ces interactions vont être induites par 2 mécanismes :

- L'augmentation du pH gastrique peut entraîner une modification de la pharmacocinétique de certains médicaments, donc l'absorption ou l'élimination ne seront pas celle attendues.
- Les sels contenus dans les antiacides vont former des complexes avec certaines molécules et empêcher leurs absorptions. (69)

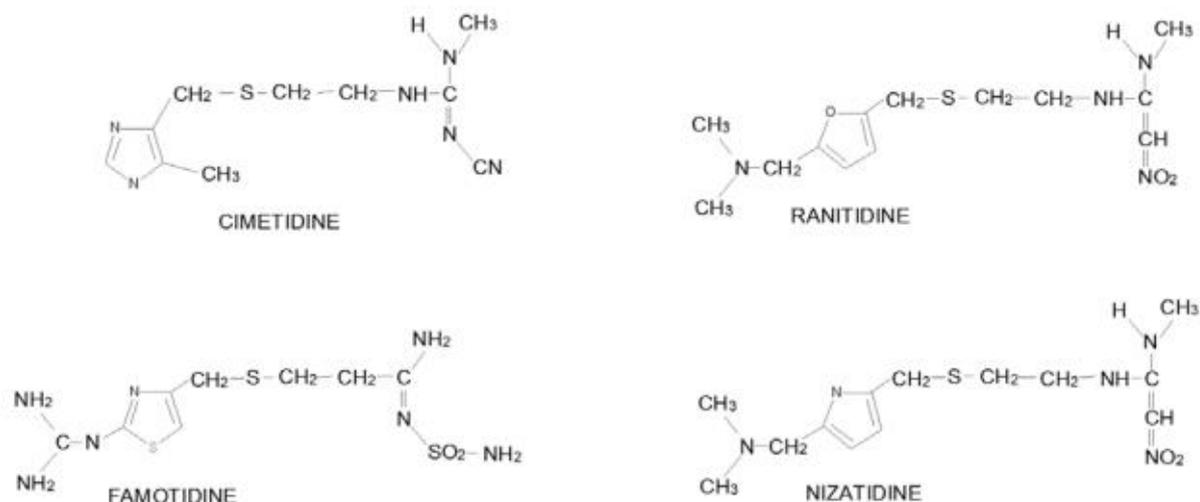
Sont-ils une alternative aux IPP ? Dans une méta-analyse réalisée par Leiman et al, les auteurs retiennent 14 études. Ces études comparent l'utilisation d'alginates/antiacides versus placebo et d'alginates/antiacides versus IPP. Les auteurs montrent une action supérieure des alginates par rapport au placebo, mais aucune différence significative entre les alginates et les IPP. Ils estiment qu'il faudrait d'autres études dont des essais randomisés afin de tirer des conclusions plus probantes. Les auteurs concluent également en une action des alginates dans le RGO symptomatique. (70)

Cela peut être une alternative chez certains patients, surtout chez ceux qui ne présentent pas de reflux érosif. Cependant cela va dépendre de la réponse des patients aux traitements. Ces antiacides peuvent aussi être ajoutés à un traitement d'IPP déjà existant mais qui n'est plus suffisant à posologie maximale. Ou cela pourrait permettre de passer à une demi-dose d'IPP par jour. Les IPP possédant des effets indésirables dose dépendant, cela pourrait être utile pour le patient sans altérer sa qualité de vie et en améliorant la balance bénéfice risque.

#### **d. Les antihistaminiques H2**

Les premières molécules vont apparaître dans le monde dans les années 70. En France c'est la Cimétidine qui sortira en premier en 1977, trois autres molécules qui ont été disponibles en France (Figure 9) :

- La ranitidine mise sur le marché en 1983
- La famotidine mise sur le marché en 1986
- La nizatidine mise sur le marché en 1988



**Figure 9 : Structure chimique des différents antihistaminiques H2 (71)**

Cette thérapeutique restera le traitement de référence dans la prise en charge des ulcères gastriques ou du RGO, jusqu'à l'apparition des IPP dans la fin des années 80. De nos jours, il n'y a plus que deux spécialités disponibles sur le marché : la cimétidine et la famotidine. La cimétidine n'est disponible qu'en 200 mg comprimé effervescent et la famotidine en 20 mg et 40 mg en comprimé à avaler. La ranitidine a été suspendu à la suite d'un rappel de lots massif à cause d'une impureté contenue dans le principe actif. Cette impureté a été classée comme agent cancérigène probable par l'OMS : la N-nitrosodiméthylamine. La nizatidine a été arrêtée de commercialisation par le laboratoire en août 2020. (72)

Ces molécules agissent sur les récepteurs H2. Ce sont des récepteurs spécifiques de l'estomac. Lorsque les anti-H2 se fixent sur leurs récepteurs, cela empêche la cascade liée à l'histamine. Il en résulte que les ions H<sup>+</sup> ne passent pas dans la barrière luminale gastrique.

Ces molécules agissent en moins d'une heure après la prise du médicament. Leur durée d'action est courte entre 8 heures pour la cimétidine et 10 heures pour la famotidine. Elles sont métabolisées en grande partie par le foie et éliminées par voie rénale. Pour les effets indésirables, il peut y avoir des diarrhées, des asthénies, des douleurs musculaires ou encore des maux de tête. Seule la cimétidine va présenter des effets indésirables propres à cette molécule comme la gynécomastie ou l'impuissance. Cela serait dû au fait que la cimétidine déplace les hormones androgènes de leurs récepteurs (surtout à haute dose). Ces effets indésirables sont réversibles et disparaissent à l'arrêt du traitement. La prise d'antihistaminiques H2 est

conseillée le soir avant le coucher surtout si la gêne pour le patient est ressentie la nuit.

Dans un article de 1993, Sabesin rappelait déjà que l'augmentation du pH gastrique pouvait entraîner un risque de colonisation bactérienne de l'estomac. (73) Néanmoins il rappelle que la durée d'action des antihistaminiques H2 est courte à *contrario* des IPP qui inhibent la sécrétion d'acide gastrique pendant 24 heures. Cela pourrait apporter des avantages par rapport aux IPP à long terme. Le fait de réduire le pH gastrique pendant quelques heures seulement, permettrait avec une prise le soir de soulager le patient les heures de la nuit qui sont parfois les plus douloureuses et d'avoir un pH normal durant la journée. Les problèmes d'absorption connus avec les IPP à long terme seraient alors également diminués.

#### **e. Le sucralfate**

Le sucralfate est un médicament utilisé dans le traitement des ulcères de l'estomac et du duodénum. Il est composé d'octasulfate de saccharose combiné à de l'hydroxyde d'aluminium. Le sucralfate fait partie de la classe pharmacologique des antiulcéreux. Le sucralfate obtient une AMM en 1990 en France sous le nom de marque Ulcar® produit par le laboratoire Sanofi. Ce produit se présente sous forme de suspension buvable en sachet-dose. Aujourd'hui il en existe une autre spécialité sur le marché sous le nom de Keal®, sous forme de suspension buvable en sachet-dose et également sous forme de comprimé sécable. En France, ces deux spécialités sont aussi indiquées dans la prévention des rechutes des ulcères duodénaux.

Le sucralfate ne présente presque aucune absorption orale, ce produit va agir localement en 1 à 2 heures et pendant 6 heures environ. Son élimination va se faire principalement dans les fèces. La légère partie absorbée va être éliminée par voie rénale. La posologie est de quatre sachets par jour, il faut prendre un sachet 30 minutes à 1 heure avant les trois repas et un autre avant le coucher, il faudra néanmoins faire attention à ne pas le prendre 2 heures après un repas. Cette posologie est la même pour la spécialité sous forme de comprimés sécables.

Le sucralfate va exposer aux mêmes problèmes que les antiacides notamment lorsqu'il est pris avec d'autres médicaments. Le sucralfate peut entraîner un retard ou une diminution de l'absorption des substances prises en même temps. Il faudra donc privilégier un écart de 2 heures entre le sucralfate et les autres médicaments.

Les effets indésirables rapportés sont peu nombreux, à type de constipation, nausées et sécheresse buccale. Attention il y a un risque théorique d'accumulation d'aluminium dans les tissus, notamment au niveau de l'encéphale ce qui peut induire une encéphalite. Cela peut se produire si le patient est en insuffisance rénale chronique avec un traitement à base de sucralfate poursuivi plusieurs mois.

Le sucralfate possède trois types de propriétés :

- Une protection mécanique : le sucralfate se transforme en un fluide visqueux au contact de l'estomac. Celui-ci va être fortement polarisé et adhésif sur les muqueuses. Il va se fixer principalement aux lésions présentes grâce à des interactions électrostatiques. Le sucralfate est chargé négativement alors que les protéines inflammatoires présentes autour des lésions sont, elles chargées positivement. Une fois fixé, le sucralfate isole les lésions du contenu de l'estomac
- Le sucralfate est un produit adsorbant notamment avec une action sur la pepsine et les sels biliaires. Cela va permettre de protéger les muqueuses du pouvoir d'agression de la pepsine et des sels biliaires.
- Le sucralfate stimule la sécrétion des facteurs protecteurs naturels comme le mucus, les prostaglandines endogènes et le bicarbonate. Ces éléments physiologiques vont permettre de protéger la muqueuse gastroduodénale. (74)

Dans une étude randomisée en double aveugle, Laitinen et al ont entrepris de comparer les effets du sucralfate et d'un composé alginate/antiacide. Cet essai a duré 6 semaines et a été réalisé avec des patients atteints d'œsophagite par reflux confirmée par endoscopie. Les auteurs montrent que l'action du sucralfate est aussi efficace qu'un traitement à base d'alginate/antiacide. D'autre part ils arrivent à montrer que le sucralfate pourrait améliorer les lésions présentes au niveau de l'œsophage. Laitinen et al rappellent que le traitement par sucralfate peut être augmenté de 6 semaines de plus et les résultats seraient bien meilleurs. Ils en concluent que le

sucralfate pourrait être une solution pour le traitement des œsophagites dues à un reflux. (75)

Dans une autre étude réalisée par Simon et Mueller, ils étudient l'effet du sucralfate en comparaison de la ranitidine. Les critères d'inclusion sont équivalents à l'étude précédente. Ce sont des patients atteints d'œsophagite par reflux confirmée par endoscopie avant la mise en place du traitement. Cette étude va durer 8 semaines. Les auteurs montrent dans cette étude que l'action de la ranitidine et du sucralfate sont comparables dans le traitement d'une œsophagite par reflux. (76)

Le sucralfate pourrait être une alternative lorsque le patient présente des lésions d'œsophagite. Néanmoins son efficacité semble limitée dans le traitement du RGO, surtout en comparaison d'un traitement à base d'IPP et la prise de sucralfate est à répartir en quatre fois par jour ce qui est contraignant. Il faudrait d'autres études sur l'efficacité du sucralfate en relais d'un traitement aux IPP afin de le considérer comme une alternative sûre.

## **f. Prokinétique**

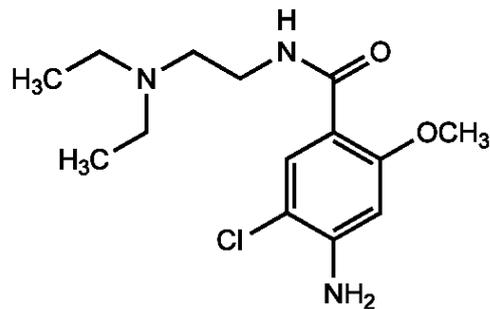
Un médicament prokinétique est un médicament qui va permettre d'augmenter le péristaltisme de l'estomac, d'accélérer la vidange gastrique et éviter la stase du bol alimentaire. Il améliore également le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage. Ces médicaments pourraient être utilisés dans certains RGO, dans la dyspepsie et dans la gastroparésie.

Il existe différents types d'agents prokinétiques :

- Les antagonistes des récepteurs dopaminergiques tels que le métoclopramide (Figure 10) ou la dompéridone.
- Les agonistes des récepteurs 5-hydroxytryptamine tels que le cisapride. Des troubles cardiaques ont conduit à son arrêt de commercialisation en 2004.
- Les agonistes des récepteurs à la motiline tels que l'érythromycine.

Le métoclopramide est la substance principalement utilisée et la plupart des études réalisées sur les prokinétiques ont été faites sur le métoclopramide.

Aux Etats-Unis, seul le métoclopramide possède une indication pour le RGO



**Figure 10 : Structure chimique du métoclopramide (77)**

Le métoclopramide est antiémétique et procinétique, c'est aussi un neuroleptique donc il en possède les effets indésirables. Il fait partie de la classe pharmacothérapeutique des stimulants de la motricité intestinale. Le métoclopramide est un benzamide, qui est un antagoniste des récepteurs à la sérotonine 5-HT et un antagoniste aux récepteurs de la dopamine D2. C'est l'action sur la dopamine qui prévient les vomissements. Le métoclopramide augmente le tonus des contractions gastriques, diminue la pression du sphincter pylorique et augmente la pression du sphincter inférieur de l'œsophage. Tous ces effets amènent à accélérer le passage du bol alimentaire vers l'intestin. Le métoclopramide est absorbé rapidement par le tube digestif, et sa biodisponibilité est de 80% environ, toutefois il existe des variabilités inter-individuelles qui peuvent être assez importantes. Il est éliminé principalement dans les urines et sa demi-vie est de 5 à 6 heures.

Les effets indésirables qui peuvent être fréquents sont : une agitation, une somnolence, des diarrhées, des maux de tête, une fatigue. Attention dans de rare cas le patient peut présenter des troubles extrapyramidaux. Ce syndrome est caractérisé par des troubles moteurs de type tremblements, une akinésie c'est-à-dire des mouvements lents et rares et une hypertonie qui se caractérise par une rigidité des membres. Ce trouble peut apparaître dès la première prise du médicament mais est souvent retrouvé lors de surdosage ou de prises répétées à de fortes doses. Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Les patients peuvent présenter un syndrome malin des neuroleptiques. Il est caractérisé par une fièvre qui survient après la prise d'un neuroleptique et il n'est pas d'origine infectieuse. Il peut être observé une confusion du patient ainsi qu'une rigidité

musculaire. Le traitement doit être arrêté le plus rapidement possible. Ces patients peuvent être parfois hospitalisés en soins intensifs à cause de la fièvre. (78)

Il existe aussi un effet indésirable tardif qui est la dyskinésie. C'est un trouble des mouvements, lié à une activité musculaire anormale. La dyskinésie peut se caractériser par des tremblements, des tics et des spasmes. Cet effet indésirable peut ne pas être réversible suivant la durée du traitement, plus le traitement est court plus les chances que la dyskinésie s'arrête sont importants. Dans une revue de 2019, Al-Saffar et al ont recoupé plusieurs études sur les effets du métoclopramide à long terme. La dyskinésie serait présente dans la cadre de traitement de plusieurs mois avec des doses de 30 mg par jour voire plus. Les auteurs expliquent que ces effets se retrouvent plutôt chez les patients âgés de sexe féminin. Des facteurs de risque tels que : les insuffisances rénales et hépatiques sont mises en avant, tout comme les traitements concomitants avec des neuroleptiques et des problèmes de mouvements anormaux préexistants. (79)

C'est pourquoi depuis 2013, l'Agence Européenne du médicament (EMA) a mis en place une recommandation afin de modifier l'utilisation du métoclopramide. Celui-ci ne doit être utilisé que pour une durée de 5 jours pour éviter les risques d'effets indésirables neurologiques tardifs. L'EMA recommande également de ne plus utiliser le métoclopramide comme traitement dans le cadre d'une gastroparésie, de la dyspepsie ou d'un RGO. (80)

Les agents procinétiques pourraient être une option théorique car ils soulageraient les symptômes d'une dyspepsie, d'un RGO ou d'une gastroparésie. Cependant les études actuelles ne mettent pas en évidence de molécules qui permettraient ces traitements. Et le métoclopramide quant à lui n'est plus utilisable dans ces indications au vu des effets indésirables.

### **g. Réducteurs transitoires de la relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage**

Le RGO est induit par une relaxation transitoire du SIO, ce qui permet au contenu gastrique de remonter dans l'œsophage. C'est l'une des causes principales du RGO.

Dans une revue de recherche de 2009, Schneider et al ont étudié cette relaxation transitoire du sphincter de l'œsophage. Les auteurs ont analysé les données de deux populations : l'une souffrant d'un RGO sans traitement en cours et l'autre qui constituait le groupe témoin. Les données ont été fournies par des manomètres et des pH-mètres qui enregistraient sur 24 heures la pression du SIO et le pH œsophagien. Les auteurs concluent que dans le groupe atteint de RGO, les relaxations du SIO sont presque deux fois plus fréquentes que dans la population témoin. Schneider et al montrent aussi qu'en réponse, il va y avoir une contraction de l'œsophage juste après cette relaxation. Pour les auteurs ce phénomène serait physiologique car il n'y a pas de différence significative de cette contraction dans les deux populations. (81)

Parmi les molécules potentiellement utilisables il y a des modulateurs des récepteurs : (82)

- Cannabinoïde
- A l'acide gamma-aminobutyrique
- Glutamate
- Muscarinique
- Opiïde
- Cholécystokinine

Dans une étude de 2009, Beaumont et al ont étudié l'effet du delta-9-tétrahydrocannabinol sur des chiens et des humains. Cette molécule est un agoniste des récepteurs au cannabinoïde CB1/CB2. Les auteurs ont montré une réduction significative des relaxations du SIO chez le chien et l'homme. Cependant chez l'homme cette réduction n'était significative que la première heure post-prandiale. Les auteurs ont noté un autre effet : il y aurait une diminution de la déglutition spontanée associée à une hyposalivation. Beaumont et al concluent en une action potentiellement intéressante des réducteurs de la relaxation du SIO, mais le delta-9-THC provoque

aussi une réduction de la pression basale du SIO qui pourrait entraîner un RGO plus facilement dans la journée. Les auteurs ont également rapporté des effets indésirables importants comme des nausées immédiates et retardés mais aussi des tachycardies, des hypotensions et des effets psychotropes. Ces vomissements sont paradoxaux car le delta-9-THC est utilisé en tant qu'antiémétique dans la prise en charge des nausées/vomissements en cancérologie. (83)

Dans la littérature, des articles mentionnent l'effet du baclofène sur les RGO. Le baclofène possède une action sur les récepteurs gamma-aminobutyrique, donc pourrait avoir une action sur la réduction de la relaxation du SIO. Dans une étude de 2019, Hung et al étudient les effets du baclofène sur la motilité œsophagienne. Ils en concluent que le baclofène augmente la pression basale du SIO et diminuerait les relaxations du SIO, ce qui réduit les reflux acides. (84) Le problème du baclofène est qu'il provoque des effets indésirables par son action centrale (sédation, vertige, troubles visuels) mais aussi une altération de la fonction cardiaque à forte dose.

Cette classe médicamenteuse semble prometteuse mais actuellement aucune molécule n'apparaît comme utilisable chez les patients. Trop d'effets indésirables centraux sont mis en évidence pour l'instant. Mais la multitude de cible potentielle permet d'espérer de trouver une alternative aux personnes souffrant de RGO sans avoir à diminuer le pH gastrique comme avec les IPP par exemple.

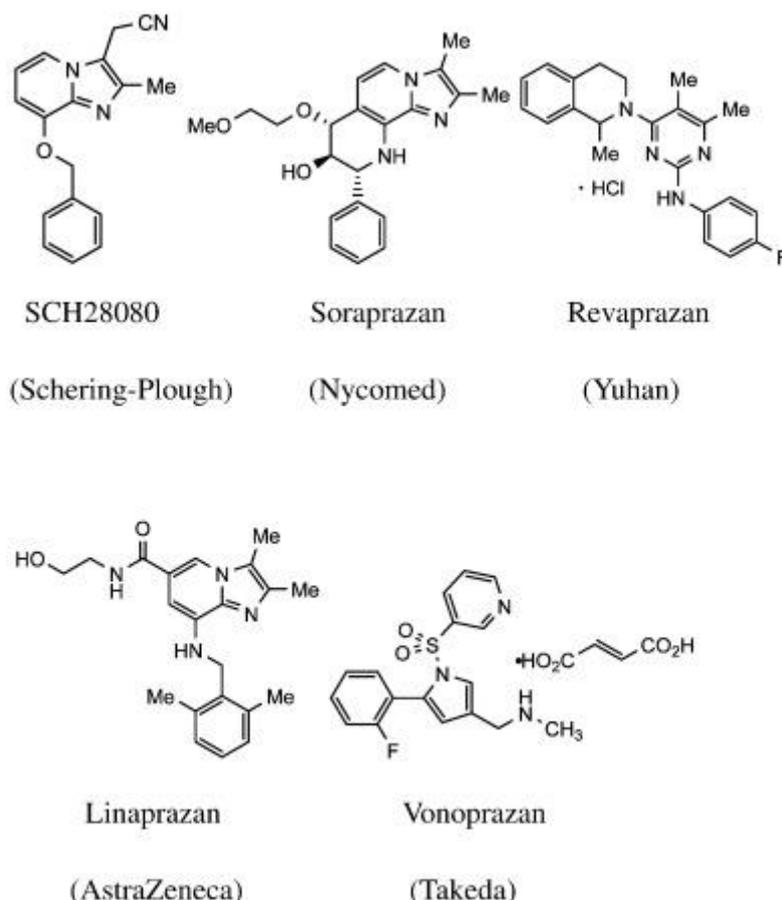
#### **h. Les bloqueurs d'acides compétitifs au potassium (P-CAB)**

La famille des P-CAB a été découverte dans les années 1980 avec comme premier médicament le SCH28080. Les études cliniques ont été vite arrêtées à cause d'une toxicité hépatique importante du SCH28080. Les P-CAB vont bloquer de manière compétitive les récepteurs au potassium ( $K^+$ ) sur la pompe à protons ce qui va entraîner un arrêt de cette pompe. Les ions  $H^+$  ne pourront plus passer dans la lumière gastrique et le pH gastrique va augmenter. Ils supprimeraient l'acidité gastrique de manière plus importante que les IPP et avec un délai d'action plus rapide. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les P-CAB peuvent inactiver toutes les pompes qu'elles soient actives ou non. *A contrario* les IPP ne peuvent inhiber ces pompes que si celles-

ci sont actives. Les P-CAB sont retrouvés principalement dans les cellules pariétales de l'estomac et leur concentration plasmatique est très faible. Ce sont des bases faibles qui sont absorbées directement par les canalicules des cellules pariétales.

Actuellement il n'existe que deux molécules commercialisées à des fins de traitement humain ; aucune autorisation de mise sur le marché n'a été autorisée en Europe ni aux Etats-Unis pour le moment. (85) (Figure 11)

- Le revaprazan : il est commercialisé en Corée du sud et en Inde
- Le vonoprazan : il est commercialisé au Japon depuis 2014
- Le soraprazan : son efficacité a été démontrée *in vitro* ainsi que chez l'animal mais aucune donnée chez l'humain n'est disponible pour le moment.
- Le linaprazan : le développement de cette molécule n'a pas abouti car les effets cliniques apportés n'étaient pas supérieurs à une prise d'ésoméprazole (86)



**Figure 11 : Structure chimique des P-CAB**

Dans une méta-analyse de 2021, Cheng et al ont recherché toutes les études qui comparaient l'action des P-CAB à celle des IPP dans le cadre de RGO. Les auteurs

ont trouvé 57 études potentielles et ils ont sélectionné 6 essais contrôlés randomisés. Ces essais sont pour la plupart faits en Asie. Chen et al montrent que le vonoprazan n'est pas moins efficace que les IPP dans le traitement du RGO, voire supérieur mais pas de manière significative. Les auteurs n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables graves et il semble que le profil de sécurité du vonoprazan soit identique à celui des IPP. Cheng et al expliquent également que d'autres essais contrôlés randomisés seraient nécessaires afin de cibler d'autres régions du monde, tout comme d'autres études avec des critères de RGO plus précis. (87)

Quant aux Etats-Unis et à l'Europe des essais cliniques de phase II et III, sont en cours ce qui pourrait espérer une AMM future. Les indications ciblées sont :

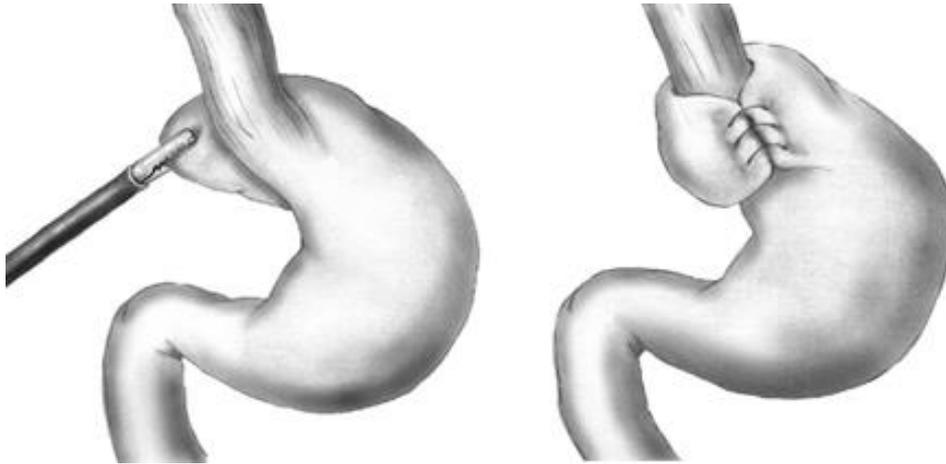
- Le traitement du RGO symptomatique non érosif,
- Le traitement de l'œsophagite érosive,
- Le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*. (88–90)

Cette classe médicamenteuse pourrait être une bonne alternative pour les patients chez qui les IPP sont peu efficaces, voire d'empêcher les patients de prendre des IPP pendant des années si les P-CAB permettent de résoudre le problème en 4 à 8 semaines. Néanmoins cela n'empêchera pas les effets indésirables au long cours si les patients prennent des P-CAB pendant plusieurs mois ou années.

## **i. La chirurgie**

La première chirurgie a été réalisée à la fin des années 1990. C'était une chirurgie réalisée par Nissen nommée fundoplicature. La fundoplicature est une technique qui consiste à prendre le fundus de l'estomac pour l'enrouler autour de l'œsophage pour « remplacer » le SIO. La fundoplicature peut être :

- Totale 360° : la fundoplicature de Nissen (Figure 12)
- Partielle antérieure : la fundoplicature de Dor
- Partielle postérieure : la fundoplicature de Toupet



**Figure 12 : Fundoplicature de Nissen**

En renforçant le SIO, le contenu gastrique ne remonte plus dans l'œsophage. Cette intervention se fait sous anesthésie générale, elle dure environ une heure et se fait le plus souvent par laparoscopie. S'il y a des complications lors de l'intervention, les chirurgiens optent alors pour une laparotomie c'est-à-dire qu'ils vont réaliser une incision large. *A contrario* la laparoscopie consiste en la réalisation de plusieurs petites ouvertures qui permettent de faire passer les outils chirurgicaux. La laparoscopie permet une meilleure récupération pour le patient avec des soins post-chirurgicaux moins importants.

Cette intervention provoque des effets indésirables fréquents comme une difficulté des patients à éructer ce qui entraîne des ballonnements gazeux, et des problèmes pour vomir.

Les indications de cette chirurgie sont :

- Les patients qui présentent une résistance aux traitements médicaux
- Les patients qui sont soulagés par les traitements médicaux mais avec récurrence à l'arrêt du traitement

D'autre part tous les patients qui peuvent être éligibles à cette chirurgie doivent avoir un RGO objectivé mal ou non contrôlé. C'est-à-dire à la suite de pH-métrie ou d'endoscopie haute. (91)

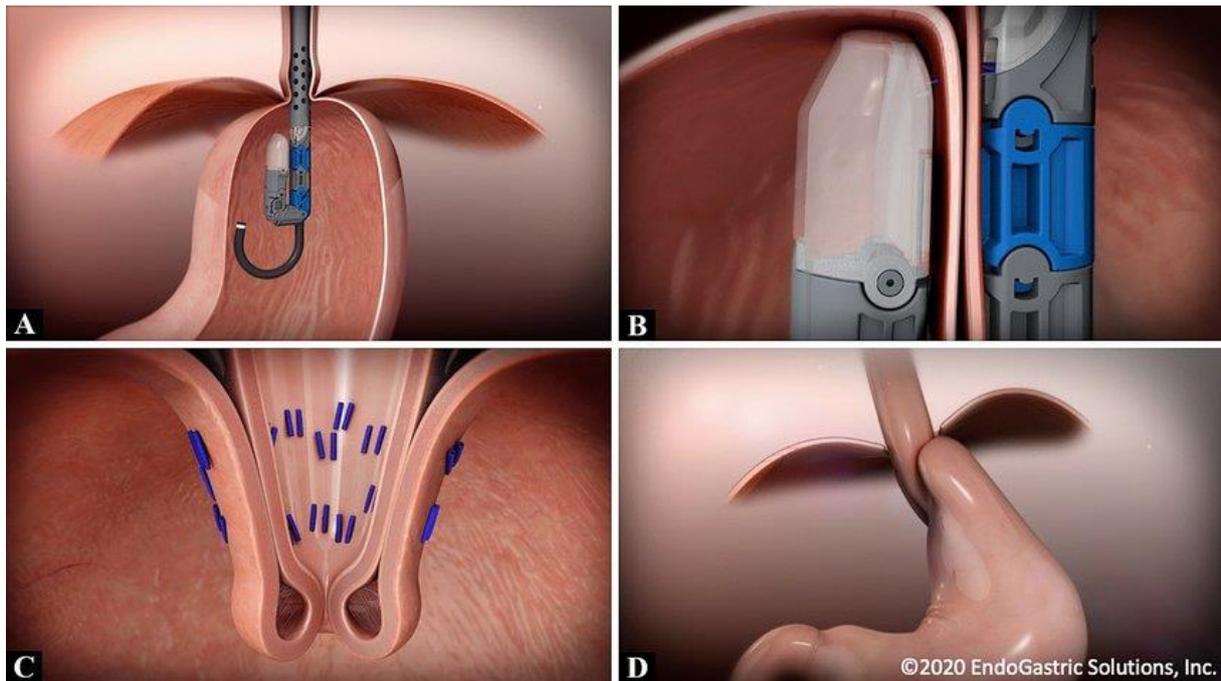
Il existe d'autres procédures moins invasives, qui sont appelées des procédures endoluminales c'est-à-dire des procédures où les chirurgiens vont passer par une voie

naturelle du corps, ici par l'œsophage. L'avantage de ces procédures est qu'il n'y pas d'effraction de la peau. On dénombre trois types de procédures différentes :

- L'utilisation de radiofréquence pour modifier les muscles lisses du SIO
- L'utilisation de biopolymères au sein de la couche musculaire du SIO
- L'utilisation des procédures de plicature interne de la liaison gastro-œsophagienne.

Néanmoins les procédures utilisant des radiofréquences et des biopolymères ont rencontré quelques problèmes dont des effets indésirables graves comme des perforations de l'œsophage. Les résultats de ces deux procédures n'étaient pas ceux escomptés, les différents laboratoires ont décidé de retirer leurs produits du marché. (92)

La fundoplicature transorale sans incision ou TIF (Transoral Incisionless Fundoplication en anglais) est la troisième procédure envisageable. Les chirurgiens utilisent le plus souvent l'appareil Esophyx® (Figure 13). C'est un dispositif qui est inséré par l'œsophage et qui va permettre de recréer une valve gastro-œsophagienne avec les tissus de l'estomac et de l'œsophage. Ce dispositif est équipé d'une « pince » qui va replier le haut de l'estomac sur l'œsophage et ensuite plusieurs attaches vont être fixées. Cette plicature va se faire sur 200 à 270° autour de l'œsophage. Cette technique permet aussi de résorber les petites hernies hiatales. Dans une étude publiée dans *Endoscopy* en 2019, Testoni et al présentent des résultats d'efficacité du TIF sur 10 ans. Le TIF avec Esophyx® permet une amélioration significative de la qualité de vie du patient. Les patients qui étaient dépendants de fortes doses d'IPP sont soulagés dans plus de 85% des cas à 2 ans de l'intervention et plus de 90% à 10 ans. Cette technique a permis de diminuer de moitié la prise d'IPP ou de la supprimer chez près de 75% des patients. Une des limites de cette étude est le petit nombre de patients inclus (51 patients) et le nombre de patients évalués après 5 ans. (93)

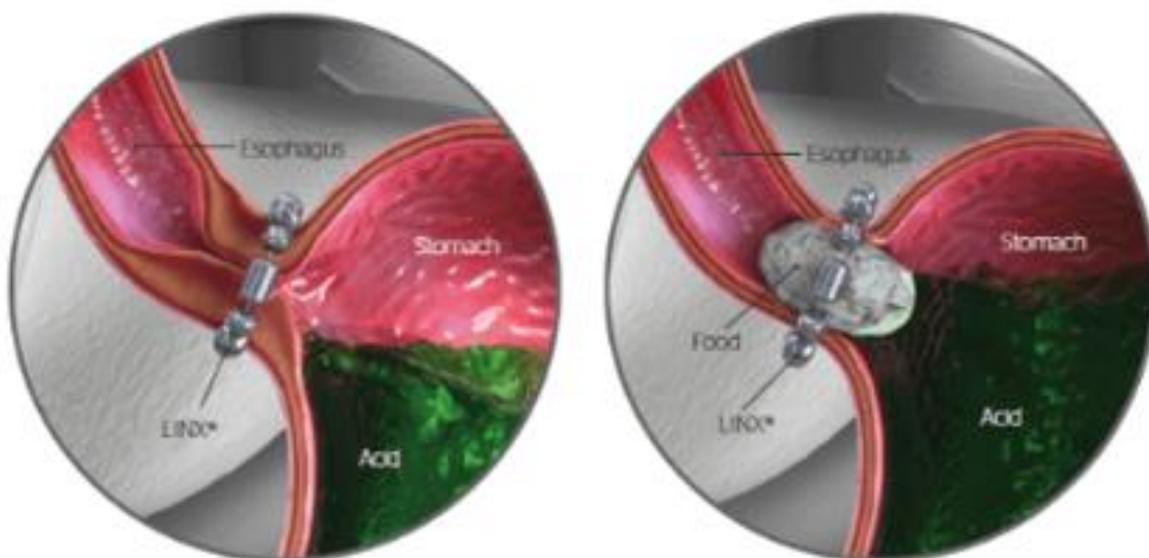


**Figure 13 : Schéma d'une TIF avec le dispositif Esophyx® Source : Endogastric Solutions, Inc**

Dans une méta-analyse de 2018, Richter et al regroupe 7 essais incluant plus de 1100 patients. Les auteurs ont étudié les effets de la fundoplicature de Nissen par rapport à une technique de TIF ou un traitement par IPP ou une procédure fictive. Richter et al montrent que la procédure de Nissen est supérieure en terme de résultats par rapport au TIF mais pas de manière significative. Quant à la qualité de vie, les patients ayant eu un TIF présentent un meilleur ressenti de qualité de vie mais de manière non significative selon les auteurs. Ils expliquent que cela peut être dû à des temps plus courts de suivis pour le TIF dans les études concernées. Pour ces deux procédures, TIF ou Nissen, leurs résultats montrent qu'elles sont meilleures que les IPP dans le cadre d'un RGO. Cependant les IPP semblent plus intéressants dans le traitement d'une œsophagite. (94) Selon les auteurs, la procédure de Nissen apparaît comme bien meilleure que les IPP au long cours pour les RGO, notamment sur 1 à 5 ans. Dans l'essai randomisé LOTUS qui portait sur la chirurgie laparoscopique anti-reflux versus un traitement à l'ésoméprazole pour le RGO chronique, Galmiche et al montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes quant à la rémission sur 5 ans. (95) Les techniques de chirurgie laparoscopique pourraient être une solution à plus long terme pour les patients souffrant de RGO. Mais il faut voir la balance bénéfique/risque pour chaque patient. Ce sont des actes chirurgicaux qui peuvent aussi entraîner des effets indésirables.

Quant à la technique de TIF, les études montrent que la durabilité peut poser des problèmes. Richter et al présentent des patients qui retournent au IPP dans les 5 ans qui suivent le traitement. La technique TIF amène des effets indésirables post-opératoires qui peuvent être plus importants comme la perforation de l'œsophage car c'est une technique très pointue. Les auteurs concluent qu'il faudrait des essais contrôlés randomisés plus poussés et plus longs. (94)

Il existe une dernière chirurgie qui pourrait être prometteuse. C'est une chirurgie endoscopique qui utilise un dispositif implantable nommée : Linx® (Figure 14). Ce dispositif est composé d'une chaîne de billes. Cette chaîne va être placée au niveau du SIO en forme de cercle. Ces billes sont dotées d'une faible force magnétique qui leur permet de rester proche les unes des autres afin d'assurer une étanchéité entre l'estomac et l'œsophage. Ces billes peuvent s'écarter rien qu'avec la force des contractions de l'œsophage après une déglutition, ce qui permet le passage du bol alimentaire de manière normale. Cette technique présente un avantage : elle évite une dissection du fundus, donc la reproductibilité entre les patients est théoriquement meilleure. (96)



**Figure 14 : Schéma du dispositif Linx® Source : Ethicon by Johnson&Johnson**

Dans une méta-analyse de 2017, Skubleny et al ont comparé la procédure utilisant le dispositif Linx® versus la procédure de Nissen. Les auteurs ont analysé la qualité de vie, la satisfaction des patients par rapport à la procédure et l'efficacité de la procédure. Ils ont retenu trois études pour les analyses dont une étude cas-témoins prospective

et deux études rétrospectives. Ces études incluaient 688 patients. Il n'y a pas de différence significative entre les deux procédures quant à la satisfaction de la procédure pour les patients et à l'utilisation supplémentaire d'IPP. Les effets indésirables post-chirurgicaux semblent identiques. L'utilisation de Linx<sup>®</sup> apparaît comme meilleure pour le patient pour conserver sa capacité d'éructer et de vomir. La sensation de ballonnements gazeux semble moins importante pour les patients mais pas de manière significative. Les auteurs notent que la dysphagie, c'est-à-dire la sensation de blocage au niveau de l'œsophage, semble plus importante avec le système Linx<sup>®</sup>. Skubleny et al concluent que Linx<sup>®</sup> peut être une alternative dans le traitement de certains RGO mais que des études sur une plus longue période sont nécessaires. (97)

En conclusion, les différentes chirurgies pourraient être une réelle alternative aux IPP à long terme mais il faut garder en tête la balance bénéfice/risque pour chaque patient car c'est une chirurgie.

## **j. Les plantes**

### **i. *Salvia miltiorrhiza***

*Salvia miltiorrhiza* ou sauge rouge ou Danshen chinois, est une plante utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise. Cette plante fait partie de la famille des Labiatae et la partie utilisée principalement est la racine. Cette plante est inscrite à la pharmacopée chinoise. Elle est utilisée pour améliorer la circulation sanguine, éliminer les calculs et les troubles intestinaux. Les molécules actives de cette plante seraient les tanshinones. Les tanshinones sont un grand groupe de molécules qui auraient une activité anti-inflammatoire, antioxydante, vasodilatatrice, antitumorale et phyto-oestrogénique. (98)

Dans un article publié dans *Molecules* en 2015, Tsai et al ont étudié l'action de la plante *Salvia miltiorrhiza* sur le SIO. Cette étude a été réalisée sur un modèle de SIO de rat *ex vivo*. Les auteurs montrent que le *Salvia miltiorrhiza* induit une augmentation de la contraction du SIO, ils montrent également que cet effet est réversible à l'arrêt du traitement. Tsai et al n'arrivent pas à déterminer le mécanisme d'action exact mais

pour les auteurs le mécanisme serait dû à l'augmentation de la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  extracellulaire. (99)

Théoriquement cette plante pourrait être utilisée dans le traitement des patients souffrant de RGO chronique ou réfractaire aux IPP mais les études ne sont pas complètes. Il faudrait d'autres études voir des essais contrôlés randomisés afin d'établir une efficacité et une sécurité de cette plante dans le cadre d'un RGO.

## ii. *Myrtus communis*

*Myrtus communis* est une plante de la famille des Myrtaceae, elle est présente principalement au niveau méditerranéen. C'est une plante qui est retrouvée dans le traitement des troubles musculaires et des fractures chez les latins. Puis plus tard les persans l'ont utilisée pour le traitement des affections pulmonaires. (100)

Dans un essai contrôlé randomisé en double aveugle, Zohalinezhad et al ont étudié l'effet d'un extrait aqueux de *Myrtus communis* versus l'oméprazole dans le RGO. Les auteurs ont inclus 45 patients adultes répartis en 3 groupes. Le premier groupe est traité avec l'extrait de plante, le deuxième avec de l'oméprazole et le troisième avec les deux. Les résultats de cet essai montrent que le traitement à base d'extrait de *Myrtus communis* pourrait réduire les symptômes de RGO mais pas de manière significative. Selon les auteurs cela pourrait être dû à un trop petit échantillon ou à l'absence de groupe témoin. Zohalinezhad et al concluent que l'extrait de plante a été efficace sur le groupe mais qu'il faudrait d'autres études plus approfondies. (101)

## iii. *Aloe vera*

L'*Aloe vera* est une espèce d'aloès, aussi appelé Aloès Barbades. C'est une plante succulente qui stocke l'eau à l'intérieur de ses feuilles. On utilise la feuille pour récupérer le gel qui se trouve à l'intérieur. Ce gel est composé principalement de polysaccharides, on retrouve également des vitamines, des enzymes, des minéraux, des acides gras et des hormones comme l'auxine ou la gibbérelline qui des hormones régulatrices de croissance. Ce gel peut être séché afin d'obtenir de la sève qui est

utilisée comme traitement laxatif. Ce gel aurait des propriétés anti-inflammatoire, cicatrisante, analgésique et antioxydante.

- L'action anti-inflammatoire : le gel d'*Aloe vera* contient des salicylates et de l'acide arachidonique qui vont inhiber les cyclooxygénases et bloquer la sécrétion d'histamine.
- L'action cicatrisante : le gel d'*Aloe vera* contient des polysaccharides et des hormones de croissance. Cela va stimuler la régénération cellulaire et améliorer la cicatrisation.
- L'action antioxydante : le gel d'*Aloe vera* contient des vitamines dont les vitamines A, C et E qui ont des propriétés antioxydantes et qui vont éviter la formation de radicaux libres.

Les principaux effets indésirables qui peuvent être retrouvés avec l'utilisation *per os* de gel d'*Aloe vera* sont des crampes et des douleurs intestinales ou des diarrhées. A noter que lors de l'utilisation par voie cutanée, il peut y avoir des rougeurs, démangeaisons voire des réactions allergiques. (102)

Dans un article publié en 2015, Panahi et al ont réalisé un essai contrôlé randomisé afin de déterminer l'efficacité d'un traitement par sirop d'*Aloe vera* par rapport à un traitement d'oméprazole ou de ranitidine. Le sirop d'*Aloe vera* a été standardisé par un laboratoire pharmaceutique, sa composition va être de 5 mg de polysaccharides par ml de sirop. Cet essai regroupe 79 patients répartis en trois groupes :

- Le premier groupe va avoir un traitement à base d'*Aloe vera*, 10 ml de sirop une fois par jour
- Le deuxième groupe va avoir un traitement à base d'oméprazole 20 mg une fois par jour
- Le troisième groupe va avoir un traitement à base de ranitidine 150 mg une fois le matin à jeun et une fois le soir 30 minutes avant l'heure du coucher.

Les trois groupes vont réaliser cet essai durant 4 semaines. Les auteurs vont étudier l'efficacité du traitement grâce à l'amélioration des symptômes du RGO. Leurs résultats montrent que l'*Aloe vera* en sirop a une efficacité comparable aux traitements par oméprazole et ranitidine dans les principaux symptômes du RGO. Panahi et al concluent que l'*Aloe vera* peut être une solution au traitement des RGO mais il faudrait

des études plus poussées pour savoir si ce traitement empêche les complications de RGO chronique comme l'œsophagite érosive ou le carcinome. Les auteurs rappellent que l'*Aloe vera* a un profil de sécurité satisfaisant du fait de son utilisation depuis des années sans effets indésirables graves.(103)

#### iv. ***Glycyrrhiza glabra***

*Glycyrrhiza glabra* ou réglisse est une plante herbacée de la famille des Fabaceae. Elle pousse dans les régions méditerranéennes. La partie de plante utilisée est la racine ainsi que les rhizomes. Celle-ci est utilisée depuis l'époque égyptienne et romaine, plus récemment elle fait partie de la médecine chinoise comme rajeunissant. La réglisse est composée :

- De glycyrrhizine : c'est une saponine contenue dans les racines à une concentration de près de 10%
- Des flavonoïdes qui vont donner la couleur jaune à la partie interne de la racine
- Des phénols (104,105)

La glycyrrhizine va être transformée en : acide glycyrrhétique. Cet acide posséderait une action anti-inflammatoire, antiulcéreuse, spasmolytique et expectorante. La pharmacopée requiert une composition de 4% minimum d'acide glycyrrhétique dans la racine. Certaines études montrent même des effets antiviraux et antibactériens par inhibition de leur croissance. (106)

L'utilisation de la réglisse peut entraîner des effets indésirables lorsqu'elle est utilisée à de fortes doses. Le patient peut présenter des hyperkaliémies et une augmentation de la pression cardiaque. Donc cette plante n'est pas recommandée chez les patients souffrant de problèmes rénaux ou cardiaques. La glycyrrhizine mime les effets des œstrogènes avec une action abortive, donc contre-indication chez la femme enceinte. (105)

Dans une étude réalisée en 2015 par Jalilzadeh-Amin et al, les auteurs analysent les propriétés antiulcéreuses chez la souris. Ils réalisent un extrait hydroalcoolique de réglisse et le mettent en présence d'un modèle d'ulcère gastrique. Jalilzadeh-Amin et al montrent bien un effet antiulcéreux de cette plante, qui serait dû à une augmentation

de la défense de la muqueuse grâce à l'action antioxydante et anti-inflammatoire. L'action de la réglisse est dose-dépendante. Les auteurs montrent que le pouvoir antiulcéreux de la réglisse est comparable à celui de la cimétidine. (107)

En conclusion, *Glycyrrhiza glabra* est une plante riche en actions pharmacologiques potentielles. Son utilisation semble sûre et n'entraîne que peu d'effets indésirables. Néanmoins il faut faire attention aux interactions possibles. Il faudrait d'autres études ou essais randomisés afin de déterminer un dosage pour une prise optimale chez l'être humain dans le cadre d'un traitement contre l'ulcère.

### **k. Les probiotiques**

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants, incluant des levures ou des bactéries. Lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, les probiotiques exercent des effets positifs sur la santé de son hôte. A ne pas confondre avec les prébiotiques qui sont des nutriments qui vont sélectionner certaines souches bactériennes de notre flore. Le but des probiotiques est de remplacer les souches pathogènes. Le mécanisme d'action principal est de se fixer à la paroi épithéliale et de coloniser le milieu. Les probiotiques se présentent le plus souvent sous forme de comprimés, gélules ou sachets. Ce sont des formes galéniques qui permettent de résister au suc gastrique car les probiotiques sont fragiles et seraient détruits par l'acide chlorhydrique contenu dans l'estomac.

Les principales souches utilisées sont :

- Bactéries :
  - o *Lactobacillus*
  - o *Bifidobactérium*
- Levures :
  - o *Saccharomyces*

Chaque souche a une action bien spécifique sur une pathologie, les probiotiques ne sont pas interchangeables. Les principales pathologies concernées sont :

- Diarrhée chez les enfants (souvent à rotavirus)

- Diarrhée du voyageur
- Diarrhée post traitement antibiotique
- Côlon irritable ou maladie de Crohn
- Infection à *Helicobacter pylori*
- Infection urinaire, candidose ou vaginose
- Infection des voies respiratoires
- Allergie
- Stimulation de l'immunité

Différents mécanismes potentiels seraient responsables de leur action. Les probiotiques modifient le pH intestinal et donc empêchent la prolifération bactérienne pathogène. D'autre part les probiotiques produiraient des composés tel que le peroxyde d'hydrogène qui est toxique pour les agents pathogènes. Pour le traitement des infections urinaires le mécanisme d'action serait une compétition de l'adhésion des bactéries sur la surface épithéliale ce qui empêche l'agent pathogène de s'y fixer et il est ainsi éliminé par voie naturelle. Cependant les articles sont nombreux mais contradictoires quant à l'efficacité des probiotiques.

Les probiotiques sont le plus souvent bien tolérés et leur profil d'effets indésirables est faible. Néanmoins on peut retrouver des effets indésirables tels que des ballonnements ou des flatulences. Les probiotiques présentent également un risque théorique de bactériémie ou de fongémie. Cela semble très rare et peu documenté dans la littérature mais il faut faire attention aux patients possédant une chambre implantable ou des cathéters, ou aux patients sous traitements immunosuppresseurs. Pour une prise optimale des probiotiques, associés aux antibiotiques, un écart d'au moins 2 heures doit être respecté entre les deux prises, afin que les probiotiques ne soient pas détruits. (108)

Dans une revue systématique publiée en 2020, Cheng et Ouwehand analysent l'impact des probiotiques sur les symptômes de RGO tels que : les brûlures d'estomac, les régurgitations ou encore la dyspepsie. Les auteurs sélectionnent 12 articles qui comprennent 14 comparaisons et plus de 950 patients. Ce sont toutes des études prospectives. Près de 80% des études montrent une amélioration des symptômes du RGO mais les auteurs rappellent que les groupes sont trop hétérogènes ce qui ne permet pas d'effectuer une méta-analyse. (109)

Les souches de probiotiques qui pourraient avoir un effet sur le RGO sont :

- *Lactobacillus johnsonii* n°1088, cette souche a montré une réduction de la production d'acide gastrique dans un modèle animal. Le mécanisme mis en évidence serait une diminution de la stimulation de la gastrine. (110)
- *Bifidobacterium bifidum* YIT10347, cette souche a montré qu'elle a la capacité d'adhérer à la paroi de l'estomac et de favoriser la production de mucine ce qui va protéger la muqueuse. (111)
- *Lactobacillus gasseri* LG21, cette souche augmente la concentration de pepsinogène ce qui engendre une digestion plus rapide du bol alimentaire et une accélération de la vidange gastrique. (112)

Les probiotiques restent prometteurs pour le traitement du RGO chez l'adulte. Néanmoins il faudrait des études randomisées en double aveugle et contrôlées par un groupe placebo pour affirmer l'efficacité.

## **I. La thérapie psychologique**

Le stress a été décrit la première fois par le docteur H. Selye comme une réponse physiologique de l'organisme aux agressions dans les années 1920. Selon H. Selye, le patient passe par trois stades :

- La phase d'alarme qui permet de rassembler les forces de défense.
- La phase de résistance, le patient s'adapte aux facteurs de stress.
- La phase d'épuisement, les défenses du patient sont épuisées.

Selon Konturek et al, le stress chronique a une action sur la physiologie intestinale :

- Modifie la motilité gastro-intestinale
- Modifie la sécrétion gastro-intestinale
- Diminution la régénération de la muqueuse
- Augmente la perméabilité de la muqueuse
- Produits des effets délétères sur le microbiote

Pour Konturek et al, le stress est un facteur pouvant conduire à favoriser un RGO, des ulcères, des maladies inflammatoires de l'intestin, des troubles du côlon irritable. Selon les auteurs, le stress n'augmente pas la quantité du reflux mais augmente la sensibilité du patient à ce reflux. Ils expliquent qu'une des causes potentielles serait que le stress modifie l'axe cerveau-intestin et que cela modulerait l'activité de certains neuropeptides. Ces neuropeptides entraînent normalement la protection de la muqueuse gastrique. (113)

Dans un article publié en 2015, Riehl et al présentent le rôle d'un psychologue de la santé dans un centre spécialisé dans la prise en charge des patients atteints de troubles de l'œsophage. Les patients sont encadrés par des gastro-entérologues qui vont les soumettre à une batterie de tests : endoscopie, manométrie, pHmétrie. Les patients ont la possibilité de consulter un psychologue afin d'établir un bilan de stress. La plupart des patients étaient volontaires. Les psychologues proposent deux types de procédures de base :

- Psychoéducation : c'est-à-dire une explication des facteurs de stress et l'impact sur l'exacerbation des symptômes, comme dans l'hypersensibilité de l'œsophage.
- Modification de l'excitation : méthode de relaxation qui passe par la respiration diaphragmatique. Cette méthode permet de diminuer l'excitation du corps.

Dans la plupart des cas, ces deux méthodes suffisaient pour réduire en partie les symptômes et améliorer la qualité de vie des patients. Pour les patients nécessitant plus d'attention, les psychologues ont proposé de l'hypnose ou une thérapie cognitivo-comportementale. (114)

Une autre étude réalisée par Riehl et al, essaie d'établir des critères de faisabilité de l'hypnose dans l'aide au traitement des troubles de l'œsophage. Les auteurs expliquent que l'hypersensibilité de l'œsophage peut être provoquée par une hypervigilance du patient. C'est-à-dire que le patient est trop à l'écoute de son corps, et qu'il attend les symptômes. Riehl et al rappellent que l'hypnothérapie a montré son efficacité dans la gestion de la douleur, donc cette méthode peut être indiquée dans les troubles de l'œsophage. Les auteurs ont réalisé une étude pilote, et lors de cette étude ils ont montré une diminution des symptômes chez les patients. (115)

D'autres études montrent que les patients atteints de RGO sont significativement plus sujets à des comorbidités psychologiques. (116) Certaines montrent que les symptômes de reflux entraînent une augmentation des troubles psychologiques tels que : dépression, anxiété, troubles du sommeil, surtout chez les patients non-répondeurs au traitement par IPP. (117)

La thérapie psychologique peut être une aide intéressante chez certains patients notamment lorsque les patients sont non-répondeurs ou présentent une hypersensibilité. D'autres études sont nécessaires pour établir un lien causal dans ces thérapies.

## **VI. Conclusion :**

Les IPP restent le traitement de première intention dans de nombreuses pathologies gastriques hautes. Leur profil de sécurité d'utilisation est très bon avec une bonne tolérance et peu d'effets indésirables immédiats et une amélioration de la qualité de vie pour la plupart des patients. Néanmoins leur utilisation apparaît comme démesurée et trop importante. Les indications et/ou la durée de traitement ne sont pas toujours respectées.

Un automatisme de prescription et de prise de traitement entraîne des utilisations pendant de longues années. Comme le montre cette thèse, il peut en découler de nombreux effets indésirables notamment chez les personnes âgées.

Cette thèse a montré que des alternatives existent. Elles ne sont pas toutes applicables en France, de part des AMM non disponibles, ni applicables pour tous les types de patients mais pourrait pallier la surutilisation des IPP notamment chez les patients présentant des symptômes de RGO sans complications ni lésions existantes.

Evidemment ces alternatives doivent être proposées en accord avec le médecin prescripteur, tout en conservant une balance bénéfice/risque favorable au patient. De nombreuses études et recherches sont en cours afin d'établir la sécurité d'autres alternatives, ce qui ouvre la porte sur des potentiels changements de traitement pour les pathologies gastriques hautes dans les années à venir.

## Bibliographie :

1. Société Française des Infirmier(e)s Anesthésistes. Anatomie du système digestif [Internet]. [cité 28 déc 2019]. Disponible sur: <https://sofia.medicalistes.fr/spip/>
2. SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie). Les fondamentaux de la pathologie digestive (Chapitre 2) [Internet]. 2014 [cité 28 déc 2019]. Disponible sur: [https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-2\\_fondamentaux-pathologie-digestive\\_octobre-2014.pdf](https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-2_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf)
3. Bado A, Sobhani I. Physiologie de la sécrétion gastrique. EMC - Gastro-Entérologie. 27 sept 2011;(article 9-000-C-10).
4. Heda R, Tombazzi CR. Physiology, Pepsin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
5. Dolisi G. schéma de la pompe à proton [Internet]. bio-top.net. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.bio-top.net/Schemas/pompe\\_protons.gif](https://www.bio-top.net/Schemas/pompe_protons.gif)
6. Guibourdenche J. Somatostatine. EMC - Biol Médicale. 24 déc 2014;Article 90-10-0860-A.
7. Boekema PJ, Samsom M, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. Coffee and gastrointestinal function: facts and fiction. A review. Scand J Gastroenterol Suppl. 1999;230:35-9.
8. Lewin MJ, Bado A, Cherifi Y, Reyl-Desmars F. The gastric H3 receptor: a review. Yale J Biol Med. 1992;65(6):607-23.
9. Clarrett DM, Hachem C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). Mo Med. 2018;115(3):214-8.
10. Azer SA, Reddivari AKR. Reflux Esophagitis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
11. Bujanda DE, Hachem C. Barrett's Esophagus. Mo Med. 2018;115(3):211-3.

12. Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease. *Am Fam Physician*. 1 oct 2007;76(7):1005-12.
13. Yu HX, Han CS, Xue JR, Han ZF, Xin H. Esophageal hiatal hernia: risk, diagnosis and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. avr 2018;12(4):319-29.
14. Camilleri M, Chedid V, Ford AC, Haruma K, Horowitz M, Jones KL, et al. Gastroparesis. *Nat Rev Dis Primer*. 1 nov 2018;4(1):41.
15. Enck P, Azpiroz F, Boeckxstaens G, Elsenbruch S, Feinle-Bisset C, Holtmann G, et al. Functional dyspepsia. *Nat Rev Dis Primer*. 3 nov 2017;3:17081.
16. Zhou Q, Yan XF, Zhang ZM, Pan WS, Zeng S. Rational prescription of drugs within similar therapeutic or structural class for gastrointestinal disease treatment: Drug metabolism and its related interactions. *World J Gastroenterol*. 14 nov 2007;13(42):5618-28.
17. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Utilisation des Inhibiteurs de la Pompe à Proton (IPP) étude observationnelle à partir des données du SNDS France 2015 [Internet]. 2018 déc [cité 12 janv 2020]. Disponible sur:  
[https://www.anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/original/application/cd53a115d61537a049f16954c021313c.pdf](https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/cd53a115d61537a049f16954c021313c.pdf)
18. HAS (Haute Autorité de Santé). Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation [Internet]. 2009 janv [cité 7 mai 2020]. Disponible sur:  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire\\_ipp\\_2009-04-27\\_14-15-18\\_458.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf)
19. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). RCP Mopral 10mg (oméprazole). 22 juin 2017 [cité 12 janv 2020]; Disponible sur:  
<http://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69606819&typedoc=R&ref=R0299769.htm>

20. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). RCP Inipomp 20mg (pantoprazole). 13 sept 2019 [cité 12 janv 2020]; Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65220275&typedoc=R&ref=R0342992.htm>
21. Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, Shakir S. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. *Br J Clin Pharmacol.* oct 2000;50(4):366-72.
22. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). RCP Inexium 20mg (ésoméprazole). 6 août 2018 [cité 12 janv 2020]; Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64578892&typedoc=R&ref=R0324432.htm>
23. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). RCP Lanzor 30mg (lansoprazole). 21 nov 2018 [cité 12 janv 2020]; Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68143802&typedoc=R&ref=R0329002.htm>
24. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). RCP Pariet 20mg (rabéprazole). 22 mars 2019 [cité 12 janv 2020]; Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62909137&typedoc=R&ref=R0333642.htm>
25. Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, Eide I, Syversen U, Sandvik AK. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut.* 1 nov 1996;39(5):649-53.
26. Prewett EJ, Hudson M, Nwokolo CU, Sawyerr AM, Pounder RE. Nocturnal intragastric acidity during and after a period of dosing with either ranitidine or omeprazole. *Gastroenterology.* 1991;100(4):873-7.

27. Rochoy M, Dubois S, Glantenet R, Gautier S, Lambert M. Le rebond d'acidité gastrique après arrêt d'un inhibiteur de la pompe à protons : revue narrative de littérature. *Therapies*. 2018;73(3):237-46.
28. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 26 oct 2006;355(17):1834-6.
29. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, Edmonds PJ, Ungprasert P, et al. Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail*. août 2015;37(7):1237-41.
30. Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. The Association between the Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Hypomagnesemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 13 nov 2014;9(11).
31. Liao S, Gan L, Mei Z. Does the use of proton pump inhibitors increase the risk of hypomagnesemia. *Medicine (Baltimore)*. 15 mars 2019;98(13).
32. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia. *Medicine (Baltimore)*. 1 nov 2019;98(44).
33. Famularo G. A Relationship Between Proton Pump Inhibitors and Hypomagnesemia? *Mayo Clin Proc*. oct 2018;93(10):1530.
34. Bahtiri E, Islami H, Hoxha R, Gashi A, Thaçi K, Karakulak Ç, et al. Proton pump inhibitor use for 12 months is not associated with changes in serum magnesium levels: a prospective open label comparative study. *Turk J Gastroenterol Off J Turk Soc Gastroenterol*. mars 2017;28(2):104-9.
35. Chowdhry M, Shah K, Kemper S, Zekan D, Carter W, McJunkin B. Proton pump inhibitors not associated with hypomagnesemia, regardless of dose or concomitant diuretic use. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(10):1717-21.
36. Wongdee K, Chanpaisaeng K, Teerapornpuntakit J, Charoenphandhu N. Intestinal Calcium Absorption. *Compr Physiol*. 31 mai 2021;11(3):2047-73.

37. Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY. Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk: A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved. *Int J Environ Res Public Health*. 5 mai 2019;16(9).
38. Biosse-Duplan M, Baroukh B, Dy M, de Vernejoul MC, Saffar JL. Histamine promotes osteoclastogenesis through the differential expression of histamine receptors on osteoclasts and osteoblasts. *Am J Pathol*. avr 2009;174(4):1426-34.
39. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care*. juin 2008;35(2):215-37, v-vi.
40. Omedit centre Val de Loire. Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et de innovations thérapeutiques [Internet]. 2007 [cité 15 janv 2021]. Disponible sur: [http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2953/5062/5081.pdf](http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/5081.pdf)
41. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 11 déc 2013;310(22):2435-42.
42. Miller JW. Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. *Adv Nutr*. juill 2018;9(4):511S-518S.
43. Jacobs A, Miles PM. Role of gastric secretion in iron absorption. *Gut*. mars 1969;10(3):226-9.
44. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. *Gastroenterology*. 2017;152(4):821-829.e1.
45. Sharma N, Chau WY, Dobruskin L. Effect of long-term proton pump inhibitor therapy on hemoglobin and serum iron levels after sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. oct 2019;15(10):1682-9.
46. Hamano H, Niimura T, Horinouchi Y, Zamami Y, Takechi K, Goda M, et al. Proton pump inhibitors block iron absorption through direct regulation of hepcidin via the aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway. *Toxicol Lett*. janv 2020;318:86-91.

47. Handa P, Kowdley KV. A Proton Pump Inhibitor a Day Keeps the Iron Away. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* janv 2016;14(1):153-5.
48. Caillard S, Moulin B. Néphropathie interstitielle immuno-allergique. *Réanimation.* 1 juin 2003;12(4):306-12.
49. HAS (Haute Autorité de Santé). *guide\_parcours\_de\_soins\_mrc\_web.pdf* [Internet]. 2012 févr [cité 17 févr 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide\\_parcours\\_de\\_soins\\_mrc\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_mrc_web.pdf)
50. Hart E, Dunn TE, Feuerstein S, Jacobs DM. Proton pump inhibitors and risk of acute and chronic kidney disease: a retrospective cohort study. *Pharmacotherapy.* avr 2019;39(4):443-53.
51. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Koyratkoson K, Chaisai C, Noppakun K, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1 févr 2018;33(2):331-42.
52. Nguyen PA, Islam M, Galvin CJ, Chang CC, An SY, Yang HC, et al. Meta-analysis of proton pump inhibitors induced risk of community-acquired pneumonia. *Int J Qual Health Care.* 17 juin 2020;32(5):292-9.
53. Williams C, McColl KEL. Review article: proton pump inhibitors and bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 janv 2006;23(1):3-10.
54. Laheij RJF, Sturkenboom MCJM, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BHC, Jansen JBMJ. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA.* 27 oct 2004;292(16):1955-60.
55. Barbut F, Beaugerie L, Petit JC. « Clostridium difficile » et pathologie digestive. *EMC Mal Infect.* 19 mai 2008;1-11([8-038-H-20]).
56. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 21 sept 2017;23(35):6500-15.

57. Seto CT, Jeraldo P, Orenstein R, Chia N, DiBaise JK. Prolonged use of a proton pump inhibitor reduces microbial diversity: implications for *Clostridium difficile* susceptibility. *Microbiome*. 2014;2:42.
58. HAS (Haute Autorité de Santé). Guide-ALD cancer de l'estomac. 2011 sept p. 47.
59. Kim GH. Proton Pump Inhibitor-Related Gastric Mucosal Changes. *Gut Liver*. 15 sept 2021;15(5):646-52.
60. Joo MK, Park JJ, Chun HJ. Proton pump inhibitor: The dual role in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 7 mai 2019;25(17):2058-70.
61. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, Wit NJ de, Stehouwer CDA. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1 déc 2016;14(12):1706-1719.e5.
62. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol*. avr 2016;73(4):410-6.
63. Li M, Luo Z, Yu S, Tang Z. Proton pump inhibitor use and risk of dementia. *Medicine (Baltimore)*. 15 févr 2019;98(7):e14422.
64. HAS (Haute Autorité de Santé). Rapport d'évaluation des inhibiteurs de la pompe à protons (spécialités et génériques) [Internet]. 2020 nov [cité 12 mai 2022] p. 163. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport\\_reevaluation\\_ipp\\_avisdef\\_cteval493.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf)
65. Thompson W, Farrell B. Deprescribing: what is it and what does the evidence tell us? *Can J Hosp Pharm*. mai 2013;66(3):201-2.
66. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med*. 8 mai 2006;166(9):965-71.
67. Sethi S, Richter JE. Diet and gastroesophageal reflux disease: role in pathogenesis and management. *Curr Opin Gastroenterol*. mars 2017;33(2):107-11.

68. Mone I, Kraja B, Bregu A, Duraj V, Sadiku E, Hyska J, et al. Adherence to a predominantly Mediterranean diet decreases the risk of gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study in a South Eastern European population. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. oct 2016;29(7):794-800.
69. Maton PN, Burton ME. Antacids revisited: a review of their clinical pharmacology and recommended therapeutic use. *Drugs*. juin 1999;57(6):855-70.
70. Leiman DA, Riff BP, Morgan S, Metz DC, Falk GW, French B, et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 1 mai 2017;30(5):1-9.
71. Song WJ, Kim MH, Lee SM, Kwon YE, Kim SH, Cho SH, et al. Two cases of h(2)-receptor antagonist hypersensitivity and cross-reactivity. *Allergy Asthma Immunol Res*. avr 2011;3(2):128-31.
72. AZANTAC et génériques : les alternatives à la ranitidine en fonction des indications [Internet]. VIDAL. [cité 5 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/24004-azantac-et-generiques-les-alternatives-a-la-ranitidine-en-fonction-des-indications.html>
73. Sabesin SM. Safety issues relating to long-term treatment with histamine H2-receptor antagonists. *Aliment Pharmacol Ther*. 1993;7 Suppl 2:35-40.
74. Sucralfate : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 5 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/sucralfate-3372.html>
75. Laitinen S, Ståhlberg M, Kairaluoma MI, Kiviniemi H, Pääkkönen M, Lahtinen J, et al. Sucralfate and alginate/antacid in reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol*. mars 1985;20(2):229-32.
76. Simon B, Mueller P. Comparison of the effect of sucralfate and ranitidine in reflux esophagitis. *Am J Med*. 28 sept 1987;83(3B):43-7.
77. Métopropramide — acadpharm [Internet]. [cité 7 mai 2022]. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/M%C3%A9topropramide>

78. PRIMPERAN 10 mg cp séc - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 7 mai 2022]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/medicament/primperan\\_10\\_mg\\_cp\\_sec-13719.html#pharmacodynamie](https://evidal.vidal.fr/medicament/primperan_10_mg_cp_sec-13719.html#pharmacodynamie)
79. Al-Saffar A, Lennernäs H, Hellström PM. Gastroparesis, metoclopramide, and tardive dyskinesia: Risk revisited. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* nov 2019;31(11):e13617.
80. EMA (European Medicines Agency). Metoclopramide-containing medicines [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 7 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/metoclopramide-containing-medicines>
81. Schneider JH, Küper MA, Königsrainer A, Brücher BLDM. Transient lower esophageal sphincter relaxation and esophageal motor response. *J Surg Res.* avr 2010;159(2):714-9.
82. Rohof WO, Aronica E, Beaumont H, Troost D, Boeckxstaens GE. Localization of mGluR5, GABAB, GABAA, and cannabinoid receptors on the vago-vagal reflex pathway responsible for transient lower esophageal sphincter relaxation in humans: an immunohistochemical study. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* avr 2012;24(4):383-e173.
83. Beaumont H, Jensen J, Carlsson A, Ruth M, Lehmann A, Boeckxstaens G. Effect of delta9-tetrahydrocannabinol, a cannabinoid receptor agonist, on the triggering of transient lower oesophageal sphincter relaxations in dogs and humans. *Br J Pharmacol.* janv 2009;156(1):153-62.
84. Hung JS, Yi CH, Liu TT, Lei WY, Wong MW, Chen CL. Effects of GABA-B agonist baclofen on esophageal motility: Studies using high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* déc 2019;31(12):e13716.
85. Inatomi N, Matsukawa J, Sakurai Y, Otake K. Potassium-competitive acid blockers: Advanced therapeutic option for acid-related diseases. *Pharmacol Ther.* déc 2016;168:12-22.
86. Maradey-Romero C, Fass R. New and future drug development for gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil.* janv 2014;20(1):6-16.

87. Cheng Y, Liu J, Tan X, Dai Y, Xie C, Li X, et al. Direct Comparison of the Efficacy and Safety of Vonoprazan Versus Proton-Pump Inhibitors for Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* janv 2021;66(1):19-28.
88. Phathom Pharmaceuticals, Inc. A Phase 3 Randomized Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Open-Label Dual Therapy With Oral Vonoprazan 20 mg or Double-Blind Triple Therapy With Oral Vonoprazan 20 mg Compared to Double-Blind Triple Therapy With Oral Lansoprazole 30 mg Daily in Patients With Helicobacter Pylori Infection [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 mars [cité 9 mai 2022]. Report No.: study/NCT04167670. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04167670>
89. Phathom Pharmaceuticals, Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Two Phase, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vonoprazan 20 mg Compared to Lansoprazole 30 mg for Healing in Patients With Erosive Esophagitis and to Evaluate the Efficacy and Safety of Vonoprazan (10 mg and 20 mg) Compared to Lansoprazole 15 mg for the Maintenance of Healing in Patients With Healed Erosive Esophagitis [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 sept [cité 9 mai 2022]. Report No.: NCT04124926. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04124926>
90. Phathom Pharmaceuticals, Inc. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vonoprazan 10 mg, 20 mg, and 40 mg Compared to Placebo for Relief of Episodic Heartburn in Subjects With Symptomatic Non-Erosive Gastroesophageal Reflux Disease [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 déc [cité 9 mai 2022]. Report No.: NCT04799158. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04799158>
91. Hauters P, Bertrand C, Legrand M, Vyve E van, Closset J. Traitement chirurgical du reflux gastroœsophagien de l'adulte. *EMC-Tech Chir.* sept 2014;Appareil digestif(40-188).
92. Cadière GB, Rajan A, Rqibate M, Germy O, Dapri G, Himpens J, et al. Endoluminal fundoplication (ELF)--evolution of EsophyX, a new surgical device for transoral surgery. *Minim Invasive Ther Allied Technol MITAT Off J Soc Minim Invasive Ther.* 2006;15(6):348-55.

93. Testoni PA, Testoni S, Distefano G, Mazzoleni G, Fanti L, Passaretti S. Transoral incisionless fundoplication with EsophyX for gastroesophageal reflux disease: clinical efficacy is maintained up to 10 years. *Endosc Int Open*. mai 2019;7(5):E647-54.
94. Richter JE, Kumar A, Lipka S, Miladinovic B, Velanovich V. Efficacy of Laparoscopic Nissen Fundoplication vs Transoral Incisionless Fundoplication or Proton Pump Inhibitors in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Gastroenterology*. avr 2018;154(5):1298-1308.e7.
95. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Eklund S, et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA*. 18 mai 2011;305(19):1969-77.
96. Smith CD. New Developments in Esophageal Surgery. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. janv 2010;20(1):139-45.
97. Skubleny D, Switzer NJ, Dang J, Gill RS, Shi X, de Gara C, et al. LINX® magnetic esophageal sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. août 2017;31(8):3078-84.
98. Wang X, Yang Y, Liu X, Gao X. Chapter Two - Pharmacological properties of tanshinones, the natural products from *Salvia miltiorrhiza*. In: Du G, éditeur. *Advances in Pharmacology*. Academic Press; 2020. p. 43-70. (Pharmacological Advances in Natural Product Drug Discovery; vol. 87).
99. Tsai CC, Chang LC, Huang SC, Tey SL, Hsu WL, Su YT, et al. *Salvia miltiorrhiza* Induces Tonic Contraction of the Lower Esophageal Sphincter in Rats via Activation of Extracellular Ca<sup>2+</sup> Influx. *Mol Basel Switz*. 11 août 2015;20(8):14504-21.
100. Lieutaghi P. MYRTE. In: *Encyclopædia Universalis* [Internet]. [cité 13 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/myrte/>

101. Zohalinezhad ME, Hosseini-Asl MK, Akrami R, Nimrouzi M, Salehi A, Zarshenas MM. *Myrtus communis* L. Freeze-Dried Aqueous Extract Versus Omeprazol in Gastrointestinal Reflux Disease: A Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial. *J Evid-Based Complement Altern Med.* janv 2016;21(1):23-9.
102. Surjushe A, Vasani R, Saple DG. Aloe vera: a short review. *Indian J Dermatol.* 2008;53(4):163-6.
103. Panahi Y, Khedmat H, Valizadegan G, Mohtashami R, Sahebkar A. Efficacy and safety of Aloe vera syrup for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a pilot randomized positive-controlled trial. *J Tradit Chin Med Chung Tsa Chih Ying Wen Pan.* déc 2015;35(6):632-6.
104. Dastagir G, Rizvi MA. Review - *Glycyrrhiza glabra* L. (Licorice). *Pak J Pharm Sci.* sept 2016;29(5):1727-33.
105. El-Saber Batiha G, Magdy Beshbishy A, El-Mleeh A, Abdel-Daim MM, Prasad Devkota H. Traditional Uses, Bioactive Chemical Constituents, and Pharmacological and Toxicological Activities of *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae). *Biomolecules.* 25 févr 2020;10(3):E352.
106. Wang L, Yang R, Yuan B, Liu Y, Liu C. The antiviral and antimicrobial activities of licorice, a widely-used Chinese herb. *Acta Pharm Sin B.* juill 2015;5(4):310-5.
107. Jalilzadeh-Amin G, Najarnezhad V, Anassori E, Mostafavi M, Keshipour H. Antiulcer properties of *Glycyrrhiza glabra* L. extract on experimental models of gastric ulcer in mice. *Iran J Pharm Res IJPR.* 2015;14(4):1163-70.
108. Williams NT. Probiotics. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 mars 2010;67(6):449-58.
109. Cheng J, Ouwehand AC. Gastroesophageal Reflux Disease and Probiotics: A Systematic Review. *Nutrients.* 2 janv 2020;12(1):E132.
110. Aiba Y, Nakano Y, Koga Y, Takahashi K, Komatsu Y. A highly acid-resistant novel strain of *Lactobacillus johnsonii* No. 1088 has antibacterial activity, including that against *Helicobacter pylori*, and inhibits gastrin-mediated acid production in mice. *MicrobiologyOpen.* juin 2015;4(3):465-74.

111. Urita Y, Goto M, Watanabe T, Matsuzaki M, Gomi A, Kano M, et al. Continuous consumption of fermented milk containing *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 improves gastrointestinal and psychological symptoms in patients with functional gastrointestinal disorders. *Biosci Microbiota Food Health*. 2015;34(2):37-44.
112. Igarashi M, Nagano J, Tsuda A, Suzuki T, Koike J, Uchida T, et al. Correlation between the Serum Pepsinogen I Level and the Symptom Degree in Proton Pump Inhibitor-Users Administered with a Probiotic. *Pharm Basel Switz*. 25 juin 2014;7(7):754-64.
113. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc*. déc 2011;62(6):591-9.
114. Riehl ME, Kinsinger S, Kahrilas PJ, Pandolfino JE, Keefer L. Role of a health psychologist in the management of functional esophageal complaints. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. juill 2015;28(5):428-36.
115. Riehl ME, Pandolfino JE, Palsson OS, Keefer L. Feasibility and acceptability of esophageal-directed hypnotherapy for functional heartburn. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. juill 2016;29(5):490-6.
116. Bilgi MM, Vardar R, Yıldırım E, Veznedaroğlu B, Bor S. Prevalence of Psychiatric Comorbidity in Symptomatic Gastroesophageal Reflux Subgroups. *Dig Dis Sci*. avr 2017;62(4):984-93.
117. Kimura Y, Kamiya T, Senoo K, Tsuchida K, Hirano A, Kojima H, et al. Persistent reflux symptoms cause anxiety, depression, and mental health and sleep disorders in gastroesophageal reflux disease patients. *J Clin Biochem Nutr*. juill 2016;59(1):71-7.

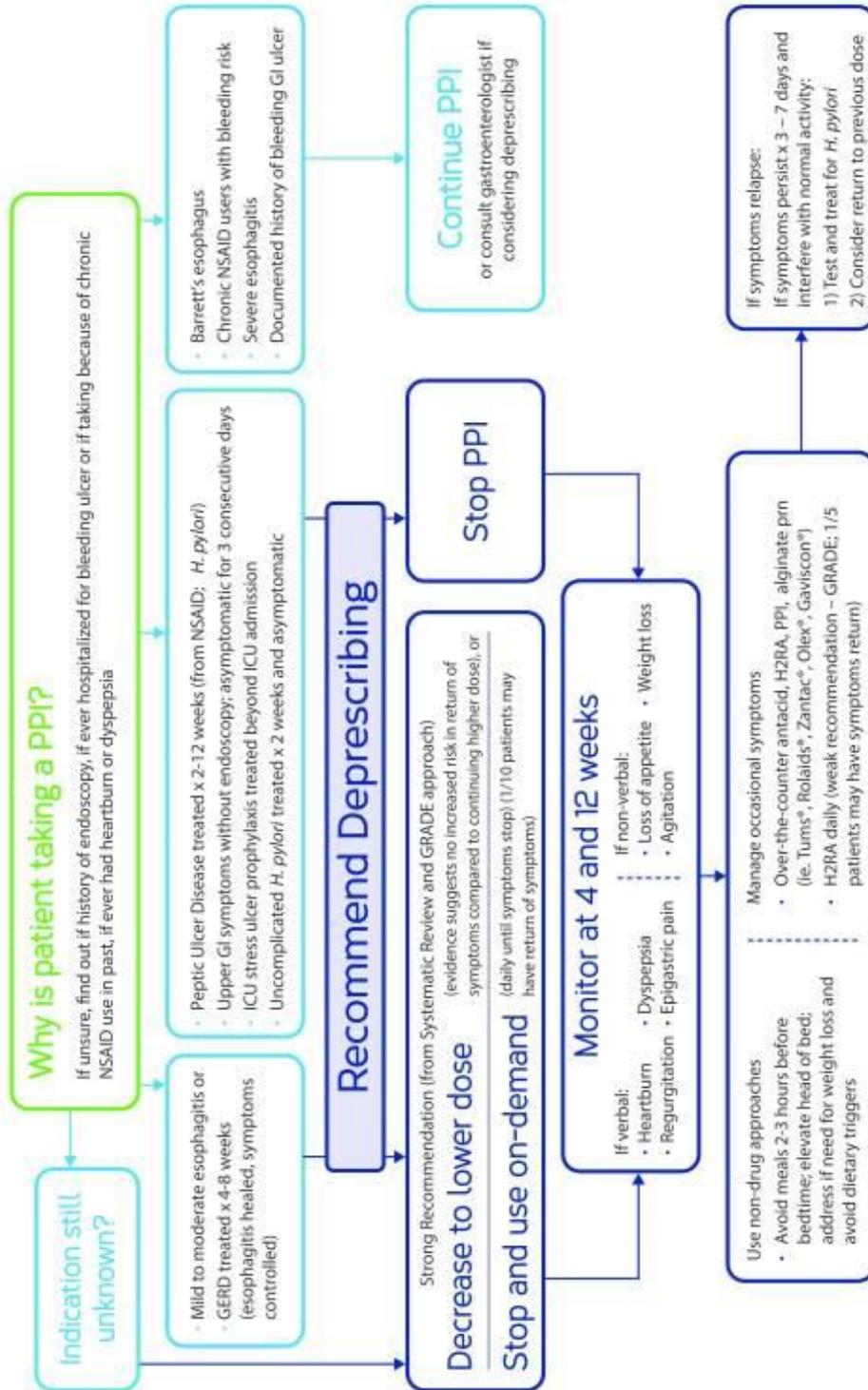
# Annexes :

## Annexe 1

| DCI et spécialités  | Eradication de <i>Helicobacter pylori</i>  | Ulcère duodénal évolutif                  | Ulcère gastrique évolutif             | Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal | Traitement des lésions GD dues aux AINS | Prévention des lésions GD dues aux AINS chez les sujets à risque | Traitement symptomatique du RGO                                       | Œsophagite par RGO   | Traitement d'entretien de l'œsophagite par RGO | Syndrome de Zollinger-Ellison                      | SMR (date de l'avis de la commission de la Transparence)   |
|---|--|---|---------------------------------------|---|---|--|---|--|--|--|--|
| Lansoprazole (15, 30 mg)<br>LANZOR,<br>OGAST,<br>OGASTORO | Pendant 7 jours:<br>2 x 30 mg/ associé à clarithromycine 0,5 à 1 g/ et :<br>- soit amoxicilline 2 g/ -soit métronidazole 0,8 à 1 g/  | 30 mg/ 2 sem + 2 sem                      | 30 mg/ 4 à 8 sem.                     | 15 mg/                                      | 30 mg/ 4 à 8 sem.                       | 15 mg/ ou 30 mg en cas d'échec                                   | 15 - 30 mg/ 4 à 6 sem.  | 30 mg/ 4 à 8 sem.  | 15 - 30 mg/                                    | Dose initiale : 60 mg/                             | SMR important dans les indications de l'AMM<br>LANZOR : 11/01/2017 (RI)<br>OGAST - OGASTORO : 05/10/2016 (RI)  |
| Omeprazole (10, 20 mg)<br>MOPRAL,<br>ZOLTUM               | Pendant 7 jours:<br>2 x 20 mg/ associé à clarithromycine 1 g/ et :<br>- soit amoxicilline 2 g/ - soit métronidazole ou tinidazole 1g/ soit amoxicilline 1,5 g/ et métronidazole ou tinidazole 1,5 g/ - puis 20 mg/ pendant 3 semaines en cas d'ulcère duodénal ou 3 à 5 semaines en cas d'ulcère gastrique | 20 mg/ 2 sem à 4 sem                      | 20 mg/ 4 sem à 8 sem                  | 10 à 20 mg/                                 | 20 mg/ 4 à 8 sem.                       | 20 mg/   | 10 - 20 mg/   | 20 mg/ 4 à 8 sem. cas d'œsophagite sévère résistante à une cure de 20 mg/ pendant 4 sem. | 10 - 20 / 40 mg/                               | Dose initiale : 60 mg/                             | SMR important dans les indications de l'AMM<br>Mopral - Zoltum : 16/09/2015 (RI)<br>Suppression de l'indication adulte dans le « traitement d'entretien de l'ulcère duodénal chez les patients non infectés par Helicobacter pylori ou chez qui l'éradication n'a pas été possible » |
| Esomeprazole (10, 20, 40 mg)<br>INEXIUM                   | Pendant 7 jours:<br>2 x 20 mg/ associé à clarithromycine 1 g/ et amoxicilline 2 g/   | Non indiqué                               | Non indiqué                           | Non indiqué                                 | 20 mg/ 4 à 8 sem                        | 20 mg/   | 20 mg/ 4 sem - puis à la demande après disparition des symptômes      | 40 mg/ 4 à 6 sem.  | 20 mg/   | Dose initiale : 80 mg/                             | SMR important dans les indications de l'AMM<br>INEXIUM : 20/07/2016 (inscription complément de gamme)  |
| Pantoprazole (20-40 mg)<br>EUPANTOL,<br>INIPOMP           | Pendant 7 jours:<br>2 x 40 mg/ associé à clarithromycine 1g/ et :<br>- soit métronidazole ou tinidazole 1g/ - soit amoxicilline 2 g/ ou 2 x 40 mg/ associé à 2 g/ d'amoxicilline et métronidazole ou tinidazole 1 g/   | Seulement le dosage 40 mg : 4 sem à 8 sem | Seulement le dosage 40 mg : 4 à 8 sem | Non indiqué                                 | Non indiqué                             | 20 mg/   | 20 mg/ 2 à 4 sem. - puis à la demande après disparition des symptômes | 20 mg/ jusqu'à 40 mg/ (si absence de réponse à un autre traitement)                      | 20 mg/ 40 mg/ en cas de récurrence             | Seulement le dosage 40 mg : Dose initiale : 80 mg/ | SMR important dans les indications de l'AMM<br>EUPANTOL - INIPOMP : 09/05/2012 (RI)  |
| Rabéprazole (10, 20 mg)<br>PARIET                         | Pendant 7 jours<br>2 x 20 mg/ associé à clarithromycine 1g/ et amoxicilline 2 g/   | 20 mg/ 4 à 8 sem.                         | 20 mg/ 6 à 12 sem.                    | Non indiqué                                 | Non indiqué                             | Non indiqué  | 10 mg/ 4 sem. - puis à la demande après disparition des symptômes     | 20 mg/ 4 à 8 sem.  | 10 - 20 mg/                                    | Dose initiale : 60 mg/                             | SMR important dans les indications de l'AMM<br>PARIET : 03/10/2018 (RI)  |

September 2016

Figure 1 | Proton Pump Inhibitor (PPI) Deprescribing Algorithm



© Use freely, with credit to the authors. Not for commercial use. Do not modify or translate without permission.  
This work is licensed under a Creative Commons Attribution NonCommercial ShareAlike 4.0 International License.  
Contact [deprescribing.org](http://deprescribing.org) or visit [deprescribing.org](http://deprescribing.org) for more information.  
Farrel B. Poole, K. Thompson, W. Bagnall, T. Pizzola, L. Raehid, F.J. et al. Deprescribing proton pump inhibitors.  
Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017;63:354-64 (Eng). #253-85 (F).



PPI Availability

| PPI   | Standard dose (healing) (once daily)* | Low dose (maintenance) (once daily) |
|---|---------------------------------------|-------------------------------------|
| Omeprazole (Losec <sup>®</sup> ) - Capsule                          | 20 mg <sup>a</sup>                    | 10 mg <sup>c</sup>                  |
| Esomeprazole (Nexium <sup>®</sup> ) - Tablet                        | 20 <sup>a</sup> or 40 <sup>b</sup> mg | 20 mg                               |
| Lansoprazole (Prevacid <sup>®</sup> ) - Capsule                     | 30 mg <sup>a</sup>                    | 15 mg <sup>d</sup>                  |
| Devlansoprazole (Dexilant <sup>®</sup> ) - Tablet                   | 30 <sup>c</sup> or 60 <sup>d</sup> mg | 30 mg                               |
| Pantoprazole (Tecta <sup>®</sup> , Pantoloc <sup>®</sup> ) - Tablet | 40 mg                                 | 20 mg                               |
| Rabeprazole (Pariet <sup>®</sup> ) - Tablet                         | 20 mg                                 | 10 mg                               |

Legend

- a Non-erosive reflux disease
  - b Reflux esophagitis
  - c Symptomatic non-erosive gastroesophageal reflux disease
  - d Healing of erosive esophagitis
  - + Can be sprinkled on food
- \* Standard dose PPI taken BID only indicated in treatment of peptic ulcer caused by *H. pylori*; PPI should generally be stopped once eradication therapy is complete unless risk factors warrant continuing PPI (see guideline for details)

Key

- GERD = gastroesophageal reflux disease
- SR = systematic review
- NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drugs
- GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
- H2RA = H2 receptor antagonist

Engaging patients and caregivers

Patients and/or caregivers may be more likely to engage if they understand the rationale for deprescribing (risks of continued PPI use; long-term therapy may not be necessary), and the deprescribing process

PPI side effects

- When an ongoing indication is unclear, the risk of side effects may outweigh the chance of benefit
- PPIs are associated with higher risk of fractures, *C. difficile* infections and diarrhea, community-acquired pneumonia, vitamin B12 deficiency and hypomagnesemia
- Common side effects include headache, nausea, diarrhea and rash

Tapering doses

- No evidence that one tapering approach is better than another
- Lowering the PPI dose (for example, from twice daily to once daily, or halving the dose, or taking every second day) OR stopping the PPI and using it on-demand are equally recommended strong options
- Choose what is most convenient and acceptable to the patient

On-demand definition

Daily intake of a PPI for a period sufficient to achieve resolution of the individual's reflux-related symptoms; following symptom resolution, the medication is discontinued until the individual's symptoms recur, at which point, medication is again taken daily until the symptoms resolve

© Use freely, with credit to the authors. Not for commercial use. Do not modify or translate without permission.  
 This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
 Contact [deprescribing@bruyere.org](mailto:deprescribing@bruyere.org) or visit [deprescribing.org](http://deprescribing.org) for more information.

Farrel B, Pedrie K, Thompson W, Boghosian T, Pizzola L, Rajahid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors. Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017;63:354-64 (Eng). e253-65 (Fr).

FACULTE DE PHARMACIE

01 SEP. 2022

ARRIVEE

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : le 21 septembre 2022 à 16h30

|  |   |
|--|---|
| <p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR<br/>EN PHARMACIE</b></p> <p><u>présenté</u> par : Alexandre Schirmeyer</p> <p><u>Sujet</u> : Quelles sont les alternatives possibles pour éviter les inhibiteurs de la pompe à protons et leurs effets indésirables au long cours ?</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. François DUPUIS, Maître de Conférences<br/>     Directeur : Pr. Luc FERRARI, Professeur<br/>     Juges : Mme. Isabelle CHOUVIAC, Pharmacien Biologiste<br/>     M. Thibaut MENETRE, Pharmacien</p> | <p align="center">Vu,<br/>Nancy, le 17 aout 2022</p> <p>Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p>M. François DUPUIS      Pr. Luc FERRARI</p>   |
| <p align="center">Vu et approuvé,<br/>Nancy, le 25.08.2022</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie<br/>de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center"><i>Pr. Raphaël DUVAL</i></p>  | <p align="center">Vu,<br/>Nancy, le 30 AOUT 2022</p> <p align="center">La Présidente de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center"><i>Hélène BOULANGER</i></p> <p>N° d'enregistrement : 12584C</p>                                     |

**TITRE**

**Quelles sont les alternatives possibles pour éviter les inhibiteurs de la pompe à protons et leurs effets indésirables au long cours ?**

Thèse soutenue le 21 septembre 2022

Par Alexandre Schirmeyer

**RESUME :**

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont utilisés depuis près de 30 ans. Ils permettent de contrôler l'acidité de l'estomac. Cependant, leur utilisation reste controversée lors d'une prise au long cours. Les IPP peuvent entraîner des effets indésirables tels que : une hypomagnésémie, une hypocalcémie, un déficit en fer ou en vitamine B12. Leur utilisation prolongée peut conduire à des pathologies comme des pneumonies, des infections à *Clostridium difficile* ou encore des cancers. De nombreuses alternatives sont étudiées ces dernières années. Parmi elles, les règles hygiéno-diététiques semblent avoir un impact positif sur la qualité de vie du patient tout comme les antiacides et les probiotiques. Ces alternatives sont à envisager au cas par cas en fonction des patients et de leurs symptômes. Certains cas peuvent même être éligibles à la chirurgie par exemple. La plupart des alternatives potentielles ne présentent encore que peu de données pour l'instant. Mais certaines semblent prometteuses comme les réducteurs transitoires de la relaxation du SIO ou les bloqueurs d'acides compétitifs au potassium.

**MOTS CLES :**

Inhibiteurs de la pompe à protons ; effets indésirables ; alternatives ; reflux gastro-œsophagien.

| Directeur de thèse     | Intitulé du laboratoire | Nature  |
|------------------------|-------------------------|---|
| <u>Pr. Ferrari Luc</u> | <u>Toxicologie</u>      | Expérimentale <input type="checkbox"/>              |
|                        |                         | Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> |
|                        |                         | Thème <input type="checkbox"/>                      |

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle