

# IPP – Bénéfices et risques

## Pourquoi les IPP sont-ils devenus incontournables ?

Les IPP ont démontré une **efficacité indiscutable** dans de nombreuses indications, ainsi qu'une supériorité par rapport aux autres classes d'antiacides :

- plus puissants que les anti-H2 ;
- moins d'effets indésirables et de contre-indications que le misoprostol ;
- moins d'interactions et d'une durée d'action supérieure que les pansements gastriques.

Les **indications usuelles** des IPP, ainsi que les **posologies** et les **durées** de traitement correspondantes, sont synthétisées sous la forme d'un tableau dans l'annexe de la liste intitulée : *Inhibiteurs de la pompe à protons - Indications, posologies et durée de traitement.*

Les critères justifiant l'utilisation des IPP en **prévention des lésions gastroduodénales** chez les patients traités par **AINS, antiagrégants, anticoagulants, corticoïdes**, ainsi qu'en **prévention de l'ulcère de stress**, sont discutés dans l'annexe de la liste intitulée : *Critères justifiant l'adjonction d'un traitement protecteur gastrique lors de traitements par aspirine (dose cardiologique), antiagrégant, AINS, anticoagulant, corticoïde ?*

La place des IPP dans les stratégies de prise en charge des **hémorragies digestives hautes** est également abordée dans cette annexe.

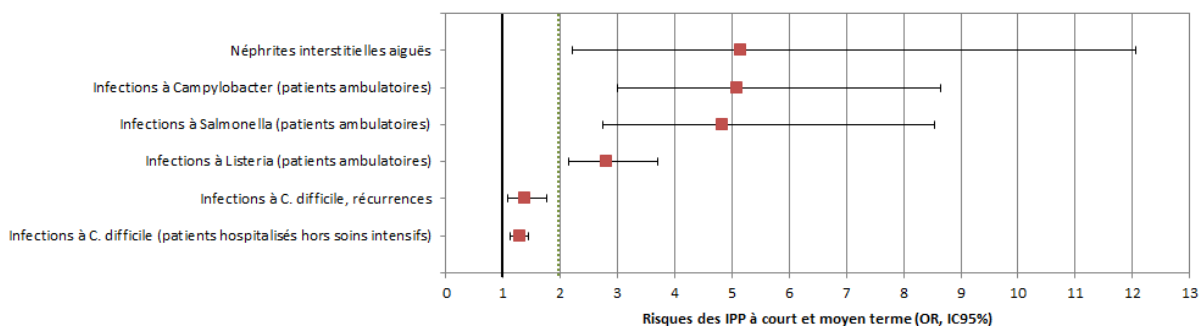
## Que sait-on des risques supposés des IPP à court, moyen et long et terme ?

Au cours des dernières années, les **risques** associés à l'utilisation des IPP ont fait l'objet d'une littérature croissante, basée majoritairement sur des études **observationnelles** de qualité très variable.

Les paragraphes suivants présentent le résultat de notre revue de la littérature, qui a intégré les critères suivants pour retenir ou non les risques :

- **niveau de preuve** des études (qualité méthodologique, limites et biais) ;
- **force de l'association** (seules les associations avec un OR  $\geq 2$  devraient être considérées en pratique clinique) ;
- **force de la plausibilité biologique** (existence d'un mécanisme physiopathologique soutenant l'association).

### 1) Risques des IPP à court ou moyen terme (< 1an)



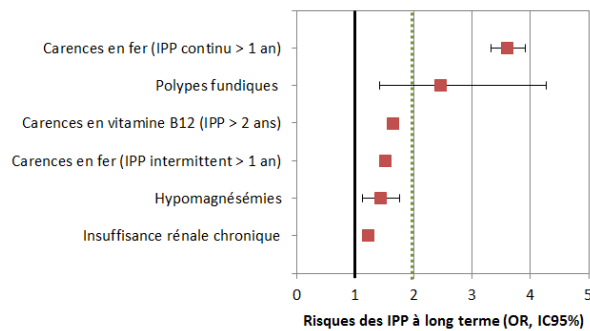
Néphrites interstitielles aiguës : OR = 5.16 (2.21–12.05) (1)

Infections à Campylobacter, Salmonella et Listeria chez les patients ambulatoires : OR = 5.09 (3.00–8.64), 4.84 (2.75–8.54), et 2.81 (2.14–3.69), respectivement (2,3)

Infections à Clostridium difficile chez les patients hospitalisés hors soins intensifs : OR = 1.29 (1.13–1.45) (4)

Récurrences d'infections à Clostridium difficile : OR = 1.38 (1.08–1.76) (5)

## 2) Risques des IPP à long terme (> 1an)



Carences en fer (traitement continu depuis > 1 an) : OR = 3.60 (3.32–3.91) (6)  
 Polypes fundiques : OR = 2.46 (1.42–4.27) (7)  
 Carences en vitamine B12 (IPP depuis > 2 ans) : OR = 1.65 (1.58–1.73) (8)  
 Carences en fer (traitement intermittent depuis > 1 an) : OR = 1.51 (1.44–1.58) (6)  
 Hypomagnésémies : RR = 1.44 (1.13–1.76) (9)  
 Insuffisance rénale chronique : RR = 1.22 (1.14–1.30) (10)

## 3) Risques des IPP évoqués mais non démontrés

La liste suivante présente les associations retrouvées dans la littérature mais pour lesquelles les données sont contradictoires, ou qui pourraient s'expliquer par des biais ou des facteurs de confusion non pris en compte dans les études observationnelles correspondantes :

- pneumonies communautaires
- péritonites bactériennes spontanées
- cancer gastrique
- cancer pancréatique
- fractures osseuses
- colites microscopiques
- événements cardiovasculaires ischémiques (infarctus et AVC)
- myopathies
- démence
- réactions allergiques / asthme chez les enfants nés de mères exposées durant la grossesse

## Quelle est la responsabilité médicale en milieu hospitalier ?

La **surprescription** des IPP est un phénomène identifié depuis de longues années en Suisse (11) comme dans le reste du monde (12,13). Elle conduit à une grande proportion de traitements pas ou plus indiqués, ou prescrits à des doses trop élevées (14). Elle doit être mise en perspective avec le risque d'effets indésirables sur le moyen et long terme (voir ci-dessus), ainsi qu'avec les surcoûts induits pour la société.

Si la médecine **ambulatoire** est directement concernée (15), le milieu **hospitalier** a également un rôle essentiel à jouer pour lutter contre ce phénomène (14,16,17), avec une action possible à plusieurs niveaux (18) :

- penser à **arrêter à la sortie** une gastroprotection qui était justifiée uniquement pendant le séjour (notamment aux soins intensifs) ;
- pour les patients **sortant avec** une gastroprotection, penser à **planifier l'arrêt** de l'IPP avec l'arrêt de l'**antiagrégation/anticoagulation** (notamment en **médecine**) ou de l'**AINS** (notamment en **chirurgie**) ;
- penser à **réévaluer systématiquement l'indication** d'un IPP présent dans le traitement **habituel** ;
- pour les patients devant prendre un IPP sur le **long terme** (par ex. dyspepsie, RGO), chercher à prescrire la dose **minimale** efficace, et encourager les traitements **à la demande**.

## Pourquoi est-il difficile d'arrêter un IPP ?

Chez les patients traités depuis plusieurs semaines par IPP, l'arrêt brutal du traitement peut s'accompagner d'un **effet rebond** sur la sécrétion acide qui se manifeste par des **symptômes gastriques** comparables à ceux ayant justifié l'introduction du traitement. Dans des études randomisées contrôlées, ces symptômes ont été mis en évidence chez plus de 4 volontaires sains sur 10 après un traitement de **4 semaines** par pantoprazole 40mg/j (19) ou de **8 semaines** par esoméprazole 40mg/j (20) (soit 3 à 5 fois plus qu'avec un placebo). Ces symptômes survenaient **1 à 2 semaines** (jusqu'à 4 semaines) après l'arrêt, et duraient **4 à 5 jours** en moyenne.

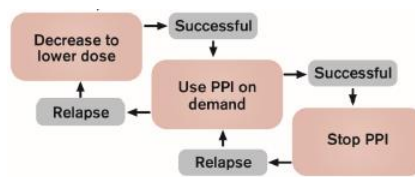
Chez les patients traités par IPP depuis plusieurs semaines, la littérature rapporte des taux élevés de **rechutes** dans les semaines qui suivent l'**arrêt**, mais **beaucoup plus** dans l'indication de **RGO** que dans les autres indications (21).

## Comment arrêter un IPP ?

A ce jour, il n'existe pas de consensus fort sur la manière d'arrêter un traitement par IPP. Sur la base des quelques données disponibles dans la littérature, des propositions peuvent néanmoins être formulées.

A l'issue d'un traitement **court** (< 2 mois, incl. éradication *H. pylori*), l'IPP peut être arrêté **directement**, sans précaution particulière.

A l'issue d'un traitement **prolongé** ( $\geq 2$  mois), l'arrêt de l'IPP peut être proposé aux patients qui n'ont **plus d'indication** au traitement et qui sont **asymptomatiques** depuis au moins 3 mois, en suivant l'approche suivante (22) :



En pratique :

- un **schéma dégressif** peut être suivi, par exemple (21) :
  - o demi-dose tous les jours pendant 1 semaine
  - o demi-dose 1 jour sur 2 pendant 1 semaine
  - o arrêt
- une attitude **explicite** en cas de **rechute** doit être proposée au patient (reprise de l'IPP à la dose minimale efficace, traitement à la demande) (23).

Chez les patients avec un **RGO**, un IPP doit être prescrit **à la demande**, l'arrêt définitif n'étant pas possible dans la plupart des cas (23).

## Références :

1. Blank M-L, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int.* oct 2014;86(4):837-44.
2. Hafiz RA, Wong C, Paynter S, David M, Peeters G. The Risk of Community-Acquired Enteric Infection in Proton Pump Inhibitor Therapy: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2018;52(7):613-22.
3. Kvistholm Jensen A, Simonsen J, Ethelberg S. Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Listeriosis: A Nationwide Registry-based Case-Control Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 avr 2017;64(7):845-51.
4. Cao F, Chen CX, Wang M, Liao HR, Wang MX, Hua SZ, et al. Updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of Clostridium difficile infection. *J Hosp Infect.* janv 2018;98(1):4-13.
5. Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S. Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent Clostridium difficile Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 01 2017;177(6):784-91.
6. Tran-Duy A, Connell NJ, Vanmolkot FH, Souverein PC, de Wit NJ, Stehouwer CDA, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case-control study. *J Intern Med.* 2019;285(2):205-14.
7. Martin FC, Chenevix-Trench G, Yeomans ND. Systematic review with meta-analysis: fundic gland polyps and proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(9):915-25.
8. 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.
9. Liao S, Gan L, Mei Z. Does the use of proton pump inhibitors increase the risk of hypomagnesemia: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* mars 2019;98(13):e15011.

10. Wijarnprecha K, Thongprayoon C, Chesdachai S, Panjawatanana P, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Associations of Proton-Pump Inhibitors and H2 Receptor Antagonists with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2017;62(10):2821-7.
11. Roulet L, Vernaz N, Giostra E, Gasche Y, Desmeules J. [Adverse effects of proton pump inhibitors: should we worry about long-term exposure?]. *Rev Med Interne.* août 2012;33(8):439-45.
12. Bashford JN, Norwood J, Chapman SR. Why are patients prescribed proton pump inhibitors? Retrospective analysis of link between morbidity and prescribing in the General Practice Research Database. *BMJ.* 15 août 1998;317(7156):452-6.
13. Katz MH. Failing the acid test: benefits of proton pump inhibitors may not justify the risks for many users. *Arch Intern Med.* 10 mai 2010;170(9):747-8.
14. Pham CQD, Regal RE, Bostwick TR, Knauf KS. Acid suppressive therapy use on an inpatient internal medicine service. *Ann Pharmacother.* août 2006;40(7-8):1261-6.
15. Selby K, Cornuz J, Cohidon C, Gaspoz J-M, Senn N. How do Swiss general practitioners agree with and report adhering to a top-five list of unnecessary tests and treatments? Results of a cross-sectional survey. *Eur J Gen Pract.* déc 2018;24(1):32-8.
16. Zink DA, Pohlman M, Barnes M, Cannon ME. Long-term use of acid suppression started inappropriately during hospitalization. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 mai 2005;21(10):1203-9.
17. Jones MI, Greenfield SM, Jowett S, Bradley CP, Seal R. Proton pump inhibitors: a study of GPs' prescribing. *Fam Pract.* juin 2001;18(3):333-8.
18. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Ther Adv Gastroenterol.* juill 2012;5(4):219-32.
19. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology.* juill 2009;137(1):80-7, 87.e1.
20. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* juill 2010;105(7):1531-7.
21. Björnsson E, Abrahamsson H, Simrén M, Mattsson N, Jensen C, Agerforz P, et al. Discontinuation of proton pump inhibitors in patients on long-term therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 sept 2006;24(6):945-54.
22. Helgadóttir H, Björnsson ES. Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2 nov 2019;20(21).
23. van der Velden AW, de Wit NJ, Quarero AO, Grobbee DE, Numans ME. Patient selection for therapy reduction after long-term daily proton pump inhibitor treatment for gastro-oesophageal reflux disease: trial and error. *Digestion.* 2013;87(2):85-90.