

# UTILISATION OPTIMALE DES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS DANS LE CADRE DES SOINS PRIMAIRES

J. TACK (1), E. LOUIS (2), V. PERSY (3), D. URBAIN (4) (\*)

**RÉSUMÉ :** Les maladies acidopeptiques, comme l'ulcère peptique ou le reflux gastro-oesophagien, ont une forte prévalence; elles peuvent avoir un impact important sur la qualité de vie et entraînent un coût élevé en matière de soins de santé. Les inhibiteurs de la pompe à protons sont les inhibiteurs pharmacologiques de sécrétion d'acide gastrique les plus puissants disponibles actuellement : ils constituent la thérapie médicale de base pour les maladies acidopeptiques. Le présent article résume les recommandations pour une utilisation optimale des IPP en pratique de première ligne.

**MOTS-CLÉS :** *Inhibiteurs de la pompe à protons - Maladies acidopeptiques - Meilleures pratiques - Analyse*

**OPTIMAL USE OF PROTON PUMP INHIBITORS IN PRIMARY CARE**

**SUMMARY :** Acid peptic diseases such as peptic ulcer and gastro-intestinal reflux disease have a high prevalence; they can have an important impact on the patient's quality of life and generate a considerable health care cost. Proton pump inhibitors are the most potent pharmacological inhibitors of gastric acid secretion currently available and are the mainstay medical therapy for acid peptic diseases. This review provides primary care clinicians with best practice guidelines for optimal use of these drugs.

**KEYWORDS :** *Proton pump inhibitors - Acid peptic diseases - Best practices - Review*

## INTRODUCTION

Brûlure d'estomac, reflux et douleur épigastrique sont des symptômes fréquemment rencontrés dans le cadre de la médecine générale. Les maladies acidopeptiques, comme l'ulcère peptique ou le reflux gastro-œsophagien (RGO), ont une forte prévalence; elles peuvent avoir un impact important sur la qualité de vie du patient et représentent un coût élevé en matière de soins de santé. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont les inhibiteurs pharmacologiques de sécrétion d'acide gastrique les plus puissants disponibles actuellement : ils constituent la thérapie médicale de base pour les maladies acidopeptiques.

Dans cet article, nous proposons des lignes de conduite basées sur des données probantes pour la gestion des maladies acidopeptiques dans un environnement de soins primaires.

## RECOMMANDATIONS POUR LA PRESCRIPTION DES IPP

Les indications, doses et durées de traitement recommandées pour les différents IPP actuellement disponibles en Belgique sont résumées

dans le tableau I. À l'exception du rabéprazole, tous les IPP sont également disponibles sous forme générique; seuls, l'oméprazole et le pantoprazole sont disponibles en vente libre.

Les directives 2010 de l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) relatives au bon usage des IPP énumèrent quatre indications : (1) le RGO et l'œsophagite de reflux; (2) les ulcères causés par des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou leur prévention chez des patients à haut risque; (3) les ulcères gastroduodénaux et l'éradication d'*Helicobacter pylori*, et (4) le syndrome de Zollinger-Ellison (hors du cadre de cet article). Actuellement, l'INAMI ne recommande pas les IPP pour le traitement de la dyspepsie fonctionnelle (DF). On considère que les différentes molécules IPP possèdent le même niveau d'efficacité (1).

## UTILISATION OPTIMALE DES IPP DANS LA PRATIQUE CLINIQUE

### MÉTABOLISATION ET INTERACTIONS DES IPP AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS

Les IPP sont essentiellement métabolisés par le système cytochrome P450 (CYP2C19); ils peuvent donc entrer en compétition avec d'autres médicaments métabolisés par cette voie comme le diazépam, la phénytoïne, la carbamazépine, la digoxine et la warfarine (2). Les IPP ne nécessitent pas d'ajustement de dose chez les patients âgés ou atteints d'insuffisance hépatique ou rénale (3).

Les IPP augmentent l'absorption de médicaments sensibles à la dégradation dans un envi-

(1) Professeur, Translational Research Center for Gastrointestinal Disorders, KU Leuven.

(2) Professeur, Université de Liège. Chef de Service, Service de Gastroentérologie, CHU de Liège.

(3) Directeur, Hugin Mugin Research, Anvers.

(4) Professeur, Chef de Service, Département de Gastroentérologie, UZ Brussel, Vrije Universiteit Brussel.

\* Les auteurs remercient Takeda Belgium pour leur subvention à caractère éducatif sans restriction.

TABLEAU I. INDICATIONS ET POSOLOGIE QUOTIDIENNE POUR L'UTILISATION DES IPP. RECOMMANDATIONS DE L'INAMI (2010) (1)

Indication	Durée (semaines)	Dose quotidienne (mg)				
		oméprazole	ésoméprazole	lansoprazole	pantoprazole	rabéprazole
Traitement empirique du reflux	4	10-20	20	15-30	20	10
RGO avec œsophagite	4-8	20-40	40	30	20-40-80	20
Traitement d'entretien après évaluation endoscopique	Périodique (pour contrôle des symptômes)	10-20	20	15-30	20-40	10-20
Ulcère gastro-duodénal lié aux AINS	4-8 (Prévention ou traitement)	20	20	30	20	-
Ulcère gastrique	4-8	20	-	30	40	20
Ulcère duodénal	4	20	-	30	40	20
Eradication d'HP avec antibiotiques	1	2x20	2x20	2x30	2x40	2x20
Prévention d'ulcère*	Long terme	10-20	-	-	-	-

- : PAS ENREGISTRÉ POUR CETTE INDICATION, \* : ULCÈRES HP NÉGATIFS OU APRÈS ÉCHEC D'ÉRADICATION D'HP (*HELICOBACTER PYLORI*)

ronnement acide, comme certains antibiotiques. Par contre, les IPP diminuent l'absorption des médicaments ayant besoin d'un milieu acide, comme les agents antifongiques kétoconazole et itraconazole. La clarithromycine diminue la métabolisation par le CYP3A4 du lansoprazole (3, 4).

Bien que les IPP puissent interférer, dans une certaine mesure, avec l'activation de l'agent antiagrégant clopidogrel via l'enzyme CYP219, l'impact clinique de cette interaction demeure discutable. La prescription conjointe de clopidogrel et d'IPP n'a pas d'influence avérée sur la mortalité cardiovasculaire, mais a prouvé son efficacité pour la prévention des saignements gastro-intestinaux chez les patients sous double thérapie antiagrégante à base d'aspirine et de clopidogrel (5). Afin de réduire cette interaction, il est recommandé d'éviter l'oméprazole, l'IPP qui nuit le plus à l'activation du clopidogrel (5, 6).

#### ADMINISTRATION CORRECTE D'IPP

Afin d'assurer la suppression optimale de la production d'acide gastrique, l'administration correcte de l'IPP revêt une importance capitale. Le traitement IPP doit être pris 30 à 60 minutes avant le repas, avant le petit déjeuner en cas d'une dose quotidienne, avant le petit déjeuner et le dernier repas de la journée en cas de deux doses.

Ces recommandations découlent directement de la pharmacologie des molécules IPP, qui sont administrées comme des prodrogues et ont besoin d'acide pour leur protonisation et pour devenir actives. Le moment précis de l'absorption de la dose d'IPP est fondamental, car tous les IPP disponibles actuellement ont une demi-vie relativement courte (de 0,5 à 2 h) (3).

#### THÉRAPIE À BASE D'IPP EN CAS D'ULCÈRE PEPTIQUE

Les ulcères peptiques sont des lésions dépassant la musculaire muqueuse de l'estomac ou du duodénum; ils sont principalement causés par une infection par *Helicobacter pylori* ou

l'utilisation d'AINS. Ils provoquent généralement des symptômes de douleur abdominale et de dyspepsie, mais peuvent également causer des complications comme un saignement ou une perforation gastro-intestinale.

Les IPP se sont révélés supérieurs aux antagonistes des récepteurs H2 pour le traitement des ulcères gastroduodénaux et des ulcères liés aux AINS (3). Pour les ulcères duodénaux, la thérapie par IPP doit se poursuivre pendant 4 semaines; pour les ulcères gastriques, pendant 8 semaines (tableau I). Les taux rapportés de guérison d'ulcères sont généralement élevés (> 85%) et comparables pour les différentes molécules IPP. En ce qui concerne la prévention des ulcères associés aux AINS, l'efficacité des IPP n'est pas supérieure à celle du misoprostol, mais les IPP sont généralement mieux tolérés (7).

Une administration d'IPP deux fois par jour en combinaison avec des antibiotiques fait partie des programmes d'éradication d'*Helicobacter pylori* (8). Un traitement d'entretien à long terme à base d'IPP est indiqué en cas de récurrence d'un ulcère *Helicobacter pylori* négatif ou après l'échec de l'éradication d'*Helicobacter pylori* (9).

#### THÉRAPIE À BASE D'IPP EN CAS DE MALADIE DE REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN

La maladie de reflux gastro-oesophagien se caractérise par des symptômes intermittents et récurrents de pyrosis et de régurgitation.

#### Traitement empirique par IPP

Pour les patients âgés de moins de 50 ans présentant des symptômes typiques de reflux,

sans symptômes d'alarme, l'essai thérapeutique empirique d'un IPP pendant une période de 4 semaines est la meilleure option thérapeutique (tableau II).

Même si les patients avec des symptômes de reflux ne consultent leur médecin qu'après l'échec d'une automédication avec des médicaments en vente libre comme les antiacides, les antagonistes des récepteurs H2, voire les IPP, un essai thérapeutique par un IPP reste utile, car le mode d'administration et la posologie corrects d'IPP sont d'importance décisive pour une efficacité optimale.

Les patients dont les premiers symptômes de reflux commencent après l'âge de 50 ans, ou qui présentent des symptômes d'alarme, doivent être aiguillés vers un examen endoscopique, ce qui est aussi le cas pour les sujets qui ne réagissent pas à la thérapeutique empirique par IPP.

Lorsque l'endoscopie révèle des érosions au niveau de la muqueuse de l'œsophage, le diagnostic de maladie de reflux érosif est confirmé; en cas de maladie de reflux non érosif, une endoscopie négative est contrebalancée par la présence d'un reflux démontré par pH-métrie œsophagienne ou par des symptômes typiques qui réagissent à un traitement de suppression de l'acidité. Les IPP sont très efficaces pour guérir les érosions œsophagiennes, avec un Nombre de Sujets à Traiter de 1,7 (IC 95 % 1,5-2,1) (10). Le taux de réponse symptomatique rapporté est généralement plus faible en cas de maladie de reflux non érosif (11).

Une prise incorrecte d'IPP et la non-compliance au traitement sont deux facteurs majeurs à prendre en considération chez les patients souffrant de pyrosis qui ne répondent pas complètement à la thérapeutique par IPP (3).

#### Traitement d'entretien par IPP

La symptomatologie du reflux réapparaît fréquemment après l'arrêt du traitement et une rechute de la maladie érosive peut survenir jusque chez 80% des sujets, particulièrement ceux qui présentent des stades plus avancés d'œsophagite. Un traitement d'entretien peut être proposé avec une demi-dose, mais des taux plus élevés de soulagement symptomatique et de maintien de l'absence d'érosions sont obtenus avec une pleine dose d'IPP (3).

TABLEAU II. DOSES STANDARDS POUR LES IPP ACTUELLEMENT DISPONIBLES

IPP	Dose standard
oméprazole	20 mg
ésoméprazole	40 mg
lansoprazole	30 mg
pantoprazole	40 mg
rabéprazole	20 mg

### Augmentation de la dose d'IPP dans la pratique clinique

On estime que 10 à 40 % des patients RGO ne répondent pas correctement à un traitement classique par une pleine dose d'IPP. Après évaluation de l'administration correcte du traitement, un autre IPP à dose standard peut être testé pendant 2 mois (12).

Si l'échec thérapeutique persiste avec un second IPP à pleine dose, les patients devraient recevoir une double dose, de préférence sous forme de deux prises quotidiennes (12).

La gestion optimale des patients qui ne réagissent pas à un traitement de deux mois à double dose d'IPP n'est pas établie. Il a été proposé que ces patients soient orientés vers une évaluation diagnostique supplémentaire par endoscopie, pH-impédancemétrie et, éventuellement, manométrie (12).

En cas de perte occasionnelle du contrôle des symptômes, un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> peut être ajouté au moment du coucher. Celui-ci ne doit être administré que par intermittence, car un traitement chronique à base de bloqueurs H<sub>2</sub> entraîne une désensibilisation et une perte d'efficacité rapide (12).

### Diminution de dose des IPP dans la pratique clinique

L'inhibition à long terme de la sécrétion d'acide gastrique entraîne une élévation des taux de gastrine et une augmentation de la masse des cellules pariétales et entérochromaffines, engendrant ainsi une capacité accrue de sécrétion d'acide gastrique, constatée lors de l'arrêt des médicaments IPP(13). Cette hyperacidité réflexe peut, dès lors, créer une «dépendance physique» aux IPP, car les symptômes ont tendance à réapparaître lors de l'interruption de cette médication.

Afin de prévenir la rechute symptomatique après l'arrêt des IPP, leur arrêt doit de préférence s'accompagner de mesures hygiéno-diététiques et être précédé d'une diminution progressive de la dose administrée (14). La plupart des patients recevant un traitement IPP à une dose supérieure à la dose standard peut revenir à un traitement à dose standard sans réapparition des symptômes. Pour les patients traités avec succès par des doses standards d'IPP, une approche dégressive, avec diminution progressive de la dose d'IPP, est recommandée (15).

TABLEAU III. SITES INTERNET ET APPLICATIONS MOBILES PROPOSANT DES MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES AUX PATIENTS SOUFFRANT DE RGO. OUTILS QUI INDIVIDUALISENT LES RECOMMANDATIONS DE L'ADAPTATION DU MODE DE VIE POUR LES PATIENTS RGO. DES ÉTUDES SONT NÉCESSAIRES AFIN D'ÉVALUER SI CES APPROCHES PERSONNALISÉES ENTRAÎNENT UN MEILLEUR CONTRÔLE DES SYMPTÔMES DE RGO

Sites Internet	
Mesures hygiéno-diététiques pour gérer les brûlures d'estomac	<a href="http://www.webmd.com">www.webmd.com</a>
Les 8 mesures hygiéno-diététiques les plus importantes pour gérer les brûlures d'estomac	<a href="http://www.everydayhealth.com">www.everydayhealth.com</a>
Les mesures hygiéno-diététiques qui peuvent empêcher les brûlures d'estomac	<a href="http://www.heartburn.about.com">www.heartburn.about.com</a>
Mode de vie d'un ancien patient	<a href="http://www.maagzuur.net">www.maagzuur.net</a>
Applications mobiles	
Heartburn Log	<a href="http://www.webmed.com">www.webmed.com</a>
Reflux Coach	<a href="http://www.refluxcoach.be">www.refluxcoach.be</a>
diet4gerd	<a href="http://www.apple.com/itunes/">www.apple.com/itunes/</a>

*Mesures hygiéno-diététiques*

Les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas indiquées comme seul traitement de première intention des symptômes de reflux, mais elles peuvent contribuer à améliorer le contrôle des symptômes chez les patients traités par IPP. Les conseils utiles quant au mode de vie comprennent : l'arrêt du tabac, une perte de poids, une réduction du volume des repas, l'évitement de la position couchée après un repas et l'élévation de la tête du lit chez les patients souffrant de reflux nocturne (16). Il n'existe aucune preuve tangible démontrant qu'éviter les boissons gazeuses ou des aliments spécifiques aurait un impact sur les symptômes de reflux (16), mais l'expérience clinique montre que ces derniers sont, chez certains patients, influencés par la consommation de certains aliments.

Les effets bénéfiques des conseils relatifs au mode de vie rapportés dans une série de cas (17) indiquent que, malgré l'absence de preuves tangibles issues d'études randomisées contrôlées, les médecins généralistes devraient prendre le temps d'informer et de conseiller leurs patients souffrant de reflux à propos des mesures hygiéno-diététiques. Les médecins ont le choix entre aiguiller les patients vers l'un des nombreux sites Internet ou vers l'une des applications mobiles proposant des informations et des conseils à l'intention des patients souffrant de RGO (tableau III).

**RÉFLEXIONS SUR UN USAGE À LONG TERME DES IPP**

Bien qu'un certain nombre de risques et d'effets secondaires potentiels associés à l'utilisation d'IPP à long terme aient été décrits, les IPP peuvent être considérés comme des médicaments sûrs. La plupart des risques à long terme liés au traitement IPP ne surviennent que chez les patients qui présentent déjà un risque accru en raison de comorbidités ou d'un traitement avec d'autres classes de médicaments (4).

*RISQUE D'INFECTION LIÉ À LA THÉRAPIE IPP*

L'utilisation d'IPP augmente le pH gastrique et entraîne une colonisation microbienne accrue de l'estomac, du tractus gastro-intestinal et de l'oropharynx, ce qui peut exposer les patients sous IPP à des risques accrus d'infection, notamment des voies respiratoires et digestives.

Une récente analyse systématique a découvert une susceptibilité significativement accrue aux infections entériques par *Salmonella* (RR :

4,2-8,3), *Campylobacter* (RR : 3,5-11,7) et *Clostridium difficile* (RR : 1,2-5,0), liée au traitement IPP (18). Cette susceptibilité accrue implique que l'on envisage une chimioprophylaxie ou une vaccination contre la diarrhée du voyageur pour les patients qui se rendent dans des régions comportant des risques élevés d'infections gastro-intestinales (19).

Le lien entre l'utilisation d'IPP et le risque accru d'infections respiratoires est moins évident, bien qu'un risque nettement accru de pneumonie acquise en communauté ait été rapporté (4, 20).

*EFFET DE L'UTILISATION D'IPP SUR LES VITAMINES ET MINÉRAUX*

Le rôle du pH gastrique dans l'absorption de substances nutritives, comme la vitamine B12, le fer, le magnésium et le calcium, soulève la question de l'impact d'une utilisation prolongée d'IPP sur des carences nutritionnelles; toutefois, les données rapportées à ce jour ne justifient pas le suivi régulier des taux de ces composés chez les utilisateurs d'IPP (4).

*OSTÉOPOROSE ET RISQUE DE FRACTURES*

Les IPP sont théoriquement susceptibles de diminuer l'absorption du calcium, ce qui pourrait être compensé par le fait qu'ils peuvent réduire la résorption osseuse en inhibant la pompe H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase dans les ostéoclastes (21). Plusieurs études observationnelles indiquent que l'utilisation d'IPP à long terme est associée à un risque modérément accru de réduction de la densité minérale osseuse et de fractures ostéoporotiques, principalement chez les patients âgés et les fumeurs (22). Il reste à établir si un vrai lien de causalité existe. Conseiller les patients soumis à une thérapie par IPP à long terme à propos d'une ingestion suffisante de calcium et compléter en calcium si nécessaire, constituent des mesures préventives qui pourraient être envisagées dans ce contexte (21).

*L'UTILISATION D'IPP À LONG TERME N'AUGMENTE PAS LE RISQUE DE CANCER*

L'utilisation d'IPP à long terme peut augmenter le taux de polypes gastriques bénins des glandes fundiques, mais aucune donnée probante n'indique un taux accru de cancer gastrique ou colorectal (23).

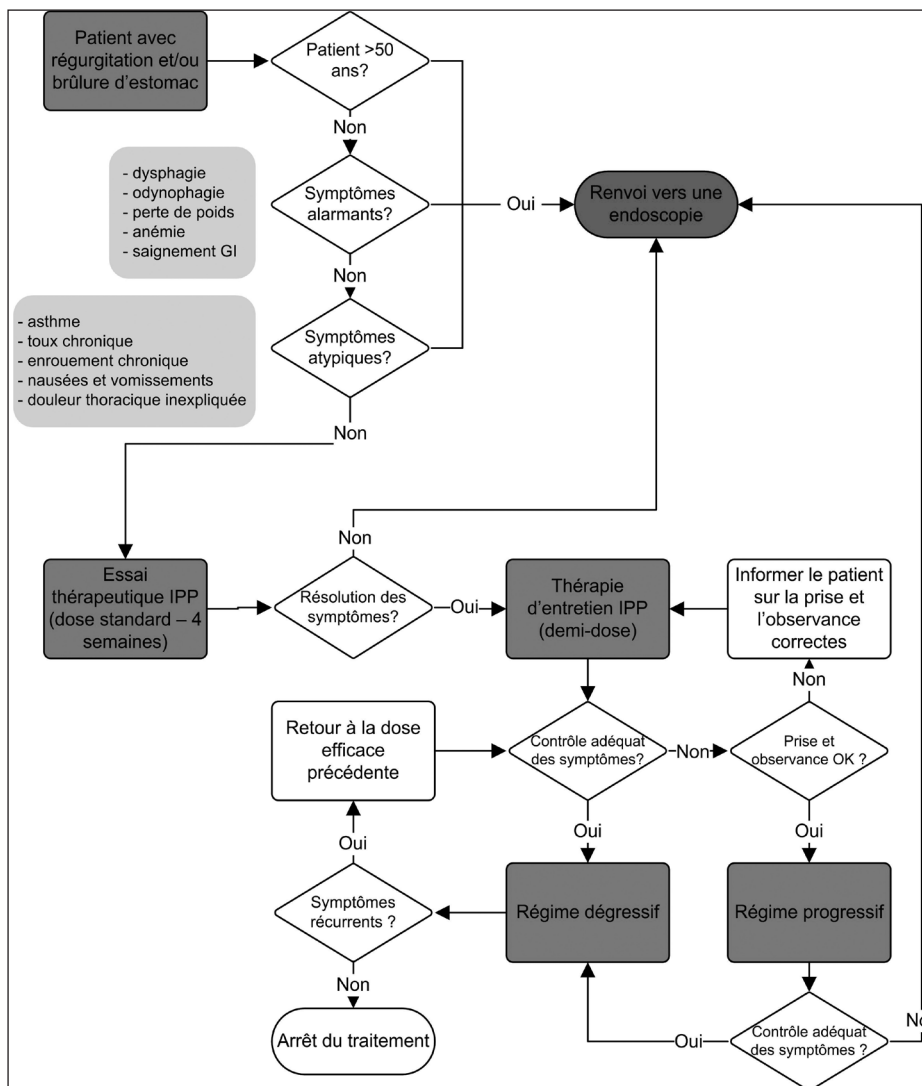


Figure 1. Algorithme de traitement du reflux gastro-œsophagien dans le cadre des soins primaires.

**CONCLUSION**

Les bonnes pratiques pour l'utilisation des IPP en médecine de première ligne sont résumées dans la figure 1. Les patients présentant des symptômes de reflux typiques peuvent débuter une thérapeutique empirique par une dose standard d'IPP pendant 4 semaines. Au cas où le contrôle des symptômes est insuffisant, une endoscopie est recommandée.

Dans le cas où la thérapie par IPP contrôle suffisamment les symptômes, une décroissance progressive de la dose sera tentée avant d'interrompre finalement le traitement. En accord avec les modalités de remboursement des IPP en Belgique, une endoscopie doit être réalisée préalablement à un traitement d'entretien à long terme. Les patients dont les symptômes réapparaissent doivent reprendre la dose thérapeutique précédemment efficace. Lorsqu'on parvient à contrôler à nouveau les symptômes de manière

appropriée, on passe à une thérapie d'entretien suivie d'un régime dégressif (15).

Les patients âgés de plus de 50 ans, présentant des symptômes atypiques de reflux ou des symptômes d'alarme doivent être adressés à un gastroentérologue pour une évaluation diagnostique supplémentaire.

Il est important d'informer les patients quant au timing correct des prises d'IPP. L'utilisation d'IPP peut être complétée à la demande par des antiacides ou un antagoniste des récepteurs H2 en cas d'apparition occasionnelle de symptômes de reflux ou de reflux nocturne.

Si les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas recommandées comme seul traitement ou comme traitement de première intention pour les symptômes de reflux, elles peuvent accompagner un traitement médical, en particulier pour vaincre l'hyperacidité réflexe pendant la diminution du titrage des IPP. Les médecins

généralistes devraient dès lors conseiller à leurs patients d'arrêter de fumer et de corriger leur excès pondéral. Les patients souffrant de reflux nocturne peuvent tirer profit de l'élévation de la tête du lit et parvenir à un meilleur contrôle des symptômes grâce à un traitement IPP en deux prises par jour.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Service public fédéral : Sécurité Sociale.— Recommandations sur l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. INAMI. Moniteur Belge du 20/8/2010
2. Blume H, Donath F, Warnke A, et al.— Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf*, 2006, **29**, 769-84.
3. Boparai V, Rajagopalan J, Triadafilopoulos G.— Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients. *Drugs*, 2008, **68**, 925-947.
4. Thomson ABR, Sauve MD, Kassam N, et al.— Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol*, 2010, **16**, 2323-2330.
5. Abraham NS.— Prescribing proton pump inhibitor and clopidogrel together : current state of recommendations. *Curr Opin Gastroenterol*, 2011, **27**, 558-564.
6. Drepper MD, Spahr L, Frossard JL.— Clopidogrel and proton pump inhibitors where do we stand in 2012? *World J Gastroenterol*, 2012, **18**, 2161-2171.
7. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al.— Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs : results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med*, 2002, **162**, 169-175.
8. Gisbert JP, Calvet X.— Review article : the effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, **34**, 1255-1268.
9. Ohara T, Morishita T, Suzuki H, et al.— Usefulness of proton pump inhibitor (PPI) maintenance therapy for patients with *H. pylori*-negative recurrent peptic ulcer after eradication therapy for *H. pylori* : pathophysiological characteristics of *H. pylori*-negative recurrent ulcer scars and beyond ac. *Hepatogastroenterol*, 2004, **51**, 338-342.
10. Moayyedi P, Santana J, Khan M, et al.— Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane database Syst Rev*, 2011, **2**, CD003244.
11. Tack J, Fass R.— Review article : approaches to endoscopic-negative reflux disease : part of the GERD spectrum or a unique acid-related disorder? *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, **19**, 28-34.
12. Hershovici T, Fass R.— Step-by-step management of refractory gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*, 2013, **26**, 27-36.
13. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, et al.— Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor : a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*, 2010, **105**, 1531-1537.
14. Niv Y.— Gradual cessation of proton pump inhibitor (PPI) treatment may prevent rebound acid secretion, measured by the alkaline tide method, in dyspepsia and reflux patients. *Med Hypotheses*, 2011, **77**, 451-452.
15. Tytgat GN, McColl K, Tack J, et al.— New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, **27**, 249-256.
16. Festi D, Scaiola E, Baldi F, et al.— Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*, 2009, **15**, 1690-1701.
17. Nowak M, Büttner P, Harrison S, et al.— Effectiveness of lifestyle measures in the treatment of gastroesophageal reflux disease - a case series. *Ther Clin Risk Manag*, 2006, **2**, 329-334.
18. Bavishi C, Dupont HL.— Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, **34**, 1269-1281.
19. DuPont HL, Ericsson CD, Farthing MJG, et al.— Expert review of the evidence base for prevention of travelers' diarrhea. *J Travel Med*, 2009, **16**, 149-160.
20. Vakil N.— Acid inhibition and infections outside the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol*, 2009, **104**, S17-20.
21. Yang Y-X, Metz DC.— Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterol*, 2010, **139**, 1115-1127.
22. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, et al.— Proton pump inhibitors and risk of fracture : a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*, 2011, **106**, 1209-1218.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr J. Tack, Translational Research Center for Gastrointestinal Disorders, KU Leuven, Herestraat 49 - box 701, B-3000 Louvain, Belgium. E-mail: jan.tack@med.kuleuven.be