

APPROCHE CRITIQUE DU TRAITEMENT PROLONGÉ PAR INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTON CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

DELHOUGNE N (1), ALLEPAERTS S (2), GAST P (1), LOUIS E (1)

RÉSUMÉ : Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des médicaments fréquemment prescrits pour la prise en charge de pathologies secondaires à l'acidité gastrique. Leur utilisation est en constante augmentation et la question d'un éventuel sevrage, notamment chez les personnes âgées, est rarement soulevée en raison de leur bonne tolérance clinique apparente. Pourtant, leur utilisation est régulièrement injustifiée et il existe de plus en plus de preuves d'effets secondaires variés et potentiellement sévères. Les personnes âgées étant fragiles en raison de leur homéostasie particulière et de leurs comorbidités, il semble intéressant d'insister, dans cette population, sur les manifestations indésirables potentiellement médiées par les IPP, les indications reconnues de traitement et les méthodes de sevrage disponibles, le cas échéant.

MOTS-CLÉS : *Effets indésirables - Inhibiteurs de la pompe à protons - Personnes âgées - Prescription inadéquate*

CRITICAL ASSESSMENT OF LONG-TERM PROTON PUMP INHIBITOR USE IN THE ELDERLY

SUMMARY : Proton pump inhibitors (PPI) are drugs frequently used for gastric acid-induced conditions. Their use is constantly increasing and due to the apparent absence of side-effects, the treatment is not reassessed, even for the elderly. However, there are many cases of misprescribing while concerns about some side-effects are rising. Old people are weakened by their particular homeostasis and their associated medical conditions. Therefore, it seems useful to particularly insist on side-effects of the PPI, their indications and the ways of withdrawal, first of all for the elderly.

KEYWORDS : *Adverse events - Proton pump inhibitors - Elderly - Misprescribing*

INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des médicaments ciblant la pompe H⁺/K⁺ ATPase des cellules pariétales de l'estomac, diminuant le caractère acide du suc gastrique. L'inhibition est irréversible et la cellule doit synthétiser de nouvelles pompes pour produire une acidité, ce qui assure un effet protecteur d'environ 24 heures. Ils sont utilisés comme traitement de choix dans les pathologies ulcéreuses gastro-duodénales, le syndrome de Zollinger-Ellison, l'éradication d'*Helicobacter pylori* (en combinaison avec des antibiotiques), l'oesophagite ou encore le reflux gastro-oesophagien (RGO) symptomatique. Depuis leur apparition, ils ont supplanté les antagonistes des récepteurs «H₂» à l'histamine.

Les IPP font partie des médicaments les plus couramment prescrits. En raison de leur bonne tolérance, ils sont souvent perçus comme inoffensifs et leur prescription est parfois inappropriée et peu réévaluée. Dans la population

âgée, on évalue le nombre de patients sous IPP à 40 % (1). On peut estimer la proportion de prescription inappropriée en gériatrie à plus de 60 % (1). Pourtant, il existe des recommandations tentant de rationaliser leur usage. Les critères de Beers de la Société américaine de Gériatrie ont été élaborés afin d'éviter les prescriptions médicamenteuses inappropriées. Il y est stipulé que la prescription d'un IPP, sauf cas particuliers, doit se limiter à 8 semaines chez les patients âgés (2). Leur dernière mise à jour, en 2015, insistait justement sur les dangers potentiels de ces médicaments. En effet, bien que le risque d'effets secondaires liés à un traitement par IPP semble faible à l'échelle individuelle, et que ceux-ci soient pour la plupart bénins, l'utilisation des IPP dans la population est telle que cela peut poser problème sur le plan de la santé publique, à l'instar du mésusage des antibiotiques.

De manière interpellante, l'hospitalisation, au lieu de rationaliser la prescription d'IPP faite en médecine ambulatoire, est associée à une majoration des prescriptions inadéquates. De manière routinière chez beaucoup de spécialistes hospitaliers, il existe un réflexe de prescription d'IPP afin de réduire les risques d'ulcère «de stress» (notamment lors d'accidents vasculaires cérébraux, chez les grands brûlés, en cas de chirurgie,...), souvent sans évidence solide, notamment en ce qui concerne la mortalité (3), et sans réviser l'ordonnance une fois

(1) Service de Gastroentérologie, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Gériatrie, CHU Liège, Belgique.

la pathologie aiguë résolue. Ces prescriptions, sans support rationnel, sont alors poursuivies en ambulatoire. De plus, il arrive régulièrement que la durée recommandée de prescription, selon la pathologie détectée, ne soit pas mentionnée dans la lettre de sortie, ce qui prolonge de manière erronée et injustifiée la prise d'IPP.

Notre but a été d'effectuer une revue de la littérature en rappelant les indications reconnues des IPP, leurs effets secondaires et les moyens de sevrage, en mettant l'accent sur les spécificités des personnes âgées.

INDICATIONS

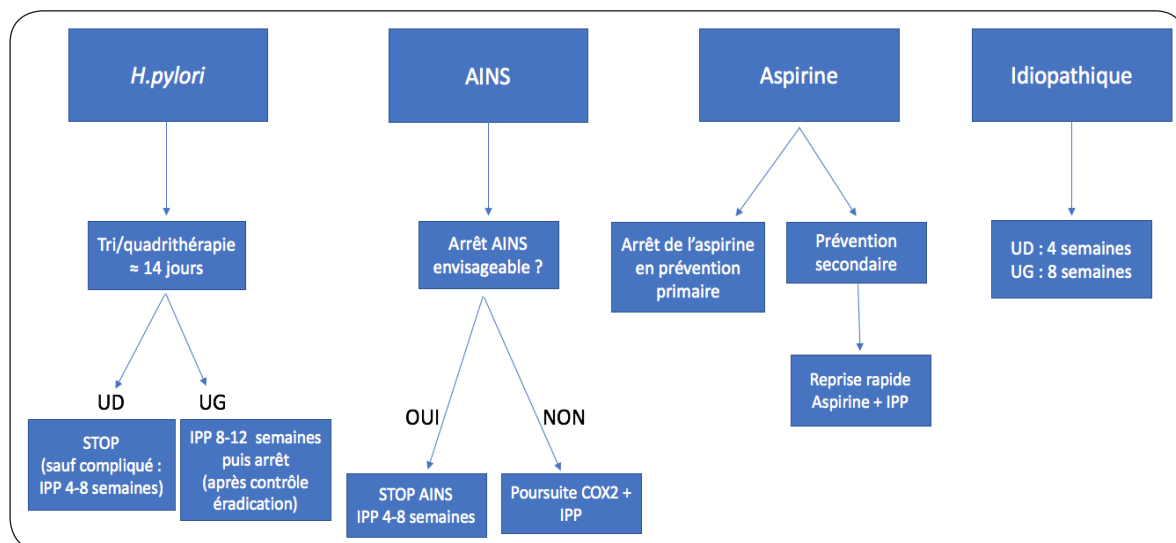
Les indications réelles d'un traitement par IPP sont bien définies : la prévention ou le traitement des ulcères gastro-duodénaux, le RGO pathologique, l'oesophagite et le syndrome de Zollinger-Ellison (4, 5). Il semble que les différents IPP soient équivalents en termes d'efficacité (5).

En cas de plaintes typiques de RGO (pyrosis, régurgitation acide), il est licite de proposer un traitement par IPP. Rappelons qu'en cas de symptomatologie « d'alarme » (odynophagie, dysphagie, perte de poids) ou chez un patient âgé de plus de 50 ans, une gastroscopie est fortement recommandée au préalable. Dans les autres cas (plaintes typiques chez un patient < 50 ans), l'endoscopie s'imposera aussi en cas d'échec du traitement d'épreuve par IPP (4

semaines maximum). Le traitement d'entretien du RGO en cas de récurrence de la symptomatologie à l'arrêt des IPP doit viser le traitement minimal efficace et peut comprendre une diminution des doses, un traitement à la demande ou un traitement intermittent. Une oesophagite légère justifiera un traitement de 4 semaines par IPP à demi-dose, tandis qu'en cas d'oesophagite érosive modérée à sévère (grade C et D de Los Angeles), on maintiendra le traitement pour une durée de 8 semaines, à dose pleine. En présence d'un œsophage de Barrett, il est licite de maintenir le traitement par IPP au long cours si des plaintes de reflux ou une oesophagite sont présentes (6, 7). Il faudra, en outre, réaliser un contrôle endoscopique afin d'attester de la guérison des lésions en cas de formes sévères, pour éviter le développement de complications (hémorragies ou sténoses pour l'oesophagite, dysplasie pour le Barrett). En effet, les IPP ne permettent pas d'empêcher l'éventuelle transformation néoplasique de l'œsophage de Barrett.

Le traitement des ulcères gastro-duodénaux est actuellement basé sur leur physiopathologie. On distingue actuellement les ulcères associés à l'*Helicobacter pylori* (HP), ceux consécutifs à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et ceux non liés à l'HP ni aux AINS. Leur traitement respectif est résumé dans la **figure 1** (4, 5, 8, 9). Notons qu'il n'existe aucun argument pour une utilisation d'anti-H2 à la place ou en association avec un IPP. L'éradication de

Figure 1. Modalités de traitement par IPP selon l'étiologie dans la prise en charge de l'ulcère gastro-duodéal (4, 5, 9).



AINS : Anti-inflammatoires non-stéroïdiens; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons; COX2 : AINS ciblant spécifiquement la COX-2 (célécoxib, étoricoxib, parécocixib); UG/UD : ulcère gastrique/ulcère du bulbe duodéal.

l'HP est basée sur la prise concomitante d'une double dose d'IPP et d'une antibiothérapie. Le choix de celle-ci sera guidé par la résistance «locale» de l'HP à la clarithromycine.

En prévention primaire, il existe également une indication à instaurer un IPP chez le patient traité par AINS à haut risque de pathologie ulcéreuse (Tableau I).

Rappelons que la dyspepsie fonctionnelle (confirmée par une endoscopie digestive négative) n'est pas une indication de traitement (5), tout comme la gastropathie hypertensive et les varices oesophagiennes.

MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires des IPP s'observent sur différents systèmes. Les pathologies potentiellement favorisées par les IPP voient leur incidence augmenter avec l'âge. De plus, les personnes âgées possèdent davantage de comorbidités, ce qui les fragilise d'autant plus dans ces situations. Les IPP sont, donc, un sujet d'inquiétude particulier dans cette population spécifique. L'agence américaine du médicament (FDA) a d'ailleurs émis plusieurs avertissements recommandant de limiter l'usage des IPP (10, 11). Nous décrivons ici les nombreuses manifestations indésirables citées dans la littérature,

Tableau I. Indications de prévention primaire de l'ulcère gastro-duodéal par inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients traités par AINS 5.

AINS + ...
Âge > 65 ans
Antécédents d'ulcère gastro-duodéal
Traitement anti-aggrégant
Traitement anti-coagulant (NACO, AVK)
Corticothérapie

NACO : nouveaux anti-coagulants oraux (dabigatran, edoxaban, rivaroxaban, apixaban); AVK : anti-vitamine K (phenprocoumone, warfarine, acénocoumarol).

Modéré à élevé	Faible à moyen	Hypothèse physiopathologique
Pneumopathies infectieuses	Fractures osseuses	Démence
IRA / NIA	IRC	Carcinogénèse digestive
Colites infectieuses	Carence martiale / B12	
Colites microscopiques	Événements cardio-vasculaires	
Hypomagnésémie		

Tableau II. Classification des différents effets secondaires potentiellement attribuables aux IPP selon le niveau d'évidence disponible dans la littérature.

IRA : insuffisance rénale aiguë; NIA : néphrite interstitielle aiguë; IRC : insuffisance rénale chronique.

en nuancant leur importance selon le niveau d'évidence disponible (Tableau II).

LE SYSTÈME RESPIRATOIRE

Les pneumopathies infectieuses restent, malgré l'émergence des maladies «chroniques», la sixième cause de décès dans le monde (12). La nécessité d'une hospitalisation et la mortalité augmentent avec l'âge (13).

Le RGO est un phénomène physiologique, qui joue potentiellement un rôle protecteur vis-à-vis des infections respiratoires en limitant la prolifération de la flore bactérienne de la sphère ORL. En supprimant le caractère acide du RGO, les IPP autoriseraient une survie plus aisée de ces germes, qui pourraient ensuite se propager aux voies respiratoires inférieures. Les IPP altéreraient également, directement, la fonction des leucocytes du tractus respiratoire. Enfin, l'hypochlorhydrie favoriserait la colonisation gastrique par des germes oraux, qui pourraient ensuite transloquer à travers la paroi gastrique.

Cela semble surtout valable en début de traitement : plusieurs larges études chez les personnes âgées évoquent un risque maximal à l'initiation du traitement par IPP à dose élevée, qui augmenterait globalement de 30 % le risque de pneumopathies infectieuses (14, 15).

LE SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE

L'hypothèse d'une association entre les IPP et une majoration du risque cardiovasculaire a émergé dès leur commercialisation, potentiellement expliquée par l'interférence médicamenteuse entre le clopidogrel et l'oméprazole. Le clopidogrel doit, en effet, être métabolisé par le cytochrome hépatique 2C19 pour produire son métabolite actif aux propriétés antiagrégantes. L'oméprazole étant un inhibiteur de ce cytochrome, et étant lui-même un substrat du 2C19, il peut mener à une baisse de la production du métabolite actif, avec une diminution de l'effet antiagrégant plaquettaire (16). Cette interférence pharmacologique n'est, toutefois, pas associée à une modification du risque cardio-

vasculaire dans la seule étude de haute qualité méthodologique (17), ce qui a remis en doute le caractère cliniquement pertinent de cette interaction médicamenteuse. Par prudence, on pourrait, tout de même, privilégier l'utilisation du pantoprazole aux autres IPP, celui-ci interférant significativement moins avec le cytochrome 2C19. On peut également séparer la prise des deux traitements dans la journée.

Par ailleurs, de larges études, de moindre qualité méthodologique, retrouvent, pour certaines, une majoration du risque neuro- et cardio-vasculaire sous IPP, indépendamment d'un traitement concomitant par clopidogrel (18, 19).

Dès lors, un doute très modéré persiste quant à l'innocuité cardiovasculaire des IPP. Comme souvent, le principe de précaution doit prévaloir : le meilleur moyen d'éviter des complications est de stopper tout traitement inutile. Il n'y a, par contre, indubitablement aucune preuve assez solide pour promouvoir un arrêt des IPP quand ceux-ci sont justifiés. Ces études tendent simplement à démontrer une association entre les IPP et une majoration du risque cardiovasculaire, ce qui ne prouve en rien une relation de causalité, surtout au vu de leur hétérogénéité et des résultats rassurants des quelques études contrôlées-randomisées en double aveugle. En outre, il faudra être vigilant en cas de traitement d'éradication d'HP : la clarithromycine diminuant l'effet des nouveaux anticoagulants oraux (NACO), la quadrithérapie bismuthée devra être privilégiée chez les patients recevant ce type de traitement.

LE SYSTÈME DIGESTIF

La colite pseudomembraneuse est une colite potentiellement grave causée par le *Clostridium difficile* (CD) et survenant, le plus fréquemment, dans un contexte d'antibiothérapie. Le risque se majore également avec l'âge, l'incidence augmentant de 2 % chaque année, à partir de 18 ans (20). Les personnes âgées peuvent, dès lors, en raison de leur âge et de leur propension à être redevable d'un traitement antibiotique, présenter une colite pseudomembraneuse. Par ailleurs, les IPP augmentent d'environ 65 % la probabilité d'une infection à CD (21). La cause semble être plus complexe qu'une banale baisse de l'acidité. En effet, les anti-histaminiques ne sont, pour leur part, pas associés à une majoration de l'incidence des colites à CD (20). Les IPP sont probablement responsables d'une modification de la composition de la flore intestinale (22). Potentiellement par ce mécanisme, ils favorisent également les infections de liquide d'ascite chez les patients cirrhotiques.

Signalons également la place des IPP dans la genèse des colites microscopiques. Ces pathologies ont une incidence accrue chez les patients âgés, essentiellement les femmes. Elles sont favorisées par certaines classes médicamenteuses très communes, comme les IPP (notamment le lansoprazole), les anti-dépresseurs et les statines (23). En pratique, tout IPP introduit dans les 6 mois précédant le début d'une diarrhée chronique est suspect et doit être stoppé à titre de test diagnostique.

Enfin, il existe des craintes très relatives concernant un éventuel rôle des IPP en oncologie digestive. Les IPP pourraient, via l'hypergastrinémie qu'ils induisent, stimuler la croissance cellulaire, notamment gastrique, pancréatique et colorectale. Cette hypothèse physiopathologique reste toutefois non vérifiée à l'heure actuelle, et la littérature est globalement rassurante à ce propos (24-26). Il convient, tout de même, de rester prudent en ce qui concerne les néoplasies gastriques, dont les symptômes peuvent être masqués par la prise chronique d'IPP.

TROUBLES IONIQUES ET SYSTÈME NÉPHRO-URINAIRE

L'hypomagnésémie est une conséquence classique d'un traitement par IPP (27), probablement en lien avec un dysfonctionnement des pompes à ions intestinales secondaire à la modification du pH (28). Ce trouble ionique est souvent banalisé, mais il peut être responsable de crampes musculaires, de constipation et du développement d'une torsade de pointe. Cette arythmie est plus fréquente dans la population âgée (notamment féminine), par ailleurs sujette à recevoir des médicaments allongeant l'espace QT et/ou hypomagnésémiants (diurétiques). Une surveillance régulière de l'ionogramme en cas de prise au long cours d'IPP est recommandée, surtout en association avec des diurétiques ou des digitaliques.

De plus, les personnes âgées sont souvent concernées par l'insuffisance rénale aiguë (IRA). Celle-ci est souvent fonctionnelle (secondaire à des vomissements, de la diarrhée, ...) ou iatrogène (bloqueurs du système rénine-angiotensine, AINS, diurétiques, ...). Dans une minorité de cas, l'IRA est liée à une néphrite interstitielle aiguë (29). La physiopathologie de ces réactions peut être immuno-allergique. Ce type d'IRA serait plus fréquent dans la population âgée.

On note une association entre la prise d'un traitement par IPP et une majoration de l'incidence de ces néphrites interstitielles aiguës, et

plus généralement, des IRA, chez les personnes âgées (30, 31). Il s'agirait, comme pour l'hypomagnésémie, d'un effet de classe commun à tous les IPP.

Enfin, les IPP seraient associés à un plus haut risque de développement d'une insuffisance rénale chronique chez les personnes âgées (31, 32).

LE SYSTÈME HÉMATOLOGIQUE

Les IPP pourraient potentiellement favoriser une carence martiale, en raison de l'hypochlorhydrie qui diminuerait la réduction du fer ferrique en fer ferreux (mieux résorbé) (33). Chez les personnes âgées, régulièrement supplémentée, il convient de séparer les prises de ces deux traitements afin d'optimiser la résorption du fer.

Par ailleurs, les personnes âgées sont particulièrement à risque de carence en vitamine B12 en raison de l'hypochlorhydrie naturelle liée à l'avancée en âge. On estime qu'une personne sur 10 de plus de 75 ans est concernée par cette situation (34). L'hypochlorhydrie va être amplifiée en présence d'un traitement antiacide, ce qui diminuera la résorption de la vitamine B12 par deux mécanismes : d'une part, une diminution de la dissociation de la vitamine et des protéines alimentaires avec lesquelles elle se complexe (35); d'autre part, une pullulation bactérienne dans l'intestin grêle favorisée par un traitement par IPP prolongé (> 1 an) (36), qui entraînera une destruction du facteur intrinsèque (indispensable à la résorption iléale de la vitamine B12). Le risque de carence sous IPP à long terme serait majoré d'environ 80 % et serait dépendant tant de la dose que de la durée de traitement (37).

LE SYSTÈME NEUROLOGIQUE

L'incidence des démences est en augmentation. On estimait que 35 millions de personnes en souffraient en 2010 dans le monde, chiffre qui est amené à doubler tous les 20 ans (38).

La genèse des maladies neurodégénératives, associées au vieillissement, reste obscure. De nombreuses études se sont penchées sur le rôle éventuel des IPP dans la survenue des démences (39-41). Ces inquiétudes ont été soulevées par la découverte d'une majoration de la production de plaques de β -amyloïde (une des deux protéines s'accumulant dans la maladie d'Alzheimer) par les IPP chez les animaux (42).

Les IPP pourraient également favoriser la survenue de troubles cognitifs par la carence en vitamine B12 qu'ils engendrent (36). Des

données suggèrent, en effet, le rôle potentiel de la carence en cobalamine dans l'altération des fonctions supérieures (43). A l'image de l'hypothétique rôle des IPP en oncologie digestive, il n'existe qu'une simple association entre la prise chronique d'IPP et les troubles cognitifs. La qualité méthodologique de ces études est au mieux moyenne, et aucune ne peut servir de preuve pour un éventuel lien de cause à effet.

LE SYSTÈME OSTÉO-ARTICULAIRE

L'ostéoporose est une maladie dont l'incidence augmente avec l'âge, surtout chez les femmes. Elle constitue un véritable problème de santé publique en raison du vieillissement de la population, de sa grande morbidité et, donc, de son coût. Elle sera responsable, selon les estimations, de 6 à 8 millions de fractures chaque année dans le monde en 2050 (44). Chez la personne âgée, ces fractures précipitent, notamment, le déclin fonctionnel, le placement en institution, l'amyotrophie, les thromboses veineuses profondes et les infections respiratoires. La fracture de hanche, notamment, est responsable d'une mortalité d'environ 20% dans l'année qui suit l'incident (45).

Les IPP semblent être associés à un risque modéré (+ 25 % environ) de fractures osseuses (46, 47), sans diminution de la densité osseuse (48). L'origine du lien (s'il est confirmé) entre IPP et fractures osseuses reste obscure et pourrait donc se trouver ailleurs que dans la genèse ou l'accentuation d'une ostéoporose.

L'hypomagnésémie, la carence martiale, une interaction avec les biphosphonates, l'insuffisance rénale chronique ou le déficit en vitamine B12 – tous phénomènes potentiellement favorisés par les IPP – sont d'autres hypothèses avancées pour expliquer une éventuelle augmentation de l'incidence fracturaire sans modification de la densité osseuse (47). Il pourrait également s'agir d'un facteur confondant non-identifié.

Dès à présent, il convient d'être vigilant sur les prescriptions d'IPP chez les personnes âgées, qui représentent le principal groupe à risque de fractures.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET ONCOLOGIE

Il semblerait que les IPP soient responsables d'une diminution de l'efficacité des inhibiteurs de tyrosine kinase, notamment utilisés dans les tumeurs rénales et pulmonaires métastatiques et dans la leucémie myéloïde chronique, en réduisant leur absorption (49).

SEVRAGE DES IPP DANS LE RGO

Lors du traitement de la pathologie ulcéreuse, le traitement peut habituellement être stoppé une fois le traitement complet administré et l'ulcère cicatrisé. Par contre, un arrêt brutal des IPP, dans le cadre du traitement du RGO avec ou sans oesophagite, est souvent associé à une récurrence symptomatique rapide et importante. Ceci peut s'expliquer par un effet rebond lié à l'hypergastrinémie induite par l'IPP et à la stimulation accrue de la sécrétion acide qui en découle.

Il n'existe pas de preuve dans la littérature permettant de privilégier une méthode de sevrage des IPP. La société canadienne de médecine générale propose un algorithme de désescalade privilégiant soit une diminution de la dose de moitié, soit un arrêt du traitement avec une utilisation ponctuelle, en cas de plaintes du patient (50). En cas de récurrence de la symptomatologie de RGO, des moyens non-médicamenteux sont à privilégier en première intention (perte de poids, abstinence alcoolique, éviction des repas gras en soirée...). Si les plaintes sont réfractaires, on peut convenir de l'usage ponctuel d'anti-acides. Si la symptomatologie persiste encore, la reprise d'un traitement par IPP peut se discuter. Les anti-histaminiques «H2» sont moins efficaces que les IPP, et peuvent eux aussi avoir des conséquences non négligeables chez la personne âgée (arythmies, confusion, aplasie médullaire). Ils ne constituent donc une alternative pertinente qu'en cas d'effet secondaire avéré des IPP.

CONCLUSION

Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être responsables d'effets secondaires importants, même s'ils sont difficilement perçus par les patients et leurs médecins. Ces manifestations indésirables potentielles ne sont, pour la plupart, étayées que par un faible niveau d'évidence, qui ne doit pas remettre en cause un traitement adéquat et justifié. Néanmoins, le principe de précaution doit orienter les praticiens vers un arrêt des traitements non-justifiés, afin d'éviter une exposition à un risque, même minime, en l'absence de bénéfice. Les personnes âgées, en raison de leur fragilité intrinsèque et de leurs comorbidités, sont particulièrement à risque de complications, souvent de manière insidieuse. Il paraît, dès lors, essentiel de réévaluer régulièrement, particulièrement dans la population âgée, le bien-fondé du traitement par IPP. La prescrip-

tion de ces derniers est bien définie, tant dans l'indication que dans la durée d'administration et la posologie. Les méthodes de sevrage existent et doivent être mises en œuvre. Inversement, il convient de ne pas hésiter à instaurer un traitement en présence d'une indication reconnue.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pasina L, Nobili A, Tettamanti M, et al.— REPOSI Investigators. Prevalence and appropriateness of drug prescriptions for peptic ulcer and gastro-esophageal reflux disease in a cohort of hospitalized elderly. *Eur J Intern Med*, 2011, **22**, 205-210.
2. Fick D, Semla T, Beizer J, et al.— American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2015, **63**, 2227-2246.
3. Krag M, Marker S, Perner A, et al.— Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med*, 2018, **379**, 2199-2208.
4. Service des soins de santé de l'INAMI.— (2010) Recommandations sur l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. <https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/inhibiteurs-pompe-protons-statines-brochure.pdf>. (Dernière consultation le 04/03/2019).
5. Haute autorité de la santé.— (2009) Les IPP chez l'adulte. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1439925/fr/les-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-chez-l-adulte (Dernière consultation le 03/06/2019).
6. Katz P, Gerson L, Vela M, et al.— Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*, 2013, **108**, 308-328.
7. Freedberg D, Kim, L, Yang, Y et al.— The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice. Advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*, 2017, **152**, 706-715.
8. Chey W, Leontiadis G, Howden C, et al.— ACG clinical guideline treatment of helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol*, 2017, **112**, 212-238.
9. Laine L, Jensen D.— Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*, 2012, **107**, 345-360.
10. Food and Drug Administration.— (2012) Food and drug administration drug safety communication: clostridium difficile-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton-pump inhibitors (PPIs). <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm> (Dernière consultation le 25/03/2019).
11. Food and Drug Administration.— (2011) Food and drug administration drug safety communication: possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213206.htm>. (Dernière consultation le 25/03/2019).
12. World Health Organisation.— (2018) The top 10 causes of death in 2016. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. (Dernière consultation le 25/03/2019).
13. Stupka J, Mortensen E, Anzueto A, et al.— Community-acquired pneumonia in elderly patients. *Aging health*, 2009, **5**, 763-774.
14. Gulmez S, Holm A, Frederiksen H, et al.— Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia a population-based case-control study. *Arch Intern Med*, 2007, **167**, 950-955.
15. Lambert A, Lam J, Paik J, et al.— Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 2015, **10**, e0128004.

16. Gilard M, Arnaud B, Cornily J, et al.— Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLOpidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*, 2008, **51**, 256-60.
17. Bhatt D, Cryer B, Contant C, et al.— Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2010, **363**, 1909-1917.
18. Charlot M, Ahlehoff O, Norgaard M, et al.— Proton-pump inhibitors are associated with increased cardiovascular risk independent of clopidogrel use: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med*, 2010, **153**, 378-386.
19. Batchelor R, Kumar R, Gilmartin-Thomas J, et al.— Systematic review with meta-analysis: risk of adverse cardiovascular events with proton pump inhibitors independent of clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, **48**, 780-796.
20. Loo V, Bourgault A, Poirier L, et al.— Host and pathogen factors for clostridium difficile infection and colonization. *N Engl J Med*, 2011, **365**, 1693-1703.
21. Janarthanan S, Ditah I, Adler D, et al.— Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2012, **107**, 1001-1010.
22. Jackson M, Goodrich J, Maxan M, et al.— Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. *Gut*, 2016, **65**, 749-756.
23. Tong J, Zheng Q, Zhang C, et al.— Incidence, prevalence, and temporal trends of microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2015, **110**, 265-276.
24. Hicks B, Friis S, Potttgård A.— Use of proton pump inhibitors and risk of pancreatic cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2018, **27**, 926-930.
25. Attwood S, Ell C, Galmiche J, et al.— Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, **41**, 1162-1174.
26. Van Soest E, Van Rossum L, Dieleman J, et al.— Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*, 2008, **103**, 966-973.
27. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, et al.— Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail*, 2015, **37**, 1237-1241.
28. William J, Danziger J.— Proton-pump inhibitor-induced hypomagnesemia: current research and proposed mechanisms. *World J Nephrol*, 2016, **5**, 152-157.
29. Abdel-Kader K, Palevsky P.— Acute kidney injury in the elderly. *Clin Geriatr Med*, 2009, **25**, 331-358.
30. Antoniou T, Macdonald E, Hollands S, et al.— Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open*, 2015, **3**, e166-171.
31. Paquot F, Krzesinski JM. Inhibiteurs de la pompe à protons et risque d'insuffisance rénale. *Rev Med Suisse*, 2017, **13**, 1427-1430.
32. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, 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*, 2018, **33**, 331-342.
33. Lam J, Schneider J, Quesenberry C, et al.— Proton pump inhibitor and histamine-2 receptor antagonist use and iron deficiency. *Gastroenterology*, 2017, **152**, 821-829.
34. Clarke R, Grimley J, Schneede J, et al.— Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing*, 2004, **33**, 34-41.
35. Post'U Paris.— (2018) Effets secondaires des IPP au long cours. <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2018-paris/effets-secondaires-des-ipp-au-long-cours/> (Dernière consultation le 04/06/2019).
36. Lombardo L, Foti M, Ruggia O, et al.— Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, **8**, 504-508.
37. Jung S, Nagaraja V, Kapur A, et al.— Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acid-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J*, 2015, **45**, 409-416.
38. Prince M, Bryce R, Albanese E, et al.— The global prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*, 2013, **9**, 63-75.
39. Batchelor R, Gilmartin J, Kemp W, et al.— Dementia, cognitive impairment and proton pump inhibitor therapy: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, **32**, 1426-1435.
40. Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al.— Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol*, 2016, **73**, 410-406.
41. Goldstein F, Steenland K, Zhao L, et al.— Proton pump inhibitors and risk of mild cognitive impairment and dementia. *J Am Geriatr Soc*, 2017, **65**, 1969-1974.
42. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, et al.— The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. *PLoS ONE*, 2013, **8**, e58837.
43. O'Leary F, Allman-Farinelli M, Samman S.— Vitamin B12 status, cognitive decline and dementia: a systematic review of prospective cohort studies. *Br J Nutr*, 2012, **108**, 1948-1961.
44. Cummings S, Melton L.— Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*, 2002, **359**, 1761-1767.
45. Abrahamsen B, van Staa T, Ariely M, et al.— Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int*, 2009, **20**, 1633-1650.
46. Zhou B, Huang Y, Li H, et al.— Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2016, **27**, 339-347.
47. Nassar Y, Richter S.— Proton-pump inhibitor use and fracture risk: an updated systematic review and meta-analysis. *J Bone Metab*, 2018, **25**, 141-151.
48. Targownik L, Goertzen AL, Luo Y, et al.— Long-term proton pump inhibitor use is not associated with changes in bone strength and structure. *Am J Gastroenterol*, 2017, **112**, 95-101.
49. Sharma M, Holmes H, Mehta H, et al.— The concomitant use of tyrosine kinase inhibitors and proton pump inhibitors: prevalence, predictors, and impact on survival and discontinuation of therapy in older adults with cancer. *Cancer*, 2019, **125**, 1155-1162.
50. Farrell B, Pottie K, Thompson W, et al.— Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*, 2017, **63**, 354-364.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr E. Louis, Service de Gastroentérologie, CHU Liège, Belgique.
 Email : edouard.louis@uliege.be