

Quand et comment arrêter les inhibiteurs de la pompe à protons ?

Florenzia Carbone^{1,2}, Janne M Scheepers¹, Karen Van den Houte¹, Jan Tack^{1,2}

When and how to stop proton pump inhibitors?

Proton pump inhibitors (PPIs) are the first line of treatment for peptic ulcer and gastroesophageal reflux disease (GERD). Current national guidelines state that chronic PPI therapy is indicated for esophagitis grade C and D, for Barrett's esophagus, Zollinger-Ellison syndrome, or to prevent bleeding ulcers with chronic NSAID intake in at-risk patients. In primary care, guidelines propose empiric short-term PPI therapy during a maximum of 8 weeks to control symptoms, confirming a putative GERD diagnosis, followed by PPI therapy interruption. Yet, the available data suggest insufficient occurrence of down-titration and/or cessation. Moreover, PPIs are also used for treatment of dyspeptic symptoms and a number of other non-gastrointestinal indications, such as ear-nose-throat and pulmonary symptoms, or to protect the stomach in case of polypharmacy intake. As such, concerns have emerged about the considerable impact of PPIs on the health-care budget, and an increasing number of risks and side effects associated with chronic use. An ongoing national study, the PEPPER trial, aims to provide quality evidence to determine the most effective strategy for stopping chronic PPI intake in patients for whom there is no firm medical indication for their continued use.

KEYWORDS

Proton pump inhibitors, peptic ulcer, gastro-esophageal reflux disease

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont la première ligne de traitement pour l'ulcère peptique et la maladie de reflux gastro-œsophagien (RGO). Les directives nationales actuelles indiquent que la thérapie chronique par IPP est indiquée pour l'œsophagite de grade C et D, pour l'œsophage de Barrett, le syndrome de Zollinger-Ellison, ou pour prévenir les ulcères hémorragiques avec une prise chronique d'AINS chez les patients à risque. En soins primaires, les directives proposent une thérapie empirique à court terme par IPP d'un maximum de 8 semaines pour contrôler les symptômes, confirmant un diagnostic putatif de RGO, suivie de l'interruption de la thérapie par IPP. Pourtant, les données disponibles suggèrent une occurrence insuffisante de la réduction de la dose et/ou de l'arrêt. De plus, les IPP sont également utilisés pour le traitement des symptômes dyspeptiques et d'un certain nombre d'autres indications non gastro-intestinales telles que les symptômes ORL et pulmonaires ou pour protéger l'estomac en cas de prise de polypharmacie. Des préoccupations ont émergé concernant l'impact considérable des IPP sur le budget des soins de santé, et un nombre croissant de risques et d'effets secondaires associés à une utilisation chronique. Une étude nationale en cours, l'essai PEPPER, vise à fournir des preuves de qualité pour déterminer la stratégie la plus efficace pour arrêter la prise chronique d'IPP chez les patients pour lesquels il n'y a pas d'indication médicale ferme pour leur utilisation continue.

TABLE 1. INDICATIONS POUR UTILISATION INITIALE DES IPP SELON LA RÉUNION DES EXPERTS DE L'INAMI (3)

En cas de dyspepsie sans reflux cliniquement typique : - la balance bénéfices/risques d'un traitement par IPP n'est pas favorable, comparé aux anti-H2, antiacides et/ou mesures d'hygiène de vie ou par prokinétiques. - la durée d'un traitement par IPP sur base empirique ne devra pas dépasser 4 à 8 semaines. En cas de dyspepsie avec reflux cliniquement typique (pyrosis et/ou régurgitation), - la balance bénéfices/risques d'un traitement par IPP est favorable par rapport au placebo, aux anti-H2, prokinétiques. Et elle est incertaine comparé aux antiacides. - le choix entre l'IPP et l'antiacide devra être guidé par la fréquence des symptômes. - une réévaluation est nécessaire après 4 à 8 semaines (avec stratégie de désescalade). En cas de dyspepsie avec reflux cliniquement typique et d'œsophagite endoscopiquement prouvée, - un IPP à la dose standard est recommandé, car les IPP sont plus efficaces que les placebos et les anti-H2. - En cas de forme bénigne (grade A-B), on peut commencer par une demi-dose d'IPP pendant 4 semaines, puis passer à la dose standard en cas de contrôle insuffisant des symptômes. Il convient d'interrompre le traitement après 4 semaines de contrôle des symptômes. - En cas de symptômes récurrents, les IPP sont repris et administrés à la dose et à la fréquence d'administration les plus faibles possibles (thérapie de confort). - En cas de forme grave (grade C-D), la dose standard est toujours recommandée. Un examen endoscopique après 8 semaines est indiqué (pour vérifier la guérison). Ensuite, traitement d'entretien avec une dose standard d'IPP est indiqué. Indications pour lesquelles l'utilisation prolongée des IPP (à la dose efficace la plus faible) peut être appropriée, selon l'INAMI : - Œsophagite érosive grade C-D - Barrett - Utilisation chronique d'AINS ou d'acide acétylsalicylique avec facteur de risque - Maladie de Zollinger-Ellison - Si les IPP ne s'inscrivent pas dans un traitement d'entretien, il y a suffisamment d'arguments pour commencer la déprescription.

Depuis leur lancement en 1989, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont provoqué un changement de paradigme dans le traitement des ulcères peptiques et de la maladie de reflux gastro-œsophagien (RGO) (Table 1). Médecins ainsi que patients ont rapidement adopté cette classe de médicaments, perçue comme efficace et sûre, entraînant une augmentation régulière des prescriptions et de l'utilisation. Plus récemment, la prise de conscience d'une utilisation inappropriée majeure des IPP en termes d'indication et de dosage a suscité des préoccupations concernant leur impact sur le budget des soins de santé et les certains risques et d'effets secondaires qui ont été attribués à leur utilisation chronique (1,2).

Récemment, la prise de conscience d'une utilisation inappropriée majeure des IPP en termes d'indication et de dosage a suscité des préoccupations concernant leur impact considérable sur le budget de la santé et le nombre croissant de risques et d'effets secondaires associés à leur utilisation chronique (1,2). En Belgique, des experts sélectionnés par l'INAMI ont estimé qu'entre 39 et 63% de l'utilisation à long terme des IPP est inappropriée (3). Par conséquent, les IPP génèrent des coûts de santé considérables en raison de prescriptions prolongées à long terme, et les prescriptions inutiles d'IPP entraînent des dépenses évitables pour les systèmes de santé du monde entier. Il est crucial de s'attaquer à cette question pour optimiser

les dépenses de santé (4-10). Selon l'INAMI, en 2023, 20,62% des assurés (âge médian 61 ans, 58% femmes) a été prescrit un IPP. Ceci résultait dans une prescription de 449509004 doses d'IPP, pour un coût total de 109.460.799 euros (source : <https://www.belgiqueenbonnesante.be>).

Autrefois considérée comme presque dépourvue d'effets secondaires majeurs, l'utilisation chronique des IPP a maintenant été associée à de nombreux effets indésirables potentiels, notamment des interactions médicamenteuses, mais aussi de l'ostéoporose, une diminution de l'absorption de Ca, Mg, Fe et de la vitamine B12, ainsi que des risques accrus d'infections gastro-intestinales, d'ostéoporose, d'insuffisance rénale, d'infarctus du myocarde et de la maladie d'Alzheimer (11-13) (Table 2).

Les directives de l'INAMI indiquent une thérapie continue et chronique par IPP qui est limitée à des conditions moins courantes telles que l'œsophagite de grade C et D, l'œsophage de Barrett, le syndrome de Zollinger-Ellison, ou la prévention des ulcères hémorragiques lorsque les AINS sont utilisés de manière chronique (Table 1) (10). Dans ces cas, la dose efficace la plus faible doit être prescrite, ce qui doit être réévalué périodiquement. En soins primaires, la thérapie empirique à court terme par IPP sert à confirmer un RGO supposé, les directives recommandant une prise de 4 à 8 semaines d'IPP pour contrôler les symptômes, suivie de l'arrêt de la thérapie par IPP (1,14-16).

TABLE 2. EFFETS SECONDAIRES LIÉS À L'USAGE DES IPP (3). LA SEULE PREUVE CONVAINCANTE EST DÉRIVÉE D'ESSAIS PROSPECTIFS ET CONTRÔLÉS. LES ÉTUDES TRANSVERSALES SOUFFRENT DE BIAIS INCONTRÔLABLES

Niveau de preuve	Effet secondaire potentiel
Etude prospective	Gastro-entérite infectieuse Infection à <i>Clostridium difficile</i> Polypes glandulo-kystiques fundiques
Etude transversale	Néphrite interstitielle et autres maladies rénales Démence Ostéoporose et fractures Infarctus du myocarde Malignités gastro-intestinales Pneumonie
Mechanistic observations	Diminution de l'absorption du fer, du magnésium, du calcium Pullulation bactérienne dans l'intestin grêle

Cependant, les données disponibles suggèrent une réduction insuffisante de la dose et/ou un arrêt de l'IPP. De plus, une utilisation extensive des IPP pour des conditions symptomatiques moins bien établies, y compris la dyspepsie, est également suspectée. Dans ce dernier cas, l'efficacité des IPP est discutable car il n'y a aucun bénéfice à l'augmentation de la dose, et un effet placebo est courant (17).

Une autre raison significative de la poursuite inappropriée des IPP est l'effet rebond, où l'hypersécrétion acide se produit jusqu'à deux semaines après l'arrêt des IPP en raison des niveaux élevés de gastrine pendant la suppression acide. Pendant cette période, les symptômes liés à l'acide peuvent réapparaître, potentiellement plus intenses qu'avant, ce qui pousse à la reprise des IPP (18). De plus, des études ont montré que même des volontaires asymptomatiques développent des symptômes gastro-intestinaux supérieurs lorsqu'ils arrêtent les IPP après un traitement de seulement 4 à 8 semaines (19, 20).

Les directives actuelles recommandent de d'abord réduire la dose d'IPP avant de les arrêter. Pour éviter la récurrence des symptômes lors de l'interruption des IPP, l'ajout d'un antiacide, d'une formulation d'alginate ou d'un antagoniste des récepteurs H₂ (H₂RA) est conseillé. En Belgique, un H₂RA n'est actuellement pas disponible. Des stratégies supplémentaires pour prévenir le rebond des symptômes incluent la prise intermittente ou à la demande des IPP (7, 23-25).

Cependant, l'interruption des IPP reste un défi pour de nombreux patients et leurs médecins. Dans le cas du RGO chronique, un besoin élevé de reprendre les IPP après les avoir arrêtés est attendu car la barrière anti-reflux défec-tueuse persiste. Néanmoins, une étude a rapporté une réduction réussie à une dose unique chez 42 à 79% des

patients atteints de RGO sous thérapie par IPP à doses multiples (25). Une revue de 2019 a trouvé que le taux de succès augmentait de l'arrêt brusque à la réduction progressive, à l'intervention à la demande, de 25–62% à 76–80% à 69–92% respectivement. Cependant, les chiffres pour l'utilisation à la demande rapportent les patients restant sous thérapie à la demande comme un « succès » et ne rapportent pas les taux d'arrêt après la demande (27).

Les alginate diffèrent des antiacides en raison de leurs propriétés physicochimiques. Dérivés des algues, les alginates forment une couche de gel visqueux (« radeau ») sur le liquide acide dans l'estomac, ce qui aide à empêcher son entrée dans l'œsophage (28,29). L'efficacité des alginate dans le RGO est bien établie, et une grande étude a démontré leur bénéfice dans la description des IPP (30).

La littérature sur l'arrêt de la thérapie par IPP chez les patients atteints de conditions symptomatiques non liées au RGO est moins cohérente. Dans un essai comparatif chez 97 patients, la réduction progressive sur une période de 3 semaines avant l'arrêt n'était pas supérieure à l'arrêt brutal, et le besoin de reprendre les IPP était significativement plus précoce et plus élevé dans le RGO par rapport à la dyspepsie (31). Une revue systématique a rapporté un succès dans la réduction de la dose d'IPP chez 30 à 50% des patients et une cessation sans récurrence des symptômes chez 14 à 64% des patients (32). Dans une étude menée dans deux pratiques de soins primaires belges, l'utilisation inappropriée des IPP a diminué progressivement grâce à une phase de dosage intermittent, mais n'a pu être arrêtée que chez 24% des patients (4,5). Ce pourcentage est relativement faible par rapport à d'autres sources littéraires, et comparable au taux de succès de l'arrêt brutal avec des antiacides, ou au taux de succès de l'envoi d'une brochure d'information aux patients (33). Cela est également confirmé par une étude néerlandaise où le suivi avec un

médecin généraliste a permis d'obtenir un taux d'arrêt des IPP de 40% par rapport à l'absence de suivi (34).

Bien qu'il existe des conseils sur les meilleures pratiques concernant la déprescription des IPP (35), l'approche la plus efficace pour «déprescrire» les IPP lorsque leur prise à long terme n'est pas indiquée n'a pas été correctement établie. De plus, il y a un manque de spécificité dans les directives concernant le calendrier, le dosage, la motivation des patients et le taux de réussite.

L'étude PEPPER (*Primary care PPI dePrescribing*; titre complet: «*Determining the optimal strategy for stopping chronic proton pump inhibitor therapy in primary care patients: impact of on-demand use, adjustment of therapy or discontinuation*»), initiée en May 2023, évalue deux stratégies différentes pour surmonter la période de sécrétion accrue liée aux tentatives d'interruption d'une prise chronique d'IPP. Le KCE (Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé) a sélectionné pour financement cet essai clinique non commercial. Il aborde des questions généralement laissées de côté par l'industrie malgré leur important intérêt sociétal. Cette étude est menée par le service

de gastroentérologie des hôpitaux universitaires à Leuven, en collaboration avec 6 Centres Académiques de Médecine Générale (UA, KU Leuven, U Liège, UCL, ULB, U Gent) et 75 médecins généralistes.

L'étude sera menée chez des patients traités en médecine générale qui consomment des IPP de façon chronique en dehors des indications thérapeutiques établies par l'INAMI. Nous comparerons le succès de l'arrêt des IPP lorsque ces stratégies sont mises en œuvre, par rapport à la stratégie actuelle d'arrêt graduel des IPP. Les stratégies évaluées sont une période de prise d'IPP à la demande (donc pas tous les jours) avant l'arrêt complet, ou l'utilisation d'antiacides de type alginate pour contrôler l'acidité gastrique et le reflux.

Les patients seront suivis pendant un an après l'interruption des IPP, pour évaluer le taux de réussite de l'arrêt d'une prise chronique d'IPP selon ces trois stratégies. Pendant cette année, il y a une évaluation régulière du niveau d'atténuation des symptômes, de la qualité de vie et des coûts des soins de santé. On attend les résultats de cette étude vers l'été de 2026.

RÉFÉRENCES

1. Savarino E, Anastasiou F, Labenz J, Hungin APS, Mendive J. Holistic management of symptomatic reflux: rising to the challenge of proton pump inhibitor overuse. *Br J Gen Pract.* 2022;72(724):541-4.
2. Vidonsky L, Lüthold R, Henz NC, Fuhrer C, Häner A, Schenk M, Jungo KT, et al. Inappropriate proton-pump inhibitor prescribing in primary care – an observational study with quality circles. *Swiss Med Wkly.* 2023;153(9):40119.
3. RIZIV/INAMI. Consensusvergadering: Het rationeel gebruik van de protonpompinhibitoren (PPI's) bij niet-ulcereuze gastro-oesofageale pathologie (gastro-duodenaal ulcus uitgesloten). www.riziv.fgov.be; 2018.
4. Monbailliu E, De Sutter A. Afbouw van chronisch gebruik van protonpompinhibitoren in de huisartsenpraktijk: huidige stand van zaken en evaluatie van het effect van een interventie op het niveau van de huisartsen [thèse]. KU Leuven; 2017. Disponible sur : www.icho-info.be/application/content/thesislist.
5. De Groote A, De Sutter A. Afbouw van chronisch gebruik van protonpompinhibitoren in de huisartspraktijk: welke zijn beïnvloedende factoren? [thèse]. KU Leuven; 2015. Disponible sur : www.icho-info.be/application/content/thesislist.
6. Heidelbaugh JJ, Kim AH, Chang R, Walker PC. Overutilization of proton-pump inhibitors: what the clinician needs to know. *Ther Adv Gastroenterol.* 2012;5(4):219-32.
7. Othman F, Card TR, Crooks CJ. Proton pump inhibitor prescribing patterns in the UK: a primary care database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(9):1079-87.
8. Koggel LM, Lantinga MA, Büchner FL, Drenth JPH, Frankema JS, Heeregrave EJ, et al. Predictors for inappropriate proton pump inhibitor use: observational study in primary care. *Br J Gen Pract.* 2022;72(725):e899-e906.
9. RIZIV/INAMI. Farmaceutische kengetallen Ambulante praktijk. www.riziv.fgov.be/nl; 2014.
10. RIZIV/INAMI. Infospot Protonpompinhibitoren. www.riziv.fgov.be/nl; 2017.
11. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology.* 2017;153(1):35-48.
12. Heidelbaugh JJ, Goldberg K, Inadomi JM. Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. *Am J Manag Care.* 2010;16(9):228-34.
13. Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Adverse Risks Associated With Proton Pump Inhibitors: A Systematic Review. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2009;5(10):725-34.
14. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med.* 2017;37:19-24.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management [CG184]. London: NICE; 2019. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg184>.
16. Katz P, Gerson L, Vela M. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(3):308-28.
17. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2018(3).
18. Savarino V, Marabotto E, Furnari M, Zingone F, Zentilin P, Savarino E. Latest insights into the hot question of proton pump inhibitor safety - a narrative review. *Dig Liver Dis.* 2020;52(8):842-52.
19. Niklasson A, Lindstrom L, Simren M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(7):1531-7.
20. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-Pump Inhibitor Therapy Induces Acid-Related Symptoms in Healthy

- Volunteers After Withdrawal of Therapy. *Gastroenterology*. 2009;137(1):80-7.e1.
21. Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, Welch V, Moayyedi P, Rojas-Fernandez C, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD011969.
 22. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2017;63(5):354-64.
 23. Bytzer P. Deprescribing proton pump inhibitors: why, when and how. *Med J Aust*. 2018;209(10):436-8.
 24. Odenthal DR, Philbrick AM, Harris IM. Successful deprescribing of unnecessary proton pump inhibitors in a primary care clinic. *J Am Board Fam Med*. 2016;29(5):665-73.
 25. Inadomi JM, McIntyre L, Bernard L, Fendrick AM. Step-down from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(9):1940-4.
 26. Helgadottir H, Björnsson ES. Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5469.
 27. Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJ, Thomas E, Boeckstaens GE. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(12):1585-91.
 28. 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*. 2017;30(5):1-9.
 29. Coyle C, Symonds R, Allan J, Dawson S, Russell S, Smith A, et al. Sustained proton pump inhibitor deprescribing among dyspeptic patients in general practice: a return to self-management through a programme of education and alginate rescue therapy. A prospective interventional study. *BJGP Open*. 2019;3(3):bjgpopen19X1016.
 30. 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*. 2006;24(6):945-54.
 31. Haastrup P, Paulsen MS, Begtrup LM, Hansen JM, Jarbol DE. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. *Fam Pract*. 2014;31(6):625-30.
 32. Krol N, Wensing M, Haaijer-Ruskamp F, Muris JW, Numans ME, Schattenberg G, et al. Patient-directed strategy to reduce prescribing for patients with dyspepsia in general practice: a randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(8):917-22.
 33. van der Hulst R, Hurenkamp G, Grundmeijer HGLM, van der Ende A, Tytgat G, Assendelft W. Afbouw van langdurig gebruik van maagzuurremmers is mogelijk. *Huisarts Wet*. 2003;46(4):193-8.
 34. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1334-42.

AFFILIATIONS

1. Translational Research Center for Gastrointestinal Diseases (TARGID), department of Chronic Diseases and Metabolism (ChroMeta), University of Leuven, Leuven, Belgium.
2. Department of Gastroenterology, University Hospital Leuven (UZ Leuven), Belgium.

CORRESPONDANCE

Pr Jan Tack, MD, PhD
 Department of Gastroenterology
 University Hospital Leuven (UZ Leuven)
 Belgium
 jan.tack@kuleuven.be