

LES REFLUX RÉSISTANTS AUX IPP.

Professeur Jean-Paul GALMICHE
Service de Gastro-entérologie
CHU Hôtel Dieu
Boulevard Jacques Monod
44035 NANTES

Les reflux résistants aux IPP

JP Galmiche,

**CIC Inserm-CHU
Nantes, France**



Définition de l'IPP résistance

- Absence de définition universellement acceptée « patients who failed to obtain complete esophageal healing and/or satisfactory response after a full course of standard dose PPI, once a day... »
- Environ 15% des patients atteints d'oesophagite érosive continuent de présenter des symptômes malgré une cicatrisation endoscopique
- En médecine générale des enquêtes montrent que 58% des patients disent ne pas être complètement satisfaits de leur traitement anti-reflux par IPP

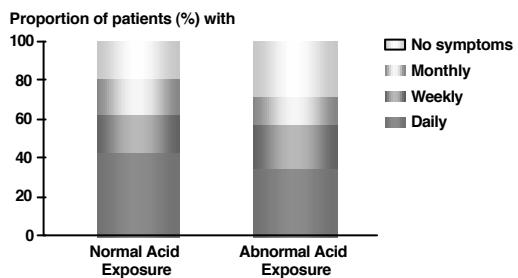
Fass et al *Aliment Pharmacol Ther* (2005)

Le reflux retentit sur la qualité de vie qu'il existe ou non une oesophagite

	NERD (n=2853)	ERD (n=2660)	Barrett (n=702)
SF-36 physical score	43.5 (8.8)	43.1 (9.0)	42.6 (8.9)
SF-36 mental score	43.9 (11.9)	45.0 (12.0)	46.2 (11.7)
QOLRAD score	4.6 (1.3)	4.6 (1.3)	4.6 (1.3)

Kulig et al *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 767-76

Evolution chronique du RGO sans Oesophagite même si l'exposition acide est normale



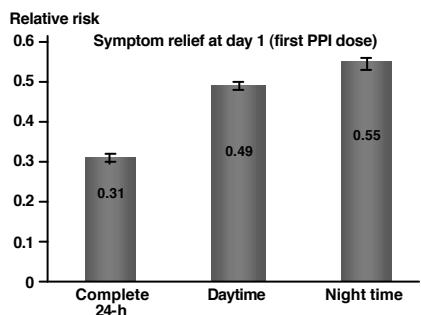
Sacher-Huvelin S et al. Gastroenterol Clin Biol 24:911–6 (2000)

Le soulagement précoce du pyrosis sous IPP « a systematic review and meta-analysis »

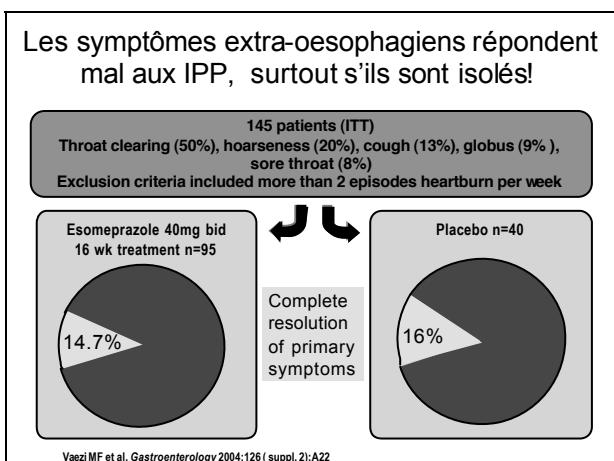
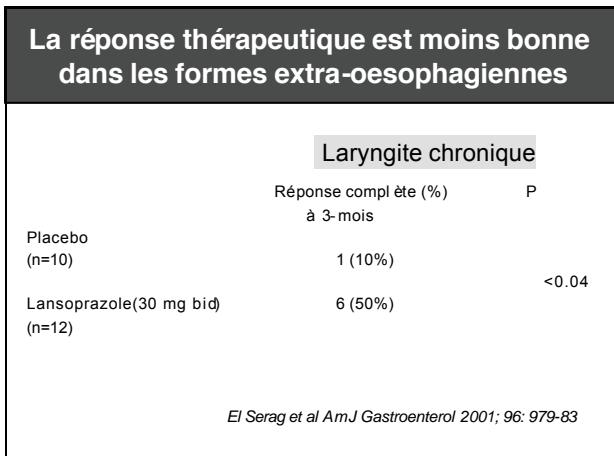
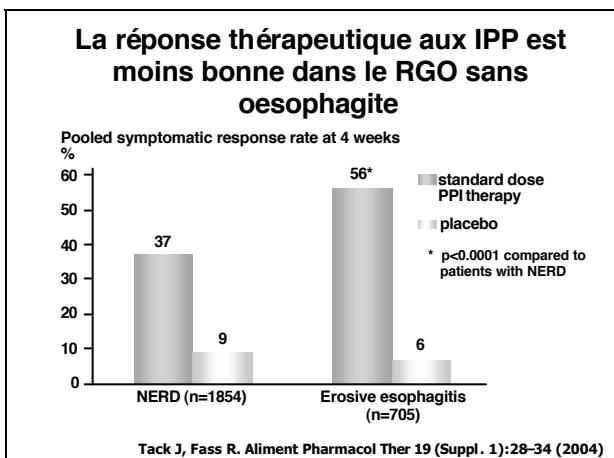
- Soulagement après la première prise
 - Complet sur 24-h 0.31 (0.30-0.32)
 - Complet le jour 0.49 (0.48-0.50)
 - Complet la nuit 0.55 (0.53-0.56)
- Seulement 9% des patients sont soulagés par le placebo le premier jour

Mc Quaid and Laine Clin Gastroenterol Hepatol (2005)

Le soulagement précoce du pyrosis sous IPP « a systematic review and meta-analysis »



McQuaid KR, Laine L. Clin Gastroenterol Hepatol 3:553–63 (2005)



Pourquoi les symptômes/lésions résistent-ils au traitement par IPP ?

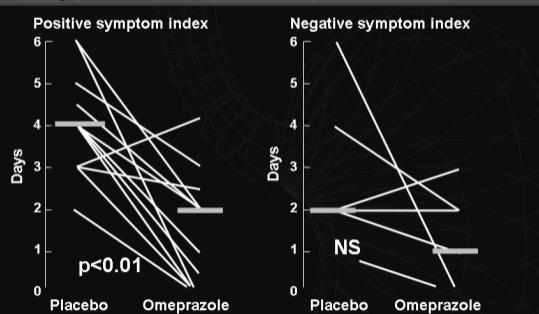
- Diagnostic incorrect ou RGO non responsable
- Observance ou posologie inadéquates
- Contrôle insuffisant de la sécrétion acide
- Reflux duodéno-gastro-oesophagien
- Reflux non acide
- Hypersensibilité viscérale
- Polymorphismes génétiques (métabolisme hépatique)
- Résistance vraie (exceptionnelle)
- Retard vidange gastrique
- DSLS

Fass et al Aliment Pharmacol Ther (2005)

Comment améliorer le contrôle du reflux acide par un IPP ? Approche empirique

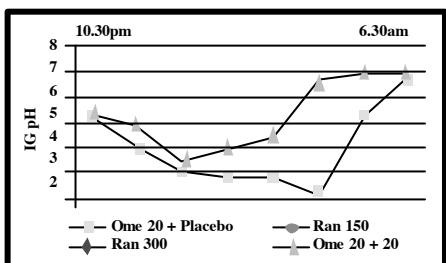
- Vérifier l'observance
- Diviser la dose totale en 2 prises
- Augmenter les doses d'IPP
- Changer d'IPP
- Associer un IPP à un anti-H2

Les formes sans oesophagite et à exposition acide normale peuvent répondre aux IPP à fortes doses

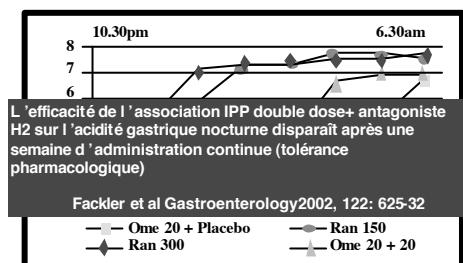


Watson et al, Gut 1997; 40: 587-90

Echappement acide nocturne sous IPP

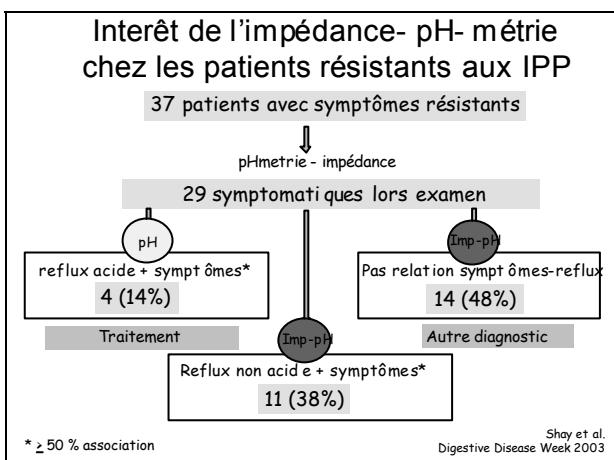


Contrôle de l'échappement acide nocturne par adjonction de ranitidine à un IPP



La résistance persiste malgré un traitement IPP adapté

- ◆ Compléter les investigations
 - ◆ Bilimétrie
 - ◆ pH-impédancemétrie
- ◆ Discuter un autre traitement médicamenteux
- ◆ Discuter la chirurgie anti-reflux
- ◆ Traitement endoscopique?



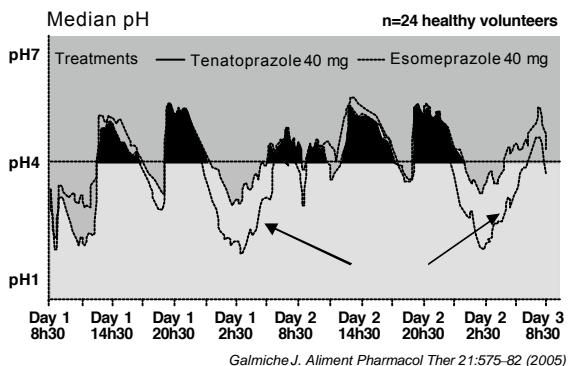
La résistance persiste malgré un traitement IPP adapté

- ◆ Compléter les investigations
 - ◆ Bilimétrie
 - ◆ pH-impédancemétrie
- ◆ Discuter un autre traitement médicamenteux
- ◆ Discuter la chirurgie anti-reflux
- ◆ Traitement endoscopique?

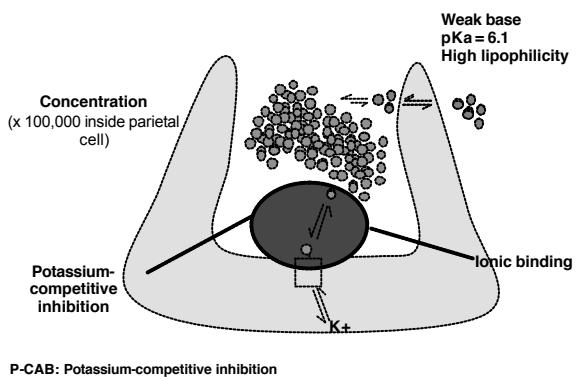
Nouveaux IPP

- Demi-vie prolongée
- PCABs (Potassium competitive acid inhibitors)

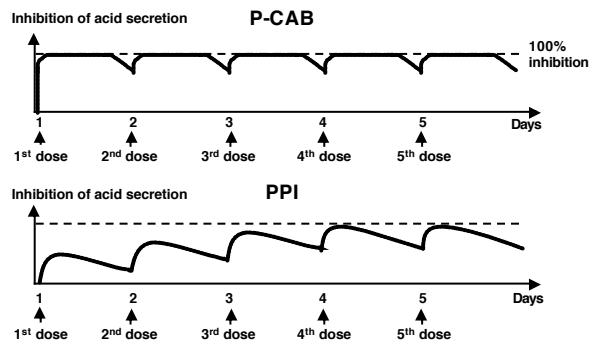
Tenatoprazole, un IPP à demi-vie longue



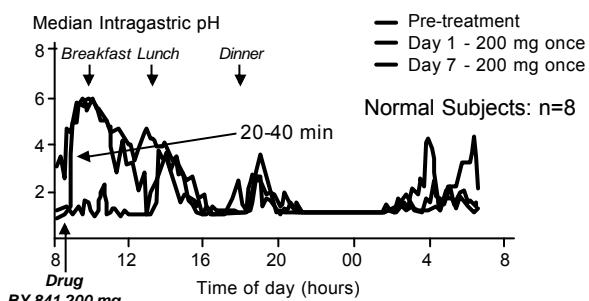
P-CAB: Mode d'action



Inhibition acide immédiate par un P-CAB



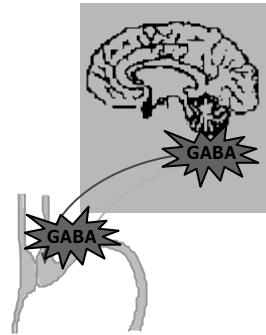
Prototype de P-CAB



De la pharmacologie à la clinique : les leçons de l'AZD0865

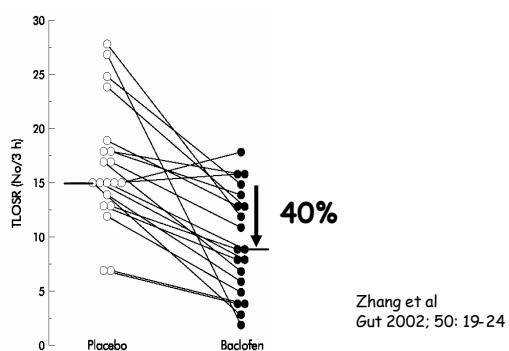
- Pas d'amélioration de la vitesse de cicatrisation de l'oesophagite
- Pas d'amélioration de la vitesse de soulagement des symptômes
- Peut-être des effets secondaires plus fréquents (biologie hépatique)

Gamma-Amino-Butyric Acid

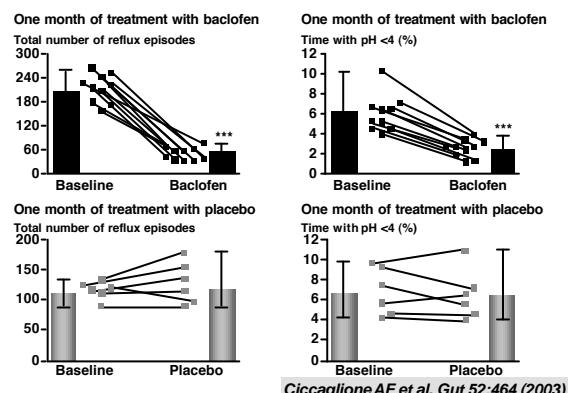


- Inhibiteur puissant de la conduction nerveuse dans le SNC
- Des GABA_A récepteurs sont présents au niveau des:
 - terminaisons vagales afférentes dans le nucleus tractus solitarius
 - mécanorrecepteurs gastriques
- Les GABA_B agonistes inhibent certains reflexes viscéraux:
 - Toux
 - Barorécepteur

Inhibition des RTSIO par un agoniste GABA_B (baclofène)

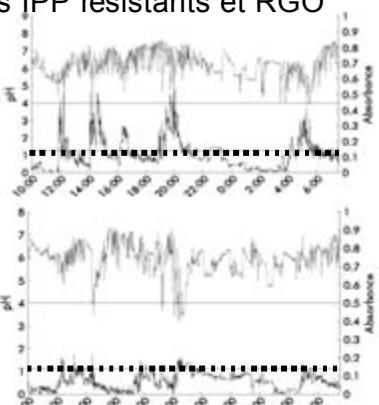


Effet du baclofène sur le RGO



Symptômes IPP résistants et RGO

Omeprazole 40 mg



Omeprazole 40 mg
Baclofen 60 mg

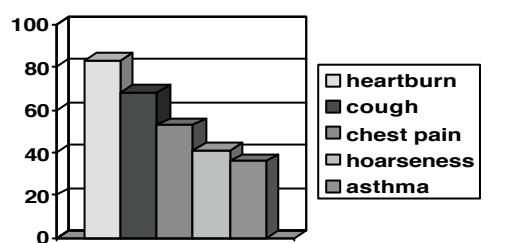
Koek et al. Gut 2003;
52: 1397-402.

La résistance persiste malgré un traitement IPP adapté

- ◆ Compléter les investigations
 - ◆ Bilimétrie
 - ◆ pH-impédancemétrie
- ◆ Discuter un autre traitement médicamenteux
- ◆ Discuter la chirurgie anti-reflux
- ◆ Traitement endoscopique?

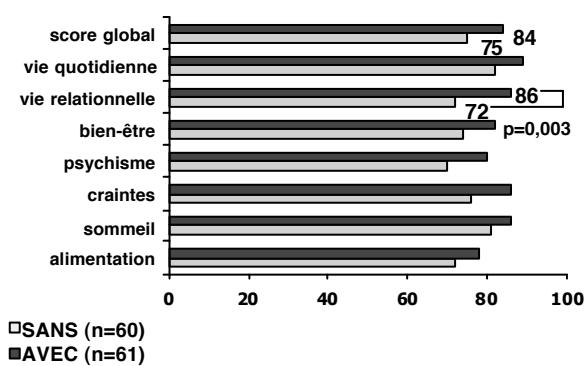
La chirurgie est moins efficace en cas de manifestations extra-oesophagiennes

% Asymptomatic patients

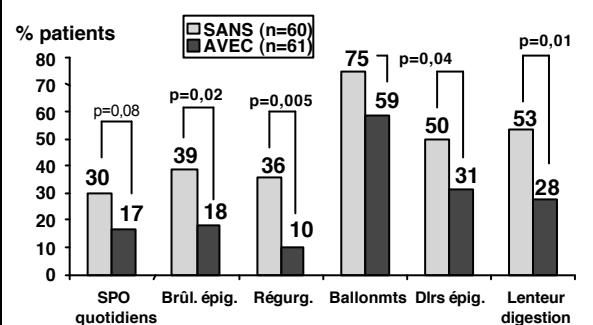


Farrell et al Brit J Surg 2001;88: 1649-52

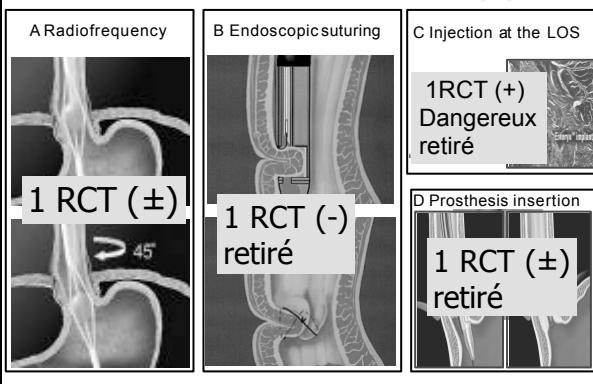
Qualité de vie post-opératoire après chirurgie antireflux



Fréquence et nature des symptômes post-opératoires (SPO)



Essais contrôlés des traitements endoscopiques



IPP résistance : conclusions

- Problème fréquent mais de gravité inégale
- Importance d'une prescription correcte
- Développement de l'impédance-pH méttrie pour le reflux non-acide
- Espoir avec le développement des traitements ciblés sur les RTSIO
- Déception pour les P-CABs et les traitements endoscopiques
- Prudence dans les indications chirurgicales surtout en l'absence d'oesophagite