

# **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*

---

---

---

---

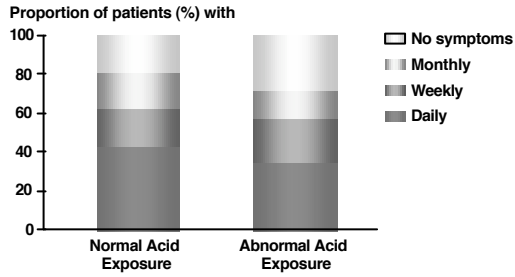
---

---

---

---

**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

McQuaid and Laine Clin Gastroenterol Hepatol (2005)

---

---

---

---

---

---

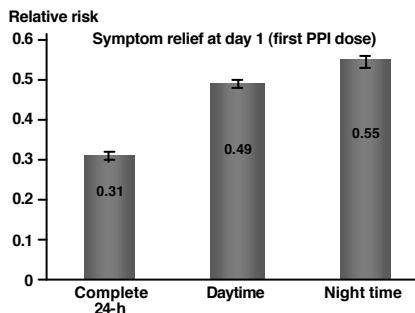
---

---

---

---

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



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

---

---

---

---

---

---

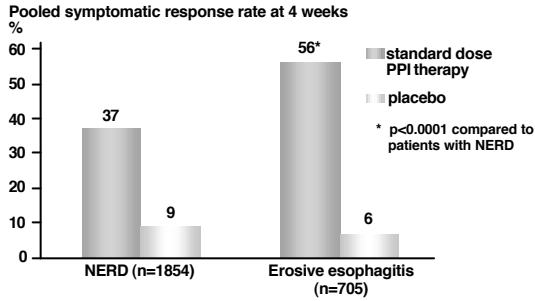
---

---

---

---

### La réponse thérapeutique aux IPP est moins bonne dans le RGO sans oesophagite



Tack J, Fass R. Aliment Pharmacol Ther 19 (Suppl. 1):28-34 (2004)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### La réponse thérapeutique est moins bonne dans les formes extra-oesophagiennes

#### Laryngite chronique

	Réponse complète (%) à 3-mois	P
Placebo (n=10)	1 (10%)	<0.04
Lansoprazole(30 mg bid) (n=12)	6 (50%)	

El Serag et al AmJ Gastroenterol 2001; 96: 979-83

---

---

---

---

---

---

---

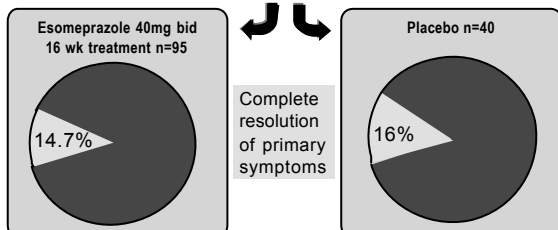
---

---

---

### Les symptômes extra-oesophagiens répondent mal aux IPP, surtout s'ils sont isolés!

145 patients (ITT)  
Throat clearing (50%), hoarseness (20%), cough (13%), globus (9%), sore throat (8%)  
Exclusion criteria included more than 2 episodes heartburn per week



Vaezi MF et al. Gastroenterology 2004;126 ( suppl. 2):A22

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## 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

---

---

---

---

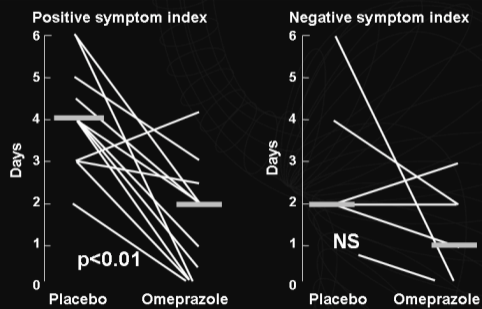
---

---

---

---

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



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

---

---

---

---

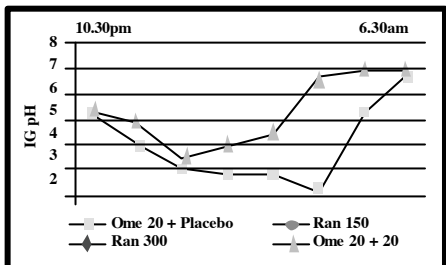
---

---

---

---

### Echappement acide nocturne sous IPP




---

---

---

---

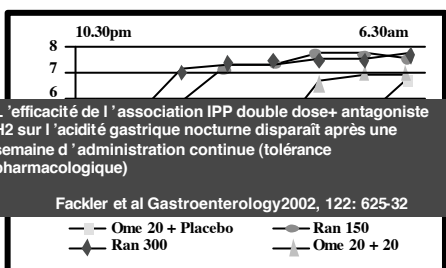
---

---

---

---

### 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?

---

---

---

---

---

---

---

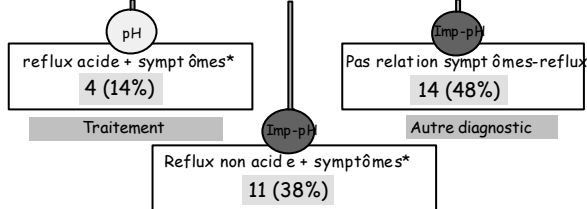
---

## Interêt de l'impédance- pH- métrie chez les patients résistants aux IPP

37 patients avec symptômes résistants

pH-métrie - impédance

29 symptomatiques lors examen



\*  $\geq 50\%$  association

Shay et al.  
Digestive Disease Week 2003

---

---

---

---

---

---

---

---

## 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)

---

---

---

---

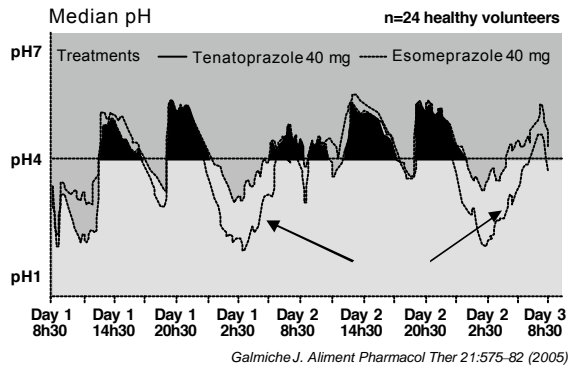
---

---

---

---

## Tenatoprazole, un IPP à demi-vie longue




---

---

---

---

---

---

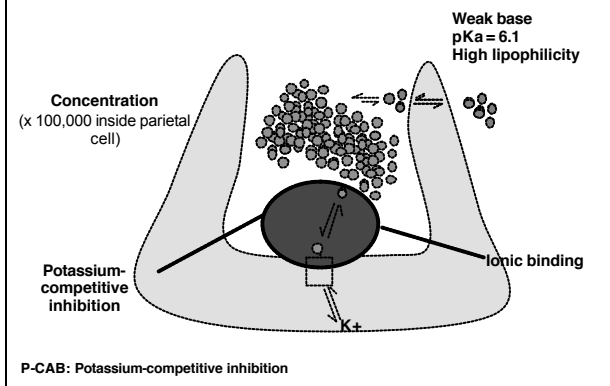
---

---

---

---

## P-CAB: Mode d'action




---

---

---

---

---

---

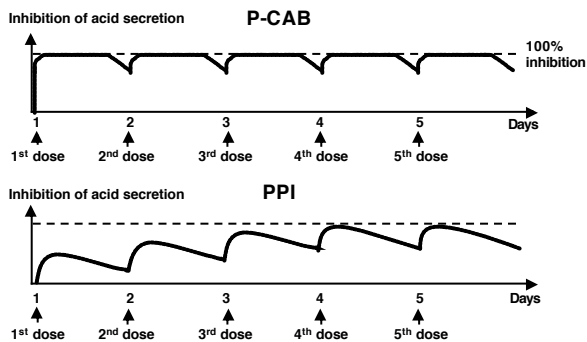
---

---

---

---

## Inhibition acide immédiate par un P-CAB




---

---

---

---

---

---

---

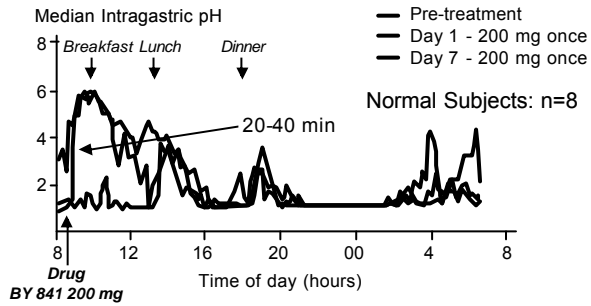
---

---

---



## Prototype de P-CAB



Wurst W, Hartmann M. Yale J Biol Med 69:223-43 (1996)

---

---

---

---

---

---

---

---

## 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)

---

---

---

---

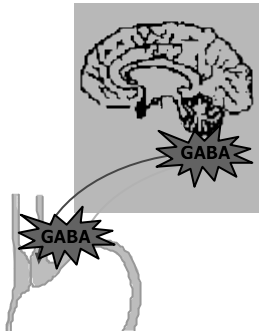
---

---

---

---

## Gamma-Amino-Butyric Acid



- Inhibiteur puissant de la conduction nerveuse dans le SNC
- Des GABA<sub>B</sub> récepteurs sont présents au niveau des:
  - terminaisons vagales afférentes dans le nucleus tractus solitarius
  - mécanorecepteurs gastriques
- Les GABA<sub>B</sub> agonistes inhibent certains reflexes viscéraux:
  - Toux
  - Barorécepteur

---

---

---

---

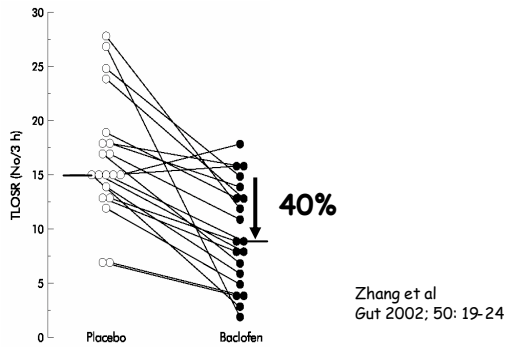
---

---

---

---

### Inhibition des RTSIO par un agoniste GABA<sub>B</sub> (baclofène)




---

---

---

---

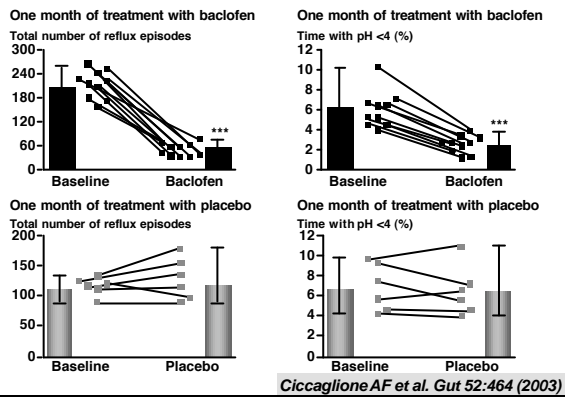
---

---

---

---

### Effet du baclofène sur le RGO




---

---

---

---

---

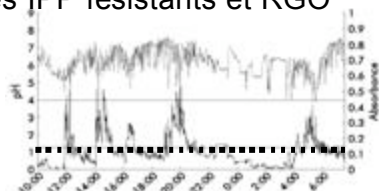
---

---

---

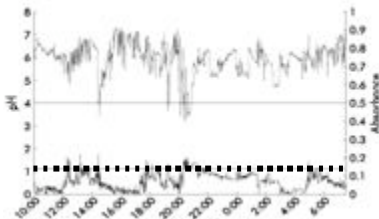
### Symptômes IPP résistants et RGO

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?

---

---

---

---

---

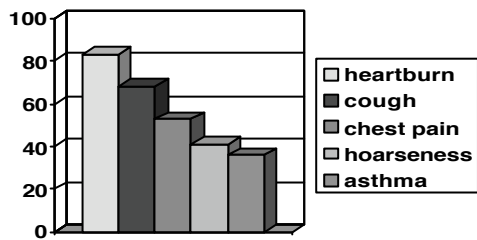
---

---

---

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

% Asymptomatic patients



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

---

---

---

---

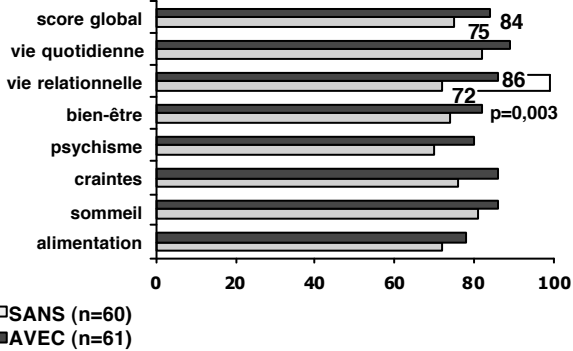
---

---

---

---

### Qualité de vie post-opératoire après chirurgie antireflux




---

---

---

---

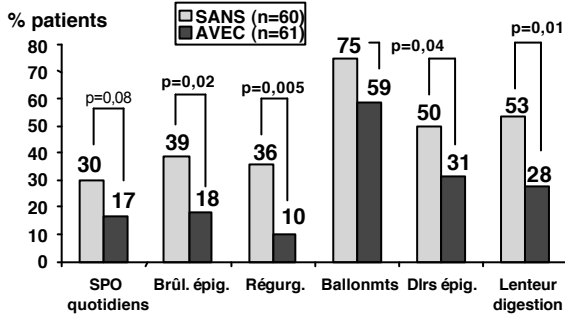
---

---

---

---

### Fréquence et nature des symptômes post-opératoires (SPO)




---

---

---

---

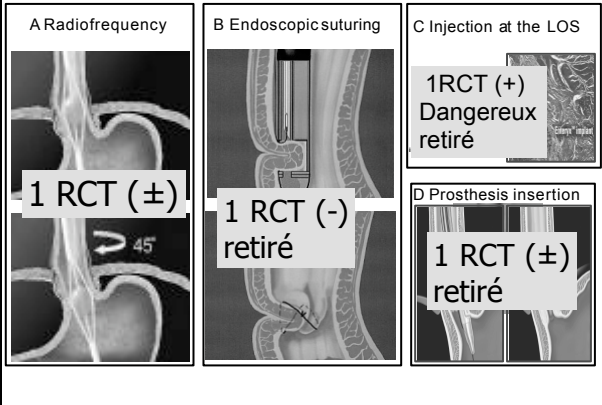
---

---

---

---

### Essais contrôlés des traitements endoscopiques




---

---

---

---

---

---

---

---

### IPP résistance : conclusions

- Problème fréquent mais de gravité inégale
- Importance d'une prescription correcte
- Développement de l'impédance-pH métrie 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

---

---

---

---

---

---

---

---