



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2021

N°

**PRISE AU LONG COURS D'INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS
ET RISQUE DE TROUBLES NEUROCOGNITIFS :
REVUE DE LA LITTERATURE**

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 26/11/2021

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par ADAM Axel
Né le 29/11/1990
à Le Creusot

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2021

N°

**PRISE AU LONG COURS D'INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS
ET RISQUE DE TROUBLES NEUROCOGNITIFS
REVUE DE LA LITTERATURE**

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 26/11/2021

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par ADAM Axel
Né le 29/11/1990
à Le Creusot

Année Universitaire 2021-2022
au 1^{er} Septembre 2021

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénérologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaïd	BOUHEMAD	Anesthésiologie- réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie- virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie

Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Philippe	KADHEL	Gynécologie-obstétrique
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
			(Mission temporaire à Londres du 01/09/2021 au 31/08/2023)
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
			(Disponibilité du 16/11/2020 au 15/11/2021)
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire

M.	Valentin	DERANGERE	Histologie
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Anne-Sophie	MARIET	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Thomas	MOUILLOT	Physiologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
Mme	Claire	TINEL	Néphrologie
M.	Antonio	VITOBELLO	Génétique
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Laurent	BRONDEL	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Pascal	CHAVANET	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
M.	Serge	DOUVIER	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M.	Claude	GIRARD	(01/01/2019 au 31/12/2021)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/12/2021)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Jacques	BEURAIN	Neurochirurgie
----	---------	----------------	----------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITESDE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale

M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Olivier	MAIZIERES	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEUR CERTIFIE

M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
----	----------	---------------------	---------

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Amélie	CRANSAC	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Professeur Pierre JOUANNY

Membres :

Professeur Laurent BRONDEL

Professeur François MORLON

Docteur Anne DAUTRICHE

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que je sois déshonoré et méprisé si je manque à mes promesses, que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si j'y suis fidèle.

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur JOUANNY :

Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury. Merci également pour m'avoir aiguillé dans ce travail avec gentillesse et bienveillance.

A Monsieur le Professeur BRONDEL :

Merci d'avoir très gentiment accepté de juger mon travail, c'est un grand honneur que vous me faites.

A Monsieur le Professeur MORLON :

Vous me faites l'honneur d'accepter de faire partie du jury malgré de nombreuses sollicitations professionnelles. Soyez-en chaleureusement remercié.

A Madame le Docteur DAUTRICHE :

Merci de m'avoir fait confiance et d'avoir accepté de me diriger dans ce travail de thèse sans même me connaître avant. Merci pour votre bienveillance, votre investissement et vos précieux conseils.

La rédaction de cette thèse fut jalonnée de difficultés et de doutes. Je tiens à remercier toutes les personnes de mon entourage qui m'ont aidé à mener ce travail à bien.

Merci à ma compagne Flora pour son soutien inconditionnel, sans lequel je n'aurais pas pu y arriver.

Merci à ma mère, ma sœur Héloïse, mes frères Quentin et Romain, mon beau-frère et confrère Adrien pour leur soutien constant.

Merci à mes amis Benjamin, Mehdi, Ellen, Sébastien, Anthony, Coralie, Guillaume, Mouss, Sandra, Jérémy, Hamza, Christophe, Mourad, Djamel, Adrien, Marie, Nava, Cécilia, Cédric, Magali, Théophane, pour leurs encouragements et leurs conseils.

Merci à mon frère Quentin et mon ami Pierre pour l'aide précieuse qu'ils m'ont apportée par rapport aux difficultés informatiques.

Une pensée à mes amis et camarades d'externat et d'internat Alexandre, Clément, Quentin, Ophélie.

Merci à toute l'équipe de la Maison de santé de Couches pour leur accueil chaleureux et bienveillant et leur bonne humeur. C'est un plaisir de travailler à vos côtés.

Merci à mes anciens maîtres de stage pour m'avoir transmis leur savoir et m'avoir appris mon métier : Docteur CHAROLLAIS, Docteur FAIDIX, Docteur LIET, Docteur BARBARIN, Docteur DEPREZ, Docteur NICOLAS, Docteur Gérard VAN HAENDEL, Docteur Helena VAN HAENDEL.

Une pensée amicale à toute l'équipe de la Maison de Santé d'Epinaç.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	10
TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX	12
LISTE DES ABREVIATIONS	13
I) INTRODUCTION	14
II) MATERIEL ET METHODE	16
1) Type d'étude	16
2) Stratégie de recherche	16
2.1) Bases de données utilisées	16
2.2) Mots-clés et équations de recherche	17
2.3) Sélection des études	18
2.3.1) Critères d'inclusion	18
2.3.2) Critères d'exclusion	18
2.3.3) Critère de jugement principal	18
2.4) Processus de sélection	18
3) Analyse des données	19
3.1) Processus d'analyse des données	19
3.2) Les grilles d'analyse	19
3.2.1) L'échelle Newcastle-Ottawa	19
3.2.2) La grille R-AMSTAR	20
3.2.3) L'échelle de Jadad modifiée	20
III) RESULTATS	21
1) Résultats de la recherche bibliographique	21
2) Éléments principaux des études incluses	23
3) Synthèse des résultats	26

IV)	DISCUSSION	27
1)	Forces et faiblesses de notre étude	27
2)	Commentaires des résultats	27
3)	Physiopathologie.....	30
3.1)	IPP et vitamine B12	30
3.1.1)	La vitamine B12.....	30
3.1.2)	Impact de la consommation d'IPP sur l'absorption de la vitamine B12.....	31
3.1.3)	Vitamine B12 et troubles cognitifs.....	32
3.2)	IPP et plaques amyloïdes	32
3.2.1	Les plaques amyloïdes.....	32
3.2.2)	Les IPP pourraient favoriser l'accumulation de plaques amyloïdes	33
4)	Considérations sur les prescriptions d'IPP	34
V)	CONCLUSION	37
	BIBLIOGRAPHIE.....	38
	ANNEXES.....	41
	Annexe 1.....	41
	ANNEXE 2	43
	Annexe 3.....	47
	Annexe 4.....	48
	Annexe 5.....	55

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

FIGURES

Figure 1 : Diagramme de flux page 22

Figure 2 : Transport et absorption de la vitamine B12 page 31

Figure 3 : Hypothèse de la cascade amyloïde dans la maladie d'Alzheimer page 33

TABLEAUX

TABLEAU 1 : Eléments principaux des études incluses..... page 23

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANTI-H2 : antihistaminiques H2

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AVC : accident vasculaire cérébral

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

CHU : centre hospitalo-universitaire

CISMEF : catalogue et index des sites médicaux francophones

FA : fibrillation atriale

HAS : haute autorité de santé

HR : hazard ratio

HTA : hypertension artérielle

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

IRR : incident rate ratio

MMSE : mini-mental test examination

OMS : organisation mondiale de la santé

OR : odds ratio

PRISMA : preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses

R-AMSTAR : revised assessment of multiple systematic reviews

RCP : résumé des caractéristiques du produit

RGO : reflux gastro-oesophagien

RR : risque relatif

SUDOC : système universitaire de documentation

TNC : trouble neurocognitif majeur

I) INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) figurent parmi les classes de médicaments les plus prescrites au monde. D'après l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), environ 15,8 millions de Français avaient reçu une prescription d'IPP en 2015. Commercialisés pour la première fois en 1987, ils ont avantageusement remplacé les antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 pour diminuer la quantité d'acide chlorhydrique produite par les cellules pariétales de l'estomac, par inhibition de la pompe H⁺/K⁺ ATP-ase. [1] [2][3]

Les IPP ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les indications suivantes : traitement de l'ulcère gastro-duodéal, éradication de *Helicobacter Pylori*, traitement ou prévention des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), prévention des hémorragies digestives chez les patients sous anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires, traitement de l'oesophagite, traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien (RGO), traitement du syndrome de Zollinger-Ellison [1].

Toutefois, si leur tolérance à court terme est généralement bonne, leur utilisation à long terme pourrait être plus problématique. Il est probable que leur usage prolongé expose aux complications suivantes : augmentation du risque de fractures ostéoporotiques, de pneumonies communautaires, d'infections à *Clostridium difficile*, insuffisance rénale aigue par néphrite interstitielle [4][5]. Plus récemment, certaines études ont suggéré un possible risque de déclin cognitif associé à l'usage à long-terme des IPP. En effet, les IPP passent la barrière hémato-encéphalique [6]. Leur activité pourrait entraîner des modifications dans le métabolisme des plaques amyloïdes, impliquées dans la maladie d'Alzheimer, favorisant leur accumulation [7][8]. D'autre part, les IPP causeraient également une diminution de l'absorption de la vitamine B12, favorisant une carence chronique qui augmenterait le risque de développer des troubles cognitifs [9][10][11][12][13].

Les troubles neurocognitifs majeurs (TNC), anciennement appelés "syndromes démentiels", regroupent un ensemble de maladies neuro-évolutives caractérisées par une détérioration cognitive, progressive et irréversible, altérant petit à petit la capacité à réaliser les activités

de la vie quotidienne de façon indépendante. Les étiologies sont nombreuses, mais largement dominées par la maladie d'Alzheimer et les maladies cérébro-vasculaires. Souvent, les deux coexistent, on parle alors de trouble neurocognitif mixte. Il existe de rares causes curables que le bilan étiologique doit permettre d'identifier, mais la plupart des étiologies sont à l'heure actuelle incurables et se caractérisent par une évolution irréversible du déclin cognitif [14].

Les troubles neurocognitifs majeurs sont un des enjeux de santé publique les plus importants aujourd'hui, d'autant plus avec le vieillissement de la population dans nos sociétés. De par le handicap et la perte d'autonomie qu'ils engendrent, leur prise en charge est complexe, nécessitant de grands moyens humains, sanitaires, organisationnels, économiques. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'entre 5 et 8% de la population âgée de plus de 65 ans est atteinte par une maladie neuro-évolutive. Il y a environ 50 millions de cas dans le monde actuellement, probablement autour de 80 millions en 2030 et 150 millions en 2050 [14][15].

Les causes exactes du développement de ces pathologies sont encore imparfaitement élucidées, et de toute évidence multifactorielles. Il est possible que la consommation de certains médicaments soit un facteur favorisant parmi d'autres.

L'objectif de ce travail était de faire une revue de littérature sur la problématique des conséquences éventuelles de l'usage prolongé des IPP sur le plan cognitif.

II) MATERIEL ET METHODE

1) Type d'étude

Nous avons réalisé une revue de la littérature scientifique. Cette revue de la littérature portait sur des publications en langues française ou anglaise. Nous nous sommes appuyés, pour établir notre méthodologie, sur les recommandations de l'outil PRISMA (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) [16][17][18] (Annexe 1). Il s'agit d'un outil élaboré par un groupe international de scientifiques, réactualisé en 2009, regroupant un ensemble de directives qui devraient être utilisées pour les rapports de revues systématiques de la littérature et les méta-analyses.

2) Stratégie de recherche

2.1) Bases de données utilisées

Les recherches ont été faites entre juin et septembre 2020, dans les bases de données suivantes : Pubmed/Medline, Google Scholar, Web of Science, Lissa, SUDOC (Système universitaire de documentation).

Nous avons étendu nos recherches en explorant la littérature grise sur les sites de l'ANSM et sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Enfin, nous avons complété nos recherches en explorant la bibliographie des articles sélectionnés.

Nous avons par ailleurs consulté plusieurs bases de données médicamenteuses : la base de données publiques des médicaments, référençant les RCP (Résumé des caractéristiques du produit), et les bases de données, Micromedex, Martindale, Thériaque, et Litt's.

PubMed/Medline est la principale base de données dans les domaines de spécialisation de la médecine et de la biologie [16].

Google Scholar est un moteur de recherche lancé par Google en 2004, regroupant des articles universitaires internationaux [16].

Web of Science est une plateforme d'activité scientifique et technique contenant des articles internationaux sur des domaines divers : médecine, mathématiques, économie, architecture, anthropologie, etc [16].

Lissa est un moteur de recherche regroupant exclusivement des articles en langue française sur le domaine de la santé [16].

Le SUDOC est un catalogue collectif alimenté par l'ensemble des bibliothèques universitaires françaises [16].

La littérature grise désigne l'ensemble des documents, papier ou électroniques, produits par diverses instances publiques, commerciales ou industrielles, non contrôlés par l'édition commerciale. [16]

Micromedex, Martindale, et Litt's sont des bases de données contenant des informations sur les médicaments (composition, mode d'administration, pharmacodynamie, effets indésirables, etc).

2.2) Mots-clés et équations de recherche

Chaque mot-clef a été traduit en terme Mesh grâce au portail terminologique du site Catalogue et Index des Sites Médicaux de Langue Française (Cismef) du CHU de Rouen [19].

Plusieurs équations de recherche ont été testées, dans le but de cibler le plus possible les résultats sur l'objectif de notre étude et d'en obtenir un nombre raisonnable, permettant l'analyse de chaque titre et résumé. Pour cela, la rubrique « recherché avancée » a été utilisée pour les bases de données Pubmed/Medline, Google Scholar et Web of Science.

Les équations de recherche suivantes ont été retenues, d'abord pour Pubmed/Medline, puis ont été réutilisées pour Web of Science :

```
→(proton pump inhibitor[Title/Abstract]) AND (dementia[Title/Abstract])  
→(proton pump inhibitor[Title/Abstract]) AND (Alzheimer[Title/Abstract])  
→(proton pump inhibitor[Title/Abstract]) AND (cognitive impairment[Title/Abstract])  
→(proton pump inhibitor[Title/Abstract]) AND (cognitive disorder[Title/Abstract])
```

Sur Google Scholar, les mêmes termes ont été utilisés, en les rentrant dans l'onglet « tous les mots suivants » et en sélectionnant « dans le titre ».

Sur les bases de données Lissa et SUDOC, le nombre de résultats étant plus restreint, nous avons pu simplifier l'équation de recherche au seul terme « inhibiteurs de la pompe à protons ».

Nous n'avons pas utilisé de filtres de recherche.

2.3) Sélection des études

2.3.1) Critères d'inclusion

- Etudes observationnelles, essais cliniques randomisés ou non, méta-analyses
- Etudes concernant le lien de causalité entre la prise d'IPP au long cours et le risque de troubles neurocognitifs
- Articles en langue française ou anglaise
- Articles dont l'intégralité du texte est disponible

2.3.2) Critères d'exclusion

- Autres types d'étude : études transversales, études de cas, séries de cas
- Etudes ne traitant pas de la question de l'association entre prise d'IPP au long cours et troubles neurocognitifs
- Articles non écrits en anglais ou en français
- Articles dont l'intégralité du texte n'est pas disponible
- Doublons

2.3.3) Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était l'apparition de troubles neurocognitifs et/ou le diagnostic d'un trouble neurocognitif majeur.

2.4) Processus de sélection

Nous avons d'abord procédé à une lecture de chacun des titres et des résumés des articles obtenus en résultats.

Cette première étape a conduit à l'élimination de tous les articles dont l'intégralité du texte n'était pas disponible, à l'élimination des doublons, et à l'élimination des articles qui ne traitaient pas notre question d'étude.

La deuxième étape consistait en la lecture de l'intégralité du texte de chaque article sélectionné lors de la première étape. Cette deuxième étape a conduit à l'élimination des articles qui ne remplissaient pas nos critères d'inclusion ou qui comportaient des critères d'exclusion.

Cela nous a conduits à la sélection des articles que nous avons choisis d'inclure dans notre revue de littérature. Ce processus est illustré plus loin dans la Figure 1.

3) Analyse des données

3.1) Processus d'analyse des données

Les articles que nous avons choisis d'inclure ont d'abord fait l'objet d'une analyse par lecture seule. Puis nous nous sommes appuyés sur une grille d'évaluation pour préciser et objectiver notre analyse. Plusieurs grilles ont été utilisées, le choix dépendant du type d'étude : [16] [20]

- l'échelle Newcastle-Ottawa pour les études observationnelles (Annexe 2)
- la grille R-AMSTAR (Revised Assesment of Multiple Systematic Reviews) pour les méta-analyses (Annexe 3)
- l'échelle de Jadad modifiée pour les essais cliniques (Annexe 4)

Les caractéristiques principales de chaque étude ont été rassemblées dans le Tableau 1.

Nous avons également rédigé une description et une analyse individuelle de chaque article, afin de rapporter dans le détail le déroulement de chaque étude, leurs résultats, leurs forces et leurs faiblesses. (Annexe 5)

3.2) Les grilles d'analyse

3.2.1) L'échelle Newcastle-Ottawa

Cette échelle [20] est utilisée pour évaluer la qualité des études non randomisées pour les méta-analyses et revues de la littérature. Plusieurs questions permettent d'apprécier la

qualité de la sélection de la population, la comparabilité des groupes, la qualité du recueil et du traitement des données. Cela donne lieu à un score dont le maximum est de 9.

3.2.2) La grille R-AMSTAR

La liste de contrôle R-AMSTAR [20] est conçue pour évaluer les revues systématiques et les méta-analyses. Elle comporte 11 questions, avec pour chaque question des propositions de réponse. En fonction des réponses, chaque question donne lieu à une notation allant de 1 à 4. Le total des points donne un score sur 44.

3.2.3) L'échelle de Jadad modifiée

Aussi appelée score de Jadad ou score de qualité d'Oxford, c'est une échelle permettant d'évaluer la qualité des essais cliniques randomisés, sur trois critères méthodologiques : la randomisation, l'aveugle, les perdus de vue. Elle donne lieu à un score sur 5 points. [20]

III) RESULTATS

1) Résultats de la recherche bibliographique

Nous n'avons pas inclus de critères de dates de publication dans notre recherche.

Toutefois, tous les articles sélectionnés étaient de publications récentes, de 2015 à 2020.

Au terme du processus de sélection et d'inclusion des études, 24 études remplissaient nos critères d'inclusion.

Parmi ces 24 études, 16 études étaient des études observationnelles, 7 étaient des méta-analyses, et 1 étude était un essai clinique.

Ce processus de recherche bibliographique est illustré ci-après par un diagramme de flux (Figure 1) [17].

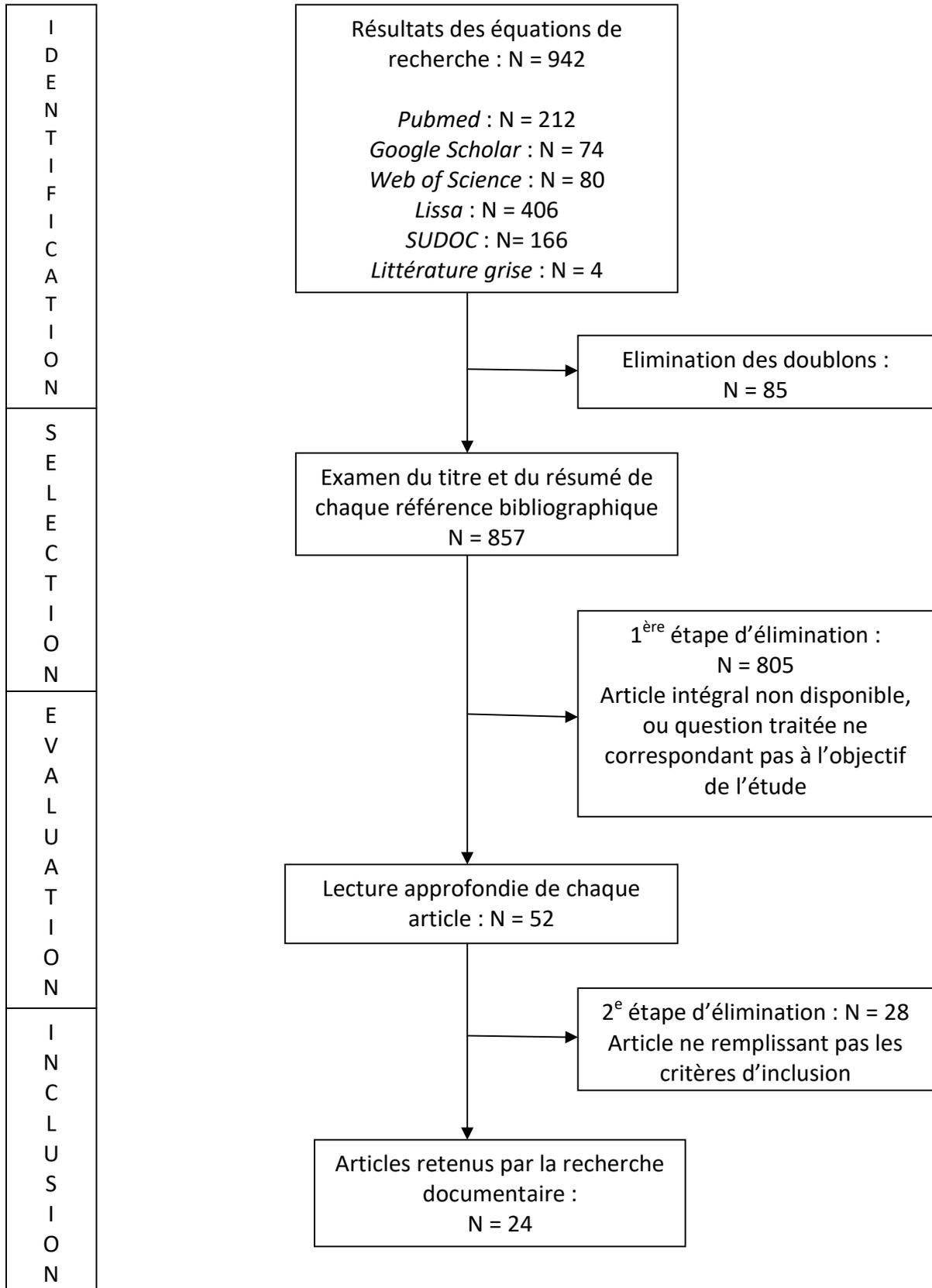


Diagramme de flux (Figure 1)

2) Éléments principaux des études incluses

Le tableau suivant (Tableau 1) regroupe, par ordre chronologique en fonction des dates de publications, les éléments principaux des études incluses. Les analyses plus détaillées de chaque étude figurent en annexe (Annexe 1).

Auteur, année, pays	Type d'étude	Taille de l'échantillon/ Age moyen	Principaux résultats
Haenisch et al, 2015, Allemagne [21]	Cohorte prospective	3076 patients dont 713 sous IPP et 2363 témoins Age moyen de 79,6 ans	Association positive entre prise d'IPP et risque de TNC. HR = 1,38 p = 0,04 toute étiologie de TNC confondue HR = 1,44 p = 0,04 pour la maladie d'Alzheimer
Herghelegiu et al, 2015, Roumanie [22]	Cohorte rétrospective	158 patients, dont 74 dans le groupe d'étude et 74 dans le groupe témoin Age moyen de 76,3 ans pour le groupe d'étude, 74,2 ans pour le groupe témoin	Association positive entre prise d'IPP et risque de TNC OR = 3,67 (2,23-19,15) p = 0,002
Gomm et al, 2016, Allemagne [23]	Cohorte prospective	73679 patients dont 2950 sous IPP, 70729 dans le groupe témoin Age moyen de 83 ans	Association positive entre prise d'IPP et risque de TNC HR = 1,44 (1,36-1,52) p < 0,001
Booker et al, 2016, Allemagne [24]	Cas-témoins	23912 patients dont 11956 cas et 11956 témoins. Age moyen de 80,4 ans	Prise d'IPP associée à un risque diminué de TNC HR = 0,94 (0,90-0,97) p < 0,0008
Wijarnpreecha et al, 2016, Thaïlande [25]	Méta-analyse	4 études. Population totale de 106942 sujets. Age moyen entre 79,6 et 86,7 selon les études incluses	Pas d'association entre prise d'IPP et risque de TNC RR = 1,08 (0,82-1,43) p > 0,05
Shu-Yu-Taï et al, 2017, Taïwan [26]	Cohorte rétrospective	15726 patients, dont 7863 sous IPP et 7863 dans le groupe contrôle. Age moyen de 55 ans	Association positive entre prise d'IPP et risque de TNC HR = 1,22 (1,05-1,42) p = 0,009

Taipale et al, 2017, Finlande [27]	Cas-témoins	353576 patients dont 70718 cas et 282858 témoins Age moyen 80,8 ans	Pas d'association entre prise d'IPP et risque de TNC OR = 1,02 (1,00 – 1,04) p > 0,05 Pour les doses les plus élevées d'IPP : OR = 1,18 (1,10 – 1,27) pas de valeur p disponible
Goldstein et al, 2018, Etats-Unis [28]	Cohorte prospective	10486 sujets dont 2809 dans le groupe IPP et 7677 dans le groupe contrôle. Age moyen de 73,6 ans	Prise d'IPP associée à un risque diminué de TNC HR = 0,78 (0,66 – 0,93) p = 0,005
Gray et al, 2018, Etats-Unis [29]	Etude de cohorte prospective	3484 sujets, dont 402 sous IPP et 3082 dans le groupe contrôle Age moyen de 75 ans	Pas d'association entre prise d'IPP et risque de TNC 1 an de prise d'IPP : HR = 0,87 (0,65 -1,18) p > 0,05 3 ans de prise d'IPP : HR = 0,99 (0,75 – 1,30) p > 0,05 5 ans de prise d'IPP : HR = 1,13 (0,82 – 1,56) p > 0,05
Hwang et al, 2018, Corée du Sud [30]	Cohorte rétrospective	70529 sujets dont 68086 sous IPP et 1947 dans le groupe contrôle Age moyen non indiqué	Pas d'association entre prise d'IPP et risque de TNC HR = 0,99 (0,70 -1,39)
Gomez et al, 2018, Colombie [31]	Cas-témoins	2000 sujets, 20,7% d'entre eux sous IPP. Age moyen de 71,1 ans	Association positive entre prise d'IPP et risque de TNC OR = 1,90 (1,11-3,24) p = 0,018
Imfeld et al, 2018, Royaume-Uni [32]	Cas-témoins	51622 patients dont 25811 cas et 25811 témoins. Age moyen de 80,9 ans	Pas d'association entre prise d'IPP et risque de TNC Pour la maladie d'Alzheimer, OR entre 0,79 et 0,89 en fonction des sous-groupes Pour les TNC d'origine vasculaire, OR entre 0,85 et 1,18 en fonction des sous-groupes p > 0,05
Liao et al, 2018, Taiwan [33]	Cas-témoins	2130 patients dont 428 cas et 1712 témoins. Age moyen de 78 ans	Pas d'association entre prise d'IPP et risque de TNC OR = 0,99 (0,96-2,02)
Min-Li et al, 2019, Corée du Sud [34]	Méta-analyse	6 études de cohorte. Population totale de 106599 sujets Age moyen variable selon les études, de 55 à 79 ans	Pas d'association entre prise d'IPP et risque de TNC RR = 1,23 (1,05-1,42) p = 0,19 En excluant l'étude de Goldstein et al (analyse de sensibilité), association positive : RR = 1,34 (1,03-1,75) p = 0,03

Huang et al, 2019, Taïwan [35]	Cohorte rétrospective	10533 patients. Age moyen de 73,2 ans	Pas d'association entre prise d'IPP et risque de TNC Usage intermittent : HR = 0,91 (0,76 -1,09) Usage à long-terme : HR = 0,99 (0,93 -1,17)
Moayyedi et al, 2019, Internationale [36]	Essai clinique randomisé multicentrique	17598 patients dont 8791 patients sous Pantoprazole et 8807 sous placebo	Pas d'association entre prise d'IPP et risque de TNC OR = 1,20 (0,81-1,78) p = 0,36
Sun-Kyeong Park et al, 2019, Corée du Sud [37]	Cohorte rétrospective	175124 patients dont 87562 sous IPP et 87562 dans le groupe contrôle (sous anti-H2)	Pas d'association entre prise d'IPP et risque de TNC RR = 1,13 (pas de valeur p disponible)
Ya-Qi Song, 2019, Chine [38]	Méta-analyse	10 études observationnelles. Population totale de 642305 patients. Age moyen non renseigné	Pas d'association entre prise d'IPP et risque de TNC Toute étiologie confondue : HR = 1,04 (0,92 – 1,15) Maladie d'Alzheimer : HR = 0,96 (0,83 -1,09)
Welu et al, 2019, Etats-Unis [39]	Cohorte rétrospective	23656 patients dont 11828 dans le groupe IPP et 11828 dans le groupe contrôle. Age moyen de 77 ans	Association positive entre prise d'IPP et risque de TNC OR = 1,55 p < 0,01
Hussain et al, 2019, Inde [40]	Méta-analyse	12 études observationnelles, dont 8 études de cohorte et 4 études cas-témoins. Age moyen non précisé	Pas d'association entre prise d'IPP et risque de TNC RR = 1,05 (0,96 -1,15) p = 0,31
Yun Zhang et al, 2019, Chine [41]	Méta-analyse	6 études de cohorte. Population totale de 166146 sujets. Age moyen variable selon les études	Association positive entre prise d'IPP et risque de TNC HR = 1,29 (1,12 -1,49) p = 0,024
Khan et al, 2020, Etats-Unis [42]	Méta-analyse	11 études observationnelles. Population totale de 642949 sujets, dont 158954 sous IPP	Pas d'association entre prise d'IPP et risque de TNC HR = 1,10 (0,88 -1,37) p = 0,40 OR = 1,03 (0,84 – 1,25) p = 0,80
Desai et al, 2020, Etats-Unis [43]	Méta-analyse	6 études prospectives, dont 5 études observationnelles et 1 essai clinique Population totale = 178191 sujets	Pas d'association entre prise d'IPP et risque de TNC HR = 1,16 (0,86-1,47) p = 0,62
Cooksey et al, 2020, Pays de Galles [44]	Cohorte rétrospective	183968 patients sous IPP, 131110 contrôles. Age moyen de 70,8 ans	Prise d'IPP associée à un risque diminué de TNC HR = 0,67 (0,65-0,69) p < 0,001

3) Synthèse des résultats

Cette revue de littérature incluait 24 études : 16 études observationnelles, 1 essai clinique randomisé, 7 méta-analyses. Parmi les 16 études observationnelles, 11 étaient des études de cohorte (dont 4 prospectives et 7 rétrospectives), et 5 étaient des études cas-témoins.

Sept études retrouvent une association positive entre prise d'IPP et risques de troubles neurocognitifs, dont 6 études observationnelles (5 études de cohorte et 1 étude cas-témoins) et 1 méta-analyse.

Quatorze études ne retrouvent pas d'association entre prise d'IPP et risque de troubles neurocognitifs, dont 7 études observationnelles (4 études de cohorte et 3 études cas-témoins), 6 méta-analyses et 1 essai randomisé.

3 études retrouvent une association inverse avec un risque diminué de troubles neurocognitifs avec les IPP. Il s'agit de 2 études de cohorte et d'1 étude cas-témoins.

IV) DISCUSSION

1) Forces et faiblesses de notre étude

Cette revue de la littérature comporte plusieurs forces. Elle a été réalisée selon une méthodologie rigoureuse, respectant le plus possible les recommandations de la méthode PRISMA, outil de référence des normes de production des revues systématiques. Nous avons fait preuve d'une volonté d'exhaustivité en recoupant les résultats de plusieurs moteurs de recherche. Les articles sélectionnés ont été analysés dans le détail, en s'appuyant sur des grilles d'analyse bien évaluées.

Parmi les faiblesses de notre étude, il faut mentionner que le processus de recherche, de sélection et d'analyse des articles a été réalisé par une seule personne. Cela entraîne nécessairement un risque de biais cognitif, chaque étape du travail étant nécessairement soumise au jugement et à l'interprétation de l'auteur. Il est recommandé, pour une revue de la littérature, que deux chercheurs au moins réalisent ce travail de façon indépendante d'abord, puis qu'ils comparent leurs résultats pour aboutir à un consensus [17][18].

2) Commentaires des résultats

Nous trouvons au terme de cette revue de la littérature des résultats contrastés. La première étude, publiée par une équipe de chercheurs allemands en 2015, *Haenisch et al* [21], a ouvert le débat sur la question d'un possible risque cognitif associé à l'usage prolongé des IPP, en retrouvant une association significative sur une étude de cohorte prospective menée sur 3076 patients. L'année suivante, l'étude de *Gomm et al* [23], équipe allemande également, dont plusieurs des chercheurs étaient en commun avec l'étude précédente de *Haenisch et al*, retrouvait des résultats comparables sur une étude de cohorte prospective de 73619 patients. Entretemps était publiée une étude de cohorte menée en Roumanie par *Herghelegiu et al* [22], qui concluait également à une association entre prise d'IPP et augmentation du risque de TNC. Toutefois, cette étude était menée sur un échantillon très faible et avec une méthodologie très discutable. Par la suite, plusieurs études menées en Asie, aux Etats-Unis, en Europe, sont venues

nettement nuancer ces premiers résultats. Certaines études, celle de *Booker et al* [24], celle de *Goldstein et al* [28] et celle de *Cooksey et al* [44] retrouvaient même une diminution du risque de troubles neurocognitifs avec l'usage des IPP. Cependant, ces trois études doivent faire l'objet de commentaires. L'étude de *Goldstein et al* avait une méthodologie différente de toutes les autres études de cohorte incluses, car elle incluait aussi des patients ayant un trouble cognitif mineur. L'interprétation des résultats est donc plus délicate. L'étude de *Booker et al* est une étude rétrospective qui n'était pas centrée seulement sur les IPP, mais sur plusieurs facteurs de risques supposés de troubles cognitifs (diabète, hypertension, obésité, maladie de Parkinson, alcoolisme, etc). Elle ne fournit aucune précision sur les posologies d'IPP prises par les patients inclus, tout comme l'étude de *Cooksey et al* dont la méthodologie paraît très discutable selon notre évaluation (Annexe 1).

Il faut souligner l'hétérogénéité importante de méthodologie des études observationnelles incluses, hétérogénéité qui est d'ailleurs constamment retrouvée dans les méta-analyses que nous avons incluses. Par exemple, des protocoles différents sont utilisés d'une étude à l'autre pour évaluer les prises de médicaments : interrogatoire des patients, ou historique des ordonnances, ou historique des délivrances par la pharmacie. La méthodologie la plus fiable serait de combiner les données informatisées et les déclarations des patients, mais cela n'a été fait dans aucune des études, hormis celle de *Gray et al* [29]. La façon de quantifier les doses varie également beaucoup : parfois en sous-groupes (doses faibles, moyennes, fortes), parfois simple distinction en usage intermittent et usage régulier, parfois absence de précision. La division en sous-groupe est la méthodologie qui semble la plus précise. Elle est réalisée dans la plupart des études. Concernant les différentes spécialités de médicaments à l'intérieur de la classe des IPP, quelques études les ont distinguées en pratiquant des analyses en sous-groupes. Il ne ressort pas en particulier de molécule. L'étude de *Gomm et al* retrouve un risque légèrement supérieur avec Esomeprazole, tandis que c'est plutôt l'Oméprazole dans l'étude de *Shu-Yu-Tai et al*, et le Rabéprazole dans l'étude de *Welu et al*, mais les différences sont modérées.

Il existe une hétérogénéité importante aussi pour l'établissement du diagnostic de troubles neurocognitifs : certaines études se contentent d'un diagnostic figurant dans le dossier médical ou dans les données fournies par l'organisme de sécurité sociale, quand d'autres se basent sur une évaluation neuropsychologique spécialisée. Or, cela peut influencer grandement les résultats. En effet, un nombre significatif de TNC ne sont pas déclarés à la Sécurité sociale (ou autres organismes d'assurance-maladie équivalent, selon les pays). Il en est de même pour les dossiers médicaux tenus par les médecins traitants. Les études basant leurs analyses sur les seules informations fournies par les données d'assurance-maladie ou les dossiers médicaux risquent ainsi un biais de mesure, en sous-estimant le nombre de patients atteints de troubles cognitifs dans leur inclusion. En analysant nos seize études observationnelles, on trouve que dix d'entre elles établissaient le diagnostic de troubles cognitifs sur des données de dossiers médicaux ou d'assurance-maladie. Seulement deux de ces études sur les dix, soient 20%, retrouvent une association positive entre prise d'IPP et troubles neurocognitifs. A l'inverse, six études établissaient le diagnostic de troubles neurocognitifs sur des tests cognitifs ou une évaluation neuropsychologique. Quatre de ces études sur les six, soient 66%, retrouvent une association positive entre prise d'IPP et troubles cognitifs.

Certaines études appliquent une fenêtre de retard, dont la durée peut varier, entre l'exposition aux IPP et le diagnostic de troubles neurocognitifs, pour ne pas attribuer par excès à l'exposition aux IPP un diagnostic de TNC qui était déjà en cours de développement avant l'exposition. La progressivité et la lenteur du processus de développement des troubles cognitifs majeurs rendent difficiles l'étude des facteurs qui peuvent y contribuer. C'est pourquoi nous ne retrouvons qu'un seul essai clinique randomisé dans cette revue de littérature, essai clinique qui d'ailleurs n'est pas centré sur la question du risque cognitif associé aux IPP, mais sur l'ensemble des effets indésirables attribuables à cette classe de médicaments.

Globalement, une majorité des études incluses ne retrouve pas d'association entre prise d'IPP et risque de troubles cognitifs. Sept études sur les 24 études incluses, dont 6 études observationnelles et 1 méta-analyse, concluent à une association statistique entre prise d'IPP et troubles neurocognitifs. Les études observationnelles qui paraissent, d'après notre évaluation

(Annexe 5), les plus solides méthodologiquement, celle de *Taipale et al* [27] et celle de *Gray et al* [29], concluent à une absence d'association statistique. C'est également le cas de toutes les méta-analyses, sauf une (*Yun Zhang et al*, 2019). Pour les études retrouvant une association positive et ayant distingué des sous-groupes de posologie, un effet-dose est retrouvé dans l'étude de *Gomm et al* et dans l'étude de *Shu-Yu-Tai et al*, mais pas dans l'étude de *Welu et al*.

Au terme de cette revue de la littérature, la question ne peut être définitivement tranchée. Toutefois, il semble que l'on puisse raisonnablement penser qu'il n'existe pas une association forte entre prise d'IPP et risque de troubles neurocognitifs. Si l'on ne peut exclure que la prise prolongée d'IPP puisse avoir un impact sur le fonctionnement cognitif, il paraît improbable, au vu de nos résultats, que ce risque soit très important.

3) Physiopathologie

Au-delà de l'étude statistique de l'association entre prise prolongée d'IPP et risque de déclin cognitif, il est intéressant de se pencher sur les mécanismes physiopathologiques sous-jacents qui pourraient laisser supposer l'existence d'une telle association. De quelle façon l'usage prolongé des IPP pourrait-il avoir un impact sur le fonctionnement cognitif ?

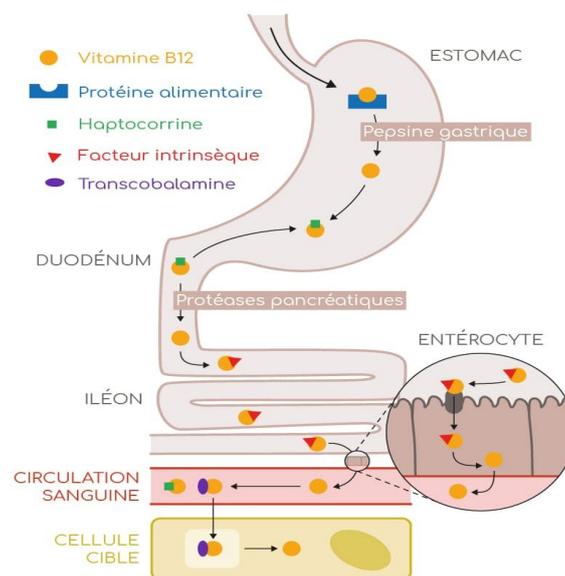
3.1) IPP et vitamine B12

3.1.1) La vitamine B12

La vitamine B12, également appelée cobalamine, est une vitamine hydrosoluble. Elle est impliquée comme cofacteur dans de nombreuses réactions de méthylation, c'est-à-dire le transfert d'un groupe méthyle (CH₃), d'une molécule à une autre. Ainsi, elle intervient dans la synthèse d'ADN, d'hémoglobine, de neurotransmetteurs, ainsi que dans le fonctionnement des gaines de myéline [45].

La vitamine B12 ne peut pas être synthétisée par l'être humain, elle ne peut être obtenue que par l'alimentation. Seuls les aliments d'origine animale en contiennent. La vitamine B12 contenue dans ces aliments se lie d'abord à des protéines salivaires dans la bouche. Ensuite, dans l'estomac, elle se détache de ces protéines salivaires sous l'effet de l'acide chlorhydrique

et de la pepsine sécrétées par les cellules pariétales. De là, elle se lie à une autre protéine, également produite par les glandes salivaires : la protéine R ou haptocorrine. Celle-ci lui permet d’être protégée des sucs gastriques. Elle poursuit son chemin dans le duodénum, où, sous l’effet des enzymes pancréatiques, elle se détache de la protéine R pour se lier au facteur intrinsèque, qui est produit par l’estomac. C’est ce complexe facteur intrinsèque-vitamine B12 qui sera finalement absorbé par les entérocytes, au niveau de la portion terminale de l’iléon [45] (Figure 2 ci-après).



Transport et absorption de la vitamine B12 (Figure 2)

3.1.2) Impact de la consommation d’IPP sur l’absorption de la vitamine B12

Plusieurs études suggèrent que la prise régulière d’IPP pourrait causer une carence en vitamine B12 [9][10][11]. En 2015, une méta-analyse regroupant 4 études-témoins et 1 étude de cohorte (Jung) [9] retrouvait une association statistiquement significative entre prise d’IPP et carence en vitamine B12 (HR = 1,83, p = 00). Le mécanisme supposé est un défaut d’absorption de celle-ci en raison de l’hypochlorhydrie gastrique induite par les IPP. En effet, comme il est mentionné ci-dessus, la vitamine B12, d’abord liée aux protéines salivaires, s’en détache dans l’estomac pour se lier à la protéine R. C’est l’acidité gastrique qui entraîne ce phénomène. En l’absence d’acidité gastrique suffisante, la vitamine B12 reste liée aux protéines salivaires dans l’estomac,

et ne pourra donc se lier avec la protéine R. Cela provoque sa destruction par les sucs gastriques.

3.1.3) Vitamine B12 et troubles cognitifs

La carence en vitamine B12 est associée dans la littérature à une augmentation du risque de développer des troubles cognitifs [12][13][46][47]. Plus précisément, c'est l'hyperhomocystéinémie qui est associée à ce risque. Il existe un lien direct entre hyperhomocystéinémie et carence en vitamine B12, car la vitamine B12 joue un rôle de cofacteur essentiel dans la réaction de méthylation qui transforme l'homocystéine en méthionine. Une carence en vitamine B12 entraîne donc une hyperhomocystéinémie. Il est supposé que l'hyperhomocystéinémie pourrait entraîner l'activation de plusieurs protéines kinases, entraînant des réactions en chaîne aboutissant à une hyperphosphorylation de la protéine tau. Or, l'hyperphosphorylation de la protéine tau, protéine jouant un rôle majeur dans le maintien de la structure des microtubules des axones neuronaux, est un des mécanismes en cause dans le développement de la maladie d'Alzheimer [48][49][50].

3.2) IPP et plaques amyloïdes

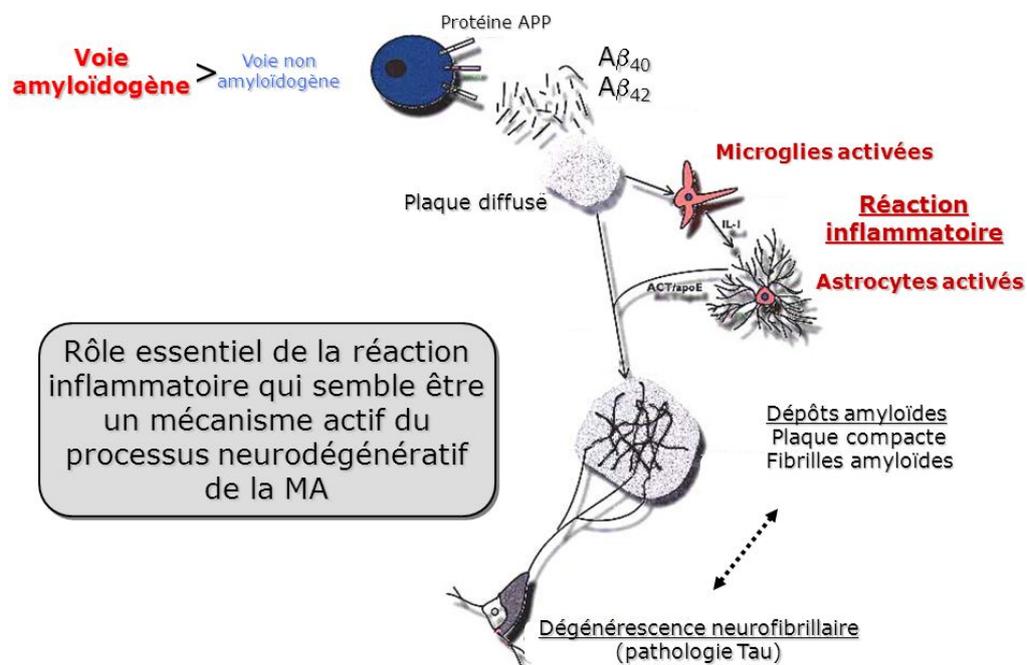
3.2.1 Les plaques amyloïdes

Dans le cerveau, les plaques amyloïdes sont des plaques formées par accumulation, entre les neurones, dans le milieu extracellulaire, de peptides insolubles appelés peptides amyloïdes. Ces peptides sont issus du clivage d'un précurseur, la protéine APP, qui est une protéine transmembranaire des neurones. La formation de plaques amyloïdes fait partie du vieillissement normal, mais on sait que leur accumulation est fortement corrélée avec la maladie d'Alzheimer. C'est l'hypothèse dite de la cascade amyloïde (Figure 3) : ces plaques causeraient des phénomènes inflammatoires qui provoqueraient la destruction des membranes neuronales, ce qui entraînerait l'entrée anormale à l'intérieur des neurones d'ions calcium. Ceci aboutirait à la destruction de neurones, en partie par l'intermédiaire de l'hyperphosphorylation de la protéine tau. La protéine tau est une protéine intracellulaire qui se positionne perpendiculairement à l'axone neuronal, et qui permet le maintien des microtubules qui

forment le squelette de l'axone. Sous l'effet des phénomènes précédemment cités, notamment l'entrée massive de calcium dans le milieu intracellulaire par la destruction des membranes neuronales, la protéine tau se trouve hyperphosphorylée.

Elle change alors de conformation, se désagrège, puis s'accumule en hélice qui forment des neurofibrilles. L'architecture du neurone est bouleversée, le neurone n'est plus fonctionnel. C'est la dégénérescence neurofibrillaire [48][49][50].

Chronologie de la MA: l'hypothèse de la cascade amyloïde



Hypothèse de la cascade amyloïde dans la maladie d'Alzheimer (Figure 3)

3.2.2) Les IPP pourraient favoriser l'accumulation de plaques amyloïdes

Les IPP passent la barrière hémato-encéphalique. *Cheng et al* [6] (2002) ont montré qu'il y a un pic de concentration d'Oméprazole dans le cerveau environ dix minutes après une injection intraveineuse de ce médicament. Ce passage de la barrière hémato-encéphalique explique les

quelques cas, rares, d'effets indésirables neuropsychiques aigus qui ont été rapportés avec la prise d'IPP : syndrome confusionnels, bouffées délirantes, déficits neurologiques [1][4][5].

En 2013, *Badiola et al* [7] ont montré à la fois in vitro et in vivo que l'administration de Lansoprazole à des souris modifiait le métabolisme des peptides amyloïdes. L'administration de Lanzoprazole semble modifier le site de clivage de la protéine APP, conduisant à une production accrue des peptides A β 40 et A β 42, et une diminution de la production du peptide A β 38. Or, les peptides A β 40 et A β 42 sont ceux qui sont incriminés dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer, car ils sont moins solubles et plus susceptibles de former des plaques amyloïdes.

D'autre part, en plus de causer une augmentation de la production des plaques amyloïdes, les IPP pourraient également être à l'origine d'une diminution de l'élimination de ces plaques. En effet, ils agissent au niveau cérébral aussi sur les pompes à protons vacuolaires appelées V-ATPase. Ce sont les pompes à protons des lysosomes contenus dans les macrophages de la microglie. Ces macrophages qui entourent les neurones ont un rôle dans l'élimination des déchets issus du métabolisme cérébral, dont les plaques amyloïdes. Cette fonction est effectuée par les protéines contenues dans les lysosomes qui sont à l'intérieur des macrophages. En inhibant la V-ATPase, la pompe à protons de ces lysosomes, les IPP pourraient causer une baisse de leur fonction de nettoyage [8].

4) Considérations sur les prescriptions d'IPP

Les effets indésirables des IPP utilisés au long cours comptent un risque augmenté de fractures ostéoporotiques par diminution de l'absorption du calcium, une augmentation du risque de pneumopathies communautaires, d'insuffisance rénale par néphropathie interstitielle, de pullulation microbienne intestinale, d'infections digestives notamment à *Clostridium difficile* [1][4][5]. Notre revue de la littérature met en lumière également un potentiel risque de troubles cognitifs. Les considérations sur ces effets à long-terme sont relativement récentes pour ces médicaments qui sont considérés comme bien tolérés en général. De fait, la prescription d'IPP reste relativement banalisée par un grand nombre de praticiens [51][52][53].

En 2015, un rapport de l'ANSM rapportait que 15,8 millions de Français, soit un quart de la population, avaient reçu une prescription d'IPP cette année là, et estimait que 40 à 80% des prescriptions étaient hors AMM et injustifiées [3]. Ce rapport se fondait sur plusieurs études.

L'une d'entre elles, conduite du 1^{er} décembre 2015 au 31 mai 2016 au court séjour gériatrique de Dijon, constatait que sur 818 patients de plus de 75 ans hospitalisés sur cette période, 270, soit 33%, avaient une prescription d'IPP à l'admission [54]. Dans 60% des cas, le traitement par IPP n'était pas prescrit selon les indications recommandées.

Une étude menée en 2015 à Bordeaux par *Sauvaget et al* dans un service de médecine interne [55] trouvait qu'un quart des patients admis, dont l'âge moyen était de 71 ans, avait une prescription d'IPP. Le même mésusage était constaté par rapport aux prescriptions : environ 60% étaient hors AMM.

A titre d'information, au jour du 20/08/2021, 705 patients au CHU de Dijon avaient une prescription d'IPP, pour un total de 1788 lits au CHU, soit 39,4%, en précisant que les services de réanimation, de la maternité, de pédiatrie et d'hématologie n'étaient pas comptabilisés dans ce chiffre.

Si la prise d'IPP peut constituer un risque de troubles cognitifs, quand bien même ce risque semble faible, les conséquences peuvent être tout de même très préjudiciables compte-tenu de l'ampleur de la sur-prescription. Les TNC sont un des problèmes de santé publique les plus importants dans nos sociétés modernes, du fait de leur prévalence de plus en plus grande dans nos populations vieillissantes, des multiples retentissements de ces pathologies pour les patients touchés, leur entourage, la société, et de l'absence de traitement efficace pour le moment.

L'une des explications probables aux prescriptions injustifiées à long-terme des IPP est l'effet rebond sur le RGO, à l'arrêt du traitement, dans cette indication [56]. Dans une volonté de déprescription, il faudrait insister auprès des praticiens sur la possibilité d'arrêt progressif, sur les

nombreuses mesures hygiéno-diététiques efficaces dans la prise en charge du RGO, de l'utilisation avec nettement moins de risques des antiacides ou pansements gastriques [57].

Un autre cas de figure sur lequel des réflexions sont à mener est la prescription systématique par de nombreux praticiens d'IPP en association avec un traitement antiagrégant ou anticoagulant, en prévention d'hémorragies digestives hautes [58]. Il n'est pas certain que cette pratique ait un rapport bénéfices-risques favorable pour la majorité des patients.

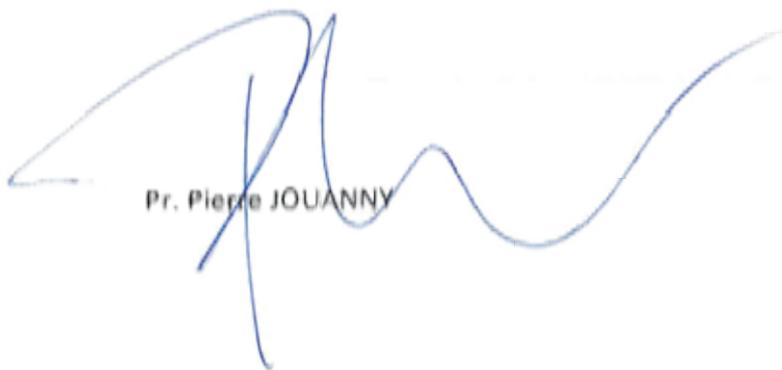
Il paraît souhaitable de mener des campagnes de sensibilisation auprès des praticiens afin de débanaliser la prescription d'IPP, pour limiter cette sur-prescription et ses potentielles conséquences néfastes.

THESE SOUTENUE PAR Monsieur ADAM Axel

CONCLUSIONS

Notre revue de littérature, regroupant 24 études, ne retrouve pas d'association forte entre prise d'inhibiteurs de la pompe à protons et risque de troubles neurocognitifs. Toutefois, une association faible n'est pas exclue, car certaines études ont des résultats allant dans ce sens. De plus, l'hypothèse de ce possible effet délétère des inhibiteurs de la pompe à protons sur le plan cognitif rencontre une plausibilité physiopathologique, de par leur action potentielle sur l'absorption de la vitamine B12 et sur l'accumulation des plaques amyloïdes. Etant donnée la très grande utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons, il paraît nécessaire de débanaliser leur prescription et de sensibiliser les praticiens au respect des recommandations de bon usage de ces médicaments, afin de limiter le risque d'effets indésirables.

Le Président du jury,



Pr. Pierre JOUANNY

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 3 novembre 2021
Le Doyen



Pr. M. MAYNADIÉ

BIBLIOGRAPHIE

1. HAS. Bon usage du médicament. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. Décembre 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009_06/ipp_adulte_juin_2009.pdf
2. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Etude observationnelle à partir des données du SNDS, France, 2015. 2018.
3. Actualité - Près de 16 millions de personnes ont eu une prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en 2015 en France - ANSM [Internet]. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/pres-de-16-millions-de-personnes-ont-eu-une-prescription-dinhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-ipp-en-2015-en-france>
4. Ribiere S, Guillaumot M-A, Barré A, Abou Ali E, Barret M, Chaussade S, et al. Quel est le VRAI risque au long cours des inhibiteurs de la pompe à protons ? Presse Med. 26 mai 2019;48(5):503-10.
5. Lefebvre S. Les effets indésirables au long cours des inhibiteurs de la pompe à protons. 2019 mars01
6. Cheng FC, Ho YF, Hung LC, Chen CF, Tsai TH (2002) Determination and pharmacokinetic profile of omeprazole in rat blood, brain and bile by microdialysis and high-performance liquid chromatography. J Chromatogr A 949:35-42
7. Badiola N, Alcalde V, Pujol A et al. The proton-pump inhibitor lansoprazole enhances amyloid beta production. PLoS ONE 2013 ; 8 : e58837.
8. Fallahzadeh MK, Borhani Haghighi A, Namazi MR. Proton pump inhibitors: Predisposers to Alzheimer disease? Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2010.
9. Jung SB, Nagaraja V, Kapur A, Eslick GD. Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acid-lowering agents: A systematic review and meta-analysis. Intern Med J. 2015.
10. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, Lebelt AS, Norkus EP (2008) Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? J Am Med Dir Assoc 9:162-167.
11. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole Therapy Causes Malabsorption of Cyanocobalamin (Vitamin B12). Ann Intern Med. 1 févr 1994;120(3):211-5.
12. Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. International Psychogeriatrics. avr 2012;24(4):541-56.
13. Kim JM, Stewart R, Kim S, Weta I (2008) Changes in folate, vitamin B12 and homocysteine associated with incident dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 79:864-868.
14. Troubles cognitifs du sujet âgé [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016
15. La démence [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
16. Frappe P. Initiation à la recherche. 2e édition. La revue du praticien; 2018.
17. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (Québec) R Jolianne, Martin, Valerie, Dagenais, Pierre. Les normes de production des revues systématiques: guide méthodologique. Montreal: Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); 2013.
18. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. Kinésithérapie, la Revue. 1 janv 2015;15(157):39-44.
19. CISMef – Catalogue et Index des Sites Médicaux de langue Française [Internet]. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.cismef.org/cismef/>
20. Library B/. Guides de recherche · Research guides: Revues systématiques: Évaluer [Internet]. [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://uottawa.libguides.com/revuessystematiques/evaluer>
21. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2015.
22. Herghelegiu AM, Prada GI, Nacu R (2016) Prolonged use of proton pump inhibitors and cognitive function in older adults. Farmacia 64:262-267
23. Gomm W, Von Holt K, Thome F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: A pharmacoepidemiological claims data analysis. JAMA Neurol. 2016.
24. Booker A, Jacob LE, Rapp M, Bohlken J, Kostev K. Risk factors for dementia diagnosis in German primary care practices. Int Psychogeriatrics. 2016.

25. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawatanan P, Ungprasert P. Proton pump inhibitors and risk of dementia. *Ann Transl Med.* 2016.
26. Tai SY, Chien CY, Wu DC et al (2017) Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: a nationwide cohort study in Taiwan. *PLoS One* 12:e0171006.
27. Taipale H, Tolppanen AM, Tiihonen M, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S. No Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Alzheimer's Disease. *Am J Gastroenterol.* 2017.
28. Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, Wharton W, Levey AI, Hajjar I. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2017.
29. Gray SL, Walker RL, Dublin S et al (2018) Proton pump inhibitor use and dementia risk: prospective population-based study. *J Am Geriatr Soc* 66:247–253.
30. Hwang I C, Chang J, Park S M. A Nationwide population- based cohort study of dementia risk among acid suppressant users. *Am J Geriatr Psychiatry* 2018; 26: 1175–83.
31. Gómez C, Borda Borda MG, Pérez MU, Tella-Vega P, Cano-Gutiérrez CA. Association between the Use of Proton Pump Inhibitors and Cognitive Impairment in Older Adults. *Univ Med.* 2019;60(1).
32. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: A Case–Control Analysis. *Drug Saf.* 2018.
33. Liao, KF, Chuang, HY, Lai, SW. Association between proton pump inhibitors and Alzheimer's disease in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2018.
34. Li M, Luo Z, Yu S, Tang Z (2019) Proton pump inhibitor use and risk of dementia: systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 98:e14422.
35. Hwang I C, Chang J, Park S M. A Nationwide population- based cohort study of dementia risk among acid suppressant users. *Am J Geriatr Psychiatry* 2018; 26: 1175–83.
36. Moayyedi P, Eikelboom J W, Bosch J. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology* 2019; 157: 682–91.
37. Park S K, Baek Y H, Pratt N, Kalisch Ellett L, Shin J Y. The uncertainty of the association between proton pump inhibitor use and the risk of dementia: prescription sequence symmetry analysis using a Korean healthcare database between 2002 and 2013. *Drug Saf* 2018; 41: 615–24.
38. Song YQ, Li Y, Zhang SL, Gao J, Feng SY (2019) Proton pump inhibitor use does not increase dementia and Alzheimer's disease risk: an updated meta-analysis of published studies involving 642305 patients. *PLoS One* 14:e0219213.
39. Welu J, Metzger J, Bebensee S, Ahrendt A, Vasek M. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Dementia in the Veteran Population. *Fed Pract.* juin 2019;36(Suppl 4):S27-31.
40. Hussain S, Singh A, Zameer S, Jamali MC, Baxi H, Rahman SO, et al. No association between proton pump inhibitor use and risk of dementia: Evidence from a meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2020;35(1):19-28.
41. Zhang Y, Liang M, Sun C, Song EJ, Cheng C, Shi T, et al. Proton pump inhibitors use and dementia risk: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 févr 2020;76(2):139-47.
42. Khan M A, Yuan Y, Iqbal U. No association linking short- term proton pump inhibitor use to dementia: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2020; 115: 671–78.
43. Desai M, Nutalapati V, Srinivasan S, Fathallah J, Dasari C, Chandrasekhar VT, et al. Proton pump inhibitors do not increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Diseases of the Esophagus [Internet].* 12 oct 2020 [cité 24 sept 2021];33(10)
44. Cooksey R, Kennedy J, Dennis MS, Escott-Price V, Lyons RA, Seaborne M, et al. Proton pump inhibitors and dementia risk: Evidence from a cohort study using linked routinely collected national health data in Wales, UK. *PLoS One.* 18 sept 2020;15(9):e0237676.
45. Guéant JL, Adjalla C, Lambert D, Nicolas JP. Physiologie et pathologie de l'assimilation des cobalamines (vitamine B12). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* 1 juin 1993;8(2):89-96.
46. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA—J Am Med Assoc.* 2013.
47. Vitamin B12 and Cognitive Function. *Ont Health Technol Assess Ser.* 1 nov 2013;13(23):1-45.
48. Ortiz-Guerrero G, Amador-Muñoz D, Calderón-Ospina CA, Lopez-Fuentes D, Mesa MON. Proton pump inhibitors and dementia: Physiopathological mechanisms and clinical consequences. *Neural Plasticity.* 2018.

49. Jean-Paul T. La maladie d'Alzheimer. Lavoisier; 2012. 114 p.
50. Hardy JA, Higgins GA (1992) Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 256:184–185
51. Thorel J, McCambridge C, Piau A, Secher M, Magre É, Montastruc JL, et al. Inhibiteurs de la pompe à protons : vraie indication ou prescription banalisée ? *Thérapie* 2016;71:589-93.
52. Caraveo C. Prescriptions hors AMM des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte: croyances et représentations des médecins généralistes des Alpes-Maritimes.:92
53. Marquet M. Etude des déterminants du renouvellement des inhibiteurs de la pompe à protons en médecine générale [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2019 [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2685/>
54. Mélanie Dipanda, Laureline Pioro, Maxime Buttard, Philippe D'athis, Sanaa Asgassou, et al.. Evaluation of the prescription of proton pump inhibitors in persons aged 75 years and older in a geriatric acute-care unit. *Thérapie*, EDP Sciences, 2017, 72 (6), pp.669 - 675.
55. Sauvaget L, Rolland L, Dabadie S, Desblaches J, Bernard N, Vandenhende MA, et al. Rapport sur l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons : les recommandations françaises sont-elles respectées ? *Rev Med Interne* 2015;36:651-7.
56. Dubois S, Rochoy M, Glantenet R, Gautier S, Lambert M. Le rebond d'acidité gastrique après arrêt d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons : revue de littérature. 2015 nov 25.
57. AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique. Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte. Novembre 2007. <http://www.snfge.org/download/file/ffd/341>
58. Aspirine à faible dose en prévention secondaire : après 75 ans, faut-il y associer un IPP ? [Internet]. VIDAL. [cité 24 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/21620-aspirine-a-faible-dose-en-prevention-secondaire-apres-75-ans-faut-il-y-associer-un-ipp.html>

ANNEXES

Annexe 1

Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses



Section/sujet	N-	Critères de contrôle	Page N-
TITRE			
Titre	1	Identifier le rapport comme une revue systématique, une méta-analyse, ou les deux.	
RÉSUMÉ			
Résumé structuré	2	Fournir un résumé structuré incluant, si applicable : contexte ; objectifs ; sources des données ; critères d'éligibilité des études, populations, et interventions ; évaluation des études et méthodes de synthèse ; résultats ; limites ; conclusions et impacts des principaux résultats ; numéro d'enregistrement de la revue systématique.	
INTRODUCTION			
Contexte	3	Justifier la pertinence de la revue par rapport à l'état actuel des connaissances.	
Objectifs	4	Déclarer explicitement les questions traitées en se référant aux participants, interventions, comparaisons, résultats, et à la conception de l'étude (<i>PICOS</i> ^a).	
MÉTHODE			
Protocole et enregistrement	5	Indiquer si un protocole de revue de la littérature existe, s'il peut être consulté et où (par exemple, l'adresse web), et, le cas échéant, fournir des informations d'identification, y compris le numéro d'enregistrement.	
Critères d'éligibilité	6	Spécifier les caractéristiques de l'étude (par exemple, PICOS, durée de suivi) et les caractéristiques du rapport (par exemple, années considérées, langues, statuts de publication) utilisées comme critères d'éligibilité, et justifier ce choix.	
Sources d'information	7	Décrire toutes les sources d'information (par exemple : bases de données avec la période couverte, échange avec les auteurs pour identifier des études complémentaires) de recherche et la date de la dernière recherche.	
Recherche	8	Présenter la stratégie complète de recherche automatisée d'au moins une base de données, y compris les limites décidées, de sorte qu'elle puisse être reproduite.	
Sélection des études	9	Indiquer le processus de sélection des études (c.-à-d. : triage, éligibilité, inclusion dans la revue systématique, et, le cas échéant, inclusion dans la méta-analyse).	

Extraction des données	10	Décrire la méthode d'extraction de données contenues dans les rapports (par exemple : formulaires pré-établis, librement, en double lecture) et tous les processus d'obtention et de vérification des données auprès des investigateurs.
Données	11	Lister et définir toutes les variables pour lesquelles des données ont été recherchées (par exemple : PICOS, sources de financement) et les suppositions et simplifications réalisées.
Risque de biais inherent à chacune des études	12	Décrire les méthodes utilisées pour évaluer le risque de biais de chaque étude (en spécifiant si celui-ci se situe au niveau de l'étude ou du résultat), et comment cette information est utilisée dans la synthèse des données.
Quantification des résultats	13	Indiquer les principales métriques de quantification des résultats (par exemple : <i>risk ratio</i> , différence entre les moyennes).
Synthèse des résultats	14	Décrire les méthodes de traitement des données et de combinaison des résultats des études, si effectué, y compris les tests d'hétérogénéité (par exemple : I^2) pour chaque méta-analyse.
Risque de biais transversal aux études	15	Spécifier toute quantification du risque de biais pouvant altérer le niveau de preuve global (par exemple : biais de publication, rapport sélectif au sein des études).
Analyses complémentaires	16	Décrire les méthodes des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression), si effectuées, en indiquant celles qui étaient prévues <i>a priori</i> .

RÉSULTATS

Sélection des études	17	Indiquer le nombre d'études triées, examinées en vue de l'éligibilité, et incluses dans la revue, avec les raisons d'exclusion à chaque étape, de préférence sous forme d'un diagramme de flux.
Caractéristiques des études sélectionnées	18	Pour chaque étude, présenter les caractéristiques pour lesquelles des données ont été extraites et fournir les références.
Risque de biais relatif aux études	19	Présenter les éléments sur le risque de biais de chaque étude et, si possible, toute évaluation des conséquences sur les résultats
Résultats de chaque étude	20	Pour tous les résultats considérés (positifs ou négatifs) pour chaque groupe d'intervention une brève synthèse des données
Synthèse des résultats	21	Présenter les principaux résultats de chaque méta-analyse réalisée, incluant les intervalles de confiance et les tests d'hétérogénéité.
Risque de biais transversal aux études	22	Présenter les résultats de l'évaluation du risque de biais transversal aux études (voir item 15).
Analyse complémentaire	23	Le cas échéant, donner les résultats des analyses complémentaires

DISCUSSION

Synthèse des niveaux de preuve	24	Résumer les principaux résultats, ainsi que leur niveau de preuve pour chacun des principaux critères de résultat ; examiner leur pertinence
Limites	25	Discuter des limites au niveau des études et de leurs résultats (par exemple : risque de biais), ainsi qu'au niveau de la revue
Conclusions	26	Fournir une interprétation générale des résultats dans le contexte des autres connaissances établies, et les impacts pour de futures études.
Financements	27	Indiquer les sources de financement de la revue systématique

ANNEXE 2

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE : CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

1) Is the case definition adequate?

- a) yes, with independent validation
- b) yes, eg record linkage or self reports
- c) no description

2) Representativeness of the cases

- a) consecutive or obviously representative series of cases *
- b) potential for selection biases or not stated

3) Selection of Controls

- a) community controls *
- b) hospital control
- c) no description

4) Definition of Controls

- a) no history of disease (endpoint) *
- b) no description of source

Comparability

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
- b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

1) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) ✱
- b) structured interview where blind to case/control status ✱
- c) interview not blinded to case/control status
- d) written self report or medical record only
- e) no description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) yes ✱
- b) no

3) Non-Response rate

- a) same rate for both groups ✱
- b) non respondents described
- c) rate different and no designation

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE : COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community ✱
- b) somewhat representative of the average _____ in the community ✱
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort ✱
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) ✱
- b) structured interview ✱
- c) written self report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes ✱
- b)no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) ✱
- b) study controls for any additional factor ✱ (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment ✱
- b) record linkage ✱
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ✱
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

a) complete follow up - all subjects accounted for ✱

b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ %

(select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ✱

c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost

d) no statement

Annexe 3

Echelle de Jadad modifiée

Cette échelle d'évaluation est utilisée pour évaluer les essais cliniques.

	oui	non
1- Etude décrite comme randomisée	1	0
2- Schéma de randomisation décrit comme adéquat	1	0
3- Patients décrits comme aveugle	1	0
4- Evalueur décrit comme aveugle	1	0
5- Description des perdus de vue	1	0
Total sur 5		

Annexe 4



R – AMSTAR* – ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES REVUES SYSTEMATIQUES

*AMSTAR révisé

AMSTAR : a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews

Comment fonctionne la liste de contrôle R-AMSTAR?

La liste comporte, dans la colonne gauche, 11 questions sur la qualité de la revue. En fonction des critères présentés dans la colonne droite, attribuer à chaque question un score de 1 à 4. La somme des scores constitue le score de qualité global de la revue systématique.

Éléments AMSTAR

1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?

La question de recherche et les critères d'inclusion des études doivent être déterminés avant le début de la revue.

PICO)

- A. Publication et (ou) inscription du protocole d'étude à l'avance
- B. Description des critères d'inclusion
- C. Question de recherche bien ciblée (critères

Conditions d'attribution du score

3 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1

48

2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?

Au moins deux personnes doivent procéder à l'extraction des données de façon indépendante, et une méthode de consensus doit avoir été mise en place pour le règlement des différends.

- A. Données extraites par **au moins deux** personnes, de façon indépendante (déclaration explicite ou implicite)
- B. Énoncé sur le **processus de consensus** pour le règlement des différends
- C. Résolution des désaccords entre les personnes ayant extrait les données conformément à la méthode établie (déclaration explicite ou implicite)

Conditions d'attribution du score

3 critères→4, 2→3, 1→2, 0→1

3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?

Au moins deux sources électroniques doivent avoir été utilisées. Le rapport doit comprendre l'horizon temporel de la recherche et les bases de données interrogées (Central, EMBASE et MEDLINE, par exemple). Les mots clés et (ou) les termes MeSH doivent être indiqués et, si possible, la stratégie de recherche complète doit être exposée. Toutes les recherches doivent être complétées par la consultation des tables des matières de revues scientifiques récentes, de revues de la littérature, de manuels, de registres spécialisés ou d'experts dans le domaine étudié et par l'examen des références fournies dans les études répertoriées.

- A. Au moins deux sources électroniques ont été utilisées.
- B. L'horizon temporel et les bases de données interrogées sont indiqués.
- C. Les mots clés et (ou) les termes MeSH sont indiqués **et**, si possible, la stratégie de recherche est exposée.
- D. Toutes les recherches sont complétées par la consultation des tables des matières de revues scientifiques récentes, de revues de la littérature, de manuels ainsi que de registres et par l'examen des références fournies dans les études répertoriées.
- E. Une recherche manuelle a été effectuée dans les revues.

Conditions d'attribution du score

4 ou 5 critères→4, 3→3, 2→2, 1 ou 0→1

4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?

Les auteurs doivent indiquer s'ils ont recherché tous les rapports, quel que soit le type de publication, ou s'ils ont exclus rapports (de leur revue systématique) sur la base du type de publication, de la langue, etc.

- A. Les auteurs indiquent qu'ils ont recherché tous les rapports, quel que soit le type de publication.
- B. Les auteurs indiquent s'ils ont exclu des rapports sur la base du type de publication, de la langue, etc.
- C. « Les articles rédigés dans une langue autre que l'anglais ont été traduits » ou les lecteurs maîtrisaient assez bien la langue du rapport.
- D. Aucune restriction fondée sur la langue ou prise en compte des articles rédigés dans une langue autre que l'anglais

Conditions d'attribution du score

3 ou 4 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1

5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?

- A. Les études **incluses** doivent être réunies dans un tableau, une liste ou une figure; une simple liste de références ne suffit pas.
- B. Les études **exclues** doivent être réunies dans un tableau, une liste ou une figure qui sera intégré à l'article ou à un supplément.
- C. Les raisons de l'exclusion des études sérieusement prises en considération doivent être exposées de manière suffisamment claire.
- D. Le lecteur peut retracer aisément les études incluses et exclues dans la bibliographie, les références ou le supplément de l'article.

Conditions d'attribution du score

4 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 → 1

6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?

Les données portant sur les sujets qui ont participé aux études originales, les interventions qu'ils ont reçues et les résultats doivent être regroupées, sous forme de tableau, par exemple. L'étendue des données sur les caractéristiques des sujets de toutes les études analysées (âge, race, sexe, données socio-économiques pertinentes, nature, durée et gravité de la maladie, autres maladies, par exemple) doit y figurer.

Critères

- A. Les données portant sur les sujets qui ont participé aux études originales, les interventions qu'ils ont reçues et les résultats sont regroupées, sous forme de tableau, par exemple.
- B. Les auteurs précisent l'étendue des données sur les caractéristiques pertinentes des sujets des études analysées.
- C. L'information fournie semble complète et exacte.

Conditions d'attribution du score

3 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1

7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?

Les méthodes d'évaluation déterminées a priori doivent être indiquées (par exemple, pour les études sur l'efficacité pratique, le choix de n'inclure que les essais cliniques randomisés à double insu avec placebo ou de n'inclure que les études où l'affectation des sujets aux groupes d'étude était dissimulée); pour d'autres types d'études, d'autres critères d'évaluation seront à prendre en considération

- A. Les méthodes a priori sont indiquées.
- B. La qualité scientifique des études incluses semble valable.
- C. Le niveau de preuve est exposé, dûment reconnu ou pris en considération.
- D. La qualité des preuves est évaluée ou classée en fonction d'outils d'évaluation de la preuve.

Conditions d'attribution du score 4 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 ou 0 → 1

8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?

Les résultats de l'évaluation de la rigueur méthodologique et de la qualité scientifique des études incluses doivent être pris en considération dans l'analyse et les conclusions de la revue, et formulés explicitement dans les recommandations.

- A. Les auteurs ont tenu compte de la qualité scientifique dans l'analyse et les conclusions de la revue.
- B. La qualité scientifique est formulée **explicitement** dans les recommandations.
- C. Les conclusions sont orientées vers la production de guides de pratique.
- D. L'énoncé de consensus clinique laisse entrevoir la révision ou la confirmation des recommandations de pratique.

Conditions d'attribution du score

4 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 ou 0 → 1

9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?

Si l'on veut regrouper les résultats des études, il faut effectuer un test d'homogénéité afin de s'assurer qu'elles sont combinables (chi carré ou I^2 , par exemple). S'il y a hétérogénéité, il faut utiliser un modèle d'effets aléatoires et (ou) vérifier si la nature des données cliniques justifie la combinaison (la combinaison est-elle raisonnable?).

- A. Les auteurs exposent les critères à partir desquels ils ont déterminé que les études analysées étaient assez semblables pour être combinées.
- B. Dans le cas des résultats regroupés, les auteurs ont fait un test d'homogénéité pour s'assurer que les études étaient combinables.
- C. Les auteurs ont pris acte du caractère hétérogène (ou non) des études.
- D. S'il y a hétérogénéité, les auteurs ont utilisé
- E. un modèle d'effets aléatoires et (ou) vérifié si la nature des données justifiait la combinaison.
- F. S'il y a homogénéité, les auteurs exposent la justification ou le test statistique.

Conditions d'attribution du score

4 ou 5 critères → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 ou 0 → 1

10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?

Une évaluation du biais de publication doit comprendre une association d'outils graphiques (diagramme de dispersion des études ou autre test) et (ou) des tests statistiques (test de régression d' Egger, par exemple).

- A. Prise en compte du biais de publication ou de l'effet tiroir
- B. Outils graphiques (diagramme de dispersion des études, par exemple)
- C. Tests statistiques (test de régression d' Egger, par exemple)

Conditions d'attribution du score

3 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1

11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?

Les sources possibles de soutien doivent être déclarées, tant pour la revue systématique que pour les études qui y sont incluses.

- A. Présentation des sources de soutien
- B. Absence de conflit d'intérêts – On est ici dans la subjectivité; peut-être faudra-t-il y aller par déduction ou fouiller quelque peu.
- C. Prise en compte ou énoncé des sources de soutien ou des conflits d'intérêts dans les **principales** études incluses

Conditions d'attribution du score

3 critères → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1

Score de qualité maximal : 44

Score de qualité :

Annexe 5

Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors (Haenisch et al, 2014)

Cette étude, publiée en 2015, est la première établissant un lien entre la prise d'IPP au long cours et l'augmentation du risque de développer des troubles neurocognitifs. C'est une étude de cohorte multicentrique menée en Allemagne sur une cohorte nommée AgeCode. Cette cohorte incluait 3076 patients âgés de 75 ans ou plus, ne présentant pas de diagnostic de troubles neurocognitifs au début de l'étude. Les patients étaient suivis par intervalle de 18 mois, sur quatre intervalles en tout. Ils faisaient l'objet d'une batterie de tests cognitifs standardisés, menés par des gériatres, lors de chaque session de suivi. Le diagnostic de TNC était établi, le cas échéant, d'après la Classification Internationale des Maladies. Les données inhérentes à leur médication et à leurs comorbidités étaient recueillies d'après les registres de leur médecin traitant. Plusieurs facteurs de confusion étaient pris en compte dans l'analyse statistique multi-variée : l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le statut par rapport à l'allèle ApoE4, la poly-médication, les antécédents de dépression, diabète, coronaropathie, d'AVC. Les résultats sont en faveur d'une augmentation du risque de développer un TNC, quelle qu'en soit l'étiologie chez des patients prenant des IPP, avec un HR de 1,38 ($p = 0,02$). Une analyse en sous-groupes a été réalisée pour la maladie d'Alzheimer, les résultats retrouvent un risque comparable avec un HR à 1,44 ($p = 0,04$). La principale critique que l'on peut formuler pour cette étude est l'absence de données précises sur les quantités d'IPP prises, et sur la régularité de cette prise, ce qui peut constituer un biais de mesure. Toutefois, il a été estimé lors des deux derniers intervalles de suivis que 90% des participants du groupe IPP avaient une prise régulière du traitement. De plus, il manque de précisions sur le traitement des perdus de vue, également potentiel biais de mesure. L'évaluation de cette étude avec l'échelle Newcastle-Ottawa donne un score à 7/9.

Prolonged use of proton pump inhibitors and cognitive function in older adults (Herghelegiu et al, 2015)

Dans cette étude de cohorte menée en Roumanie en 2015, on comparait un groupe de 74 participants prenant des IPP au long cours, la prise au long cours étant définie comme une

prise depuis au moins 3 ans, au moins 6 mois par an, avec un groupe de 74 témoins ne prenant pas d'IPP. La comparaison se faisait sur deux tests cognitifs standardisés : le MMSE et le test de l'horloge. Les participants de chaque groupe étaient appariés par l'âge. Étaient inclus seulement des patients âgés de plus de 65 ans. L'âge moyen était de 74,2 ans. Les critères d'exclusion pour les deux groupes étaient : un diagnostic préalable de trouble neurocognitif, une maladie de Parkinson, une hypothyroïdie, une consommation chronique d'alcool, une maladie chronique en phase terminale. Les résultats de cette étude retrouvent un score significativement moins élevé dans le groupe IPP à la fois au MMSE (en moyenne score de 27 versus 29 dans le groupe témoin, $p = 0,004$) et au test de l'horloge (en moyenne 7 versus 8 dans le groupe témoins, $p = 0,02$). La prévalence de trouble neurocognitif majeur dans le groupe IPP a été estimée à 24,32% versus 10,81% dans le groupe témoin. D'après les résultats, la prise au long cours d'IPP augmenterait le risque de trouble neurocognitif majeur avec un OR calculé de 3,62 ($p = 0,02$). Ces résultats sont à considérer avec précaution, eu égard au faible niveau de preuve de cette étude. L'étude est en effet de faible puissance, réalisée sur une très petite population. D'autres critiques peuvent être formulées : en effet, la comparaison des groupes, appariés seulement sur l'âge, est discutable. Par exemple, le niveau d'éducation était plus élevé dans le groupe témoin, ce qui peut amener un biais de confusion. Enfin, l'estimation de la consommation d'IPP était basée sur la propre déclaration des participants, ce qui peut constituer un biais de déclaration, surtout eu égard au fait qu'un certain nombre présente des troubles cognitifs. L'évaluation de cette étude avec l'échelle Newcastle-Ottawa donne un score à 6/9.

Association of proton pump inhibitors with risk of dementia. A pharmacoepidemiological claims data analysis (Gomm et al, 2016)

Cette étude allemande publiée en 2016 fait suite à l'étude de Haenisch et al, réalisée en grande partie par la même équipe de chercheurs. Elle a été réalisée sur une cohorte nommée AOK, à partir des données de l'assurance nationale de santé allemande. Elle incluait 73679 personnes âgées de 75 ans ou plus. Les données étaient recueillies de façon trimestrielle, de 2004 à 2011. Cette période de suivi était divisée en intervalles de 18 mois. Les patients étaient inclus dans le groupe IPP s'ils avaient une prescription d'IPP sur tous les trimestres d'un intervalle de 18 mois ($n = 2950$). Ceux qui n'avaient aucune prescription étaient dans le groupe témoins ($n = 70729$). Ceux qui avaient une prescription d'IPP, mais

pas à tous les trimestres, n'étaient pas inclus. Le diagnostic de trouble neurocognitif majeur était établi sur une évaluation neuropsychologique à chaque intervalle de suivi. Le diagnostic devait être confirmé par deux fois et était attribué d'après une classification modifiée de la Classification Internationale des Maladies, validée en Allemagne. Cela incluait plusieurs étiologies de TNC : d'origine vasculaire, maladie d'Alzheimer, mixte, ou non spécifiée. Plusieurs facteurs de confusion étaient pris en compte dans l'analyse multi-variée : hypertension artérielle, antécédent d'AVC, coronaropathie, diabète, dépression, polymédication. Le niveau d'éducation n'était pas pris en compte par manque de données. Les résultats retrouvent une association positive entre la prise d'IPP et le risque de trouble neurocognitif majeur, avec un HR de 1,44 $p < 0,0001$. Il est à noter que ces résultats sont comparables à l'étude de Haenisch et al. L'évaluation de cette étude avec l'échelle Newcastle-Ottawa donne un score à 8/9.

Risk factors for dementia diagnosis in German primary care practices (Booker et al, 2016)

Il s'agit d'une étude cas-témoins menée en Allemagne en 2016, à partir d'une base de données regroupant des informations provenant des dossiers médicaux des médecins traitant des patients inclus. 11956 patients atteints de TNC ont été inclus dans le groupe cas, appariés pour l'âge, le sexe et le type d'assurance-maladie avec 11956 patients non atteints de TNC dans le groupe cas. L'objectif était de comparer ces deux groupes sur plusieurs facteurs de risque de développer un TNC : hypertension, diabète, obésité, antécédents de maladie coronarienne, d'AVC, de traumatismes crâniens, maladie de Parkinson, troubles neurocognitifs mineurs, consommation d'alcool, prise de statines, d'antihypertenseurs, d'IPP. Les résultats trouvent une consommation significativement moindre des IPP dans le groupe cas, donc un risque diminué de développer un TNC, avec un HR de 0,94 et $p = 0,0008$. Toutefois, cette étude n'est pas centrée sur les IPP, et il n'y a pas de mesures ni de comparaisons sur les doses prises par les patients des deux groupes, ni d'information sur l'observance, ce qui peut constituer un biais de mesure et de classement. L'évaluation de cette étude avec l'échelle Newcastle-Ottawa donne un score à 8/9.

Proton pump inhibitors and risk of dementia (Wijarnpreecha et al, 2016)

Cette méta-analyse conduite en 2016 regroupait 4 études : 2 études de cohorte (étude de Gomm et al et Haenich et al), 1 étude cas-témoins (Booker et al) et 1 étude transversale (de

Souto Barreto et al). La recherche d'articles a été faite dans les bases de données MEDLINE et EMBASE, de façon indépendante par deux auteurs. Les points de divergence étaient ensuite discutés pour aboutir à un consensus. Cette étude retrouve un risque relatif à 1,08 (0,82-1,43) non significatif (mais pas de valeur p disponible). Les études incluses, évaluées à l'aide de l'échelle Newcastle-Ottawa, étaient toutes considérées comme de bonne qualité. Toutefois, on peut faire plusieurs remarques : d'abord, le protocole n'a pas été enregistré à l'avance sur Prospero ; ensuite, cette méta-analyse inclut peu d'études, il y a probablement un biais de publication, qui n'a pas été recherché ; enfin, cette méta-analyse inclut l'étude de Souto Barreto et al, qui est une étude transversale dont l'objectif n'était pas particulièrement centré sur la question de l'association entre prise d'IPP et TNC, et qui paraît être d'un trop faible niveau de preuve. Cela peut constituer un biais de sélection. L'évaluation de cette étude avec la grille R-AMSTAR donne un score à 35/44.

Risk of dementia from proton pump inhibitors use in Asian population : a nationwide cohort study in Taiwan (Shu-Yu-Tai, 2017)

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, menée à Taïwan en 2017. L'étude s'est faite sur des informations extraites d'une base de données d'assurance maladie nationale. Les patients sous IPP étaient inclus s'ils avaient reçu des IPP entre 2000 et 2003, la date de 1^{ère} prescription correspondant à la date index. A chaque patient sous IPP était apparié un patient ne prenant pas d'IPP, apparié pour l'âge et le sexe. Le suivi s'est fait jusqu'à 2010. Les doses d'IPP prises étaient quantifiées en doses journalières standard. Des sous-groupes ont été constitués en fonction de la quantité prise : très faibles, faibles, moyennes, fortes. Le critère de jugement principal était le diagnostic de TNC, sans distinction d'étiologie. Cependant, le diagnostic devait figurer dans le dossier selon la Classification Internationale des Maladies, devait également avoir été posé par un spécialiste, soit au terme d'une hospitalisation, soit confirmé par au moins deux consultations ambulatoires. Plusieurs facteurs de confusion étaient pris en compte dans l'analyse statistique multivariée : diabète, HTA, antécédent d'AVC, coronaropathie, dyslipidémie, dépression, usage d'anticoagulants, d'antiagrégants plaquettaires, d'antihypertenseurs, de statines, d'anti-inflammatoires. Un index de comorbidités de Charlson était calculé et pris en compte aussi. La plupart de ces facteurs étaient statistiquement associés à un risque plus grand de TNC. Les résultats indiquent une association statistiquement significative entre prise d'IPP et

augmentation du risque de TNC, avec aHR 1,22 (1,05-1,42) $p = 0,009$. Il faut toutefois souligner que cette association, bien que significative, est faible. En effet, l'incidence de TNC était relativement faible, (366 patients sur 7863 dans le groupe IPP versus 341 sur 7863 dans le groupe témoins). La différence, bien que significative, pourrait facilement être due au hasard. Cette incidence faible s'explique par l'âge moyen relativement jeune de la population étudiée (60% des sujets avaient moins de 60 ans), ce qui est d'ailleurs un choix de sélection de population critiquable qui peut constituer un biais de sélection. L'évaluation de cette étude avec l'échelle Newcastle-Ottawa donne un score à 7/9.

No association between proton pump inhibitor use and risk of Alzheimer's disease (Taipale et al, 2017)

Cette étude, menée en 2017 en Finlande, est une étude cas-témoins. Elle incluait des sujets vivant en communauté et diagnostiqués avec une maladie d'Alzheimer entre 2005 et 2011. 70718 sujets ont été ainsi inclus dans le groupe cas. Il leur était apparié quatre témoins, appariés pour l'âge, le sexe et le lieu de résidence. Les données concernant les prises d'IPP étaient obtenues à partir non pas des ordonnances, mais des données informatiques de délivrance des médicaments par la pharmacie, afin de minimiser l'impact d'une mauvaise observance sur la fiabilité des données. Ainsi, on peut admettre que les données obtenues sur la consommation d'IPP par les participants reflétaient vraiment ce qu'ils prenaient. Le diagnostic de maladie d'Alzheimer devait avoir été posé par un gériatre ou un neurologue pour être validé. Dans l'analyse statistique multi-variée, plusieurs facteurs de confusion étaient pris en compte : maladies cardio-vasculaires, antécédents d'AVC, diabète, dépression, poly-médication. Les patients du groupe cas étaient significativement plus atteints de ces pathologies que les patients du groupe témoin. L'analyse des données ne retrouvent pas d'association statistique entre prise d'IPP et maladie d'Alzheimer, que les résultats soient ajustés ou non pour les facteurs de confusion. OR = 1,02 (1,00 – 1,04) $p > 0,05$. Toutefois, sans l'application d'une fenêtre de retard de 3 ans, et pour le sous-groupe avec les doses les plus élevées d'IPP, OR = 1,18 (1,10-1,27). La valeur p n'est par contre pas renseignée ici. De même, il n'y a pas de corrélation, ni entre la quantité cumulative d'IPP, ni entre la durée de prise et une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer. L'évaluation de cette étude avec l'échelle Newcastle-Ottawa donne un score à 9/9.

Proton pump inhibitors and risk for mild cognitive impairment and dementia (Goldstein et al, 2018)

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, à partir des données de centres du National Alzheimer's Coordinating Center. 10486 personnes de plus de 55 ans ont été incluses. Parmi elles, 884 prenaient des IPP régulièrement, 1925 en prenaient de façon intermittente, 7677 n'en prenaient pas. Tous les sujets avaient fait l'objet d'une évaluation neuropsychologique, incluant une batterie de tests codifiés, aboutissant à un score qui permettait de classer les participants selon leur statut cognitif (trouble cognitif majeur, trouble cognitif mineur, absence de trouble cognitif). Les participants étaient divisés selon leur statut vis-à-vis des IPP : usage permanent, usage intermittent, pas de prise d'IPP. Il est à noter que ces informations étaient recueillies directement auprès des participants, sur la base de leur déclaration, ce qui peut constituer un biais de mémorisation. L'analyse statistique était multi-variée, prenant en compte les possibles biais de confusion suivants : coronaropathie, diabète, hypertension artérielle, antécédent d'AVC, dépression, prise d'anti-H2. Les résultats indiquent un risque moindre de développer un trouble neurocognitif majeur chez les utilisateurs d'IPP, qu'ils aient un trouble cognitif mineur ou une absence de troubles cognitifs : HR = 0,78 (0,66 – 0,93) p = 0,005. L'évaluation de cette étude avec l'échelle Newcastle-Ottawa donne un score à 8/9.

Proton pump inhibitor use and dementia risk : prospective population based study (Gray et al, 2018)

Dans cette étude prospective, une cohorte appelée ACT incluait 3484 participants âgés de 65 ans ou plus (âge moyen de 74 ans). La prise d'IPP était évaluée à partir des ordonnances et des données informatiques de délivrance des médicaments, ainsi qu'en interrogeant directement les participants. Pour chaque patient prenant des IPP, la dose prise tout au long du suivi était convertie en dose standard journalière. Lors du traitement des données, différentes catégories ont été établies en fonction de la dose standard journalière prise. Chaque participant faisait tous les deux ans l'objet d'une évaluation cognitive par un examen standardisé. Ceux qui avaient un score en-dessous d'un certain seuil faisait l'objet d'un bilan neuropsychologique approfondi, au terme duquel pouvait être posé le diagnostic de TNC. Ce diagnostic devait être confirmé une nouvelle fois par la suite pour être retenu. De nombreux facteurs de confusion ont été pris en compte dans une analyse multi-variée : hypertension

artérielle, diabète, antécédent d'AVC, coronaropathie, dépression, nombre d'hospitalisations, vitesse de marche, IMC, activité physique, tabagisme, usage de médicaments anticholinergiques, d'AINS, génotype APOE4. La durée moyenne de suivi a été de 7,5 ans. 827 participants, soit 23%, ont développé un TNC. Les analyses ne retrouvent pas d'augmentation statistiquement significative de développer un TNC avec les IPP, que ce soit une maladie d'Alzheimer ou un autre type de TNC. Les HR pour une durée de prise de 1, 3 ou 5 ans étaient respectivement de 0,87 (0,65-1,18), 0,99 (0,75-1,30) et 1,13 (0,82-1,56) $p > 0,05$. L'étude semble bien menée, avec notamment une grande rigueur dans l'établissement du diagnostic de TNC, et la mesure des quantités d'IPP prise. Toutefois, l'intervalle de confiance pour le groupe de patients ayant pris la plus grosse dose cumulée d'IPP est assez large (HR de 0,82-1,56). On peut se demander si les résultats n'auraient pas été significatifs avec plus de patients dans ce groupe. Il faut signaler également que l'étude est en partie financée par et supportée par des groupes pharmaceutiques, il peut exister par conséquent des conflits d'intérêt. L'évaluation de cette étude avec l'échelle Newcastle-Ottawa donne un score à 9/9.

A nationwide population-based cohort study of dementia risk among acid suppressant users (Hwang et al, 2018)

Cette étude est une étude de cohorte rétrospective, publiée en 2018. Elle a été réalisée à partir des données d'une base nationale d'assurance-maladie sud-coréenne. La période d'étude s'étalait de 2007 à 2013. 70529 sujets ont été recrutés. L'étude était divisée en deux cohortes : l'une avec 1947 patients prenant des IPP (étaient considérés comme utilisateurs d'IPP ceux qui avaient pris plus de 30 doses journalières standard) et un groupe de 68086 témoins, et l'autre avec 9710 patients prenant des anti-H2 et 60305 témoins. N'étaient pas inclus dans l'étude des patients qui avaient pris des IPP ou des anti-H2 dans les années précédant la date index. Étaient exclus ceux qui déclaraient un TNC dans les 3 ans suivant la date index, afin de ne pas établir par excès une association statistique entre la prise du traitement et le TNC. N'étaient également pas inclus des patients qui avaient plusieurs comorbidités sévères (antécédents d'AVC, cancers, etc). Les facteurs de confusion habituellement considérés comme pouvant jouer un rôle dans l'apparition d'un TNC ont été pris en compte dans l'analyse statistique multi-variée. Les résultats retrouvent un risque augmenté de TNC avec les anti-H2, mais pas avec les IPP. Cependant, un possible biais de

mesure est possible, d'une part par l'exclusion des patients déclarant un TNC dans les 3 premières années après la date index (fenêtre de retard mise en place afin de ne pas attribuer à tort aux IPP un TNC qui en fait débutait avant la première prise), et d'autre part du fait que le diagnostic de TNC n'était établi qu'à la condition que les patients en question recevaient des traitements anticholinestérasiques. Or, ces médicaments, du fait de leur efficacité modeste et de leurs effets secondaires, ne sont pas systématiquement prescrits dans la prise en charge des TNC. C'est un biais de mesure important. Concernant la fenêtre de retard, c'est une méthodologie intéressante pour éviter une surestimation, mais une fenêtre de 3 ans est peut-être trop longue. Cela a pu contribuer à minimiser le nombre de TNC retenus, et donc les résultats de l'étude (biais de mesure). On peut aussi critiquer l'exclusion de patients ayant des comorbidités sévères, cela ne paraît pas justifié et peut être un biais de sélection. L'évaluation de cette étude avec l'échelle Newcastle-Ottawa donne un score à 6/9.

Association between the use of proton pump inhibitors and cognitive impairment in older adults (Gomez et al, 2018)

C'est une étude observationnelle cas-témoins, menée en 2018 en Colombie. Les participants étaient recrutés d'après la cohorte d'une précédente étude intitulée SABE. 2000 participants âgés de plus de 60 ans, avec un âge moyen de 71,7 ans, ont été recrutés. Tous faisaient l'objet d'une évaluation cognitive basée sur un MMSE modifié (questionnaire sur 19 points et non 30 points, validé en Espagne). 20,7% des participants prenaient un traitement par IPP au long cours. L'analyse multi-variée, prenant en compte l'âge, le statut marital, le niveau d'éducation et les comorbidités (coronaropathie, antécédent d'AVC, HTA, diabète, BPCO, dépression) conclut à une association positive entre la prise d'IPP sur une période supérieure à 24 mois et le risque de trouble cognitif majeur avec un OR de 1,90 ($p = 0,018$). Dans cette étude, la consommation d'IPP était rapportée par déclaration des participants, ce qui induit un risque de biais de mémorisation important. D'autre part, le diagnostic de trouble cognitif était posé de façon assez sommaire sur le seul score au MMSE modifié, ce qui cause probablement un biais de mesure important. L'évaluation de cette étude avec l'échelle Newcastle-Ottawa donne un score à 6/9.

Proton pump inhibitor use and risk of developing Alzheimer disease or vascular dementia : a case-control analysis (Imfeld et al, 2018)

C'est une étude cas-témoins menée en 2018. Les patients, recrutés à partir d'une base de données alimentée par des médecins généralistes du Royaume-Uni, étaient âgés de 65 ans ou plus. Les cas étaient des patients qui s'étaient vus diagnostiqués une maladie d'Alzheimer ou un trouble cognitif de type vasculaire entre 1998 et 2015. Les témoins étaient indemnes de ces pathologies. Les groupes cas et témoins étaient appariés selon l'âge, le sexe, leur médecin traitant. Pour les utilisateurs d'IPP, plusieurs sous-groupes ont été constitués en fonction du nombre de prescriptions reçues. Des sous-groupes ont également été faits en fonction de la molécule prise (pantoprazole, oméprazole, ésoméprazole). Était également mesurée la prise d'anti-H2. Au total, 25811 cas avec une maladie d'Alzheimer ont été recrutés, avec autant de témoins, et 15218 cas avec un trouble cognitif de type vasculaire, avec autant de témoins. Parmi les cas de maladie d'Alzheimer, 42,3% étaient des utilisateurs d'IPP versus 44,9% dans le groupe témoin. Parmi les malades atteints de trouble cognitif d'origine vasculaire, 48,3% étaient des utilisateurs d'IPP versus 45,8% dans le groupe témoins. L'analyse des résultats étaient une analyse multi-variée intégrant différents facteurs de confusion : HTA, diabète, coronaropathie, FA, AVC, dépression, score de Charlson, statut par rapport au tabac. Aucune association statistique n'a été retrouvée entre prise d'IPP et trouble neurocognitif, qu'il soit d'origine vasculaire ou sur maladie d'Alzheimer, que la consommation d'IPP soit faible ou importante (> 100 prescriptions) et quelle que soit la molécule. Il faut noter néanmoins que la majorité des patients prenant des IPP avaient une faible consommation (entre 1 et 4 prescriptions). A l'inverse, le nombre de patients avec une longue consommation (> 100 prescriptions) était restreint. Les résultats pour ceux-ci retrouvent, dans le groupe Alzheimer, un aOR à 0,88 (0,80-0,97), et pour le groupe vasculaire, un aOR à 1,18 (1,04-1,33). Les résultats sont similaires pour ceux ayant eu peu de prescriptions d'IPP, ou un nombre moyen de prescriptions. L'évaluation de cette étude avec l'échelle Newcastle-Ottawa donne un score à 8/9.

Association between proton pump inhibitors use and Alzheimer's disease in older adults
(Liao et al, 2018)

Cette étude a été menée à Taiwan en 2018 à partir des données de l'Assurance maladie nationale. C'est une étude cas-témoins, qui a sélectionné 428 sujets ayant eu un diagnostic de maladie d'Alzheimer entre 2002 et 2012. A chaque sujet étaient appariés quatre témoins indemnes de TNC. L'appariement se faisait sur l'âge, le sexe, et sur les comorbidités suivantes : antécédent d'AVC, coronaropathie, diabète de type 2, BPCO. Les sujets étaient âgés de 65 ans ou plus, l'âge moyen était de 78 ans. Parmi les cas, 115 sujets, soit 26,9%, étaient utilisateurs d'IPP. Parmi les témoins, il y avait 542 sujets utilisant des IPP, soit 31,7%. Il n'y a pas d'association statistique retrouvée entre prise d'IPP et maladie d'Alzheimer : OR 0,79 (0,63-1,01). On peut critiquer dans cette étude l'absence de données précises sur les prises d'IPP. Il suffisait d'avoir au moins une prescription d'IPP pour être considéré comme utilisateur d'IPP, ce qui peut constituer un biais de classement. Toutefois, ce biais aurait eu tendance à surestimer le risque d'une association entre prise d'IPP et TNC, ce qui n'est pas la conclusion de l'étude. L'évaluation de cette étude avec l'échelle Newcastle-Ottawa donne un score à 6/9.

Proton pump inhibitor use and risk of dementia : systematic review and meta-analysis (Min Li et al, 2019)

Cette étude est une méta-analyse regroupant six études de cohorte. La population totale est de 106599 sujets âgés de 55 ans et plus. Le protocole de la méta-analyse a été enregistré sur Prospero. Les études incluses étaient évaluées à l'aide de l'échelle Newcastle-Ottawa. Toutes étaient considérées comme de bonne qualité. Un test d'Egger a été réalisé pour évaluer le risque de biais de publication. Le test d'hétérogénéité montrait une hétérogénéité importante des études incluses. Le risque relatif combiné est RR 1,23 (0,90-1,67) $p = 0,19$, donc une absence d'association entre IPP et TNC. Il a été pratiqué une analyse de sensibilité : le retrait de chaque étude de l'analyse ne modifiait pas significativement le RR combiné, excepté le retrait de l'étude de Goldstein et al. En effet, cette étude retrouvait une relation inverse entre IPP et TNC avec un RR à 0,79. Le retrait de cette étude modifie le RR à 1,34 (1,03-1,75) $p = 0,03$ et aboutit à une association statistiquement significative. Le détail des résultats fait remarquer que les études avec une durée brève de suivi des patients (< 5ans)

retrouvaient une association significative, a contrario des études avec une durée de suivi plus longue. L'évaluation de cette étude avec la grille R-AMSTAR donne un score à 35/44.

Does long-term proton pump inhibitor use increase risk of dementia ? Not really ! Results of the group-based trajectory analysis (Huang et al, 2019)

Cette étude rétrospective menée à Taïwan a été publiée en 2019. Elle incluait des patients âgés de plus de 65 ans ayant démarré un traitement par IPP en 2005. L'échantillon s'élevait à 10533 patients. L'âge moyen des sujets inclus était de 73,2 ans. L'évaluation de l'utilisation des IPP se faisait d'après la base de données informatique de l'assurance-maladie nationale. Un patient était considéré comme utilisateur d'IPP s'il avait au moins une prescription par mois. Les sujets sous IPP étaient subdivisés en trois groupes : usage à court terme, usage intermittent, et usage à long-terme (> 3 ans). Le diagnostic de TNC était considéré comme valide s'il avait été confirmé au moins lors de trois consultations ambulatoires, ou lors d'une hospitalisation. Mais l'article ne précise pas les critères précis de diagnostic. Il était établi une fenêtre de retard, à savoir que les patients ayant eu un diagnostic de TNC dans les 3 ans après la date index n'étaient pas comptabilisés. Cette étude ne retrouve pas d'association statistiquement significative entre prise d'IPP et risque de TNC : usage intermittent HR = 0,91 (0,76 – 1,09), usage à long terme HR = 0,99 (0,93 -1,17). L'analyse multivariée faisait un ajustement statistique pour l'âge, les antécédents d'AVC, de coronaropathie, de diabète, la polymédication, la consommation de médicaments anticholinergiques ou de benzodiazépines. On peut se demander si la fenêtre de retard de 3 ans n'est pas excessive, pouvant constituer un biais de mesure. L'évaluation de cette étude avec l'échelle Newcastle-Ottawa donne un score à 7/9.

Safety of proton pump inhibitors based on a large, multiyear randomized trials of patients receiving Rivaroxaban or Aspirin (Moayyedi et al, 2019)

Il s'agit du seul essai clinique que nous avons retrouvé dans notre revue de littérature. C'est un essai clinique randomisé en double aveugle, multicentrique (mené dans 580 centres dans 33 pays différents). L'essai portait sur des patients âgés de 65 ans ou plus qui avaient tous une pathologie cardio-vasculaire justifiant d'un traitement soit par rivaroxaban, soit par aspirine, soit par association des deux. 17598 patients ont été randomisés en un groupe recevant 40 mg de Pantoprazole par jour et en un groupe placebo. Le but de l'essai clinique

était d'évaluer les effets secondaires à long terme des IPP. La durée de suivi était de 3 ans (de 2013 à 2016). Les effets secondaires ou évènements suivants étaient évalués : évènements cardio-vasculaires, pneumopathies, infections digestives, fracture, gastrites atrophiques, maladies rénales, TNC, nombre d'hospitalisations, morts. Les patients étaient suivis tous les 6 mois. L'observance du traitement était évaluée en demandant aux participants d'amener leurs boîtes de médicaments lors des suivis. L'observance était considérée correcte, si plus de 80% des médicaments étaient pris. Concernant les TNC, il n'a pas été retrouvé d'augmentation du risque dans le groupe IPP (0,6% d'incidence de TNC versus 0,5% dans le groupe placebo) OR 1,20 (0,81-1,78) $p = 0,36$. Il faut noter plusieurs biais possibles : un nombre important de patients non observants (22% dans le groupe Pantoprazole, 21% dans le groupe placebo). Toutefois, une analyse de sensibilité excluant ces participants a été menée, et ne modifiait pas les résultats. L'autre biais possible est la probable grande hétérogénéité des méthodologies employées d'un centre à l'autre pour établir les diagnostics de TNC. L'article ne fournit d'ailleurs aucun renseignement précis sur la méthodologie employée. D'autre part, les TNC n'étaient qu'un des nombreux critères de jugement étudiés. L'incidence des TNC paraît d'ailleurs faible (55 patients sur 8791 dans le groupe Pantoprazole, 46 patients sur 8807 dans le groupe placebo). Enfin, il faut signaler que l'étude était financée par le laboratoire BAYER. Des conflits d'intérêt peuvent exister. L'évaluation de cette étude avec l'échelle de Jadad modifiée donne un score à 4/5.

Beyond uncertainty : negative findings for the association between the use of proton pump inhibitors and risk of dementia (Sun Kyeong-Park et al, 2019)

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, comparant l'incidence de troubles cognitifs majeurs dans un groupe de 87562 patients sous IPP et un groupe de 87562 patients sous anti-H2. Les informations sur les patients étaient recueillies à partir d'une base de données d'assurance nationale sud-coréenne, sur une période allant de 2003 à 2013. Les deux groupes étaient appariés selon un score calculé prenant en compte l'âge, le sexe, l'index de comorbidités de Charlson, la poly-médication. Le critère de jugement principal était l'apparition de TNC, incluant la maladie d'Alzheimer, les TNC d'origine vasculaire, les TNC d'origine non spécifiée, selon la Classification Internationale des Maladies. La présence d'un traitement anticholinestérasique était également un critère valable pour considérer le diagnostic de TNC. Il devait s'écouler une période d'au moins un an entre la première prise

d'IPP ou d'anti-H2 et le diagnostic du trouble neurocognitif majeur, de façon à ne pas faussement associer à la prise de ces médicaments des patients déjà atteints avant de commencer le traitement. L'analyse statistique s'est faite en intention de traiter. Les résultats étaient exprimés en IRR (incident rate ratio) avec un intervalle de confiance à 95%. Ils ne retrouvent pas d'association statistique entre prise d'IPP et risque de TNC, IRR = 1,13. Une analyse de sensibilité a été faite. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. On ne retrouve pas non plus d'effets liés aux doses, ni à la durée de prise. Cependant, il n'y a pas de valeur p visible dans les résultats. L'évaluation de cette étude avec l'échelle Newcastle-Ottawa donne un score à 7/9.

Proton pump inhibitor use do not increase dementia and Alzheimer's disease risk : an updated meta-analysis of published studies involving 642305 patients (Ya-Qi-Song et al, 2019)

Cette méta-analyse regroupait dix études. La population totale comptait 642305 sujets. Le protocole a été enregistré sur PROSPERO. Les études incluses étaient évaluées indépendamment par deux auteurs avec l'échelle Newcastle-Ottawa, et un troisième auteur tranchait en cas de désaccord. Un test de Egger et de Begg a été effectué pour vérifier l'absence de biais de publication. Les résultats concluent à une absence d'association statistique entre IPP et TNC (HR 1,04 0,92-1,15) toutes causes confondues, et entre IPP et maladie d'Alzheimer spécifiquement (HR 0,96 0,83-1,09). Plusieurs analyses de sensibilité ont été menées, en fonction du lieu géographique des études, en fonction du type d'étude, ou de la taille des échantillons. Cela n'a pas conduit à une modification des résultats. Les tests d'hétérogénéité indiquent une hétérogénéité importante. L'évaluation de cette étude avec la grille R-AMSTAR donne un score à 42/44.

Proton pump inhibitor use and risk of dementia in the veteran population (Welu et al, 2019)

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, uni-centrique, menée aux Etats-Unis. La population recrutée était constituée de vétérans de plus de 60 ans. 23656 personnes ont été recrutées, la moitié d'entre elles prenant des IPP de façon régulière de 2005 à 2015, l'autre moitié ne prenant pas d'IPP sur cette période. L'étude cherchait à savoir s'il y avait plus de patients atteints de TNC dans le groupe IPP. Les patients considérés comme ayant un TNC devaient avoir fait l'objet d'un diagnostic de TNC selon la Classification Internationale des

Maladies et/ou devaient recevoir un traitement anticholinestérasique. Les résultats retrouvent un nombre de TNC significativement plus grand dans le groupe IPP : 1119 soit 9,5% dans le groupe IPP versus 740 soit 6,3% dans le groupe non-IPP, OR 1,55 $p < 0,001$. L'étude se proposait, comme critère secondaire, d'analyser une éventuelle relation dose-effet. Sur ce point, il n'a pas été retrouvé en revanche de lien entre l'importance de la dose prise, et la durée de prise, avec le risque de développer un TNC. Les patients ayant développé un TNC avaient même une durée moyenne de prise d'IPP significativement plus grande (5,3 années versus 4,6 années pour les patients non atteints), ce qui peut sembler incohérent avec les premiers résultats. Enfin, l'étude se proposait d'analyser également le lien entre prise d'IPP et taux de vitamine B12. Les patients sous IPP n'avaient pas un taux plus bas de vitamine B12, au contraire plus haut, ce qui contraste avec les hypothèses physiopathologiques évoquées entre prise d'IPP et diminution de l'absorption de la vitamine B12. Les deux groupes avaient en moyenne un taux normal. Il n'y avait pas de renseignements sur les éventuelles supplémentsations que pouvaient recevoir les patients. Il est à noter qu'un biais de confusion est possible dans cette étude, les deux groupes n'ayant été appariés que pour l'âge, et les éventuels facteurs de confusion n'ayant pas été pris en compte dans l'analyse statistique. On peut notamment constater, dans le groupe IPP, un plus grand nombre de diabètes, d'hypertension, de dépression, de maladies cardiovasculaires, de dyslipidémies, et de surdité. L'évaluation de cette étude avec l'échelle Newcastle-Ottawa donne un score à 6/9.

No association between proton pump inhibitor use and risk of dementia : evidence from a meta-analysis (Hussain et al, 2019)

Il s'agit d'une méta-analyse menée en Inde en 2019. Elle regroupait 12 études, dont 8 études de cohorte et 4 études cas-témoins. La méthodologie de cette méta-analyse était basée sur les recommandations PRISMA. Les études incluses ont été évaluées à l'aide de l'échelle Newcastle-Ottawa Scale. Les auteurs ont conclu dans l'ensemble à une bonne qualité des études incluses : cinq études avaient le score maximal de 9, quatre études un score de 8, et trois études un score de 7, indiquant une qualité moyenne. Les auteurs ont écarté un biais de publication en pratiquant un test d' Egger et de Begg. Cette méta-analyse ne retrouve pas d'association statistique entre l'utilisation d'IPP et le risque de TNC, avec un RR estimé à 1,05 (0,96-1,15) $p = 0,31$. Plusieurs analyses en sous-groupes ont également été réalisées, en

regroupant par le type d'étude (cohorte ou cas-témoins), par la taille des échantillons (supérieur ou inférieur à 10000), par le lieu géographique. Dans tous les cas, aucune association statistique n'a été retrouvée. Enfin, une analyse de sensibilité a été conduite, éliminant chaque étude de l'analyse tour à tour. Cela n'a pas conduit à un changement significatif des résultats. Il faut noter une hétérogénéité importante des études incluses, confirmée par un test d'hétérogénéité, qui doit être prise en compte dans l'interprétation des résultats. L'évaluation de cette étude avec la grille R-AMSTAR donne un score à 6/9.

Proton pump inhibitors use and dementia risk : a meta-analysis of cohort studies (Yun Zhang et al, 2019)

Cette étude est une méta-analyse regroupant six études, uniquement des études de cohorte. La recherche bibliographique pour l'inclusion a été réalisée par deux auteurs indépendamment. Un 3^e auteur tranchait en cas de désaccord. Les études incluses étaient évaluées à l'aide de l'échelle Newcastle-Ottawa. La population totale était de 166146 sujets. Un test de Begg et de Egger a été pratiqué pour vérifier l'absence de biais de publication. Toutefois, il faut souligner l'absence de l'étude de Goldstein et al. Les résultats indiquent une association statistiquement significative entre la prise d'IPP et l'augmentation du risque de développer un TNC HR 1,29 (1,12-1,49) p = 0,024. Le test d'hétérogénéité montre une hétérogénéité importante des études incluses. Cependant, les analyses de sensibilité, excluant tour à tour chacune des études de l'analyse, ne modifient pas les résultats et les conclusions de la méta-analyse. L'évaluation de cette étude avec la grille R-AMSTAR donne un score à 36/44.

No association linking short-term proton pump inhibitor use to dementia : systematic review and meta-analysis of observational studies (Khan et al, 2020)

C'est une méta-analyse réalisée aux Etats-Unis qui regroupait 11 études observationnelles, parmi lesquelles 1 étude transversale, 3 études cas-témoins et 7 études de cohorte. La population totale comptait 642949 utilisateurs d'IPP et 483995 non-utilisateurs d'IPP. L'âge moyen des sujets inclus était très variable d'une étude à l'autre : de 55 à 86 ans. Cette méta-analyse ne retrouve pas d'association statistiquement significative entre prise d'IPP et risque de TNC : pour les études exprimant leurs résultats en HR : HR = 1,10 (0,88 – 1,37) p = 0,40 ; pour les études exprimant leurs résultats en OR : OR = 1,03 (0,84 -1,25) p = 0,80. Les

analyses de sensibilité ne modifient pas les conclusions de l'étude. On note une hétérogénéité importante des études incluses. L'évaluation de cette étude avec la grille R-AMSTAR donne un score à 39/44.

Proton pump inhibitors do not increase the risk of dementia : a systematic review and meta-analysis of prospective studies (Desai et al, 2020)

Cette méta-analyse regroupait six études, toutes prospectives. Il y avait cinq études observationnelles et un essai clinique randomisé (étude de Moayyedi). La population totale regroupait 308249 sujets, avec un âge moyen de 75,8 ans. Les études étaient évaluées par l'échelle de Newcastle-Ottawa et le calcul de risque de biais selon les recommandations Cochrane pour l'essai clinique randomisé. Toutes les études étaient considérées comme étant de bonne qualité méthodologique. Cette méta-analyse ne retrouve pas de lien statistique entre la prise d'IPP et le risque de TNC (HR 1,16, p = 0,62). Cette méta-analyse comprenait l'étude de Goldstein et al, qui retrouvait une diminution du risque de TNC avec les IPP, avec un HR de 0,78. L'inclusion de cette étude a pu conduire à une sous-estimation du risque. D'autre part, un test d'hétérogénéité a été réalisé, retrouvant une hétérogénéité importante des études ($I^2 = 67\%$), ce qui doit pousser à interpréter les résultats avec précaution. L'évaluation de cette étude avec la grille R-AMSTAR donne un score à 32/44.

Proton pump inhibitors and dementia risk : evidence from a cohort study using linked routinely collected national health data in Wales, UK (Cooksey et al, 2020)

C'est une étude de cohorte rétrospective, menée sur un groupe de 183968 patients exposés versus 131110 dans le groupe témoins. Les informations étaient recueillies à partir d'une base de données nationale. La date index d'inclusion des patients correspondait à la première prescription d'IPP retrouvée dans le groupe exposé, mais était aléatoire pour le groupe témoin. La période d'inclusion s'étendait de 1999 à 2015. Le critère de jugement principal était l'apparition d'un TNC, dont le diagnostic était basé sur un code de classification validé dans les études épidémiologiques galloises. L'analyse statistique était une analyse multi-variée prenant en compte un grand nombre de facteurs de confusion possible associés au risque de TNC. Les résultats retrouvent une diminution du risque de développer un TNC dans le groupe exposé aux IPP avec un HR de 0,64 (p < 0,05). Plusieurs biais méthodologiques semblent exister dans cette étude : tout d'abord, il n'y a pas

d'informations sur les doses prises d'IPP, sur le caractère continu ou intermittent de la prise ; il y a une ambiguïté sur la durée de suivi des personnes incluses, le rapport de l'étude donnant des chiffres contradictoires (suivi moyen de l'ensemble de la cohorte de 13 ans, mais suivi moyen du groupe exposé de 10 ans et du groupe témoin de 8 ans) ; le traitement des perdus de vue, qui doivent être certes peu nombreux étant donné le caractère rétrospectif de l'étude, est dit per protocole, mais on ne dispose pas de chiffres précis sur le nombre ; enfin, certains résultats sont paradoxaux, les antécédents cardiovasculaires notamment sont associés à une diminution du risque de TNC, ce qui est contraire aux résultats logiquement attendus et habituellement retrouvés dans des études comparables. L'évaluation de cette étude avec l'échelle Newcastle-Ottawa donne un score à 5/9.

**TITRE DE LA THESE : PRISE AU LONG COURS D'INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS ET
RISQUE DE TROUBLES NEUROCOGNITIFS : REVUE DE LA LITTERATURE**

AUTEUR : ADAM Axel

RESUME :

INTRODUCTION : Les inhibiteurs de la pompe à proton sont des médicaments très prescrits, parfois dans un contexte de mésusage. Leur prise au long cours interroge sur de possibles effets indésirables, notamment sur le plan cognitif depuis certaines publications récentes. L'objectif de cette étude était de faire un état des lieux des connaissances sur le possible risque de déclin cognitif avec l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons à long terme.

MATERIEL ET METHODE : Revue de la littérature portant sur l'étude du risque de troubles cognitifs associé à la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons. Les bases de données utilisées étaient principalement Pubmed, Web of Science, Google Scholar. Etaient inclus des études observationnelles, des essais cliniques ou des méta-analyses, publiés en langues française ou anglaise.

RESULTATS : 24 études ont été incluses, dont 16 études observationnelles, 1 essai clinique et 7 méta-analyses : 7 études établissent une association statistique entre prise d'inhibiteurs de la pompe à protons et troubles neurocognitifs contre 17 ne retrouvant pas d'association.

CONCLUSION : Notre étude n'a pas retrouvé d'association forte entre prise d'inhibiteurs de la pompe à protons au long cours et risque de troubles cognitifs. Toutefois, un risque faible ne peut être écarté. Cela devrait inciter les professionnels de santé à réévaluer régulièrement les indications de leurs prescriptions.

Mots-cles : Inhibiteurs de la pompe à protons, Troubles neurocognitifs, Trouble neurocognitif majeur