

# **Réunion de consensus**

15 mai 2003

## **Rapport du jury** **Texte complet (version longue)**

# **L'usage adéquat des inhibiteurs d'acide dans le reflux gastro- œsophagien et la dyspepsie**

**Institut national d'assurance maladie-invalidité**  
**Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

**Promoteur:**

Monsieur F. VANDENBROUCKE, Ministre des Affaires sociales

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

*Président* : M. VERMEYLEN

*Vice-président*: G. VERPOOTEN

*Secrétaire*: H. BEYERS

*Membres*: P. BAEYENS, M. BAUVAL, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DETIEGE, A. DUFOUR, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, R. REGA, J.-Y. REGINSTER, H. SCHAUTTEET, G. SCHRAEPEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, L. VAN BORTEL, O. VAN DE VLOED, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

**Comité d'organisation**

Président: G. VERPOOTEN

Secrétaire: H. BEYERS (INAMI- RIZIV)

Expert: M. HIELE

Membres: M. BOUTSEN, P. CHEVALIER, C. DE GALOCSY, J.-P. MULLIER, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, O. VAN DE VLOED, J. VOISEY

INAMI: M. DE FALLEUR, A. DE SWAEF, A. MENSAERT

**Groupe bibliographique**

Centre Universitaire de Médecine Générale – Université Catholique de Louvain  
Projekt Farmaka - Gand

**Préparation pratique:**

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion des prestations pharmaceutiques, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, RIZIV, Avenue de Tervuren 211, 1150 Bruxelles

# Réunion de consensus

15 mai 2003

## L'usage adéquat des inhibiteurs d'acide dans le reflux gastro-œsophagien et la dyspepsie

### Rapport du jury Texte complet (version longue)

**Institut national d'assurance maladie-invalidité**  
**Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par le Centre Universitaire de Médecine Générale – Université Catholique de Louvain et "Projekt Farnaka"), les textes des experts et d'éventuels exemplaires supplémentaires du rapport du jury peuvent être demandés auprès de Herman Beyers, INAMI, avenue de Tervueren 211, 1150 Bruxelles (fax 02/739.77.11, courriel [herman.beyers@riziv.fgov.be](mailto:herman.beyers@riziv.fgov.be)). Le rapport du jury peut aussi être consulté sur le website de l'INAMI ([www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be): "Dispensateurs de soins - Médecins - Données Pharmanet - Réunions de consensus").

## **Composition du jury**

### *Représentants des médecins*

Jean-Claude Debongnie (spécialiste)  
Martine De Vos (spécialiste)  
Jacques Marin (médecin généraliste)  
Jean-Paul Mullier (spécialiste) Président  
Veronique Verhoeven (médecin généraliste)  
Bea Vermeyen (médecin généraliste) Vice-Président

### *Représentants des organismes assureurs*

Marcella De Smedt  
Brigitte Van Rompaey

### *Représentants des pharmaciens*

Luc Collard  
Jo Swartenbroekx

### *Représentant des infirmiers*

Sabine Luyckx

### *Représentant des diététiciens*

Chris Provoost

### *Représentant du public*

Jan Etienne

### *Secrétariat pendant les réunions du jury des 15 et 16 mai 2003*

André De Swaef

# Introduction

## 1. Introduction et situation

La situation financière de l'assurance soins de santé impose une réflexion critique sur le bon usage des médicaments disponibles en particulier sur l'usage des inhibiteurs d'acide. Différentes constatations et réflexions sont à la base de ce document.

Les plaintes de reflux et de dyspepsie ont une influence considérable sur la qualité de vie, mais elles ne mettent (sauf cas exceptionnels de néoplasie œsophagienne) pas cette dernière en danger. On peut donc parler dans la plupart des cas d'un traitement de confort.

Les dépenses de santé consacrées à ces plaintes se sont considérablement accrues ces dernières années.

Il existe une nette différence de coût entre les agents pharmaceutiques disponibles. Les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> sont considérablement moins chers que les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) mais à efficacité moindre.

Le tableau clinique et la gravité des plaintes de reflux varient considérablement d'un individu à l'autre. Il convient par conséquent d'adapter les traitements à chaque patient. C'est dans cette optique qu'ont été étudiées les propositions de stratégies thérapeutiques «*step-up*» et «*step-down*».

Il convient donc de confronter les avantages respectifs ces deux approches. Si certaines études ont tenté de les comparer, aucune preuve suffisante n'a pu être avancée de façon définitive en faveur de l'une des deux<sup>1,2,3,4,5</sup>. Il n'en demeure pas moins vrai que certaines recommandations puissent toutefois être formulées.

### Symptômes d'alarme

Les textes ci-dessous insistent à maintes reprises sur l'importance de l'anamnèse et surtout la recherche systématique des symptômes d'alarme chez les patients qui se plaignent de dyspepsie ou de reflux. Afin d'éviter de fréquentes répétitions, la liste de ces symptômes est donnée au préalable. Lorsqu'un ou plusieurs de ces symptômes sont présents, il convient d'explorer promptement le patient par endoscopie.

**Tableau 1:** Symptômes d'alarme en cas de reflux ou dyspepsie

- Perte de poids (inexpliquée)
- Anémie ferriprive
- Hémorragie gastro-intestinale (hématémèse, melaena)
- Dysphagie
- Odynophagie (déglutition douloureuse)
- Vomissements répétés
- Masse épigastrique

Ces symptômes peuvent survenir de manière isolée ou associée à des symptômes typiques ou atypiques de reflux gastro-œsophagien. Ils suggèrent donc une complication du reflux gastro-œsophagien qu'il convient d'exclure.

## 2. Définitions

### Dyspepsie

La dyspepsie n'est pas une affection, mais un syndrome constitué par un groupe de symptômes liés à des douleurs ou à des gênes épigastriques chroniques ou récurrentes (critères de Rome I) en relation avec la digestion.

### Pyrosis ou brûlant

Le pyrosis (heartburn) est une sensation de brûlure qui apparaît dans la région épigastrique et irradie vers le sternum et la gorge. Il constitue le symptôme typique de reflux.

Sa persistance (plus de 2 jours par semaine, pendant 6 mois) est généralement la conséquence d'un reflux gastro-œsophagien sévère <sup>vide infra</sup>. L'absence de pyrosis rend ce diagnostic beaucoup moins probable sans toutefois l'exclure.

### Le reflux gastro-œsophagien

Il s'agit d'une affection qui se caractérise par la présence de symptômes chroniques de pyrosis avec ou sans régurgitation, associés ou non à des lésions muqueuses.

Elle résulte d'un reflux anormal du contenu de l'estomac dans l'œsophage.

Elle peut également s'accompagner de plaintes atypiques telles qu'enrouement, asthme, quintes de toux ou douleur rétrosternale atypique.

Les plaintes de reflux sont qualifiées de graves si elles surviennent pendant plus de 2 jours par semaine et ce pendant 6 mois. (*niveau de preuve II*)<sup>6</sup>. Dans ce cas, elles interfèrent négativement avec la qualité de vie, surtout si elles perturbent les activités quotidiennes.

### Maladie de reflux gastro-œsophagien récidivante

On en parlera lorsque le pyrosis réapparaît dans les semaines ou mois qui suivent l'arrêt du traitement.

### œsophage de Barrett

L'œsophage de Barrett est un diagnostic histologique caractérisé par le remplacement de l'épithélium œsophagien par une muqueuse ectopique le plus souvent intestinale (métaplasie intestinale) dans l'œsophage distal. Sous sa forme classique, cette anomalie est observée à l'endoscopie sous forme de muqueuse circulaire et incarnate s'étendant au départ du cardia sur au moins 3 cm dans l'œsophage distal. Il existe des formes atypiques où la muqueuse de Barrett s'étend sur un segment plus court ou sous forme d'îlots muqueux isolés.

## 3. Abréviations utilisées

IF	Intervalle de fiabilité
Anti-H <sub>2</sub>	Antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub>
HP	Helicobacter pylori
RGO	Reflux gastro-œsophagien
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
RCT	Randomised controlled trial
EBM	Evidence Based Medicine

## 4. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES en France (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé <sup>a</sup>).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le «Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments». Cet organisme décide du choix du sujet et détermine les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographique, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographique** a établi un aperçu de la littérature, sur la base des publications qui ont démontré leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de sécurité, selon les principes de l'EBM.
4. Les **experts** ont préparé un exposé, chacun sur un sujet spécifique, et l'ont présenté lors de la conférence du 28 mai 2002. Une synthèse de ceux-ci a été mise à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et a ensuite commencé la discussion afin de faire figurer les conclusions dans le prochain rapport. Ces discussions ont été menées dans une ambiance très constructive et ont débouché sur une position commune traduite dans le présent texte de consensus. L'objectif consistait à synthétiser les données scientifiques divulguées par le groupe bibliographique et les experts, et à formuler une réponse aux questions posées précédemment.

## 5. Niveaux de preuve accordés aux conclusions

Afin de parvenir à des directives, le jury a utilisé les niveaux de preuve scientifique suivants:

**Niveau de preuve I a:** 1 ou plusieurs meta-analyses de qualité suffisante, plusieurs RCT (Randomised Controlled Trials) de qualité suffisante.

**Niveau de preuve I b:** 1 RCT de qualité suffisante.

**Niveau de preuve II:** Meta-analyses ou RCT de qualité insuffisante ou présentant des résultats contradictoires, d'autres études que les RCT (cohortes, études de cas, cas) sur la base de l'évaluation de la qualité des données par le jury ou les experts.

**Niveau de preuve III:** Opinions des experts basées sur l'expérience clinique, les enquêtes descriptives ou les rapports des comités d'experts.

---

<sup>a</sup> **Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé**

Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13

I.S.B.N. :2-910653-45-5

## Références

1. Lagergren J, Bergström R, Nyrén O. No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study. *Gut* 2000 ; 47 :26-9.
2. Locke GR 3<sup>rd</sup>, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3<sup>rd</sup>. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1999 ; 106 :642-9.
3. Lind T, Havelund T, Lundell L et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis – a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 907-4.
4. Talley N, Lauritsen K, Tunturi-Hihnalas H. et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease : a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:347-54.
5. Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003 Oxford: Update Software.
6. Dent J, Brun J, Fendrick A M, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 (suppl 2): S1-S16.



# Questions au jury

Après avoir parcouru l'analyse systématique de la littérature, écouté les exposés des experts et assisté au débat entre les experts et le public lors de la conférence de consensus des 15 et 16 mai 2003, le jury, à l'unanimité, formule les conclusions et réponses suivantes aux différentes questions posées :

## Question 1a : Quelle est la place d'un traitement empirique aux inhibiteurs d'acide lors d'un diagnostic clinique de dyspepsie?

### 1. Introduction

15 à 25% de la population présentent au moins une fois par an des plaintes de dyspepsie. Moins de la moitié de ces patients consulte un médecin<sup>1</sup> pour y remédier. La dyspepsie constitue pourtant une cause importante de morbidité avec une incidence économique considérable pour la collectivité<sup>2</sup>.

L'examen endoscopique est le standard de diagnostic en cas de plaintes de dyspepsie. Il est toutefois inutile et impossible dans la pratique de proposer cet examen d'emblée à tous les patients (certainement en médecine de première ligne). Il incombe au médecin de décider, pour chaque patient, sur base de l'anamnèse et de l'examen clinique, si les plaintes justifient un examen endoscopique ou si un traitement empirique est indiqué pendant une période courte.

### 2. Symptomatologie de la dyspepsie

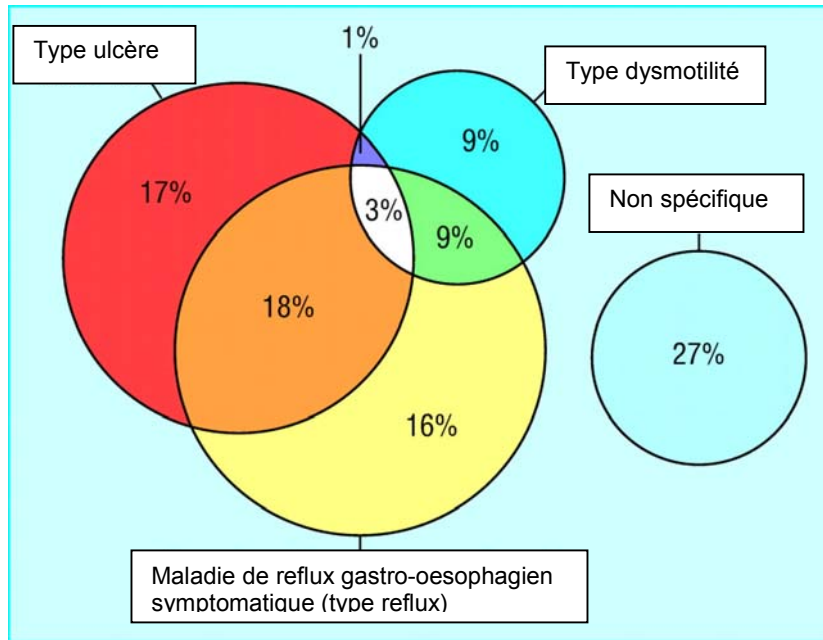
La dyspepsie ne constitue pas une affection comme telle mais plutôt un syndrome caractérisé par un groupe de symptômes tels que douleurs ou gênes épigastriques chroniques ou récurrentes (critères de Rome I).

En fonction des plaintes, on distingue trois sous-groupes cliniques différents de dyspepsie (non investiguée<sup>3</sup>):

- la dyspepsie de type ulcéreuse, dont la plainte principale est la douleur épigastrique, souvent provoquée ou soulagée par des repas;
- la dyspepsie de type reflux, dont la plainte principale est le pyrosis;
- la dyspepsie de type dysmotilité, caractérisée par des nausées, une sensation de ballonnement et une satiété précoce.

Il existe un important chevauchement entre les différents groupes (schéma 1). Un grand nombre de patients ne peut pas être classé dans un seul de ces groupes. L'utilité de cette classification doit être nuancée quant à sa valeur prédictive d'éventuelles lésions endoscopiques (ulcère, œsophagite)<sup>4,5</sup>.

### Schéma 1: Symptômes de la dyspepsie<sup>6</sup>.



Les plaintes de dyspepsie peuvent être la conséquence d'une affection organique sous-jacente, telle qu'un ulcère ou une œsophagite de reflux mais fréquemment, aucune cause organique ou biologique n'est décelée<sup>1</sup>. Dans ce dernier cas, on parle de dyspepsie fonctionnelle (voir question 1b à la page 11).

### 3. Importance de l'anamnèse et de l'examen clinique

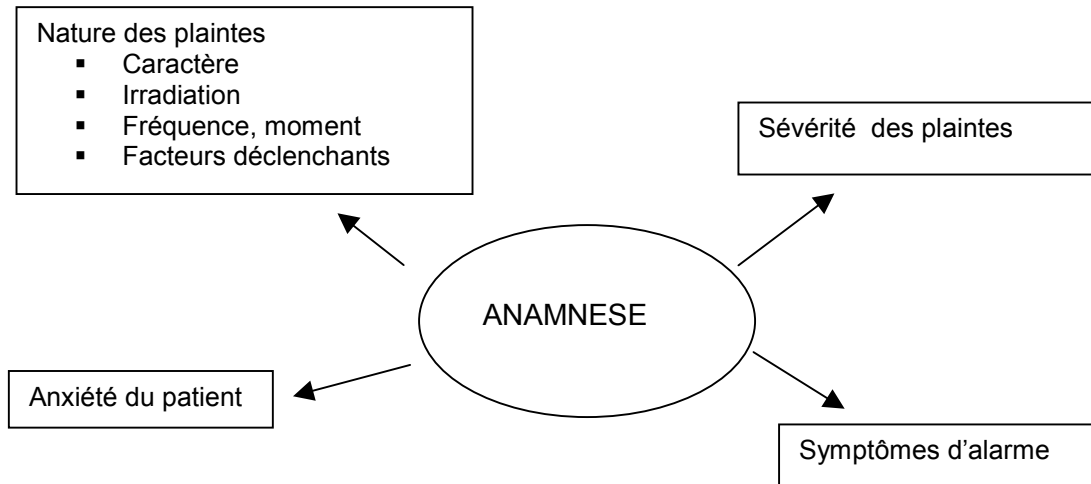
Une anamnèse minutieuse permet de définir avec précision les caractéristiques des plaintes, en particulier leur nature, leur fréquence et leur gravité (schéma 2). Elle permet dans la plupart des cas, de distinguer 30-40% des patients qui souffrent de reflux gastro-oesophagien pour lesquels un traitement d'essai empirique par anti-sécréteurs (IPP) a le plus de chance de succès (voir ci-après). Il convient également d'évaluer les facteurs psychiques (crainte et anxiété par rapport aux symptômes). Ces derniers ont une influence considérable sur le bien-être du patient et interviennent dans le choix de la politique à suivre.

L'anamnèse doit également rechercher les symptômes d'alarme (cités plus ci-dessus) qui exigent une prompte mise au point<sup>7</sup> (tableau 1).

**Tableau 1:** Symptômes d'alarme en cas de plaintes de dyspepsie

- Perte de poids
- Anémie ferriprive
- Hémorragie GI: hématomèse, melaena
- Dysphagie
- Odynophagie (déglutition douloureuse)
- Vomissements répétés
- Masse épigastrique

## Schéma 2: l'anamnèse en cas de dyspepsie<sup>8</sup>



## 4. Stratégie en cas de dyspepsie

Devant des plaintes de dyspepsie non encore investiguées, les options suivantes s'ouvrent au médecin (algorithme, voir schéma 3):

- L'endoscopie digestive haute d'emblée;
- Un traitement empirique;
- Une stratégie "Test-and-treat" pour l'*Helicobacter pylori*.

### a) Endoscopie

L'examen endoscopique (gastroscopie) reste le standard en matière de diagnostic des plaintes de dyspepsie, même s'il ne révèle une anomalie que dans 50% des cas (tableau 2). Il permet de poser avec certitude un diagnostic d'ulcère ou d'œsophagite ainsi que de leur complications (hémorragie, sténose) afin d'entamer un traitement ciblé.

Les biopsies permettent le diagnostic d'une muqueuse de Barrett, de cancer de l'œsophage ou de l'estomac à un stade précoce.

La recherche du diagnostic par l'endoscopie a également un effet favorable sur la qualité de vie de patients anxieux en les rassurant. Des études ont montré que l'endoscopie précoce diminuait le recours aux médicaments ainsi que les visites chez un médecin pendant les six mois qui suivent l'examen<sup>9,10</sup>.

Les inconvénients de l'endoscopie à un stade précoce sont caractérisés principalement par le caractère invasif, le coût, le risque (bien qu'infime) de complications, les éventuelles attentes et l'incapacité de travail (une demi-journée après l'examen).

**Tableau 2:** fréquence (en %) d'anomalies découvertes lors de l'endoscopie dans le cadre de la dyspepsie<sup>11</sup>

Anomalie	%	95% CI
Examen normal	51	(2-71)
Ulcères gastro-duodénaux combinés	17	(1-44)
œsophagite de reflux	12	(0-23)
Ulcère duodénal	10	(2.3-12.7)
Ulcère gastrique	5.5	(1.6-8.2)
Malignité	1.2	(0-3.4)

### **Indications d'une endoscopie précoce**

Toujours en cas de symptômes d'alarme (voir ci-dessus), et chez les patients âgés de plus de 50 ans présentant des plaintes récentes.

L'incidence des cancers œsophagiens et gastriques très faible chez les sujets jeunes augmente significativement chez les personnes au-delà de 50 ans<sup>12</sup>.

En cas de plaintes de type ulcéreux on privilégiera l'endoscopie précoce avec biopsie. L'alternative est une stratégie de traitement «test-and-treat» pour l'HP.

Chez les patients anxieux, on a également tout intérêt à réaliser une endoscopie précoce en raison du caractère rassurant du diagnostic endoscopique.

### **b) Traitement empirique**

Il est inutile et irréalisable de réaliser une endoscopie chez tous les patients ne présentant pas une des indications reprise ci-dessus, pour des plaintes récentes de dyspepsie.

Dans la pratique courante, bon nombre de patients présentant des plaintes accidentelles et modérées peuvent être aidés par un traitement empirique avec inhibiteurs d'acide, sans mise au point diagnostique préalable.

Le traitement empirique est donc indiqué chez les patients sélectionnés, tels que les jeunes présentant des plaintes modérées et accidentelles particulièrement chez ceux qui présente des plaintes de type reflux. Il doit être de courte durée (2-8 semaines)

Il permettra de réduire le nombre d'endoscopies<sup>13</sup>. En effet un nombre important de patients ne rechutent pas.

Le risque est très faible que ce traitement empirique (de courte durée chez de jeunes patients présentant des plaintes modérées) ne retarde un éventuel diagnostic de cancer.

Un traitement empirique avec un IPP a un effet plus favorable sur la symptomatologie<sup>14,15</sup> que le placebo (*niveau de preuve I a*).

Les jeunes patients (< 50 ans) qui présentent des plaintes manifestes de type reflux peuvent être traités soit à l'aide d'un IPP d'emblée pendant une période de 4 semaines soit selon une stratégie step-up (vide infra). A court terme, l'effet des IPP est plus bénéfique que celui des antagonistes récepteurs H<sub>2</sub><sup>13,16</sup>. (*niveau de preuve I a*)

L'endoscopie est indiquée en cas de résolution insuffisante des plaintes ou de récurrence. Elle doit être effectuée après une fenêtre thérapeutique (sans prise d'inhibiteur d'acide) de quatre semaines.

Le passage au traitement d'entretien doit toujours être précédée d'une mise au point diagnostique complète comprenant l'endoscopie.

Pour les détails concernant la stratégie à suivre en cas de dyspepsie de type reflux, il y a lieu de se référer à la question 3 (page 18).

### **c) Stratégie : "Test-and-treat" pour l'Helicobacter pylori (HP)**

Bon nombre de patients se plaignant de dyspepsie non investiguée présentent un ulcère gastrique ou duodénal et doivent recevoir un traitement combiné permettant l'éradication de l'HP<sup>1</sup>. Un test positif pour l'HP augmente considérablement la probabilité d'un ulcère<sup>17,18</sup>.

Chez les jeunes patients présentant des plaintes de type ulcéreux, une stratégie test-and-treat<sup>19,20</sup> peut être proposée. Cette dernière consiste en un test non invasif pour l'HP (de préférence un test respiratoire à l'urée<sup>19</sup>), suivi d'un traitement d'éradication (trithérapie IPP-antibiotiques pendant 8 jours) si le test se révèle positif.

Cette approche est conseillée par différentes directives nationales de pays (comme les Etats-Unis et la Grande-Bretagne) où l'accès à un examen endoscopique s'avère difficile ou onéreux.

L'éradication de l'HP comporte peu, voire aucun désavantages, même en l'absence d'ulcère. Au contraire, elle diminuerait même le risque de cancer gastrique à long terme<sup>21</sup>.

Dans la dyspepsie avec HP, en l'absence d'ulcus, l'éradication de ce pathogène apporte un soulagement symptomatique dans moins de 10%, ce qu'il convient néanmoins de ne pas négliger.

L'endoscopie précoce constitue une alternative à la stratégie test-and-treat. Les deux stratégies se valent sur le plan de l'efficacité. Si la stratégie test-and-treat semble plus rentable, les études qui étayaient cette affirmation n'ont été réalisées que dans des pays où le coût de l'endoscopie est élevé. La rentabilité de cette stratégie dépend également de la prévalence des infections à HP et de l'ulcère chez les patients porteurs d'HP. Puisque ces deux dernières diminuent dans les pays occidentaux, il est probable que l'avantage économique de la stratégie test-and-treat diminuera aussi rapidement<sup>1</sup>.

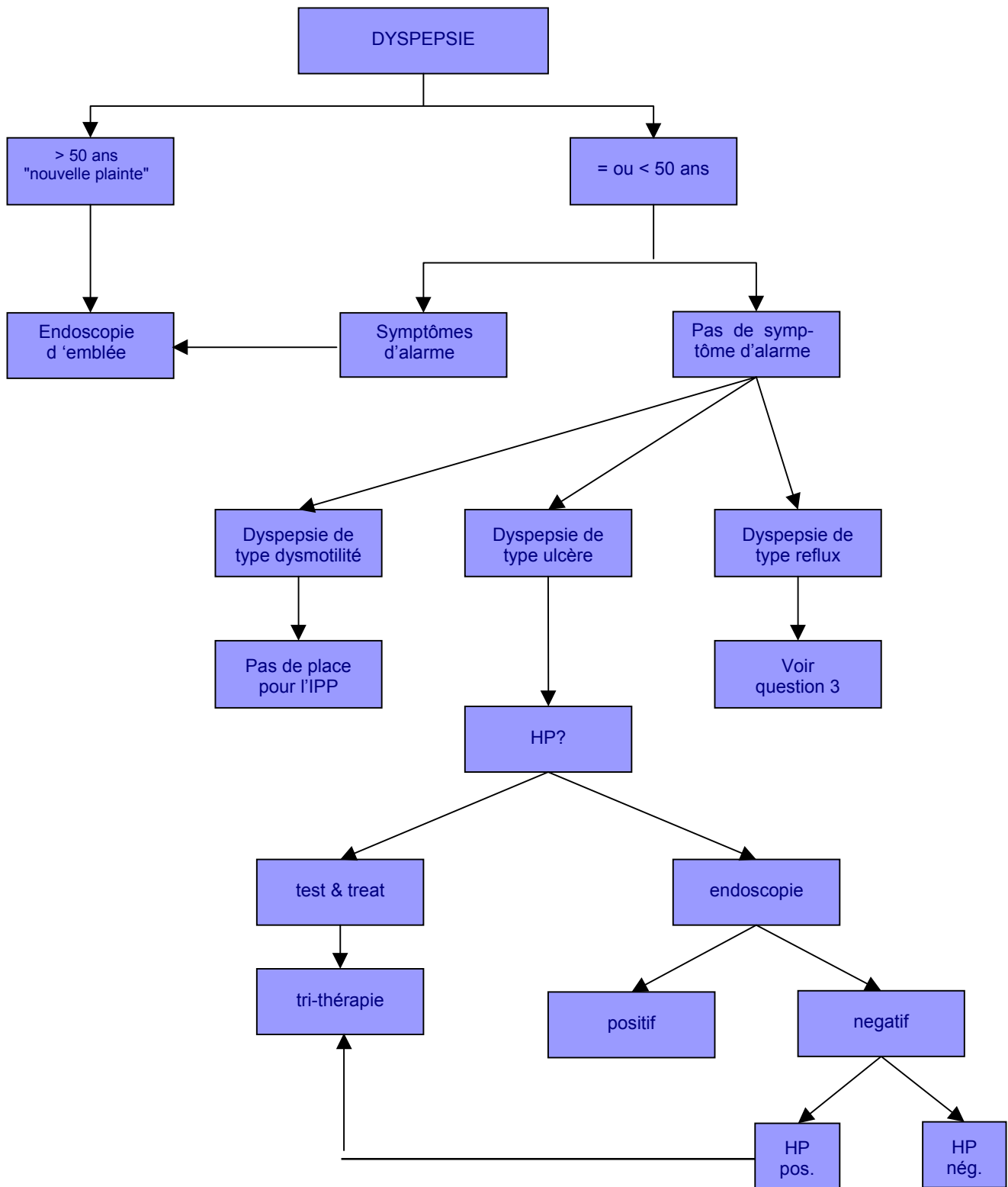
## 5. Recommandations

Les recommandations, résumées dans le tableau 3, sont basées sur des arguments EBM mais également sur des données d'incidence des cancers, sur des études de coût, sur la disponibilité et le caractère invasif de l'endoscopie.

**Tableau 3:** Recommandations

- En cas de **symptômes d'alarme**, pas de traitement empirique indiqué, une endoscopie doit être promptement réalisée.
- Les patients **âgés de plus de 50 ans**, on réalisera d'emblée une endoscopie, en cas de plaintes d'apparition récente.
- Un traitement empirique à l'aide d'inhibiteurs d'acide est efficace chez de **jeunes patients présentant des plaintes modérées et accidentelles**, en particulier en cas de plaintes de type reflux (*niveau de preuve la*).
- Le traitement empirique doit être de **courte durée**. Il ne doit pas excéder 4 semaines. En cas de réponse insuffisante ou de récurrence, une mise au point diagnostique avec endoscopie sera réalisée. Cet examen sera idéalement précédé d'une période d'arrêt de traitement d'au moins 4 semaines.
- En cas de suspicion **d'un ulcère** chez le sujet jeune, deux options d'efficacité équivalente peuvent être considérées: soit l'endoscopie d'emblée, soit un traitement empirique par IPP suivi si le test HP se révèle positif par un traitement combiné d'éradication (test-and-treat).

Schéma 3 : algorithme



## Question 1b : Quelle est la place d'un traitement avec inhibiteurs d'acide dans le cas de patients souffrant de dyspepsie fonctionnelle?

On parle de dyspepsie fonctionnelle lorsque le patient présente des plaintes telles que décrites plus haut en l'absence d'anomalie à l'endoscopie. **La dyspepsie fonctionnelle est donc un diagnostic d'exclusion évoqué après une endoscopie négative.**

### 1. Antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>

La place des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> dans le traitement de la dyspepsie fonctionnelle est imprécise, et les résultats divergents dans différents RCT. Un effet positif reste possible, quoique limité<sup>22</sup>.

### 2. Inhibiteurs de la pompe à protons

Selon une méta-analyse, un traitement de 2 à 8 semaines par inhibiteur de la pompe à protons (IPP) est plus efficace que le placebo<sup>23</sup>.

Le caractère des plaintes constitue un élément prédictif des chances de succès du traitement<sup>24</sup> (tableau 4).

Dans la dyspepsie fonctionnelle de type ulcère ou de type reflux le traitement par IPP apportera une amélioration limitée, mais significative sur le plan clinique, chez un certain nombre de patients.

Dans ces cas la demi-dose est aussi efficace que la dose complète<sup>22</sup>.

Dans le cas de la dyspepsie de type dysmotilité, l'effet n'est pas supérieur à celui du placebo.

En cas d'amélioration symptomatique, le traitement d'essai peut être poursuivi « à la demande », le patient ne prenant alors les inhibiteurs d'acide qu'en cas de plaintes. Cette option est possible avec les inhibiteurs de la pompe à protons à action rapide.

La question de l'équivalence des doses en fonction du résultat en situation clinique reste sans réponse. Aucun argument ne confirme l'existence de différences significatives en clinique liées à l'efficacité ou à la sécurité des différents IPP<sup>25, 26</sup>.

Les possibilités thérapeutiques sont extrêmement variées, mais les meilleures options thérapeutiques ne sont pas clairement définies.

L'efficacité et la sécurité à long terme de ces médicaments par contre ont été démontrées.

**Tableau 4:** Pourcentage de patients ayant bénéficié d'une résolution totale des symptômes après 4 semaines de traitement aux inhibiteurs de la pompe à protons

	Omeprazole 20mg/d	Omeprazole 10mg/d	Placebo
Tous les patients	38%	36%	28%
Dyspepsie de type ulcère	40%	35%	27%
Dyspepsie de type reflux	54%	45%	23%
Dyspepsie de type dysmotilité	32%	37%	31%

### 3. Recommandations

**Tableau 5:** Recommandations:

- En cas de dyspepsie fonctionnelle, un traitement d'épreuve aux IPP est à envisager (*niveau de preuve Ia*), principalement en cas de plaintes de type reflux et de type *ulcère* (*niveau de preuve II*).
- Une dose standard réduite de moitié est aussi efficace qu'une dose complète chez ces patients (*niveau de preuve Ia*).
- En cas d'amélioration symptomatique, le traitement expérimental peut être poursuivi « à la demande ».
- En cas de modifications ou d'aggravation des plaintes, il y a lieu de procéder à une nouvelle évaluation du patient.
- En cas de plaintes de type dysmotilité, un traitement aux inhibiteurs d'acides a peu d'intérêt.



## Références

1. Talley NJ, Dyspepsia: management guidelines for the millennium. *Gut* 2002;50:iv72-78
2. Talley NJ. Dyspepsia and heartburn: a clinical challenge. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:1-8
3. Colin-Jones DG et al. Management of dyspepsia. Report of a working party. *Lancet* 1998;1:576-9
4. Bytzer et al. Predicting endoscopic diagnosis in the dyspeptic patient. The value of clinical judgement. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:359-63
5. Heading RC et al. Reliability of symptom assessment in dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:779-81
6. Talley NJ, Phung N, Kalantar JS. ABC of the upper gastrointestinal tract. Indigestion: when is it functional? *British Medical Journal* 2001; 323:1294-1297
7. Talley NJ et al. Management of uninvestigated and functional dyspepsia: a working party report for the World Congresses of Gastroenterology 1998. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1135-48
8. Fiquur naar H. Louis. Rôle de l'endoscopie dans la dyspepsie et place des inhibiteurs d'acide dans le traitement. Consensusconférentie, Brussel, 15/5/03
9. Kurata JH et al. Dyspepsia in primary care: perceived causes, reasons for improvement and satisfaction with care. *J Fam Pract* 1997;44:281-8
10. Wiklund I et al. Does endoscopy have a positive impact on quality of life in dyspepsia? *Gastrointest Endosc* 1998;47:449-54
11. Tytgat GNJ. Role of endoscopy and biopsy in the work up of dyspepsia. *Gut* 2002;50:iv13-16
12. Williams B et al. Do young patients with dyspepsia need investigation? *Lancet* 1988;2:1349-51.
13. Asante MA et al. A randomized trial of endoscopy vs no endoscopy in the management of seronegative H pylori dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:983-989
14. Meineche-Schmidt et al. Antisecretory therapy in 1017 patients with ulcerlike or refluxlike dyspepsia in general practice. *Eur J Gen Pract* 1997;3:125-30
15. Rabeneck L et al. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of proton pump inhibitor therapy in patients with uninvestigated dyspepsia. *Am J Gastroenterology* 2002; 97:3045-51
16. Jones RH et al. Lansoprazole 30mg daily versus ranitidine 150mg b.d. in the treatment of acid-related dyspepsia in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:541-6
17. Mc Coll KE et al. The Helicobacter pylori breath test: a surrogate marker for peptic ulcer disease in dyspeptic patients. *Gut* 1997;40:302-6
18. Patel P. Prospective screening of dyspeptic patients by Helicobacter serology. *Lancet* 1995; 346:1315-18
19. Malfertheiner P et al. Currents concepts in the management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht 2-200 Consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
20. Talley NJ et al. Management of uninvestigated and functional dyspepsia: a working party report for the World Congresses of Gastroenterology 1998. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1135-48
21. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789
22. Bytzer P. H2 receptor antagonists and prokinetics in dyspepsia: a critical review. *Gut* 2002;50:iv58-62.
23. Moayeddi P et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia (Cochrane review). In: the Cochrane library, Issue 1, 2003.
24. Talley NJ et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12:1055-65.
25. Kromer W, Horbach S, Lühmann R. Relative efficacies of gastric proton pump inhibitors: their clinical and pharmacological basis.
26. Stedman CA, Barclay ML. Review article: comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:963-978.

## Question 2 : Quelle est le rôle de l'endoscopie en cas de reflux gastro-œsophagien?

### 1. Epidémiologie

Le reflux gastro-œsophagien est une affection très fréquente au sein de la population d'Europe occidentale. Sa prévalence peut être évaluée sur la base de la prévalence du symptôme de pyrosis qui présente une haute spécificité pour le reflux gastro-œsophagien.

En Belgique, une étude récente portant sur près de 2000 adultes volontaires a montré que 28% d'entre eux ont souffert de pyrosis au cours de l'année écoulée ou ont dû être traités pour cette plainte<sup>1</sup>. Plus de la moitié des patients ont eu un épisode douloureux au moins une fois par semaine. Près de trois quarts de ces patients en ont été gêné dans leur vie quotidienne. Ces données sont comparables à celles observées dans les autres études européennes où les symptômes évocateurs d'un reflux gastro-œsophagien se retrouvent chez 10 et 30% de la population.

La présence de pyrosis est généralement la conséquence de reflux gastro-œsophagien (*niveau de preuve II*)<sup>2</sup>. Si l'absence de ce symptôme rend ce diagnostic beaucoup moins probable il ne l'exclut toutefois pas.

Le reflux gastro-œsophagien est dans la plupart des cas une affection chronique. A court terme, 50 à 80% des patients récidivent après l'arrêt d'un traitement initial de 4 à 8 semaines.

Un traitement d'entretien s'avère donc souvent indispensable. Néanmoins comme 20 à 50% ne récidivent pas, il est intéressant, en fonction du traitement, d'identifier ce groupe de façon précise.

A long terme, une grande partie des patients qui présentent un reflux gastro-œsophagien auront une maladie chronique. Toutefois, il n'existe aucune étude valable capable d'évaluer préalablement ce risque. Entre 5 et 30% des patients semblent ne plus en souffrir pendant la période de 5 à 10 ans qui suit le diagnostic de reflux gastro-œsophagien<sup>3</sup>.

Les plaintes sévères de reflux influencent négativement la qualité de vie et interfèrent avec les activités quotidiennes.

### 2. Endoscopie versus autres diagnostics

Le rôle de l'endoscopie dans le bilan initial du reflux gastro-œsophagien doit être évalué par rapport aux autres moyens diagnostiques, tels que l'anamnèse, la mesure du pH et le test thérapeutique aux IPP.

L'endoscopie a l'avantage de fournir simultanément :

- Le diagnostic d'œsophagite;
- L'évaluation de la gravité des anomalies et du risque de complications (telles que sténose ou métaplasie de Barrett);
- L'identification des facteurs prédisposant ou associés (comme une hernie hiatale ou un cardia béant);
- La possibilité de déceler des affections associées (comme des ulcères gastro-duodénaux et des néoplasies œso-gastriques).

Cependant, l'endoscopie présente une faible sensibilité dans les cas de reflux gastro-œsophagien pathologique (absence d'œsophagite dans plus de 50%). L'endoscopie ne permet pas non plus de confirmer le lien entre l'image clinique et une éventuelle maladie de reflux (surtout pour les formes atypiques de reflux gastro-œsophagien). En outre, cet examen est relativement invasif .

**La mesure du pH ambulatoire de 24 heures** fut initialement considérée comme le test de référence dans le diagnostic du reflux gastro-œsophagien, mais elle s'est révélée finalement moins sensible qu'on ne le pensait. Cet examen ne permet pas de prévoir la gravité de l'œsophagite et ignore la présence d'affections associées. La mesure du pH ne permet pas toujours de confirmer le lien causal entre les symptômes et un reflux gastro-œsophagien. En outre, elle est relativement invasive et mal supportée.

**Un traitement d'essai avec IPP** n'est pas invasif et est quant à lui bien supporté. Ce test permet d'identifier le lien causal entre les symptômes et un reflux gastro-œsophagien et également de prévoir la réponse clinique à un traitement ultérieur avec IPP. Ce test n'est cependant pas standardisé correctement et ne fournit aucune information sur la gravité de l'œsophagite ou l'existence d'affections associées.

### 3. Classification du reflux gastro-œsophagien

Actuellement, la «Los Angeles Classification» est la classification la plus utilisée pour l'œsophagite<sup>4</sup> dans la littérature internationale.

Grade A	Une ou plusieurs «lésion(s) muqueuse(s)», inférieure(s) ou égale(s) à 5mm.
Grade B	Au moins une «lésion muqueuse» de plus de 5mm mais qui ne passe pas d'un sommet à l'autre d'un plissement muqueux.
Grade C	Au moins une «lésion muqueuse» qui dépasse deux ou plusieurs plissements muqueux mais non circonférentielle.
Grade D	«lésion muqueuse » circonférentielle.

Le grade O a été ajouté récemment. Il correspond à une anamnèse typique de reflux sans lésions muqueuses détectables à l'endoscopie.

La majorité des patients souffrant de reflux présentent un grade 0-A-B lors d'une endoscopie, tandis que les formes graves (C-D) ne sont constatées que dans 5 à 15% des cas.

La muqueuse de Barrett n'est décelée que chez 10% des patients souffrant de reflux gastro-œsophagien.

### 4. Endoscopie en cas de premier épisode de RGO

Les symptômes d'alarme comme les hémorragies (hématémèse ou melanea), l'anémie ferriprive, la perte de poids inexplicée, l'odynophagie (déglutition douloureuse), la dysphagie, les vomissements répétés et la découverte d'une masse épigastrique, imposent toujours une endoscopie prompte puisqu'ils peuvent révéler une malignité sous-jacente ou des complications (*niveau de preuve Ia*)<sup>5</sup>.

En l'absence de symptômes d'alarme, une endoscopie d'emblée est indiquée chez :

- les patients **de plus** de 50 ans, l'incidence de cancers gastriques ou œsophagiens est plus élevée chez le patient après 50 ans et souvent associée à des plaintes atypiques (*niveau de preuve Ia*)<sup>5</sup>;
- les patients **de moins de** 50 ans :
  - chez lesquels la réponse thérapeutique est jugée insuffisante, après l'exclusion d'autres pathologies;
  - en cas de plaintes récidivantes avec une évolution vers la chronicité, en vue d'évaluer la gravité de l'œsophagite et les facteurs prédictifs de complications ou d'amélioration.

Une endoscopie n'est **pas indispensable** d'emblée chez les sujets **de moins de** 50 ans présentant des plaintes récentes typiques de reflux (pyrosis, avec ou sans régurgitation) en l'absence de symptômes d'alarme décrits plus haut. Un traitement empirique peut être proposé pour ce groupe.

## 5. Endoscopie en cas de RGO récidivant

On parle de reflux gastro-œsophagien récidivant lorsque le pyrosis réapparaît dans les semaines ou mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Si elle n'a pas encore été effectuée, l'endoscopie est indiquée en cas de récurrence suggérant une évolution vers la chronicité afin:

- de confirmer le diagnostic d'œsophagite et d'en évaluer la gravité (une forme grave d'œsophagite augmente les risques de complications et exige donc un traitement plus systématique et plus soutenu que dans les formes plus légères. NB : Il n'existe aucune corrélation entre l'importance des plaintes subjectives et la gravité de l'œsophagite);
- d'exclure une pathologie associée;
- de rechercher une muqueuse de Barrett.

## 6. Fenêtre thérapeutique

Avant d'effectuer un examen endoscopique initial chez un patient présentant des plaintes de reflux il convient de respecter une fenêtre thérapeutique (arrêt de la médication) d'une durée suffisamment longue (4 semaines) afin d'établir un diagnostic correct ainsi qu'un pronostic exact de l'évolution des lésions (*niveau de preuve II*)<sup>2</sup>.

Cette fenêtre est également conseillée pour la détection d'une éventuelle infection concomitante à *Helicobacter pylori*. Dans ce cas, une période de 2 semaines suffit.

La fenêtre thérapeutique n'est pas nécessaire pour les contrôles ultérieurs. La recherche de muqueuse de Barrett et de dysplasie se fera préférentiellement sous traitement.

## 7. Suivi endoscopique

La fréquence des examens de contrôle conseillée est moins bien connue. A l'heure actuelle, les données disponibles concernant l'évolution naturelle des lésions d'œsophagite à moyen terme et à long terme sont relativement limitées et se révèlent partiellement contradictoires<sup>6,7</sup>.

### Grade 0-A-B

En raison du faible risque de complications, des contrôles systématiques ne sont sans doute pas nécessaires<sup>8</sup>. Un contrôle tous les 5 ans suffit probablement. Ce contrôle est conseillé afin d'exclure une éventuelle évolution vers une forme plus grave.

Un contrôle plus précoce est utile en cas de modification des symptômes et également s'il existe des facteurs de risque de lésions plus graves (par exemple : âge supérieur à 65 ans, tabagisme, consommation d'alcool).

### Grade C-D

Un contrôle endoscopique après 3 à 12 mois de traitement est conseillé afin de confirmer l'amélioration ou la guérison des lésions. En cas de résultat thérapeutique favorable et de traitement soutenu, un contrôle tous les trois ans est probablement suffisant.

Lors d'une endoscopie, des biopsies doivent toujours être effectuées en présence de signes d'œsophage de Barrett ou devant toutes autres lésions.

### œsophage de Barrett

L'œsophage de Barrett est une situation pré-néoplasique qui exige un suivi endoscopique régulier avec biopsies<sup>9</sup>. Le risque de dégénérescence est évalué de 0,5 à 1% par an et n'est pas modifié par un traitement médicamenteux efficace ou chirurgical<sup>10</sup> du reflux. Par conséquent, un suivi endoscopique itératif avec des biopsies adéquates s'avère indispensable. Chaque endoscopie de contrôle exige au minimum quatre biopsies (1 dans chaque quadrant) tous les 2cm sur toute la longueur de la muqueuse de Barrett pour recherche de dysplasie.

La fréquence des contrôles est fonction de la sévérité de la dysplasie<sup>11</sup>.

- En l'absence de dysplasie lors de 2 endoscopies successives, l'endoscopie de contrôle tous les trois ans suffit.
- En présence de dysplasie de grade peu élevé : endoscopie tous les 6 à 12 mois jusqu'à la disparition de la dysplasie.
- En présence de dysplasie de grade élevé, confirmée, après un traitement maximal aux inhibiteurs d'acide, plusieurs options sont possibles :
  - suivi endoscopique intensif avec biopsies répétées (principalement au niveau des irrégularités muqueuses et après coloration vitale) tous les trois mois en raison du risque de dégénérescence;
  - œsophagectomie, en raison du risque élevé de malignité associée .

La résection muqueuse (mucosectomie endoscopique) des lésions nodulaires ou dysplasiques est encore au stade de l'investigation et exige, à l'instar du traitement thermique de la muqueuse de Barrett avec dysplasie (laser ou thérapie photodynamique) avec régénérescence de l'épithélium, des évaluations à long terme avant qu'elle ne puisse être recommandée.

## Références

1. Louis E, Delooze D, Deprez P, et al. Heartburn in Belgium: prevalence, impact on daily life and utilization of medical resources. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 279-284.
2. Dent J, Brun J, Fendrick A M, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 (suppl 2): S1-S16.
3. Trimble KC, Douglas S, Pryde HNC, et al. Clinical characteristics and natural history of symptomatic but not excess gastro-esophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1098-1104.
4. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, et al. The endoscopic assessment of oesophagitis. A progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996; 111: 85-92.
5. Conceptrichtlijn Maagklachten - Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijnbijeenkomst, 13 maart 2002. Jaarbeurscongrescentrum, Utrecht. Organisatie: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.
6. Ollyo JB, Monier PH, Fontollet C, et al. Histoire naturelle de l'oesophagite par reflux erosive (ORE) chez l'adulte du bassin lemanique. Etude de 582 observations endoscopiques (1963-1990). *Gastroenterol Clin Biol* 1991 ; 15 : A9.
7. Palmer ED. The hiatus hernia-esophagitis-esophageal stricture complex. *Am J Med* 1968; 44: 566-579.
8. Schindlbeck NE, Klauser AG, Berghammer G, et al. Three year follow-up of patients with gastro-esophageal reflux disease. *Gut* 1992; 33: 1016-1019.
9. Rudolph RE, Vaughan TL, Storer BE, et al. Effect of segment length on risk for neoplastic progression in patients with Barrett esophagus. *Ann Intern Med* 2000; 132: 612-620.
10. Ye W, Chow WH, Lagergren J, et al. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux disease and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001; 121: 1286-1293.
11. Sampliner RE and The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's epithelium. *Am J Gastroenterol* 2002, 97 : 1888-1895.

## Question 3 : A quelles sous-populations souffrant de plaintes de reflux les stratégies "step-up" et "step-down" sont-elles recommandées ?

### 1. Introduction

Le reflux gastro-œsophagien se manifeste sous des formes très diverses : de plaintes sporadiques entrecoupées de longues périodes de rémission intermédiaires à la gêne continue, de violentes poussées de courte durée aux longues périodes de gêne moins grave.

Cette diversité des plaintes a bien entendu des conséquences au niveau du traitement qui doit être adapté aux besoins du patient. Le meilleur traitement peut différer individuellement; il vise la plus petite dose possible avec une fréquence d'administration du médicament la plus basse possible tout en conservant un bénéfice pour le patient.

Il y a lieu de remarquer qu'un effet placebo significatif a été constaté dans de nombreux RCT et que les antécédents psychosociaux du patient jouent un rôle important dans cette affection.

Il a également été prouvé qu'aucun lien positif n'existe entre les constatations endoscopiques et les symptômes (*niveau de preuve II*)<sup>1</sup>.

Les stratégies step-up et step-down ont pour objectif d'offrir le traitement le plus efficace et le plus sûr au prix le plus acceptable. Outre la guérison des lésions, la prévention des complications et le contrôle des symptômes, la qualité de vie et la réduction des pertes économiques liées à l'absentéisme doivent également être prises en compte.

Le reflux gastro-œsophagien constitue souvent une affection chronique. Après l'arrêt du traitement initial, les plaintes récidivent chez 50 à 80 % des patients<sup>2</sup>. Un traitement d'entretien est donc souvent nécessaire. Etant donné que chez 20 à 50% des patients les plaintes ne récidivent pas, il est intéressant d'identifier ce groupe de patients de manière précise. C'est précisément le traitement d'entretien qui est responsable des coûts énormes des inhibiteurs de la pompe à protons.

Il n'existe que quelques études qui établissent une comparaison entre les avantages et les inconvénients des deux stratégies. Il s'agit principalement de modèles pharmaco-économiques fortement dépendants des circonstances locales, telles que la population étudiée, le style de vie, le prix de la médication, le prix de l'endoscopie et l'objectif à atteindre.<sup>3,4,5,6</sup>

### 2. Stratégie step-up

#### a) Principe<sup>7</sup>

La stratégie step-up propose de commencer par une médication antiacide la moins puissante, mais la plupart du temps meilleur marché (antacides, H<sub>2</sub>RA) et, en de cas d'un contrôle insuffisant des symptômes, de recourir aux médicaments plus puissants (IPP) .

#### b) Groupes cibles

La stratégie step-up peut s'avérer utile dans le cadre d'un traitement empirique de patients de moins de 50 ans présentant des plaintes de reflux typiques et ce, en l'absence de symptômes d'alarme (voir tableau 1, page 6). Cette stratégie peut également être envisagée en cas d'œsophagite de grade O-A-B, mais n'est certainement pas conseillée dans les cas d'œsophagite plus sévère de grade C et D.

## c) Proposition de démarche thérapeutique (schéma 4)

### c.1. Anamnèse

Il faut s'informer auprès du patient des mesures ayant déjà été prises, comme l'adaptation des habitudes de vie et alimentaires, l'usage d'antiacides, etc.

### c.2. Mesures hygiéniques et diététiques

Peu d'études ont été effectuées sur l'utilité d'une hygiène de vie et de mesures diététiques adaptées dans le cadre de l'approche du reflux gastro-œsophagien, certainement en comparaison avec le nombre d'études de l'approche médicamenteuse. Seule une étude a été retenue dans l'étude de littérature précédente<sup>8</sup>, avec un score de qualité raisonnable.

Cependant, il semble utile de responsabiliser le patient et de souligner l'importance éventuelle de mesures hygiéniques et diététiques<sup>9,10,11</sup> :

- Diminution de la consommation de graisses;
- Eviter certaines denrées alimentaires telles que le chocolat, la menthe, le café, les oignons et l'ail ainsi que les boissons alcoolisées et gazeuses<sup>b</sup>;
- Ne plus manger pendant les deux ou trois heures qui précèdent le coucher;
- Perte de poids;
- Arrêt du tabagisme;
- Petits repas;
- Elévation de la tête du lit.

### c.3. Traitement médicamenteux par antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>

On peut entamer le traitement de manière empirique (sans mise au point diagnostique avec endoscopie) avec une dose complète d'anti-H<sub>2</sub> pendant une période limitée, de maximum 2 mois. Les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> améliorent la symptomatologie de manière significative chez 50 à 70% des patients (*niveau de preuve Ia*)<sup>12</sup>. En outre, ils sont fiables et présentent très peu d'effets secondaires (*niveau de preuve Ia*)<sup>13,14</sup>.

Si aucune amélioration n'est constatée après 2 semaines, on peut recourir aux IPP.

### c.4. Traitement médicamenteux par IPP

En cas de recours aux IPP, la dose peut être augmentée progressivement selon les besoins : d'une demi-dose à une dose complète.

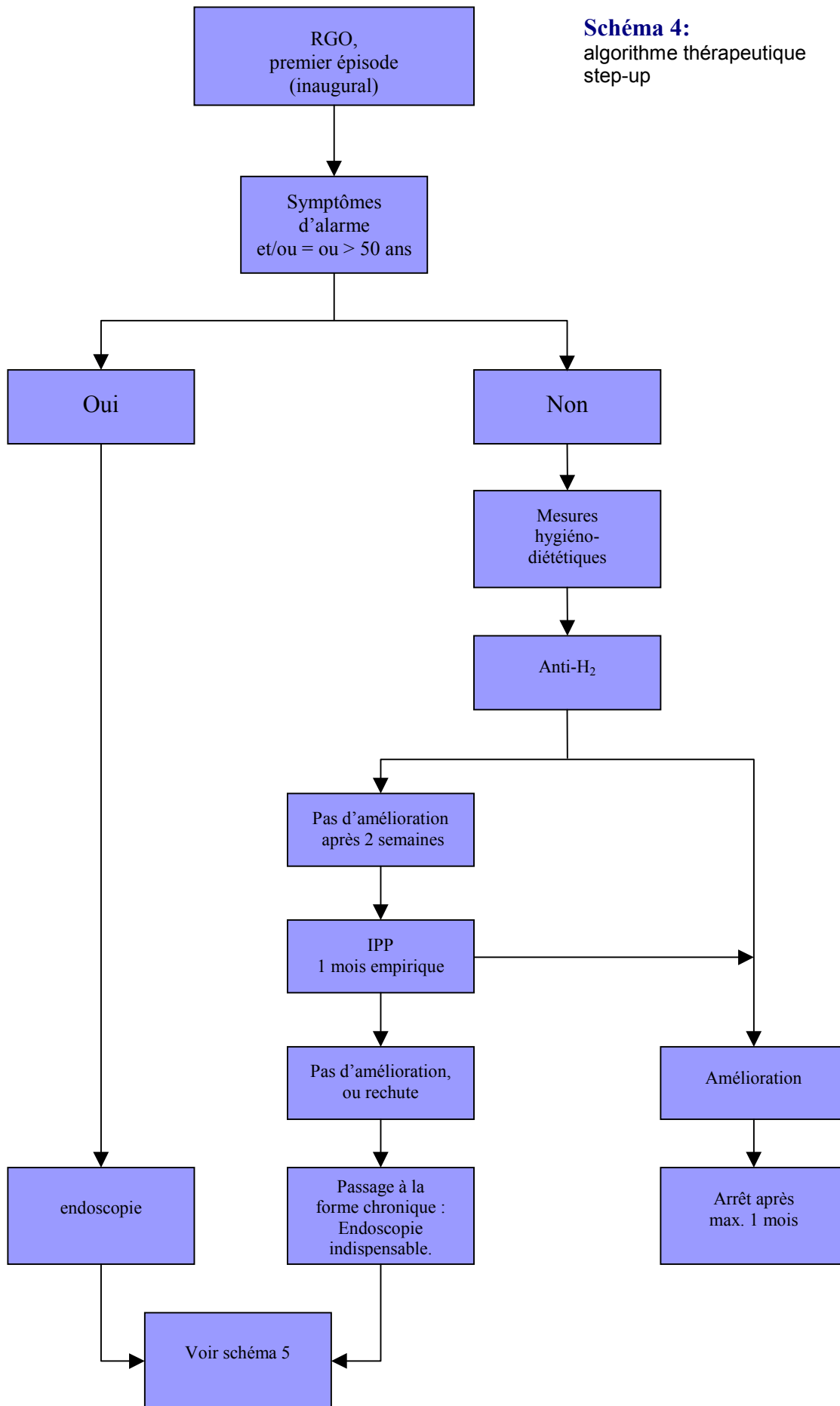
Ce traitement empirique est proposé pendant un mois maximum.

Si après un mois, les symptômes ont disparu le traitement est arrêté.

En cas de récurrence ou de plaintes persistantes, une endoscopie s'impose (après une fenêtre thérapeutique tel que préconisé page 16).

---

<sup>b</sup> Graisses, café, menthe, etc. diminueraient le tonus du sphincter gastro-oesophagien.





### 3. Stratégie step-down

#### a) Principe <sup>2</sup>

Dans la stratégie step-down on débute par une inhibition acide maximale à court terme (IPP dose complète) afin de passer ensuite à un traitement d'entretien comprenant éventuellement une administration moins fréquente ainsi qu'un usage de plus petites doses d'IPP ou d'anti-H<sub>2</sub>. Dans ce cas, un arrêt complet du traitement peut être envisagé.

#### b) Groupes cibles

La stratégie step-down peut être conseillée pour le traitement d'une œsophagite de grade O, A ou B. Elle est également indiquée pour les grades C et D, pour autant que cela soit possible. Elle n'est pas indiquée en traitement empirique.

#### c) Proposition de démarche thérapeutique (schéma 5)

##### c.1. Endoscopie

La stratégie step-down ne peut être conseillée qu'après une mise au point endoscopique pour exclure d'autres pathologies (telles qu'un cancer) et après évaluation de la gravité de l'œsophagite. Par la suite, la stratégie est adaptée en fonction des résultats de l'endoscopie initiale.

##### c.2.a. Œsophagite de grade 0-A-B

Les IPP à dose standard sont plus efficaces que le placebo, tant pour traiter des plaintes que pour soigner les lésions (*niveau de preuve Ia*)<sup>12</sup>.

Ils semblent également plus efficaces que les anti-H<sub>2</sub> dans les études contrôlées (*niveau de preuve Ia*)<sup>12</sup>, même si aucune méta-analyse n'est en mesure de confirmer cette différence. Chez les patients présentant des plaintes de reflux sans signes endoscopiques d'œsophagite (grade 0), l'avantage clinique des IPP est moins évident<sup>15</sup>. Toutefois, l'interprétation est difficile puisque la majorité de ces études considèrent l'œsophagite de grade A comme négative d'un point de vue endoscopique.

Aucune différence d'efficacité entre les IPP n'a été clairement démontrée.

Il n'existe pas suffisamment de données pour démontrer que l'efficacité des IPP à demi-dose équivaut à celle des IPP à dose standard dans le traitement aigu de la maladie de reflux.

Pour le traitement de l'œsophagite de grade O-A-B, il est donc conseillé de débiter avec des IPP à dose standard. La médication est arrêtée après 4 à 8 semaines de traitement. Entre 20 et 50 % des patients ne récidivent pas. Il est difficile d'identifier ce groupe qui ne nécessiteront pas de traitement continu a priori.

En cas de récurrence des plaintes, le traitement peut être recommencé en tenant compte de la nature et de la fréquence des plaintes. Le traitement d'entretien offre différentes stratégies :

- Dose standard d'IPP;
- Demi-dose d'IPP;
- IPP "à la demande"<sup>16,17</sup>;
- Anti-H<sub>2</sub> (de bonnes études de littérature font défaut pour juger l'efficacité des anti-H<sub>2</sub> au long cours dans le cadre du traitement d'entretien).

Le dosage et la fréquence d'administration les plus petits possibles doivent être déterminés individuellement et peuvent varier fortement. L'objectif est d'obtenir un contrôle des symptômes complet. La guérison endoscopique n'est pas absolument nécessaire.

L'efficacité d'une demi-dose d'IPP lors du traitement d'entretien a été confirmée dans différentes études pour le pantoprazole<sup>18,19</sup>, le rabéprazole<sup>21,21,22,23</sup> et l'ésoméprazole<sup>24</sup>. Pour le lansoprazole et l'oméprazole, un léger avantage semble être accordé à la dose standard bien que les données sur ce point soient contradictoires<sup>25</sup>.

Les études comparatives entre les IPP ne démontrent pas de nettes différences<sup>21,26,27</sup>. (Un léger avantage de l'ésoméprazole 20mg sur le lansoprazole 15mg a été démontré assez récemment, mais son intérêt clinique reste incertain<sup>28</sup>).

Une stratégie «à la demande» où la médication n'est indiquée que lorsque les plaintes apparaissent constitue une alternative en vue d'obtenir une réduction de la prise de médication<sup>16,17,29</sup>. Sa pertinence a ainsi pu être démontrée tant pour le lansoprazole 30mg que pour l'oméprazole 20mg et l'ésoméprazole 20mg.

### **c.2.b. Œsophagite de grade C-D**

Les IPP en dose standard sont plus efficaces que le placebo et les anti-H<sub>2</sub> pour le traitement de l'œsophagite grave (*niveau de preuve Ia*)<sup>12</sup>.

La supériorité d'une dose standard par rapport à une demi-dose a été démontrée pour l'oméprazole, le pantoprazole, le lansoprazole et l'ésoméprazole.

La supériorité d'un double dosage n'a pu être démontrée que pour l'oméprazole même si l'évidence était très faible<sup>12</sup>.

En raison du risque de complications et de la gravité du reflux, un traitement d'entretien avec une dose complète d'IPP est conseillé chez ces patients. Peu d'études traitent de l'efficacité de demi-dosages en cas d'œsophagite grave<sup>21,28</sup>. Le traitement «à la demande» dans ces formes graves n'a pas été étudié et ne semble pas indiqué.

Les patients souffrant d'une œsophagite de grade C-D doivent être régulièrement suivis par endoscopie. Pour la fréquence et les autres détails concernant le suivi endoscopique : voir question 2, page 14.

En cas de lésions ou de symptômes persistants, la dose peut être doublée.

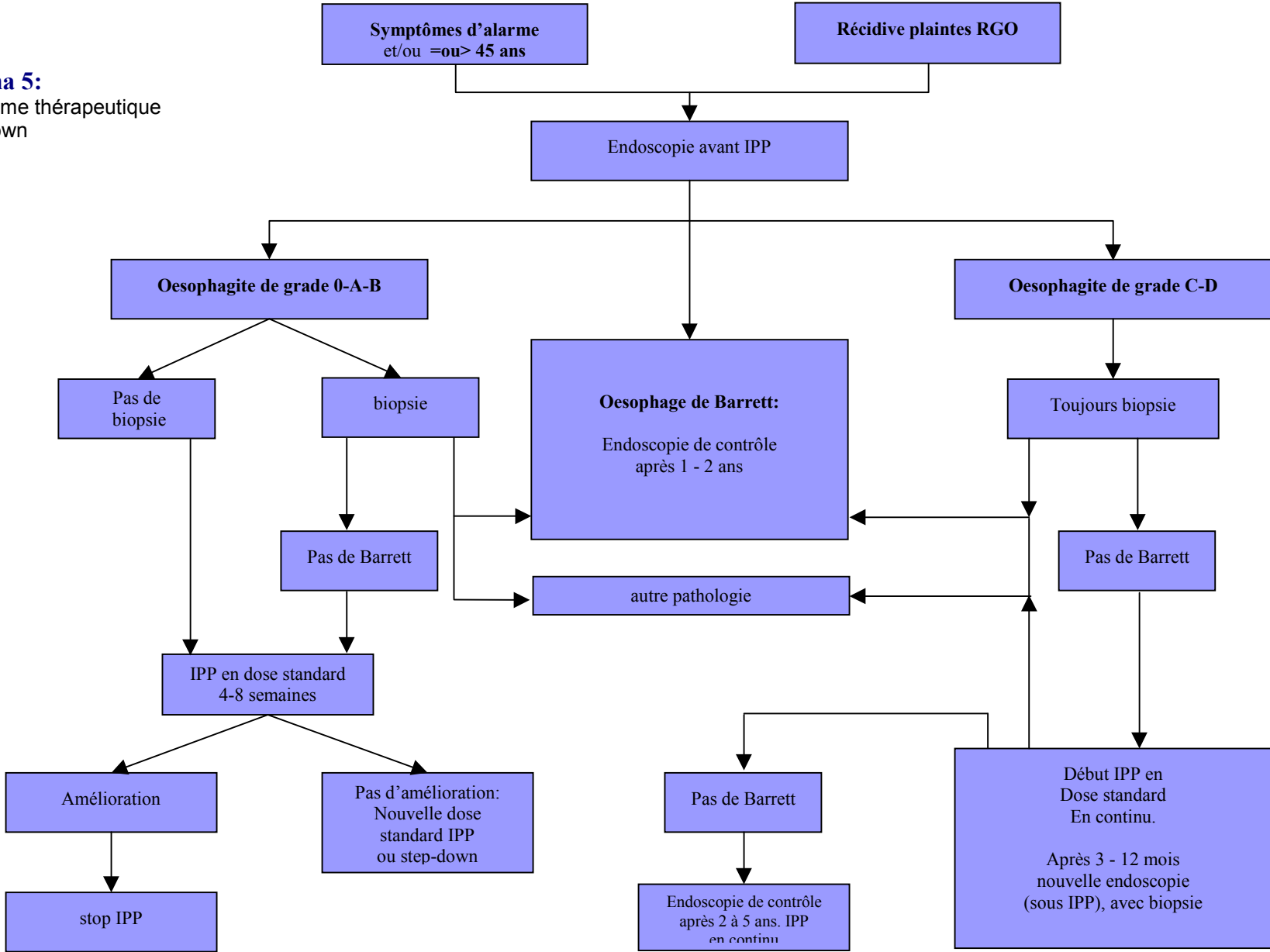
Si l'évolution est favorable, on continue à administrer la dose standard.

Bien qu'un lien ait été démontré entre la gravité du reflux et le risque de d'adénocarcinome œsophagien, la preuve qu'un traitement chronique avec inhibiteurs d'acide permette d'éviter l'apparition d'une néoplasie n'a pas été établie. Une grande vigilance reste donc de mise.

Les IPP sont fiables, même à long terme.

Des effets indésirables tels que diarrhée, nausée, douleurs abdominales et céphalées sont rares (*niveau de preuve II*)<sup>30</sup>.

**Schéma 5:**  
 algorithme thérapeutique  
 step-down



## 4. Doses standard d'IPP

**Tableau 6:** doses standard des différents IPP

▪ oméprazole	20 mg
▪ lansoprazole	30 mg
▪ pantoprazole	40 mg
▪ rabéprazole	20 mg
▪ ésomeprazole	40 mg

### Références

1. Dent J, Brun J, Fendrick A M, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44 (suppl 2): S1-S16.
2. De Looze D. De behandeling van gastro-oesophageale reflux door middel van protonpompinhibitoren. Therapeutische strategieën. Consensusvergadering RIZIV 15 mei 2003.
3. Howden CW, Henning JM, Huang B. et al. Management of heartburn in a large, randomized, community-based study : comparison of four therapeutic strategies. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 : 1704-1710
4. Inadomi J, Jamal R, Murata G et al. Step-down management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121:1095-1100.
5. Goeree R, O'Brien BJ, Blackhouse G, et al. Cost-effectiveness and cost-utility of long-term management strategies for heartburn. *Value Health* 2002 ; 5 :312-328.
6. Ofman J. The economic and quality-of-life impact of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 (1) : S8-S14.
7. Piessevaux H. Quels sont les avantages d'une stratégie "step up" dans le reflux gastro-oesophagien? Consensusvergadering RIZIV 15 mei 2003.
8. Pollmann H, Zillessen E, Pohl J, et al. Effect der kopferhöhten Bettlage in der Therapie der gastroösophagealen Reflux-krankheit. *Z Gastroenterol* 1996; suppl 2:93-99.
9. Pehl C, Pfeiffer A, Waizenhoefer A et al. Effect of caloric density of a meal on lower oesophageal sphincter motility and gastro-oesophageal reflux in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:233-239.
10. Lagergren J, Bergström R, Nyrén O. No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study. *Gut* 2000 ; 47 :26-29.
11. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1999 ; 106 :642-649.
12. Het doelmatig gebruik van zuurremmers bij gastro-oesofagale reflux en dyspepsie. Systematisch onderzoek naar de gegevens in de wetenschappelijke literatuur, volledig rapport. Consensusvergadering RIZIV 15 mei 2003.
13. Talley N, Moore M, Sprondis A, et al. Randomised controlled trial of pantoprazole versus ranitidine for the treatment of uninvestigated heartburn in primary care. *MJA* 2002; 177:423-27.
14. Maton P, Orlando R, Joelsson B. Efficacy of omeprazole versus ranitidine for symptomatic treatment of poorly responsive acid reflux disease, a prospective controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:819-26.
15. Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003 Oxford: Update Software.
16. Lind T, Havelund T, Lundell L et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis – a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 907-914.

17. Talley N, Lauritsen K, Tunturi-Hihnalas H. et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease : a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:347-354.
18. Escourrou J, Deprez P, Saggiaro A, et al. Maintenance therapy with pantoprazole 20 mg prevents relapse of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:1481-91.
19. Plein K, Hotz J, Wurzer H, et al. Pantoprazole 20 mg is an effective maintenance therapy for patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:425-432.
20. Thjodleifsson B, Beker J, Dekkers C, et al. Rabeprazole versus omeprazole in preventing relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2000;45:845-53.
21. Thjodleifsson B, Rindi G, fiocca R, et al. A randomised, double-blind trial of the efficacy and safety of 10 or 20 mg rabeprazole compared with 20 mg omeprazole in the maintenance of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years. *Aliment pharmacol Ther* 2002; 17: 343-351.
22. Birbara C, Breiter J, Perdomo C, et al. Rabeprazole for the prevention of recurrent erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:889-97.
23. Caos A, Moskovitz M, Dayal Y, et al. Rabeprazole for the prevention of pathologic and symptomatic relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3081-8.
24. Vakil N, Shaker R, Johnson D, et al. The new proton pump inhibitor esomeprazole is effective as a maintenance therapy in GERD patients with healed erosive oesophagitis: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:927-35.
25. Hattlebakk J, Berstad A. Lansoprazole 15 and 30 mg in maintaining healing and symptom relief in patients with reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:365-72.
26. Mulder C, Westerveld B, Smit J, et al. A double-blind, randomised comparison of omeprazole MUPS 20 mg, lansoprazole 30 mg and pantoprazole 40 mg in symptomatic reflux oesophagitis followed by 3 months of omeprazole MUPS maintenance treatment: a Dutch multicentre trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:649-56.
27. Carling L, Axelsson, Forssell, et al. Lansoprazole and omeprazole in the prevention of relapse of reflux oesophagitis: a long-term comparative study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:985-90.
28. Lauritsen K, Deviere J, Bigard M. et al. Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis : metropole study results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 (1): 24.
29. Johnson F, Moum B, Vilien M, et al. On-demand treatment in patients with oesophagitis and reflux symptoms: comparison of lansoprazole and omeprazole. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:642-7.
30. Martin R, Dunn N, Freemantle et al. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England : cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 2000 ; 50 :366-372.

## Question 4 : Quel est le rôle de la chirurgie et du traitement endoscopique dans le reflux gastro-œsophagien ?

### 1. Remarque préliminaire

Si cette question n'a pas pu faire l'objet d'une revue systématique de la littérature, elle a toutefois fait l'objet d'un rapport d'expert portant sur les « mesures non médicamenteuses » dans le traitement du reflux gastro-œsophagien. Les études comparatives qui répondent aux critères requis par la conférence manquant dans cette matière .

Par conséquent, la réponse à la question 4 sera uniquement basée sur les propositions du rapport d'expert.

Les exigences de l'EBM ne sont donc pas pleinement remplies, à savoir « formuler des recommandations qui satisfont aux conceptions scientifiques actuelles ».

### 2. Le traitement chirurgical et endoscopique du reflux gastro-œsophagien

On distingue actuellement deux approches de traitement instrumental du reflux gastro-œsophagien:

- l'intervention chirurgicale classique de Nissen;
- les interventions endoscopiques plus récentes.

#### a) L'intervention de Nissen

L'intervention de Nissen vise à corriger la fonction du sphincter œsophagien inférieur et à en rétablir la continence. Sur le plan technique, l'intervention consiste à réduire la hernie hiatale, à mobiliser la partie inférieure de l'œsophage, à rassembler les muscles du diaphragme et à libérer le fundus qui est ensuite enroulé autour de l'œsophage distal (360 °) et fixé à l'aide de sutures.

Dans le cas de la variante de Toupet, l'œsophage n'est enroulé que de 180 à 270°. Cette variante est recommandée en cas de dyscinésie. Cette dernière s'accompagne d'un risque de dysphagie après l'intervention.

D'autres variantes peuvent également être recommandées si les circonstances l'exigent.

A l'heure actuelle, la fundoplicature de Nissen est pratiquement toujours effectuée par voie laparoscopique et quasi plus jamais par intervention chirurgicale ouverte. Les avantages consistent en une douleur réduite à la suite de l'intervention, un rétablissement plus rapide, un séjour plus court à l'hôpital et une reprise du travail plus rapide.

#### a.1. Indications

L'intervention de Nissen est une option envisageable chez :

- les jeunes patients appelés à prendre des inhibiteurs d'acide à vie, très certainement s'il s'agit de doses élevées;
- les patients qui ne sont pas suffisamment aidés par un traitement médicamenteux, en particulier chez lesquels le reflux, la régurgitation ainsi qu'une gêne persistante persistent, alors que les plaintes de pyrosis sont bien contrôlées sous médication. Concrètement, ce groupe représente moins de 10 % des patients atteints d'un reflux correctement diagnostiqué;
- les patients présentant des effets indésirables liés aux inhibiteurs d'acide;
- les patients ayant un accès limité aux médicaments, par exemple du fait de problèmes financiers ou autres;

- les cas de reflux compliqué : sténose récidivante qui nécessite sans cesse une dilatation constituent une indication controversée.

L'intervention de Nissen ne prévient pas un développement ultérieur de la muqueuse de Barrett et du risque de dégénérescence maligne.

## **a.2. Résultats**

A court terme, l'intervention de Nissen donne d'excellents résultats (90 %) auprès des patients présentant des plaintes typiques de pyrosis (ceux précisément qui réagissaient bien au traitement médicamenteux<sup>1</sup>). Les résultats observés auprès des patients présentant des plaintes atypiques sont nettement moins bons (56 %)<sup>1,2</sup>.

A long terme, les résultats sont beaucoup moins connus du fait de l'absence d'études de qualité.

Un certain nombre de patients devront après quelques années reprendre un traitement médicamenteux complémentaire. Le délai et les doses nécessaires au contrôle des symptômes diffèrent selon les études.

Une partie des patients présentent des effets indésirables, tels que de la dysphagie (fréquente en période postopératoire, mais qui disparaît généralement après quelques mois), une sensation de ballonnement sans possibilité de régurgitation libératrice, une satiété précoce lors des repas, des flatulences, des nausées et de la diarrhée.

Dans 2 % des cas, les plaintes s'aggravent et peuvent nécessiter une seconde intervention.

L'intervention de Nissen connaît un faible taux de mortalité (0,08 à 0,8 %), mais qui est toutefois plus élevé que le taux de mortalité sous médication.

## **a.3. Comparaison avec le traitement médicamenteux**

Aucune étude de qualité menée à long terme n'est disponible qui permette une comparaison fiable, Nissen versus traitement médicamenteux, et ce tant pour les résultats cliniques que pour les incidences financières des deux options. Selon diverses études, elles paraissent assez proches l'une de l'autre, mais il est impossible de trancher de manière fiable ce sujet.

## **b) Traitements endoscopiques**

Trois nouveaux traitements endoscopiques sont actuellement disponibles en cours d'évaluation.

### **- Plicature de la jonction gastro-œsophagienne (Endocinch)**

Sous anesthésie générale, un pli (valvule) est créé à hauteur du passage gastro-œsophagien. Divers systèmes commerciaux sont disponibles. L'intervention est réversible.

### **- Technique de Stretta**

Lésion par brûlure à l'aide d'une technique de radiofréquence. Cette technique entraîne la formation d'une fibrose et une destruction définitive des structures nerveuses du sphincter gastro-œsophagien. L'intervention est irréversible. Cette technique connaît un taux de morbidité relativement élevé (8 % mineur et 0,5 à 1 % grave avec entre autres des hémorragies, septicémie et perforations)<sup>3</sup>.

### **- Implantation d'un biopolymère (Enteryx)**

Un biopolymère non dégradable (Éthylène-vinyle-alcool) est injecté dans le muscle du sphincter. Le polymère se répand et se fige en prenant une consistance spongieuse. L'ajout d'un produit de contraste radio-opaque rend également possible une visualisation radiographique.

En théorie, ces techniques se situent entre la chirurgie classique (intervention de Nissen) et l'utilisation de médicaments. Les techniques endoscopiques présentent entre autres l'avantage d'être moins invasives que l'intervention chirurgicale classique et de bénéficier d'une procédure rapide.

Il convient d'insister sur les problèmes suivants:

- L'expérience de ces techniques est encore très limitée. Les données relatives aux résultats à long terme ne sont pas encore disponibles.
- Les études de qualité font défaut, ce qui rend impossible toute comparaison avec d'autres stratégies de traitement.
- La technique de Stretta et l'implantation de biopolymère sont irréversibles.
- La technique de Stretta révèle un taux de morbidité élevé.
- L'expérience du médecin est un élément crucial dans la prévention des effets secondaires indésirables.

### c) Conclusion

L'évaluation du rôle de la chirurgie dans le traitement du reflux gastro-œsophagien nécessite une étude préalable de la littérature qui fait défaut ici.

Toute comparaison, chirurgie versus traitement médicamenteux, est en outre compliquée du fait de l'absence d'une grande étude de qualité, et ce tant pour l'intervention de Nissen, appliquée depuis plus longtemps déjà, que pour les interventions endoscopiques plus récentes.

Du fait de ces restrictions, aucune directive et aucune recommandation n'ont été formulés.

L'application d'une technique chirurgicale dans le traitement du reflux gastro-œsophagien doit être considérée de manière individuelle en concertation avec le patient.

D'autres remarques importantes sont également formulées :

- Toutes les interventions chirurgicales dans le traitement de la pathologie de reflux vont de pair avec un processus d'apprentissage de longue durée. Il est donc recommandé de n'effectuer ces interventions qu'au sein de centres spécialisés et expérimentés.
- Vu l'expérience limitée, l'application des techniques endoscopiques dans le traitement du reflux gastro-œsophagien n'est acceptable que dans le cadre d'un essai contrôlé et lorsque les interventions sont effectuées dans un centre spécialisé.
- Le coût d'un traitement dépend fortement de la situation spécifique et des pratiques en vigueur dans le pays où il est appliqué. Une étude comparative des incidences financières de l'intervention de Nissen par rapport au traitement médicamenteux réalisé dans un autre pays ne peut être extrapolé tel quel avant d'en tirer des conséquences pour les diverses options dans notre pays.

### Références

1. Carlson MA, Frantzides CT. Complications and results of primary minimally invasive antireflux procedures: a review of 10.735 cases. J Am Coll Surg 2001; 193: 428-439
2. Hinder RA, Branton SA, Floch NR. Surgical therapy for supraoesophageal reflux complications of gastroesophageal reflux disease. Am J Med 2000; 108: 178S-180S
3. Triadofilopoulos G, DiBaise JK, Nostrant TT et al. The Stretta procedure for the treatment of GERD: 6 and 12 month follow-up of the US open label trial. Am J Gastroenterol 2003; 98: 250-258



## Question 5 : Quel est le rôle des protecteurs gastriques lors de l'usage d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens ?

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) entraînent souvent des effets gastro-intestinaux indésirables qui vont de plaintes de dyspepsie à un ulcère entraînant des complications telles que des hémorragies ou des perforations en passant par des érosions et un ulcère gastro-duodéal. Ces complications constituent un grave problème de santé.

### 1. Ampleur du risque

Des lésions endoscopiques sont constatées chez 15 à 30% des patients qui prennent des AINS de façon régulière. Les complications graves gastro-intestinales sont nettement plus rares. La détection précoce d'un ulcère comportant des risques de complications est rendue difficile par l'absence de lien entre les plaintes et les anomalies objectivées. Il apparaît ainsi que seuls 40% des patients présentant des plaintes abdominales à la suite d'une prise d'AINS présentent des lésions endoscopiques<sup>1</sup>. D'autre part, il apparaît que seulement 40% des patients souffrant d'un ulcère à la suite d'une prise d'AINS en présentent les symptômes<sup>2</sup>.

La littérature montre que le risque de graves complications d'ulcère à la suite d'une prise d'AINS est environ 3 fois supérieur au groupe contrôle qui ne prend pas d'AINS<sup>3</sup>. Le risque absolu de complications graves varie entre 1 et 2% par année<sup>4</sup>. Compte tenu de l'usage très fréquent d'AINS, cela représente tout de même une morbidité et une mortalité élevées.

### 2. Facteurs de risque

Tous les patients qui prennent des AINS ne présentent pas le même risque d'effets indésirables graves. Les estimations mentionnées sont des valeurs moyennes et certains groupes de patients présentent clairement davantage de risques de complications. L'âge et des antécédents de complications ulcéreuses sont les facteurs de risque les plus importants. L'usage simultané d'anticoagulants et/ou de corticostéroïdes, l'usage de dosages élevés ou de combinaisons d'AINS ainsi qu'une co-morbidité grave font partie des autres facteurs de risque.

#### a) Age

L'âge constitue le facteur de risque le plus important<sup>5</sup>. Au delà de 55 ans, le risque de complications graves augmente de façon plus ou moins linéaire. Chez les personnes de plus de 80 ans, le risque est environ 10 fois plus élevé que chez les personnes de moins de 50 ans<sup>6</sup>.

#### b) Antécédent d'ulcère ou complication ulcéreuse

Les patients qui ont déjà présenté un ulcère présentent un risque élevé<sup>6</sup>. Une méta-analyse démontre un risque relatif de 4,8 pour les patients ayant des antécédents d'effets gastro-intestinaux indésirables<sup>7</sup>.

#### c) Usage d'anticoagulants

Les patients qui prennent simultanément des AINS et des anticoagulants oraux encourent un risque 13 fois plus élevé d'hémorragie gastro-intestinale importante que les personnes qui ne prennent pas ces médicaments<sup>8</sup>.

#### d) Usage de corticostéroïdes

La prise de doses importantes de corticostéroïdes augmente le risque de complications gastro-intestinales (risque relatif = 2,1) mais les patients qui prennent des corticostéroïdes associés aux AINS encourent un risque nettement plus élevé (risque relatif = 8,5)<sup>9</sup>.

#### e) Dose et type d'AINS

Tous les AINS traditionnels présentent un risque élevé d'effets gastro-intestinaux indésirables. Toutefois tous ne présentent un risque équivalent, l'ibuprofène constitue la préparation la plus sûre et le piroxicam est associé au risque le plus élevé d'effets indésirables<sup>6</sup>. La posologie joue également un rôle important : plus la dose d'AINS prise est forte, plus le risque de complications gastro-intestinales est élevé. Ces différences sont toutefois proportionnelles aux propriétés anti-inflammatoires de la molécule et de son dosage.

Bien qu'un lien évident soit établi entre la dose et le risque, il convient de signaler que même l'acide acétylsalicylique en faible dose, comme utilisé dans la prophylaxie cardio-vasculaire, augmente le risque d'hémorragies gastro-intestinales<sup>10</sup>.

Seuls les AINS COX-2 sélectifs présentent un risque moins élevé d'ulcère gastro-intestinal et de complications<sup>11,12</sup>.

#### f) Co-morbidité

Une grave comorbidité, surtout cardio-vasculaire, augmente le risque de complications gastro-intestinales.

#### g) Helicobacter pylori

Le rôle d'*Helicobacter pylori* dans le développement d'ulcères liés à la prise d'AINS reste controversé.

En cas de présence simultanée d'*Helicobacter pylori* et d'usage d'AINS, le risque d'un ulcère hémorragique est 6,1 fois plus élevé qu'en absence de ces deux facteurs de risque<sup>13</sup>.

### 3. Prévention des lésions occasionnées par les AINS à l'aide de protecteurs gastriques

Afin d'éviter les lésions occasionnées par les AINS et les complications qui en découlent, il y a d'abord lieu d'en limiter l'usage. S'ils s'avèrent quand même nécessaires, le choix doit se porter sur les AINS comportant un faible risque de toxicité et aux doses efficaces les plus basses possibles.

En vue de limiter les effets gastro-intestinaux indésirables des AINS, l'estomac peut être protégé par des protecteurs gastriques. Une autre alternative réside dans l'utilisation des AINS COX-2 sélectifs au lieu d'AINS classiques.

#### a) Les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>

En dose standard, équivalant à 300 mg de ranitidine, les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> peuvent réduire le risque d'ulcères duodénaux, mais une double dose est nécessaire pour réduire le risque d'ulcères gastriques<sup>14</sup>. Une double dose réduit le nombre d'ulcères duodénaux de 75 % et le nombre d'ulcères gastriques de 50 % (*niveau de preuve Ia*).

On ne dispose toutefois pas de données relatives à l'effet des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> utilisés dans le but d'éviter les complications ulcéreuses (hémorragies et perforations).

## b) Misoprostol

Le Misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine. La prise de misoprostol conjointement à celle d'AINS entraîne – en fonction de la dose – une réduction du nombre d'ulcères gastriques et duodénaux. Le nombre d'ulcères diminue en moyenne de 75 %<sup>14</sup> (*niveau de preuve Ia*).

Le Misoprostol est le premier produit pour lequel on dispose de preuve qu'il réduit le nombre de complications ulcéreuses. Une co-thérapie avec 4 x 200 µg de misoprostol réduit le nombre de complications ulcéreuses de 1,48 % à 0,72 % par an<sup>15</sup> (*niveau de preuve Ib*).

Mais le misoprostol présente comme désavantage l'apparition fréquente d'effets indésirables, tels que des nausées, surtout de la diarrhée et des douleurs abdominales. A la dose de 800 µg de misoprostol par jour, ces effets secondaires entraînent souvent l'interruption du traitement<sup>14</sup> (*niveau de preuve Ia*).

## c) Les inhibiteurs de la pompe à proton

Les IPP réduisent la sécrétion acide dans une plus grande mesure que les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>. En dose standard, ils sont aussi efficaces que le misoprostol et que des doses élevées d'antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> dans la prévention des ulcères gastriques et duodénaux liés à la prise d'AINS<sup>14</sup> (*niveau de preuve Ia*).

Les IPP en dose standard sont supérieurs aux antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> en dose standard dans la prévention des ulcères gastriques et duodénaux<sup>14</sup> (*niveau de preuve Ia*).

On ne dispose que de peu d'éléments prouvant que les IPP, en combinaison avec des AINS, peuvent réduire le nombre de complications ulcéreuses (*niveau de preuve II*).

Les IPP entraînent peu, voire pas, d'effets indésirables<sup>14</sup> (*niveau de preuve Ia*).

Une combinaison IPP/AINS est aussi efficace qu'un AINS COX-2 sélectif dans la prévention secondaire des complications ulcéreuses<sup>16</sup>. Des études comparatives entre les deux stratégies font défaut pour la prévention primaire.

## d) Autres formes galéniques et antacides

D'autres formes galéniques de l'AINS, telles que les suppositoires, comprimés entériques ou formes d'administration parentérales, n'offrent aucune de protection contre les effets gastro-intestinaux indésirables des AINS (*niveau de preuve III*).

Les antiacides à base d'alginates, d'hydroxyde de magnésium, de carbonate de calcium ou de bicarbonate de sodium n'ont pas d'utilité prouvée dans la prévention des ulcères liés à la prise d'AINS (*niveau de preuve III*).

## 4. Conclusion

Il paraît opportun de limiter l'usage des AINS en dose et en durée. Les groupes à risque doivent être identifiés et traités avec la plus grande prudence.

Les groupes à risque connus sont les patients:

- âgés de plus de 60 ans;
- avec des antécédents d'ulcères ou de complications ulcéreuses;
- qui prennent des anticoagulants;
- qui prennent des corticostéroïdes;
- qui présente une comorbidité importante (cardio-vasculaire).

A l'heure actuelle, rien ne justifie les frais d'une prévention primaire de toxicité gastro-intestinale auprès des patients ne présentant pas au moins un facteur de risque.

Pour les patients à risque qui nécessitent la prise d'AINS, une co-thérapie avec un protecteur gastrique est toutefois fortement recommandée.

Les IPP en dose standard, misoprostol et antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> en double dose sont efficaces dans le cadre de la prévention des ulcères gastriques et duodénaux qui résultent de la prise d'AINS pendant plus de 3 semaines<sup>14</sup> (*niveau de preuve Ia*).

Les IPP en dose standard seront préférés au misoprostol 800 µm par jour en raison des effets secondaires de ce dernier et de la meilleure compliance<sup>14</sup> (*niveau de preuve Ia*) et aux antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> en double dose (équivalent à 600 µg de ranitidine) pour des raisons d'efficacité.

L'évaluation coût-bénéfice de cette politique doit être comparée, à l'avenir, à celle de l'usage des AINS COX-2 sélectifs.

## Références

1. Hayllar J, Macpherson A, Bjarnason I. Gastroprotection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Rationale and clinical implications. *Drug Safety* 1992; 7: 86-105.
2. Armstrong CP, Blower AL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut* 1987; 28: 527-532.
3. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterology* 1998; 93: 2037-2046.
4. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888-1899.
5. Pérez-Gutthann SP, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS. Individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other risk factors for upper gastrointestinal bleeding and perforation. *Epidemiology* 1997; 8: 18-24.
6. Anonymus. More on NSAID adverse effects. *Bandolier Evidence Based Healthcare* 2000; 7 (9): 6-8. (<http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/Bando079.pdf>)
7. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs *Ann Int Med* 1991; 115 : 787 – 796
8. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1665-1670.
9. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res* 2001; 3: 98-101. Review.
10. Sorensen HT, Mellekjaer L, Blot WJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am. J Gastroenterol* 2000; 95:2218-2224.
11. Silverstein F, Faich G, Goldstein JL et al Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;284 : 1247 – 1255.
12. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper intestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343 : 1520 – 1528.
13. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease *Lancet* 2002; 359 : 14 - 22
14. Rostom A, Dube C, Wells G et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2003; 1.
15. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241-249.
16. Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002; 347:2104-2110