



Comité d'évaluation des
pratiques médicales en matière
de médicaments

Réunion de consensus – 31 mai 2018

L'usage rationnel des Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en cas de pathologie gastro-œsophagienne non ulcéreuse (ulcère gastroduodéal exclu)



Rapport du jury

Texte complet (version longue)

Promoteur

Madame M. DE BLOCK, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

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

Président: M. VERMEYLEN

Vice-président: G. HANS

Secrétaire: H. BEYERS

Membres: J.-P. BAEYENS, M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, A. CHASPIERRE, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, F. DEMEULENAERE, T. DE RIJDT, M. DE ROECK, J. DE SMEDT, M. DEVRIESE, P. DIELEMAN, H. DUBOIS, J. GERARD, F. HELLER, Y. HUSDEN, C. HUYGHEBAERT, P. LACOR, M. MOURAD, T. POELMAN, A. SCHEEN, E. SOKOL, J. STOKX, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, D. VOS, D. ZAMUROVIC.

Comité d'organisation

Président : G. HANS

Secrétaire : H. BEYERS (INAMI)

Experts: C. DE GALOCSY, M. HIELE

Représentant du groupe bibliographique : A. BAITAR, B. COUNESON, G. GOESAERT, N. MORTIER

Président du jury : I. LEUNCKENS

Membres CEM : P. DIELEMAN, K. VAN HAECHT

INAMI: P. CHEVALIER

Groupe bibliographique:

Vzw Farmaka asbl + Comité de lecture (L. FERRANT (UA), G. HENRARD (ULg), M. VANHAEVERBEEK (ULB), A. VAN MEERHAEGHE (UMons), T. VANUYTSEL (KUL))

(Orateurs lors de la réunion de consensus : A. BAITAR, B. COUNESON, L. FERRANT, N. MORTIER)

Experts (orateurs)

P. DEPREZ, H. DE SCHEPPER, Y. HORMANS, S. KINDT, H. LOUIS, M. VAN DE CASTEELE

Préparation pratique

H. BEYERS, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervueren 211, 1150 Bruxelles

Réunion de consensus

31 mai 2018

L'usage rationnel des Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en cas de pathologie gastro-œsophagienne non ulcéreuse (ulcère gastroduodéal exclu)

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 vzw Farmaka asbl), les textes des experts et le rapport du jury peuvent être consultés sur le site Web de l'INAMI (www.inami.fgov.be : Thèmes – Qualité de soins - Médicaments - [Réunions de consensus](#)).

Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (e-mail : consensus@riziv.fgov.be).

Composition du jury

Représentants des médecins

Corinne Boüüaert (médecin généraliste)
Martine De Vos (spécialiste)
Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
Jean-Paul Mullier (spécialiste)
Thibaut Richard (spécialiste) Vice-président
Marie-Anne van Bogaert (médecin généraliste)

Représentants des organismes assureurs

Geert Olaerts
Gauthier Vandeleene

Représentants des pharmaciens

Julie Hias
Valérie Schaus

Représentants des paramédicaux

Christine Heymans
Julie Vanderstappen

Représentants du public

Jeroen Plessers

Soutien logistique durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES	1
INTRODUCTION	3
i.1. Méthodologie de la réunion de consensus.....	5
i.2. GRADE.....	6
i.3. Aperçu des questions	7
i.4. Définitions.....	8
i.4.1. Définitions générales.....	8
i.4.2. Définitions spécifiques.....	9
i.5. Aperçu des spécialités.....	11
i.6. Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique	12
i.6.1. Remarques générales.....	12
i.6.1.1. Définitions.....	12
i.6.1.2. Dyspepsie.....	12
i.6.1.3. Reflux, reflux gastro-œsophagien (RGO) et œsophagite	12
i.6.1.4. Population.....	13
i.6.1.5. Comparaisons	13
i.6.1.6. Critères de jugement	14
i.6.1.7. Problèmes avec le design des études.....	14
i.6.2. Remarques sur certains chapitres spécifiques.....	14
i.6.2.1. Guides de pratique clinique (GPC)	14
i.6.2.2. Dyspepsie.....	15
i.6.2.3. Reflux.....	15
i.6.2.4. Œsophagite.....	15
i.6.2.5. Barrett.....	15
i.6.2.6. Déprescription	15
i.6.2.7. Gastroprotection.....	15
i.6.2.8. Effets indésirables.....	16
i.6.3. Explication de certains problèmes méthodologiques.....	17
i.6.3.1. Statistiquement significatif versus cliniquement pertinent	17
i.6.3.2. Méta-analyses.....	17
i.7. Chiffres sur le remboursement des IPP (Van de Casteele 2017).....	18
i.7.1. Utilisation des IPP dans et en dehors de l'assurance-maladie	18
i.7.2. Nombres de patients avec un IPP.....	19
i.7.3. IPP remboursables en catégorie A – catégorie B – catégorie C.....	21
i.7.4. Utilisation à courte durée et à longue durée d'un IPP.....	21
i.7.5. Co-médications.....	22
i.7.6. La dernière réforme du remboursement des IPP du 1 avril 2017	23
i.7.7. OCDE.....	23
i.7.8. En conclusion.....	24
CONCLUSIONS	25
1. Chez un adulte, en cas de dyspepsie sans reflux cliniquement typique, quelle est la balance bénéfices/risques d'un traitement par IPP (bénéfice clinique potentiel) versus autres traitements médicamenteux (anti-H₂, antiacides) et/ou mesures d'hygiène de vie ?	25
1.1. Que dit l'étude de la littérature ?.....	25
1.1.1. Que disent les guides de pratique ?.....	25
1.1.2. Que disent les études ?.....	27
1.1.2.1. IPP versus placebo.....	27

1.1.2.2.	IPP versus changement de style de vie	27
1.1.2.3.	IPP versus antiacides	27
1.1.2.4.	IPP versus anti-H ₂	27
1.1.2.5.	IPP versus prokinétiques	28
1.2.	<i>Que dit l'expert (Kindt 2018) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)</i>	29
1.2.1.	Approche thérapeutique.....	29
1.2.1.1.	Introduction	29
1.2.1.2.	Conseils sur le style de vie.....	29
1.2.1.3.	IPP versus placebo.....	29
1.2.1.4.	IPP versus anti-H ₂	30
1.2.1.5.	IPP versus prokinétiques	30
1.2.1.6.	Antidépresseurs	31
1.2.1.6.1.	Antidépresseurs tricycliques (ATC)	31
1.2.1.6.2.	Mirtazapine.....	31
1.2.1.7.	Thérapie par sous-groupes.....	31
1.2.1.8.	Autres traitements	31
1.2.2.	Résumé et conclusion	31
1.3.	Conclusion du jury.....	32
1.3.1.	Remarques préliminaires	32
1.3.2.	Conclusion du jury.....	33
2.	Chez un adulte, en cas de dyspepsie avec reflux cliniquement typique (pyrosis et/ou régurgitation), quelle est la balance bénéfices/risques d'un traitement par IPP (bénéfice clinique potentiel) versus autres traitements médicamenteux (anti-H₂, antiacides) et/ou mesures d'hygiène de vie ?	34
2.1.	<i>Que dit l'étude de la littérature ?</i>	34
2.1.1.	Que disent les guides de pratique ?.....	34
2.1.2.	Que disent les études ?.....	35
2.1.2.1.	IPP versus placebo.....	35
2.1.2.2.	IPP versus changement de style de vie	35
2.1.2.3.	IPP versus antiacides	35
2.1.2.4.	IPP versus anti-H ₂	36
2.1.2.5.	IPP versus prokinétiques	36
2.2.	<i>Avis de l'expert (Louis 2018).....</i>	37
2.2.1.	Mesures d'hygiène de vie	37
2.2.2.	Traitement médicamenteux.....	37
2.2.2.1.	Plaintes épisodiques, peu fréquentes, espacées (<1 x par semaine)	37
2.2.2.2.	Symptômes rapprochés (plusieurs fois par semaine).....	37
2.3.	Conclusions du jury	38
3.	Chez un adulte, en cas de dyspepsie avec reflux cliniquement typique et œsophagite documentée (et stadifiée), quelle est la balance bénéfices/risques d'un traitement par IPP (bénéfice clinique potentiel) versus autres traitements médicamenteux (anti-H₂, antiacides) et/ou mesures d'hygiène de vie ?.....	39
3.1.	<i>Que dit l'étude de la littérature ?</i>	39
3.1.1.	Que disent les guides de pratique ?.....	39
3.1.2.	Que disent les études ?.....	40
3.1.2.1.	Traitement aigu de l'œsophagite modérée (grade A-B).....	40
3.1.2.2.	Traitement aigu de l'œsophagite sévère (grade C-D).....	41
3.1.2.2.1.	IPP versus placebo	41
3.1.2.2.2.	IPP versus changement de style de vie	42
3.1.2.2.3.	IPP versus antiacides.....	42
3.1.2.2.4.	IPP versus anti-H ₂	42
3.1.2.2.	Thérapie de maintenance	43
3.2.	<i>Avis de l'expert (Louis 2018).....</i>	43
3.2.1.	Reflux érosif	44
3.2.1.1.	Traitement initial (de cicatrisation).....	44
3.2.1.2.	Traitement à la demande	44
3.2.1.3.	Traitement d'entretien.....	44

3.2.2.	Reflux réfractaire	44
3.3.	Conclusion du jury.....	45
4.	En cas d'œsophage de Barrett, quelle est la balance bénéfices/risques des IPP (bénéfice clinique potentiel) versus absence de traitement médicamenteux, autres traitements médicamenteux (anti-H₂, antiacides), traitement endoscopique ou chirurgical et/ou mesures d'hygiène de vie, en fonction des caractéristiques endoscopiques/histologiques ?	46
4.1.	Que dit l'étude de la littérature ?	46
4.1.1.	Que disent les guides de pratique ?	46
4.1.2.	Que disent les études ?	46
4.1.2.1.	IPP versus placebo.....	46
4.1.2.2.	IPP versus changement de style de vie	47
4.1.2.3.	IPP versus antiacides	47
4.1.2.4.	IPP versus anti-H ₂	47
4.1.2.5.	IPP versus traitements endoscopiques	47
4.1.2.6.	IPP versus chirurgie	47
4.1.2.7.	IPP versus IPP	48
4.2.	Avis de l'expert (Deprez 2018).....	48
4.2.1.	Données actuelles de diagnostic, d'évolution et de risques	48
4.2.2.	Rôle des IPP dans le Barrett	49
4.2.2.1.	Indication du groupe A : contrôle du reflux	50
4.2.2.2.	Indications du groupe B : traitement des lésions néoplasiques	51
4.2.2.3.	Indications du groupe C : la régression de l'extension du Barrett.....	52
4.2.2.4.	Indications du Groupe D : la prévention du cancer sur Barrett.....	52
4.2.2.5.	Indications du Groupe E : la cicatrisation post-ablation ou résection de néoplasie intraépithéliale ou de cancer superficiel.....	53
4.2.3.	Autres traitements	53
4.2.4.	Conclusions de l'expert	53
4.3.	Conclusion du jury.....	54
5.	Parmi les effets indésirables recensés pour les différents IPP, quels sont ceux qui sont certains ou incertains ? Quelle est leur fréquence ? Existe-t-il des groupes plus à risque ?	56
5.1.	Parmi les effets indésirables recensés pour les différents IPP, quels sont ceux qui sont certains ou incertains ? Quelle est leur fréquence ?	56
5.1.1.	Que dit l'étude de la littérature ?	56
5.1.1.1.	Que disent les guides de pratique ?	56
5.1.1.2.	Que disent les études ?	57
5.1.1.2.1.	Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe bibliographique	57
5.1.1.2.2.	Effets indésirables cardiovasculaires	57
5.1.1.2.2.1.	IPP versus absence d'IPP	57
5.1.1.2.2.2.	Acide acétylsalicylique (ASA, aspirine) + IPP versus acide acétylsalicylique (ASA, aspirine)	58
5.1.1.2.2.3.	Clopidogrel/double antiagrégation plaquettaire & IPP versus clopidogrel/double antiagrégation plaquettaire	58
5.1.1.2.3.	Démence.....	59
5.1.1.2.4.	Pneumonie extra-hospitalière (PEH).....	59
5.1.1.2.5.	Effets indésirables rénaux.....	60
5.1.1.2.6.	Infections gastro-intestinales.....	61
5.1.1.2.6.1.	Infections par clostridium difficile.....	61
5.1.1.2.6.2.	Autres infections gastro-intestinales.....	61
5.1.1.2.7.	Cancer gastrique	62
5.1.1.2.8.	Fractures	63
5.1.2.	Que dit l'expert? (Horsmans 2018)	63
5.1.2.1.	Rappel synthétique du mécanisme d'action des IPP	63
5.1.2.2.	Pharmacocinétique des IPP	64
5.1.2.3.	Effets indésirables	64
5.2.	Existe-t-il des groupes plus à risque ?	66

5.2.1.	Que dit l'étude de la littérature ?	66
5.2.1.1.	Que disent les guides de pratique ?	66
5.2.1.2.	Que disent les études ?	67
5.2.2.	Que dit l'expert? (Horsmans 2018)	67
5.3.	Conclusion du jury sur les effets indésirables des IPP et les patients à risque	67
6.	Quelles sont les interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec les différents IPP ? (clopidogrel, acide acétylsalicylique (ASA, aspirine), etc.)	72
6.1.	Que dit l'étude de la littérature ?	72
6.1.1.	Que disent les guides de pratique ?	72
6.1.2.	Que disent les études ?	72
6.1.2.1.	Effets sur l'absorption intestinale	72
6.1.2.2.	Effets des IPP sur la métabolisation et l'excrétion	73
6.2.	Que dit l'expert? (Horsmans 2018)	73
6.3.	Conclusions du jury	75
7.	Faut-il prescrire un IPP en cas de prise d'AINS (sélectif ou non sélectif), y compris l'acide acétylsalicylique (ASA, aspirine) utilisée seule ou en association (avec du clopidogrel par exemple) : ..	77
	- de manière systématique (pour tout type de patient)	77
	- en fonction des caractéristiques du patient	77
	- pour toute durée et/ou dose de prise (aiguë, intermittente, chronique) ?	77
7.1.	Que dit l'étude de la littérature ?	77
7.1.1.	Que disent les guides de pratique ?	77
7.1.2.	Que disent les études ?	78
7.1.2.1.	Réflexion critique du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique	78
7.1.2.2.	AINS non sélectif (y compris acide acétylsalicylique (ASA, aspirine)) versus AINS non sélectif (y compris acide acétylsalicylique (ASA, aspirine)) + IPP	78
7.1.2.3.	AINS COX2 sélectifs + IPP versus AINS COX2 sélectifs	79
7.1.2.4.	Acide acétylsalicylique (ASA, aspirine) + IPP versus acide acétylsalicylique (ASA, aspirine)	79
7.1.2.5.	IPP versus pas d'IPP pour la prévention des saignements gastro-intestinaux chez les patients sous clopidogrel 80	
7.2.	Avis de l'expert (De Schepper 2018) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)	81
7.2.1.	Les AINS et le tractus gastro-intestinal	81
7.2.2.	Justification des IPP comme gastroprotecteurs	81
7.2.3.	Quels patients présentent un risque accru d'effets indésirables gastro-intestinaux liés aux AINS ?	82
7.2.4.	Différences entre les AINS disponibles	82
7.2.5.	Effet gastroprotecteur des IPP en cas d'usage chronique des AINS	82
7.2.5.1.	AINS non sélectifs (y compris l'acide acétylsalicylique) avec ou sans IPP	82
7.2.5.2.	Inhibiteur sélectif de la COX2 avec ou sans IPP	83
7.2.5.3.	Acide acétylsalicylique avec ou sans IPP	83
7.2.5.4.	IPP versus absence d'IPP chez les patients sous clopidogrel	83
7.2.6.	IPP en cas d'utilisation brève des AINS	83
7.2.7.	Discussion	84
7.2.8.	Recommandations	84
7.3.	Conclusion du jury	85
8.	Comment réduire et stopper un traitement (déprescription) d'IPP ?	87
8.1.	Que dit l'étude de la littérature ?	87
8.1.1.	Que disent les guides de pratique ?	87
8.1.2.	Que disent les études ?	87
8.1.2.1.	Note critique du groupe bibliographique	87
8.1.2.2.	Traitement IPP s'intensifiant (step-up) ou se réduisant (step-down)	88
8.1.2.3.	IPP en continu versus IPP à la demande	89
8.1.2.4.	IPP à la demande versus en continu	90
8.1.2.5.	Arrêt brusque versus maintien du traitement par IPP	91
8.2.	Avis de l'expert (De Schepper 2018) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)	91
8.2.1.	Introduction	91
8.2.2.	Déprescription rationnelle : usage inapproprié des IPP	92

8.2.3.	Groupe cible pour la déprescription	92
8.2.3.1.	Chez qui envisager un arrêt complet ?	92
8.2.3.2.	Chez qui recommander un traitement d'entretien ?	92
8.2.4.	Déprescription en pratique	93
8.2.4.1.	Usage à la demande	93
8.2.4.2.	Arrêt complet	93
8.2.4.3.	Step-down	93
8.2.5.	Facteurs qui compliquent la déprescription	94
8.2.6.	Discussion	94
8.3.	Conclusion du jury	95
9.	Existe-t-il des différences cliniquement pertinentes entre les différents IPP à dose équivalente à préciser) ?	97
9.1.	<i>Que dit l'étude de la littérature ?</i>	97
9.1.1.	Que disent les guides de pratique ?	97
9.1.2.	Que disent les études ?	97
9.1.2.1.	IPP versus IPP (en cas de RGO)	97
9.1.2.1.1.	Pantoprazole versus ésoméprazole	97
9.1.2.1.2.	Rabéprazole versus ésoméprazole.....	98
9.1.2.1.3.	Lansoprazole versus ésoméprazole	99
9.1.2.1.4.	Esoméprazole versus oméprazole	100
9.1.2.2.	IPP versus IPP (en cas d'œsophagite par reflux).....	100
9.1.2.2.1.	Esoméprazole versus lansoprazole	100
9.1.2.2.2.	Rabéprazole versus ésoméprazole.....	101
9.1.2.2.3.	Oméprazole versus pantoprazole	101
9.1.2.2.4.	Pantoprazole versus ésoméprazole	102
9.1.2.2.5.	Esoméprazole versus oméprazole.....	103
9.1.2.2.6.	Lansoprazole versus oméprazole	104
9.1.2.2.7.	Rabéprazole versus oméprazole	104
9.2.	<i>Avis de l'expert (Horsmans)</i>	105
9.3.	Conclusion du jury	105
9.3.1.	Quelles sont les doses équivalentes ?	105
9.3.2.	Différences pertinentes entre les différents IPP ?.....	106
CONCLUSION GÉNÉRALE		107
BIBLIOGRAPHIE		110

Liste des abréviations utilisées

ADN	Acide désoxyribonucléique
AINS	Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (NSAID, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Anti-H ₂	Antihistaminiques H ₂
ASA	Acide acétylsalicylique (acetyl salicylic acid) (aspirine)
ATC	Antidépresseurs tricycliques
ATC (code)	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
AVC	Accident vasculaire cérébral ou accident cérébrovasculaire
BPCO	Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (COPD - Chronic obstructive pulmonary disease)
BSG	British Society of Gastroenterology
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CEM	Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
COX	Cyclo-oxygénase
DAPT	Double anti-agrégation plaquettaire (dual antiplatelet therapy)
DDD	Defined Daily Dose
EBM	Médecine Factuelle (Evidence Based Medicine)
EBO	Endobrachyœsophage, œsophage de Barrett
EMR	Endoscopic mucosal resection
EPS	Epigastric pain syndrome
GORD	Gastro-oesophageal reflux disease (= RGO)
GPC	Guide de pratique clinique
H.	Helicobacter
HAS	Haute Autorité de Santé
H2RA	Anti-H ₂
HR	Rapport de hasards (Hazard ratio)
IC	Intervalle de confiance
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
LA	Los Angeles
MACE	Effets indésirables cardiovasculaires majeurs (Major adverse cardiovascular effects)
mg	Milligramme (10 ⁻³ g)
n	Nombre de patients
NERD	Pathologie de reflux non-érosive (Non erosive reflux disease)
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (=AINS)
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Economique (=OECD)
OECD	Organisation for Economic Cooperation and Development (= OCDE)



OMS	Organisation mondiale de la Santé
OR	Rapport de Cotes (Odds Ratio)
PEH	Pneumonie extra-hospitalière
PDS	Postprandial distress syndrome
PPI	Proton pump inhibitor (= IPP)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit (SmPC - Summary of the product characteristics)
RCT	Etude clinique randomisée (Randomized Controlled Trial)
RGO	Reflux gastro-œsophagien
RR	Relative risk
SAL	Salicylate
SS	Statistically significant

Introduction

Le jeudi 31 mai 2018, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage rationnel des Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en cas de pathologie gastro-œsophagienne non ulcéreuse (ulcère gastroduodéal exclu).

La présente réunion de consensus est la 39^e de la série.

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis.

Une précédente réunion de consensus, le 15 mai 2003, avait évalué « L'usage adéquat des inhibiteurs d'acide dans le reflux gastro-œsophagien et la dyspepsie ». Parmi ces médicaments, les Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont pris une place importante, par le nombre de médicaments originaux puis de leurs génériques mis sur le marché, mais aussi par leur part de marché et par le volume de leur remboursement par l'INAMI : en 2016, l'INAMI a remboursé 5,112 millions de conditionnements d'IPP, soit près de 378 millions de DDD, pour une somme totale de 128,5 millions d'euros. Il faut y ajouter près de 448.000 conditionnements (17 millions de DDD) vendus hors remboursement.

D'autre part, un éventail de plus en plus large d'effets indésirables liés à l'utilisation (prolongée) de ces IPP, voire d'interactions potentielles, a été publié. Le CEM a donc estimé utile de faire le point sur une utilisation rationnelle, actualisée, de cette classe de médicaments.

Cette réunion de consensus se limitera à l'utilisation des IPP dans des indications de pathologies gastro-œsophagiennes courantes, tout en excluant le traitement de l'ulcère gastroduodéal. Les sujets plus particuliers suivants seront abordés, dans l'optique d'une démarche clinique et dans le souci d'apporter des réponses précises et documentées aux praticiens, sur base des données de médecine factuelle actuellement disponibles.

Quelle place pour les IPP dans la prise en charge de symptômes d'un reflux gastro-œsophagien ? Quelle place pour les IPP en cas de dyspepsie non investiguée ou déclarée fonctionnelle ? Quelle place pour les IPP dans la prise en charge d'un œsophage de Barrett ? Dans ces différentes indications, la balance bénéfices/risques sera bien précisée, en soulignant entre autres, nos certitudes et incertitudes concernant les effets indésirables et interactions potentiels des IPP et les éventuelles différences entre les différents médicaments de cette classe.

Nous aborderons aussi deux sujets de préoccupation des praticiens à propos de la bonne utilisation des IPP : leur prescription « gastroduodéale préventive » en cas d'utilisation d'un AINS (sélectif ou non sélectif, acide acétylsalicylique (ASA, aspirine) comprise) et leur déprescription.

Comme les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et le CEM, celle-ci cible surtout la première ligne de soins, les médecins généralistes, mais aussi, au vu du sujet, les médecins d'autres spécialités médicales comme les gastro-entérologues, les rhumatologues, les gériatres, entre autres, afin d'améliorer la collaboration entre tous les prescripteurs des IPP dans les indications abordées, en collaboration également avec les autres soignants.



Certains aspects ne seront donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de ce consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que des publications plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si non publiées au jour de la réunion).



i.1. Méthodologie de la réunion de consensus

La [méthodologie](#) utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé¹) (actuellement : HAS - Haute Autorité de Santé).

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 définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné 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 base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medicine* (EBM). (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#), [résumé](#), [ADDENDUM](#))
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 31 mai 2018. Un [texte de synthèse](#) de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographique et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

¹ 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

i.2. GRADE

Niveaux de preuve

GRADE A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT - Etudes cliniques randomisées) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

GRADE B. Niveau de preuve modéré

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

GRADE C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

Niveaux de recommandation

Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.



i.3. Aperçu des questions

1. Chez un adulte, en cas de dyspepsie sans reflux cliniquement typique, quelle est la balance bénéfices/risques d'un traitement par IPP (bénéfice clinique potentiel) versus autres traitements médicamenteux (anti-H₂, antiacides) et/ou mesures d'hygiène de vie ?
2. Chez un adulte, en cas de dyspepsie avec reflux cliniquement typique (pyrosis et/ou régurgitation), quelle est la balance bénéfices/risques d'un traitement par IPP (bénéfice clinique potentiel) versus autres traitements médicamenteux (anti-H₂, antiacides) et/ou mesures d'hygiène de vie ?
3. Chez un adulte, en cas de dyspepsie avec reflux cliniquement typique et œsophagite documentée (et stadifiée), quelle est la balance bénéfices/risques d'un traitement par IPP (bénéfice clinique potentiel) versus autres traitements médicamenteux (anti-H₂, antiacides) et/ou mesures d'hygiène de vie ?
4. En cas d'œsophage de Barrett, quelle est la balance bénéfices/risques des IPP (bénéfice clinique potentiel) versus absence de traitement médicamenteux, autres traitements médicamenteux (anti-H₂, antiacides), traitement endoscopique ou chirurgical et/ou mesures d'hygiène de vie, en fonction des caractéristiques endoscopiques/histologiques ?
5. Parmi les effets indésirables recensés pour les différents IPP, quels sont ceux qui sont certains ou incertains ? Quelle est leur fréquence ? Existe-t-il des groupes plus à risque ?
6. Quelles sont les interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec les différents IPP ? (Clopidogrel, acide acétylsalicylique (ASA, aspirine), etc..).
7. Faut-il prescrire un IPP en cas de prise d'AINS (sélectif ou non sélectif), y compris l'acide acétylsalicylique (ASA, aspirine) utilisée seule ou en association (avec du clopidogrel par exemple) :
 - de manière systématique (pour tout type de patient)
 - en fonction des caractéristiques du patient
 - pour toute durée et/ou dose de prise (aiguë, intermittente, chronique) ?
8. Comment réduire et stopper un traitement (déprescription) d'IPP ?
9. Existe-t-il des différences cliniquement pertinentes entre les différents IPP à dose équivalente (à préciser) ?



i.4. Définitions

i.4.1. Définitions générales

A la demande

Le traitement à la demande implique de débiter un traitement en cas de problèmes et d'y mettre fin lorsque le contrôle des symptômes est effectif. (Vers Sculier J.P. <http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2164>)

Déprescription

Une abstention de prescription, appelée déprescription (sans définition consensuelle universelle de ce terme), est recherchée afin de diminuer le risque iatrogénique lié à cette polymédication plus particulièrement encore quand elle est inappropriée (P. Chevalier <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/2099>)

Efficacité théorique, Efficacité réelle/Efficacité clinique ou pratique, Efficience

Efficacité (en général)

La qualité traduisant l'aptitude qu'a une intervention à produire les effets que l'on attend. (Dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al. ; 1996)

Efficacité théorique

Le concept « **efficacité théorique** » (« **efficacy** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.

Efficacité réelle / Efficacité clinique ou pratique

Le concept « **efficacité réelle** » (« **effectiveness** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L'« efficacité réelle » d'une intervention est en général inférieure à l'« efficacité théorique » en raison de facteurs divers et notamment d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient. Le terme « utilité » est parfois utilisé pour désigner cette efficacité dans la réalité de la pratique.

Efficience

Une évaluation économique consiste en une analyse d'au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l'« **efficience** » d'une intervention en comparant les coûts avec l'efficacité réelle. L'efficience est donc le rapport entre les coûts et l'effet sur la santé dans la pratique clinique normale.

Une règle générale veut qu'une intervention à évaluer soit comparée à l'alternative actuellement la plus efficace, faute de quoi, on augmenterait l'efficacité de l'intervention à évaluer de manière trompeuse.

Evidence based medicine

Définition de Evidence Based Medicine (EBM) : "le dispensateur de soin affine ses connaissances et sa pratique clinique aux moyens d'éléments probants (evidence) et tient compte des besoins et des choix individuels du patient." (Sackett 1996)

Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'incidence cumulée (synonyme : le risque) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux malades au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

Prévalence

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées. Pour les faibles prévalences (<5%) en situation non épidémique, on peut estimer la prévalence par l'équation : $P = I \times D_m$, soit prévalence égale l'incidence multipliée par la durée moyenne de la maladie.

i.4.2. Définitions spécifiques

Barrett

L'endobrachyœsophage ou œsophage de Barrett (EBO) est défini comme étant le remplacement d'un épithélium malpighien habituel retrouvé dans l'œsophage distal par un épithélium intestinal de type spécialisé, processus répondant au terme de métaplasie. (Deprez 2018)

Dyspepsie

Le jury souligne la problématique liée à cette définition évoquée dans l'étude de la littérature : Cf. i.6.1.2.

Deux guides de pratique clinique (GPC) formulent des recommandations pour le traitement de la dyspepsie (NICE GORD 2014 et ACG/CAG DYSPEPSIA 2017).

Les deux font une différence entre la dyspepsie non investiguée et la dyspepsie fonctionnelle.

En plus le jury remarque que l'entité « dyspepsie fonctionnelle » est une entité clinique précise, définie selon les critères dits « Rome IV », et suppose notamment la négativité d'un examen endoscopique, alors que la dyspepsie non-investiguée ne définit qu'un symptôme.

Les critères ROME IV, qui ont été cités par les experts au cours de la réunion de consensus, définissent la dyspepsie comme :

≥1 des critères suivants

- Pendant 3 mois au préalable avec apparition des symptômes ≥ 6 mois auparavant.
- Plénitude postprandiale gênante
- Satiété précoce et gênante
- Douleur épigastrique gênante
- Brûlures épigastriques gênantes

Et :

- Aucune preuve de pathologie organique, systémique, métabolique ou structurale pouvant expliquer les symptômes.
- Y compris sur l'endoscopie supérieure.

OEsophagite par reflux (réunion de consensus du 15 mai 2003)

Classification du reflux gastro-œsophagien sur la base des résultats endoscopiques

La "Los Angeles Classification" est la classification la plus utilisée pour l'œsophagite dans la littérature. Il est également recommandé de l'appliquer dans la pratique.

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) n'ont été constatées que dans 5 à 15% des cas.

La muqueuse de Barrett n'est décelée que chez 10% des patients.

i.5. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).

i.6. Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique

L'étude de la littérature se trouve sur le site web de l'INAMI : [version complète \(anglais\)](#), [résumé](#), [ADDENDUM](#)

i.6.1. Remarques générales

i.6.1.1. Définitions

Les deux premières questions du jury font une différence entre la dyspepsie sans symptômes de reflux typiques et la dyspepsie avec symptômes de reflux typiques, tels que le pyrosis et la régurgitation.

Dans les études comme dans la pratique, cette distinction n'est pas toujours évidente, car les symptômes se recoupent souvent et les patients sont classifiés de façons différentes.

i.6.1.2. Dyspepsie

La définition de la dyspepsie n'est pas universelle et a changé au fil du temps. Au départ la dyspepsie était définie comme n'importe quel symptôme imputable aux voies digestives supérieures, mais la définition est devenue plus spécifique ces dernières années afin d'exclure les symptômes typiques du reflux (Moayyedi 2017).

Les études incluses dans l'étude de la littérature emploient différentes définitions de la dyspepsie, qui comprennent parfois les patients avec pyrosis. Il n'était pas possible d'analyser séparément la dyspepsie chez les patients sans symptômes de reflux typiques. Le chapitre "dyspepsie" de ce document rapportera donc des études qui incluent des patients atteints de dyspepsie selon différentes définitions.

Il est également important de noter la différence entre la dyspepsie comme symptôme et la dyspepsie fonctionnelle (functional dyspepsia en anglais). La dyspepsie fonctionnelle est diagnostiquée par exclusion, une fois que tous les symptômes ont été examinés et qu'il n'y a pas de preuves d'une maladie organique qui expliquerait ces symptômes.

i.6.1.3. Reflux, reflux gastro-œsophagien (RGO) et œsophagite

Il n'y a pas que la dyspepsie qui soit difficile à diagnostiquer précisément. Dans les chapitres « reflux » et « œsophagite », des groupes de patients distincts sont étudiés, et ils sont différents pour chaque étude.

Le chapitre « RGO » se penche sur des patients avec des symptômes de reflux typiques mais non investigués, ainsi que sur des patients avec symptômes de reflux et avec un diagnostic formel (la plupart du temps via endoscopie des voies gastro-intestinales supérieures). Ce dernier groupe peut encore être divisé en patients avec endoscopie normale (pathologie de reflux non-érosive ou NERD en

anglais) et patients avec des lésions érosives (œsophagite érosive). Toutes ces nuances tombent sous le terme « RGO ».

Le chapitre « œsophagite » ne contient que les études qui se sont focalisées sur les patients avec reflux œsophagien érosif.

i.6.1.4. Population

Certaines études ont une phase de pré-inclusion de plusieurs semaines voire de plusieurs mois. Les patients qui ne répondent pas ou seulement partiellement à un IPP pourraient avoir été exclus avant randomisation. Les groupes de patients ont donc été sélectionnés de façon à inclure des patients avec une réponse maximale aux IPP. Cela peut diminuer l'applicabilité des résultats pour une population dans des conditions réelles.

Les comorbidités sérieuses et problèmes gastro-intestinaux préalables sont souvent une cause d'exclusion. Les patients dans les études sont en général en meilleure santé que les patients présentant les mêmes symptômes dans la population réelle.

Beaucoup de patients âgés prennent des IPP de façon chronique. Les personnes âgées sont généralement exclues des études sur la dyspepsie fonctionnelle et le RGO. La plupart des études incluent des patients âgés de 18 à 70 ans, avec un âge moyen de 45 à 50 ans. Par contre, les personnes âgées sont bien représentées dans les études sur la gastroprotection et dans les études de cohorte étudiant des critères de jugement de sécurité.

i.6.1.5. Comparaisons

Une des questions au jury porte sur l'existence de différences importantes entre IPP à dose équivalente. L'équivalence des doses n'est pas définissable d'emblée.

Les dosages recommandés dans les guides de pratiques, ceux employés dans les études comparant deux IPP, et le potentiel d'augmentation du pH gastrique (tel que défini par Kirchheiner 2009) ne se correspondent pas entièrement.

Tableau 1. Potentiels relatifs d'augmentation du pH gastrique de différents IPP, d'après Kirchheiner 2009 et les doses standards recommandées de différents IPP pour le RGO, d'après le GPC NICE 2014

IPP	Puissance relative (par rapport à l'oméprazole)	Dose standard
Pantoprazole	0,23	40 mg une fois par jour
Lansoprazole	0,90	30 mg une fois par jour
Oméprazole	1,00	20 mg une fois par jour
Esoméprazole	1,60	20 mg une fois par jour
Rabéprazole	1,82	20 mg une fois par jour

Par exemple, l'ésoméprazole a un potentiel d'augmentation du pH gastrique relatif de 1.6 comparé à l'oméprazole. On pourrait donc s'attendre à ce que l'ésoméprazole, à dose inférieure, soit aussi puissant que l'oméprazole. Cependant dans le guide de pratique NICE 2014, une dose de 20 mg d'ésoméprazole est considérée comme équivalente à une dose de 20 mg d'oméprazole. Dans certaines études, une dose de 40 mg/jour d'ésoméprazole est considérée comme équivalente à 20 mg d'oméprazole par jour, ce qui donne un avantage à l'ésoméprazole dans cette étude.

i.6.1.6. Critères de jugement

Nombre de RCTs ne rapportent qu'une valeur p, sans estimations ponctuelles ou intervalles de confiance, ce qui rend la pertinence clinique difficile à apprécier.

La dyspepsie et les symptômes de reflux sont des plaintes qui ne peuvent pas être mesurées objectivement. Il y a beaucoup de façons d'enregistrer et de rapporter la présence et la sévérité des symptômes et il n'est pas simple de les comparer. Il y a de multiples échelles de symptômes disponibles mais de nouveau, la façon adéquate de les comparer n'est pas claire. Parfois des sous-échelles sont rapportées mais on ne sait pas toujours si elles sont validées.

La manière dont les méta-analyses ont sommé les résultats des différents critères de jugement n'est pas spécifiée.

Beaucoup d'études n'ont pas rapporté les effets indésirables ou ne les ont pas rapportés de façon adéquate.

i.6.1.7. Problèmes avec le design des études

Presque toutes les études sont financées par l'industrie. Surtout dans les comparaisons de molécules entre elles, cela peut entraîner un biais.

La durée des études est souvent relativement courte, une durée de 4 à 8 semaines est assez courante. Ce n'est pas nécessairement une erreur de l'étude car il est prévu que beaucoup d'interventions soient limitées dans le temps. Cependant beaucoup de patients en conditions réelles prennent des IPP pour des périodes bien plus longues. Il n'est pas clair si le bénéfice des IPP sur les symptômes persiste sur le long terme.

i.6.2. Remarques sur certains chapitres spécifiques

i.6.2.1. Guides de pratique clinique (GPC)

Les GPC sur la dyspepsie et la dyspepsie fonctionnelle recommandent de tester la présence d'un *Helicobacter pylori* et, si la bactérie est présente, de passer par une thérapie d'éradication après les changements de style de vie. Le sujet de l'*H. pylori* ne fait pas partie des questions posées au jury, nous n'avons donc pas recherché d'études évaluant la place de l'éradication du *H. pylori* dans le cadre de la dyspepsie. Sa détection et son éradication sont un pilier des GPC et de la pratique clinique de beaucoup de médecins, et son absence dans la présente revue peut donc constituer une limite. Pour plus d'informations sur le rôle du test *H. pylori* et de l'éradication dans la dyspepsie, veuillez vous référer aux GPC.

En cas de symptômes de dyspepsie résistants au traitement par IPP, le guide de pratique ACG/CAG DYSPEPSIA 2017 recommande entre autres d'essayer un traitement avec un antidépresseur tricyclique, ou, si le traitement médicamenteux échoue, un traitement psychologique. Le groupe bibliographique n'a pas effectué de recherche sur la place des antidépresseurs tricycliques ou sur l'effet du traitement psychologique dans la dyspepsie (fonctionnelle).

i.6.2.2. Dyspepsie

La méta-analyse Cochrane de Pinto-Sanchez 2017 (Pinto-Sanchez 2017), qui comparait des IPP à un placebo, aux anti-H₂ et aux prokinétiques n'incluait que des patients avec une dyspepsie fonctionnelle.

Les participants de la RCT de Van Marrewijk 2009 (van Marrewijk 2009), étude où un traitement d'intensité croissante (step-up) était comparé à un traitement avec réduction progressive (step-down), étaient principalement des patients qui s'étaient présentés en première ligne de soin avec une apparition nouvelle de symptômes de dyspepsie. Aucun d'entre eux n'avait été formellement diagnostiqué par endoscopie.

Il s'agit donc de deux groupes de patients distincts, souci déjà mentionné plus haut.

Le Comité de Lecture a émis des réserves sur la surconsommation d'IPP, en particulier en cas de dyspepsie et de dyspepsie fonctionnelle. Le rôle des IPP devrait être mieux étudié dans la dyspepsie (fonctionnelle) au vu des larges effets placebo ainsi que du manque de certitude que la dyspepsie est causée par une surproduction d'acide.

i.6.2.3. Reflux

Dans ce chapitre, une méta-analyse somme des groupes de patients mixtes. Certaines études incluent des patients avec des symptômes de reflux non investigués, certaines études des patients avec un RGO non-érosif et d'autres des patients avec un RGO érosif.

i.6.2.4. Œsophagite

En cas d'œsophagite suite au RGO, il est important de faire la différence entre la thérapie nécessaire pour guérir l'œsophagite à proprement parler et la thérapie de maintenance (jusqu'à 12 mois dans les études).

i.6.2.5. Barrett

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé de RCTs comparant des IPP à un placebo pour l'œsophage de Barrett. Cela rend le rôle des IPP dans la prévention de la progression vers un cancer de l'œsophage difficile à évaluer.

i.6.2.6. Déprescription

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé d'études sur le sevrage par paliers avant l'arrêt des IPP qui correspondaient à nos critères d'inclusion.

i.6.2.7. Gastroprotection

La méta-analyse qui analyse la gastroprotection des IPP en cas de traitement par AINS non-sélectifs y inclut l'acide acétylsalicylique. Il y a donc un certain chevauchement des études avec la méta-analyse qui évalue l'acide acétylsalicylique.

Certaines des études incluses ont été menées chez des patients qui prennent une combinaison d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel. Le risque de complications gastro-intestinales et l'effet protecteur de l'IPP peuvent être affectés par un des ou par les deux médicaments.

La plupart des RCTs et toutes les études où les patients recevaient des inhibiteurs COX2 spécifiques incluait des patients à haut risque de complications gastro-intestinales (par exemple des patients avec un antécédent d'ulcère peptique). Il n'est pas possible d'extrapoler les résultats de ces études chez toutes les personnes prenant des AINS, de l'acide acétylsalicylique ou du clopidogrel.

Comme beaucoup d'études incluait des patients en prévention secondaire cardiovasculaire médicamenteuse, l'âge moyen et la limite supérieure de l'âge des participants dans ces études sont plus élevés que dans celles sur la dyspepsie ou le RGO.

i.6.2.8. Effets indésirables

Une sélection des effets indésirables possibles a été effectuée dans la revue. Il existe cependant une suspicion sur le rôle que les IPP pourraient jouer dans la survenue de certains autres effets indésirables, comme les déficiences en micronutriments (fer, vitamine B12, avec anémie possible à la clé), la péritonite bactérienne spontanée, la rhabdomyolyse, etc (Vaezi 2017). Il n'existe momentanément pas suffisamment de preuves pour beaucoup de ces effets indésirables.

Il est difficile de formuler des conclusions sur les effets indésirables sur base de RCTs, car ce type d'études est en général conçu de façon à minimiser les effets indésirables.

De même, certains effets indésirables sont rares. Plus ils sont rares, plus les études doivent être longues et les groupes importants pour pouvoir identifier une différence entre un groupe actif et un groupe placebo.

Afin d'évaluer ces effets indésirables rares, nous avons inclus des études observationnelles (de cohorte). Une étude observationnelle ne peut pas prouver de lien de cause à effet, elle peut simplement établir un lien d'association entre le traitement et un critère de jugement spécifique. La qualité de l'évidence GRADE pour ces études est LOW (bas) par défaut, mais elle peut être améliorée ou au contraire diminuée d'après certains critères.

Les résultats des études observationnelles sont très sensibles aux biais cachés. Les résultats sont en général ajustés en fonction des facteurs de confusion, mais tous ne sont pas connus ou mesurés.

Les critères de Bradford-Hill (Hill 1965) peuvent être employés pour évaluer la probabilité qu'une association soit causale. L'information est cependant incomplète ou n'a pas été rapportée dans les études pour beaucoup de ces critères. De plus, la validité et la faisabilité de certains des critères de Hill sont sujettes à débat (Ioannidis 2016).

Tableau 2. Critères Bradford-Hill pour la causalité

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Strength of association2. Consistency3. Specificity4. Temporality5. Biological gradient6. Plausibility7. Coherence8. Experiment9. Analogy |
|--|

i.6.3. Explication de certains problèmes méthodologiques

i.6.3.1. Statistiquement significatif versus cliniquement pertinent

Une étude peut montrer la non-infériorité ou la supériorité d'un certain médicament, comparé à un autre traitement. En général une estimation ponctuelle et un intervalle de confiance sont donnés. L'intervalle de confiance permet d'estimer la précision ou l'imprécision de l'estimation et de la fourchette dans laquelle l'effet véritable se trouve probablement (Guyatt 2011). Il est important de se rendre compte que le véritable effet peut se trouver n'importe où dans cet intervalle de confiance. Le score GRADE reflète à quel point nous sommes confiants que cette estimation reflète l'effet véritable et c'est de cette façon que les résultats sont rapportés dans ce document.

La pertinence clinique d'une différence donnée dans une étude (l'effet se traduira par un effet perceptible pour le patient) est une autre affaire. Certains auteurs ont tenté de proposer des seuils pour la pertinence clinique. L'estimation ponctuelle et l'intervalle de confiance (limite supérieure et inférieure) sont ensuite comparés à ce seuil. Pour les critères de jugements forts, une réduction de risque relative de 25% est en général proposée. Ce sera la tâche du jury de considérer les résultats des études quant à leur pertinence clinique.

i.6.3.2. Méta-analyses

Nous rapportons beaucoup de méta-analyses. Bien qu'une méta-analyse permette une estimation ponctuelle plus robuste qu'une RCT individuelle, il faut rester prudent quand on en interprète les résultats. Les résultats d'études cliniquement hétérogènes sont souvent sommés. On somme parfois des RCTs qui emploient différents critères diagnostiques (par ex. reflux confirmé par endoscopie versus reflux non-investigué), différentes définitions des critères de jugement (par ex. « amélioration des symptômes »), qui incluent des populations différentes, ainsi que des RCTs de qualité méthodologique variée. Il est difficile de généraliser ces résultats sommés pour l'entièreté de la population.

i.7. Chiffres sur le remboursement des IPP

(Van de Castele 2017)

Presque toutes les données des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) présentées dans le présent rapport proviennent de la base de données Pharmanet, à l'exception de celles qui sont indiquées autrement. La base de données Pharmanet contient les données des spécialités pharmaceutiques remboursées en officine publique. Le montant annuel des IPP utilisés à l'hôpital s'élève à 1,4 millions €. Il n'est pas repris dans les calculs en officine publique.

La base de données Pharmanet est anonymisée. Lorsque des nombres de patients sont fournis, il s'agit de patients uniques (anonymisés). Il s'agit de patients qui, au cours d'une année calendrier, ont reçu au moins 1 conditionnement en officine publique dans le pays. Il n'y a pas de doubles comptages du nombre de patients.

i.7.1. Utilisation des IPP dans et en dehors de l'assurance-maladie

Dans cette partie, l'utilisation des IPP remboursés (via Pharmanet) et non-remboursés est donnée. Pour les données hors assurance-maladie, la source IMS des officines publiques du pays a été consultée. L'année de référence était 2017.

Les chiffres concernent différentes classes d'antiulcéreux et d'antiacides. Pour les IPP remboursés, le chiffre d'affaire a été utilisé. Il est constitué du montant payé par l'INAMI et des quotes-parts payées par les patients. Parmi les IPP non-remboursés, on trouve entre autres les IPP dits 'over-the-counter'.

Tableau 3.

Code ATC ²	Classe de médicaments	Hors assurance-maladie		Dans l'assurance-maladie	
		Chiffres d'affaires (millions €)	Nombre de conditionnements	Chiffres d'affaires (millions €)	Nombre de conditionnements
A02A	Antiacides	9,7	995.289	-	-
A02BA	Anti-H ₂	1,0	118.335	5,8	551.253
A02BB	Prostaglandines	0,1	2.092	0,0	5
A02BC	Inhibiteurs de la pompe à protons	5,6	537.682	138,1	5.376.254
A02BD	Associations pour l'éradication d' <i>Helicobacter Pylori</i>	0,2	2.713	-	-
total		16,6	1.656.131	143,9	5.927.512

Il existe une consommation non négligeable des IPP en dehors de l'assurance-maladie. Cette consommation « over-the-counter » est de l'ordre de 1/25 en coût et de 1/10 en volume, par rapport au volume des IPP dans l'assurance-maladie.

² ATC Anatomical Therapeutic Chemical. Ceci est le nom d'une classification de médicaments selon l'Organisation Mondiale de la Santé.

i.7.2. Nombres de patients avec un IPP

Le Tableau suivant reprend les nombres de patients avec un IPP, ainsi que le volume de consommation exprimé en doses journalières ou DDD (Defined Daily Dose) selon l'OMS³, et les dépenses INAMI.

Tableau 4.

Année IPP	Nombre de patients (n)	Volume (million de doses journalières)	Coût INAMI (millions €)
2004	Non compté	142	134
2005	900.530	143	120
2006	781.539	133	106
2007	893.462	161	112
2008	1.079.033	210	134
2009	1.220.188	246	128
2010	1.355.041	270	110
2011	1.509.517	293	109
2012	1.610.833	315	100
2013	1.699.792	335	92
2014	1.798.542	355	94
2015	1.898.046	379	98
2016	1.993.652	418	106
2017	Nombre incomplet	Nombre incomplet	Nombre incomplet

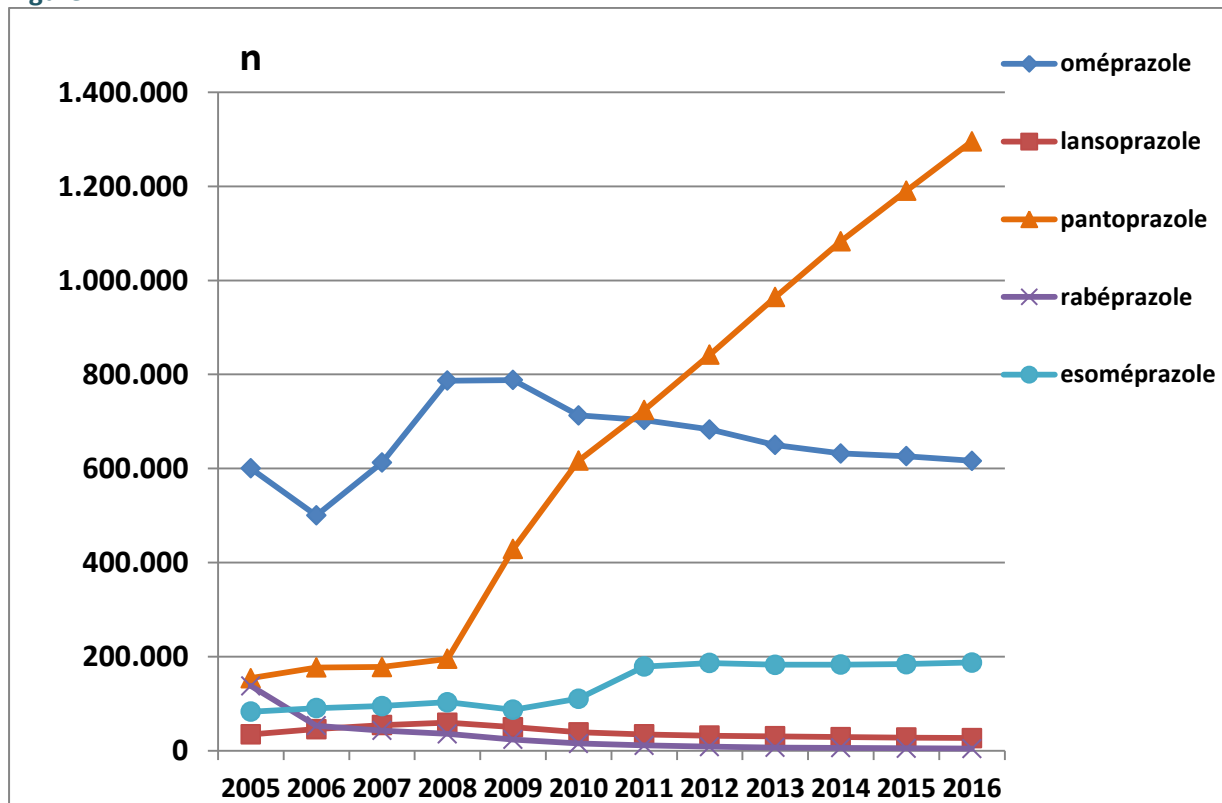
Au cours du temps, le nombre de patients sous IPP a progressivement doublé, pour arriver aujourd'hui à 20 % de la population belge. La consommation telle qu'exprimée en doses journalières a triplé dans la même période. Ces dernières années, toutes les molécules sont devenues remboursables sans attestation Bf. Ceci explique l'augmentation importante du volume des IPP vendus.

Les coûts pour les IPP n'ont pas augmenté en conséquence depuis 2004. Au contraire, suite à des baisses de prix répétitives et à une consommation poussée des génériques, la facture des coûts des IPP a pu être maintenue en-dessous de 100 millions € par an. La dernière réforme du remboursement des IPP (1.4.2017) a été initiée à cause d'une augmentation des coûts annuels au-delà de 100 millions € par an. Cette dernière réforme a consisté en une suppression du remboursement des IPP à dosages très élevés et/ou en très grands conditionnements.

³ L'OMS a déterminé la dose journalière en tant qu'unité de calcul de volume: pour oméprazole 20 mg; pantoprazole 40 mg; lansoprazole 30 mg; rabeprazole 20 mg; ésoméprazole 30 mg. Les unités de calcul ainsi établies permettent de calculer des volumes de consommation indépendamment de la taille du conditionnement ou du dosage ou du prix. Elles permettent une comparaison internationale.

L'évolution du nombre de patients par molécule IPP les dernières années est la suivante :

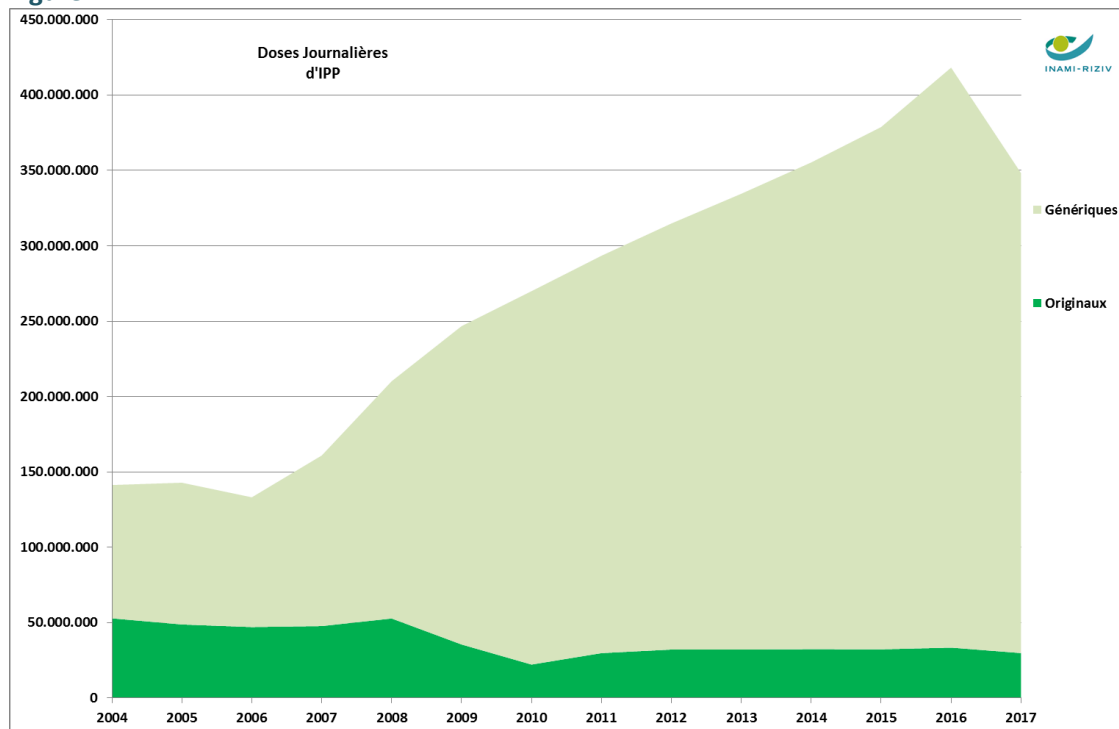
Figure 1.



Entre 2000 et 2010, l'oméprazole était la molécule la plus utilisée en Belgique, en nombres de patients. L'année 2011 était une année de changement d'ordre. Depuis lors le pantoprazole est la molécule la plus utilisée.

L'utilisation croissante de génériques d'IPP est donnée dans le graphique ci-dessous :

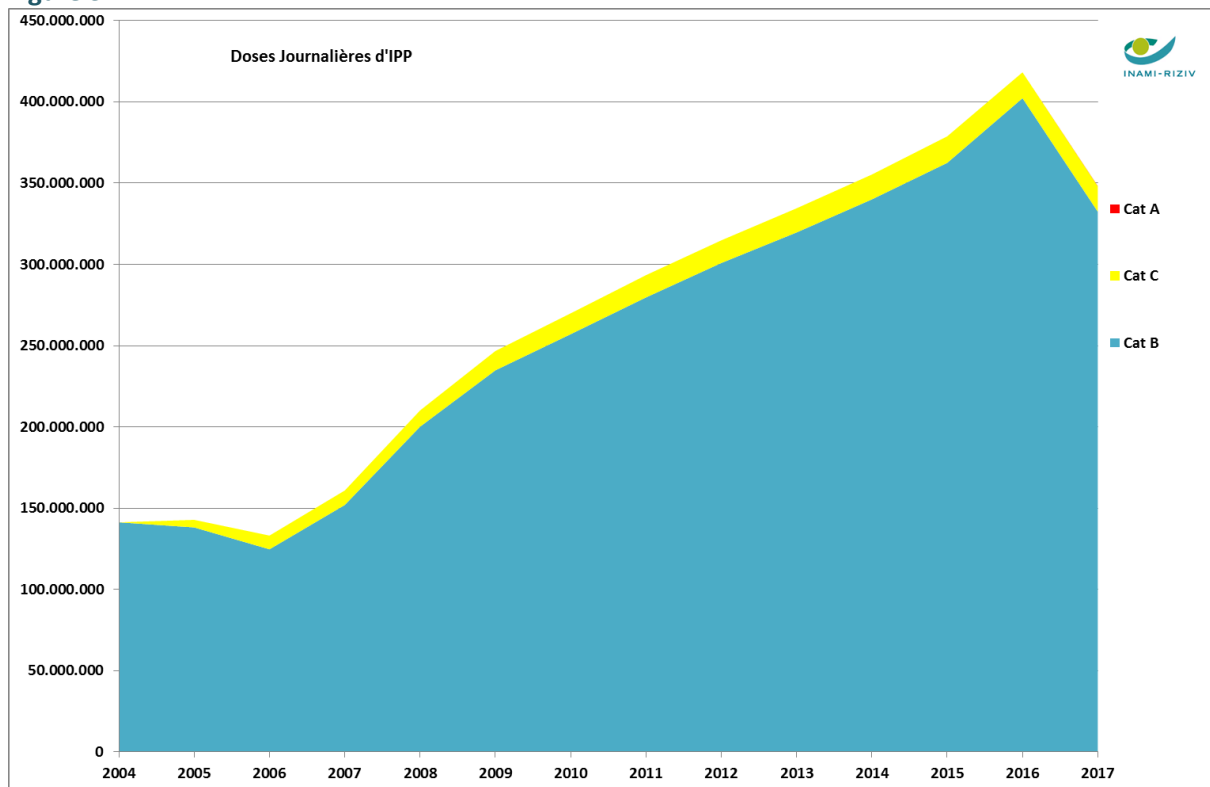
Figure 2.



i.7.3. IPP remboursables en catégorie A – catégorie B – catégorie C

Le graphique suivant nous montre que les IPP remboursés en catégorie B sont les plus utilisés. Les petites boîtes et les petits dosages d'IPP, remboursables en catégorie C, sont une minorité. On observe que l'utilisation en catégorie A depuis le 1.4.2017, mentionnée plus loin dans le texte sous le § i.7.6, reste très limitée jusqu'à présent.

Figure 3.



i.7.4. Utilisation à courte durée et à longue durée d'un IPP

La répartition du nombre de patients selon la durée de traitement d'un IPP a été effectuée d'une façon plutôt arbitraire. Les tranches choisies pour une année calendrier sont les suivantes : <100 doses journalières; entre 100 et 199 doses journalières; entre 200 et 365 doses journalières; plus de 365 doses journalières. Dans le dernier groupe se retrouvent sans aucun doute les patients qui prennent des IPP à haute dose tout au long de l'année.

Il est clair que les patients qui initient leur traitement d'IPP à la fin de l'année calendrier se retrouvent dans la première tranche. De même pour les patients qui prennent un IPP de façon continue mais l'arrêtent en début de l'année (ou décèdent). Une autre distinction est faite entre les patients de moins de 65 ans et ceux qui ont 65 ans ou plus. L'année de référence est 2017.



Tableau 5.

Molécules & doses journalières par an	< 65 ans (n)				≥ 65 ans (n)			
	<100	100-199	200-365	>365	<100	100-199	200-365	>365
oméprazole	189.086	72.735	59.710	61.432	49.419	38.081	63.238	73.058
lansoprazole	4.851	2.573	2.857	2.399	3.360	3.158	3.533	2.807
pantoprazole	398.913	168.523	143.840	51.781	157.203	149.715	169.895	56.130
rabéprazole	1.223	421	136	18	919	862	199	25
ésoméprazole	51.185	27.995	23.699	9.943	21.029	21.287	23.832	9.055
Au moins 1 IPP	572.707	254.758	230.277	132.643	194.509	196.344	258.853	147.785

Remarque sur le terme 'Au moins 1 IPP' dans le tableau ci-dessus. Lorsqu'un patient a pris au cours de 2017 un traitement par oméprazole et puis du pantoprazole, il est pris dans 'Au moins 1 IPP' comme un seul patient et non comme 2 patients.

Des centaines de milliers de patients prennent des IPP d'une façon continue toute l'année. Ce phénomène est observé surtout chez les personnes les plus âgées.

i.7.5. Co-médications

Pour des raisons de brièveté, le choix de la co-médication se limite aux médicaments suivants: les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) et les salicylates à faible dosage en prévention cardiovasculaire (SAL). Une consommation minimale de 100 doses journalières par an a été choisie pour identifier les patients concernés. L'année de référence est 2017.

Tableau 6.

Tranches d'âge de patients sous AINS	Nombres de patients avec ≥ 100 doses journalières d'AINS par an	Nombres de ceux prenant ≥ 100 doses journalières d'IPP par an	Exprimés en %
< 65 ans	170.239	50.623	30 %
≥ 65 ans	104.981	40.794	39 %

Chez les patients âgés qui prennent un AINS, il y en a peu qui prennent un IPP dans la prévention du risque d'ulcère ou d'ulcération. Leur nombre s'élève à 39%. Ce pourcentage n'est pas vraiment différent du pourcentage de 30% du groupe des patients moins âgés.

Tableau 7.

Tranches d'âge de patients sous SAL	Nombres de patients avec ≥ 100 doses journalières de SAL par an	Nombres de ceux prenant ≥ 100 doses journalières d'IPP par an	Exprimés en %
< 65 ans	286.741	76.236	27 %
≥ 65 ans	673.945	217.150	32 %

En cas d'utilisation de SAL en prévention cardiovasculaire, la prise conjointe d'un IPP était de 32% chez les patients plus âgés. Ce pourcentage s'approche des 27% observés chez les patients moins âgés.

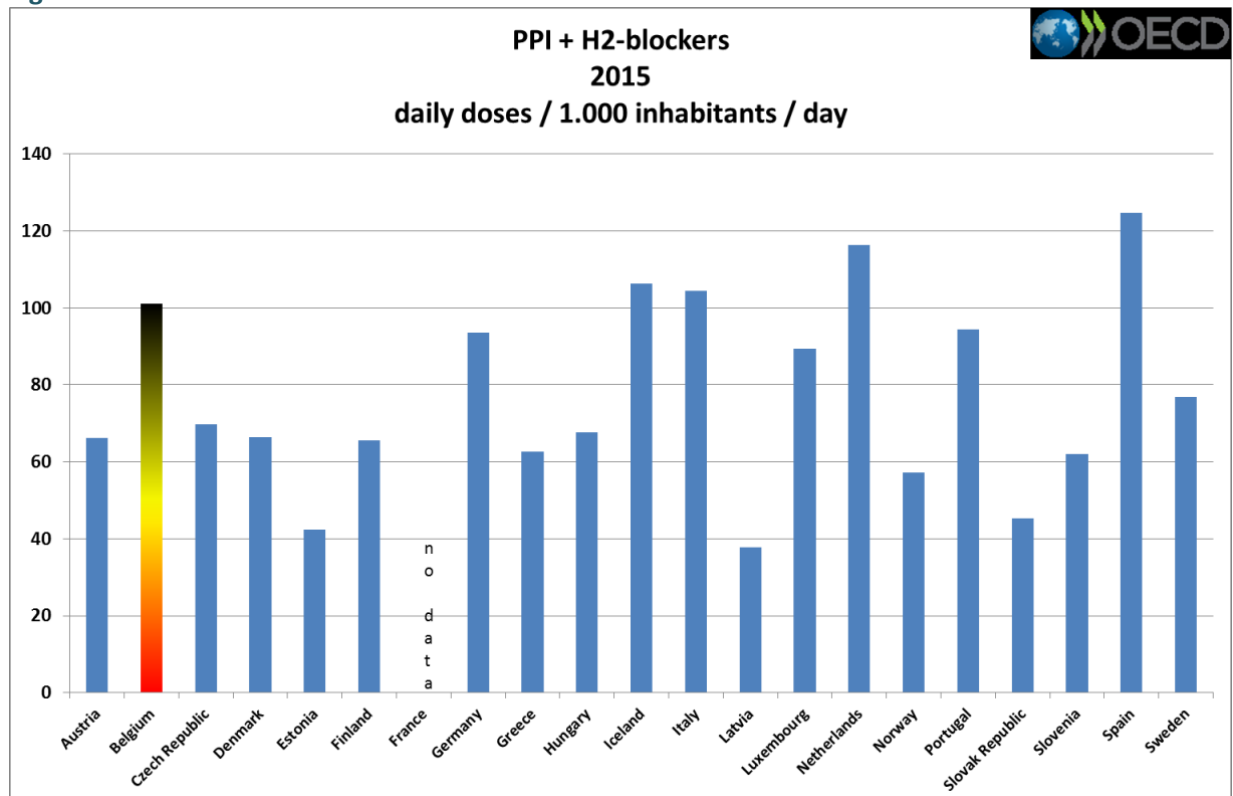
i.7.6. La dernière réforme du remboursement des IPP du 1 avril 2017

- Depuis le 1.4.2017, des IPP sont remboursés en catégorie A, ce qui signifie sans quote-part pour le patient. Les patients qui en bénéficient sont ceux ayant un syndrome de Zollinger-Ellison et ceux qui ont subi une ablation de la muqueuse gastro-œsophagienne pour une maladie de Barrett. Sur base des premières estimations, le nombre de patients concernés serait de 1.000 en 2017.
- Depuis cette date, les conditionnements d'IPP de grande taille et/ou de grand dosage ne sont plus remboursés. En se basant sur une hausse des ventes avant le 1.4.2017, il paraît probable que des patients aient fait des réserves d'IPP. Depuis lors, selon les premières estimations, la consommation des IPP a diminué de 12% en termes de doses journalières, par rapport à la même période l'année précédente. Ceci nécessite une confirmation.

i.7.7. OCDE

Pour répondre à la question de la consommation belge des IPP par rapport aux pays européens, les statistiques de l'OCDE (en français OCDE⁴) donnent la réponse suivante. L'année de référence pour la comparaison internationale est 2015.

Figure 4.



La comparaison se fait sur base de la consommation des IPP et des anti-H₂ exprimés en doses journalières, par 1.000 habitants du pays. La Belgique présente une consommation plus élevée par rapport aux autres pays comme l'Allemagne et l'Autriche. Les pays qui ont une utilisation plus

⁴ Organisation de Coopération et de Développement Economique



importante que la Belgique, sont par ordre croissant : l'Italie, l'Islande, les Pays-Bas et le pays en tête de la consommation, l'Espagne.

i.7.8. En conclusion

La consommation des IPP en Belgique est importante. Elle a augmenté ces dernières années. Une politique continue de contrôle des prix des IPP a freiné l'augmentation de la facture pour la collectivité.



Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 31 mai 2018, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

1. Chez un adulte, en cas de dyspepsie sans reflux cliniquement typique, quelle est la balance bénéfices/risques d'un traitement par IPP (bénéfice clinique potentiel) versus autres traitements médicamenteux (anti-H₂, antiacides) et/ou mesures d'hygiène de vie ?

1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Deux GPC formulent des recommandations pour le traitement de la dyspepsie (NICE GORD 2014 et ACG/CAG DYSPEPSIA 2017).

Les deux font une différence entre la dyspepsie non investiguée et la dyspepsie fonctionnelle.

Remarque du jury : l'entité « dyspepsie fonctionnelle » est une entité clinique précise, définie selon les critères dits « Rome IV », et suppose notamment la négativité d'un examen endoscopique, alors que la dyspepsie non-investiguée ne définit qu'un symptôme.

Dyspepsie non investiguée:

NICE GORD 2014 recommande de conseiller le patient sur des changements de style de vie, notamment:

- Une alimentation saine
- Perdre du poids
- Arrêter de fumer
- éviter les facteurs déclencheurs
- élever la tête de lit
- prendre le repas principal de la journée longtemps avant de se coucher

Les deux recommandent l'approche "test et traitement" pour l'*Helicobacter pylori*.



Les deux recommandent un traitement empirique avec un IPP:

- ACG/CAG: si les tests H. pylori sont négatifs ou si l'éradication n'améliore pas les symptômes
- NICE recommande un traitement empirique d'IPP à pleine dose pendant 4 semaines, avec ou sans test pour détecter l'Helicobacter.

Si les symptômes sont récurrents, NICE GORD 2014 recommande de diminuer l'IPP à la dose effective la plus basse possible ou d'utiliser une stratégie à la demande.

Si les symptômes sont résistants au traitement par IPP, les guides de pratique recommandent des stratégies divergentes:

- NICE GORD 2014 recommande de tenter un traitement par anti-H₂.
- ACG/CAG DYSPEPSIA 2017 recommande d'essayer soit un antidépresseur tricyclique, soit un prokinétique, et si ces traitements échouent, de proposer un soutien psychologique.

Dyspepsie fonctionnelle:

NICE GORD 2014 recommande de conseiller le patient sur des changements de style de vie, notamment:

- Une alimentation saine
- Perdre du poids
- Arrêter de fumer
- éviter les facteurs déclencheurs
- élever la tête de lit
- Prendre le repas principal de la journée longtemps avant de se coucher

Les deux GPC recommandent de tester la présence d'Helicobacter pylori, et de l'éradiquer si celui-ci est présent.

Si l'éradication de H. pylori n'a pas été fructueuse, ou s'il n'y avait pas d'H. pylori :

- NICE GORD 2014 recommande de proposer soit un IPP à faible dose, soit un anti-H₂ pendant 4 semaines.
- ACG/CAG recommande un traitement par IPP.

Si les symptômes persistent ou réapparaissent :

- NICE GORD 2014 recommande un IPP ou un anti-H₂ à la dose effective la plus basse possible ou une prise à la demande. NICE GORD 2014 suggère également qu'il peut être approprié de retourner à un auto-traitement à base d'antiacides ou d'alginates.

Si les symptômes ne s'améliorent pas avec une thérapie par IPP :

- ACG/CAG DYSPEPSIA 2017 recommande de proposer un antidépresseur tricyclique. Si cela n'améliore pas la situation, des prokinétiques peuvent être proposés. Si aucune thérapie médicale n'apporte de soulagement, une aide psychologique peut être proposée.

ACG/CAG DYSPEPSIA 2017 n'a pas mentionné de durée pour les traitements.



1.1.2. Que disent les études ?

1.1.2.1. IPP versus placebo

PPI vs placebo in dyspepsia

Bibliography: Cochrane Pinto-Sanchez 2017, including Blum 2000, Bolling-Sternevald 2002, Catapani 2015, Farup 1999, Fletcher 2011, Gerson 2005, Hengels 1998, Iwakiri 2013, Majewski 2016, Peura 2004, Suzuki 2013, Talley 1998, Talley 2007, Tominaga 2010, Van Zanten 2006, Wong 2002

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché des RCTs comparant un IPP à un placebo chez des patients diagnostiqués comme souffrant d'une dyspepsie fonctionnelle.

18 RCTs ont été trouvées. La durée des RCTs variait de 2 semaines à 6 mois.

Huit des études ne remplissaient pas nos critères d'inclusion (notamment en ce qui concerne la durée et la taille de l'échantillon). La mise en aveugle dans une RCT était peu claire. Dans six études il y avait un risque incertain à élevé de non concordance dans les résultats rapportés. Ces problèmes peuvent entraîner un biais et limitent la confiance du groupe bibliographique dans ces résultats.

Le traitement par IPP a entraîné moins de symptômes globaux de dyspepsie que le traitement placebo.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en qualité de vie entre le traitement par IPP et le placebo.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en effets indésirables entre le traitement par IPP et le placebo.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

1.1.2.2. IPP versus changement de style de vie

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé d'études comparant un traitement par IPP avec des interventions sur le style de vie qui remplissaient les critères d'inclusion du groupe bibliographique.

1.1.2.3. IPP versus antiacides

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé d'études comparant un traitement par IPP avec des antiacides qui remplissaient les critères d'inclusion du groupe bibliographique.

1.1.2.4. IPP versus anti-H₂

PPI vs ANTI H2 in dyspepsia

Bibliography: Cochrane Pinto-Sanchez 2017, including Blum 2000, Dillon 2004

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché des RCTs comparant des IPP aux anti-H₂ chez des patients diagnostiqués comme souffrant d'une dyspepsie fonctionnelle.



2 RCTs ont été trouvées. La durée des RCTs variait de 2 semaines à 8 semaines.

Une des études avait une durée très courte (2 semaines). Il n'y avait que très peu d'informations concernant l'autre étude car il n'y avait que l'*abstract* de disponible. Ces problèmes peuvent entraîner un biais et limitent la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de symptômes globaux de dyspepsie entre les IPP et les anti-H₂.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes d'effets indésirables entre les IPP et les anti-H₂.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

1.1.2.5. IPP versus prokinétiques

PPI vs prokinetics in dyspepsia

Bibliography: Cochrane Pinto-Sanchez 2017, including Hsu 2011, Jiang 2011, Jung 2016, Kamiya 2017, Li 2003
--

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché des RCTs comparant un IPP à un prokinétique chez des patients diagnostiqués comme souffrant d'une dyspepsie fonctionnelle.

5 RCTs ont été trouvées. La durée des RCTs variait de 2 semaines à 4 semaines.

Trois de ces études étaient de très courte durée (2 semaines). Une étude était en ouvert. Ces problèmes peuvent entraîner un biais et limitent la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

Le traitement par IPP a entraîné moins de symptômes globaux de dyspepsie que le traitement par prokinétiques.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de qualité de vie entre le traitement par IPP et par prokinétiques.

(GRADE A. Le groupe bibliographique a une confiance élevée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes d'effets indésirables entre le traitement par IPP et par prokinétiques.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)



1.2. Que dit l'expert (Kindt 2018) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

1.2.1. Approche thérapeutique

1.2.1.1. Introduction

Malgré la fréquence de la dyspepsie comme symptôme et de la dyspepsie fonctionnelle comme pathologie, il n'existe aucune étude de bonne qualité. La qualité est en effet souvent négativement influencée par le nombre limité de patients inclus, une durée de traitement inférieure à 4 semaines, l'incertitude quant à l'aveugle ou le caractère incomplet des résultats. Par ailleurs, on constate souvent des incohérences dans les résultats entre les différentes études. En outre, les preuves existantes sont dispersées en fonction des modifications des définitions de la dyspepsie fonctionnelle au fil des ans (Rome II, Rome III, autres définitions). Sans compter que le succès du traitement n'est pas évalué de la même manière. Pour la dyspepsie fonctionnelle, la Cochrane Foundation a comparé le traitement par IPP avec un placebo, des anti-H₂ ou des prokinétiques (Pinto-Sanchez 2017).

1.2.1.2. Conseils sur le style de vie

Pour un patient présentant des symptômes bénins, des explications sur la pathologie et une réassurance peuvent suffire, ou encore des conseils d'ordre général sur le style de vie. Curieusement, ce sont les mêmes conseils que ceux qui sont dispensés dans le cas du reflux gastro-œsophagien, ce qui illustre la similitude de symptômes entre les deux pathologies. Aucune étude ne démontre l'efficacité des conseils sur style de vie pour la dyspepsie fonctionnelle.

1.2.1.3. IPP versus placebo

Une méta-analyse regroupant 6.172 patients sans arguments pour le pyrosis provenant de 18 RCTs avec une durée de traitement comprise entre 2 semaines et 6 mois montre un effet positif des IPP par rapport au placebo sur le score global des symptômes de la dyspepsie fonctionnelle (RR 0,88 (0,82 - 0,94)) (Pinto-Sanchez 2017). La qualité des études est cependant faible.

Dans la même méta-analyse, l'effet des IPP par rapport au placebo sur la qualité de vie au cours d'un traitement de 4 semaines a été évalué à l'aide du SF-36 (2 études, 1.177 patients) et le *Psychological general well-being index* (1 étude, 453 patients). Aucune différence sur la qualité de vie n'a toutefois été démontrée entre les patients traités avec des IPP ou un placebo. La qualité des preuves disponibles a été jugée modérée.

6 études analysant les effets indésirables potentiels des IPP versus placebo ont été incluses dans la méta-analyse, pour un total de 2.693 patients et une durée de traitement de 2 à 8 semaines. Aucune différence entre les deux groupes n'a été démontrée. La qualité des preuves a été jugée modérée.

Quant à savoir si les IPP avaient davantage d'effet dans le cas de l'EPS (*epigastric pain syndrome*) versus PDS (*postprandial distress syndrome*) (tel que repris dans la méta-analyse de Pinto-Sanchez), cette question a été analysée dans 2 études. Elles n'ont montré aucune différence entre les deux sous-groupes de dyspepsie fonctionnelle avec un RR de 0,99 (0,76 – 1,28) pour l'EPS et de 0,89 (0,77 – 1,03) pour le PDS.

Malgré les données peu probantes sur l'intérêt des IPP, le GPC NICE GORD 2014 et les GPC ACD/CAG dyspepsia 2017 recommandent toutes deux une brève thérapie de test avec des IPP (pendant 4



semaines d'après la recommandation NICE GORD), tant pour la dyspepsie non investiguée que pour la dyspepsie fonctionnelle. Il n'existe aucune preuve démontrant que les IPP pris à dose plus élevée ou deux fois par jour soient plus efficaces qu'une dose standard.

Lorsqu'on mentionne l'éradication de l'*Helicobacter pylori*, on associe un IPP pendant 7 à 10 jours. Si la dyspepsie s'améliore pendant la thérapie d'éradication, mais qu'elle récidive rapidement après l'arrêt malgré une éradication efficace, l'auteur a observé que la reprise d'un traitement par IPP en monothérapie entraînait souvent un contrôle suffisant des symptômes. La thérapie d'éradication équivaut, en réalité, à une brève thérapie de test. Il n'existe aucune étude ayant étudié cette question.

1.2.1.4. IPP versus anti-H₂

La même méta-analyse de Pinto-Sanchez étudie la supériorité des IPP par rapport aux anti-H₂. Selon 2 RCTs (740 patients au total), on ne constate aucune différence dans les symptômes globaux entre les deux traitements. En revanche, la qualité de ces résultats a à nouveau été jugée faible.

Une méta-analyse de patients présentant une dyspepsie et un pyrosis a malgré tout démontré la supériorité des IPP par rapport aux anti-H₂ (3 études pour un total de 1.267 patients) ou aux antiacides (2 études) (Delaney 2005). Le risque relatif pour les IPP versus antiacides est de 0,64 (0,58 – 0,72). Sur ce point, il convient de souligner que l'effet sur le pyrosis était plus important que sur la douleur épigastrique : RR 0,46 (0,37 – 0,57) versus 0,69 (0,58 – 0,81).

1.2.1.5. IPP versus prokinétiques

Enfin, la méta-analyse de Pinto-Sanchez a aussi comparé les IPP avec les prokinétiques. Des 5 études ayant analysé 1033 patients pendant une durée de traitement de 2 à 4 semaines, il apparaît que les IPP sont plus efficaces que les prokinétiques avec un RR de 0,89 (0,81 – 0,99). Là encore, la qualité des preuves est faible, surtout en raison de la durée de traitement très courte. Les mêmes 5 études n'ont démontré aucune différence dans les effets indésirables entre les deux thérapies. Une étude bien construite portant sur 262 patients ne fait état d'aucune différence en termes de qualité de vie entre les deux traitements.

Il est bon de savoir que selon la revue Cochrane sur le traitement de la dyspepsie fonctionnelle datant de 2006, les prokinétiques formaient le choix privilégié pour la dyspepsie fonctionnelle par rapport au placebo. Pourtant, seules 18 des 24 RCTs ont étudié l'effet du cisapride. Celui-ci s'est révélé très efficace sur les symptômes de la gastroparésie, mais il a été écarté en raison d'effets indésirables cardiaques graves. Depuis lors, la Fondation Cochrane a décidé de scinder le traitement de la dyspepsie fonctionnelle en plusieurs classes : IPP, prokinétiques, anti-H₂, antiacides, etc. Seule la méta-analyse de Cochrane sur le rôle des IPP en cas de dyspepsie fonctionnelle a été publiée depuis lors.

En Belgique, les prokinétiques classiques sont le métoclopramide et la dompéridone. L'érythromycine a également des propriétés prokinétiques, mais elle présente aussi une tachyphylaxie importante en cas d'usage prolongé. La valeur thérapeutique des nouveaux prokinétiques (tels que l'acotiamide et la relamoreline) est en cours d'étude.



1.2.1.6. Antidépresseurs

1.2.1.6.1. Antidépresseurs tricycliques (ATC)

Selon les GPC, un antidépresseur tricyclique comme l'amitriptyline devrait être administré après l'échec du traitement par IPP. D'autres antidépresseurs ont été étudiés. Une méta-analyse de 8 RCTs comportant à la fois des ATC et des ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) a montré un bénéfice pour l'ATC dans le sous-groupe d'analyse, alors que ce n'était pas le cas pour l'ISRS (Lu 2016). Il ressort de la même méta-analyse que les antidépresseurs ont causé beaucoup plus d'effets indésirables que le placebo.

1.2.1.6.2. Mirtazapine

Plus récemment, de petites études ont montré un effet bénéfique de la mirtazapine. On a montré un impact sur les plaintes et la qualité de vie. De plus, on a observé que la mirtazapine provoque un gain de poids chez les patients atteints de dyspepsie fonctionnelle dont la perte de poids était supérieure à 10% avant inclusion. Ces résultats doivent encore être confirmés dans des études de plus grande envergure. La comparaison avec les thérapies disponibles n'a pas encore eu lieu.

1.2.1.7. Thérapie par sous-groupes

Sur la base des résultats positifs des prokinétiques sur les sous-scores de satiété précoce et de plénitude postprandiale, il a été proposé de traiter le PDS avec les prokinétiques de préférence alors que les IPP forment le premier choix pour le EPS (Talley 2015, Vanheel 2014). Comme nous l'avons indiqué, les preuves à l'appui de cette affirmation demeurent limitées.

1.2.1.8. Autres traitements

La valeur clinique de nouveaux prokinétiques comme le mosapride, l'acotiamide et la relamoreline fait encore l'objet d'études. En plus de leurs propriétés prokinétiques, l'acotiamide et le mosapride améliorent l'accommodation gastrique. La buspirone induit une augmentation significative de l'accommodation gastrique et améliore les symptômes de la dyspepsie fonctionnelle, mais son utilisation est limitée par ses effets indésirables. Aucune étude ne se penche sur l'effet des IPP par rapport aux thérapies non médicamenteuses, par exemple la phytothérapie comme SWT-5 (iberogast) ou gingembre, l'acupuncture, la psychothérapie, etc.

1.2.2. Résumé et conclusion

Il est important de faire la distinction entre le symptôme dyspepsie (appelée aussi dyspepsie non investiguée) et le diagnostic de dyspepsie fonctionnelle. Cette dernière est définie sur la base des symptômes et non sur la base d'une physiopathologie ou d'une étiologie sous-jacente commune. De plus, cette définition a subi des modifications au cours des deux dernières décennies, de sorte que la population de patients a changé au cours des études.

Une anamnèse approfondie et un examen clinique pour détecter les signes de maladies potentiellement mortelles constituent la première approche. En l'absence de symptômes d'alarme de ce type, un traitement d'essai par les IPP (ou prokinétiques selon certains GPC) peut être envisagé. En cas de rechute ou d'échec du traitement d'essai, un examen supplémentaire par gastroscopie est recommandé, complété si nécessaire par une biologie et une échographie de l'abdomen. Bien que l'importance du rôle de *Helicobacter pylori* dans la dyspepsie soit



probablement inférieure en Belgique aux données de la littérature, il conserve un intérêt pour la prévention de la gastrite pour les populations à prévalence d'infection plus élevée. Étant donné que la mesure de la vidange gastrique ou du pH/impédance (ou d'autres examens) ne permettent pas de prédire la thérapie est la plus appropriée dans la prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle il n'est pas recommandé de les évaluer dans le cadre de la dyspepsie fonctionnelle. Ces examens complémentaires ne sont conseillées que dans les centres de 3^e ligne, de préférence dans le cadre d'un programme d'études.

Rassurer le patient peut suffire dans les cas bénins. L'intérêt des conseils sur le mode de vie n'a pas été étudié. Ils sont d'ailleurs identiques à ceux donnés en cas de problèmes de reflux. Une méta-analyse récente souligne l'intérêt thérapeutique limité des IPP dans la dyspepsie fonctionnelle. Lorsqu'on étudie plutôt les patients atteints de dyspepsie que de dyspepsie fonctionnelle, la valeur ajoutée des IPP est plus grande, en raison de l'effet sur les symptômes présents du pyrosis. En se basant uniquement sur la clinique, il est impossible d'exclure complètement le reflux. Un traitement d'essai de courte durée de 4 semaines avec des IPP peut donc être justifié. Je suis d'avis qu'en l'absence de réponse en termes de symptômes ou de qualité de vie après 4 semaines de traitement par les IPP, ces derniers devraient être arrêtés. Si la thérapie porte ses fruits, on peut tenter de la réduire après 3 à 6 mois. Aucune étude n'est cependant disponible à ce sujet.

D'autres thérapies médicamenteuses comprennent les prokinétiques et les antidépresseurs tricycliques, mais là encore, les preuves sont rares. La mirtazapine semble prometteuse, en particulier chez les patients atteints de dyspepsie fonctionnelle avec une perte de poids significative. Aucune étude ne compare la phytothérapie aux IPP. Pour chaque traitement, il faut évaluer la balance entre les avantages et les inconvénients potentiels. De ce point de vue, les IPP ont un profil favorable.

1.3. Conclusion du jury

1.3.1. Remarques préliminaires

La question porte sur un groupe de patients ayant en commun un ensemble de symptômes, la dyspepsie telle que définie par les critères dits « ROME IV », en l'absence de symptôme typique de reflux, et définissant une entité appelée dyspepsie fonctionnelle. Il s'agit donc d'un groupe hétérogène. L'efficacité, si elle est confirmée, dépendra fortement du type de recrutement de l'essai clinique concerné. On note également le fait qu'il n'existe pas à ce jour de traitement standard de la dyspepsie fonctionnelle, à l'efficacité formellement établie, ce qui se traduit clairement par la diversité des traitements dans le bras comparateur des essais cliniques : placebo, mesure hygiéno-diététiques, anti-H₂, antiacides, prokinétiques. Certaines études ont comparé des stratégies (step up versus step down) plutôt que les médicaments eux-mêmes, ce qui ne répond pas à la question 1.

La qualité méthodologique des essais cliniques est faible ou modérée, et la durée de suivi des études est courte (excédant rarement 8 semaines).

Enfin, l'effet peut varier en fonction du critère d'appréciation utilisé : les essais basés sur le soulagement des symptômes peuvent parfois montrer une différence significative, mais les essais comparant la qualité de vie ont montré invariablement une absence de différence.

L'absence de différence d'effet entre les IPP et le bras comparateur actif, quel que soit celui-ci, est un argument indirect en faveur de l'hypothèse nulle (absence d'effet).



Enfin, concernant le bras comparateur dit « prokinétiques », il comprend un groupe de substances aux propriétés pharmacologiques variables, dont aucune n'est disponible en Belgique, et dont certaines font partie de la même classe pharmaceutique que le cisapride, retiré du marché belge en raison d'un risque d'arythmie cardiaque sévère.

1.3.2. Conclusion du jury

Le jury se joint aux constatations de l'étude bibliographique, résumées dans le tableau suivant :

Tableau 8.

IPP versus	Symptômes de dyspepsie	Qualité de vie	Effets indésirables
Placebo	Moins de symptômes (grade C)	Pas de différence	Pas de différence
Anti-H ₂	Pas de différence		Pas de différence
Prokinétiques	Moins de symptômes (grade C)	Pas de différence	Pas de différence
Antiacides	Pas d'études		
Hygiène de vie	Pas d'études		

Le jury se joint également aux GPC (NICE GORD 2014 et ACG/CAG DYSPEPSIA 2017), qui recommandent de conseiller le patient sur des changements de style de vie, notamment: une alimentation saine, perdre du poids, arrêter de fumer, éviter les facteurs déclencheurs, élever la tête de lit, prendre le repas principal de la journée longtemps avant de se coucher. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

En réponse à la question, chez un adulte, en cas de dyspepsie **sans** reflux cliniquement typique, le jury conclut que la balance bénéfices/risques d'un traitement par IPP n'est pas favorable, comparé aux autres traitements médicamenteux (anti-H₂, antiacides) et/ou mesures d'hygiène de vie. Le jury note que la balance bénéfice/risque des prokinétiques en particulier est douteuse (vu le risque d'arythmie cardiaque sévère). (*GRADE C, recommandation faible*)

Au cas où le traitement par IPP est prescrit sur base empirique, la durée du traitement ne devra pas dépasser 4 à 8 semaines. (*Avis d'expert, recommandation forte*)



2. Chez un adulte, en cas de dyspepsie avec reflux cliniquement typique (pyrosis et/ou régurgitation), quelle est la balance bénéfices/risques d'un traitement par IPP (bénéfice clinique potentiel) versus autres traitements médicamenteux (anti-H₂, antiacides) et/ou mesures d'hygiène de vie ?

2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Trois guides de pratiques (GPC) formulent des recommandations pour le RGO et les symptômes de reflux (NICE GORD 2014, GORD 2013, Long-term PPI 2017).

Deux GPC recommandent des changements de style de vie (NICE GORD 2014, GORD 2013). Les deux recommandent de :

- Perdre du poids
- Élever la tête de lit
- Prendre le repas principal de la journée longtemps avant de se coucher

En plus de cela, NICE GORD 2014 recommande de :

- Manger sainement
- Arrêter de fumer
- Éviter les facteurs déclencheurs connus, alors que GORD 2013 recommande d'éviter habituellement les facteurs déclencheurs (généraux).

Un IPP est recommandé durant 4 à 8 semaines par un GPC (NICE GORD 2014), pendant 8 semaines par une autre (GORD 2013).

Si les symptômes reviennent après un traitement par IPP :

- Trois GPC (NICE GORD 2014, GORD 2013, Long-term PPI 2017) recommandent une thérapie de maintenance par IPP à la dose la plus faible possible, ou à la demande
- Un GPC (Long-term 2017) recommande de référer le patient afin d'exclure un problème fonctionnel avant d'envisager un traitement par IPP à vie.

Si la réponse aux IPP est partielle, un GPC (GORD 2013) recommande :

- De prendre des IPP deux fois par jour plutôt qu'une;
- De changer d'IPP;
- De changer vers ou d'ajouter un anti-H₂.



S'il n'y a pas de réponse aux IPP ;

- NICE recommande d'essayer un anti-H₂ ;
- GORD 2013 recommande de référer le patient afin d'exclure d'autres causes.

Si les IPP sont effectifs mais mal ou non tolérés, ou si le patient ne désire pas prendre des IPP en continu :

une chirurgie antireflux est recommandée par deux GPC (NICE GORD 2014, GORD 2013).

2.1.2. Que disent les études ?

2.1.2.1. IPP versus placebo

PPI vs placebo in non-erosive reflux disease
Bibliography: Zhang 2013, including Bytzer 2004, Fass 2009, Kahrilas 2005, Kinoshita 2011, Lind 1997, Lind 1999, Miner 2002, Richter 2000, Talley 2001, Talley 2002, Uemura 2008

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché des RCTs comparant un IPP à un placebo chez des patients diagnostiqués comme souffrant d'une maladie de reflux non-érosive.

11 RCTs ont été trouvées. La durée des RCTs variait de 4 semaines à 6 mois.

Aucune de ces 11 RCTs n'a mentionné le respect du secret d'attribution et 10 d'entre elles ne rapportaient pas clairement la méthode de randomisation. Ces problèmes peuvent entraîner un biais et limitent la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

Le traitement par IPP a entraîné un plus haut taux de soulagement des symptômes que le traitement placebo.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes d'effets indésirables entre le traitement par IPP et le placebo.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

2.1.2.2. IPP versus changement de style de vie

Nous n'avons pas trouvé d'études comparant un traitement par IPP avec des interventions sur le style de vie qui remplissaient les critères d'inclusion du groupe bibliographique.

2.1.2.3. IPP versus antiacides

Alginate versus PPI in non-erosive GORD
Bibliography: Chiu 2013

Dans cette RCT en double aveugle, une suspension orale d'alginate sodique (3x/jour) a été comparée à l'oméprazole (20 mg 1x/jour) chez 195 patients avec un RGO non-érosif.

L'âge moyen était de 47 ans, 20,5% des patients testés positifs pour le H. pylori. Les patients ont subi un diagnostic endoscopique avant le début de l'étude. La durée du suivi était de 4 semaines.



Il n'y avait pas de remarques méthodologiques importantes pour cette étude.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en pourcentage de patients soulagés adéquatement de leur pyrosis ou régurgitation entre l'alginat sodique et l'oméprazole.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de modification par rapport à la valeur de base du Reflux Disease Questionnaire entre l'alginat sodique et l'oméprazole.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

2.1.2.4. IPP versus anti-H₂

PPI vs ANTI H2 in non-erosive reflux disease

Bibliography: Zhang 2013, including Armstrong 2001, Fujiwara 2005, Juul-Hansen 2009, Kobeissy 2012, Nakamura 2010, Richter 2000, Talley 2002

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT comparant un IPP à un anti-H₂ chez des patients diagnostiqués comme souffrant d'une maladie de reflux non-érosive.

7 RCTs ont été trouvées. La durée des RCTs variait de 4 semaines à 6 mois.

3 RCTs ne remplissaient pas les critères d'inclusion (notamment en ce qui concerne la taille de l'échantillon). Aucune de ces études n'a adéquatement mentionné le respect du secret d'attribution, et la plupart ne rapportaient pas clairement la méthode de randomisation. Ces problèmes peuvent entraîner un biais et limitent la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

Le traitement par IPP a entraîné un plus haut taux de soulagement des symptômes que le traitement par anti-H₂.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes d'effets indésirables entre le traitement par IPP et par anti-H₂.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

2.1.2.5. IPP versus prokinétiques

PPI vs prokinetic in reflux symptoms or in endoscopy-negative reflux disease

Bibliography: Cochrane Sigterman 2013, including Galmiche 1997, Hatlebakk 1999

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCTs comparant un IPP à un prokinétique chez des patients avec des symptômes de reflux ou une maladie de reflux non-érosive (confirmée par endoscopie).

Les participants devaient provenir soit d'un groupe avec un traitement empirique (pas d'endoscopie lors de l'attribution) ou d'un groupe où l'endoscopie n'avait pas trouvé de reflux (pas de signe d'œsophagite érosive).

2 RCTs ont été trouvées. La durée des RCTs variait de 4 à 8 semaines.



Deux RCTs ne rapportaient pas assez d'informations à propos du respect du secret d'attribution et avaient un risque non défini de non concordance dans les résultats rapportés. Cela peut entraîner un biais et limite la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

Le traitement empirique par IPP a entraîné plus de rémissions du pyrosis comparé au traitement empirique avec un prokinétique chez des patients avec des symptômes de reflux.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Le traitement empirique par IPP a entraîné plus de rémissions du pyrosis comparé au traitement empirique avec un prokinétique chez des patients avec une maladie de reflux non-érosive confirmée par endoscopie.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

2.2. Avis de l'expert (Louis 2018)

2.2.1. Mesures d'hygiène de vie

- réduction pondérale pour les patients en surpoids ou qui ont récemment pris du poids (niveau de preuve modéré)
- surélévation de 45° de la tête du lit pour les patients présentant des plaintes nocturnes (régurgitations) (niveau de preuve bas)
- respect d'un intervalle minimal de 3 heures entre le dîner et le coucher (niveau de preuve bas)

Ces mesures font partie de la prise en charge du RGO avant de prescrire un médicament (Katz 2013). La question du régime et des aliments à éviter est également fréquemment posée par les patients. Les recommandations sont de suivre une diète équilibrée et d'éviter les aliments qui dans l'expérience du patient peuvent induire des symptômes de reflux. Il n'est pas recommandé de donner une liste d'aliments ou de boissons à proscrire, cela nuit à la qualité de vie des patients et n'a pas été démontré efficace (Katz 2013). Un point important concerne le poids et la prise de poids au cours des derniers mois qui peuvent parfois expliquer la survenue des symptômes, une perte de poids modérée permettant de réduire de 40% le risque de symptômes de reflux dans une étude (Jacobson 2006).

2.2.2. Traitement médicamenteux

2.2.2.1. Plaintes épisodiques, peu fréquentes, espacées (<1 x par semaine)

Les antiacides et les anti-H₂ ont leur place dans la prise en charge (1 à 3 x par jour). On ne proposera pas d'IPP en première intention vu le caractère peu fréquent des symptômes.

2.2.2.2. Symptômes rapprochés (plusieurs fois par semaine)

Les IPP constituent à ce jour les médicaments plus puissants disponibles sur le marché pour inhiber la sécrétion acide gastrique. Ils ont démontré leur utilité pour traiter et prévenir la récurrence des complications d'un reflux acide pathologique. Leur efficacité est la plus marquée pour la cicatrisation



d'une œsophagite, et décroît ensuite progressivement pour le soulagement du pyrosis, des régurgitations puis des manifestations dites atypiques (Boeckxstaens 2014). La plupart des études sur les IPP concernent des patients avec œsophagite démontrée, et les IPP ont montré un soulagement symptomatique plus rapide que les anti-H₂ ou le placebo, et un meilleur taux de réponse symptomatique.

En cas de symptômes typiques rapprochés de RGO, il est recommandé d'instaurer un traitement empirique par IPP pendant une période courte. Il s'agit d'une approche raisonnable pour confirmer un diagnostic de RGO en cas de symptômes typiques. La sensibilité d'un test empirique aux IPP n'est cependant pas parfaite et sa négativité n'exclut donc pas un reflux (Kahrilas 2012, Dent 2010). Un traitement par IPP à demi-dose ou dose standard sera prescrit pendant 4 à 8 semaines.

En cas de récurrence après arrêt du traitement empirique, un traitement à la demande (le patient ne prend son IPP que pendant les périodes symptomatiques) ou intermittent (4 semaines maximum) peut être proposé.

Les anti-H₂ ne sont pas recommandés en prescription prolongée en raison d'une tachyphylaxie. On se rappellera enfin que dans cette population, une réponse au placebo est fréquente et est observée chez plus de 20 % des patients dans les études cliniques (Boeckxstaens 2014).

2.3. Conclusions du jury

En réponse à la question, chez un adulte, en cas de dyspepsie **avec** reflux cliniquement typique (pyrosis et/ou régurgitation), la balance bénéfices/risques d'un traitement par IPP est favorable par rapport au placebo, aux anti-H₂ et prokinétiques. Elle est incertaine comparée aux antiacides. (*GRADE B, recommandation faible*)

Le choix entre l'IPP et l'antiacide devra être guidé par la fréquence des symptômes. (*Avis d'expert, recommandation faible*)

La même remarque concernant le rapport risque-bénéfice des prokinétiques s'applique (le risque d'arythmie cardiaque sévère). (*GRADE C, recommandation forte*)

L'effet du traitement d'épreuve par IPP devra être réévalué après 4 à 8 semaines (cf. stratégie de désescalade, réponse à la question 3). (*Avis d'expert, recommandation faible*)

Sur base des GPC, les mesures d'hygiène de vie non-médicamenteuses (cf. 1.3.2. : une alimentation saine, perdre du poids, arrêter de fumer, éviter les facteurs déclencheurs, élever la tête de lit, prendre le repas principal de la journée longtemps avant de se coucher) restent par ailleurs recommandées. (*Avis d'expert, recommandation faible*)



3. Chez un adulte, en cas de dyspepsie avec reflux cliniquement typique et œsophagite documentée (et stadifiée), quelle est la balance bénéfiques/risques d'un traitement par IPP (bénéfice clinique potentiel) versus autres traitements médicamenteux (anti-H₂, antiacides) et/ou mesures d'hygiène de vie ?

Remarque du jury : il s'agit ici de patients atteints d'une pathologie typique de reflux. Le terme dyspepsie (= symptôme) est donc moins adapté à la présente situation.

3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Remarque du jury :

Dans l'étude de la littérature présentée, le jury lit ce qui suit :

3.1.3 Le chapitre « œsophagite » ne contient que les études qui se sont focalisées sur les patients avec reflux œsophagien érosif.

3.2.4 En cas d'œsophagite suite au RGO, il est important de faire la différence entre la thérapie nécessaire pour guérir l'œsophagite (généralement 8 semaines) à proprement parler et la thérapie de maintenance (jusqu'à 12 mois dans les études).

Le jury constate que l'œsophagite érosive grave, sujet de cette question, est définie comme grade C-D par la classification de Los Angeles. Si aucune lésion n'est visible (œsophagite non érosive), veuillez vous référer à la réponse à la question 2.

Trois guides de pratique (GPC) formulent des recommandations pour l'œsophagite (NICE GORD 2014, GORD 2013, Long-term PPI 2017).

Deux GPC recommandent des changements de style de vie (NICE GORD 2014, GORD 2013)

Les deux recommandent de :

- Perdre du poids
- Élever la tête de lit
- Prendre le repas principal de la journée longtemps avant de se coucher



En plus de cela, NICE GORD 2014 recommande de :

- Manger sainement
- Arrêter de fumer
- Éviter les facteurs déclencheurs connus, alors que GORD 2013 recommande d'éviter habituellement les facteurs déclencheurs (généraux).

Un IPP est recommandé pendant 8 semaines par deux GPC, afin de permettre la guérison (NICE GORD 2014, GORD 2013).

Si la réponse aux IPP est partielle, un GPC (GORD 2013) recommande de :

- Prendre des IPP deux fois par jour plutôt qu'une, ou essayer un autre IPP

S'il n'y a pas de réponse aux IPP :

- NICE recommande de soit continuer le même IPP à double dose, soit de passer à un autre IPP (dose standard ou double).
- GORD 2013 recommande de référer le patient afin d'exclure d'autres causes

Une thérapie de maintenance sur le long terme est recommandée par trois GPC (NICE GORD 2014, GORD 2013, Long-term PPI 2017).

3.1.2. Que disent les études ?

3.1.2.1. Traitement aigu de l'œsophagite modérée (grade A-B)

Remarque préalable du jury et réaction du groupe bibliographique

Remarque du jury :

L'étude de la littérature s'est limitée aux études qui ont étudié l'effet des IPP dans l'œsophagite grave et ont été incluses dans deux GPC (NICE GORD 2014 et GORD 2013). On a accordé peu d'attention à la distinction entre le traitement aigu et le traitement d'entretien. Aucune étude de la littérature n'a été effectuée sur le traitement de l'œsophagite légère.

Enfin, aucune évaluation de la balance avantages-risques n'a été effectuée, bien qu'un GPC à ce sujet ait été sélectionné (Long-term PPI). Le Jury a donc repris certaines recommandations de ce GPC dans sa conclusion.

Réaction du groupe bibliographique :

Addendum

Lors de la réunion de consensus, l'on a fait remarquer au groupe bibliographique que la revue de la littérature donnait l'impression que la prescription d'IPP en cas d'œsophagite de reflux n'était pas suffisamment étayée, ce qui est en contradiction avec les GPC (les GPC attribuent un haut niveau de preuve à cette recommandation).

Lors de la planification de la revue de littérature, le groupe bibliographique est en effet passé à côté d'études avec le groupe de patients atteints **d'œsophagite de reflux de stade A & B** pour ce qui est des comparaisons **IPP versus contrôle, IPP versus anti-H₂ et IPP versus prokinétiques**.

La synthèse méthodique qui est abordée, pour ces comparaisons, dans le chapitre sur la «RGO», incluait seulement des études menées chez des patients présentant une **maladie de reflux non érosif (NERD)**, tandis que la synthèse méthodique dans le chapitre « Œsophagite par reflux » n'abordait que les patients présentant une **œsophagite de reflux de stade C & D**.



Il n'en reste pas moins vrai que les patients atteints d'une œsophagite de reflux de stade C & D sont peu documentés (ce qui ne revient d'ailleurs certainement pas à dire que les IPP ne soient pas recommandés dans ce groupe), et que les preuves sont plus nombreuses pour les patients atteints d'une œsophagite de reflux en général. Ceci n'ayant pas été abordé dans notre revue de la littérature, nous proposons de la compléter avec les données suivantes :

La **recommandation GORD 2013** concernant les IPP en matière d'œsophagite peptique se fonde sur une méta-analyse de 1997 (Chiba 1997).

Cette dernière établit une comparaison indirecte entre les IPP, les anti-H₂ et un placebo pour le traitement de l'œsophagite.

- Pourcentage de guérison avec placebo : 28,2 %
- Pourcentage de guérison avec les IPP : 83,6 %
- Pourcentage de guérison avec les anti-H₂ : 51,9 %

Le **GPC NICE GORD 2014** a réalisé une recherche systématique jusqu'à 2004, ainsi qu'une méta-analyse des études sélectionnées portant sur le traitement pharmacologique du RGO. **Applicable à l'œsophagite modérée et NERD.** Le NICE n'a pas jugé nécessaire de modifier ces recommandations ou de renouveler la recherche lorsque la recommandation a été mise à jour en 2014.

Tableau 9. Résultat : guérison aiguë de l'œsophagite peptique

IPP versus placebo	4 RCTs, 380 patients	SS meilleure guérison avec les IPP RR 3,53 (IC à 95% 2,17 à 5,73)
Anti-H ₂ versus PPI	16 RCTs, 2.312 patients	SS meilleure guérison avec les IPP RR 0,57 (IC à 95% 0,52 à 0,63)
IPP versus prokinétiques	1 RCTs, 272 patients	SS meilleure guérison avec les IPP 56 % versus 26 % guéris

Tableau 10. Résultat : rechute de l'œsophagite peptique (thérapie de maintenance)

IPP versus placebo	9 RCTs, 1.381 patients	SS moins de rechutes avec les IPP RR 0,25 (IC à 95% 0,15 à 0,42)
IPP versus anti-H ₂	7 RCTs, 941 patients	SS moins de rechutes avec les IPP RR 0,35 (IC à 95% 0,26 à 0,48)

3.1.2.2. Traitement aigu de l'œsophagite sévère (grade C-D)

Remarque du jury :

Le jury voudrait également renvoyer aux études comparant les IPP et qui démontrent un effet des IPP sur l'œsophagite grave. Celles-ci sont reprises au point [9.1.2.](#)

3.1.2.2.1. IPP versus placebo

Pantoprazole vs placebo in severe reflux oesophagitis

Bibliography: NICE 2014, including Richter 2000

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCTs comparant un IPP à un placebo chez des patients avec un reflux érosif sévère confirmé par endoscopie (classification de Los Angeles grade C ou D ; classification Savary-Miller grade 3 ou 4).

1 RCT a été trouvée qui comparait le pantoprazole à un placebo pour la guérison de l'œsophagite sévère. L'étude avait un suivi de 8 semaines.

Le pantoprazole 20 ou 40 mg 1x/jour était comparé avec un placebo.



Cette RCT ne rapportait pas clairement le respect du secret d'attribution ni la méthode de randomisation. De plus, elle était financée par l'industrie. Ces problèmes peuvent entraîner un biais et limitent la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

Le traitement par pantoprazole a entraîné plus de guérisons confirmées par endoscopie que le placebo.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

3.1.2.2.2. IPP versus changement de style de vie

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé d'études comparant un traitement par IPP avec des interventions sur le style de vie qui remplissaient les critères d'inclusion.

3.1.2.2.3. IPP versus antiacides

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé d'études comparant un traitement par IPP avec des antiacides qui remplissaient les critères d'inclusion.

3.1.2.2.4. IPP versus anti-H₂

Lansoprazole vs H2RA in severe reflux oesophagitis

Bibliography: NICE 2014; including Jansen 1999, Robinson 1995

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCTs comparant un IPP à un placebo chez des patients avec un reflux érosif sévère confirmé par endoscopie (classification de Los Angeles grade C ou D ; classification Savary-Miller grade 3 ou 4).

2 RCTs ont été trouvées qui comparaient le lansoprazole à la ranitidine dans la guérison de l'œsophagite sévère. La durée des RCTs était de 8 semaines.

Une étude comparait 30 mg de lansoprazole 1x/jour avec la ranitidine 150 mg 2x/jour, l'autre avec la ranitidine 300 mg 2x/jour.

Cette revue systématique n'évaluait que des patients avec des œsophagites érosives de grade C ou D, avec comme conséquence un taille d'échantillon très réduite pour la méta-analyse.

Il y avait une proportion plus élevée de patients en rémission confirmée par endoscopie avec le lansoprazole qu'avec la ranitidine chez les patients avec œsophagite érosive de grade 3 ou 4, mais il n'y a pas eu de tests statistiques.

Pour cette raison, il n'y a pas d'évaluation GRADE.

Pantoprazole vs H2RA in severe reflux oesophagitis

Bibliography: NICE 2014, including Koop 1995, Meneghelli 2002, Metz 2003, Richter 2004

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCTs comparant un IPP à un anti-H₂ chez des patients avec un reflux érosif sévère confirmé par endoscopie (classification de Los Angeles grade C ou D ; classification Savary-Miller grade 3 ou 4).

4 RCTs ont été trouvées qui comparaient le pantoprazole à la ranitidine. La durée des RCTs variait de 8 semaines à 12 mois.



Deux RCTs comparaient le pantoprazole 40 mg 1x/jour avec la ranitidine 150 mg 2x/jour dans la guérison de l'œsophagite par reflux. Les deux autres évaluaient la thérapie de maintenance pour l'œsophagite par reflux, et comparaient le pantoprazole 20 ou 40 mg 1x/jour à la ranitidine 150 mg 2x/jour.

Cette revue systématique n'évaluait que des patients avec des œsophagites érosives de grade 3 ou 4, avec comme conséquence un taille d'échantillon très réduite pour la méta-analyse. De plus, une RCT ne rapportait pas clairement le respect du secret d'attribution ni la méthode de randomisation, et toutes étaient financées par l'industrie. Ces problèmes peuvent entraîner un biais et limitent la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

Le traitement par pantoprazole a entraîné une plus haute proportion des patients maintenus en rémission que la ranitidine.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Le traitement par pantoprazole a entraîné un plus grand maintien de la guérison comparé à la ranitidine.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

3.1.2.2. Thérapie de maintenance

Lansoprazole vs placebo in severe reflux oesophagitis
--

Bibliography: NICE 2014, including Robinson 1996
--

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCTs comparant un IPP à un placebo chez des patients avec un reflux érosif sévère confirmé par endoscopie (classification de Los Angeles grade C ou D ; classification Savary-Miller grade 3 ou 4).

1 RCT a été trouvée qui comparait le lansoprazole à un placebo dans la guérison de l'œsophagite sévère. L'étude avait un suivi de 12 mois.

Le lansoprazole 15 ou 30 mg 1x/jour était comparé avec un placebo.

Cette revue systématique n'évaluait que des patients avec des œsophagites érosives de grade C ou D, avec comme conséquence un taille d'échantillon très réduite pour la méta-analyse.

Il y avait une proportion plus élevée de patients toujours en rémission après 12 mois de traitement par lansoprazole chez les patients avec œsophagite érosive de grade 3 ou 4, mais il n'y a pas eu de tests statistiques.

Pour cette raison, il n'y a pas d'évaluation GRADE.

3.2. Avis de l'expert (Louis 2018)

Reflux gastro-œsophagien avec œsophagite documentée (et stadifiée) : quelle est la balance bénéfices/risques d'un traitement par IPP (bénéfice clinique potentiel) versus autres traitements médicamenteux (anti-H₂, antiacides) et/ou mesures d'hygiène de vie?

Rappelons les buts du traitement du RGO :

- le soulagement symptomatique rapide et l'amélioration de la qualité de vie des patients
- obtenir la cicatrisation des lésions dans les œsophagites sévères et la prévention de leur récurrence



- la prévention d'éventuelles complications

Dans les œsophagites par reflux, le traitement antisécrétoire est représenté par les IPP à pleine dose : la supériorité des IPP par rapport aux anti-H₂ est démontrée quelle que soit la sévérité de l'œsophagite (Katz 2013). Les récurrences symptomatiques et endoscopiques d'œsophagite à l'arrêt du traitement antisécrétoire sont d'autant plus fréquentes que l'œsophagite est plus sévère.

La cicatrisation des œsophagites de bas grade n'est pas un but en soi, il n'est d'ailleurs pas recommandé de s'assurer de leur cicatrisation par la réalisation d'une endoscopie. Il est exceptionnel de voir un patient aggraver le grade de son œsophagite au cours du temps, en l'absence de prise de poids significative.

3.2.1. Reflux érosif

3.2.1.1. Traitement initial (de cicatrisation)

- œsophagite de bas grade (grade A ou B) : IPP à demi-dose ou dose standard pendant 4 semaines. En cas de persistance des symptômes, IPP à dose standard 4 semaines supplémentaires.
- œsophagite sévère (grade C ou D) : traitement à dose standard 8 semaines. Une double dose peut être prescrite en cas de persistance des symptômes ou de non cicatrisation après la phase aiguë. Un contrôle endoscopique est en effet souhaitable pour guider le traitement à long terme et pour exclure la présence d'une métaplasie intestinale de Barrett sous-jacente qui nécessiterait un suivi.

3.2.1.2. Traitement à la demande

Un traitement à la demande ou intermittent à la plus petite dose efficace sera proposé pour les patients présentant une œsophagite de reflux grade A ou B, après interruption du traitement à la fin de la phase aiguë dite de cicatrisation.

3.2.1.3. Traitement d'entretien

Un traitement de maintenance sera proposé :

- en cas de réapparition rapide ou fréquente des plaintes de RGO à l'arrêt du traitement (IPP à la plus petite dose efficace pour soulager les symptômes)
- en cas d'œsophagite sévère (grade C ou D) (dose standard d'IPP)
- en cas d'œsophage de Barrett (dose standard d'IPP)

3.2.2. Reflux réfractaire

En cas de réponse symptomatique partielle à une dose standard d'IPP pendant 4 à 8 semaines, différentes options peuvent être proposées :

- anti-H₂ le soir au coucher à la demande en cas de symptômes ponctuels peu fréquents (risque de tachyphylaxie en usage continu)
- antiacides à la demande en plus du traitement par IPP
- doubler la dose d'IPP
- changer d'IPP



Les non-répondeurs doivent être réévalués pour le RGO ou une autre pathologie (Katz 2013). Un monitoring ambulatoire du RGO par pH-impédancemétrie œsophagienne permettra de documenter la persistance d'un reflux acide (10 % des patients) ou faiblement acide (30 à 40% des patients).

En cas de reflux persistant documenté,

- la dose d'IPP peut être augmentée et/ou associée aux antiacides.
- Le baclofène (qui agit sur les relaxations transitoires du sphincter œsophagien inférieur) peut dans certains cas être proposé mais est souvent mal toléré.
- Une intervention chirurgicale peut être discutée

3.3. Conclusion du jury

Dans le cas d'une œsophagite endoscopiquement prouvée, on recommande, en plus des mesures concernant le mode de vie, des IPP à la dose standard, car ils sont plus efficaces que les placebos et les anti-H₂. (*GRADE A, recommandation forte*) Dans les GPC Long-term PPI 2017 sélectionnées par l'étude de la littérature, le jury lit que les avantages l'emportent sur les risques potentiels dans cette indication.

Il n'y a aucune preuve que, dans un contexte aigu, d'autres mesures soient meilleures que les IPP à posologie normale dont il a été démontré qu'elles guérissent les lésions en plus de contrôler les symptômes.

Pour les formes légères (grade A-B), une demi-dose d'IPP peut être administrée pendant 4 semaines, pour être augmentée à la dose standard en cas de contrôle insuffisant des symptômes. La dose standard est toujours recommandée pour les cas graves. (*Avis d'expert, faible recommandation*)

Pour les formes légères d'œsophagite (A-B) et en cas d'œsophagite grade 0 (par définition pas une œsophagite érosive), aucun contrôle endoscopique n'est nécessaire, le contrôle des symptômes suffit. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

L'examen endoscopique après 8 semaines n'est recommandé que pour l'œsophagite sévère (grade C-D) pour laquelle on vise la guérison. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

Un traitement d'entretien avec une dose standard d'IPP n'est recommandé que pour l'œsophagite grade C-D. (*GRADE B, recommandation forte*)

Pour les formes plus légères (grade A-B), il est préférable d'interrompre le traitement après 4 semaines de contrôle des symptômes. (*Avis d'expert, recommandation forte*) En cas de problèmes récurrents, il convient de recommencer les IPP à la dose et à la fréquence d'administration les plus faibles possible afin de maintenir le contrôle des symptômes. (*Avis d'expert, recommandation forte*) La balance bénéfique/risque individuel doit être pris en compte, car il s'agit principalement d'une thérapie de confort. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

L'utilisation prolongée d'anti-H₂ n'est pas recommandée en raison du risque de tachyphylaxie. (*Avis d'expert, recommandation faible*)

Si l'effet des IPP est insuffisant et que les symptômes ne sont pas fréquents, une combinaison avec des antiacides ou avec un anti-H₂ le soir est recommandée. (*Avis d'expert, recommandation forte*) Pour les symptômes plus marqués, une double dose d'IPP est recommandée et une chirurgie anti-reflux doit être envisagée. (*Avis d'expert, recommandation forte*)



4. En cas d'œsophage de Barrett, quelle est la balance bénéfiques/risques des IPP (bénéfice clinique potentiel) versus absence de traitement médicamenteux, autres traitements médicamenteux (anti-H₂, antiacides), traitement endoscopique ou chirurgical et/ou mesures d'hygiène de vie, en fonction des caractéristiques endoscopiques/histologiques ?

4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Le groupe bibliographique a cherché des recommandations sur le rôle des IPP dans le traitement de l'œsophage de Barrett, et des informations sur la comparaison d'un IPP avec d'autres traitements. Il n'a pas cherché de recommandations sur la surveillance ou le traitement spécialisé (par ex. traitement endoscopique, chirurgie).

Quatre GPC mentionnent l'usage des IPP dans le traitement de l'œsophage de Barrett (Australia Barrett 2015, British Society Barrett 2014, Long-term PPI 2017, ACG BARRETT 2016).

Trois GPC recommandent un IPP pour le traitement symptomatique des symptômes de reflux (Australia Barrett 2015, British Society Barrett 2014, Long-term PPI 2017).

Deux GPC recommandent un IPP à long terme afin d'éviter la progression cancéreuse (ACG BARRETT 2016, Long-term PPI 2017).

Deux GPC mentionnent spécifiquement qu'il n'y a pas assez de preuves pour recommander l'usage d'un IPP comme chimioprévention (Australia Barrett 2015, British Society Barrett 2014).

4.1.2. Que disent les études ?

4.1.2.1. IPP versus placebo

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé d'études comparant un traitement par IPP avec un placebo qui remplissaient les critères d'inclusion.



4.1.2.2. IPP versus changement de style de vie

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé d'études comparant un traitement par IPP avec des interventions sur le style de vie qui remplissaient les critères d'inclusion.

4.1.2.3. IPP versus antiacides

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé d'études comparant un traitement par IPP avec des antiacides qui remplissaient les critères d'inclusion.

4.1.2.4. IPP versus anti-H₂

PPI vs H2RA in Barrett's oesophagus
--

Bibliography: Rees 2010, including Caldwell 1996, Weinstein 1996, Peters 1999

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCTs comparant un IPP (oméprazole) à un anti-H₂ (cimétidine ou ranitidine) chez des patients avec un œsophage de Barrett.

3 RCTs ont été trouvées qui évaluaient la réduction de la longueur de l'œsophage de Barrett à 12 mois. Il n'y avait pas de RCTs qui évaluait le risque d'adénocarcinome de l'œsophage ou de dysplasie de haut degré. Pour 2 RCTs le groupe bibliographique n'a retrouvé que des abstracts. Ceci peut entraîner un biais et limite la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

Parmi les 3 RCT, 2 études ont également évalué la surface de muqueuse de Barrett.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de réduction de la longueur de l'œsophage de Barrett entre les IPP et les anti-H₂.

(GRADE C (qualité de preuve TRES FAIBLE). Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Le traitement par IPP a entraîné une plus forte réduction de la surface de muqueuse de Barrett que les anti-H₂.

(GRADE C (qualité de preuve TRES FAIBLE). Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

4.1.2.5. IPP versus traitements endoscopiques

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé d'études comparant un traitement par IPP avec un traitement endoscopique qui remplissaient les critères d'inclusion.

4.1.2.6. IPP versus chirurgie

Antireflux surgery vs PPI in Barrett's oesophagus
--

Bibliography: Rees 2010 discusses Parrilla 2003

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCTs comparant une chirurgie antireflux (Fundoplicature de Nissen) aux IPP (anti-H₂/IPP) chez les patients avec un œsophage de Barrett.

1 RCT a été trouvée avec un suivi médian de 6 ans (fourchette de 1 à 18 ans) pour les patients ayant eu une chirurgie, et de 5 ans (fourchette de 1 à 18) pour ceux sous IPP/anti-H₂.



L'interprétation de ces résultats est compliquée car les patients dans le groupe avec suppression médicamenteuse de l'acidité gastrique recevaient de la ranitidine depuis 1982, qui fut ensuite remplacée par de l'oméprazole en 1992. De plus, avant 1997, seuls les patients avec un segment d'une longueur de plus de 3 cm étaient inclus. 9 des 56 patients (16%) ayant eu une chirurgie ont été exclus suite à une récurrence du reflux (détecté par monitoring du pH), puisque cela impliquait un échec de la chirurgie. Il y avait également certaines non concordances dans la manière de rapporter la méta-analyse (Rees 2010) et la publication originale (Parrilla 2003).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de réduction/inversion de l'œsophage de Barrett / de la dysplasie entre la chirurgie et le traitement par anti-H₂/IPP.
(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de progression cancéreuse entre la chirurgie et le traitement par anti-H₂/IPP.
(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de complications entre la chirurgie et le traitement par anti-H₂/IPP.
(GRADE C (qualité de preuve TRES FAIBLE Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

La chirurgie a montré un nombre moindre de patients progressant vers une dysplasie de novo que le traitement par anti-H₂/IPP.
(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes d'éradication complète de la dysplasie à 5 ans entre la chirurgie et le traitement par anti-H₂/IPP.
(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

4.1.2.7. IPP versus IPP

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé d'études comparant des IPP entre eux qui remplissaient nos critères d'inclusion.

4.2. Avis de l'expert (Deprez 2018)

4.2.1. Données actuelles de diagnostic, d'évolution et de risques

L'endobrachyœsophage ou œsophage de Barrett (EBO) est défini comme étant le remplacement d'un épithélium malpighien habituel retrouvé dans l'œsophage distal par un épithélium intestinal de type spécialisé, processus répondant au terme de métaplasie.

L'hypothèse la plus largement répandue est que l'EBO est une affection acquise liée au RGO ; il correspond à un mode de réparation anormal des lésions d'œsophagite érosive, provoquant une dénudation épithéliale suivie d'une ré-épithélialisation par une muqueuse glandulaire. La majorité des



malades porteurs d'un EBO ont un reflux sévère consécutif à des altérations importantes des principaux facteurs physiopathologiques du RGO. L'exposition acidopeptique représente le facteur étiologique principal mais non exclusif puisqu'il existe également une part importante des sécrétions biliaires et du reflux entérogastrique dans la survenue d'un EBO et de ses complications. Cette double exposition provoque un stress oxydatif et des altérations de l'ADN sur les cellules épithéliales œsophagiennes. L'ancienneté des symptômes de reflux, le degré d'incompétence du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) et l'altération de la clairance œsophagienne sont significativement plus importants chez les patients ayant un EBO long que chez ceux ayant un EBO court et il existe une corrélation entre la longueur de l'EBO et l'exposition de l'œsophage à l'acide et à la bile. Le rôle de l'obésité centrale est également de plus en plus largement évoqué et pourrait s'expliquer par une plus forte prédisposition à une hernie hiatale, par une augmentation de la pression intragastrique favorisant le RGO ou par un profil hormonal particulier. (Coron 2011)

L'EBO est une affection fréquente dans la population générale et particulièrement chez les sujets ayant un RGO chronique. Cependant, l'EBO est assez fréquemment asymptomatique et sa prévalence n'est pas connue avec précision. Les études portant sur de grandes populations rapportent une prévalence de 1 % chez les malades ayant eu une endoscopie, toutes indications confondues. Dans une étude européenne, la prévalence globale était de 1,6 % ; il est à noter que plus de 40 % des patients n'avaient pas de symptômes de reflux et que les auteurs n'ont pas identifié de facteurs de risque de l'EBO chez les patients asymptomatiques. (Ronkainen 2005)

Les symptômes de reflux sont de mauvais prédicteurs de la présence d'un EBO et leur intensité n'est pas corrélée à la présence d'un EBO, alors que la fréquence et l'ancienneté des symptômes le sont. La longueur de l'EBO est influencée par le degré d'exposition acide, tous deux associés à la présence et la taille d'une hernie hiatale. Les autres facteurs de risque de l'EBO sont le sexe, l'âge et l'origine ethnique. L'EBO est plus fréquent chez l'homme que chez la femme : le sex-ratio varie entre 2 et 3:1. La prévalence des EBO augmente avec l'âge pour atteindre un plateau à partir de 60 ans. L'EBO est plus fréquent chez les sujets de race blanche. La raison de cette prédisposition n'est pas claire. L'alcoolisme et le tabagisme chronique sont au mieux des facteurs mineurs de risque.

La principale complication de l'EBO est la transformation maligne en adénocarcinome. La majorité des adénocarcinomes de l'œsophage sont diagnostiqués tardivement lorsqu'ils entraînent une dysphagie. L'endoscopie permet alors de découvrir un EBO jusque-là méconnu. L'objectif de la surveillance des EBO est de dépister les lésions qui précèdent le stade de malignité invasive et de diagnostiquer l'adénocarcinome à un stade potentiellement curable. Le traitement se fait dans ces cas-là par excision des lésions visibles (mucosectomie endoscopique par EMR ou dissection sous-muqueuse) puis ablation par radiofréquence de l'EBO dysplasique. Ces traitements ont démontré un haut taux de guérison mais nécessitent un suivi et un traitement anti-reflux permanent.

4.2.2. Rôle des IPP dans le Barrett

Les indications potentielles des IPP dans l'EBO sont souvent amalgamées dans les guidelines ou articles de revue. Ma proposition est de les scinder en 5 grands groupes d'indications différenciées selon qu'elles sont liées aux symptômes ou lésions bénignes, aux lésions néoplasiques et pré-néoplasiques, à la régression potentielle du Barrett, à la prévention du cancer ou à la ré-épithélialisation en muqueuse épidermoïde après ablation ou excision du Barrett néoplasique.

En effet certaines indications ne sont pas ou plus validées, certaines sont en cours d'études, alors que d'autres nécessitent une optimisation du traitement par IPP à des doses plus élevées que celles recommandées dans le reflux non compliqué de Barrett.



Groupe A

- le contrôle des symptômes de reflux
- la cicatrisation d'une œsophagite associée au Barrett
- la cicatrisation d'ulcères bénins dans la muqueuse de Barrett
- le traitement d'hémorragie sur ulcères de Barrett
- le traitement de sténoses peptiques associées au Barrett

Groupe B

- la cicatrisation d'œsophagite ou d'ulcères associés à la néoplasie, avant traitement par ablation ou excision
- la cicatrisation d'ulcères associés à un adénocarcinome superficiel, avant excision
- la régression de l'inflammation après une endoscopie + histologie montrant de la dysplasie de bas ou de haut grade
- le conditionnement de l'EBO avant traitement endoscopique

Groupe C

- la régression de l'extension du Barrett

Groupe D

- la prévention du cancer sur Barrett

Groupe E

- la cicatrisation post-ablation ou résection de néoplasie intraépithéliale ou de cancer superficiel

4.2.2.1. Indication du groupe A : contrôle du reflux

Les objectifs du traitement de l'EBO sont la disparition des symptômes et des complications inflammatoires du RGO. Le traitement antisécrétoire par IPP doit permettre la disparition des symptômes et de l'œsophagite associée. Les principes de traitement sont équivalents à ceux proposés dans l'œsophagite sévère en tenant compte des facteurs suivants :

- le volume du reflux peut-être plus important que chez les patients avec œsophagite ou symptômes sans Barrett
- le reflux est à la fois acide et non acide
- la sensibilité des patients à leur reflux peut-être plus basse que chez les patients souffrant de reflux sans Barrett.

Ceci implique que les guidelines ne proposent pas de dose « type » mais suggèrent de se référer soit à la réponse symptomatique, soit à la réponse endoscopique (cicatrisation complètes des lésions (y compris des ulcères de Barrett), ou soit à la pH-métrie sous traitement pour « titrer » la dose utile. En pratique des doses de 40 à 120 mg (ou plus) peuvent être proposées.

Les guidelines australiennes concluent que les IPP sont le traitement médical systémique le plus efficace pour contrôler le reflux des patients avec Barrett et contrôleront les symptômes de façon durable chez la majorité de ceux-ci (niveau d'évidence II). Des doses supérieures aux doses standard peuvent être nécessaires dans une proportion significative de patients (niveau d'évidence IV). Il n'y a cependant pas d'évidence suffisante pour recommander une double dose d'IPP quand le contrôle des symptômes ou la cicatrisation de l'œsophagite est obtenu avec une dose standard. (Whiteman 2015)

Les indications de la chirurgie anti-reflux chez les patients qui ont un EBO sont les mêmes que chez les patients présentant un reflux chronique ; la présence d'un EBO ne doit pas être considérée comme une indication particulière du traitement chirurgical. L'essai multicentrique européen LOTUS a montré que le traitement chirurgical permet un meilleur contrôle de l'exposition de l'œsophage à



l'acide que le traitement par IPP, mais qu'à trois ans, l'efficacité des deux traitements sur le contrôle des symptômes et la qualité de vie n'est pas statistiquement différente.

Les GPC ACG proposent de considérer la chirurgie anti-reflux si le contrôle des symptômes est insuffisant sous une dose d'IPP « optimisée » (recommandation forte, haut niveau d'évidence). (Shaheen 2016)

Les GPC anglais recommandent (grade A) l'utilisation des IPP (meilleur profil clinique, grade A) pour le contrôle des symptômes. (Fitzgerald 2014) La chirurgie anti-reflux devrait être considérée chez les patients avec un contrôle insuffisant des symptômes par les IPP. En effet 2 études randomisées comparant IPP et chirurgie anti-reflux ont montré une discrète supériorité de la chirurgie sur le contrôle des symptômes (Evidence grade Ib). (Watson 2013, Attwood 2008)

Conclusion pratique : La dose d'IPP doit être « titrée » (40-80 mg, voire plus), sur base de la réponse symptomatique ou endoscopique et l'option chirurgicale anti-reflux est à envisager en cas de contrôle insuffisant des symptômes ou des lésions.

4.2.2.2. Indications du groupe B: traitement des lésions néoplasiques

Ce groupe comporte différentes indications telle la cicatrisation d'œsophagite ou d'ulcères associés à la néoplasie, la cicatrisation d'ulcères associés à un adénocarcinome superficiel (avant excision), et la régression de l'inflammation après une endoscopie dont les biopsies montrent de la dysplasie de bas ou de haut grade et le conditionnement de l'œsophage avant traitement par ablation ou excision. L'EBO peut en effet être compliqué de lésions inflammatoires avec ou sans érosions ou d'ulcères qui compliquent le diagnostic différentiel entre lésions inflammatoires et néoplasiques.

Le traitement dans ces cas est classiquement une double dose d'IPP avec un contrôle endoscopique pour vérifier la cicatrisation des lésions et permettre la réalisation de nouvelles biopsies non contaminées par l'inflammation.

La dysplasie dans le Barrett peut être qualifiée de « indéfinie », légère ou sévère. Un excès d'inflammation provoque des atypies cellulaires, rendant le diagnostic différentiel entre anomalies de réparation et dysplasie très difficile. Il est donc recommandé d'éviter de faire des biopsies en cas de lésions inflammatoires et de reconstruire le patient sous IPP à dose « optimale ». Ceci peut donc survenir chez un patient naïf sans IPP ou un patient connu pour Barrett sous IPP à dose sous-optimale. Le problème se pose principalement lorsque l'histologie met en évidence une dysplasie « indéfinie » mais aussi dans certains cas de dysplasie légère voire même sévère.

Les guidelines de traitement du Barrett proposent donc classiquement que de nouvelles biopsies soient réalisées en l'absence de toute inflammation, surtout dans les diagnostics de « dysplasie indéterminée » même si le niveau d'évidence est relativement faible (BSG Grade C). (Shaheen 2016) Une double dose est proposée comme dans toutes les études incluant des patients dans des protocoles de traitement endoscopique d'ablation /excision. (Phoa 2015) Les patients se voient aussi souvent proposer en plus un complément de traitement par anti-H₂ au coucher.

Conclusion pratique : En cas de suspicion de lésion dysplasique ou néoplasique, un contrôle endoscopique doit être réalisé à court terme avec au minimum une dose de 80 mg d'IPP par jour, voire plus, ou associée à un anti-H₂ au coucher. La chirurgie n'a pas de place dans cette indication.



4.2.2.3. Indications du groupe C : la régression de l'extension du Barrett

Les traitements prolongés par IPP peuvent induire une ré-épithélialisation malpighienne partielle de l'EBO sous forme d'ilots de muqueuse épidermoïde au sein de la muqueuse glandulaire, mais n'entraînent pas de régression complète de l'EBO ; la fréquence de ces ilots malpighiens dépend de la durée du traitement : ils sont constatés dans 25 % des cas après un à trois ans de traitement et dans 100 % des cas après 12 ans de traitement. (Cooper 2006)

La régression du Barrett est définie par une réduction en longueur ou surface de la métaplasie intestinale. La signification d'une éventuelle régression sur le plan du risque carcinologique n'est pas claire. Il n'y a pas suffisamment d'évidence pour considérer que cela induise une diminution du risque. Les méta-analyses n'ont pas montré de régression significative de l'EBO sous IPP ou traitement médical ou chirurgical. (Corey 2003) Les GPC concluent qu'il n'y a pas d'évidence suffisante pour prescrire un IPP ou la chirurgie dans le but de faire régresser l'EBO (niveau d'évidence 1, grade B-c) (Whiteman 2015).

Conclusion pratique : il n'y pas d'indication à prescrire un IPP (ou de proposer une chirurgie anti-reflux) chez un patient asymptomatique dans le but de réduire la taille de son EBO.

4.2.2.4. Indications du Groupe D : la prévention du cancer sur Barrett

Des études ont tenté d'évaluer l'impact des traitements médicaux sur la dysplasie et sur le risque de transformation maligne de l'EBO. Dans plusieurs études, l'incidence cumulée de la dysplasie était significativement plus faible chez les patients sous traitement par IPP que chez ceux qui ne prenaient pas de traitement ou recevaient un traitement par antagonistes des récepteurs H2 ; la durée du traitement était corrélée à la réduction du risque de dysplasie (El-Serag 2004, Singh 2014, Kastelein 2013). Cependant, on ne peut pas affirmer que la prescription d'un IPP au long cours permet de prévenir le cancer sur EBO car les études publiées concernent des séries hétérogènes et présentent des biais méthodologiques. Le principe physiopathologique serait celui d'une diminution de l'inflammation chronique.

Les recommandations publiées récemment sont contradictoires : l'ACG recommande la prise d'IPP à dose unique à titre de chimio prévention (strong recommendation, moderate level of evidence), même chez les patients asymptomatiques en se basant sur les cohortes publiées, le faible coût de la médication et le principe physiopathologique de la régression de l'inflammation. La British Society (recommandation de grade C) et les GPC Australiens concluent au contraire qu'il n'y a pas suffisamment d'évidence pour recommander l'utilisation des IPP à titre de chimio prévention. A ce stade en effet l'évidence n'est pas suffisante et des études prospectives sont en cours (ASPECT). Elles seront cependant difficiles à réaliser vu les avancées faites dans les traitements d'éradication du Barrett dysplasique par endoscopie

Conclusion pratique : il n'y a actuellement aucune évidence suffisante pour proposer un traitement anti-sécrétoire ou une chirurgie anti-reflux pour prévenir la progression vers le cancer.



4.2.2.5 Indications du Groupe E : la cicatrisation post-ablation ou résection de néoplasie intraépithéliale ou de cancer superficiel.

Le principe repose ici sur les observations initiales d'ablation du Barrett, montrant une meilleure ré-épithélialisation épidermoïde avec suppression totale de la sécrétion acide de l'estomac. Le but étant de supprimer tout reflux acide pour remettre les cellules souches dans un environnement non acide et ainsi promouvoir une ré-épithélialisation normale.

Tous les protocoles de résection de lésions visibles dans l'EBO et de destruction de la muqueuse (par radiofréquence) impliquent de hautes doses d'IPP (80 mg), additionnées d'anti-H₂ au coucher et parfois d'antiacides ou de sucralfate.

Dans mon expérience des doses de 80 à 240 mg sont nécessaires pour obtenir une achlorhydrie gastrique, sur base de test de pH gastrique ou de pH-métrie de 24 heures. La normalisation du pH ne garantit par ailleurs pas la suppression complète du reflux duodeno-gastro-œsophagien, en particulier sa composante bilieuse. (Basu 2002) Ceci explique le petit pourcentage de patient cicatriseurs lents post-ablation ou résection.

Conclusion pratique : en post excision ou ablation de l'EBO de fortes doses d'antisécrétoires, voir une chirurgie anti-reflux peuvent être nécessaires (de façon titrée) pour contrôler au mieux le reflux duodéno-gastro-œsophagien et permettre une ré-épithélialisation épidermoïde, non métaplasique.

4.2.3. Autres traitements

Aucune étude randomisée n'a comparé les IPP au placebo, aux modifications d'hygiène de vie, aux antiacides dans l'EBO. Par contre les IPP se sont montrés supérieurs aux anti-H₂, comme décrit dans la revue Cochrane. (van Pinxteren 2010) La BSG conclut que les IPP ont le meilleur profil clinique pour le contrôle des symptômes de reflux dans l'EBO (Evidence Grade 1a, recommandation grade A).

La place de la chirurgie a été discutée dans chaque indication. Il apparaît, en résumé, qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative en termes de réduction de l'EBO, de survenue de dysplasie, ni de progression vers le cancer entre chirurgie et IPP/anti-H₂, (faible qualité d'évidence). (Parrilla 2003)

Pour ce qui est des comparaisons entre différents IPP, aucune étude comparative n'a été réalisée dans le Barrett.

Conclusion pratique : il n'y a pas de place pour les antiacides ou les anti-H₂ dans le traitement du Barrett, sauf en adjonction aux IPP (en dose vespérale) en cas de contrôle symptomatique insuffisant ou dans le contexte post-ablation ou excision du Barrett dysplasique. La chirurgie doit être considérée en cas de contrôle insuffisant des symptômes ou d'efficacité partielle des IPP dans la cicatrisation des ulcères (post-ablation ou résection de l'EBO).

4.2.4. Conclusions de l'expert

Les objectifs du traitement de l'EBO sont la disparition des symptômes et des complications inflammatoires du RGO. Le traitement antisécrétoire par IPP doit permettre la disparition des symptômes et de l'œsophagite associée. Les principes de traitement sont équivalents à ceux proposés dans l'œsophagite sévère en tenant compte des facteurs suivants : le volume du reflux



peut-être plus important que chez les patients avec œsophagite ou symptômes sans Barrett, le reflux est à la fois acide et non acide, la sensibilité des patients à leur reflux peut-être plus basse que chez les patients souffrant de reflux sans Barrett.

Il n'y a pas de place pour les antiacides ou les anti-H₂ dans le traitement du Barrett, sauf en adjonction aux IPP (en dose vespérale) en cas de contrôle symptomatique insuffisant ou dans le contexte post-ablation ou excision du Barrett dysplasique. La chirurgie doit être considérée en cas de contrôle insuffisant des symptômes ou d'efficacité partielle des IPP dans la cicatrisation des ulcères (post-ablation ou résection de l'EBO).

La dose d'IPP doit être « titrée » (40-80 mg, voire plus), sur base de la réponse symptomatique ou endoscopique et l'option chirurgicale anti-reflux est à envisager en cas de contrôle insuffisant des symptômes ou des lésions.

En cas de suspicion de lésion dysplasique ou néoplasique, un contrôle endoscopique doit être réalisé à court terme avec au minimum une dose de 80 mg d'IPP par jour, voire plus, ou associée à un anti-H₂ au coucher. La chirurgie n'a pas de place dans cette indication.

Il n'y pas d'indication à prescrire un IPP (ou de proposer une chirurgie anti-reflux) chez un patient asymptomatique dans le but de réduire la taille de son EBO.

Il n'y a actuellement aucune évidence suffisante pour proposer un traitement anti-sécrétoire ou une chirurgie anti-reflux pour prévenir la progression vers le cancer.

En post excision ou ablation de l'EBO, de fortes doses d'antisécrétoires (de façon titrée), voir une chirurgie anti-reflux peuvent être nécessaires pour contrôler au mieux le reflux duodéno-gastro-œsophagien et permettre une ré-épithélialisation épidermoïde, non métaplasique.

4.3. Conclusion du jury

Le jury estime que le diagnostic de Barrett doit être soigneusement établi et que la présence d'une métaplasie intestinale doit être déterminée par un examen histologique.

L'expert apporte la définition suivante : L'endobrachyœsophage ou œsophage de Barrett (EBO) est défini comme étant le remplacement d'un épithélium malpighien habituel retrouvé dans l'œsophage distal par un épithélium intestinal de type spécialisé, processus répondant au terme de métaplasie.

Selon les caractéristiques endoscopiques/histologiques identifiées, quel est le rapport risque/bénéfice des IPP (bénéfice clinique potentiel) dans le cas d'un œsophage de Barrett par rapport aux approches suivantes :

1. Aucun traitement médicamenteux

- En cas de problèmes de reflux associés et/ou d'œsophagite, les IPP sont efficaces et recommandés en dose titrée (40-80 mg par jour) pour contrôler les symptômes et guérir l'œsophagite. (*GRADE B, recommandation forte*) L'utilisation régulière d'une dose élevée n'est pas nécessaire. (*Avis d'expert, recommandation forte*)
- En cas de suspicion de lésion dysplasique ou néoplasique, un contrôle endoscopique après un traitement de courte durée par IPP à dose élevée (80 mg) est nécessaire pour confirmer ou non la dysplasie. (*Avis d'expert, recommandation forte*)
- Après résection d'une lésion dysplasique ou néoplasique et ablation de la muqueuse de Barrett, un traitement avec une dose élevée d'IPP (80 à 240 mg) est nécessaire pour obtenir la cicatrisation des lésions et une réépithélialisation non néoplasique. La dose doit ensuite



être ajustée au dosage nécessaire pour maintenir le contrôle complet des symptômes et la guérison des muqueuses. *(Avis d'expert, recommandation forte)*

- Le risque absolu de complications liées à l'utilisation prolongée des IPP est faible dans les indications ci-dessus, ce qui veut dire que le rapport bénéfice/risque est très favorable. *(Avis d'expert, recommandation forte)*
- Chez les patients asymptomatiques sans œsophagite, il n'y a pas d'indication ferme pour les IPP, car il n'existe pas suffisamment de preuves d'un effet sur la régression de la muqueuse de Barrett ou sur la prévention de la progression vers le carcinome. Pour ce type de patient, le rapport bénéfice/risque n'est pas clair. *(Avis d'expert, recommandation forte)*

2. Autres traitements médicamenteux (anti-H₂, antiacides)

- Les IPP possèdent le meilleur profil clinique pour le traitement symptomatique.
- Il n'existe aucune preuve de la supériorité des anti-H₂ ou des antiacides par rapport aux IPP dans le traitement de l'œsophage de Barrett ou de l'oesophagite. *(GRADE C, recommandation forte)*
- Les anti-H₂ peuvent être ajoutés à un traitement par les IPP en une dose le soir si ces derniers sont insuffisants. *(Avis d'expert, recommandation faible)*
- L'association IPP/anti-H₂/antiacides peut être recommandée après la résection d'une lésion dysplasique ou néoplasique et l'ablation de la muqueuse de Barrett. *(Avis d'expert, recommandation faible)*

3. Traitement endoscopique ou chirurgical

- La chirurgie anti-reflux n'est pas indiquée pour les patients asymptomatiques parce qu'il n'existe aucune preuve de prévention de la progression vers le carcinome. *(Avis d'expert, recommandation forte)*
- La chirurgie anti-reflux n'est pas meilleure que les médicaments inhibiteurs d'acide dans la prévention de la progression de l'œsophage de Barrett. *(Avis d'expert, recommandation forte)*
- La chirurgie anti-reflux doit être envisagée en cas de contrôle insuffisant des symptômes ou de guérison insuffisante des lésions. *(Avis d'expert, recommandation forte)*
- Si nécessaire, une chirurgie anti-reflux doit être envisagée après exérèse d'une lésion néoplasique et ablation de la muqueuse de Barrett, afin d'obtenir un contrôle optimal du reflux duodéno-gastro-oesophagien et la guérison des lésions. *(Avis d'expert, recommandation forte)*

4. Et/ou mesures concernant l'hygiène de vie

- Les mesures concernant le style de vie sont recommandées, malgré le manque de preuves sur l'effet de la progression de l'œsophage de Barrett. *(Avis d'expert, recommandation forte)*



5. Parmi les effets indésirables recensés pour les différents IPP, quels sont ceux qui sont certains ou incertains ? Quelle est leur fréquence ? Existe-t-il des groupes plus à risque ?

5.1. Parmi les effets indésirables recensés pour les différents IPP, quels sont ceux qui sont certains ou incertains ? Quelle est leur fréquence ?

5.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

5.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Deux GPC font des recommandations concernant les effets indésirables des IPP (GORD 2013 and Long term PPI 2017).

Un GPC recommande de changer d'IPP en cas d'effets indésirables (GORD 2013), l'autre GPC ne le recommande pas (Long-term PPI 2017).

Un GPC (GORD 2013) recommande d'employer les IPP avec prudence pour :

- Les personnes à risque d'infection au Clostridium Difficile
- Les patients souffrant d'ostéoporose et à risque accru de fracture de la hanche

Un GPC (GORD 2013) constate

- L'utilisation à court terme des IPP peut augmenter le risque de pneumonie communautaire. Le risque ne semble pas augmenté chez les utilisateurs à long terme. (Recommandation conditionnelle, niveau de preuve modéré)

Un GPC (GORD 2013) recommande de ne pas modifier le traitement par IPP chez :

- Les patients souffrant d'ostéoporose (sans risque accru de fracture de la hanche)
- Les personnes sous clopidogrel

Un GPC recommande d'éviter l'usage habituel de probiotiques, de calcium supplémentaire, de vitamine B12 ou de magnésium administrés afin d'éviter les risques des IPP à long terme (Long-term 2017).

Un GPC recommande d'éviter de mesurer habituellement la densité minérale osseuse, la créatinine sérique, le magnésium ou la B12 chez les personnes sous IPP à long terme (Long-term 2017).



5.1.1.2. Que disent les études ?

5.1.1.2.1. Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe bibliographique

Une sélection des effets indésirables possibles a été effectuée dans cette revue. Il existe cependant une suspicion sur le rôle que les IPP pourraient jouer dans la survenue de certains autres effets indésirables, comme les déficiences en micronutriments (fer, vitamine B12, avec anémie possible à la clé), péritonite bactérienne spontanée, rhabdomyolyse, etc (Vaezi 2017). Il n'existe momentanément pas suffisamment de preuves pour beaucoup de ces effets indésirables.

Il est difficile de formuler des conclusions sur les effets indésirables sur base de RCTs, car ce type d'études est en général conçu de façon à minimiser les effets indésirables.

De même, certains effets indésirables sont rares. Plus ils sont rares, plus les études doivent être longues et les groupes importants pour pouvoir identifier une différence entre un groupe actif et un groupe placebo.

Afin d'évaluer ces effets indésirables rares, nous avons inclus des études observationnelles (de cohorte). Une étude observationnelle ne peut pas prouver de lien de cause à effet, elle peut simplement établir un lien d'association entre le traitement et un critère de jugement spécifique. La qualité de l'évidence GRADE pour ces études est LOW (bas) par défaut, mais elle peut être améliorée ou au contraire diminuée d'après certains critères.

Les résultats des études observationnelles sont très sensibles aux biais cachés. Les résultats sont en général ajustés en fonction des facteurs de confusion, mais tous ne sont pas connus ou mesurés.

5.1.1.2.2. Effets indésirables cardiovasculaires

Ce chapitre se penche sur le lien entre IPP et effets indésirables cardiovasculaires. Nous analysons deux questions : est-ce que les IPP à eux seuls augmentent le risque d'effets indésirables cardiovasculaires ; et est-ce que la combinaison d'un IPP et d'une thérapie antiplaquettaire augmente ce risque ?

5.1.1.2.2.1. IPP versus absence d'IPP

Le groupe bibliographique a identifié des revues systématiques et des méta-analyses qui analysent le risque d'effets indésirables cardiovasculaires et les IPP. Il a choisi une revue systématique récente publiée par Shiraev comme document de base et trouvé des études observationnelles additionnelles.

Risk for cardiovascular adverse events with PPI use – meta-analysis and observational studies
--

Bibliography: Shiraev 2018, Sehested 2018, Wang 2017, Yoshihisa 2017
--

Cette revue systématique et méta-analyse par Shiraev a cherché les études observationnelles qui évaluaient le risque d'effets indésirables cardiovasculaires chez des patients sous IPP, comparé à des patients ne prenant pas d'IPP.

7 études en cohorte ont été trouvées. La durée des études variait de 14 jours à 3 ans.

Aucune de ces études observationnelles n'employait des critères d'inclusion semblables à ceux des autres études. Dans certaines études les patients sous clopidogrel et traitement antiplaquettaire étaient exclus, dans d'autres non. Certaines études rapportaient des critères de jugement



composites, et dans certaines, les patients à qui l'on avait prescrit des IPP avaient des caractéristiques différentes de ceux qui n'en prenaient pas. Ceci diminue notre confiance en ces résultats.

Le groupe bibliographique a trouvé 3 études observationnelles supplémentaires comparant le risque d'effets indésirables cardiovasculaires chez des patients sous IPP, comparé à des patients ne prenant pas d'IPP. Aucune de ces études ne rapportaient les mêmes critères de jugement. Les critères d'inclusion étaient différents. Ceci diminue encore la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

La qualité de l'évidence est FAIBLE à TRES FAIBLE.

5.1.1.2.2.2. Acide acétylsalicylique (ASA, aspirine) + IPP versus acide acétylsalicylique (ASA, aspirine)

Risk for cardiovascular adverse events with PPI + ASA use
--

Bibliography: Fortuna 2016

Cette étude observationnelle Fortuna 2016 est incluse dans la méta-analyse de Shiraev et al. Elle examine le risque de MACE (« *major adverse cardiovascular effects* », risque d'effets indésirables cardiovasculaires majeurs) et de mortalité chez des patients sous acide acétylsalicylique, avec ou sans IPP. Il n'y a pas de différence statistiquement significative.

Charlot 2011 est une étude rétrospective en cohorte avec appariement des scores de propension. Elle rapporte un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires (mort pour cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC) chez les patients avec traitement par IPP prenant de l'acide acétylsalicylique après un premier infarctus du myocarde.

La qualité de l'évidence est FAIBLE à TRES FAIBLE.

5.1.1.2.2.3. Clopidogrel/double antiagrégation plaquettaire & IPP versus clopidogrel/double antiagrégation plaquettaire

Le clopidogrel est un antiplaquettaire utilisé dans le traitement des maladies coronariennes. Il est métabolisé par l'enzyme CYP450 (CYP2C19) après quoi il développe ses propriétés anti-agrégantes. Les IPP sont également métabolisés par les enzymes du cytochrome, d'où une interaction potentielle due à l'inhibition compétitive de l'enzyme CYP2C19 par l'IPP et donc une réduction de l'activation du clopidogrel.

Risk for cardiovascular adverse events with PPI use – meta-analysis
--

Bibliography: Cardoso 2015

Risk for cardiovascular adverse events with PPI + clopidogrel – observational studies
--

Bibliography: Ayub 2016, Chandrasekhar 2017, Hsieh 2015, Jackson 2016, Leonard 2015, Zhu 2017

Nombre de revues systématiques ont été publiées à ce sujet. Le groupe bibliographique a choisi la revue par Cardoso et al. pour sa date de clôture de la recherche, les articles inclus et les analyses séparées des données des RCTs ou des études observationnelles avec appariement des scores de propension, ainsi que les critères de jugement non composites.

Une remarque méthodologique importante est à faire au sujet des scores I^2 , donnés par Cardoso et al. Ces scores reflètent l'hétérogénéité des études sommées. Celle-ci était haute pour la sommation de toutes les études méthodologiques (77%, 79%, 98% et 0% pour les 4 critères de jugement dans les tableaux ci-dessus), mais basse pour les sommations des RCTs et études observationnelles avec



appariement des scores de propension. Ceci a un impact sur l'interprétation du groupe bibliographique, car cela semble suggérer que le type d'étude et de randomisation (et éventuellement la mise en aveugle) a un effet sur les résultats.

6 études en cohorte supplémentaires ont été trouvées, publiées après la date de fin de la recherche de Cardoso et al. La durée de ces études variait de 6 mois à 2 ans. Il y avait une forte variabilité dans les critères de jugement rapportés. Certains résultats étaient statistiquement significatifs, d'autres non. La variabilité des critères de jugement et l'absence d'une direction de l'effet claire fait qu'il est difficile de formuler une conclusion sur l'influence des IPP sur les critères de jugement cardiovasculaires.

La qualité des preuves est FAIBLE à TRES FAIBLE.

5.1.1.2.3. Démence

Les études qui évaluent l'association entre un IPP et la démence rapportent des données contradictoires.

La revue systématique de 11 études par Batchelor 2017 montre que la majorité des études rapportent un risque accru de démence et de déficience cognitive aiguë en cas d'usage d'IPP. Cependant, les auteurs concluent que l'association entre les IPP et la démence est limitée par les problèmes méthodologiques et les données contradictoires. Toutes les études étaient observationnelles, à l'exception d'une RCT.

L'étude de cohorte basée sur la population de Tai 2017 rapporta un risque accru de démence chez des patients asiatiques sous IPP. L'âge moyen de cette population était de 55 ans, et le suivi moyen de 8 à 9 ans. Dans la discussion des limites de cette étude rétrospective, les auteurs mentionnent le manque de données sur les facteurs confondants potentiels, tel que le tabagisme, le niveau d'éducation et socio-économique.

L'étude de cohorte basée sur la population de Gray 2017 n'a pas trouvé d'association significative entre l'emploi d'un IPP et la démence ou la maladie d'Alzheimer. L'âge moyen de cette population était de 74 ans, et le suivi moyen de 7,5 ans.

Une étude observationnelle longitudinale de Goldstein 2017 a montré un risque plus bas de déficience cognitive légère ou de démence avec l'usage continu ou intermittent d'IPP. Cette étude n'était pas faite dans un contexte de première ligne mais dans un le contexte académique tertiaire du « Alzheimer's Disease Center ». L'âge moyen de la population était de 74 ans et sur le nombre de visites annuelles, nous estimons un suivi médian de 3 ans pour les personnes sous IPP en continu, 5 ans pour les personnes avec des IPP en intermittence, et 4 pour ceux ne prenant pas d'IPP.

La qualité de preuve est FAIBLE à TRES FAIBLE

5.1.1.2.4. Pneumonie extra-hospitalière (PEH)

La revue systématique et méta-analyse de Lambert 2015 a cherché les études observationnelles étudiant l'association entre IPP et pneumonie extrahospitalière (PEH).

Les auteurs ont identifié 32 études, dont 10 études en cohorte, 17 cas-contrôle et 1 cas-crossover. Les études en cohorte étaient menées dans des populations différentes : certaines chez des patients relativement sains, d'autres chez des patients avec des comorbidités spécifiques ou des facteurs de risque tels que l'asthme ou la BPCO, ou chez les personnes âgées admises en médecine interne.



La méta-analyse a rapporté plus de diagnostics de PEH et plus d'hospitalisations pour PEH chez les personnes sous IPP, comparé à celles sans IPP. Cependant l'hétérogénéité était très élevée ($I^2 = 99,2\%$), ce qui pose la question de savoir si la sommation des résultats était appropriée.

Dans les analyses de sous-groupes, l'association des IPP et de la PEH se maintenait quel que soit l'âge (>65 ou <65 ans) ou la dose d'IPP (faible ou élevée). Par contre, l'association n'était statistiquement significative que pour les traitements de courte durée (<1 mois).

Lambert 2015 évaluait également le lien entre un anti-H₂ et la PEH ; il n'a pas trouvé d'association statistiquement significative.

Estborn 2015, a conduit une méta-analyse sur des données individuelles des patients de 24 RCTs (publiées ou non), provenant de la banque de donnée d'AstraZeneca, et n'a pas trouvé de risque accru de PEH avec l'ésoméprazole, versus placebo. Il fait mention d'un risque plus élevé dans le sous-groupe de patients âgés de plus de 65 ans, mais ces données ne sont pas rapportées clairement.

Six études supplémentaires de cohorte, publiées peu de temps après la date de fin de recherche de Lambert 2015 ont été trouvées. Ces études concernent des populations très différentes. Cinq de ces études de cohorte sont basées sur une banque de données Taiwanaise et évaluent le risque de pneumonie chez de patients avec des comorbidités spécifiques.

- Ho 2014 chez des adultes avec *hémorragie intracrânienne non-traumatique*) rapporte plus de pneumonies chez les personnes sous IPP, comparé à celles sans IPP.
- Lee 2015, chez des patients avec *une BPCO récemment diagnostiquée*, rapporte plus de pneumonies chez les personnes sous IPP, comparé à celles sans IPP.
- Chen 2015, chez des patients avec *insuffisance rénale chronique*, rapporte plus de pneumonies chez les personnes sous IPP, comparé à celles sans IPP.
- Ho 2017, chez des patients atteints de *démence*, rapporte plus de pneumonies chez les personnes sous IPP, comparé à celles sans IPP.
- Hsu 2017, chez les patients avec *un diagnostic récent de RGO*, rapporte plus de pneumonies chez les personnes sous IPP, comparé à celles sans IPP.

Une étude de cohorte de Grande-Bretagne (Othman 2016) comparait les patients adultes avec une nouvelle prescription d'IPP et des contrôles par paires et a trouvé plus de pneumonies chez les patients sous IPP. Cette étude employait en outre deux méthodes analytiques pour minimiser l'effet des facteurs confondants, et conclut que le risque de pneumonie peut être entièrement imputable à un risque accru dans la période précédant la prescription d'IPP.

La qualité de preuve est FAIBLE à TRES FAIBLE.

5.1.1.2.5. Effets indésirables rénaux

La revue systématique et méta-analyse de Nochaiwong 2017 a cherché des études observationnelles qui évaluaient l'association entre l'usage d'IPP et les effets indésirables rénaux, aigus comme chroniques.

9 études de cohorte ont été trouvées, dont 11 cohortes uniques.

La plupart des études étaient menées chez des adultes sans comorbidités ou facteurs de risque, exception faite d'une étude chez des patients gravement malades.



La méta-analyse rapporte plus de cas de néphrite interstitielle et plus de cas d'insuffisance rénale aiguë ainsi que plus de cas d'insuffisance rénale chronique et plus de cas d'insuffisance rénale terminale chez les patients sous IPP, comparé à ceux sans.

Elle rapporte également plus de cas d'insuffisance rénale aiguë, d'insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale terminale chez les personnes sous IPP que chez les personnes sous anti-H₂.

Deux études de cohorte supplémentaires ont été trouvées, publiées après la date de clôture de la recherche de Nochaiwong 2017. Ces deux études comparaient les IPP aux anti-H₂.

- Comme l'insuffisance rénale aiguë est un facteur de risque pour l'insuffisance rénale chronique, Xie 2017 a évalué s'il y avait également une association entre IPP et insuffisance rénale chronique sans évidence que l'insuffisance rénale aiguë joue un rôle. Il rapporte plus d'IRC, plus d'insuffisance rénale terminale chez les personnes sous IPP, comparé aux personnes sous anti-H₂.
- Klatte 2017 rapporte plus de progressions de l'insuffisance rénale chronique (définies comme un doublement de la créatinine) et plus d'insuffisance rénale aiguë chez les personnes sous IPP en comparaison à celles sous anti-H₂, mais pas de différence en termes d'insuffisance rénale terminale.

La qualité de preuve est FAIBLE à TRES FAIBLE.

5.1.1.2.6. Infections gastro-intestinales

5.1.1.2.6.1. Infections par clostridium difficile

La revue systématique et méta-analyse de Trifan et al. 2017 a trouvé 40 études cas-contrôle et 16 études de cohorte. Les auteurs concluent qu'il y a un risque accru d'infection par Clostridium difficile chez les patients sous thérapie par IPP. Il y avait une hétérogénéité marquée entre les études et des preuves d'un biais de confirmation. D'autres limites sont le manque d'ajustement pour d'importants facteurs confondants (par ex. la comorbidité) et le manque d'information sur la dose et la durée du traitement par IPP.

L'étude de cohorte basée sur la population de Wei 2017 a trouvé une association entre un risque accru d'infection par Clostridium difficile et des inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique aussi bien en situation hospitalière qu'extrahospitalière. Ils n'ont pas rapporté de résultats séparés pour les IPP et anti-H₂. Il n'y a que dans l'analyse pour évaluer un effet dose-réponse que les résultats sont rapportés séparément. Il n'y avait pas d'effet dose-réponse.

Dans leur discussion des limites de l'étude, les auteurs mentionnent les possibles facteurs confondants, comme le manque d'ajustement pour les IPP en délivrance libre, l'usage des AINS, l'information sur le statut tabagique, sur l'alcool, et d'autres facteurs confondants.

La qualité de preuve est FAIBLE à TRES FAIBLE.

5.1.1.2.6.2. Autres infections gastro-intestinales

Sur base d'évaluations cas-contrôles, la revue systématique de Bavishi 2011 conclut que l'usage d'IPP est associé à une susceptibilité accrue aux infections par Campylobacter et Salmonella. Certaines études rapportent des résultats pour les gastro-entérites bactériennes, mais pas par pathogène spécifique.

D'autres auteurs (Hassing 2016) mentionnent que ces études cas-contrôle peuvent avoir été influencées par un « biais dû au contrôle sain ». Les contrôles non sains avaient un taux d'infection similaire à celui des personnes avec un traitement par IPP.



L'étude de cohorte de Brophy 2013 conclut que le taux d'infection majoré est attribuable aux IPP. Avant la prescription, les patients sous IPP avaient un taux d'infections par Salmonella ou Campylobacter similaire à ceux qui ne recevaient pas d'IPP pendant la durée de l'étude. Les patients sous IPP et ceux sans IPP voyaient leur taux d'infection par Campylobacter ou Salmonella augmenter avec le temps.

L'étude prospective par Hassing 2016 soutient une association entre les IPP et le risque accru de gastroentérite bactérienne. En réduisant le risque de biais de sélection et d'information par leur design d'étude, les auteurs ont montré que le risque accru est plus faible qu'estimé précédemment. Les auteurs mentionnent comme possibles facteurs confondants : le régime, le manque d'information sur les voyages, la précision du diagnostic et la population plus âgée dans cette étude.

Une étude de Wei 2017 rapporte que les inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique sont associés avec un risque accru de gastro-entérite bactérienne, en milieu hospitalier comme en extrahospitalier. Les résultats pour les IPP et les anti-H₂ n'étaient pas rapportés séparément, sauf dans leur évaluation de la relation dose-réponse.

Brophy 2013 et Wei 2017 essayent tous deux de prendre en compte les changements de risque au fil du temps, spécialement pour l'exposition aux IPP. Cependant les résultats sont non concordants. Les deux études sont difficiles à comparer à cause des différences pour les techniques d'analyse et la méthode par laquelle est définie « l'exposition aux IPP ».

La qualité de preuve est FAIBLE à TRES FAIBLE.

5.1.1.2.7. Cancer gastrique

La revue systématique et méta-analyse de Tran-Duy 2016 identifie 3 études rétrospectives qui évaluent le lien entre le cancer gastrique et l'usage des IPP. Ces auteurs concluent qu'il y a un risque accru de cancer gastrique. Cependant, ils notent également que cette association peut être biaisée suite au nombre limité d'études et aux possibles facteurs confondants. Par exemple, les études ne contrôlaient pas si les patients étaient testés positifs à l' H. pylori, ni le biais protopathique.

L'étude basée sur la population nationale de Brusselaers 2017 a trouvé un risque accru de cancer gastrique chez les usagers d'IPP en traitement de maintenance. Malgré le manque d'informations sur certains facteurs confondants, cette étude tente d'en tenir compte en corrigeant pour l'indication et le biais protopathique. Une analyse des patients sous anti-H₂ n'a pas trouvé d'association significative avec le cancer gastrique. Le suivi médian de la cohorte IPP était de 4,9 ans.

L'étude basée sur la population de Cheung 2018 a trouvé un risque accru de cancer gastrique avec l'usage des IPP chez les patients infectés par H. pylori qui suivaient un traitement d'éradication. De plus, ce risque accru était dépendant de la dose et du temps. Une telle association n'a pas été observée chez les personnes sous anti-H₂. L'analyse avait été ajustée afin d'éviter le biais protopathique, mais certains facteurs confondants n'avaient pas été pris en compte. Le suivi médian de la cohorte était de 7,4 ans.

L'analyse rétrospective de sous-groupe par Niikura 2017 a trouvé un risque accru de cancer gastrique suite à l'usage d'IPP chez des patients qui suivaient un traitement d'éradication de l' H. pylori. Une telle observation n'a pas été montrée pour les patients sous anti-H₂. Le suivi moyen était de 6,9 ans.

La qualité de preuve est FAIBLE à TRES FAIBLE.



5.1.1.2.8. Fractures

La revue systématique et méta-analyse de Zhou 2016 a cherché les études observationnelles qui évaluaient l'association entre l'usage des IPP et le risque de fracture.

18 études ont été trouvées, dont 9 études de cohorte et 9 études cas-contrôles.

La plupart des études étaient menées chez des femmes ménopausées sans comorbidités ou facteurs de risque spécifiques.

La méta-analyse rapporte plus de fracture de la hanche, vertébrale et de fractures de toutes localisations confondues chez les personnes avec un traitement par IPP, comparé à celles sans IPP. Aussi bien un traitement de longue durée (>1 an) que de courte durée (<1 an) étaient associés à un risque accru de fractures.

Trois études de cohorte supplémentaires ont été trouvées, publiées après la date de fin de la recherche de la revue systématique. Ces études concernent des populations fort différentes.

- Une étude de cohorte (van der Hoorn 2015) qui évaluait le risque de fractures chez des *femmes âgées* a rapporté une augmentation statistiquement significative des fractures chez les personnes sous IPP, comparé à celles sans IPP.
- Une étude de cohorte (Chen 2016) a évalué les *patients atteints de RGO* et sous IPP. Ils étaient comparés à une cohorte de la population générale. Cette étude n'a pas trouvé de différence du nombre de fractures entre les personnes sous IPP et celles sans IPP.
- Une étude de cohorte (Lin 2018) qui évaluait le risque de fracture chez les patients *avec un diagnostic récent d'AVC* a rapporté une association statistiquement significative d'augmentation du risque de fracture de la hanche et vertébrale chez les personnes sous traitement par IPP, comparé à celles sans IPP.

La qualité de preuve est FAIBLE à TRES FAIBLE.

5.1.2. Que dit l'expert? (Horsmans 2018)

5.1.2.1. Rappel synthétique du mécanisme d'action des IPP

L'étape finale conduisant à la sécrétion acide comporte la sécrétion d'ions hydrogènes par la cellule pariétale grâce à une enzyme luminale qui est l' H^+K^+ -ATPase.

Deux types d'inhibiteurs de l' H^+K^+ -ATPase ont été développés.

- 1) Les benzimidazoles qui forment une liaison disulfide covalente avec l'enzyme
- 2) les imidazopyridines qui bloquent de façon compétitive la stimulation potassique de cette enzyme.

Parmi les benzimidazoles, on trouve les inhibiteurs de la pompe à proton actuellement commercialisés que sont l'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole, le rabéprazole et l'ésooméprazole.

Ces inhibiteurs de la pompe à proton atteignent la cellule pariétale par le flux sanguin, diffusent à travers le plasma et sont alors activés et trappés en tant que sulfénamide dans l'environnement acide du canalicule sécrétoire.

Le sulfénamide réagit rapidement avec les résidus cystéines présents au niveau de la sous-unité a de



H^+K^+ -ATPase pour former un lien disulfide covalent.

Ces inhibiteurs de la pompe à proton étant des inhibiteurs irréversibles de H^+K^+ -ATPase, la sécrétion acide est inhibée tant qu'une nouvelle enzyme n'est pas synthétisée et insérée dans le canalicule. Ceci demande plusieurs dizaines d'heures.

Il est important de noter que la pompe à proton est presque exclusivement située au niveau des cellules pariétales de l'estomac. On en trouve également au niveau rénal et au niveau colique.

5.1.2.2. Pharmacocinétique des IPP

Les IPP sont instables à un pH bas motif pour lequel ils sont disponibles sous forme de granules encapsulés dans une carapace ou sous forme de comprimés à délitement intestinal. Ceci permet une dissolution à un pH alcalin et donc de prévenir leur dégradation par l'acidité présente dans l'œsophage et l'estomac.

Les IPP sont rapidement absorbés, ont une liaison élevée aux protéines sanguines et sont métabolisés de façon importante par les enzymes du cytochrome P450 (en particulier, le CYP2C19 et le CYP3A4). Les métabolites sulfatés sont éliminés par les urines ou les selles.

Leur demi-vie est de 1 à 2 heures mais leur durée d'action est beaucoup plus longue (cf. leur mécanisme d'action (chapitre 5.1.2.1.)).

5.1.2.3. Effets indésirables

Liste tabulée des effets indésirables reliés à la prise de l'oméprazole.

Les effets indésirables suivants ont été identifiés ou suspectés au cours des essais cliniques avec l'oméprazole et depuis sa mise sur le marché. Aucun des effets n'a été dose-dépendant (source cbip.be).

Les effets indésirables listés ci-après sont classés par fréquence et par classe de système d'organes. La fréquence est définie par la convention suivante :

- très fréquent (> 1/10),
- fréquent (> 1/100 à < 1/10),
- peu fréquent (> 1/1 000 à < 1/100),
- rare (> 1/10 000 à < 1/1 000),
- Très rare (< 1/10 000),
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 11.** Effets indésirables d'oméprazole (d'après le RCP de l'oméprazole)

Fréquence et classe de système d'organes	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare:	Leucopénie, thrombocytopénie
Très rare:	Agranulocytose, pancytopenie
Affections du système immunitaire	
Rare:	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème et réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare:	Hyponatrémie
Fréquence indéterminée	Hypomagnésémie; une Hypomagnésémie sévère peut entraîner une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie.
Affections psychiatriques	
Peu fréquent:	Insomnie
Rare:	Agitation, confusion, dépression
Très rare:	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	
Fréquent:	Céphalées
Peu fréquent:	Etourdissements, paresthésies, somnolence
Rare:	Perturbation du goût
Affections oculaires	
Rare:	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent:	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare:	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent:	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)
Rare:	Sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale
Fréquence indéterminée	Colite microscopique
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent:	Augmentation des enzymes hépatiques
Rare:	Hépatite avec ou sans ictère
Très rare:	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique préexistante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent:	Dermatite, prurit, rash, urticaire
Rare:	Alopécie, photosensibilité
Très rare:	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Fréquence indéterminée:	Lupus érythémateux cutané subaigu



Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent:	Fracture de la hanche, du poignet ou du rachis
Rare:	Arthralgies, myalgies
Très rare:	Faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare:	Néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare:	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent:	Malaise, œdème périphérique
Rare:	Augmentation de la sudation

Se basant sur le RCP des quatre autres IPP disponibles en Belgique, on retrouve les mêmes types d'effets indésirables et la même fréquence de ces effets indésirables qu'observé avec l'oméprazole. Il existe quelques différences minimales et, très vraisemblablement, non significatives. A titre d'exemple, la colite microscopique est signalée comme un effet indésirable de l'oméprazole, du lansoprazole, du rabéprazole et de l'ésooméprazole mais pas du pantoprazole. Néanmoins, on peut retrouver dans la littérature une revue considérant que les 5 IPP disponibles en Belgique peuvent être responsables de la survenue de colite (<http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1060028016673859>).

A côté de l'ensemble des effets indésirables décrits dans le contexte des RCP, la revue systématique de la littérature réalisée à la demande du jury et concernant la survenue potentielle des effets indésirables rares suivants : événements cardiovasculaires, infection gastro-intestinale, pneumonie extrahospitalière, fractures, insuffisance rénale aiguë et chronique, démence et cancer de l'estomac met en évidence la pauvreté de cette littérature (en particulier, l'existence de problèmes méthodologiques et, surtout, des résultats contradictoires) et une qualité de preuve très faible à faible voire nulle. Pour l'ensemble de ces effets indésirables rares, ces données ne permettent pas de conclure à un lien de causalité évident. De plus, il ne faut pas oublier que les études négatives font moins souvent l'objet de publications que les études dites positives établissant un lien possible de causalité. Enfin, même si le mécanisme d'action des IPP pourrait expliquer la survenue de certains effets indésirables potentiels liés à la modification du pH intra-gastrique, d'autres effets indésirables potentiels ne trouvent pas d'explication satisfaisante d'un point de vue physiopathologique.

5.2. Existe-t-il des groupes plus à risque ?

5.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

5.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Un GPC (GORD 2013) recommande d'employer les IPP avec prudence pour :

- Les personnes à risque d'infection au Clostridium Difficile
- Les patients souffrant d'ostéoporose et à risque accru de fracture de la hanche

Un GPC (GORD 2013) recommande de ne pas modifier le traitement par IPP chez :

- Les patients souffrant d'ostéoporose (sans risque accru de fracture de la hanche)
- Les personnes sous clopidogrel



5.2.1.2. Que disent les études ?

Charlot 2011 est une étude rétrospective en cohorte avec appariement des scores de propension. Elle rapporte un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires (mort pour cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC) chez les patients avec traitement par IPP prenant de l'acide acétylsalicylique après un premier infarctus du myocarde.

La qualité de l'évidence est FAIBLE à TRES FAIBLE.

L'étude de cohorte basée sur la population de Tai 2017 rapporta un risque accru de démence chez des patients asiatiques sous IPP. L'âge moyen de cette population était 55 ans, et le suivi moyen de 8 à 9 ans. Dans la discussion des limites de cette étude rétrospective, les auteurs mentionnent le manque de données sur les facteurs confondants potentiels, tel que le tabagisme, le niveau d'éducation et socio-économique.

La qualité de preuve est FAIBLE à TRES FAIBLE.

Lambert 2015 a rapporté plus de diagnostics de PEH et plus d'hospitalisations pour PEH chez les personnes sous IPP, comparé à celles sans IPP. Cependant l'hétérogénéité était très élevée ($I^2 = 99,2\%$), ce qui pose la question de savoir si la sommation des résultats était appropriée. Dans les analyses de sous-groupes, l'association des IPP et de la PEH se maintenait quel que soit l'âge (>65 ou <65 ans) ou la dose d'IPP (faible ou élevée). Par contre, l'association n'était statistiquement significative que pour les traitements de courte durée (<1 mois). (Lambert 2015)

La qualité de preuve est FAIBLE à TRES FAIBLE.

5.2.2. Que dit l'expert? (Horsmans 2018)

Concernant les éventuels groupes à risque et la survenue d'effets indésirables, il n'y a pas de donnée évidente suggérant un risque accru pour un groupe particulier même si l'évidence pharmacologique et clinique impose la prudence chez les sujets polymédiqués, les sujets âgés et les patients avec cirrhose hépatique décompensée.

5.3. Conclusion du jury sur les effets indésirables des IPP et les patients à risque

Les effets indésirables des différents IPP identifiés ou suspectés au cours des essais cliniques et depuis leur mise sur le marché sont listés, par fréquences et classe de système d'organes, dans les RCP des différents IPP commercialisés. On retrouve pratiquement les mêmes types d'effets indésirables et la même fréquence de ces effets indésirables pour toutes les molécules (ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole et rabéprazole). Il existe quelques différences minimales et, très vraisemblablement, non significatives. Aucun des effets repris dans le RCP de l'oméprazole n'a été dose-dépendant.

Nous ne disposons pas de données solides de la littérature au sujet des effets indésirables : les études le plus souvent sont de courte durée et présentent des problèmes méthodologiques. Les niveaux de preuve sont faibles.

Tableau 11. Effets indésirables d'oméprazole (d'après le RCP de l'oméprazole)

Fréquence et classe de système d'organes	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Rare:	Leucopénie, thrombocytopénie
Très rare:	Agranulocytose, pancytopenie
Affections du système immunitaire	
Rare:	Réactions d'hypersensibilité telles que fièvre, angio-œdème et réaction/choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Rare:	Hyponatrémie
Fréquence indéterminée	Hypomagnésémie; une Hypomagnésémie sévère peut entraîner une hypocalcémie. Une hypomagnésémie peut également être associée à une hypokaliémie.
Affections psychiatriques	
Peu fréquent:	Insomnie
Rare:	Agitation, confusion, dépression
Très rare:	Agressivité, hallucinations
Affections du système nerveux	
Fréquent:	Céphalées
Peu fréquent:	Étourdissements, paresthésies, somnolence
Rare:	Perturbation du goût
Affections oculaires	
Rare:	Vision trouble
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent:	Vertiges
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare:	Bronchospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent:	Douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements, polypes des glandes fundiques (bénins)
Rare:	Sécheresse buccale, stomatite, candidose gastro-intestinale
Fréquence indéterminée	Colite microscopique
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent:	Augmentation des enzymes hépatiques
Rare:	Hépatite avec ou sans ictère
Très rare:	Insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique préexistante
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent:	Dermatite, prurit, rash, urticaire
Rare:	Alopécie, photosensibilité
Très rare:	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Fréquence indéterminée:	Lupus érythémateux cutané subaigu



Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent:	Fracture de la hanche, du poignet ou du rachis
Rare:	Arthralgies, myalgies
Très rare:	Faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	
Rare:	Néphrite interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein	
Très rare:	Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent:	Malaise, œdème périphérique
Rare:	Augmentation de la sudation

1. Effets indésirables fréquents

Les IPP peuvent entraîner des effets indésirables immédiats et fréquents tels que : céphalées, douleurs abdominales, constipation, diarrhée, flatulence, nausées/vomissements. Leur prescription chez les patients souffrant de simple dyspepsie ou du syndrome du colon irritable devrait être mise en balance avec les bénéfices attendus (avis d'expert, recommandation forte).

2. Effets indésirables rares

Des effets indésirables potentiels ont été évoqués dans les domaines cardio-vasculaire, neurologique (démences), respiratoire, rénal, gastro-intestinal (infections, cancer), ostéo-articulaire (fractures). Les études publiées apportent peu de preuves de ces effets. Sur base de la connaissance du mode d'action des IPP et de la présence de pompes à proton au niveau rénal et colique, et suivant les avis d'expert, le jury peut formuler les conseils de prudence suivants :

Effets indésirables cardiovasculaires

Les IPP à eux seuls ne semblent pas entraîner d'effets indésirables cardio-vasculaires.

Il pourrait exister un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires (mort pour cause CV, infarctus du myocarde ou AVC) chez les patients avec traitement par IPP prenant de l'acide acétylsalicylique après un premier infarctus du myocarde. Le Jury estime cependant, sur base de l'absence de lien de causalité établi (faible qualité de preuves) dans les études, que cela ne doit pas interdire d'associer les IPP à l'acide acétylsalicylique quand la situation clinique le justifie. (*GRADE C, recommandation forte*)

En tant qu'inhibiteurs compétitifs de l'enzyme CYP2C19, les IPP sont théoriquement susceptibles d'inhiber la métabolisation du clopidogrel en sa forme active et donc de diminuer son efficacité. Cependant, sur base des données disponibles, il n'est pas possible de déterminer si la combinaison d'IPP et de clopidogrel seul ou associé à l'acide acétylsalicylique augmente le risque d'effets indésirables cardiovasculaires. (cf. question 6)

Infections gastro-intestinales

La diminution de l'acidité gastrique induite par les IPP augmente la pullulation microbienne dans le tube digestif.

Le jury recommande la prudence lors de la prescription d'IPP chez les patients à risque d'infection à Clostridium Difficile : patients âgés, immunodéprimés et ayant été traités par des antibiotiques à



large spectre (addition de risques). Il faut être particulièrement prudent chez le patient ayant déjà présenté un premier épisode d'infection à Clostridium. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

En ce qui concerne le risque infectieux avec d'autres pathogènes (Campylobacter, Salmonelle par exemple), les données de la littérature ne sont pas probantes.

En l'absence de preuves, le jury ne recommande pas de prescrire des probiotiques pour prévenir les infections intestinales. (*GRADE C, recommandation faible*)

En cas de cirrhose hépatique avancée (CHILD C), la prescription d'IPP n'est pas indiquée en prévention des hémorragies digestives hautes, elle est même contrindiquée en raison de l'augmentation du risque de surinfection de l'ascite. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

Fractures

Des fractures de la hanche, du poignet ou du rachis sont reprises comme effets indésirables peu fréquents dans les RCP et confirmés dans des études cliniques mais de qualité méthodologique faible à très faible.

Vu les risques de malabsorption du calcium, le jury conseille la prudence lors de la prescription d'IPP à long terme chez les patients à risque d'ostéoporose ou de fracture. (*GRADE C, recommandation forte*)

Si on veut prescrire une supplémentation de calcium, il semble préférable de prescrire du citrate dont la résorption n'est pas influencée par l'acidité gastrique, plutôt que du carbonate.

Il n'est pas recommandé cependant de réaliser systématiquement une densitométrie osseuse ou des dosages sanguins. (*GRADE C, recommandation faible*)

Effets indésirables rénaux

Plusieurs études rapportent un risque rare mais grave de néphrite interstitielle. Même si les études ne prouvent pas une relation claire avec l'évolution vers une insuffisance rénale chronique, il paraît prudent de surveiller la fonction rénale chez les patients à risque (filtration glomérulaire réduite) en cas d'association des IPP avec d'autres molécules potentiellement néphrotoxiques. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

Cependant, il n'y a pas d'indication de dosage systématique de la créatinine sérique. (*GRADE C, recommandation faible*)

Cancer gastrique

Certaines études mentionnent un risque accru de cancer gastrique en lien avec la prescription d'IPP à long terme. En raison de problèmes méthodologiques, le niveau de preuve est insuffisant. Ce problème devra sans doute être reconsidéré en fonction de la problématique de l'*Helicobacter pylori*, non traitée dans ce consensus.

Pneumonies extrahospitalières

Certaines études montrent une augmentation du risque de pneumonies extrahospitalières en rapport avec la prescription d'IPP à court terme. Les données sont insuffisantes pour formuler une recommandation.



Démence

Concernant les risques de démence en lien avec la prescription d'IPP, les études sont contradictoires et de qualité faible voire très faible. Il n'est pas possible de formuler une recommandation.

De manière générale, vu l'incertitude qui reste sur les éventuels effets indésirables à long-terme, il faut essayer de prescrire les plus petites doses efficaces d'IPP pendant un temps limité. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

Concernant les éventuels groupes à risque, le jury suit l'expert qui écrit qu'il n'y a pas de donnée évidente suggérant un risque accru pour un groupe particulier même si l'évidence pharmacologique et clinique impose la prudence chez les sujets polymédiqués, les sujets âgés et les patients avec cirrhose hépatique décompensée.



6. Quelles sont les interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec les différents IPP ? (clopidogrel, acide acétylsalicylique (ASA, aspirine), etc.).

6.1. Que dit l'étude de la littérature ?

6.1.1. Que disent les guides de pratique ?

L'interaction entre le clopidogrel et les IPP est celle qui a attiré le plus d'attention. Certains guides de pratique mentionnent cet effet mais ne semble pas y attacher beaucoup d'importance (GORD 2013). Un GPC affirme même qu'une RCT a "permis de rassurer : les IPP n'interagissent pas significativement avec le clopidogrel" (Freedberg 2017 GPC Long-term PPI).

Un GPC (GORD 2013) recommande de ne pas modifier le traitement par IPP chez:

- Les personnes sous clopidogrel.

6.1.2. Que disent les études ?

L'interaction entre les IPP et les autres médicaments peut être divisée en trois catégories : les effets sur l'absorption intestinale des médicaments, les effets dus aux IPP, et les effets additifs.

6.1.2.1. Effets sur l'absorption intestinale

Les IPP augmentent le pH dans l'estomac et peuvent modifier l'absorption de certains médicaments. La plupart des données de la littérature disponibles concernent l'oméprazole (Prescire 2017).

Tableau 12. Effets sur l'absorption intestinale

Medication class	Molécules	Effect
Antifungal azole derivatives	<i>Ketoconazole, posaconazole, itraconazole, voriconazole</i>	↓ Decreased absorption of the azole derivatives
Vitamines and minerals	<i>Vitamin B12, Iron</i>	↓ Decreased absorption of B12 and iron
Protein kinase inhibitors	<i>Dasatinib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, bosutinib, ponatinib, dabrafenib, ibrutinib</i>	↓ Decreased absorption of the protein kinases
Others	<i>Dipyramidole, mycophenolic acid, rilpivirine, ledipasvir, ulipristal, riociguat</i>	↓ Decreased absorption of mentioned molecules
Protease inhibitors	Saquinavir	↑ Heightened intestinal absorption
Intégrase inhibitors	Raltegravir	



6.1.2.2. Effets des IPP sur la métabolisation et l'excrétion

Les IPP sont métabolisés par les enzymes du cytochrome p450, surtout le CYP2C19. La quantité de cette enzyme présent dans le cytochrome p450 varie d'une personne à l'autre. De plus, l'oméprazole (la molécule avec le plus de preuves disponibles) n'est que faiblement inhibitrice du CYP2C19.

Tableau 13. Effets des IPP sur la métabolisation et l'excrétion

Medication class	Molécules	Effect
Antiretrovirals	Atazanavir, fosamprenavir, indinavir, tipranavir,	↓ Less bioavailability (up to 75% for atazanavir)
Anti-aggregants	Clopidogrel, prasugrel	See below
Anti-psychotics	Clozapine	↓ Lower concentrations of clozapine
Antimetabolites	Methotrexate	↑ Higher methothrexate plasma levels due to competition for renal excretion

L'interaction entre le clopidogrel et les IPP est celle qui a attiré le plus d'attention. Une multitude d'études ont été publiées à ce sujet (voir également chapitre 5.1.1.2.2.).

Le clopidogrel est un antiplaquettaire utilisé dans le traitement des maladies coronariennes. Il est métabolisé par l'enzyme CYP450 (CYP2C19) après quoi il développe ses propriétés anti-agrégantes. Les IPP sont également métabolisés par les enzymes du cytochrome, d'où une interaction potentielle due à l'inhibition compétitive de l'enzyme CYP2C19 par l'IPP et donc une réduction de l'activation du clopidogrel.

Notre propre recherche pour cette revue de la littérature ne nous a pas permis de trouver des preuves convaincantes d'une interaction entre les IPP et le clopidogrel.

6.2. Que dit l'expert? (Horsmans 2018)

Les inhibiteurs de la pompe à proton étant des inhibiteurs irréversibles de l' H^+K^+ -ATPase, la sécrétion acide est inhibée tant qu'une nouvelle enzyme n'est pas synthétisée et insérée dans le canalicule. Ceci demande plusieurs dizaines d'heures.

Pharmacocinétique des IPP

Les IPP sont instables à un pH bas, motif pour lequel ils sont disponibles sous forme de granules encapsulés dans une carapace ou sous forme de comprimés à délitement intestinal. Ceci permet une dissolution à un pH alcalin et donc de prévenir leur dégradation par l'acidité présente dans l'œsophage et l'estomac.

Les IPP sont rapidement absorbés, ont une liaison élevée aux protéines sanguines et sont métabolisés de façon importante par les enzymes du cytochrome P450 (en particulier, le CYP2C19 et le CYP3A4). Les métabolites sulfatés sont éliminés par les urines ou les selles.

Leur demi-vie est de 1 à 2 heures mais leur durée d'action est beaucoup plus longue (cf. leur mécanisme d'action (chapitre 5.1.2.1.)).

D'un point de vue théorique, la prise d'IPP peut avoir un effet sur l'absorption d'autres molécules par la modification du pH intra-gastrique, un effet sur les enzymes du cytochrome P450 (principalement, le CYP2C19 et, dans une moindre mesure, le CYP3A4) et un effet au niveau rénal. Comme démontré



par la revue systématique de la littérature, il n'y a pas d'interaction cliniquement significative avec les différents IPP à l'exception possible de certains médicaments antirétroviraux qui ne sont plus d'usage courant.

Néanmoins, se basant sur le métabolisme in vitro des différents IPP et l'intervention des différentes enzymes du cytochrome P-450 (surtout le CYP2C19), il est recommandé d'éviter la prise des IPP avec les médicaments susceptibles de modifier drastiquement l'activité du CYP2C19 voire du CYP3A4 : fluvoxamine, rifampicine et millepertuis. Cette recommandation se base sur des données de pharmacocinétique et on ne dispose pas de données démontrant un risque clinique significatif à la suite d'une de ces interactions médicamenteuses.

Se basant sur des données in vitro et le RCP de chacun des IPP, on peut suspecter que l'oméprazole, le lansoprazole et l'ésoméprazole peuvent potentiellement interagir avec certains médicaments à index thérapeutique étroit : la digoxine (lié à un effet sur le pH intra-gastrique), la théophylline (CYP2C19) et le tacrolimus (CYP3A4) sont le plus souvent cités. Il faut, cependant, insister sur le fait que d'un point de vue pharmacologique, la connaissance de ce type d'interaction permet d'éviter un risque clinique par un simple suivi biologique qui est systématiquement recommandé lors de la prise de tels médicaments à index thérapeutique étroit.

Comme souligné dans la recherche de la littérature, l'exemple de l'interaction potentielle entre IPP et le clopidogrel au niveau du CYP2C19 est exemplatif d'un risque théorique non confirmé par les différentes études cliniques effectuées à ce jour. Cette non-confirmation est sans doute liée à la complexité de cette interaction potentielle.

Pour tenter d'expliquer ces résultats, il convient de rappeler que le CYP2C19 est impliqué dans la métabolisation du clopidogrel en son métabolite actif et en 2-oxo-clopidogrel qui est un métabolite intermédiaire. Le métabolite actif et ses effets antiplaquettaires ont été déterminés ex vivo par des essais d'agrégation plaquettaire qui ont montré un effet différent en fonction du génotype CYP2C19.

L'allèle CYP2C19*1 correspond au métabolisme fonctionnel entier tandis que les allèles CYP2C19*2 and *3 sont non fonctionnels, ces derniers allèles constituant les allèles les plus souvent rencontrés chez le sujet caucasien et asiatique mauvais métaboliseur : la fréquence de métaboliseur lent est de 2% chez les caucasiens, 4% chez les noirs et 14% chez les chinois.

Une diminution de la concentration du métabolite actif associé à une diminution de l'effet antiplaquettaire a été observée chez les métaboliseurs lents par rapport aux autres y compris dans le cadre d'études cliniques. De plus, la relation entre le génotype CYP2C19 et le devenir de patients traités par clopidogrel a été évaluée rétrospectivement dans l'étude CHARISMA (n = 2.428) et dans l'étude TRITON-TIMI (n = 1.277) et dans différentes autres études montrant que la combinaison du groupe métaboliseur lent et intermédiaire présentait un plus haut taux d'événements cardiovasculaires comme la mort, l'infarctus du myocarde et l'AVC ou une thrombose d'un stent en comparaison des métaboliseurs rapides ou seulement dans le groupe métaboliseur lent.

Ces études utilisant le clopidogrel seul (sans IPP) mettent en évidence la difficulté d'établir un lien de cause à effet formel même si elles sont suggestives entre le génotype CYP2C19 et l'impact du clopidogrel. Rajouter un IPP dont l'impact d'inhibition sur le CYP2C19 est faible à la prise du clopidogrel pourrait donc exercer un effet qui va varier en fonction du génotype CYP2C19 du patient concerné impliquant la réalisation d'études d'effet thérapeutique cardiovasculaire incluant de nombreux patients présentant les mêmes caractéristiques cliniques hormis au niveau de leur génotype CYP2C19 et n'utilisant pas d'autres molécules susceptibles d'influencer l'activité du CYP2C19.



6.3. Conclusions du jury

Divers mécanismes d'action peuvent être responsables des interactions entre les IPP et d'autres médicaments. Dans certains cas, cela pourrait avoir des conséquences cliniques. L'oméprazole semble entraîner plus d'interactions que les autres IPP mais c'est aussi la molécule pour laquelle on dispose du plus de données.

6.3.1. Les IPP sont métabolisés essentiellement par le CYP450, en particulier par l'isoenzyme CYP2C19 et, dans une moindre mesure par le CYP3A4. L'oméprazole et probablement les autres IPP sont faiblement inhibiteurs du CYP2C19 (et encore plus faiblement du CYP3A4). Cela fait prévoir théoriquement des interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique qui n'ont pas nécessairement de traduction clinique.

Il existe des variations individuelles importantes dans la vitesse de métabolisation (polymorphisme génétique du CYP2C19).

Les IPP pourraient diminuer l'activité du clopidogrel. Rajouter un IPP dont l'impact d'inhibition sur le CYP2C19 est faible à la prise du clopidogrel pourrait donc exercer un effet qui va varier en fonction du génotype CYP2C19 du patient concerné. Il s'agit pour l'instant d'un risque théorique non confirmé par les différentes études cliniques. On manque de preuve pour recommander (comme le font certains auteurs) de remplacer le clopidogrel par le prasugrel, de changer d'IPP ou de séparer dans le temps la prise des médicaments. *(Avis d'expert, recommandation impossible)*

Différentes données suggèrent que les IPP (et principalement l'oméprazole, le lansoprazole et l'ésooméprazole) pourraient entraîner une augmentation du taux plasmatique de certains médicaments (à cause de leur effet sur le CYP450, entre autres) : la phénytoïne, le tacrolimus, les antivitamine K et la digoxine notamment. Pour les médicaments à marge thérapeutique étroite, la surveillance s'impose, notamment par des dosages sériques. *(GRADE C, recommandation forte)*

Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de lévothyroxine.

Une surveillance s'impose lors de la prescription de méthadone.

Les IPP pourraient augmenter les taux plasmatiques du méthotrexate par inhibition au niveau rénal.

Les IPP modifieraient la biodisponibilité de certains antirétroviraux. Il vaut mieux éviter de les associer. *(GRADE C, recommandation forte)*

Sur base des données pharmacocinétiques (risque clinique non démontré), il est recommandé d'éviter la prise d'IPP avec les médicaments susceptibles de modifier drastiquement l'activité du CYP2C19 voire du CYP3A4 : fluvoxamine, rifampicine et millepertuis. *(Avis d'expert, recommandation forte)*

Tableau 13. Effets des IPP sur la métabolisation et l'excrétion

Medication class	Molécules	Effect
Antiretrovirals	Atazanavir, fosamprenavir, indinavir, tipranavir,	↓ Less bioavailability (up to 75% for atazanavir)
Anti-aggregants	Clopidogrel, prasugrel	See below
Anti-psychotics	Clozapine	↓ Lower concentrations of clozapine
Antimetabolites	Methotrexate	↑ Higher methothrexate plasma levels due to competition for renal excretion

6.3.2. Les IPP diminuent l'acidité gastrique, ce qui pourrait perturber la résorption de certains médicaments comme les dérivés azolés, la vitamine B12 et l'ulipristal. Il pourrait être utile de séparer dans le temps la prise des 2 substances (12 heures environ). *(Avis d'expert, recommandation forte)*

Pour le calcium, la prescription du citrate, dont l'absorption n'est pas influencée par le pH gastrique, serait préférable au carbonate. *(Avis d'expert, recommandation forte)*

**Tableau 12.** Effets des IPP sur l'absorption intestinale

Medication class	Molécules	Effect
Antifungal azole derivatives	<i>Ketoconazole, posaconazole, itraconazole, voriconazole</i>	↓ Decreased absorption of the azole derivatives
Vitamines and minerals	<i>Vitamin B12, Iron</i>	↓ Decreased absorption of B12 and iron
Protein kinase inhibitors	<i>Dasatinib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, bosutinib, ponatinib, dabrafenib, ibrutinib</i>	↓ Decreased absorption of the protein kinases
Others	<i>Dipyramidole, mycophenolic acid, rilpivirine, ledipasvir, ulipristal, riociguat</i>	↓ Decreased absorption of mentioned molecules
Protease inhibitors	Saquinavir	↑ Heightened intestinal absorption
Integrase inhibitors	Raltegravir	

6.3.3. Il existe un risque d'addition d'effets indésirables (effets additifs, troisième type d'interaction) : risques d'hyponatrémie avec notamment les diurétiques thiazidiques et les ISRS ; risque de colite pseudomembraneuse avec les antibiotiques à large spectre et risque de troubles du goût.

De manière générale, la prudence s'impose donc chez les sujets polymédiqués pour lesquels les données de la littérature sont particulièrement pauvres. Il faut, à chaque fois, mettre en balance le bénéfice escompté de la prescription d'IPP avec le risque potentiel d'effets indésirables. (*Avis d'expert, recommandation forte*)



7. Faut-il prescrire un IPP en cas de prise d'AINS (sélectif ou non sélectif), y compris l'acide acétylsalicylique (ASA, aspirine) utilisée seule ou en association (avec du clopidogrel par exemple) :

- de manière systématique (pour tout type de patient)**
- en fonction des caractéristiques du patient**
- pour toute durée et/ou dose de prise (aiguë, intermittente, chronique) ?**

7.1. Que dit l'étude de la littérature ?

7.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Quatre GPC recommandent de prescrire un IPP aux personnes sous AINS, pendant la durée du traitement par AINS (Long-term PPI 2017, NICE Rheumatoid arthritis 2009, NICE Osteoarthritis 2014, NICE NSAID 2015).

Un GPC recommande un IPP pour les patients à haut risque de saignements ulcéreux suite aux AINS, mais ne spécifie pas comment déterminer si un patient a un risque élevé de saignements (Long-term PPI 2017).

Le GPC NICE recommande :

- De co-prescrire un IPP chez les patients avec une arthrite rhumatoïde ou une ostéoarthrite et prenant un AINS
- De considérer la prescription d'un IPP chez les patients qui prennent des AINS pour des douleurs lombaires

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé de recommandations sur l'usage des IPP en cas de traitement par clopidogrel ou acide acétylsalicylique à faible dose.



7.1.2. Que disent les études ?

7.1.2.1. Réflexion critique du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique

La méta-analyse qui analyse la gastroprotection des IPP en cas de traitement par AINS non-sélectifs y inclut l'acide acétylsalicylique. Il y a donc un certain chevauchement des études avec la méta-analyse qui évalue l'acide acétylsalicylique.

Certaines des études incluses ont été menées chez des patients qui prennent une combinaison d'acide acétylsalicylique et de clopidogrel. Le risque de complications gastro-intestinales et l'effet protecteur de l'IPP peuvent être affectés par un des ou par les deux médicaments.

La plupart des RCTs et toutes les études où les patients recevaient des inhibiteurs COX2 spécifiques incluait des patients à haut risque de complications gastro-intestinales (par exemple des patients avec un antécédent d'ulcère peptique). Il n'est pas possible d'extrapoler les résultats de ces études chez toutes les personnes prenant des AINS, de l'acide acétylsalicylique ou du clopidogrel.

Comme beaucoup d'études incluait des patients en prévention secondaire cardiovasculaire médicamenteuse, l'âge moyen et la limite supérieure de l'âge des participants dans ces études sont plus élevés que dans celles sur la dyspepsie ou le RGO.

7.1.2.2. AINS non sélectif (y compris acide acétylsalicylique (ASA, aspirine)) versus AINS non sélectif (y compris acide acétylsalicylique (ASA, aspirine)) + IPP

Nonselective NSAID (including aspirin) + PPI vs nonselective NSAID (including aspirin)

Bibliography: Yuan 2016, including Cullen 1998, Ekstrom 1996, Goldstein 2010a(136), Goldstein 2010b(136), Graham 2002, Hawkey 1998, Lai 2002, Lai 2003, Li 2009, Scheiman 2011, Sugano 2012, Xie 2013, Yeomans 2008, Yuan 2010

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCTs comparant le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux entre des patients sous AINS non sélectifs (y compris acide acétylsalicylique) et ceux sous AINS (sélectifs ou non) plus gastroprotection (IPP, anti-H₂, misoprostol).

14 RCTs ont été trouvées qui comparaient des patients sous AINS non sélectifs avec ou sans IPP. La durée des RCTs variait de 4 semaines à 52 semaines.

3 RCTs avaient un échantillon de très petite taille (<40 participants par bras). La plupart des études étaient financées par l'industrie. 6 études ne décrivaient pas clairement la randomisation ou le respect du secret d'attribution. Ceci peut entraîner un biais et limite la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

Il est important de noter que les auteurs de cette revue systématique ont inclus des RCTs portant sur des patients sous acide acétylsalicylique pour la prévention cardiovasculaire (donc sans doute à faible dose).

Le traitement par AINS non sélectifs + IPP a entraîné moins de complications ulcéreuses que le traitement avec AINS non sélectifs seuls.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)



Le traitement par AINS non sélectifs + IPP a entraîné moins d'ulcères symptomatiques que le traitement avec AINS non sélectifs seuls.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

7.1.2.3. AINS COX2 sélectifs + IPP versus AINS COX2 sélectifs

Selective COX2-inhibitor + PPI vs selective COX2-inhibitor

Bibliography: Yuan 2016, including Chan 2007, Scheiman 2006

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché des RCT comparant le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux chez les patients prenant des AINS non sélectifs (acide acétylsalicylique inclus), des AINS COX2 sélectifs ou des AINS non sélectifs/AINS COX2 sélectifs plus agents gastroprotecteurs (IPP, anti-H₂, misoprostol).

2 RCTs ont été trouvées qui comparaient des patients sous AINS COX2 sélectifs avec ou sans IPP. La durée des RCTs variait de 26 semaines à 52 semaines.

Les deux études étaient financées par l'industrie. Dans les deux études, le respect du secret d'attribution n'était pas clair. Ceci peut entraîner un biais et limite la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

Il est important de noter que tous les participants de ces études avaient eu un ulcère peptique au préalable, et que ces résultats ne peuvent donc pas être extrapolés à tous les patients sous AINS COX2 sélectifs.

Le traitement par AINS COX2 sélectifs + IPP a entraîné moins de complications ulcéreuses que le traitement avec AINS COX2 sélectifs uniquement.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

7.1.2.4. Acide acétylsalicylique (ASA, aspirine) + IPP versus acide acétylsalicylique (ASA, aspirine)

Low-dose aspirin vs low-dose aspirin + PPI

Bibliography: Mo 2015, including Bhatt 2010, Lai 2002, Ren 2011, Scheiman 2011, Yeomans 2008
--

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCTs étudiant l'efficacité des IPP en prévention des effets indésirables gastro-intestinaux (hémorragie, ulcère, perforation ou obstruction) chez des patients adultes sous acide acétylsalicylique à faible dose, comparé à un groupe contrôle (placebo, agents cytoprotecteurs ou anti-H₂).

5 RCTs ont été trouvées. La durée des RCTs variait de 30 jours à 12 mois.

Il n'y avait pas de remarque méthodologique majeure à propos de ces RCTs. Il est cependant important de noter que dans 2 des études les patients inclus étaient sous acide acétylsalicylique et clopidogrel. Il est possible que le risque de complication gastro-intestinale et/ou l'effet protecteur de l'IPP ait été influencé par l'ajout de clopidogrel à l'acide acétylsalicylique.

Le traitement par acide acétylsalicylique à faible dose + IPP a entraîné moins d'ulcères gastro-duodénaux supérieurs que le traitement par acide acétylsalicylique à faible dose uniquement.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)



Le traitement par acide acétylsalicylique à faible dose + IPP a entraîné moins de saignements gastro-intestinaux que le traitement par acide acétylsalicylique à faible dose uniquement.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Low-dose aspirin vs low-dose aspirin + PPI

Bibliography: Sugano 2014 LAVENDER

Cette RCT en double aveugle a comparé 20 mg d'ésoméprazole 1x/jour à un placebo chez 430 patients prenant de l'acide acétylsalicylique à faible dose (81 à 314 mg/jour) et avec des antécédents d'ulcères peptiques.

L'âge moyen était de 67 ans, 44,8% des patients testés positifs au H.pylori. Les patients ont eu un diagnostic endoscopique avant le début de l'étude, et les patients avec un ulcère ou une œsophagite active ont été exclus. La durée du suivi était de 72 semaines, mais le critère de jugement principal était mesuré à 48 semaines.

L'interprétation de ces résultats est limitée par le taux d'abandons assez élevé et non équilibré.

Le traitement par ésoméprazole a entraîné un taux de récurrence des ulcères plus bas que le traitement par placebo, chez des patients sous acide acétylsalicylique à faible dose.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

7.1.2.5. IPP versus pas d'IPP pour la prévention des saignements gastro-intestinaux chez les patients sous clopidogrel

PPI vs no PPI for the prevention of gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel

Bibliography: Cardoso 2015, including Aihara 2012, Bhatt 2010, Hsu 2012

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCTs et les études observationnelles (avec un suivi de minimum 6 mois) comparant des groupes recevant un IPP en plus du clopidogrel et des groupes sans IPP.

2 RCTs et une étude en cohorte ont été trouvées. La durée du suivi variait de 180 jours à 1 an.

Une étude en cohorte était incluse dans l'analyse. Pour une des études, nous ne disposons que d'un abstract. Ceci peut entraîner un biais et limite la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

Il est également important de noter que les patients inclus étaient sous double traitement antiagrégant, et il est possible que le risque de complication gastro-intestinale et / ou l'effet protecteur de l'IPP ait été influencé par la prise d'acide acétylsalicylique en ajout au clopidogrel.

Le traitement par IPP a entraîné moins de saignements gastro-intestinaux chez des patients sous clopidogrel.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)



7.2. Avis de l'expert (De Schepper 2018) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

7.2.1. Les AINS et le tractus gastro-intestinal

Les ulcères gastro-intestinaux sont présents chez 15 à 30% des patients qui utilisent les AINS de façon chronique, et 2 à 4% de ces ulcères ont une évolution compliquée (saignement, perforation, sténose). De plus, l'utilisation chronique de l'acide acétylsalicylique accroît le risque de ces complications (RR 2 pour les saignements), même à de faibles doses comme celles utilisées dans la prophylaxie cardiovasculaire.

Les AINS et l'acide acétylsalicylique sont des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (COX), les enzymes responsables de la synthèse des prostaglandines. Cette inhibition réduit le nombre de prostaglandines produites au niveau des muqueuses, avec des effets négatifs sur la sécrétion d'acide régulée par ces prostaglandines, la sécrétion de mucus et de bicarbonate, la prolifération cellulaire et la vascularisation. L'isoenzyme COX1 est constitutivement active et présente dans le tractus digestif, la COX2 est l'isoenzyme inducible qui est à peine exprimée dans des conditions normales et est particulièrement induite dans des conditions inflammatoires chroniques. Par conséquent, les inhibiteurs de la COX2 sont généralement considérés comme plus sûrs que les inhibiteurs de la COX1.

De plus, les AINS peuvent endommager directement la muqueuse gastro-intestinale en attaquant la barrière de mucus et en augmentant la perméabilité épithéliale, ce qui permet à des facteurs potentiellement nocifs (acide, pepsine, sels biliaires) de pénétrer et d'endommager les tissus sous-épithéliaux (Bjarnason 2018). Ces médicaments peuvent également envahir les cellules épithéliales elles-mêmes et provoquer la mort cellulaire et l'apoptose par découplage mitochondrial.

L'infection à *Helicobacter pylori* est un facteur de risque indépendant pour le développement d'ulcères gastro-duodénaux. La présence d'*Helicobacter* dans l'estomac du patient augmente le risque de complications gastro-intestinales induites par les AINS. Le GPC relatif aux AINS de l'ACG stipule que la détection et l'éradication proactives d'*Helicobacter pylori* pourraient être recommandées chez les patients qui commencent un traitement prolongé aux AINS. Il n'existe pas encore de GPC plus stricte à ce sujet.

Compte tenu des informations susmentionnées et du fait que des effets indésirables cardiovasculaires et néphrologiques importants peuvent également survenir lors de l'utilisation chronique d'AINS, il est toujours recommandé d'évaluer l'indication de la prescription d'AINS en fonction du profil de risque du patient et, si l'AINS est absolument nécessaire, de toujours utiliser la dose efficace la plus faible avec une durée de traitement aussi courte que possible.

7.2.2. Justification des IPP comme gastroprotecteurs

L'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique neutralise le facteur le plus important dans la pathogenèse des lésions gastro-intestinales induites par les AINS. Elle peut ainsi influencer le développement des ulcères ou leur progression vers des complications. Les IPP sont plus efficaces que les anti-H₂ comme gastroprotecteurs et causent moins d'effets indésirables que le misoprostol, un analogue de la prostaglandine (dans ce cas, la diarrhée et les douleurs abdominales).

La question la plus importante et la plus épineuse consiste à savoir qui devrait prendre des IPP lors de la mise en place d'un traitement aux AINS.



7.2.3. Quels patients présentent un risque accru d'effets indésirables gastro-intestinaux liés aux AINS ?

Il n'y a pas de consensus international à ce sujet. Le GPC NICE stipule que tous les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et d'arthrose qui sont traités avec des AINS devraient également recevoir une ordonnance d'IPP pour la durée de la thérapie (NICE 2015). Pour d'autres indications des AINS (douleurs lombaires, par exemple), le profil de risque du patient doit être pris en compte selon NICE.

Pour le GPC américain (AGA et ACG), le profil de risque du patient est le facteur principal pour évaluer si un patient a besoin d'une cothérapie par IPP. Les facteurs de risque suivants ont été identifiés : utilisation concomitante d'antiagrégants et/ou d'anticoagulants, utilisation concomitante de corticostéroïdes systémiques, âge > 70 ans, dose élevée d'AINS, antécédents d'ulcère gastro-duodéal et de comorbidités médicales graves (principalement au niveau cardiovasculaire) (Lanza 2009).

Le nombre de facteurs de risque nécessaires pour établir une indication des IPP reste peu clair. Si aucun facteur de risque n'est présent, la cothérapie par IPP n'est pas nécessaire. Si deux facteurs de risque au moins sont présents, l'utilisation des IPP est absolument recommandée. Le traitement par AINS doit être évité et, en cas de nécessité absolue, être certainement combiné avec un IPP ou du misoprostol, en particulier chez les patients souffrant d'ulcères gastro-duodéaux récents.

7.2.4. Différences entre les AINS disponibles

En principe, tous les AINS (y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX2 !) peuvent causer des ulcères gastro-intestinaux. Le risque d'ulcère et de complications ulcéreuses est cependant plus élevé pour le piroxicam et le kétorolac. Avec l'ibuprofène, les AINS sélectifs de la COX2 (célécoxib, parécoxib et étoricoxib) et peut-être la nabumétone, le risque d'ulcère et de complications ulcéreuses serait plus faible qu'avec les autres AINS.

L'effet gastroprotecteur relatif inhérent aux AINS sélectifs de la COX2 est plus faible lorsqu'il est pris en association avec une faible dose d'acide acétylsalicylique. De plus, les AINS sélectifs de la COX2 causent plus fréquemment des effets indésirables cardiovasculaires que les inhibiteurs de la COX1. Par conséquent, l'utilisation d'AINS sélectifs de la COX2 n'est recommandée qu'en cas de profil de risque gastro-intestinal accru.

7.2.5. Effet gastroprotecteur des IPP en cas d'usage chronique des AINS

L'effet bénéfique des IPP dans l'utilisation chronique d'AINS n'est pas remis en question. Les IPP sont nettement plus efficaces que les anti-H₂ et le misoprostol en la matière.

7.2.5.1. AINS non sélectifs (y compris l'acide acétylsalicylique) avec ou sans IPP

La thérapie combinée a entraîné moins de complications ulcéreuses (RR 0,23, IC 95 % : 0,14-0,44) que la monothérapie par AINS et moins d'ulcères symptomatiques (RR 0,11, IC 95 % : 0,05 à 0,24), d'après 14 RCTs avec une qualité globale des données médiocre (Yuan 2016).



7.2.5.2. Inhibiteur sélectif de la COX2 avec ou sans IPP

Il n'existe que des preuves limitées démontrant l'intérêt de prescrire un IPP lors du démarrage d'un antagoniste des récepteurs COX2 (2 RCTs, dont tous les patients présentaient des antécédents d'ulcères gastriques). On a remarqué moins de complications ulcéreuses chez les patients traités par COX2 et IPP que chez ceux recevant un placebo (saignement, perforation, obstruction : RR 0,06, IC 95% : 0,01-0,48 avec une qualité modérée de preuves) (Yuan 2016).

7.2.5.3. Acide acétylsalicylique avec ou sans IPP

Sur base de 5 RCTs avec une qualité modérée des preuves, on peut affirmer que les IPP ont un effet gastroprotecteur en cas d'usage chronique d'acide acétylsalicylique (Mo 2015). La prise d'IPP a entraîné moins d'ulcères gastroduodénaux (RR 0,20, IC 95 % : 0,13-0,30) en comparaison avec le placebo et moins de cas de saignements GI (RR 0,26, IC 95 % : 0,14-0,49) chez les patients prenant une faible dose d'acide acétylsalicylique. Ces résultats ont été plus ou moins confirmés dans une autre méta-analyse avec des critères d'inclusion un peu plus larges et qui impliquait également des études de cohortes de moindre qualité : RR 0,27, IC à 95% : 0,17-0,42 pour les ulcères, RR 0,50, IC à 95% : 0,32-0,80 pour les saignements digestifs) (Tran-Duy 2015).

Chez les patients ayant des antécédents d'ulcère gastrique, le risque de récurrence était plus faible chez les patients traités par bithérapie.

La récente étude LAVENDER a comparé l'ésoméprazole à 20 mg/jour avec un placebo chez 430 patients d'Asie de l'Est sous faible dose d'acide acétylsalicylique et présentant des antécédents élevés d'ulcères gastro-intestinaux (Sugano 2014). Le risque de récurrences d'ulcères était significativement plus faible dans le groupe IPP par rapport au groupe placebo (HR 0,09, IC à 95% : 0,02-0,41).

7.2.5.4. IPP versus absence d'IPP chez les patients sous clopidogrel

Le clopidogrel, puissant antiagrégant, augmente le risque de saignement gastro-intestinal, même en l'absence d'une faible dose d'acide acétylsalicylique (Abraham 2010).

Les données probantes sur l'utilisation des IPP chez les patients sous clopidogrel sont principalement basées sur 2 RCTs et 1 étude de cohorte, généralement de faible qualité (Cardoso 2015). Suivi d'au moins 6 mois. La plupart des patients étaient sous doubles inhibiteurs plaquettaires, et donc aussi sous acide acétylsalicylique, potentiellement ulcérateur. Dans ces études, le risque de saignement était significativement plus faible pour le clopidogrel en association avec des IPP que pour le placebo (OR 0,24, IC 95 % : 0,09-0,62). L'association des IPP et du clopidogrel n'a pas entraîné une augmentation du risque de complications cardiovasculaires.

7.2.6. IPP en cas d'utilisation brève des AINS

Le risque de complications gastro-intestinales est constant dans le temps et présent aussi bien à court terme qu'en cas d'usage chronique. Par conséquent, les indications et recommandations préventives pour les IPP sont ici identiques à celles qui sont d'application en cas d'usage chronique d'AINS, c'est-à-dire que le profil de risque gastro-intestinal du patient est déterminant.



7.2.7. Discussion

Il n'existe aucune discussion sur l'utilité des IPP pour prévenir l'inflammation et l'ulcération gastro-intestinales induites par les AINS et les complications résultant de ces ulcères. On ne trouve cependant pas de GPC univoque indiquant chez qui la thérapie par IPP est effectivement utile et recommandée.

Le GPC NICE anglais recommande l'utilisation d'un IPP pendant le traitement aux AINS chez tous les patients atteints d'arthrose et de polyarthrite rhumatoïde pendant toute la durée du traitement (NICE 2015). Pour toutes les autres indications, les IPP sont recommandés en cas de facteurs de risque gastro-intestinaux.

Le GPC de l'ACG et de l'AGA stipule que la gastroprotection par IPP est recommandée chez tous les patients qui utilisent des AINS ou de l'acide acétylsalicylique de manière chronique et qui courent un risque accru de développer un ulcère gastro-duodéal compliqué (Lanza 2009, Freedberg 2017). Chez les patients présentant un profil de risque gastro-intestinal élevé mais pas de risque cardiovasculaire, on peut préférer un AINS sélectif de la COX2 en association avec des IPP (Yuan 2016).

La prise chronique de faibles doses d'acide acétylsalicylique (ex. pour des raisons cardiovasculaires) augmente le risque de complications gastro-intestinales, telles que les hémorragies (RR 2.07 dans la plus grande méta-analyse à ce jour (Lanza 2009)), tout comme les AINS classiques. Pour les patients utilisant une faible dose d'acide acétylsalicylique, il existe aussi des indications montrant que les IPP peuvent prévenir le développement d'ulcères et de leurs complications. Étant donné le nombre de personnes qui utilisent l'acide acétylsalicylique à titre préventif, il n'y a pas de recommandation concrète d'utiliser les IPP dans tous les cas, à moins qu'il n'y ait un risque accru spécifique au patient.

Un document de consensus commun basé sur l'ACG et l'AHA recommande l'utilisation des IPP chez les patients sous clopidogrel avec un profil de risque gastro-intestinal accru et déconseille l'utilisation en routine chez les patients sans profil de risque (Abraham 2010). Un profil de risque accru comprend les facteurs suivants : antécédents de saignements gastro-intestinaux, âge avancé, utilisation concomitante de corticostéroïdes, d'anticoagulants ou d'AINS, y compris l'acide acétylsalicylique à faible dose et l'infection à *Helicobacter pylori*.

Étant donné que la plupart des patients traités par clopidogrel prennent également de l'acide acétylsalicylique, il faudra rapidement décider d'ajouter des IPP en cas de double traitement antiagrégant.

7.2.8. Recommandations

- Patients présentant un profil gastro-intestinal à risque : antécédents d'ulcère gastroduodéal, âge >70 ans, prise d'anticoagulants, utilisation de corticostéroïdes et comorbidité cardiovasculaire grave. Quant à savoir combien de facteurs sont nécessaires pour établir la présence d'un risque élevé, la question n'est pas claire. C'est l'antécédent d'ulcères gastro-duodéaux qui pèse le plus lourd dans la balance (s'il y en a, le risque est toujours considéré comme élevé).
- Les IPP doivent être prescrits aux patients qui ont commencé les AINS et qui présentent un profil de risque gastro-intestinal élevé, quelle que soit la durée du traitement aux AINS. En l'absence d'un profil de risque cardiovasculaire, on peut opter de préférence pour un AINS sélectif de la COX2, encore une fois en combinaison avec un IPP en cas de risque gastro-intestinal accru. En cas de facteurs de risque cardiovasculaire, les AINS non sélectifs peuvent être utilisés en combinaison avec un IPP pour le risque gastro-intestinal.
- Ces recommandations sont aussi valables pour l'usage chronique de faibles doses d'acide acétylsalicylique.
- Les IPP doivent être prescrits aux patients qui utilisent le clopidogrel en association avec une faible dose d'acide acétylsalicylique et aux patients qui utilisent le clopidogrel en présence de facteurs de risque gastro-intestinaux.



7.3. Conclusion du jury

Le jury tient à souligner que la réponse à cette question du consensus actuel correspond à la réponse à la question 5 de la réunion de consensus **Utilisation efficace des inhibiteurs de l'acide dans le reflux gastro-œsophagien et la dyspepsie** du 15 mai 2003 (voir [rapport du jury](#)).

Le jury fait une distinction entre les AINS (y compris l'acide acétylsalicylique à dose anti-inflammatoire) et l'acide acétylsalicylique à faible dose dans la prévention des maladies cardiovasculaire.

AINS (y compris acide acétylsalicylique à dose anti-inflammatoire) : compte tenu des effets indésirables cardiovasculaires et néphrologiques importants qui peuvent survenir lors de l'utilisation chronique d'AINS, il est toujours recommandé d'évaluer l'indication de la prescription d'AINS en fonction du profil de risque du patient. Si l'AINS est absolument nécessaire, il est recommandé de toujours utiliser la dose efficace la plus faible ainsi qu'une durée de traitement aussi courte que possible. Le jury conseille certainement chez les personnes âgées, d'éviter l'utilisation d'AINS. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

Lorsqu'on utilise des AINS, quelles que soient la dose, la voie d'administration et la durée du traitement, il est important d'évaluer le risque de complications gastro-intestinales du patient.

Les facteurs de risque d'effets indésirables gastro-intestinaux sont les suivants :

- Antécédents d'ulcère gastro-duodéal
- Âge >70 ans
- Prise d'antithrombotiques (antiagrégants et anticoagulants).
- Prise de corticostéroïdes à usage systémique
- Comorbidité cardiovasculaire importante

Lorsqu'au moins un de ces facteurs de risque est présent, le jury recommande d'associer un IPP à la dose standard, et ce uniquement pour la durée de la prise d'AINS. Le jury tient à souligner que les IPP ne font que réduire le risque de complications gastro-œsophagiennes de l'AINS. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

Chez les patients présentant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal mais pas de profil de risque cardiovasculaire, si la prescription d'AINS est inévitable, les inhibiteurs sélectifs de la COX2 peuvent offrir une alternative pour réduire le risque gastro-intestinal, mais là encore, il est recommandé de les associer avec un IPP pour diminuer le risque gastro-intestinal. Le jury souligne le fait que les inhibiteurs sélectifs de la COX2 ne sont pas remboursés s'ils sont associés à un IPP (<https://ondpanon.riziv.fgov.be/SSPWebApplicationPublic/fr/Public/RequestForm>).

Acide acétylsalicylique à faible dose : ici aussi, il est important de toujours remettre en question l'indication et le rapport risque/bénéfice. Il convient de faire la distinction entre la prévention primaire et la prévention secondaire, éventuellement en consultation entre le médecin généraliste et les médecins spécialistes. (*Avis d'expert, recommandation forte*) Lorsqu'on utilise l'acide acétylsalicylique quelles que soient la dose et de la durée du traitement, il est important d'estimer le risque de complications gastro-intestinales du patient.

Les facteurs de risque d'effets indésirables gastro-intestinaux sont :

- Antécédents d'ulcère gastro-duodéal
- Âge >80 ans
- Prise d'antithrombotiques (antiagrégants (DAPT - Double anti-agrégation plaquettaire) et anticoagulants)
- Prise de corticostéroïdes à usage systémique

Lorsqu'au moins un de ces facteurs de risque est présent, le jury recommande d'associer une dose standard d'IPP et ceci, seulement pour la durée de la prise d'acide acétylsalicylique ou tant que le facteur de risque est présent. (*Avis d'expert, recommandation forte*)



Conclusions : 7. AINS (sélectif ou non sélectif), y compris l'acide acétylsalicylique

Le jury rappelle encore qu'avec la **DAPT** (acide acétylsalicylique + un inhibiteur P2y12), il est fortement recommandé d'associer un IPP systématique pendant toute la durée de la prise. (*GRADE B, recommandation forte*)



8. Comment réduire et stopper un traitement (déprescription) d'IPP ?

8.1. Que dit l'étude de la littérature ?

8.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Trois GPC mentionnent la déprescription des IPP (NICE GORD 2014, Deprescribing 2017, Long-term PPI 2017).

Deux de ces GPC mentionnent que la déprescription est indiquée pour les patients souffrant de dyspepsie (NICE GORD 2014, Deprescribing 2017), de RGO léger à modéré (NICE GORD 2014, Deprescribing 2017) ou d'une œsophagite guérie (Deprescribing 2017).

Trois GPC recommandent de diminuer la dose d'IPP quand ils sont prescrits au long terme (NICE GORD 2014, Deprescribing 2017, Long-term PPI 2017).

Un GPC (NICE GORD 2014) recommande de diminuer progressivement :

- Employer la dose effective la plus basse;
- Ensuite passer à un emploi à la demande;
- Puis retourner à un auto-traitement par antiacides ou alginates.

Un GPC recommande de soit diminuer la dose, soit d'utiliser une stratégie "à la demande" (Deprescribing 2017).

Les anti-H2 sont suggérés comme une alternative aux IPP dans un GPC (Deprescribing 2017).

8.1.2. Que disent les études ?

8.1.2.1. Note critique du groupe bibliographique

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé d'études sur le sevrage par paliers avant l'arrêt des IPP qui correspondaient aux critères d'inclusion.

Lors de la réunion de consensus, l'expert du groupe bibliographique a fait référence à Boghossian 2017 dans les diapositives suivantes.

**Dia 1 - DEPRESCRIPTION**

- IPP à la demande versus poursuite des IPP

Outcome	Result (95%CI)	GRADE
Lack of symptom control	RR 1.71 (1.31 to 2.21) SS in favour of continued use	⊕⊕⊖⊖ LOW

- Chiffres absolus de contrôle insuffisant des symptômes:
 - 16,3% versus 9,2%

83,7% obtiennent **toutefois** un contrôle des symptômes suffisant avec l'usage à la demande

(Boghossian 2017)

Dia 2 - DEPRESCRIPTION

- Arrêt brusque des IPP versus poursuite des IPP

Outcome	N° studies	Result (95%CI)	GRADE
Lack of symptom control	1 study n= 105	RR 3.02 (1.74 to 5.24) SS in favour of continued use	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW
Oesophagitis	1 study n= 105	RR 3.41 (1.91 to 6.09) SS in favour of continued use	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW

- Chiffres absolus de contrôle insuffisant des symptômes:
 - 67,9% versus 22,4%

32,1% obtiennent **toutefois** un contrôle des symptômes suffisant après un arrêt brusque.

(Boghossian 2017)

8.1.2.2. Traitement IPP s'intensifiant (step-up) ou se réduisant (step-down)

Step up versus step-down in dyspepsia

Bibliography: van Marrewijk 2009 DIAMOND

Dans cette RCT en double aveugle, un traitement step-up a été comparé à un traitement step-down chez 664 patients avec une dyspepsie nouvellement apparue (traitement step-up : d'abord un antiacide, ensuite un anti-H₂ si les symptômes étaient insuffisamment contrôlés, ensuite un IPP si l'anti-H₂ était insuffisant ; traitement step-down : d'abord un IPP, ensuite anti-H₂, ensuite antiacide).



L'âge moyen était de 55 ans, 35% des patients testés positifs pour le H. pylori. Les patients n'ont pas subi de diagnostic endoscopique avant le début de l'étude. Le suivi était de 6 mois.

L'interprétation de ces résultats est quelque peu limitée, car seuls les patients qui avaient des données pour les critères de jugement à 6 mois ont été inclus dans l'analyse.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de réussite du traitement entre l'approche s'intensifiant et l'approche se réduisant.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de qualité de vie entre l'approche step-up et l'approche step-down.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes d'effets indésirables entre l'approche step-up et l'approche step-down.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

8.1.2.3. IPP en continu versus IPP à la demande (efficacité)

Continuous PPI vs on demand PPI in GORD
--

Bibliography: Ip 2011, including Szucs 2009, Sjosted 2005, Morgan 2007, Bour 2005, Pace 2005
--

Cette revue systématique sans méta-analyse a cherché les RCTs comparant l'efficacité de différentes stratégies de traitement des adultes avec RGO.

5 RCTs comparant l'usage continu (quotidien) des IPP avec un usage à la demande ont été trouvées. Toutes ces RCTs ont duré 6 mois.

Toutes étaient en ouvert et financées par l'industrie pharmaceutique. Ceci peut entraîner un biais et limite la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

Une étude incluait les patients avec une œsophagite par reflux confirmée par endoscopie. Les quatre autres études incluait des patients avec RGO ou symptômes de RGO.

Le traitement par IPP en continu a entraîné un taux plus élevé de patients sans symptômes que le traitement par IPP à la demande.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de récurrence des symptômes entre le traitement par IPP continu et à la demande.

(GRADE C (qualité de preuve très FAIBLE). Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Le traitement par IPP en continu a entraîné une proportion plus élevée de jours sans pyrosis que le traitement par IPP à la demande.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)



Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de proportion de patients sans symptômes entre le traitement par IPP continu et à la demande.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Le traitement par IPP en continu a entraîné un plus haut score sur le questionnaire QoLRAD (Quality of Life in Reflux and Dyspepsia) que le traitement par IPP à la demande.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Le traitement par IPP a entraîné une plus haute qualité de vie que le traitement par IPP à la demande.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Le traitement par IPP en continu a entraîné une plus grande proportion de patients en rémission endoscopique que le traitement par IPP à la demande.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

8.1.2.4. IPP à la demande versus en continu (déprescription)

Deprescribing PPI : on demand use vs continued use

Bibliography: Boghossian 2017, including Bour 2005, Janssen 2005, Morgan 2007, Van der Velden 2010, Bayerdörffer 2016

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCTs comparant une déprescription des IPP (avec usage à la demande) au maintien du traitement (usage en continu) chez des patients sous IPP.

5 RCTs ont été trouvées, avec au total 1653 patients inclus. La durée des RCTs variait de 13 semaines à 6 mois. Il y avait plusieurs problèmes méthodologiques, concernant notamment la qualité des études, la relation des preuves observées dans l'échantillon versus la population globale, et la précision des résultats dans les RCTs incluses. Ceci peut entraîner un biais et limite la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

La déprescription des IPP (traitement à la demande) a entraîné un nombre plus élevé de patients avec des symptômes non contrôlés que le maintien du traitement.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

La déprescription des IPP (traitement à la demande) a entraîné moins de consommation de médicaments que le maintien du traitement.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

La déprescription des IPP (traitement à la demande) a entraîné un risque accru d'œsophagite comparé au maintien du traitement.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

La déprescription des IPP (traitement à la demande) a entraîné un niveau de satisfaction des participants inférieur versus maintien du traitement.



(GRADE C (qualité de preuve TRES FAIBLE). Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

8.1.2.5. Arrêt brusque versus maintien du traitement par IPP

Deprescribing PPI : abrupt stop vs continued use

Bibliography: Boghossian 2017, including Pilotto 2003

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCTs comparant une déprescription des IPP (avec usage à la demande) au maintien du traitement (usage en continu) chez des patients sous IPP.

1 RCT a été trouvée, avec 105 patients inclus. La durée de l'étude était de 6 mois.

Il y avait plusieurs problèmes méthodologiques, concernant notamment la qualité des études, la relation des preuves observées dans l'échantillon versus la population globale, et la précision des résultats. Ceci peut entraîner un biais et limite la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

La déprescription des IPP (arrêt brusque) a entraîné un nombre plus élevé de patients avec des symptômes non contrôlés que le maintien du traitement.

(GRADE C (qualité de preuve TRES FAIBLE). Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

La déprescription des IPP (arrêt brusque) a entraîné un risque accru d'œsophagite comparé au maintien du traitement.

(GRADE C (qualité de preuve TRES FAIBLE). Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

8.2. Avis de l'expert (De Schepper 2018) (traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#))

8.2.1. Introduction

Les IPP comptent parmi les médicaments les plus prescrits au monde, surtout chez les patients plus âgés (après 60 ans, 3,5 fois plus de risque d'utiliser les IPP). Une étude récente suggère que les IPP sont prescrits de façon inappropriée dans 39 à 63% des cas.

Étant donné la controverse sur les risques à long terme de l'usage chronique des IPP et l'énorme charge économique et sanitaire qu'ils représentent, la recherche d'une méthodologie permettant d'interrompre efficacement l'utilisation des IPP est particulièrement pertinente.

La **déprescription** renvoie au processus planifié et supervisé de réduction progressive ou d'arrêt d'un médicament qui pourrait être potentiellement néfaste ou qui n'a plus d'effet pertinent (Farrell 2017, Targownik 2018). Le but de la déprescription est d'éviter la polymédication et l'utilisation inappropriée.

L'**usage intermittent des IPP** signifie que le produit est pris quotidiennement pendant des périodes bien définies pour contrôler les symptômes. L'usage **à la demande** ou « si nécessaire » implique la



prise quotidienne d'IPP jusqu'à obtention du contrôle des symptômes, pour ensuite les arrêter jusqu'à réapparition éventuelle des plaintes.

8.2.2. Déprescription rationnelle : usage inapproprié des IPP

L'usage des IPP peut être considéré comme inapproprié s'il n'y a pas d'indication connue ou si, pour une indication relative (voir 7.2.2.), il n'y a pas d'essai de réduction ou d'arrêt. La prévalence de l'utilisation inappropriée des IPP est controversée, mais elle se situerait entre 39 et 63% des utilisateurs (Savarino 2017). En contexte ambulatoire, 33 % des patients qui ont pris un IPP ont utilisé le traitement de façon inappropriée, alors qu'en milieu hospitalier, ce pourcentage atteignait 75 % des nouveaux utilisateurs d'IPP (Heidelbaugh 2010). On observe aussi que, dans près de la moitié des cas, le traitement par IPP entamé lors d'une hospitalisation se poursuit de manière inappropriée après la sortie (Ladd 2014).

Il est également frappant de constater que l'utilisation des IPP continue d'augmenter, alors que la prévalence du reflux gastro-œsophagien reste globalement stable (Naunton 2018).

Les causes de l'utilisation inappropriée des IPP sont généralement imputables au médecin et au patient. Le prescripteur perçoit souvent les IPP comme des médicaments inoffensifs, ce qui signifie que le suivi est moins rigoureux. Les médecins généralistes en particulier sont souvent réticents à critiquer ou à modifier une ordonnance d'un collègue spécialiste. Nous savons également que de nombreux patients utilisent ou continuent d'utiliser les IPP contre l'avis d'un médecin.

La principale conséquence d'une utilisation inappropriée des IPP est la polymédication, avec des risques de non-observance, d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses et d'erreurs de prises. Il y a aussi d'importantes implications sanitaires et économiques.

8.2.3. Groupe cible pour la déprescription

La décision de réduire un IPP dépend de l'indication de l'utilisation des IPP et d'une analyse risques-avantages propre au patient (Targownik 2018).

8.2.3.1. Chez qui envisager un arrêt complet ?

La déprescription est recommandée chez les patients atteints de dyspepsie, de reflux non érosif et d'œsophagite guérie (classification Los Angeles grade A ou B). Si c'est impossible, il est recommandé d'objectiver la présence de reflux gastro-œsophagien pathologique par pH-métrie. En effet une grande partie des patients souffrant de reflux résistant au traitement semblent avoir un problème fonctionnel d'après les examens ultérieurs, certainement dans le cas de plaintes plus atypiques (y compris le reflux laryngopharyngé) et en l'absence de prédisposition claire au reflux (hernie hiatale, obésité, troubles graves du mode de vie comme l'alcoolisme).

8.2.3.2. Chez qui recommander un traitement d'entretien ?

Il convient de trouver la dose efficace la plus faible si un traitement d'entretien est indiqué, comme en cas d'œsophage de Barrett, d'œsophagite érosive grave (grade C ou D de la classification Los Angeles), d'œsophagite éosinophile sensible aux IPP, d'utilisation chronique d'AINS et de syndrome de Zollinger-Ellison (Targownik 2018). Chez la plupart des patients atteints de reflux, il est possible de



passer à la dose standard sans récurrence des symptômes. Les doses maximales sont uniquement indiquées chez les patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison.

8.2.4. Déprescription en pratique

Il existe différentes stratégies de réduction et/ou d'abandon des IPP. Pour chaque forme de déprescription, on peut donner le conseil général suivant : les interventions non pharmacologiques peuvent aider au succès de la stratégie utilisée, comme par exemple perdre du poids en cas d'obésité et éviter les facteurs alimentaires déclenchants.

8.2.4.1. Usage à la demande

L'usage à la demande conduit logiquement à une réduction significative de la prise de comprimés (mean difference - 3,79, IC à 95% -4,73 à -2,84), d'où une réduction à plus long terme des coûts pour les patients et la société (bien que cela ne soit pas rapporté dans la revue Cochrane) (Boghossian 2017).

L'usage à la demande augmente le risque d'un contrôle insuffisant des symptômes par rapport à l'utilisation continue (RR 1,71, IC à 95% : 1,31-2,21) et de la découverte d'une œsophagite au contrôle endoscopique (RR 30,59, IC à 95% : 1,84-508,91), bien que la qualité des données ait été estimée faible (Boghossian 2017). Bien sûr, il est important de noter que l'on peut s'attendre à une rechute après l'arrêt des IPP chez de nombreux patients atteints de reflux, ce qui constitue le point de départ du traitement à la demande.

La littérature disponible n'accorde que peu d'attention à la durée moyenne des intervalles sans symptômes pour le traitement à la demande, alors qu'il s'agit d'un paramètre important pour l'évaluation coût-bénéfice. Par contre, on évoque le nombre moyen de pilules par jour (le traitement à la demande correspondrait à environ 0,3 pilules par jour).

8.2.4.2. Arrêt complet

L'arrêt brusque d'un IPP entraîne également un moindre contrôle des symptômes (RR 3,02, IC à 95% : 1,74-5,24) et un risque accru d'œsophagite (RR 3,41, IC à 95% : 1,91-6,09). La qualité de ces données est toutefois très faible et ne repose que sur une seule étude (Boghossian 2017).

L'interruption brusque d'un IPP peut entraîner une hypersécrétion rebond d'acide gastrique, secondaire à l'hypergastrinémie persistante qui survient habituellement lors de l'utilisation chronique d'IPP. Cela entraîne également des troubles dyspeptiques chez plus de la moitié des patients, utilisant des IPP. La diminution progressive de la dose (ex. une demi-dose pendant 2 semaines) est habituellement mieux tolérée (Haastrup 2014). Il est essentiel d'informer le patient de la possibilité d'une rechute temporaire des symptômes par hypersécrétion rebond peu de temps après l'arrêt du traitement, afin d'éviter que les IPP soient immédiatement réintroduits (Targownik 2018).

8.2.4.3. Step-down

Certains GPC recommandent de remplacer les IPP, dans la mesure du possible, par un antagoniste des récepteurs de l'histamine 2 (anti-H₂) comme stratégie de déprescription. Il existe cependant peu de littérature pour défendre cette approche. Une étude norvégienne chez des patients atteints de



reflux sensible aux IPP décrit une réduction significative du contrôle des symptômes chez les patients qui sont passés des IPP aux anti-H₂ (32% versus 72%, P<0,0001) (Hansen 2005).

8.2.5. Facteurs qui compliquent la déprescription

Les IPP sont souvent initiés par un spécialiste, par exemple après une gastroscopie. Pour le médecin généraliste, il n'est pas toujours évident de déterminer si la diminution puis l'arrêt du traitement sont raisonnables pour le patient.

Il existe aussi des facteurs (bien que non-validés) liés au patient qui compliquent la déprescription. Par exemple, l'utilisation des IPP est souvent perçue comme un moyen de maintenir un mode de vie inapproprié (ex. tabagisme, alcool, mauvaise alimentation). Ou encore, une information insuffisante concernant le risque de développer un carcinome œsophagien en cas de plaintes de reflux peut conduire à la cancérophobie et de ce fait à la peur d'arrêter le traitement.

8.2.6. Discussion

Pour les cas où un traitement d'entretien par IPP n'est pas nécessaire, il y a suffisamment d'arguments pour défendre l'utilisation à la demande comme stratégie privilégiée de déprescription. Si cela semble compliqué, il convient de réduire la dose jusqu'à la posologie minimale efficace. En cas de nécessité d'un traitement d'entretien, il faut déterminer la dose efficace la plus faible.

Il incombe au médecin de vérifier activement si l'indication d'un IPP et la durée du traitement sont légitimes. S'il n'y a pas d'indication précise pour le traitement d'entretien, il convient d'opter pour une déprescription. Une évaluation critique de l'utilisation des IPP doit de toute façon avoir lieu 4 à 8 semaines après la prescription initiale et lors du premier contrôle après le départ de l'hôpital.

Il est particulièrement nécessaire de sensibiliser les gastro-entérologues et les médecins généralistes à une évaluation critique systématique de l'utilisation des IPP par leurs patients. De vastes campagnes d'information et des GPC nationaux pratiques sont cruciaux pour aider à décider chez qui et comment mettre en place une déprescription, mais pour l'instant, ceci a seulement été lancé (récemment) au Canada (Farrell 2017) et aux États-Unis (Targownik 2018). Ce n'est qu'ainsi qu'on pourra éradiquer l'usage inapproprié des IPP et que les dépenses en économie de la santé associées à l'utilisation des IPP pourront être réduites. De plus, une prescription stricte et ciblée des IPP entraînera une évaluation correcte du profil risques-avantages de ces médicaments et une évaluation plus claire de leur effet thérapeutique.

Soulignons un point important : la maladie de reflux est un nom général qui englobe plusieurs entités physiopathologiquement différentes, ce qui n'est pas suffisamment pris en compte dans la littérature disponible. Le chevauchement avec les troubles fonctionnels de l'œsophage tels que le pyrosis fonctionnel et l'œsophage sensible à l'acide méritent par exemple plus d'attention, car les IPP sont souvent poursuivis de manière inappropriée dans ce contexte. Il est nécessaire de disposer d'études contrôlées randomisées bien conçues qui testent différentes stratégies de déprescription dans plusieurs sous-types de maladies du reflux (reflux non érosif, reflux érosif, œsophage sensible à l'acide, pyrosis fonctionnel).



8.3. Conclusion du jury

Après avoir lu la littérature et les commentaires des experts, le jury a constaté qu'une grande partie de la population belge prend des IPP. Comme l'expert affirme que 39 à 63% de l'usage des IPP est inappropriée, cette situation peut être qualifiée de surconsommation. L'usage inapproprié d'IPP peut être défini comme un traitement hors indication appropriée, mais aussi comme un traitement avec indication correcte mais sans tentative de réduction ou d'arrêt. Ceci ainsi que le peu d'études de qualité sur les effets indésirables à long terme (voir question 5) rendent la déprescription nécessaire.

Certaines mesures ont déjà été prises pour éviter la surutilisation des IPP, comme la suppression du remboursement des grands conditionnements de fortes doses sauf dans des indications strictes (telles que Zollinger-Ellison et Barrett).

Les facteurs de risque d'utilisation inappropriée des IPP sont les suivants :

- âge avancé
- polymédication
Cette population a souvent été exclue des études
- hospitalisation (pendant et après).

Voici certaines des causes de l'utilisation inappropriée des IPP :

- mauvaise observance thérapeutique du patient
- négligence dans le suivi
- réticence à modifier l'ordonnance d'un collègue.

Les seules indications pour lesquelles l'utilisation prolongée des IPP (à la dose efficace la plus faible) peut être appropriée sont les suivantes (*GRADE B, recommandation forte*) :

- Barrett (voir question 4)
- Œsophagite érosive C-D (voir question 3)
- Utilisation chronique d'AINS ou d'acide acétylsalicylique avec facteur de risque (voir question 7).
- Maladie de Zollinger-Ellison

Quand penser à la déprescription (*Avis d'expert, recommandation forte*) ?

- toute prescription d'un IPP doit tenir compte de l'indication et de la possibilité d'une réduction de la dose ou de l'arrêt du traitement.
- après la sortie de l'hôpital
- 4 à 8 semaines après la première prescription

Si les IPP ne s'inscrivent pas dans un traitement d'entretien, il y a suffisamment d'arguments pour commencer la déprescription selon les modalités :

- A la demande, sur la base des symptômes du patient.
- Arrêt brusque
- Diminution progressive jusqu'à l'arrêt
- Passer à un produit moins puissant (anti-acides, anti-H2).

Si les stratégies ci-dessus échouent, le diagnostic/indication doit être reconsidéré. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

L'arrêt brusque d'un IPP est la stratégie la moins appropriée à cause de la sécrétion rebond d'acide (qui peut survenir à partir de 4 à 8 semaines de prise).

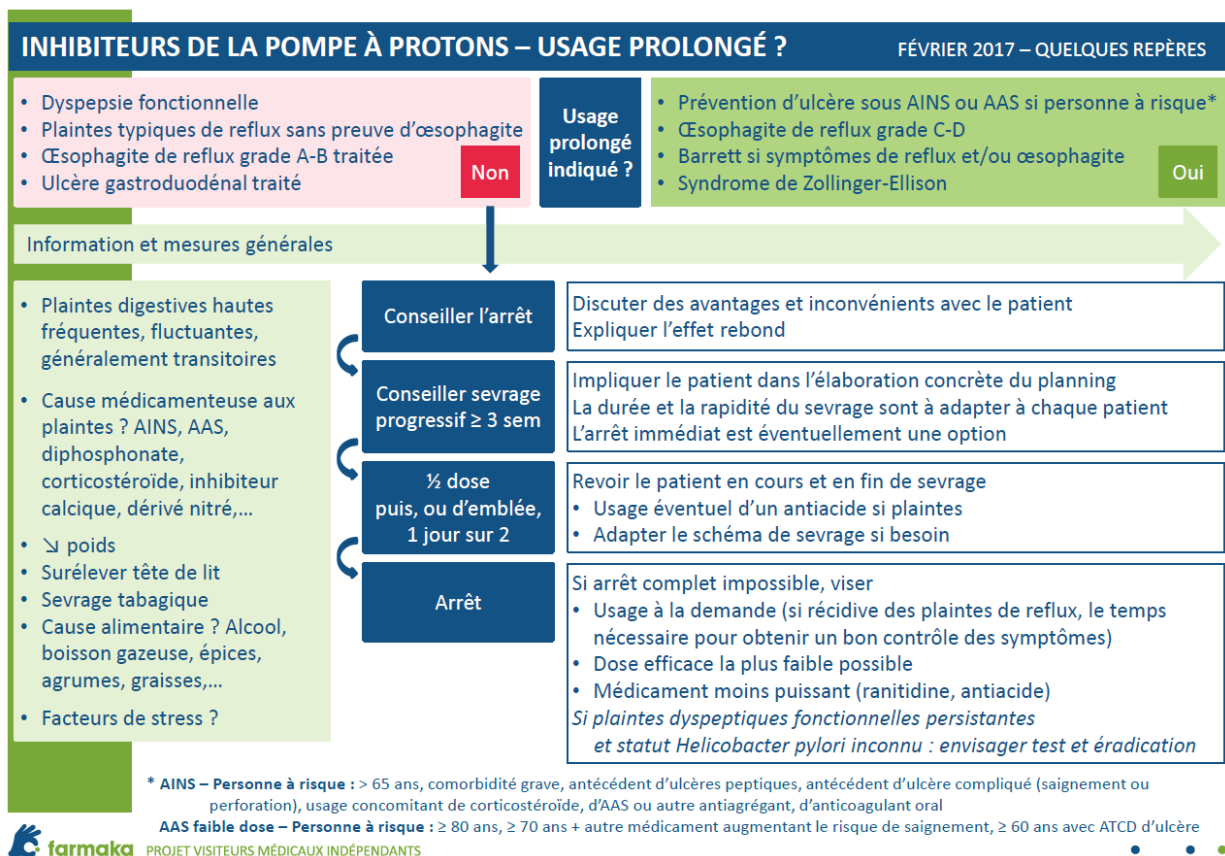


Pour éviter que le patient ne recommence trop vite son IPP, les stratégies suivantes sont recommandées :

- Il est demandé de veiller à informer le patient de l'existence de cet effet rebond (*Avis d'expert, recommandation forte*) ;
- On peut éventuellement administrer un antiacide ou un anti-H₂ pendant la courte période où cela se produit (*Avis d'expert, recommandation forte*) ;
- Une autre option consiste à réduire lentement la dose jusqu'à la dose la plus faible avant d'arrêter (*Avis d'expert, recommandation forte*).

Le jury indique que le traitement à la demande est la stratégie à préférer et, si c'est impossible, il faut opter pour la réduction des doses jusqu'à la posologie efficace minimale. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

En pratique, le jury propose le schéma de réduction progressive suivant (*GRADE B, recommandation forte*), cité par l'expert du groupe bibliographique lors de la réunion de consensus :





9. Existe-t-il des différences cliniquement pertinentes entre les différents IPP à dose équivalente à préciser) ?

9.1. Que dit l'étude de la littérature ?

9.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Une des questions au jury porte sur l'existence de différences importantes entre IPP à dose équivalente. L'équivalence des doses n'est pas définissable d'emblée.

Les dosages recommandés dans les guides de pratiques, ceux employés dans les études comparant deux IPP, et le potentiel d'augmentation du pH gastrique (tel que défini par Kirchheiner 2009) ne se correspondent pas entièrement.

Tableau 14. Potentiels relatifs d'abaissement du pH gastrique de différents IPP, d'après Kirchheiner 2009 et les doses standards recommandées de différents IPP pour le RGO, d'après le GPC NICE 2014

IPP	Potentiels relatifs (comparé à l'oméprazole)	Dose standard
Pantoprazole	0,23	40 mg une fois par jour
Lansoprazole	0,90	30 mg une fois par jour
Oméprazole	1,00	20 mg une fois par jour
Esoméprazole	1,60	20 mg une fois par jour
Rabéprazole	1,82	20 mg une fois par jour

Par exemple, l'ésoméprazole a un potentiel d'augmentation du pH gastrique relatif de 1.6 comparé à l'oméprazole. On pourrait donc s'attendre à ce que l'ésoméprazole, à dose inférieure, soit aussi puissant que l'oméprazole. Cependant dans le guide de pratique NICE 2014, une dose de 20 mg d'ésoméprazole est considérée comme équivalente à une dose de 20 mg d'oméprazole. Dans certaines études, une dose de 40 mg/jour d'ésoméprazole est considérée comme équivalente à 20 mg d'oméprazole par jour, ce qui donne un avantage à l'ésoméprazole dans cette étude.

9.1.2. Que disent les études ?

9.1.2.1. IPP versus IPP (en cas de RGO)

9.1.2.1.1. Pantoprazole versus ésomeprazole

Pantoprazole vs esomeprazole in GORD

Bibliography: Ip 2011, including Goh 2007, Labenz 2009a, Labenz 2009b, Glatzel 2007, Bardhan 2007, Vcec 2006

Cette revue systématique sans méta-analyse a cherché les RCTs comparant l'efficacité de différentes stratégies de traitement des adultes avec RGO.

6 RCTs qui comparaient le pantoprazole à l'ésoméprazole ont été trouvées. La durée des RCTs variait de 4 semaines à 6 mois.



Toutes les RCTs incluait des patients avec une œsophagite par reflux confirmée par endoscopie, grade LA de A à D.

Dans 5 RCTs, l'ésoméprazole à 40 mg 1x/jour était comparé au pantoprazole 40 mg 1x/jour. Dans un RCT, l'ésoméprazole était dosé à 20 mg 1x/jour et comparé au pantoprazole 20 mg 1x/jour.

5 RCTs étaient financées par l'industrie. Le respect du secret d'attribution et la randomisation étaient peu clairs dans 4 RCTs. Ces problèmes peuvent entraîner un biais et limitent la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de moyenne des scores totaux de symptômes gastro-intestinaux entre ésoméprazole et pantoprazole.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Le traitement par ésoméprazole a entraîné plus de résolution du pyrosis que le pantoprazole.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Le pantoprazole était non-inférieur à l'oméprazole sur le score ReQuest GI médian à 3 jours.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de taux de disparition des symptômes entre l'ésoméprazole et le pantoprazole.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de guérison endoscopique entre l'ésoméprazole et le pantoprazole.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

9.1.2.1.2. Rabéprazole versus ésoméprazole

Rabéprazole vs esomeprazole in GORD
--

Bibliography: Ip 2011, including Eggleston 2009, Fock 2005
--

Cette revue systématique sans méta-analyse a cherché les RCTs comparant l'efficacité de différentes stratégies de traitement des adultes avec RGO.

2 RCTs ont été trouvées qui comparaient le rabéprazole à l'ésoméprazole. La durée de ces RCTs était de 4 semaines.

Une RCT était effectuée chez des patients qui se présentait chez leur médecin avec des symptômes de RGO, l'autre incluait des patients avec une maladie de reflux non-érosive, confirmée par endoscopie (classification LA degré 0).

Les deux RCTs comparaient 20 mg de rabéprazole 1x/jour avec 20 mg d'ésoméprazole 1x/jour.

Les deux RCTs étaient financées par l'industrie pharmaceutique, et étaient peu claires concernant le respect du secret d'attribution. Ceci peut entraîner un biais et limite la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.



Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de résolution complète du pyrosis entre le rabéprazole et l'ésoméprazole.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de résolution complète de la régurgitation entre le rabéprazole et l'ésoméprazole.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de temps écoulé jusqu'aux premières 24 heures sans pyrosis ou régurgitation entre le rabéprazole et l'ésoméprazole.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de résolution du pyrosis entre le rabéprazole et l'ésoméprazole.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de résolution de la régurgitation d'acide entre le rabéprazole et l'ésoméprazole.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de qualité de vie entre le rabéprazole et l'ésoméprazole.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

9.1.2.1.3. Lansoprazole versus ésoméprazole

Lansoprazole vs esomeprazole in GORD

Bibliography: Bibliography: Ip 2011, including Fass 2006
--

Cette revue systématique sans méta-analyse a cherché les RCTs comparant l'efficacité de différentes stratégies de traitement des adultes avec RGO.

Une RCT a été trouvée qui comparait le lansoprazole à l'ésoméprazole. La durée de cette RCT était de 8 semaines.

Cette RCT a été effectuée chez des patients avec des symptômes de pyrosis persistants malgré 30 mg de lansoprazole 1x/jour.

L'étude comparait 30mg de lansoprazole 2x/jour avec l'ésoméprazole 40 mg 1x/jour.

Elle était financée par l'industrie. Ceci peut entraîner un biais et limite la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

L'ésoméprazole était non-inférieur au lansoprazole en termes de pourcentage de jours sans pyrosis.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)



Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de pourcentage de jours sans douleurs épigastriques entre le lansoprazole et l'ésoméprazole.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de pourcentage de jours sans régurgitations entre l'ésoméprazole et le lansoprazole.

(GRADE C (qualité de preuve TRES FAIBLE). Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

9.1.2.1.4. Esoméprazole versus oméprazole

Omeprazole vs esomeprazole in GORD

Bibliography: Teng 2015, including Armstrong 2004

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCTs comparant l'ésoméprazole à l'oméprazole chez des patients adultes diagnostiqués comme souffrant d'un RGO.

Une publication a été trouvée, elle rapporte 3 RCTs avec un design identique. La durée de ces RCTs était de 4 semaines.

Ces RCTs ont inclus des patients avec une maladie de reflux non-érosive, confirmée par endoscopie.

Dans une étude, une dose de 20 mg d'ésoméprazole 1x/jour était comparée à une dose de 20 mg d'oméprazole 1x/jour ; une autre comparait 40 mg d'ésoméprazole 1x/jour avec 20 mg d'oméprazole 1x/jour ; une autre 20 mg et 40 mg d'ésoméprazole 1x/jour avec 20 mg d'oméprazole 1x/jour.

Ces RCTs ne rapportaient pas clairement le respect du secret d'attribution ni la méthode de randomisation. De plus, elles étaient financées par l'industrie. Ces problèmes peuvent entraîner un biais et limitent la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de résolution du pyrosis entre l'ésoméprazole et l'oméprazole.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

9.1.2.2. IPP versus IPP (en cas d'œsophagite par reflux)

9.1.2.2.1. Esoméprazole versus lansoprazole

Esomeprazole vs lansoprazole in severe reflux oesophagitis

Bibliography: NICE 2014, including Fennerty 2005, Castell 2002, DeVault 2006, Lauritsen 2003
--

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCTs évaluant l'efficacité clinique des IPP chez des adultes avec un reflux érosif sévère confirmé par endoscopie (classification de Los Angeles grade C ou D ; classification Savary-Miller grade 3 ou 4).

4 RCTs ont été trouvées qui comparaient l'ésoméprazole au lansoprazole. La durée des RCTs variait de 8 semaines à 6 mois.

Deux RCTs comparaient l'ésoméprazole 40 mg 1x/jour avec le lansoprazole 30 mg 1x/jour dans la guérison de l'œsophagite par reflux. Les deux autres évaluaient la thérapie de maintenance pour l'œsophagite par reflux, et comparaient l'ésoméprazole 20 1x/jour au lansoprazole 15 mg 1x/jour.



Une RCT avait un taux d'abandon de 18%, qui était en outre inégalement réparti (plus d'abandons dans le groupe lansoprazole). Les 4 RCTs étaient financées par l'industrie et par la même firme. Ceci peut entraîner un biais et limite la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de guérison confirmée per endoscopie entre l'ésoméprazole et le lansoprazole.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Le traitement par ésoméprazole a entraîné une plus haute proportion de patients maintenus en rémission que le traitement par lansoprazole.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

9.1.2.2.2. Rabéprazole versus ésoméprazole

Rabéprazole vs esomeprazole in severe reflux oesophagitis
--

Bibliography: NICE 2014, including Laine 2011

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCTs évaluant l'efficacité clinique des IPP chez des adultes avec un reflux érosif sévère confirmé par endoscopie (classification de Los Angeles grade C ou D ; classification Savary-Miller grade 3 ou 4).

2 RCTs qui comparaient l'ésoméprazole au rabéprazole ont été trouvées (design des deux études identiques, rapportées dans une seule publication). La durée des RCTs était de 8 semaines.

Les deux RCTs comparaient l'ésoméprazole 40 mg 1x/jour avec le rabéprazole (à diffusion prolongée) 50 mg 1x/jour.

Le traitement par rabéprazole était non-inférieur au traitement par ésoméprazole pour la guérison confirmée par endoscopie.

(GRADE A. Le groupe bibliographique a une confiance élevée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

9.1.2.2.3. Oméprazole versus pantoprazole

Omeprazole vs pantoprazole in severe reflux oesophagitis

Bibliography: NICE 2014, including Mossner 1995

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCTs évaluant l'efficacité clinique des IPP chez des adultes avec un reflux érosif sévère confirmé par endoscopie (classification de Los Angeles grade C ou D ; classification Savary-Miller grade 3 ou 4).

1 RCT a été trouvée qui comparait l'oméprazole au pantoprazole. La durée de l'étude était de 4 semaines.

Le pantoprazole 40 mg 1x/jour était comparé à l'oméprazole 20 mg 1x/jour.

Cette revue systématique n'évaluait que des patients avec des œsophagites érosives de grade 3 ou 4, avec comme conséquence un taille d'échantillon très réduite pour la méta-analyse. De plus, le respect du secret d'attribution n'était pas clair. Ceci peut entraîner un biais et limite la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.



Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de proportion de patients avec guérison confirmée par endoscopie entre l'oméprazole et le pantoprazole.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

9.1.2.2.4. Pantoprazole versus ésomeprazole

Pantoprazole vs esomeprazole in reflux oesophagitis
--

Bibliography: NICE 2014, including Gillessen 2004 and Moraes-Filho 2014

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCTs évaluant l'efficacité clinique des IPP chez des adultes avec un reflux érosif sévère confirmé par endoscopie (classification de Los Angeles grade C ou D ; classification Savary-Miller grade 3 ou 4).

1 RCT a été trouvée qui comparait l'ésomeprazole au pantoprazole. La durée de l'étude était de 10 semaines.

Le pantoprazole 40 mg 1x/jour était comparé à l'ésomeprazole 40 mg 1x/jour.

Cette revue systématique n'évaluait que des patients avec des œsophagites érosives de grade 3 ou 4, avec comme conséquence un taille d'échantillon très réduite pour la méta-analyse. De plus, les taux d'abandons n'étaient pas semblables entre les deux groupes et l'étude était financée par l'industrie. Ceci peut entraîner un biais et limite la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

Le traitement par pantoprazole a entraîné une plus grande proportion de patients avec guérison confirmée par endoscopie après 10 semaines, chez des patients avec œsophagite par reflux de stade 3 ou 4, mais il n'y a pas eu de tests statistiques.

Pour cette raison, il n'y a pas non plus d'évaluation GRADE.

Le groupe bibliographique a trouvé une RCT supplémentaire, publiée après la date de fin de la recherche de la revue systématique.

Dans cette RCT en double aveugle, le pantoprazole 40 mg 1x/jour a été comparé à l'ésomeprazole 40 mg 1x/jour chez 593 patients avec une œsophagite érosive, confirmée par endoscopie (Degré LA de A à D). L'âge moyen était 43 ans. La durée du suivi était de 4 semaines pour tous les patients, avec 4 semaines supplémentaires pour les patients qui ne répondaient pas à la thérapie.

L'interprétation de ces résultats est limitée par l'absence de mention d'intervalles de confiance pour les résultats de critères de jugements, et le fait que l'étude était financée par l'industrie.

À 4 semaines, le pantoprazole était non-inférieur à l'ésomeprazole pour la proportion de patients avec guérison confirmée par endoscopie.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

À 8 semaines, il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de proportion de patients avec guérison confirmée par endoscopie entre le pantoprazole et l'ésomeprazole.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

À 4 semaines, il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de proportion de patients en rémission complète entre le pantoprazole et l'ésomeprazole.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)



À 8 semaines Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de proportion de patients en rémission complète entre le pantoprazole et l'ésoméprazole.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

À 4 semaines, il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de soulagement des symptômes entre le pantoprazole et l'ésoméprazole.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

À 8 semaines, le traitement par pantoprazole a entraîné plus de soulagement des symptômes que l'ésoméprazole.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes d'effets indésirables entre le traitement par pantoprazole et celui par ésoméprazole.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

9.1.2.2.5. Esoméprazole versus oméprazole

Esomeprazole versus omeprazole in reflux oesophagitis
--

Bibliography: Teng 2015, including Chen 2005, Kahrilas 2000, Lightdale 2006, Richter 2001, Schmitt 2006, Zheng 2009

H.pylori studies: Anagnostopoulos 2004, Choi 2007, Sheu 2005, Miehlke 2003, Subei 2007, Tulassay 2000, Veldhuyzen 2000, Veldhuyzen 2003

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCTs comparant l'ésoméprazole à l'oméprazole chez des adultes avec œsophagite par reflux.

6 RCTs ont été trouvées. Toutes avaient un suivi de 8 semaines.

Dans 4 RCTs, une dose de 40mg d'ésoméprazole 1x/jour était comparée à une dose de 20 mg d'oméprazole 1x/jour.

Dans 1 RCT, une dose de 20 mg d'ésoméprazole 1x/jour était comparée à une dose de 20 mg d'oméprazole 1x/jour.

Dans la dernière, les deux doses d'ésoméprazole étaient comparées à 20 g d'oméprazole 1x/jour.

Une RCT avait un échantillon de très petite taille et ne remplissait pas les critères d'inclusion. Quatre étaient financées par l'industrie et par la même firme. Dans cinq RCTs, le risque de non concordance dans les résultats rapportés n'était pas clair. Ces problèmes peuvent entraîner un biais et limitent la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

Pour le critère de jugement "effets indésirables", 14 RCTs ont été analysées. Dans 8 de ces RCTs les patients étaient sous thérapie d'éradication du H. pylori.

À 8 semaines, le traitement par ésoméprazole a entraîné plus de guérisons d'œsophagite que le traitement par oméprazole.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)



À 4 semaines, le traitement par ésoméprazole a entraîné plus de guérisons d'œsophagite que le traitement par oméprazole.

(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes d'effets indésirables entre le traitement par ésoméprazole et celui par oméprazole.

(GRADE C (qualité de preuve TRES FAIBLE). Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

9.1.2.2.6. Lansoprazole versus oméprazole

Lansoprazole vs omeprazole in severe reflux oesophagitis

Bibliography: NICE 2014

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCTs évaluant l'efficacité clinique des IPP chez des adultes avec un reflux érosif sévère confirmé par endoscopie (classification de Los Angeles grade C ou D ; classification Savary-Miller grade 3 ou 4).

1 RCT a été trouvée qui comparait l'oméprazole au lansoprazole. La durée de l'étude était de 8 semaines.

30 mg de lansoprazole 1x/jour était comparé à 20 mg d'oméprazole 1x/jour.

Cette revue systématique n'évaluait que des patients avec des œsophagites érosives de grade 3 ou 4, avec comme conséquence un taille d'échantillon très réduite pour la méta-analyse. Ceci peut entraîner un biais et limite la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

La proportion des guérisons confirmées par endoscopie était similaire entre le lansoprazole et l'oméprazole, mais il n'y a pas eu de tests statistiques.

Pour cette raison, il n'y a pas d'évaluation GRADE.

9.1.2.2.7. Rabéprazole versus oméprazole

Rabeprazole vs omeprazole in reflux oesophagitis

Bibliography: Xia 2013, including Dekkers 1999, Delchier 2000, Adachi 2003, Pace 2005, Bytzer 2006, Pilotto 2007

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCTs comparant le rabéprazole à l'oméprazole chez des adultes avec RGO érosif.

6 RCTs ont été trouvées. La durée des RCTs variait de 1 à 8 semaines.

Dans toutes les RCTs, une dose de 20 mg de rabéprazole était comparée à une dose de 20 mg d'oméprazole.

3 RCTs ne remplissaient pas les critères d'inclusion : une avait une taille d'échantillon très réduite, une autre une durée très courte, et la dernière était en ouvert. Une des RCTs restantes ne rapportait pas clairement le respect du secret d'attribution ni la méthode de randomisation. Ces problèmes peuvent entraîner un biais et limitent la confiance du groupe bibliographique en ces résultats.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de taux de guérison endoscopique entre le rabéprazole et l'oméprazole.



(GRADE B. Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Le traitement par rabéprazole a entraîné plus de soulagement du pyrosis que le traitement par oméprazole.

(GRADE C (qualité de preuve TRES FAIBLE). Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes d'effets indésirables entre le traitement par rabéprazole et par oméprazole.

(GRADE C. Le groupe bibliographique a une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.)

9.2. Avis de l'expert (Horsmans)

Déjà en 2006, le rapport d'évaluation du système national de santé suédois et en 2009, la haute Autorité de Santé (HAS) française (https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf) signalaient l'absence de différence significative entre les 5 IPP disponibles en Belgique à l'exception de l'œsophagite ulcéreuse pour laquelle il est fait la mention suivante: « Une exception a concerné l'ésoméprazole pour lequel il y a une efficacité meilleure dans certaines situations. L'ésoméprazole 40 mg est en effet statistiquement plus efficace que l'oméprazole 20 mg dans le traitement à court terme de l'œsophagite érosive. L'ésoméprazole 20 mg est plus efficace que l'oméprazole 20 mg en traitement de maintenance de l'œsophagite érosive. Pour les autres situations cliniques, il n'a pas été mis en évidence de plus haute capacité à inhiber la sécrétion acide que les autres IPP.

La littérature apparue depuis 2009 ne modifie pas les conclusions de ces deux rapports d'évaluation.

La recommandation principale étant donné un manque de données relatives concernant la prise d'IPP à long terme est sûrement d'en limiter la dose journalière et de réévaluer régulièrement la nécessité d'une telle prise chronique.

9.3. Conclusion du jury

9.3.1. Quelles sont les doses équivalentes ?

Le jury arrive à la conclusion que les doses équivalentes ne sont pas fixées. L'analyse de la littérature indique que les doses recommandées dans les GPC, les doses utilisées dans les études comparant deux IPP et la puissance relative des différents IPP pour augmenter le pH gastrique, telle qu'établie par Kirchheiner 2009, ne coïncident pas complètement.

C'est surtout dans le cas de l'ésoméprazole qu'il existe un désaccord au sujet de la dose standard. Toutefois, 20 mg d'ésoméprazole est considéré comme une dose équivalente à 20 mg d'oméprazole dans le GPC NICE 2014.

On ne trouve aucune preuve de différences significatives d'efficacité entre les IPP à la dose standard proposée. Ce n'est que dans le cas de l'œsophagite érosive que le traitement à court terme avec 40 mg d'ésoméprazole est statistiquement plus efficace que celui de 20 mg d'oméprazole et que, dans le



traitement d'entretien, 20 mg d'ésoméprazole est plus efficace que 20 mg d'oméprazole. Cette constatation est à nouveau relativisée par la remarque issue de l'étude de la littérature.

Le jury a constaté que, dans les RCTs qui comparent l'ésoméprazole avec d'autres IPP en cas d'œsophagite de reflux sévère (grade C-D), on utilise toujours 40 mg d'ésoméprazole dans les 8 premières semaines, de sorte qu'il recommanderait ce dosage dans ce contexte. Pour tous les autres cas, le dosage standard est recommandé comme indiqué dans le tableau. (*GRADE A, recommandation forte*)

Tableau 14. Puissance relative d'abaissement du pH gastrique de différents IPP, d'après Kirchheiner 2009 et les doses standards recommandées de différents IPP pour le RGO, d'après le GPC NICE 2014

IPP	Puissance relative (comparé à l'oméprazole)	Dose standard
Pantoprazole	0,23	40 mg une fois par jour
Lansoprazole	0,90	30 mg une fois par jour
Oméprazole	1,00	20 mg une fois par jour
Esoméprazole	1,60	20 mg une fois par jour
Rabéprazole	1,82	20 mg une fois par jour

9.3.2. Différences pertinentes entre les différents IPP ?

Le jury arrive à la conclusion qu'il n'y a pas de différences pertinentes entre les différents IPP. Il rejoint l'avis de l'expert et conseille une dose titrée en cas d'utilisation aiguë afin d'obtenir un bon contrôle des symptômes et la guérison d'une oesophagite sévère. Il recommande en outre une recherche active de la dose active la plus faible et une réévaluation clinique régulière de la nécessité du traitement en cas de prise prolongée. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

Conclusion générale

La croissance du nombre de personnes consommant des IPP ainsi que le nombre de DDD (voir section i.7.2.) est considérable. En 12 ans, le nombre de personnes consommant des IPP a plus que doublé alors que le nombre de DDD distribués a triplé. Les dépenses associées sont (heureusement) restées sous contrôle grâce à la diffusion des médicaments génériques mais il est fort probable que cette situation ne reste pas aussi favorable durant les prochaines années. En effet, depuis 2013, les dépenses sont repartiées à la hausse.

Une politique « simple » de rectification serait de moins rembourser ces médicaments, afin de « sauver » le budget. Néanmoins, il est clair que cela ne pourrait être efficace qu'à court terme. Si le nombre de patient continue d'augmenter et que de nouveaux IPP moins chers n'arrivent pas sur le marché, les dépenses retrouveront vite leur précédent niveau. De plus, les patients souffrant de pathologies nécessitant réellement des IPP seront extrêmement pénalisés.

Une réelle politique de prévention et de recherche d'alternatives serait donc la bienvenue. Avant cela, une étude sur les causes de l'augmentation de cette consommation est nécessaire, car la consommation d'IPP peut avoir des effets indésirables. Depuis 2004, l'accès aux IPP a été très fort facilité. De plus, le vieillissement de la population a (comme ailleurs) pleinement joué son rôle. Les habitudes des Belges ont aussi changé. Mais cela peut-il expliquer ou justifier une telle croissance sur 12 ans ?

Qu'est ce qui a changé dans la façon de travailler des médecins ? Qu'est-ce qui a changé chez le patient ? Ces questions ne trouveront pas de réponses dans ce rapport. Ce n'est pas son objectif, certes, mais il faudrait le compléter par une exploration de terrain sur la prescription/consommation/besoin des IPP en Belgique. Par ailleurs, si les habitudes de vie ont indirectement un impact sur la consommation d'IPP, reste à savoir comment modifier les habitudes de vie qui provoquent à terme des pathologies gastro-œsophagienne non ulcéreuse et implémenter les mesures correspondantes en Belgique.

En bref : plus de préventif, moins de curatif, une vraie politique de santé publique.

De plus, il est important de remettre systématiquement en question l'indication. Lors de cette réunion de consensus, 4 indications ont été examinées de plus près, et il a été décidé que :

1. En cas de dyspepsie **sans** reflux cliniquement typique
 - la balance bénéfices/risques d'un traitement
 - par IPP n'est pas favorable, comparé aux anti-H₂, antiacides et/ou mesures d'hygiène de vie.
 - par prokinétiques est douteuse (risque d'arythmie cardiaque sévère).
 - la durée d'un traitement par IPP sur base empirique ne devra pas dépasser 4 à 8 semaines.
2. En cas de dyspepsie **avec** reflux cliniquement typique (pyrosis et/ou régurgitation),
 - la balance bénéfices/risques d'un traitement par IPP
 - est favorable par rapport au placebo, aux anti-H₂, prokinétiques.
 - elle est incertaine comparé aux antiacides.
 - le choix entre l'IPP et l'antiacide devra être guidé par la fréquence des symptômes
 - une réévaluation est nécessaire après 4 à 8 semaines (cfr stratégie de désescalade)



3. En cas de dyspepsie avec reflux cliniquement typique et d'**œsophagite endoscopiquement prouvée**, un IPP à la dose standard est recommandé, car les IPP sont plus efficaces que les placebos et les anti-H₂.
- En cas de forme bénigne (grade A-B)
 - On peut commencer par une demi-dose d'IPP pendant 4 semaines, puis passer à la dose standard en cas de contrôle insuffisant des symptômes.
 - Aucun contrôle endoscopique n'est nécessaire, le contrôle des symptômes est suffisant.
 - Il convient d'interrompre le traitement après 4 semaines de contrôle des symptômes.
 - En cas de symptômes récurrents, les IPP sont repris et administrés à la dose et à la fréquence d'administration les plus faibles possibles (thérapie de confort).
 - En cas de forme grave (grade C-D)
 - la dose standard est toujours recommandée.
 - un examen endoscopique après 8 semaines est indiqué (dans le but de vérifier la guérison)
 - le traitement d'entretien avec une dose standard d'IPP est indiqué.
 - si l'impact des IPP est insuffisant
 - et les problèmes peu fréquents
 - associer les antiacides
 - ou associer un anti-H₂ le soir
 - En cas de problèmes plus prononcés
 - double dose d'IPP
 - et envisager la chirurgie antireflux
4. Dans le cas d'un œsophage de Barrett
- En cas de problèmes de reflux associés et/ou d'œsophagite, les IPP en dose titrée (40-80 mg par jour) sont recommandés pour obtenir un contrôle des symptômes et une guérison de l'œsophagite. L'utilisation systématique d'une dose élevée n'est pas nécessaire.
 - En cas de suspicion de lésion dysplasique ou néoplasique, un contrôle par endoscopie après un traitement court avec une dose élevée d'IPP (80 mg) est nécessaire pour confirmer ou non la dysplasie.
 - Après résection d'une lésion dysplasique/néoplasique et ablation de la muqueuse de Barrett, un traitement avec une dose élevée d'IPP (80 à 240 mg) est nécessaire pour obtenir la cicatrisation des lésions et une réépithélialisation non néoplasique. Par la suite, la dose doit être ajustée à celle qui est nécessaire pour maintenir le contrôle complet des symptômes et la guérison des muqueuses.
 - Chez un patient asymptomatique sans œsophagite, il n'y a pas d'indication stricte pour les IPP car il n'existe pas suffisamment de preuves d'un effet sur la régression de la muqueuse de Barrett ou sur la prévention de la progression vers le carcinome.
 - Les anti-H₂ (une dose le soir) peuvent être ajoutés à un traitement par IPP si celui-ci s'avère insuffisant.
 - L'association IPP/anti-H₂/antiacides peut être recommandée après la résection d'une lésion dysplasique ou néoplasique et après l'ablation de la muqueuse de Barrett.
 - Chirurgie anti-reflux :
 - Elle n'a pas sa place chez les patients asymptomatiques, car il n'existe aucune preuve de prévention de la progression vers le carcinome.
 - Elle n'est pas plus efficace que les médicaments inhibiteurs d'acide dans la prévention de la progression de Barrett.
 - Elle devrait être envisagée en cas de contrôle insuffisant des symptômes ou de cicatrisation imparfaite des lésions.
 - Si nécessaire, elle devrait être envisagée après l'excision d'une lésion néoplasique et l'ablation de la muqueuse de Barrett pour obtenir un contrôle optimal du reflux duodéno-gastro-œsophagien et la guérison des lésions.



5. Les mesures d'hygiène de vie non- médicamenteuses sont toujours recommandées:

- une alimentation saine
- perdre du poids
- arrêter de fumer
- éviter les facteurs déclencheurs
- élever la tête de lit
- prendre le repas principal de la journée longtemps avant de se coucher

Les IPP peuvent également être indiqués pour la prévention des complications gastro-œsophagiennes lors de l'utilisation de certaines classes de médicaments, à savoir les AINS et l'acide acétylsalicylique. Il est particulièrement important d'identifier les patients à risque et éventuellement d'ajouter une dose standard d'IPP pendant toute la durée du traitement avec le médicament à risque.

Malgré l'incertitude quant à la gravité et à la fréquence des effets indésirables des IPP et du manque d'études à long terme de qualité sur ce sujet, le jury insiste sur l'importance d'évaluer le rapport bénéfice/risque. Et ce en partie aussi parce que les IPP peuvent être impliqués dans différentes interactions médicamenteuses. S'il n'y a pas d'indication d'un traitement d'entretien, il faut se demander si les IPP peuvent être réduits et arrêtés.

Bibliographie

Guides de pratique sélectionnés

Abbreviation	Guideline
NICE GORD 2014	(NICE 2014) NICE. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. NICE Clinical guideline. 2014
ACG/CAG Dyspepsia 2017	(Moayyedi 2017) Moayyedi, P. ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia. The American Journal of gastroenterology. 2017
GORD 2013	(Katz 2013) Katz, P. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. The American Journal of Gastroenterology. 2013
ACG Barrett 2016	(Shaheen 2016) Shaheen, N. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's Esophagus. The American Journal of Gastroenterology. 2016
Australia Barrett 2015	(Whiteman 2015) Whiteman, D. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2015
British society Barrett 2014	(Fitzgerald 2014) Fitzgerald, R. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. BMJ. 2014
Deprescribing 2017	(Farrell 2017) Farrell, B. Deprescribing proton pump inhibitors. Canadian Family Physician. 2017
Long-term PPI 2017	(Freedberg 2017) Freedberg, D. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 2017
NICE NSAID 2015	(NICE 2015) NICE. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Key therapeutic topic. 2015
NICE rheumatoid arthritis 2009	(NICE 2009) NICE. Rheumatoid arthritis in adults: management. Clinical guideline. 2009
NICE osteoarthritis 2014	(NICE 2014b) NICE. Osteoarthritis: care and management. Clinical guideline. 2014



Références

- (Abraham 2010) Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(12):2533-49.
- (Adachi 2003) Adachi K, Hashimoto T, Hamamoto N, Hirakawa K, Niigaki M, Miyake T, et al. Symptom relief in patients with reflux esophagitis: Comparative study of omeprazole, lansoprazole, and rabeprazole. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2003;18: 1392-8.
- (Aihara 2012) Aihara H, Sato A, Takeyasu N, Nishina H, Hoshi T, Akiyama D, et al. Effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular events in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: results from the Ibaraki Cardiac Assessment Study Registry. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2012;80: 556-63.
- (Anagnostopoulos 2004) Anagnostopoulos GK, Tsiakos S, Margantinis G, Kostopoulos P, Arvanitidis D. Esomeprazole versus omeprazole for the eradication of *Helicobacter pylori* infection: results of a randomized controlled study. *Journal of clinical gastroenterology* 2004;38: 503-6.
- (Armstrong 2001) Armstrong D, Pare P, Pericak D, Pyzyk M. Symptom relief in gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled comparison of pantoprazole and nizatidine in a mixed patient population with erosive esophagitis or endoscopy-negative reflux disease. *The American journal of gastroenterology* 2001;96: 2849-57.
- (Armstrong 2004) Armstrong D, Talley NJ, Lauritsen K, Moum B, Lind T, Tunturi-Hihnala H, et al. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004;20: 413-21.
- (Attwood 2008) Attwood SE, Lundell L, Hatlebakk JG, et al. Medical or surgical management of GERD patients with Barrett's esophagus: the LOTUS trial 3-year experience. *J Gastrointest Surg* 2008 ; 12 : 1646-54.
- (Ayub 2016) Ayub A, Parkash O, Naeem B, Murtaza D, Khan AH, Jafri W, et al. Proton pump inhibitors and other disease-based factors in the recurrence of adverse cardiovascular events following percutaneous coronary angiography: A long-term cohort. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology* 2016;35: 117-22.
- (Bardhan 2007) Bardhan KD, Achim A, Riddermann T, Pfaffenberger B. A clinical trial comparing pantoprazole and esomeprazole to explore the concept of achieving 'complete remission' in gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007;25: 1461-9.
- (Basu 2002) Basu KK, Bale R, West KP, de Caestecker JS. Persistent acid reflux and symptoms in patients with Barrett's oesophagus on proton-pump inhibitor therapy. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; 14: 1187-92.
- (Batchelor 2017) Batchelor R, Gilmartin JF, Kemp W, Hopper I, Liew D. Dementia, cognitive impairment and proton pump inhibitor therapy: A systematic review. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2017;32: 1426-35.
- (Bavishi 2011) Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;34: 1269-81.
- (Bayerdorffer 2016) Bayerdorffer E, Bigard MA, Weiss W, Mearin F, Rodrigo L, Dominguez Munoz JE, et al. Randomized, multicenter study: on-demand versus continuous maintenance treatment with esomeprazole in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *BMC gastroenterology* 2016;16: 48.



- (Bhatt 2010) Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 2010;363: 1909-17.
- (Bjarnason 2018) Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, et al. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology*. 2018;154(3):500-14.
- (Blum 2000) Blum AL, Arnold R, Stolte M, Fischer M, Koelz HR. Short course acid suppressive treatment for patients with functional dyspepsia: results depend on *Helicobacter pylori* status. The Frosch Study Group. *Gut* 2000;47: 473-80.
- (Boeckxstaens 2014) Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, et al. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut*. 2014 Jul; 63 (7):1185-93.
- (Boghossian 2017) Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD011969.
- (Bolling-Sternevald 2002) Bolling-Sternevald E, Lauritsen K, Aalykke C, Havelund T, Knudsen T, Unge P, et al. Effect of Profound Acid Suppression in Functional Dyspepsia: a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2002;37: 1395-402.
- (Bour 2005) Bour B, Staub JL, Chousterman M, Labayle D, Nalet B, Nouel O, et al. Long-term treatment of gastro-oesophageal reflux disease patients with frequent symptomatic relapses using rabeprazole: on-demand treatment compared with continuous treatment. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;21: 805-12.
- (Brophy 2013) Brophy S, Jones KH, Rahman MA, Zhou SM, John A, Atkinson MD, et al. Incidence of *Campylobacter* and *Salmonella* infections following first prescription for PPI: a cohort study using routine data. *The American journal of gastroenterology* 2013;108: 1094-100.
- (Brusselaers 2017) Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ open* 2017;7: e017739.
- (Bytzer 2004) Bytzer P, Blum A, De Herdt D, Dubois D. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004;20: 181-8.
- (Bytzer 2006) Bytzer P, Morocutti A, Kennerly P, Ravic M, Miller N, On Behalf Of The Rose Trial I. Effect of rabeprazole and omeprazole on the onset of gastro-oesophageal reflux disease symptom relief during the first seven days of treatment. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2006;41: 1132-40.
- (Caldwell 1996) Caldwell MTP, Byrne PJ, Walsh TN, Hennessey TPJ. A randomized trial on the effect of acid suppression on regression of Barrett's oesophagus. *Gastroenterology* 1996;110: A074.
- (Cardoso 2015) Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, Garcia DC, Macedo FY, El-Hayek G, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open heart* 2015;2: e000248.
- (Castell 2002) Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, Vakil NB, Johnson DA, Zuckerman S, et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *The American journal of gastroenterology* 2002;97: 575-83.
- (Catapani 2015) Catapani W, Guedes FS. A clinical trial assessing the efficacy of a therapeutic encounter versus traditional consultation in the management of functional dyspepsia. *American Journal of Gastroenterology* 2015;110: S751-2.



- (Chan 2007) Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* (London, England) 2007;369: 1621-6.
- (Chandrasekhar 2017) Chandrasekhar J, Bansilal S, Baber U, Sartori S, Aquino M, Farhan S, et al. Impact of proton pump inhibitors and dual antiplatelet therapy cessation on outcomes following percutaneous coronary intervention: Results From the PARIS Registry. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2017;89: E217-e25.
- (Charlot 2011) Charlot M, Grove EL, Hansen PR, Olesen JB, Ahlehoff O, Selmer C, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ (Clinical research ed)* 2011;342.
- (Chen 2005) Chen CY, Lu CL, Luo JC, Chang FY, Lee SD, Lai YL. Esomeprazole tablet vs omeprazole capsule in treating erosive esophagitis. *World journal of gastroenterology* 2005;11: 3112-7.
- (Chen 2015) Chen CH, Lin HC, Lin HL, Lin YT, Chou JM, Hsu SP, et al. Proton pump inhibitor usage and the associated risk of pneumonia in patients with chronic kidney disease. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2015;48: 390-6.
- (Chen 2016) Chen CH, Lin CL, Kao CH. Gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitor use is associated with an increased risk of osteoporosis: a nationwide population-based analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2016;27: 2117-26.
- (Cheung 2018) Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut* 2018;67: 28-35.
- (Chiba 1997) Chiba et al.: Speed of Healing and Symptom Relief in Grade II to IV: A Meta-analysis. *GASTROENTEROLOGY* 1997;112:1798 –1810.
- (Chiu 2013) Chiu CT, Hsu CM, Wang CC, Chang JJ, Sung CM, Lin CJ, et al. Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013;38: 1054-64.
- (Choi 2007) Choi HS, Park DI, Hwang SJ, Park JS, Kim HJ, Cho YK, et al. Double-Dose, New-Generation Proton Pump Inhibitors Do Not Improve *Helicobacter pylori* Eradication Rate. *Helicobacter* 2007;12: 638-42.
- (Cooper 2006) Cooper BT, Chapman W, Neumann CS, et al. Continuous treatment of Barrett's oesophagus patients with proton pump inhibitors up to 13 years: observations on regression and cancer incidence. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 23 : 727-33.
- (Corey 2003) Corey KE, Schmitz SM, Shaheen NJ. Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 2390-4.
- (Coron 2011) Coron E, Robaszkiewicz M. Endobrachyœsophage : diagnostic et détection des lésions précancéreuses. *Hépatogastro* 2011 ; 18 : 63-75
- (Cullen 1998) Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, Kogut DG, Peacock RA, Thomson JM, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1998;12: 135-40.



- (De Schepper 2018) De Schepper H. Juryvraag 7 PPI en inname van NSAID, acetylsalicylzuur, clopidogrel (gastroprotectie). Juryvraag 8 Deprescribing van PPI. Réunion de consensus INAMI 31 mai 2018
- (Dekkers 1999) Dekkers, Beker, Thjodleifsson, Gabryelewicz, Bell, Humphries. Double-blind, placebo-controlled comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1999;13: 49-57.
- (Delaney 2005) Delaney BC, Moayyedi P, Forman D, Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD001961.
- (Delchier 2000) J.-C. Delchier GCTJH. Rabeprazole, 20 mg Once Daily or 10 mg Twice Daily, Is Equivalent to Omeprazole, 20 mg Once Daily, in the Healing of Erosive Gastroesophageal Reflux Disease. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2000;35: 1245-50.
- (Dent 2010) Dent J, Vakil N, Jones R, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut*. 2010 Jun;59(6):714-21.
- (Deprez 2018) Deprez P. Œsophage de Barrett. IPPs. Réunion de consensus INAMI 31 mai 2018
- (DeVault 2006) Devault KR, Johanson JF, Johnson DA, Liu S, Sostek MB. Maintenance of healed erosive esophagitis: a randomized six-month comparison of esomeprazole twenty milligrams with lansoprazole fifteen milligrams. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2006;4: 852-9.
- (Dillon 2004) Dillon JF, Finch PJ, Baxter G. A comparison of lansoprazole vs ranitidine in the treatment of functional ulcer-like dyspepsia as defined by the Rome II criteria. *Gut* 2004;53: A285.
- (Eggleston 2009) Eggleston A, Katelaris PH, Nandurkar S, Thorpe P, Holtmann G. Clinical trial: the treatment of gastro-oesophageal reflux disease in primary care--prospective randomized comparison of rabeprazole 20 mg with esomeprazole 20 and 40 mg. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29: 967-78.
- (Ekstrom 1996) Ekstrom P, Carling L, Wetterhus S, Wingren PE, Anker-Hansen O, Lundegardh G, et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1996;31: 753-8.
- (El-Serag 2004) El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, et al. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 1877-83.
- (Estborn 2015) Estborn L, Joelson S. Frequency and time to onset of community-acquired respiratory tract infections in patients receiving esomeprazole: a retrospective analysis of patient-level data in placebo-controlled studies. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2015;42: 607-13.
- (Farrell 2017) Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 2017;63: 354-64.
- (Farup 1999) Farup PG, Hovde O, Torp R, Wetterhus S. Patients with functional dyspepsia responding to omeprazole have a characteristic gastro-oesophageal reflux pattern. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1999;34: 575-9.
- (Fass 2006) Fass R, Sontag SJ, Traxler B, Sostek M. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2006;4: 50-6.



- (Fass 2009) Fass R, Chey WD, Zakko SF, Andhivarothai N, Palmer RN, Perez MC, et al. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29: 1261-72.
- (Fennerty 2005) Fennerty MB, Johanson JF, Hwang C, Sostek M. Efficacy of esomeprazole 40 mg vs. lansoprazole 30 mg for healing moderate to severe erosive oesophagitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;21: 455-63.
- (Fitzgerald 2014) Fitzgerald RC, di Pietro M, Raganath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014;63: 7-42.
- (Fletcher 2011) Fletcher J, Derakhshan MH, Jones GR, Wirz AA, McColl KE. BMI is superior to symptoms in predicting response to proton pump inhibitor: randomised trial in patients with upper gastrointestinal symptoms and normal endoscopy. *Gut* 2011;60: 442-8.
- (Fock 2005) Fock KM, Teo EK, Ang TL, Chua TS, Ng TM, Tan YL. Rabeprazole vs esomeprazole in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease: a randomized, double-blind study in urban Asia. *World journal of gastroenterology* 2005;11: 3091-8.
- (Fortuna 2016) Fortuna LA, Pawloski PA, Parker ED, Trower NK, Kottke TE. Proton pump inhibitor use by aspirin-treated coronary artery disease patients is not associated with increased risk of cardiovascular events. *European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy* 2016;2: 13-9.
- (Freedberg 2017) Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152: 706-15.
- (Fujiwara 2005) Fujiwara Y, Higuchi K, Nebiki H, Chono S, Uno H, Kitada K, et al. Famotidine vs. omeprazole: a prospective randomized multicentre trial to determine efficacy in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;21 Suppl 2: 10-8.
- (Galmiche 1997) Galmiche JP, Barthelemy P, Hamelin B. Treating the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a double-blind comparison of omeprazole and cisapride. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1997;11: 765-73.
- (Gerson 2005) Gerson LB, Triadafilopoulos G. A prospective study of oesophageal 24-h ambulatory pH monitoring in patients with functional dyspepsia. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2005;37: 87-91.
- (Gillesen 2004) Gillesen A, Beil W, Modlin IM, Gatz G, Hole U. 40 mg pantoprazole and 40 mg esomeprazole are equivalent in the healing of esophageal lesions and relief from gastroesophageal reflux disease-related symptoms. *Journal of clinical gastroenterology* 2004;38: 332-40.
- (Glatzel 2007) Glatzel D, Abdel-Qader M, Gatz G, Pfaffenberger B. Pantoprazole 40 mg is as effective as esomeprazole 40 mg to relieve symptoms of gastroesophageal reflux disease after 4 weeks of treatment and superior regarding the prevention of symptomatic relapse. *Digestion* 2006;74: 145-54.
- (Goh 2007) Goh KL, Benamouzig R, Sander P, Schwan T. Efficacy of pantoprazole 20 mg daily compared with esomeprazole 20 mg daily in the maintenance of healed gastroesophageal reflux disease: a randomized, double-blind comparative trial - the EMANCIPATE study. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2007;19: 205-11.
- (Goldstein 2010) Goldstein JL, Hochberg MC, Fort JG, Zhang Y, Hwang C, Sostek M. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2010;32: 401-13.



- (Goldstein 2017) Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, Wharton W, Levey AI, Hajjar I. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Journal of the American Geriatrics Society* 2017;65: 1969-74.
- (Graham 2002) Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, Haber MM, Collis C, Lukasik NL, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Archives of internal medicine* 2002;162: 169-75.
- (Gray 2017) Gray SL, Walker RL, Dublin S, Yu O, Aiello Bowles EJ, Anderson ML, et al. Proton Pump Inhibitor Use and Dementia Risk: Prospective Population-Based Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2017.
- (Guyatt 2011) Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64.
- (Haastруп 2014) Haastруп P, Paulsen MS, Begtrup LM, et al. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. *Fam Pract.* 2014;31(6):625-30.
- (Hansen 2005) Hansen AN, Wahlqvist P, Jorgensen E, et al. Six-month management of patients following treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms -- a Norwegian randomized, prospective study comparing the costs and effectiveness of esomeprazole and ranitidine treatment strategies in a general medical practitioners setting. *Int J Clin Pract.* 2005;59(6):655-64.
- (Hassing 2016) Hassing RJ, Verbon A, de Visser H, Hofman A, Stricker BH. Proton pump inhibitors and gastroenteritis. *European journal of epidemiology* 2016;31: 1057-63.
- (Hatlebakk 1999) Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen PH, Walle PO, Schulz T, Mowinckel P, et al. Heartburn treatment in primary care: randomised, double blind study for 8 weeks. *BMJ (Clinical research ed)* 1999;319: 550-3.
- (Hawkey 1998) Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *The New England journal of medicine* 1998;338: 727-34.
- (Heidelbaugh 2010) Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting. *Am J Manag Care.* 2010;16(9):e228-34.
- (Hengels 1998) Hengels KJ. Therapeutic efficacy of 15mg lansoprazole mane in 269 patients suffering from non-ulcer dyspepsia (NUD): a multicentre, randomised, double-blind study. *Gut* 1998;43: A89.
- (Hill 1965) Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1965;58: 295-300.
- (Ho 2014) Ho SW, Tsai MC, Teng YH, Yeh YT, Wang YH, Yang SF, et al. Population-based cohort study on the risk of pneumonia in patients with non-traumatic intracranial haemorrhage who use proton pump inhibitors. *BMJ open* 2014;4: e006710.
- (Ho 2017) Ho SW, Teng YH, Yang SF, Yeh HW, Wang YH, Chou MC, et al. Association of Proton Pump Inhibitors Usage with Risk of Pneumonia in Dementia Patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 2017;65: 1441-7.
- (Horsmans 2018) Horsmans Y. Texte Y. Horsmans en relation avec les questions 5, 6 et 9 (30 Avril 2018). Réunion de consensus INAMI 31 mai 2018
- (Hsieh 2015) Hsieh CF, Huang WF, Chiang YT, Chen CY. Effects of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus after Drug-Eluting Stent Implantation: A Nationwide Cohort Study. *PloS one* 2015;10: e0135915.



- (Hsu 2011) Hsu YC, Liou JM, Yang TH, Hsu WL, Lin HJ, Wu HT, et al. Proton pump inhibitor versus prokinetic therapy in patients with functional dyspepsia: is therapeutic response predicted by Rome III subgroups? *Journal of gastroenterology* 2011;46: 183-90.
- (Hsu 2012) Hsu P. Proton pump inhibitor prevents clinically significant upper gastrointestinal events in clopidogrel users with ulcer history. *Digestive Disease Week* 2012;142: S27.
- (Hsu 2017) Hsu WT, Lai CC, Wang YH, Tseng PH, Wang K, Wang CY, et al. Risk of pneumonia in patients with gastroesophageal reflux disease: A population-based cohort study. *PloS one* 2017;12: e0183808.
- (Ioannidis 2016) Ioannidis JP. Exposure-wide epidemiology: revisiting Bradford Hill. *Statistics in medicine* 2016;35: 1749-62.
- (Ip 2011) Ip S, Chung M, Moorthy D, Yu WW, Lee J, Chan JA, et al. Comparative Effectiveness of Management Strategies for Gastroesophageal Reflux Disease: Update. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews* 2011.
- (Iwakiri 2013) Iwakiri R, Tominaga K, Furuta K, Inamori M, Furuta T, Masuyama H, et al. Randomised clinical trial: rabeprazole improves symptoms in patients with functional dyspepsia in Japan. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013;38: 729-40.
- (Jackson 2016) Jackson LR, 2nd, Peterson ED, McCoy LA, Ju C, Zettler M, Baker BA, et al. Impact of Proton Pump Inhibitor Use on the Comparative Effectiveness and Safety of Prasugrel Versus Clopidogrel: Insights From the Treatment With Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events After Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) Study. *Journal of the American Heart Association* 2016;5.
- (Jacobson 2006) Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, et al. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006; 354:2340–8.
- (Jansen 1999) Jansen JB, Van Oene JC. Standard-dose lansoprazole is more effective than high-dose ranitidine in achieving endoscopic healing and symptom relief in patients with moderately severe reflux oesophagitis. The Dutch Lansoprazole Study Group. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1999;13: 1611-20.
- (Janssen 2005) Janssen W, Meier E, Gatz G, Pfaffenberger B. Effects of pantoprazole 20 mg in mildgastroesophageal reflux disease: Once-daily treatment in the acute phase, and comparison of on-demand versus continuous treatment in the long term. *Current therapeutic research, clinical and experimental* 2005;66: 345-63.
- (Jiang 2011) Jiang Q, Ding X, Zhang S, Wang H, Yu X, Xie S. Comparison of mosapride and pantoprazole in treating functional dyspepsia 2011. 547-50 p.
- (Jung 2016) Jung HK, Lee KJ, Choi MG, Park H, Lee JS, Rhee PL, et al. Efficacy of DA-9701 (Motilitone) in Functional Dyspepsia Compared to Pantoprazole: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Non-inferiority Study. *Journal of neurogastroenterology and motility* 2016;22: 254-63.
- (Juil-Hansen 2009) Juil-Hansen P, Rydning A. On-demand requirements of patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: H2-blocker vs. proton pump inhibitor. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29: 207-12.
- (Kahrilas 2000) Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, Schmitt C, Collins DW, Whipple J, et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. The Esomeprazole Study Investigators. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2000;14: 1249-58.
- (Kahrilas 2005) Kahrilas PJ, Miner P, Johanson J, Mao L, Jokubaitis L, Sloan S. Efficacy of rabeprazole in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Digestive diseases and sciences* 2005;50: 2009-18.



- (Kahrilas 2012) Kahrilas PJ, Boeckxstaens G. Failure of reflux inhibitors in clinical trials: bad drugs or wrong patients? *Gut*. 2012; 61 1501-9.
- (Kamiya 2017) Kamiya T, Shikano M, Kubota E, Mizoshita T, Wada T, Tanida S, et al. A multicenter randomized trial comparing rabeprazole and itopride in patients with functional dyspepsia in Japan: the NAGOYA study. *Journal of clinical biochemistry and nutrition* 2017;60: 130-5.
- (Kastelein 2013) Kastelein F, Spaander MC, Steyerberg EW et al. Proton pump inhibitors reduce the risk of neoplastic progression in patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 11 : 382 – 8 .
- (Katz 2013) Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology* 2013;108: 308-28; quiz 29.
- (Kindt 2018) Kindt S. Diagnostische en therapeutische benadering van dyspepsie. Réunion de consensus INAMI 31 mai 2018
- (Kinoshita 2011) Kinoshita Y, Ashida K, Hongo M. Randomised clinical trial: a multicentre, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of rabeprazole 5 mg or 10 mg once daily in patients with non-erosive reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;33: 213-24.
- (Kirchheiner 2009) Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, Klotz U, Meineke I, Seufferlein T, et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *European journal of clinical pharmacology* 2009;65: 19-31.
- (Klatte 2017) Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, de Deco P, Trevisan M, Johansson ALV, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Progression of Chronic Kidney Disease. *Gastroenterology* 2017;153: 702-10.
- (Kobeissy 2012) Kobeissy AA, Hashash JG, Jamali FR, Skoury AM, Haddad R, El-Samad S, et al. A randomized open-label trial of on-demand rabeprazole vs ranitidine for patients with non-erosive reflux disease. *World journal of gastroenterology* 2012;18: 2390-5.
- (Koop 1995) Koop H, Schepp W, Dammann HG, Schneider A, Luhmann R, Classen M. Comparative trial of pantoprazole and ranitidine in the treatment of reflux esophagitis. Results of a German multicenter study. *Journal of clinical gastroenterology* 1995;20: 192-5.
- (Labenz 2009a) Labenz J, Armstrong D, Zetterstrand S, Eklund S, Leodolter A. Clinical trial: factors associated with resolution of heartburn in patients with reflux oesophagitis--results from the EXPO study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29: 959-66.
- (Labenz 2009b) Labenz J, Armstrong D, Zetterstrand S, Eklund S, Leodolter A. Clinical trial: factors associated with freedom from relapse of heartburn in patients with healed reflux oesophagitis--results from the maintenance phase of the EXPO study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29: 1165-71.
- (Ladd 2014) Ladd AM, Panagopoulos G, Cohen J, et al. Potential costs of inappropriate use of proton pump inhibitors. *Am J Med Sci*. 2014;347(6):446-51.
- (Lai 2002) Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *The New England journal of medicine* 2002;346: 2033-8.
- (Lai 2003) Lai KC, Lam SK, Chu KM, Hui WM, Kwok KF, Wong BC, et al. Lansoprazole reduces ulcer relapse after eradication of *Helicobacter pylori* in nonsteroidal anti-inflammatory drug users--a randomized trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;18: 829-36.
- (Laine 2011) Laine L, Katz PO, Johnson DA, Ibegbu I, Goldstein MJ, Chou C, et al. Randomised clinical trial: a novel rabeprazole extended release 50 mg formulation vs. esomeprazole 40 mg in healing of



- moderate-to-severe erosive oesophagitis - the results of two double-blind studies. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;33: 203-12.
- (Lambert 2015) Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2015;10: e0128004.
- (Lanza 2009) Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):728-38.
- (Lauritsen 2003) Lauritsen K, Deviere J, Bigard MA, Bayerdorffer E, Mozsik G, Murray F, et al. Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;17: 333-41.
- (Lee 2015) Lee SW, Lien HC, Chang CS, Yeh HZ, Lee TY, Tung CF. The impact of acid-suppressing drugs to the patients with chronic obstructive pulmonary disease: A nationwide, population-based, cohort study. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 2015;20: 263-7.
- (Leonard 2015) Leonard CE, Bilker WB, Brensinger CM, Flockhart DA, Freeman CP, Kasner SE, et al. Comparative risk of ischemic stroke among users of clopidogrel together with individual proton pump inhibitors. *Stroke* 2015;46: 722-31.
- (Li 2003) Li ZG, X., Yiqi D, Wenhong L, Xiao SD. Low-dose omeprazole treatment of functional dyspepsia. *Chinese Journal of Gastroenterology* 2003;6: 337-9.
- (Li 2009) Li XY, Wang L, Yu WW, Lin CS. Preventive effect of esomeprazole on non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced peptic ulcer. *Evaluation and Analysis of Drug-use in Hospitals of China* 2009;9: 917-8.
- (Lightdale 2006) Lightdale CJ, Schmitt C, Hwang C, Hamelin B. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of low-dose esomeprazole (20 mg) and standard-dose omeprazole (20 mg) in patients with erosive esophagitis. *Digestive diseases and sciences* 2006;51: 852-7.
- (Lin 2018) Lin SM, Yang SH, Liang CC, Huang HK. Proton pump inhibitor use and the risk of osteoporosis and fracture in stroke patients: a population-based cohort study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2018;29: 153-62.
- (Lind 1997) Lind T, Havelund T, Carlsson R, Anker-Hansen O, Glise H, Hernqvist H, et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1997;32: 974-9.
- (Lind 1999) Lind T, Havelund T, Lundell L, Glise H, Lauritsen K, Pedersen SA, et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis--a placebo-controlled randomized trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1999;13: 907-14.
- (Louis 2018) Louis H. L'usage rationnel des Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en cas de pathologie gastro-œsophagienne non ulcéreuse (ulcère gastroduodéal exclu). Le reflux gastro-œsophagien. Réunion de consensus INAMI 31 mai 2018
- (Lu 2016) Lu Y, Chen M, Huang Z, et al. Antidepressants in the treatment of functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *Plos One* 2016;11:e0157798
- (Majewski 2016) Majewski M, Sarosiek I, Cooper CJ, Wallner G, McCallum RW, Edlavitch SA, et al. Gastric pH and Therapeutic Responses to Exsomeprazole in Patients With Functional Dyspepsia: Potential Clinical Implications. *The American journal of the medical sciences* 2016;352: 582-92.
- (Meneghelli 2002) Meneghelli UG, Boaventura S, Moraes-Filho JP, Leitao O, Ferrari AP, Almeida JR, et al. Efficacy and tolerability of pantoprazole versus ranitidine in the treatment of reflux esophagitis



and the influence of *Helicobacter pylori* infection on healing rate. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus* 2002;15: 50-6.

(Metz 2003) Metz DC, Bochenek WJ. Pantoprazole maintenance therapy prevents relapse of erosive oesophagitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;17: 155-64.

(Miehlke 2003) Miehlke S, Schneider-Brachert W, Bästlein E, Ebert S, Kirsch C, Haferland C, et al. Esomeprazole-based one-week triple therapy with clarithromycin and metronidazole is effective in eradicating *Helicobacter pylori* in the absence of antimicrobial resistance. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;18: 799-804.

(Miner 2002) Miner P, Jr., Orr W, Filippone J, Jokubaitis L, Sloan S. Rabeprazole in nonerosive gastroesophageal reflux disease: a randomized placebo-controlled trial. *The American journal of gastroenterology* 2002;97: 1332-9.

(Mo 2015) Mo C, Sun G, Lu ML, Zhang L, Wang YZ, Sun X, et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World journal of gastroenterology* 2015;21: 5382-92.

(Moayyedi 2017) Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *The American journal of gastroenterology* 2017;112: 988-1013.

(Moraes-Filho 2014) Moraes-Filho JP, Pedroso M, Quigley EM. Randomised clinical trial: daily pantoprazole magnesium 40 mg vs. esomeprazole 40 mg for gastro-oesophageal reflux disease, assessed by endoscopy and symptoms. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2014;39: 47-56.

(Morgan 2007) Morgan DG, O'Mahony MF, O'Mahony WF, Roy J, Camacho F, Dinniwell J, et al. Maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease: an evaluation of continuous and on-demand therapy with rabeprazole 20 mg. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2007;21: 820-6.

(Mossner 1995) Mossner J, Holscher AH, Herz R, Schneider A. A double-blind study of pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a multicentre trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1995;9: 321-6.

(Nakamura 2010) Nakamura K, Akiho H, Ochiai T, Motomura Y, Higuchi N, Okamoto R, et al. Randomized controlled trial: roxatidine vs omeprazole for non-erosive reflux disease. *Hepato-gastroenterology* 2010;57: 497-500.

(Naunton 2018) Naunton M, Peterson GM, Deeks LS, et al. We have had a gutful: The need for deprescribing proton pump inhibitors. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43(1):65-72.

(NICE 2009) NICE. Rheumatoid arthritis in adults: management. NICE Clinical guideline 2009.

(NICE 2014) NICE. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. NICE Clinical guideline 2014;cg 184.

(NICE 2014b) NICE. Osteoarthritis: care and management. NICE Clinical guideline 2014.

(NICE 2015) NICE. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. NICE Key therapeutic topic 2015.

(Niikura 2017) Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, Yamada A, Fujishiro M, Koike K. Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for *Helicobacter pylori*: a retrospective cohort analysis. *Gut* 2017.

(Nochaiwong 2017) Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Koyratkoson K, Chaisai C, Noppakun K, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2017.



- (Othman 2016) Othman F, Crooks CJ, Card TR. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. *BMJ (Clinical research ed)* 2016;355: i5813.
- (Pace 2005) Pace F, Annese V, Prada A, Zambelli A, Casalini S, Nardini P, et al. Rabeprazole is equivalent to omeprazole in the treatment of erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Digestive and Liver Disease*;37: 741-50.
- (Pace 2005) Pace F, Negrini C, Wiklund I, Rossi C, Savarino V, The Italian One Investigators Study G. Quality of life in acute and maintenance treatment of non-erosive and mild erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;22: 349-56.
- (Parrilla 2003) Parrilla P, Martinez de Haro LF, Ortiz A, Munitiz V, Molina J, Bermejo J, et al. Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus. *Annals of surgery* 2003;237: 291-8.
- (Peters 1999) Peters FT, Ganesh S, Kuipers EJ, Sluiter WJ, Klinkenberg-Knol EC, Lamers CB, et al. Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment; a randomised double blind study. *Gut* 1999;45: 489-94.
- (Peura 2004) Peura DA, Kovacs TO, Metz DC, Siepmann N, Pilmer BL, Talley NJ. Lansoprazole in the treatment of functional dyspepsia: two double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *The American journal of medicine* 2004;116: 740-8.
- (Phoa 2015) Phoa KN, Pouw RE, Bisschops R, et al. Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of an European multicentre study (EURO-II). *Gut* 2015-309298
- (Pilotto 2003) Pilotto A, Leandro G, Franceschi M. Short- and long-term therapy for reflux oesophagitis in the elderly: a multi-centre, placebo-controlled study with pantoprazole. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;17: 1399-406.
- (Pilotto 2007) Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Scarcelli C, D'Ambrosio LP, Paris F, et al. Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients. *World Journal of Gastroenterology : WJG* 2007;13: 4467-72.
- (Pinto-Sanchez 2017) Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;11: Cd011194.
- (Prescire 2017) Prescire. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses - Comprendre et décider. *Prescire* 2017.
- (Rees 2010) Rees JRE, Lao-Sirieix P, Wong A, Fitzgerald RC. Treatment for Barrett's oesophagus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010.
- (Ren 2011) Ren YH, Zhao M, Chen YD, Chen L, Liu HB, Wang Y, et al. Omeprazole affects clopidogrel efficacy but not ischemic events in patients with acute coronary syndrome undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Chinese medical journal* 2011;124: 856-61.
- (Richter 2000) Richter JE, Bochenek W. Oral pantoprazole for erosive esophagitis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. Pantoprazole US GERD Study Group. *The American journal of gastroenterology* 2000;95: 3071-80.
- (Richter 2000) Richter JE, Campbell DR, Kahrilas PJ, Huang B, Fludas C. Lansoprazole compared with ranitidine for the treatment of nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Archives of internal medicine* 2000;160: 1803-9.
- (Richter 2001) Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *The American journal of gastroenterology* 2001;96: 656-65.



- (Richter 2004) Richter JE, Fraga P, Mack M, Sabesin SM, Bochenek W. Prevention of erosive oesophagitis relapse with pantoprazole. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004;20: 567-75.
- (Robinson 1995) Robinson M, Sahba B, Avner D, Jhala N, Greski-Rose PA, Jennings DE. A comparison of lansoprazole and ranitidine in the treatment of erosive oesophagitis. Multicentre Investigational Group. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1995;9: 25-31.
- (Robinson 1996) Robinson M, Lanza F, Avner D, Haber M. Effective maintenance treatment of reflux esophagitis with low-dose lansoprazole. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine* 1996;124: 859-67.
- (Ronkainen 2005) Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology* 2005 ; 129 : 1825-31.
- (Sackett 1996) Sackett DL et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-72
- (Savarino 2017) Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, et al. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med.* 2017;37:19-24.
- (Scheiman 2006) Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulassay Z, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *The American journal of gastroenterology* 2006;101: 701-10.
- (Scheiman 2011) Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, Katelaris PH, Lanasa A, Veldhuyzen van Zanten S, et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). *Heart (British Cardiac Society)* 2011;97: 797-802.
- (Schmitt 2006) Schmitt C, Lightdale CJ, Hwang C, Hamelin B. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of standard doses of esomeprazole (40 mg) and omeprazole (20 mg) for the treatment of erosive esophagitis. *Digestive diseases and sciences* 2006;51: 844-50.
- (Sehested 2018) Sehested TSG, Gerds TA, Fosbol EL, Hansen PW, Charlott MG, Carlson N, et al. Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction. *Journal of internal medicine* 2018;283: 268-81.
- (Shaheen 2016) Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB, American College of G. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *The American journal of gastroenterology* 2016;111: 30-50; quiz 1.
- (Sheu 2005) Sheu BS, Kao AW, Cheng HC, Hunag SF, Chen TW, Lu CC, et al. Esomeprazole 40 mg twice daily in triple therapy and the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication related to CYP2C19 metabolism. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;21: 283-8.
- (Shirayev 2018) Shirayev TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart, lung & circulation* 2018;27: 443-50.
- (Sigterman 2013) Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013: Cd002095.
- (Singh 2014) Singh S, Garg SK, Singh PP et al. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's oesophagus: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2014 ; 63 : 1229 – 37.
- (Sjosted 2005) Sjostedt S, Befrits R, Sylvan A, Harthorn C, Jorgensen L, Carling L, et al. Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on-demand for maintenance of healed erosive oesophagitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;22: 183-91.



- (Subei 2007) Subei IM, Cardona HJ, Bachelet E, Useche E, Arigbabu A, Hammour AA, et al. One week of esomeprazole triple therapy vs 1 week of omeprazole triple therapy plus 3 weeks of omeprazole for duodenal ulcer healing in *Helicobacter pylori*-positive patients. *Digestive diseases and sciences* 2007;52: 1505-12.
- (Sugano 2012) Sugano K, Kinoshita Y, Miwa H, Takeuchi T. Randomised clinical trial: esomeprazole for the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related peptic ulcers in Japanese patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2012;36: 115-25.
- (Sugano 2014) Sugano K, Choi MG, Lin JT, Goto S, Okada Y, Kinoshita Y, et al. Multinational, double-blind, randomised, placebo-controlled, prospective study of esomeprazole in the prevention of recurrent peptic ulcer in low-dose acetylsalicylic acid users: the LAVENDER study. *Gut* 2014;63: 1061-8.
- (Suzuki 2013) Suzuki H, Kusunoki H, Kamiya T, Futagami S, Yamaguchi Y, Nishizawa T, et al. Effect of lansoprazole on the epigastric symptoms of functional dyspepsia (ELF study): A multicentre, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *United European gastroenterology journal* 2013;1: 445-52.
- (Szucs 2009) Szucs T, Thalmann C, Michetti P, Beglinger C. Cost analysis of long-term treatment of patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease (GERD) with esomeprazole on-demand treatment or esomeprazole continuous treatment: an open, randomized, multicenter study in Switzerland. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2009;12: 273-81.
- (Tai 2017) Tai SY, Chien CY, Wu DC, Lin KD, Ho BL, Chang YH, et al. Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: A nationwide cohort study in Taiwan. *PloS one* 2017;12: e0171006.
- (Talley 1998a) Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Pare P, Duckworth M, Raisanen P, Pap A, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1998;12: 1055-65.
- (Talley 2001) Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala H, Lind T, Moum B, Bang C, 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. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2001;15: 347-54.
- (Talley 2002a) Talley NJ, Venables TL, Green JR, Armstrong D, O'Kane KP, Giaffer M, et al. Esomeprazole 40 mg and 20 mg is efficacious in the long-term management of patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a placebo-controlled trial of on-demand therapy for 6 months. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2002;14: 857-63.
- (Talley 2002b) Talley NJ, Moore MG, Sprogis A, Katelaris P. Randomised controlled trial of pantoprazole versus ranitidine for the treatment of uninvestigated heartburn in primary care. *The Medical journal of Australia* 2002;177: 423-7.
- (Talley 2007) Talley NJ, Vakil N, Lauritsen K, van Zanten SV, Flook N, Bolling-Sternevald E, et al. Randomized-controlled trial of esomeprazole in functional dyspepsia patients with epigastric pain or burning: does a 1-week trial of acid suppression predict symptom response? *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007;26: 673-82.
- (Talley 2015) Talley NJ, Ford AC. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med* 2015; 373:1853.
- (Targownik 2018) Targownik L. Discontinuing Long-Term PPI Therapy: Why, With Whom, and How? *Am J Gastroenterol.* 2018;113(4):519-28.



- (Teng 2015) Teng M, Khoo AL, Zhao YJ, Lin L, Lim BP, Wu TS, et al. Meta-analysis of the effectiveness of esomeprazole in gastroesophageal reflux disease and Helicobacter pylori infection. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2015;40: 368-75.
- (Tominaga 2010) Tominaga K. Rabeprazole improves the symptoms of functional dyspepsia—a double-blind randomized placebo-controlled multi-center trial in Japan: The CAESAR study 2010.
- (Tran-Duy 2015) Tran-Duy A, Vanmolkot FH, Joore MA, et al. Should patients prescribed long-term low-dose aspirin receive proton pump inhibitors? A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2015;69(10):1088-111.
- (Tran-Duy 2016) Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CD. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2016;14: 1706-19.e5.
- (Trifan 2017) Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology* 2017;23: 6500-15.
- (Tulassay 2000) Tulassay Z, Kryszewski A, Dite P, Kleczkowski D, Rudzinski J, Bartuzi Z, et al. One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates Helicobacter pylori and heals patients with duodenal ulcer disease. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2001;13: 1457-65.
- (Uemura 2008) Uemura N, Inokuchi H, Serizawa H, Chikama T, Yamauchi M, Tsuru T, et al. Efficacy and safety of omeprazole in Japanese patients with nonerosive reflux disease. *Journal of gastroenterology* 2008;43: 670-8.
- (Vaezi 2017) Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology* 2017;153: 35-48.
- (Van de Castele 2018) Van de Castele M. Chiffres sur le remboursement des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Réunion de consensus INAMI 31 mai 2018
- (van der Hoorn 2015) van der Hoorn MM, Tett SE, de Vries OJ, Dobson AJ, Peeters GM. The effect of dose and type of proton pump inhibitor use on risk of fractures and osteoporosis treatment in older Australian women: A prospective cohort study. *Bone* 2015;81: 675-82.
- (Van der Velden 2010) van der Velden AW, de Wit NJ, Quartero AO, Grobbee DE, Numans ME. Pharmacological dependency in chronic treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled clinical trial. *Digestion* 2010;81: 43-52.
- (van Marrewijk 2009) van Marrewijk CJ, Mujakovic S, Fransen GA, Numans ME, de Wit NJ, Muris JW, et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H₂-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2009;373: 215-25.
- (van Pinxteren 2010) van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P, 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 Database Syst Rev* 2010;(11):CD002095
- (Van Zanten 2006) van Zanten SV, Armstrong D, Chiba N, Flook N, White RJ, Chakraborty B, et al. Esomeprazole 40 mg once a day in patients with functional dyspepsia: the randomized, placebo-controlled "ENTER" trial. *The American journal of gastroenterology* 2006;101: 2096-106.
- (Vanheel 2014) Vanheel H, Tack J. Therapeutic options for functional dyspepsia. *Dig Dis* 2014;32:230-234.



- (Vcec 2006) Vcev A, Begic I, Ostojic R, Jurcic D, Bozic D, Soldo I, et al. Esomeprazole versus pantoprazole for healing erosive oesophagitis. *Collegium antropologicum* 2006;30: 519-22.
- (Veldhuyzen 2000) Veldhuyzen Van Zanten S, Lauritsen K, Delchier JC, Labenz J, De Argila CM, Lind T, et al. One-week triple therapy with esomeprazole provides effective eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2000;14: 1605-11.
- (Veldhuyzen 2003) Veldhuyzen Van Zanten S, Machado S, Lee J. One-week triple therapy with esomeprazole, clarithromycin and metronidazole provides effective eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;17: 1381-7.
- (Wang 2017) Wang YF, Chen YT, Luo JC, Chen TJ, Wu JC, Wang SJ. Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk of First-Time Ischemic Stroke in the General Population: A Nationwide Population-Based Study. *The American journal of gastroenterology* 2017;112: 1084-93.
- (Watson 2013) Watson JT, Moawad FJ, Veerappan GR et al. The dose of omeprazole required to achieve adequate intraesophageal acid suppression in patients with gastroesophageal junction specialized intestinal metaplasia and Barrett's esophagus. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58: 2253-60.
- (Wei 2017) Wei L, Ratnayake L, Phillips G, McGuigan CC, Morant SV, Flynn RW, et al. Acid-suppression medications and bacterial gastroenteritis: a population-based cohort study. *British journal of clinical pharmacology* 2017;83: 1298-308.
- (Weinstein 1996) Weinstein WM, Lieberman D, Lewin DN, Weber LJ, Berger ML, Ippoliti A. Omeprazole-induced regression of Barrett's oesophagus: a 2 year randomized controlled double blind trial. *Gastroenterology* 1996;110: A294.
- (Whiteman 2015) Whiteman DC, Appleyard M, Bahin FF, Bobryshev YV, Bourke MJ, Brown I, et al. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2015;30: 804-20.
- (Wong 2002) Wong WM, Wong BC, Hung WK, Yee YK, Yip AW, Szeto ML, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of four weeks of lansoprazole for the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients. *Gut* 2002;51: 502-6.
- (Xia 2013) Xia XM, Wang H. Gastroesophageal Reflux Disease Relief in Patients Treated with Rabeprazole 20 mg versus Omeprazole 20 mg: A Meta-Analysis. *Gastroenterology research and practice* 2013;2013: 327571.
- (Xie 2013) Xie L, Yang XF, Wu Q, Hu Y. Effect observation of proton pump inhibitor on preventing the risk of mucosa lesion in upper digestive tract associated with long-term administration of low-dose aspirin. *J Mod Med Health* 2013;29: 2733-5.
- (Xie 2017) Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney international* 2017;91: 1482-94.
- (Yeomans 2008) Yeomans N, Lanas A, Labenz J, van Zanten SV, van Rensburg C, Racz I, et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *The American journal of gastroenterology* 2008;103: 2465-73.
- (Yoshihisa 2017) Yoshihisa A, Takiguchi M, Kanno Y, Sato A, Yokokawa T, Miura S, et al. Associations of Acid Suppressive Therapy With Cardiac Mortality in Heart Failure Patients. *Journal of the American Heart Association* 2017;6.
- (Yuan 2010) Yuan DXL, C.Q., Ma X. Clinical study of esomeprazole on the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced gastroduodenal injury. *The Journal of Practical Medicine* 2010;26: 1816-8.



(Yuan 2016) Yuan JQ, Tsoi KK, Yang M, Wang JY, Threapleton DE, Yang ZY, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2016;43: 1262-75.

(Zhang 2013) Zhang JX, Ji MY, Song J, Lei HB, Qiu S, Wang J, et al. Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: a meta-analysis. *World journal of gastroenterology* 2013;19: 8408-19.

(Zheng 2009) Zheng RN. Comparative study of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole and esomeprazole for symptom relief in patients with reflux esophagitis. *World journal of gastroenterology* 2009;15: 990-5.

(Zhou 2016) Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2016;27: 339-47.

(Zhu 2017) Zhu P, Gao Z, Tang XF, Xu JJ, Zhang Y, Gao LJ, et al. Impact of Proton-pump Inhibitors on the Pharmacodynamic Effect and Clinical Outcomes in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy after Percutaneous Coronary Intervention: A Propensity Score Analysis. *Chinese medical journal* 2017;130: 2899-905.