



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 court

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 court

**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	2
<i>i.1. Méthodologie de la réunion de consensus</i>	<i>4</i>
<i>i.2. GRADE.....</i>	<i>5</i>
<i>i.3. Aperçu des spécialités.....</i>	<i>5</i>
CONCLUSIONS	6
1. <i>Chez un adulte, en cas de dyspepsie sans reflux cliniquement typique, 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 ?</i>	<i>6</i>
2. <i>Chez un adulte, en cas de dyspepsie avec reflux cliniquement typique (pyrosis et/ou régurgitation), 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 ?.....</i>	<i>7</i>
3. <i>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 ?.....</i>	<i>8</i>
4. <i>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 ?.....</i>	<i>10</i>
5. <i>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 ?.....</i>	<i>12</i>
6. <i>Quelles sont les interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec les différents IPP ? (clopidogrel, acide acétylsalicylique (ASA, aspirine), etc.).....</i>	<i>16</i>
7. <i>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) :.....</i>	<i>18</i>
- <i>de manière systématique (pour tout type de patient)</i>	<i>18</i>
- <i>en fonction des caractéristiques du patient</i>	<i>18</i>
- <i>pour toute durée et/ou dose de prise (aiguë, intermittente, chronique) ?.....</i>	<i>18</i>
8. <i>Comment réduire et stopper un traitement (déprescription) d'IPP ?</i>	<i>20</i>
9. <i>Existe-t-il des différences cliniquement pertinentes entre les différents IPP à dose équivalente à préciser) ?</i>	<i>22</i>
9.1. <i>Quelles sont les doses équivalentes ?</i>	<i>22</i>
9.2. <i>Différences pertinentes entre les différents IPP ?.....</i>	<i>22</i>
CONCLUSION GÉNÉRALE.....	23

Liste des abréviations utilisées

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)
AVC	Accident vasculaire cérébral ou accident cérébrovasculaire
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 Medecine)
EBO	Endobranchyœsophage, œsophage de Barrett
GORD	Gastro-oesophageal reflux disease (= RGO)
GPC	Guide de pratique clinique
HAS	Haute Autorité de Santé
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
mg	Milligramme (10 ⁻³ g)
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

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 « gastroduodénale 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).

Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire **(texte court)**. Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus, en l'occurrence l'INAMI ou le Ministère des Affaires Sociales.

Le texte complet (long) des conclusions, l'étude systématique de la littérature, les textes des experts et la méthodologie peuvent être consultés sur le site Internet de l'INAMI (<http://www.riziv.fgov.be/fr/publications/Pages/reunions-consensus-rapports-jury.aspx>).

Ce texte complet contient également les références de la littérature et/ou des experts.

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



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 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>).



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 ?

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

Tableau 1.

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 ?

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. : 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 bénéfices/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.

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 bénéfice/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*)



Conclusions : 3. FA – passage AVK à AOD (ou l'inverse)

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 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 ?

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?

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 2. 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, pancytopénie
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 contraindiquée 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.).

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.

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'ésoméprazole) 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 3. 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



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 4. 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	

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) ?

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 cardiovasculaires.

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*)

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 ?

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 dose 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).

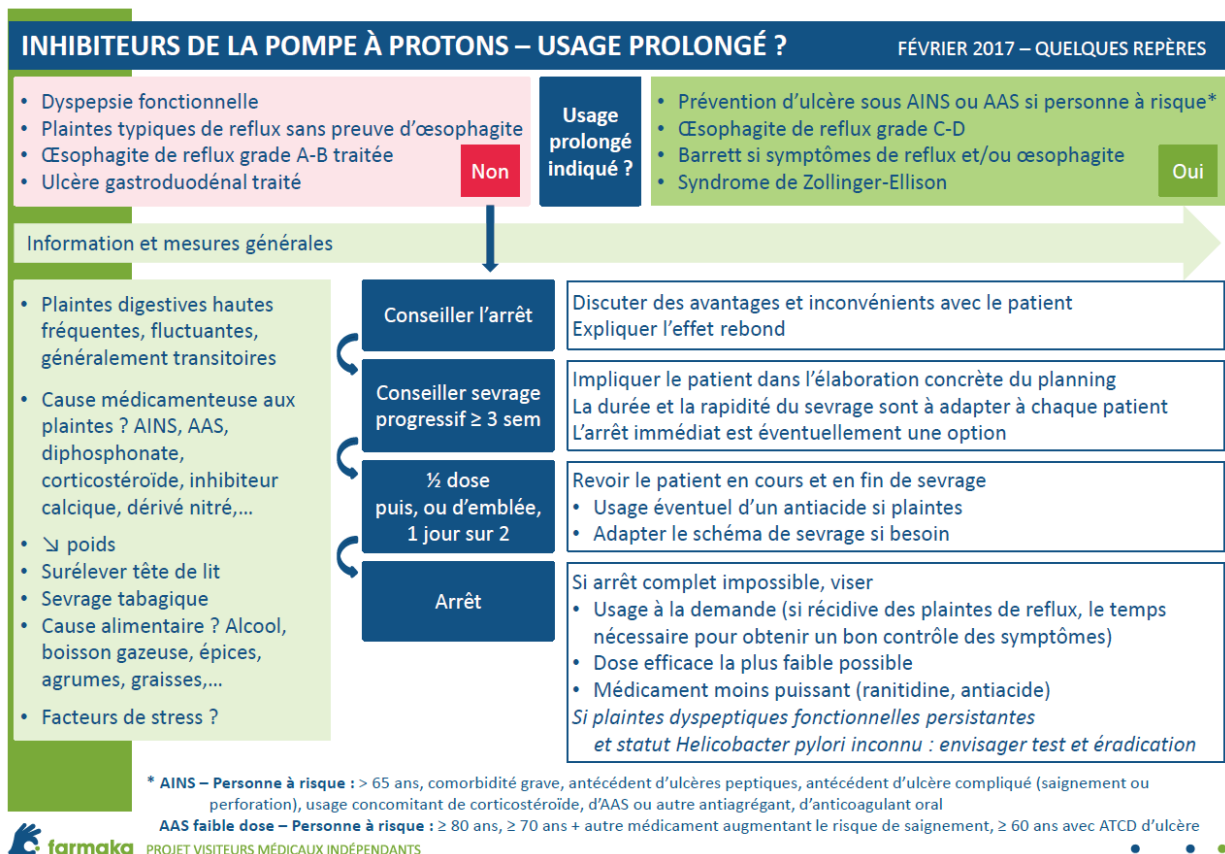


Pour éviter que le patient ne recommence trop vite son IPP, les stratégies suivantes sont recommandées :

- 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. 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 5. 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

9.2. 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 œsophagite 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 reparties 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.