



## **COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Médicaments inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte : réévaluation

ANNEXE

**7 JANVIER 2009**

## TABLE DES MATIERES

<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>2</b>
<b>LISTE DE ABREVIATIONS.....</b>	<b>3</b>
<b>CONTEXTE ET INTRODUCTION.....</b>	<b>4</b>
<b>I. OBJET DE LA SAISINE.....</b>	<b>4</b>
<b>II. DESCRIPTION GENERALE.....</b>	<b>5</b>
Classement ATC (2008) .....	10
Médicaments de même classe pharmaco thérapeutique.....	10
Médicaments à même visée thérapeutique .....	11
<b>RECHERCHE DOCUMENTAIRE .....</b>	<b>12</b>
<b>METHODE D’EVALUATION DES MEDICAMENTS PAR LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE.....</b>	<b>12</b>
Base de données bibliographiques consultées.....	12
Sites fédérateurs et organismes consultés .....	12
Autres sources.....	12
Etudes non publiées .....	16
<b>EVALUATION : ANALYSE CRITIQUE DES DONNÉES.....</b>	<b>20</b>
<b>I. ULCERE GASTRIQUE ET DUODENAL.....</b>	<b>20</b>
PREVENTION DES LESIONS INDUITES PAR LES AINS.....	22
TRAITEMENT DES LESIONS INDUITES PAR LES AINS .....	22
<b>II. REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN (RGO) ASSOCIE OU NON A UNE OESOPHAGITE.....</b>	<b>23</b>
TRAITEMENT INITIAL A COURT TERME .....	23
TRAITEMENT A LONG TERME .....	24
TRAITEMENT DE CICATRISATION .....	25
PREVENTION DES RECIDIVES.....	30
<b>III. EFFETS INDESIRABLES.....</b>	<b>31</b>
<b>IV. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE .....</b>	<b>33</b>
ULCERE GASTRIQUE ET DUODENAL.....	33
PREVENTION ET TRAITEMENT DES LESIONS DIGESTIVES HAUTES INDUITES PAR LES ANTI- INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS (AINS), Y COMPRIS LES ULCERES GASTRO- DUODENaux.....	34
PREVENTION DES LESIONS DIGESTIVES INDUITES PAR L’ASPIRINE A FAIBLE DOSE (< 300 MG/JOUR).....	35
Traitement du syndrome de Zollinger Ellison.....	35
RGO SANS OESOPHAGITE :.....	36
RGO avec OESOPHAGITE .....	36
<b>V. POPULATION CIBLE .....</b>	<b>39</b>
<b>VI. DONNEES D’UTILISATION.....</b>	<b>43</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>46</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>47</b>
<b>RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE.....</b>	<b>48</b>
<b>APPENDICES .....</b>	<b>49</b>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>54</b>

---

## LISTE DE ABREVIATIONS

---

**AINS** : anti inflammatoires non stéroïdiens  
**ANAES** : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en santé  
**ASMR** : Amélioration du service médical rendu  
**CNAMTS** : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés  
**CT** : Commission de la transparence  
**ECR** : études contrôlées randomisées  
**FDA** : *Food and Drug Administration*  
**IPP** : inhibiteurs de la pompe à protons  
**MESH**: *Medical Subject Headings*  
**NHS** : *National Health System*  
**NICE** : *National Institute for Health and Clinical Excellence*  
**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit  
**RGO** : reflux gastro-œsophagien  
**SMR** : Service médical rendu

## CONTEXTE ET INTRODUCTION

---

Parmi ses missions, la Haute Autorité de santé (HAS) est notamment chargée de rendre des avis sur les médicaments, mais aussi sur les produits et prestations et sur les actes professionnels, afin d'aider les pouvoirs publics dans leurs décisions de prise en charge de ces produits ou de ces prestations.

La Commission de la transparence (CT) de la HAS évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique) ou après saisine.

La CT est une instance scientifique composée de médecins et de pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie. Elle a pour missions :

- de donner un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur le bien fondé de la prise en charge des médicaments (par la sécurité sociale et /ou pour leur utilisation à l'hôpital), notamment au vu de leur service médical rendu (SMR) ainsi que de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles ;
- de contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

Ces missions sont définies dans le code de la sécurité sociale, en particulier aux articles R.163-2 à R.163-21, L.161-37, L. 161-39 et L. 161-41.

### I. OBJET DE LA SAISINE

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont utilisés pour diminuer la quantité d'acide produite par l'estomac, par inhibition de la pompe H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase. Ils sont indiqués dans les pathologies du reflux et la maladie ulcéreuse. Le premier des IPP a été mis sur le marché en 1987.

En France, la consommation d'IPP est élevée (19 comprimés par personne par an en 2005 ; 23,5 en 2007) par comparaison à l'Allemagne (12 cp/personne/an), l'Italie (18,9 cp/personne/an) et au Royaume-Uni (20,5 cp/personne/an). En décembre 2007, il a été observé une baisse de 2,3% des montants des IPP remboursés par le régime général. En revanche, l'évolution en volume montre une croissance des prescriptions d'IPP de 4,9 % en moyenne en 2007 par rapport à 2006 (données Medicam 2007). La baisse des montants remboursés est principalement due aux baisses successives de prix des IPP et non à une modification des modalités de leur prescription. Dans ce contexte de forte dépense pour l'Assurance Maladie, la HAS a été saisie par la Ministre de la santé et par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAM-TS) pour rendre un avis sur les performances cliniques comparées des IPP.

La réévaluation des performances cliniques des 5 molécules existantes d'IPP, et notamment la comparaison entre elles (ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole) dans toutes leurs indications AMM (éradication de *Helicobacter pylori*, traitement de l'ulcère gastro-duodéal évolutif, traitement d'entretien de l'ulcère duodéal, traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS, prévention des lésions gastro-duodénales induites par les AINS chez les sujets à risque, traitement symptomatique du RGO, œsophagite par RGO, traitement d'entretien de l'œsophagite par RGO, syndrome de Zollinger-Ellison) constitue l'objet principal de cette analyse. L'analyse d'une différenciation du ratio efficacité/sécurité entre les différentes

molécules a été faite par l'analyse critique des données de la littérature et des données soumises par les industriels concernés.

## **II. DESCRIPTION GENERALE**

### **1. Médicaments à évaluer**

La liste des spécialités concernées par l'évaluation figure dans le tableau 1. Les SMR et les niveaux d'ASMR attribués par la CT sont présentés dans le tableau 2 qui précise également les posologies de l'AMM.

**Tableau 1.** liste des IPP disponibles en France

DCI	Spécialités	Date de l'AMM initiale	Laboratoires
Esomeprazole	INEXIUM 20 mg comprimé gastrorésistant	12/09/2000	<i>AstraZeneca</i>
	INEXIUM 40 mg comprimé gastrorésistant	12/09/2000	
	INEXIUM 40mg poudre pour solution injectable	17/05/2004	
Lansoprazole	OGAST 15mg gélule gastrorésistante	22/04/1996	<i>Takeda</i>
	OGAST 30mg gélule gastrorésistant e	11/12/1990	
	OGASTORO 15mg comprimé orodispersible	25/07/2005	
	OGASTORO 30mg comprimé orodispersible	25/07/2005	<i>Sanofi-aventis</i>
	LANZOR 15mg gélule gastrorésistante	22/04/1996	
	LANZOR 30mg gélule gastrorésistante	11/12/1990	
	Et génériques de lansoprazole	Depuis 2007	
Oméprazole	MOPRAL 10 mg gélule gastrorésistante	13/03/1996	<i>AstraZeneca</i>
	MOPRAL 20 mg gélule gastrorésistante	15/04/1987	
	MOPRAL 40mg lyophilisat parentérale IV	31/07/1996	
	ZOLTUM 10 mg gélule	13/03/1996	<i>AstraZeneca</i>
	ZOLTUM 20 mg gélule	06/05/1991	
	Et génériques d'oméprazole	Depuis 2003	
Pantoprazole	INIPOMP 20mg comprimé gastrorésistant	25/01/1999	<i>Sanofi-aventis</i>
	INIPOMP 40 mg comprimé gastrorésistant	08/02/1995	
	INIPOMP 40mg poudre pour solution injectable IV	24/02/1998	
	EUPANTOL 20mg comprimé gastrorésistant	25/01/1999	<i>Nycomed</i>
	EUPANTOL 40mg comprimé gastrorésistant	08/02/1995	
	EUPANTOL 40mg poudre pour solution injectable IV	24/02/1998	
Rabéprazole	PARIET 10mg comprimé gastrorésistant	25/11/1998	<i>Janssen-Cilag</i>
	PARIET 20mg comprimé gastrorésistant	25/11/1998	

Tous les IPP sont indiqués chez l'adulte dans les pathologies du reflux et les pathologies ulcéreuses (cf. tableau 2).

L'oméprazole et l'ésomeprazole sont aussi indiqués chez l'enfant à partir de l'âge de 1 an dans l'œsophagite érosive :

- oméprazole (MOPRAL et ZOLTUM gélule de 10 mg, identique à celle de l'adulte),
- ésomeprazole (INEXIUM granulés en sachet de 10 mg, spécifique à l'enfant).

L'ésomeprazole a également l'indication dans le reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique à partir de l'âge de 1 an.

L'oméprazole, l'ésomeprazole et le pantoprazole ont l'indication œsophagite érosive par reflux (traitement de cicatrisation et de prévention des récives), à partir de 11-12 ans:

- oméprazole (MOPRAL et ZOLTUM, gélules de 10 et 20 mg),
- ésomeprazole (INEXIUM 20 et 40 mg),
- pantoprazole (EUPANTOL et INIPOMP, 20 mg).

Aucun IPP n'a d'AMM chez l'enfant de moins de 1 an.

Les indications pédiatriques ne sont pas traitées dans ce dossier.

**Tableau 2.** Fiche signalétique des IPP par indications et niveaux de SMR et ASMR émis par la Commission de la transparence

DCI spécialités et	Eradication de <i>Helicobacter pylori</i>	Ulcère duodénal évolutif	Ulcère gastrique évolutif	Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal	Traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS	Prévention des lésions GD dues aux AINS chez les sujets à risque	Traitement symptomatique du RGO	Œsophagite par RGO	Traitement d'entretien de l'œsophagite par RGO	Syndrome de Zollinger Ellison	SMR (date de l'avis de la Commission de la transparence)	ASMR (date du dernier avis de la Commission de la transparence)
Lansoprazole (15, 30 mg) LANZOR, OGAST, OGASTORO	Pendant 7 jours: 2 x 30 mg/j associé à clarithromycine 0,5 à 1 g/j et: -soit amoxicilline 2g/j -soit métronidazole 0,8 à 1 g/j	30 mg/j 2 sem + 2 sem	30 mg/j 4 à 8 sem.	15 mg/j	30 mg/j 4 à 8 sem.	15 mg/j ou 30 mg en cas d'échec	15 – 30 mg/j 4 à 6 sem.	30 mg/j 4 à 8 sem.	15 – 30 mg/j	Dose initiale : 60 mg /j	SMR important dans les indications de l'AMM (19/12/2007)	ASMR V par rapport à MOPRAL et ZOLTUM (10/01/2001)
Oméprazole (10, 20 mg) MOPRAL, ZOLTUM	Pendant 7 jours: 2 x 20 mg/j associé à clarithromycine 1 g/j et : - soit amoxicilline 2 g/j -soit métronidazole ou tinidazole 1g/j - puis 20 mg/j pendant 3 semaines en cas d'ulcère duodénal ou 3 à 5 semaines en cas d'ulcère gastrique	20 mg/j 4 sem.	20 mg/j 4 à 6 sem.	10 mg/j 20 mg/j après échec du traitement par anti-H2	20 mg/j 4 à 8 sem.	20 mg/j	10 - 20 mg/j 4 à 6 sem.	20 mg/j 4 à 8 sem. 40 mg/j en cas d'œsophagite sévère résistante à une cure de 20 mg/j pendant 4 sem.	10 – 20 mg/j	Dose initiale : 60 mg /j	SMR insuffisant dans l'indication, chez l'adulte : « Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal chez les patients non infectés par <i>Helicobacter pylori</i> ou chez qui l'éradication n'a pas été possible ». SMR important dans les autres indications (16/11/2005 pour MOPRAL)	« Constitue un projet thérapeutique majeur en terme d'efficacité sur la prévention des récurrences ulcéreuses » (4/9/1996)  « ASMR III dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des effets indésirables digestifs des AINS » (18/6/1997)
Esoméprazole (20, 40 mg) INEXIUM	Pendant 7 jours: 2 x 20 mg/j associé à clarithromycine 1 g/j et amoxicilline 2 g/j	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	20 mg/j 4 à 8 sem	20 mg/j	20 mg/j 4 sem - puis à la demande après disparition des symptômes	40 mg/j 4 à 8 sem.	20 mg/j	Dose initiale : 80 mg/j	SMR important dans les indications de l'AMM (19/12/2007)	ASMR IV versus oméprazole en termes de rapidité d'installation des effets maximaux. (13/12/2000), sauf pour l'indication traitement du syndrome de Zollinger Ellison, où l'ASMR=V par rapport aux

Réévaluation des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte

												autres IPP (18/07/2007)
Pantoprazole (20-40 mg)  EUPANTOL, INIPOMP	Pendant 7 jours: 2 x 40 mg/j associé à clarithromycine 1g/j et : - soit métronidazole ou tinidazole 1 g/j - soit amoxicilline 2 g/j ou 2 x 40 mg/j associé à 2 g/j d'amoxicilline et métronidazole ou tinidazole 1 g/j	40 mg/j 4 sem	40 mg/j 4 à 8 sem	Non indiqué	Non indiqué	20 mg/j	20 mg/j 2 à 4 sem. - puis à la demande après disparition des symptômes	Œsophagit e légère : 20 mg/j 2 à 4 sem. - puis à la demande en fonction des besoins après disparition des symptômes Œsophagit e: 40 mg/j 4 à 8 sem.	20 mg/j 40 mg/j en cas de récidive	Dose initiale : 80 mg/j	SMR important dans les indications de l'AMM (19/12/2007)	Pas d'ASMR par rapport aux autres IPP dans les indications de l'AMM (3/04/2002)
Rabéprazole (10, 20 mg)  PARIET	Pendant 7 jours 2 x 20 mg/j associé à clarithromycine 1g/j et amoxicilline 2 g/j	20 mg/j 4 à 8 sem.	20 mg/j 6 à 12 sem.	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	10 mg/j 4 sem. - puis à la demande après disparition des symptômes	20 mg/j 4 à 8 sem.	10 - 20 mg/j	Dose initiale : 60 mg/j	SMR important dans les indications de l'AMM (5/02/2003)	Pas d'ASMR par rapport aux autres IPP dans les indications de l'AMM 3/04/2002)

Dans cette étude, il sera utilisé les termes de pleine dose (ou dose standard) ou de demi-dose pour des motifs de commodité. Les doses correspondantes des IPP figurent dans les tableaux suivants (tableaux 3a et 3b).

**Tableaux 3a.** Posologies des anti-sécrétoires gastriques chez l'adulte, d'après Afssaps 2007(1),

	Pleine dose	Demi-dose
<b>IPP</b>		
Esoméprazole	40 mg/j	20 mg/j
Lansoprazole	30 mg/j	15 mg/j
Oméprazole	20 mg/j	10 mg/j
Pantoprazole	40 mg/j	20 mg/j
Rabéprazole	20 mg/j	10 mg/j

**Tableau 3b.** Doses des IPP selon les indications, d'après Afssaps 2007 (1)

DCI (demi-dose / pleine dose)	Traitement symptomatique du RGO	Oesophagite par RGO	Traitement d'entretien et prévention des récidives des oesophagites par RGO
Oméprazole (10 / 20mg)	Demi-dose Pleine dose si réponse insuffisante	Pleine dose Pleine dose x 2 si résultat insuffisant	Demi-dose / pleine dose
Lansoprazole (15 / 30mg)	Demi-dose Pleine dose si réponse insuffisante	Pleine dose	Demi-dose Pleine dose si nécessaire
Pantoprazole (20 / 40mg)	Demi-dose	Demi-dose pour les oesophagites « légères » Pleine dose pour les autres oesophagites	Demi-dose Pleine dose si récurrence
Rabéprazole (10 / 20mg)	Demi-dose	Pleine dose	Demi-dose / pleine dose
Esoméprazole (20 / 40mg)	Demi-dose	Pleine dose	Demi-dose

## 2. Médicaments de comparaison

### **CLASSEMENT ATC (2008)**

A : Voies digestives et métabolisme  
A02 : Médicaments pour les troubles de l'acidité  
A02B : Médicaments pour l'ulcère peptique et le reflux gastro-œsophagien (RGO)  
A02BC : Inhibiteurs de la pompe à protons

### **MÉDICAMENTS DE MEME CLASSE PHARMACO THERAPEUTIQUE**

- EUPANTOL 20 mg, comprimé gastro-résistant
- EUPANTOL 40 mg, comprimé enrobé gastro-résistant
- INEXIUM 10 mg, granulé gastro-résistant pour suspension
- INEXIUM 20 mg, comprimé gastro-résistant
- INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant
- INIPOMP 20 mg, comprimé gastro-résistant
- INIPOMP 40 mg, comprimé enrobé gastro-résistant
- LANZOR 15 mg, gélule gastrorésistante
- LANZOR 30 mg, gélule gastrorésistante
- MOPRAL 10 mg, microgranule gastrorésistante en gélule
- MOPRAL 20 mg, microgranule gastrorésistante en gélule
- OGAST 15 mg, gélule gastro-résistante
- OGAST 30 mg, gélule gastro-résistante
- OGASTORO 15mg, comprimé orodispersible
- OGASTORO 30mg, comprimé orodispersible
- PARIET 10 mg, comprimé gastro-résistant
- PARIET 20 mg, comprimé gastro-résistant
- ZOLTUM 10 mg, microgranule gastrorésistante en gélule
- ZOLTUM 20 mg, microgranule gastrorésistante en gélule.

Et génériques.

**MEDICAMENTS A MEME VISEE THERAPEUTIQUE**

Classe	DCI	Dosage	En association à une bithérapie antibiotique, éradication de <i>Helicobacter pylori</i> en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale	Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal chez les patients non infectés par <i>Helicobacter pylori</i> ou chez qui l'éradication n'a pas été possible	Ulcère gastrique évolutif	Ulcère duodéal évolutif	Traitement de l'œsophagite secondaire au reflux gastro-œsophagien	Syndrome de Zollinger-Ellison	
	Ranitidine (RANIPLEX)	150mg cp et granulés		Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal.	X	X	X	X	
		300mg cp et granulés	X		X	X	X	X	
Analogues des prostaglandines	Misoprostol	cp			X	X			
Autres	Sucralfate	cp, susp buv		X	X	X			
AntiH2	Cimétidine	200mg inj			X	X	X	X	
		200mg cp		X	X	X	X	X	
		400mg cp		X	X	X	X	X	
		800mg cp			X	X	X	X	
	Nizatidine	150mg gel			Prévention des récives de l'ulcère duodéal	X	X	Œsophagite de stades I et II	
		300mg gel				X	X		
	Famotidine	20mg cp		X		X	X	X	X
		40mg cp				X	X	X	X

---

## RECHERCHE DOCUMENTAIRE

---

### METHODE D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS PAR LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Selon les articles L. 162-17, L. 161-37, L.161-39, L. 161-41, L. 161-44, R. 163-2 à R. 163-21, R. 161-71, R. 161-76, R. 161-85 de la sécurité sociale et L. 5123-2 et L. 5123-3 de la santé publique, l'avis de la CT précise le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu par le médicament. Cette évaluation est réalisée sur la base d'une analyse critique de la littérature scientifique selon les bases de *Evidence Based Medicine* et l'avis d'experts, dans les indications et aux posologies de l'AMM.

1. Recherche documentaire : analyse des données identifiées dans la littérature

#### BASE DE DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES CONSULTEES

- *Medline (National Library of Medicine, États-Unis)*
- *Embase (Elsevier, Pays-Bas) ;*
- *Pascal (Institut national de l'information scientifique et technique, France) ;*
- *Cochrane Library (Grande-Bretagne) ;*

#### SITES FEDERATEURS ET ORGANISMES CONSULTES

- *National Guideline Clearinghouse (Agency for Healthcare Research and Quality, États-Unis) ;*
- *Centers for disease control and prevention (États-Unis) ;*
- *HTA Database (International Network of Agencies for Health Technology Assessment - INAHTA) ;*
- *Bibliothèque Médicale A.F.Lemanissier (France) ;*
- *CISMeF Bonnes Pratiques (France) ;*
- *CMA Infobase - Clinical Practice Guidelines (Canada) ;*
- *National Library for Health - Guidelines Finder (Royaume Uni).*

#### AUTRES SOURCES

- Sites Internet des organismes, institutions et sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- Bibliographies des articles et des documents consultés.

## 2. Stratégie et résultats de la recherche

La stratégie de recherche est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET », « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs de type d'étude.

Le *tableau 4* présente la stratégie et les résultats de la recherche en termes de nombre de références obtenues par type d'étude et par sujet sur une période donnée.

Cette recherche bibliographique s'est poursuivie jusqu'au 10 décembre 2008.

Les sommaires des revues généralistes (*British Medical Journal* (BMJ), *Journal of the American Medical Association* (JAMA), *The Lancet*, *The New England Journal of Medicine*, la presse quotidienne médicale et paramédicale et l'Agence Presse Médicale (APM)) et spécialisées portant sur le sujet ont été systématiquement consultés.

**Tableau 4.** Stratégie et résultats de la recherche documentaire.

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
<b>Etude comparative des inhibiteurs de la pompe à proton</b>			
Recommandations		janvier 2007 – octobre 2008	M ; E : 31
Etape 1	<p>((Gastroesophageal reflux[mesh] OR Duodenogastric reflux[mesh] OR Esophagitis, peptic[mesh] OR Esophagitis[mesh] OR Barrett esophagus[mesh] OR Helicobacter infections[mesh] OR Gastritis[mesh] OR Peptic ulcer![mesh] OR Zollinger-ellison syndrome[mesh] OR Dyspepsia[mesh])  AND  (Anti-ulcer agents[mesh] OR Proton pump inhibitors[mesh] OR Proton pump/antagonists and inhibitors[mesh]))  OR  (Pantoprazole[mesh] OR Lansoprazole[mesh] OR Esomeprazole[mesh] OR Omeprazole[mesh] OR Rabeprazole[mesh] OR pantoprazole [Substance Name] OR lansoprazole [Substance Name] OR rabeprazole [Substance Name])  OR  (Inipomp[tiab] OR Eupantol[tiab] OR Zoton[tiab] OR Prevacid[tiab] OR Ogast[tiab] OR Ogastoro[tiab] OR Lanzor[tiab] OR Inexium[tiab] OR Nexium[tiab] OR Mopral[tiab] OR Zoltum[tiab] OR Zanprol[tiab] OR Losec[tiab] OR Prilosec[tiab] OR Aciphex[tiab])  OR  ((Gastroesophageal reflux/de OR Duodenogastric reflux/de OR Esophagitis!/de OR Barrett ulcer/de OR Peptic ulcer!/de OR Zollinger ellison syndrome/de OR Helicobacter infection/de OR Gastritis!/de OR Dyspepsia/de)  AND  (Antiulcer agent/de OR Proton pump inhibitor/de OR Stomach secretion inhibitor/de))  OR  (Pantoprazole/ti,ab OR Lansoprazole/ti,ab OR Esomeprazole/ti,ab OR Omeprazole/ti,ab OR Rabeprazole/ti,ab OR antoprazole/de OR lansoprazole/de OR rabeprazole/de OR OR Inipomp/ti,ab OR Eupantol/ti,ab OR Zoton/ti,ab OR Prevacid/ti,ab OR Ogast/ti,ab OR Ogasto/ti,ab OR Lanzor/ti,ab OR Inexium/ti,ab OR Nexium/ti,ab OR Mopral/ti,ab OR Zoltum/ti,ab OR Zanprol/ti,ab OR Losec/ti,ab OR Prilosec/ti,ab OR Aciphex/ti,ab)</p>		
AND			
Etape 2	(comparative study[publication type] OR “drug comparison*”[tiab] OR “comparison* of drug”[tiab] OR “drugs comparison*”[tiab] OR “comparison* of drugs”[tiab])		
AND			
Etape 3	(Guidelines as topic OR Guideline OR Practice guideline OR Health planning guideline OR Recommendation [titre] OR Consensus development conferences as topic OR Consensus development conference, NIH as topic OR Consensus conference [titre] OR Consensus statement [titre])		

Méta analyses	janvier 2007 – octobre 2008	M ;E : 43
Etape 1 AND Etape 2 AND Etape 4	(Meta-Analysis as topic OR Meta-Analysis OR meta analysis [titre])	
Revue de littérature	janvier 2007 – octobre 2008	M ;E : 72
Etape 1 AND Etape 2 AND Etape 5	(Review Literature as topic OR Review OR systematic review [titre])	
Etudes contrôlées	janvier 2007 – octobre 2008	M ;E : 80
Etape 1 AND Etape 2 AND Etape 6	(Controlled Clinical Trial OR Controlled Clinical Trials as topic OR Randomized Controlled Trial OR Randomized Controlled Trials as topic OR Single-Blind Method OR Double-Blind Method OR Random Allocation OR Comparative Study)	
Etudes de cohortes	janvier 2007 – octobre 2008	M ;E : 120
Etape 1 AND Etape 2 AND Etape 7	(Cohort Studies OR Longitudinal Studies OR Follow-Up Studies OR Prospective Studies OR retrospective Studies)	
	Nombre d'articles obtenus:	346
	Nombre d'articles analysés:	64
	Nombre d'articles cités :	25

M : Medline ; E : Embase. Le signe ! signifie que le descripteur a été interrogé avec son arborescence, c'est à dire que tous ses termes spécifiques sont compris dans l'interrogation. Le signe ? notifie une troncature.

La méthode proposée par la HAS pour rendre cet avis est fondée sur l'analyse des données identifiées dans la littérature depuis 2007 (date des recommandations sur les antisécrotoires gastriques de l'Afssaps) et ne portant que sur les rapports d'évaluation des technologies médicales, les recommandations et études contrôlées randomisées en comparaisons directes, à l'exclusion des études *versus placebo*, aux posologies et dans les indications de l'AMM.

Seules les études utilisant des critères de jugement cliniques ont été prises en compte, en dehors des études sur la pHmétrie. En effet, *« Il existe une relation significative entre inhibition de la sécrétion acide des 24 heures et taux de cicatrisation des lésions d'œsophagite par reflux après 8 semaines de traitement ; le pourcentage de temps avec pH  $\geq$  4 dans l'estomac est le facteur le mieux corrélé au taux de cicatrisation des œsophagites à 8 semaines »* (1).

Chaque article a été analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature afin d'apprécier sa qualité méthodologique et suivant la classification de niveau de preuve scientifique suivante :

---

**Niveau de preuve scientifique (niveau I à IV)**

---

I	Essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse, analyse de décision.
II	Essais comparatifs randomisés de faible puissance ou non randomisés, études de cohorte.
III	Études cas-témoins.
IV	Études rétrospectives, séries de cas, études épidémiologiques descriptives. Études comparatives avec des biais.

---

La recherche documentaire, selon les critères de sélection, a permis de retrouver 427 articles. Au total, et selon les critères de sélection, 25 documents d'évaluation des technologies médicales, méta-analyses, revues systématiques, ECR ont été sélectionnés.

**ETUDES NON PUBLIEES**

Le Département de Pharmacovigilance de l'Afssaps a été interrogé au sujet des événements indésirables survenus et déclarés en cours de traitement par IPP.

### 3. Les données présentées dans les dossiers des firmes

Les firmes ont été sollicitées dans le but de fournir à la HAS des éléments récents permettant de procéder à la réévaluation de classe. Les données répondant aux critères de sélections et prises en compte dans l'analyse sont mentionnées ci-dessous.

#### **Janssen-Cilag - Pariet (rabéprazole)**

Pace F, A review of rabéprazole in the treatment of acid-related diseases, Therapeutics and Clinical Risk Management, 2007 ; 3 (3) 363-379

Delchier JC, Manifestations digestives de l'infection à Helicobacter pylori chez l'adulte : de la gastrite au cancer gastrique, Presse Med 2008 ; 37 : 519-524

#### **Sanofi-Aventis - Inipomp (pantoprazole) et Lanzor (lansoprazole)**

Pilotto A, Franceschi M, Leandro G et al. Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients. Gastroenterol 2007; 13(33):4467-72.

Ducrotté Ph, Zerbib F. ReQuest : un nouveau questionnaire pour l'évaluation conjointe des symptômes et du bien-être au cours du reflux gastro-oesophagien. Hépatogastro 2007 ; 14(1) :21-28.

Bardhan KD, Achim A, Riddermann T, Pfaffengerger B. A clinical trial comparing pantoprazole and esomeprazole to explore the concept of achieving 'complete remission' in gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25:1461-69.

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. Eur J Gastroenterol Hepato 2007; 19:205-11.

Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, et al. Esomeprazole 20 mg vs. pantoprazole 20 mg for maintenance therapy of healed erosive oesophagitis: results from the EXPO study. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 803-811.

Scholten T, Teutsch I, Bohuschke M, Gatz G. Pantoprazole on-demand effectively treats symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease. Clin Drug Invest 2007; 27 (4):287-96.

#### **Takeda - Ogast, Ogastoro (lansoprazole)**

Mary H H Ensom. JCPH - Vol. 60, no 3 - Juin 2007

Adekemi Olabisi. Hosp Pharm 2007;42:537-542

E. Marquez-Contreras, Vol 24, No 2, 2008, 569-576

Carlos Martin. Disease 2007 :27(11) :765-770

Kazutoshi Fukase. Lancet 2008; 372: 392-97

### **Nycomed - Eupantol (pantoprazole)**

Glatzel D, Abdel-Qader M, Gatz G, Pfaffenberger B. Pantoprazole 40mg is as effective as esomeprazole 40mg 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.

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-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(12):1461-9.

Goh KL, Benamouzig R, Sander P, Schwan T. Efficacy of pantoprazole 20mg daily compared with esomeprazole 20mg daily in the maintenance of healed gastroesophageal reflux disease: a randomized, double-blind comparative trial – the EMANCIPATE study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19(3):205-11.

Scholten T, Teutsch I, Bohuschke M, Gatz G. Pantoprazole on-demand effectively treats symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Clin Drug Investig* 2007;27(4):287-96.

Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K et col. A randomized comparative study of esomeprazole 40mg versus pantoprazole 40mg for healing erosive oesophagitis: the EXPO study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:739-746.

Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. CD0032440.

Gillessen A, Beil W, Modlin IM, Gatz G, Hole U. 40mg pantoprazole and 40mg esomeprazole are equivalent in the healing of oesophageal lesions and relief from gastroesophageal reflux disease-related symptoms. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:332-340.

### **Astrazeneca - Inexium (esomeprazole)**

Rapport d'étude SH-QBE-0067. Maintenance treatment of patients with healed reflux oesophagitis, comparing remission rates during 6 months with esomeprazole 20 mg qd and lansoprazole 15 mg qd-A randomised, double-blind multicentre study METROPOLE.

Rapport d'étude D9612L00048 (325). Multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group comparison of the remission rates for once daily treatment with esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg for 6 months in patients whose EE has been healed.

Rapport d'étude SH-NEG-00008 (D9612C09008). PPI comparator study to compare the efficacy of healing and maintenance treatment with esomeprazole and pantoprazole in subjects with reflux oesophagitis-A multicentre, randomised, double-blind study EXPO.

Lundell L *et al.* Comparing laparoscopic antireflux surgery with esomeprazole in the management of patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease : a 3 year interim analysis of the LOTUS trial. *GUT* 2008; 57 :1207-1213 (étude D9612C00003).

Rapport d'étude D9612C00003. An open, randomised, multicenter, phase IIB study during 10 years to assess long term efficacy and tolerability of esomeprazole compared to laparoscopic anti-reflux surgery in adult patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease-LOTUS. A planned 3-year interim analysis.

Tulassay Z et al. Effect of esomeprazole triple therapy on eradication rates of *Helicobacter pylori*, gastric ulcer healing and prevention of relapse in gastric ulcer patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20 : 526-536 (étude D9612C0991).

Rapport etude D9612C09991. A randomised, comparative, double-blind, parallel group, multicenter phase IIIa study to eradicate *Helicobacter pylori*, heal gastric ulcer and prevent relapse in gastric ulcer subjects with esomeprazole in combination with amoxicillin and clarithromycin.

Davies M et al. Safety profile of esomeprazole. Results of a prescription-event monitoring study of 11 595 patients in England. *Drug safety* 2008 ; 31 (4):313-323.

Estborn L et al. Occurrence of community-acquired respiratory tract infection in patients receiving esomeprazole. Retrospective analysis of adverse events in 31 clinical trial. *Drug safety* 2008; 31 (7): 627-636.

## EVALUATION : ANALYSE CRITIQUE DES DONNEES

Les données ont été analysées indication par indication. L'analyse a pris pour base les recommandations de l'Afssaps 2007, qui ont concerné entre autres la comparaison d'efficacité entre les IPP. Les nouvelles données issues de la recherche documentaire ont été sélectionnées lorsqu'elles n'étaient pas intégrées dans les recommandations de l'Afssaps. Une lecture critique de ces données a été réalisée, afin de ne retenir que les méta-analyses, revues systématiques de bonne qualité méthodologique et les études de haut niveau de preuve. Les études présentées par les firmes ont été prises en compte selon ces mêmes critères. Les études retenues, publiées après 2007 ont permis d'actualiser les recommandations de l'Afssaps de 2007.

### I. ULCERE GASTRIQUE ET DUODENAL

#### 1. ULCERE ASSOCIE A UNE INFECTION A HELICOBACTER PYLORI

Le traitement de première ligne consiste en une tri-thérapie associant un IPP+clarithromycine ou métronidazole+amoxicilline pendant 7 jours.

#### Schémas d'éradication de *Helicobacter pylori* (1)

Associations IPP-antibiotiques		Durée du traitement
Traitement de <b>première intention</b> ( <u>Grade A</u> )	IPP – clarithromycine - amoxicilline	7 jours
si contre-indication aux $\beta$ -lactamines : si contre-indication à la clarithromycine :	IPP – clarithromycine - imidazolé IPP – amoxicilline -imidazolé	
Traitement de <b>seconde intention</b> (échec du traitement initial) ( <u>Grade B</u> )	IPP – amoxicilline - imidazolé	14 jours

#### ➤ Recommandations

**Les recommandations de l'Afssaps 2007** (1) ne mentionnent pas de supériorité d'un IPP par rapport à un autre dans le traitement de l'ulcère associé à une infection à *Helicobacter pylori*.

NB : Les sociétés professionnelles ont été consultées pour proposer des représentants susceptibles de participer à l'élaboration de ces recommandations.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des bases de données *Medline*, *Embase*, *Pascal* et *Cochrane*. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise après janvier 1999 pour tenir compte de la précédente version de ces recommandations. Elle a été complétée par une recherche manuelle.

N'ont été retenus que les articles concernant des études comparatives randomisées, des méta-analyses ainsi que quelques articles publiés sous forme de résumés lors de congrès internationaux en 2006-2007. L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposée par la Haute Autorité de santé. Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé par le groupe de travail.

➤ Revues systématiques

**Une revue systématique** (2) a évalué les interventions médicamenteuses permettant d'éradiquer *Helicobacter pylori*. La revue systématique a couvert la période de 1966 à septembre 2006. Les bases interrogées ont été *Medline*, *The Cochrane Library*, *Embase*. Par ailleurs, une recherche sur les sites Web du NHS *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *Turning Research into Practice* (TRIP) et *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) a été effectuée. Les études sélectionnées ont été les revues systématiques et ECR incluant au moins 20 patients et où au moins 80 % des effectifs étaient suivis jusqu'à la fin de l'étude. Les études ouvertes n'ont été prises en compte que si les interventions ne pouvaient être réalisées en aveugle. Les événements de pharmacovigilance ont été recueillis via la FDA et l'*UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA). La qualité de cette revue systématique est à discuter, en particulier, elle ne fait pas état des doses utilisées.

Conclusion de cette revue : 4 ECR totalisant 1292 patients ont comparé les IPP entre eux. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur le taux d'éradication entre la trithérapie incluant ésoméprazole (87 %) et la trithérapie incluant oméprazole (85 %), OR IC 95 % = 1,19 [0,81-1,74]. Par ailleurs, 7 ECR totalisant 1337 patients ont comparé le pantoprazole en trithérapie aux autres IPP (oméprazole, lansoprazole). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur le taux d'éradication entre la trithérapie incluant pantoprazole (83 %) et celles incluant d'autres IPP (81 %), OR IC 95 % = 1,21 [0,49-2,99].

**La revue de McKeage et al.** (3) a évalué l'efficacité d'ésoméprazole par rapport aux autres thérapeutiques disponibles dans l'éradication d'*Helicobacter pylori*. Il est à noter que cette revue n'est pas exhaustive, il s'agit d'une revue narrative. Les patients éligibles étaient diagnostiqués positifs à *Helicobacter pylori* et avaient un ulcère duodénal confirmé à l'endoscopie ( $\geq 5$  mm de diamètre). Le critère de jugement principal a été le taux d'éradication d'*Helicobacter pylori* à 4 ou 8 semaines après la fin du traitement. Ce critère a été évalué à l'aide de l'histologie, du test respiratoire à l'urée et/ou de la culture. Les taux d'éradication associés à une tri-thérapie incluant ésoméprazole 40 mg ou 20 mg ont été compris entre 74 et 94 %. Ces taux d'éradication n'ont pas été statistiquement différents de ceux obtenus avec oméprazole 20 mg ou rabéprazole 40 mg, mais ont été supérieurs à ceux obtenus avec pantoprazole 40 mg<sup>1</sup> (94 % vs 80 %, n=200, p<0,01).

➤ Etude clinique non incluse dans les revues systématiques

Un ECR (4) a comparé 4 IPP dans l'éradication d'*Helicobacter Pylori*. Cette étude a inclus 576 patients. Les 4 traitements comparés ont été oméprazole 20 mgx2/j, pantoprazole 40 mgx2/j, esoméprazole 40 mgx2/j, rabéprazole 40 mgx2/j associés à clarithromycine 500 mg x2/j+amoxicilline 1 gx2/j pendant 7 jours

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les 4 IPP en termes de taux d'éradication : 64,9 % (oméprazole, n=148), 69,3 % (pantoprazole, n=140), 69,3 % (rabéprazole, n=140) et 72,9 % (ésoméprazole, n=148).

Conclusion : dans le cadre de la trithérapie du traitement de l'ulcère associé à *Helicobacter pylori*, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les IPP, en termes d'éradication d' *Helicobacter pylori* dans 10 études incluant chacune au moins 100

---

<sup>1</sup> 2 x/j

patients par groupe. La comparaison d'ésoméprazole 40 mg (2x/j) à pantoprazole 40 mg (x2/j) mais aussi à oméprazole 20 mg et rabéprazole 40 mg, a montré qu'ésoméprazole est statistiquement plus efficace que pantoprazole sur l'éradication d'*Helicobacter pylori* sans être différent des autres produits. Il est à noter que dans cette indication, la posologie standard d'ésoméprazole est de 20 mg, 2 fois/j.

## 2. ULCERE DUODENAL OU GASTRIQUE SANS INFECTION A HELICOBACTER PYLORI

Aucune nouvelle donnée, de haut niveau de preuve, n'a été mise en évidence, après les recommandations de l'Afssaps, qui ne mentionne aucune différence d'efficacité entre les IPP.

Conclusion : dans le cadre du traitement de l'ulcère duodénal ou gastrique sans infection à *Helicobacter pylori*, en l'absence de donnée récente d'efficacité, il n'existe aucune différence d'efficacité entre les IPP.

## 3. PREVENTION ET TRAITEMENT DES LESIONS DIGESTIVES HAUTES INDUITES PAR LES AINS, Y COMPRIS LES UCERES GASTRO-DUODENaux

### PREVENTION DES LESIONS INDUITES PAR LES AINS

#### ➤ Recommandations

Les recommandations de l'Afssaps (1) n'ont pas mentionné l'utilisation préférentielle d'un IPP par rapport à un autre dans cette indication. Ces recommandations ont cité en particulier une étude incluant 595 patients, dans laquelle pantoprazole 20 mg s'est révélé non-inférieur au pantoprazole 40 mg et à l'oméprazole 20 mg pour prévenir les lésions endoscopiques à 6 mois.

### TRAITEMENT DES LESIONS INDUITES PAR LES AINS

Dans le traitement des lésions induites par les AINS, les recommandations de l'Afssaps ne mentionnent aucune différence d'efficacité entre les IPP ; en effet, les rares études de comparaison directe n'ont pas mis en évidence de différence d'une molécule à l'autre et pour la pleine dose par rapport à la demi-dose qui est celle recommandée à l'exception de l'oméprazole.

Dans la prévention et le traitement des lésions digestives hautes induites par les AINS, aucune nouvelle donnée comparative de haut niveau de preuve postérieure aux recommandations de l'Afssaps n'a été retrouvée.

Conclusion : dans le cadre de la prévention et du traitement des lésions digestives hautes induites par les AINS, il n'est pas possible de conclure à la supériorité d'un IPP par rapport à un autre.

## II. REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN (RGO) ASSOCIE OU NON A UNE OESOPHAGITE

Tous les IPP disponibles ont été enregistrés pour le traitement à court et à long terme du reflux avec ou sans œsophagite. L'intitulé exact des indications diffère souvent entre les molécules car certaines ont été enregistrées selon une procédure nationale, d'autres l'ayant été dans le cadre d'une procédure européenne de reconnaissance mutuelle, qui impose un intitulé commun à tous les pays européens.

### 1. RGO SANS OESOPHAGITE

L'objectif du traitement est symptomatique.

#### TRAITEMENT INITIAL A COURT TERME

**Les recommandations de l'Afssaps** (1), ont repris les conclusions de la revue systématique de Khan, mentionnant qu'il n'y a pas de différence sur le soulagement du pyrosis à 4 semaines entre oméprazole 20 mg/j et ésoméprazole 20 mg/j, oméprazole 20 mg/j et ésoméprazole 40 mg/j et oméprazole 20 mg/j et ésoméprazole 20 et 40 mg/j, chez des patients présentant un reflux avec endoscopie normale. La comparaison pantoprazole 20 mg/j et ésoméprazole 20 mg/j chez les patients présentant un reflux avec une endoscopie normale a conclu à la non-infériorité du pantoprazole 20 mg pour la vitesse d'apparition du premier soulagement des symptômes évalué à partir d'un score composite<sup>2</sup>.

#### ➤ Revues systématiques

**Une revue systématique Cochrane** sur le traitement à court terme du RGO (5), de bonne qualité méthodologique<sup>3</sup>, a mis en évidence les résultats suivants :

#### Pleine dose d'oméprazole versus pleine dose de rabéprazole

Critère principal : persistance des symptômes

Sur 200 patients suivis à 4 semaines, 26,5 % des patients ont rapporté des symptômes persistants dans le groupe oméprazole contre 29,6 % dans le groupe rabéprazole, sans différence statistiquement significative entre les deux groupes (RR=1,04 [0,88-1,24]).

#### Pleine dose d'oméprazole versus pleine dose de lansoprazole

Sur 307 patients suivis à 4 semaines, 15,9 % des patients ont rapporté des symptômes persistants dans le groupe oméprazole contre 21,8 % dans le groupe lansoprazole, sans différence statistiquement significative (RR=0,73 [0,45-1,17]).

#### Pleine dose d'oméprazole versus pleine dose de pantoprazole

Sur 286 patients suivis à 4 semaines, 21,1 % des patients ont rapporté des symptômes persistants dans le groupe oméprazole contre 26,2 % dans le groupe pantoprazole, sans différence significative.

---

<sup>2</sup> Le délai médian de soulagement du 1<sup>er</sup> symptôme a été de 2 jours avec les 2 traitements

<sup>3</sup> Un des auteurs de cette revue de la Cochrane a signalé des liens durables avec deux des firmes commercialisant ces produits.

Pleine dose d'oméprazole versus pleine dose d'ésoméprazole

Critère secondaire : persistance des symptômes

Sur 1250 patients suivis à 4 semaines, 43 % des patients ont rapporté des symptômes persistants dans le groupe oméprazole contre 39 % dans le groupe traité par ésoméprazole, sans différence significative.

Pleine dose de pantoprazole versus pleine dose de lansoprazole

Critère principal : persistance des symptômes

L'efficacité de pantoprazole et de lansoprazole a été évaluée sur la persistance globale des symptômes chez 461 patients à 2 semaines. Dans le groupe traité par pantoprazole, 23,0 % des patients ont ressenti des symptômes persistants contre 31,1% dans le groupe traité par lansoprazole, sans différence statistiquement significative (RR=0,74 [0,55-1,01]).

Hautes doses d'IPP versus pleines doses d'IPP

Critère principal : persistance des symptômes

Sur 4574 patients suivis pendant 4 semaines, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les hautes doses d'IPP, toutes molécules confondues, et les doses standard (RR=0,96, [0,81-1,13]).

**Une autre revue systématique** (3) a évalué l'efficacité d'ésoméprazole par rapport aux autres thérapeutiques disponibles dans le RGO. Les sources consultées ont été *Medline*, *Embase*, *AdisBase*. Les références complémentaires identifiées dans les différentes publications ont été prises en compte. Les données non publiées ont été incluses dans la revue ainsi que les données présentées par les firmes. La recherche a couvert la période 1980-mai 2008. Cette revue n'est cependant pas exhaustive.

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre ésoméprazole 20 mg/j ou 40 mg/j pris pendant 7 jours et pantoprazole 20 mg/j sur le soulagement des symptômes évalués par le questionnaire Request (6) à 4 semaines.

Conclusion : au vu des données de comparaisons directes d'IPP disponibles, il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les IPP, sur l'amélioration des symptômes, lors du traitement initial à court terme du RGO sans œsophagite.

**TRAITEMENT A LONG TERME**

Trois modalités thérapeutiques sont à distinguer : le traitement continu, le traitement intermittent et le traitement à la demande.

➤ Etude clinique depuis la recommandation de l'Afssaps 2007 (1)

L'étude de Scholten et al. (7) a comparé le pantoprazole 20 mg à l'ésoméprazole 20 mg, administré à la demande dans le traitement du RGO associé ou non à une œsophagite de grade A ou B de Los Angeles<sup>4</sup> chez 199 patients, après un traitement aigu de cicatrisation par pantoprazole 20 mg pendant 4 semaines. Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle. Le critère de jugement principal a été le soulagement de trois symptômes (pyrosis, régurgitations acides et dysphagie). L'intensité des symptômes a été évaluée sur une échelle à

---

<sup>4</sup> cf. appendice

4 niveaux (0=pas de symptômes, 1=symptômes mineurs, 2=symptômes modérés, 3=symptômes sévères).

Le calcul du nombre de sujets nécessaires ne figure pas dans la publication le critère principal est composite, non validé. Par ailleurs, cette étude a été financée par l'un des laboratoires pharmaceutiques commercialisant un IPP.

A l'inclusion, 59 % des patients avaient une œsophagite de grade A, 34 % une œsophagite de grade B et 7 % pas d'œsophagite, selon la classification de Los Angeles. Après 6 mois de traitement à la demande, le score moyen de symptômes a été de 1,99<sup>5</sup> dans le groupe ésoméprazole et de 1,72 dans le groupe pantoprazole, sans différence statistiquement significative.

Pour les deux autres modalités de traitement, il n'a pas été mis en évidence de nouvelles études répondant aux critères de sélection.

Conclusion : Dans le traitement à long terme du RGO sans œsophagite, il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les différents IPP sur le soulagement des symptômes.

## 2. RGO AVEC OESOPHAGITE

### TRAITEMENT DE CICATRISATION

La cicatrisation d'une œsophagite est authentifiée par endoscopie, critère de jugement pris en compte dans les études retenues.

**Les recommandations de l'Afssaps** (1)<sup>6</sup> signalent qu'une faible dose d'IPP est moins efficace qu'une pleine dose (cf. Tableaux 3a et 3b).

L'ésoméprazole 40 mg/j est plus efficace que les autres IPP (oméprazole 20 mg/j, lansoprazole 30 mg/j, pantoprazole 40 mg/j), pour la cicatrisation des œsophagites<sup>7</sup> (pas d'essai comparatif avec le rabéprazole).

Quant à la pleine dose d'oméprazole *versus* pleine dose d'autre IPP, il n'y a pas de différence pour la cicatrisation de l'œsophagite entre oméprazole et rabéprazole (RR 0,92 – IC 95% : 0,52 – 1,62), entre oméprazole et lansoprazole (RR 1,10 – IC 95% : 0,88 – 1,38), entre oméprazole et pantoprazole (RR 1,00 – IC 95% : 0,80 – 1,25). En revanche, il y a une différence de cicatrisation entre ésoméprazole et oméprazole (RR de persistance de l'œsophagite à 4 semaines 1,19 – IC 95% : 1,02 – 1,39) avec un NNT de 17 (IC 95% : 9 – 100), en faveur d'ésoméprazole. Il n'y a pas de différence significative pour le soulagement symptomatique entre ésoméprazole et oméprazole à 4 semaines et pas de différence entre lansoprazole et pantoprazole à pleine dose.

#### ➤ Rapports d'évaluation des technologies médicales

Dans un rapport d'évaluation des technologies médicales de l'*University of Michigan Health System* (8), les différents IPP ont été évalués dans le cadre du RGO (tableau 5).

---

<sup>5</sup> Sur l'échelle à 4 niveaux : allant de 0 à 4

<sup>6</sup> Intégrant les résultats de la revue systématique de Kahn

<sup>7</sup> En critère de jugement principal

**Tableau 5.** Rapport d'évaluation des technologies médicales de l'*University of Michigan Health System* (8)

Organisme année	<i>University of Michigan Health System</i> 2007
Titre	<i>Gastroesophageal Reflux Disease</i> (GERD)
Recherche documentaire	Actualisation de la recherche bibliographique depuis la précédente version de la recommandation datée de septembre 2000. Utilisation de la base <i>Medline</i> de janvier 2004 à Mai 2006. Indication des mots clés dans la méthode. Abstracts des récents congrès et résultats des essais cliniques, y compris négatifs. Les conclusions ont été émises à partir des résultats sur les essais cliniques randomisés prospectifs ; si ces derniers n'étaient pas disponibles, les études observationnelles ont été prises en compte ; si aucune donnée n'était disponible, l'avis a été basé sur l'avis d'experts.
Niveau de preuve utilisé	A=études contrôlées randomisées B=études contrôlées non randomisées C=études observationnelles D=avis d'experts
Champ d'évaluation	Les pathologies concernées ont été les RGO à court et long termes
Analyse critique	Le nombre total des études analysées dans cette revue n'est pas spécifié. Les références ne sont pas indexées. Le mode de financement n'est pas spécifié. Il s'agit plutôt d'un <i>guideline</i>
Conclusions	Un ECR n'a pas mis en évidence de différence significative entre oméprazole, lansoprazole, rabéprazole et pantoprazole sur la cicatrisation de l'œsophagite érosive. Une étude a montré qu'ésoméprazole aux doses de 20 mg et 40 mg est plus efficace qu'oméprazole 20 mg sur la cicatrisation et la réduction des symptômes chez les patients atteints de reflux œsophagien, avec un profil de tolérance identique à celui de l'oméprazole. Un ECR a comparé l'ésoméprazole 40 mg au lansoprazole 30 mg. L'ésoméprazole a été plus efficace sur la cicatrisation et le contrôle des symptômes avec une efficacité accrue dans les œsophagites sévères

➤ Revues systématiques

**La revue systématique Cochrane** sur le traitement à court terme du RGO (5), de bonne qualité méthodologique<sup>1</sup>, a mis en évidence les résultats suivants :

**Pleine dose d'oméprazole versus pleine dose de rabéprazole**

Critère principal : cicatrisation de l'œsophagite

Sur 469 patients à 8 semaines, l'œsophagite a persisté chez 8,9 % des patients dans le groupe traité par oméprazole contre 9,8 % dans le groupe traité par rabéprazole, différence non statistiquement significative (RR=0,92, [0,52-1,62]).

**Pleine dose d'oméprazole versus pleine dose de lansoprazole**

Critère principal : cicatrisation de l'œsophagite

Sur 1004 patients à 8 semaines, 24,4 % des patients ont eu une œsophagite persistante dans le groupe traité par oméprazole contre 22,2 % dans le groupe traité par lansoprazole, différence non statistiquement significative (RR=1,10, [0,88-1,38]).

**Pleine dose d'oméprazole versus pleine dose de pantoprazole**

Critère principal : cicatrisation de l'œsophagite

Sur 881 patients, à 4 semaines, 26,5 % des patients ont eu une œsophagite persistante dans le groupe traité par oméprazole contre 27,6 % dans le groupe traité par pantoprazole, différence non statistiquement significative (RR=1 [0,80-1,25]).

**Pleine dose d'oméprazole versus pleine dose d'ésoméprazole**

Critère principal : cicatrisation de l'œsophagite

Sur 1306<sup>8</sup> patients à 4 semaines, dans le groupe traité par oméprazole, 35,2 % des patients ont eu une œsophagite persistante contre 29,6 % dans le groupe traité par ésoméprazole. Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative en faveur d'ésoméprazole (RR IC 95 %= 1,19, [1,02-1,39] ; NNT<sup>9</sup>=17 [9-100]).

**Pleine dose de pantoprazole versus pleine dose de lansoprazole**

Critère principal : persistance de l'œsophagite

Sur 461 patients suivis à 4 semaines, 18,6 % des patients ont eu une persistance de l'œsophagite dans le groupe pantoprazole contre 19,6 % dans le groupe traité par lansoprazole, différence non statistiquement significative (RR=0,95, [0,65-1,38]).

**Hautes doses d'IPP versus pleines doses d'IPP**

Critère principal : persistance de l'œsophagite

Dans cette méta-analyse, les auteurs ont considéré comme forte dose 40 mg d'oméprazole (dose sans AMM et non commercialisée en France) et 40mg d'ésoméprazole (qui est la pleine dose de l'AMM en France) afin de réduire l'hétérogénéité entre les essais. Sur 14 190 patients (12 ECR) à 4 semaines, il a été mis en évidence une différence statistiquement significative entre les doses élevées et les doses standard, toutes molécules confondues (RR IC 95 %=0,87[0,76-0,99]). L'analyse spécifique sur ésoméprazole a montré, via 6 ECR, une efficacité supérieure d'ésoméprazole 40 mg comparativement à oméprazole 20 mg/jour, lansoprazole 30 mg/j, pantoprazole 40 mg/j, sur la cicatrisation de l'œsophagite (RR IC 95 %= 0,67 [0,50-0,89]).

**La revue systématique de McKeage et al.** (3) l'efficacité d'ésoméprazole a été évaluée par rapport aux autres thérapeutiques disponibles dans le RGO.

---

<sup>8</sup> Sur une étude

<sup>9</sup> Nombre de patients à traiter pour éviter un événement

Sur le critère principal « cicatrisation », la classification de Los Angeles<sup>2</sup> a été utilisée.

A 4 semaines, le pourcentage de cicatrisation a été statistiquement supérieur chez les patients traités par ésomeprazole 40 mg à celui observé sous lansoprazole 30 mg dans 2 ECR sur 3, oméprazole 20 mg (pleine dose) dans 2 ECR sur 4 et pantoprazole 40 mg dans 1 ECR sur 2.

Dans un ECR de non infériorité (9), dans lequel le critère principal était la rémission complète, pantoprazole a été non inférieur à ésomeprazole, à 4 semaines.

L'efficacité d'ésomeprazole est apparue corrélée au niveau de sévérité de l'œsophagite. Sur 3151 patients, il a été montré qu'à 4 semaines, le groupe traité par ésomeprazole 40 mg/j a eu un taux de cicatrisation de 83,9 % contre 83,1 % pour le groupe traité par pantoprazole 40 mg/j chez les patients de grade Los Angeles A, à l'inclusion. Les taux ont été respectivement de 80,2 % et 75,4 % ( $p < 0,05$ ) pour le grade B ; 71,1 % versus 60,1 % ( $p < 0,01$ ) dans le grade C et 61,4 % versus 40,2 % ( $p < 0,01$ ) pour le grade D.

Par ailleurs, cette revue systématique cite une méta-analyse conduite par Gralnek *et al.* Selon cette analyse, une supériorité d'ésomeprazole 40 mg sur la cicatrisation à 8 semaines par rapport à oméprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, pantoprazole 40 mg a été mise en évidence, supériorité d'autant plus importante qu'il s'agit de formes sévères de la maladie. En effet, sur 15 316 patients, à 8 semaines, il y a eu une supériorité d'ésomeprazole (RR 95% IC = 1,05, [1,02-1,08], NNT de 25) sur le taux de cicatrisation. Le NNT calculé en fonction du niveau de gravité de l'œsophagite selon la classification de Los Angeles a été de 50, 33, 14, and 8 (respectivement pour les grades A, B, C et D). Les résultats à 4 semaines, pour ésomeprazole ont été statistiquement significatifs sur la rémission des symptômes (RR IC 95% IC=1,08[1,05-1,11]).

Esoméprazole 40 mg et pantoprazole 40 mg ont été non différents sur l'évaluation des symptômes à 4 semaines.

**La revue systématique de Moayyedi et Delaney** (10) a évalué l'efficacité et la tolérance des différents traitements médicamenteux dans le RGO. La recherche bibliographique s'est appuyée sur les bases *Medline*, *Embase*, *The Cochrane Library*, *BMJ Clinical Evidence Reviews*, les alertes de pharmacovigilance de la FDA, *UK Medicines et Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA). La recherche a été menée de 1966 à juillet 2007. Des recherches complémentaires ont été réalisées à partir des résumés des articles, le site du NICE, du NHS. Les études ouvertes et non randomisées ont été exclues. Un minimum de suivi de 4 semaines a été requis. Le détail des résultats (représentations graphiques, quantification de l'hétérogénéité des résultats) n'est pas disponible.

#### Esoméprazole versus oméprazole

A 4 semaines, 2 études comparant oméprazole 20 mg à ésomeprazole 20 mg ont montré les résultats suivants : 35 % vs 30 % sur la persistance de l'œsophagite, avec différence statistiquement significative,  $n=1306$  patients et 43 % vs 39 % sur la persistance du pyrosis, sans différence,  $n=1250$ . Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre ésomeprazole 20 mg et oméprazole 20 mg dans la cicatrisation de l'œsophagite après 8 semaines de traitement.

La comparaison d'ésomeprazole 40 mg à oméprazole 20 mg après 8 semaines de traitement n'a pas mis en évidence de différence entre les 2 groupes. Une analyse en sous-groupe chez des patients ayant une œsophagite de grade C ou D de Los Angeles a mis en évidence une supériorité d'ésomeprazole par rapport à oméprazole.

### Esoméprazole versus pantoprazole

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre ésoméprazole 40 mg et pantoprazole 40 mg sur les symptômes à 4 semaines de traitement.

### Esoméprazole versus les autres IPP, haute dose

Il a été mis en évidence une supériorité d'ésoméprazole 40 mg sur la cicatrisation de l'œsophagite à 4 et 8 semaines, par rapport aux autres IPP à pleine dose. De même, ésoméprazole 40 mg a significativement amélioré les symptômes de RGO à 4 semaines comparativement aux autres IPP. En effet, sur 15 316 patients, à 8 semaines, il y a eu une augmentation de probabilité de cicatrisation dans le groupe ésoméprazole (RR 95% IC = 1,05 [1,02-1,08], NNT= 25).

### Oméprazole versus lansoprazole, pantoprazole et rabéprazole

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre oméprazole et lansoprazole et pantoprazole sur la persistance des symptômes globaux à 4 semaines. Il n'y a pas eu de différence entre oméprazole et lansoprazole sur la persistance du pyrosis à 4 et 8 semaines. Sur 560 patients, rabéprazole et oméprazole 20 mg ont été non différents sur la proportion de patients cicatrisés à 8 semaines.

### Pantoprazole versus lansoprazole

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre pantoprazole et lansoprazole sur la proportion de patients ayant une œsophagite persistante à 4 semaines.

- Etude clinique non incluse dans les revues systématiques

L'étude de Pilotto et al. (11) a comparé l'efficacité et la tolérance de 4 IPP à pleine dose dans le traitement à court terme de l'œsophagite chez le patient de plus de 65 ans dans une étude randomisée en ouvert. Les traitements ont été les suivants :

- oméprazole 20 mg/j pendant 2 mois
- lansoprazole 30 mg/j pendant 2 mois
- pantoprazole 40 mg/j pendant 2 mois
- rabéprazole 20 mg/j pendant 2 mois

Le traitement *per os* a été pris juste après le petit-déjeuner.

Les critères d'inclusion ont été un diagnostic endoscopique d'œsophagite de grade I à IV.

Les critères de non inclusion ont été des antécédents de Zollinger-Ellison, de sténose du pylore, de chirurgie de l'œsophage et/ou du tractus intestinal (en dehors d'une appendicectomie ou d'une cholécystectomie) et/ou de tumeur digestive. Les patients n'ont pas été inclus s'ils avaient reçu un traitement anti-acide, un sucralfate, un prokinétique, des anti-H<sub>2</sub> ou des IPP pendant plus de 7 jours dans les 4 semaines précédant le début de l'étude.

Les patients ayant un érythème diffus et/ou une fragilité du bas œsophage avec complications, comme une sténose, les patients ayant un œsophage de Barrett, à moins qu'une œsophagite érosive ne soit également présente, n'ont pas été inclus. Des biopsies ont été réalisées lors de l'endoscopie digestive haute, à l'inclusion, puis à 2 mois de traitement, 3 au niveau de l'antrum et 3 au niveau du corps. La classification de Savary-Miller<sup>10</sup> a été utilisée pour grader les œsophagites, bien que cette classification n'ait pas été validée et que l'on ne connaisse pas sa reproductibilité inter-observateurs.

---

<sup>10</sup> Cf. appendice

Un total de 320 patients, dont l'âge moyen était de 77,4 +/-7,9 ans, a été inclus dans l'étude. En ITT, les taux de cicatrisation ont été de 75 % pour oméprazole et de 85 % pour lansoprazole (NS *versus* oméprazole) ; le taux de cicatrisation a été de 90 % pour pantoprazole ( $p=0,02$  *versus* oméprazole) ; pour rabéprazole, le taux a été de 88,8 % ( $p=0,04$  *versus* oméprazole).

Conclusion : La dose d'ésoméprazole recommandée pour traiter l'œsophagite par RGO est de 40 mg, alors qu'elle est de 20 mg pour oméprazole, puis 40 mg en cas de non réponse à 20 mg, au bout de 4 semaines. Pour lansoprazole, la dose recommandée est 30 mg/j, pour pantoprazole 40 mg/j et pour rabéprazole, 20 mg/j. Dans le traitement du RGO avec œsophagite, l'ésoméprazole 40 mg s'est montré plus efficace qu'oméprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg et pantoprazole 40 mg, à 4 et 8 semaines sur le critère cicatrisation. La recherche n'a pas trouvé d'étude de comparaison directe ésoméprazole 40 mg *versus* oméprazole 40 mg.

### **PREVENTION DES RECIDIVES**

#### ➤ Recommandations

**Les recommandations de l'Afssaps 2007** (1) signalent les résultats discordants de deux études comparant ésoméprazole 20 mg/j et pantoprazole 20 mg/j sur un critère combiné de données endoscopiques (absence d'œsophagite) et symptomatiques (pyrosis et régurgitations acides absentes ou légères), à 6 mois. Il est à noter qu'il existe une différence de résultats des populations incluses sur le degré de sévérité de l'œsophagite.

#### ➤ Revue systématique

**La revue systématique de McKeage et al.** (3) a identifié 2 ECR (de 1026 et 1224 patients) dans lesquels on montre que dans le traitement de maintenance, à 6 mois, ésoméprazole 20 mg/j a été plus efficace que lansoprazole 15 mg/j sur le taux de cicatrisation (84,8% *versus* 75,9%,  $p<0,05$  et 83 % *versus* 74 %,  $p<0,05$ ), et plus efficace que pantoprazole 20 mg. Dans 2 ECR (2766 et 1303 patients), la comparaison entre ésoméprazole et pantoprazole a montré dans la première étude, une supériorité d'ésoméprazole sur la proportion de patients en rémission endoscopique et symptomatique (87 % *versus* 74,9 %,  $p<0,05$ ). Dans la seconde étude, pantoprazole 20 mg/j n'a pas été inférieur à ésoméprazole 20 mg/j (93 % de rémission dans les deux groupes).

Conclusion : dans la prévention des récives du RGO avec œsophagite à 6 mois, ésoméprazole 20 mg/j a été plus efficace sur le taux de rémission que lansoprazole 15 mg. Par ailleurs, ont été observés soit une supériorité d'ésoméprazole 20 mg sur lansoprazole 15 mg et pantoprazole 20 mg, soit une non infériorité de pantoprazole. par rapport à ésoméprazole.

### 3. MANIFESTATIONS EXTRA-DIGESTIVES PREDOMINANTES OU ISOLEES DU RGO

#### ➤ Recommandations

Les recommandations de l'Afssaps (1) ont conclu de la manière suivante : « *Il n'y a pas de preuve de l'efficacité des antisécrétoires dans le soulagement des manifestations extradigestives isolées telles que les symptômes ORL, la toux chronique, l'asthme, les douleurs thoraciques d'origine non cardiaque.* »

- Aucune étude n'a été identifiée comparant des molécules différentes d'IPP dans cette indication, suivant les critères de sélection choisis.

#### 4. SYNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

Aucune nouvelle donnée concernant le syndrome de Zollinger-Ellison n'a été retrouvée lors de la recherche bibliographique ou dans le dossier des firmes. Les recommandations de l'Afssaps 2007 ne mentionnent pas de résultat sur la prise en charge du syndrome de Zollinger-Ellison.

### III. EFFETS INDESIRABLES

- Revues systématiques

**La revue systématique Cochrane** sur le RGO (5) a mis en évidence les résultats suivants :

#### Pleine dose d'oméprazole versus pleine dose de rabéprazole

Sur 207 patients, 23,3 % des patients ayant pris une pleine dose d'oméprazole ont eu au moins un événement indésirable contre 20,2 % dans le groupe rabéprazole, sans que cette différence soit significative.

Les données de survenue de diarrhée ont été examinées chez 409 patients. Un pourcentage supérieur de patients traité par oméprazole a eu une diarrhée (11,7 %) contre 9,3 % dans le groupe traité par rabéprazole, sans différence significative entre les 2 groupes sur ce critère. Un ECR a présenté les données de survenue de céphalée chez 202 patients. 3,9 % des patients sous oméprazole ont eu une céphalée contre 3 % des patients sous rabéprazole, sans différence significative.

#### Pleine dose d'oméprazole versus pleine dose de lansoprazole

Sur 228 patients, 29,2 % des patients traités par oméprazole ont eu au moins un événement indésirable et 33,0 % dans le groupe traité par lansoprazole, sans différence significative entre les deux groupes.

Sur 604 patients, une diarrhée a été observée chez 7,9 % des patients dans le groupe traité par oméprazole contre 9,3 % dans le groupe traité par lansoprazole, sans différence statistiquement significative (RR IC 95 % = 0,85[0,50-1,42]). Des céphalées ont été observées chez 11,8 % des patients dans le groupe oméprazole contre 11,0 % dans le groupe lansoprazole, sans différence significative.

#### Pleine dose d'oméprazole versus pleine dose de pantoprazole

Sur 527 patients, 10,2 % des patients traités par oméprazole ont eu au moins un événement indésirable et 13,2 % dans le groupe traité par pantoprazole, sans différence significative.

Les données de survenue de diarrhée et de céphalées ont été recueillies sur 120 patients. Il y a eu 2 épisodes de diarrhée dans le groupe traité par oméprazole contre 0 dans le groupe traité par pantoprazole, sans différence statistiquement significative (RR IC 95 % = 5[0,25-102]). Deux cas de céphalées ont été observés dans chacun des deux groupes.

#### Hautes doses d'IPP versus pleines doses d'IPP

Les résultats de pharmacovigilance de 5672 patients ont été rapportés : 30,1% des patients traités par forte dose d'IPP ont été comparés à 29,3 % prenant des doses standard d'IPP, sans

différence statistiquement significative. Il n'y a pas eu non de plus de différence significative sur la survenue de diarrhée et de céphalées entre les 2 groupes.

**La revue de McKeage et al.** (3) a évalué ésoméprazole par rapport aux autres thérapeutiques disponibles dans le RGO. Le profil de tolérance d'ésooméprazole a été similaire à celui des autres IPP (oméprazole, lansoprazole, pantoprazole et rabéprazole) et les principaux effets indésirables ont été les céphalées et la diarrhée survenant pour chacun d'entre eux chez 4 à 5 % des patients.

Dans les études de 4 semaines à 6 mois, en traitement de la cicatrisation ou d'entretien de l'œsophagite par RGO, des événements indésirables similaires ont été rapportés chez les patients traités par ésooméprazole 20 ou 40 mg 1/j, lansoprazole 15 ou 30 mg, pantoprazole 20 ou 40 mg et oméprazole 20 mg. Dans une étude incluant 5228 patients à 8 semaines avec œsophagite par RGO, un événement indésirable a induit un retrait de l'étude chez 1,8 % des patients recevant de l'ésooméprazole 40 mg 1/j, chez 1,9 % des patients recevant lansoprazole 30 mg 1/j.

Dans le cadre de l'éradication d'*Helicobacter pylori*, l'incidence des événements indésirables sous ésooméprazole n'a pas différé de celle des autres traitements (pantoprazole, oméprazole ou rabéprazole).

**Une autre revue systématique** (10) a évalué la tolérance des différents traitements dans le RGO.

**Esoméprazole versus oméprazole**

Il n'y a pas eu de différence entre ésooméprazole et oméprazole sur la proportion de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable.

**Esoméprazole versus pantoprazole**

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre ésooméprazole 40 mg et pantoprazole 40 mg sur les symptômes à 4 semaines de traitement.

**Esoméprazole versus les autres IPP**

Il a été mis en évidence une augmentation significative de la proportion de patients ayant rapporté des céphalées sous ésooméprazole comparativement aux autres IPP (RR IC 95 % =1,22 [1,03-1,44]).

**Oméprazole versus lansoprazole, pantoprazole et rabéprazole**

Il n'a pas été mis en évidence de différence entre oméprazole, rabéprazole, lansoprazole et pantoprazole pour la survenue globale des événements indésirables, sauf dans une étude (12) incluant 559 patients, dans laquelle l'incidence des céphalées a été de 5 % dans le groupe traité par oméprazole contre 1 % dans le groupe traité par rabéprazole (p=0,024).

- Etude clinique non incluse dans les revues systématiques

**Dans l'étude de Pilotto et al.** (11), comparant l'efficacité et la tolérance de 4 IPP à pleine dose dans le traitement à court terme de l'œsophagite chez le patient de plus de 65 ans, aucune différence n'a été mise en évidence entre les 4 groupes sur la prévalence des effets indésirables.

- IPP pendant la grossesse

Les recommandations de l'Afssaps (1) signalent : « un suivi de 295 grossesses exposées à l'oméprazole (295 dont 233 au cours du premier trimestre), au lansoprazole (62 dont 55 au cours du premier trimestre), ou au pantoprazole (53 dont 47 au cours du premier trimestre) a été comparé au suivi de 868 grossesses non exposées. Les taux d'anomalies congénitales

majeures n'ont pas été différents entre les groupes exposés (oméprazole 3,6%, lansoprazole 3,9%, pantoprazole 2,1%) et le groupe contrôle (3,8%). Il n'y a pas eu de différence quand l'exposition était limitée au premier trimestre, après exclusion des anomalies génétiques, cytogénétiques ou infectieuses ».

➤ Autres sources de données : Pharmacovigilance de l'Afssaps

Un point a été fait le 9/12/2003 sur les troubles visuels sous MOPRAL. L'ajout de l'effet indésirable « vision trouble » a été demandé pour les spécialités MOPRAL et ZOLTUM. S'est tenue également une discussion en septembre 2007 du groupe européen de pharmacovigilance relatif à la survenue d'incidents cardiaques graves dans le cadre de deux études à long-terme comparant l'oméprazole et l'ésooméprazole à la chirurgie anti-reflux dans le traitement du reflux gastro-œsophagien (études SOPRAN et LOTUS) : des données issues d'une méta-analyse ont été produites par le laboratoire et ont été jugées rassurantes par l'EMA pour ces 2 IPP.

Conclusion : il n'a pas été mis en évidence de différence entre les IPP pour ce qui concerne la survenue globale d'événements indésirables.

## IV. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

### 1. Maladie ulcéreuse

#### ULCERE GASTRIQUE ET DUODENAL

L'endoscopie permet d'établir le diagnostic d'ulcère duodénal ou gastrique. La réalisation de biopsies gastriques est un des moyens de recherche d'une infection à *Helicobacter pylori*.

#### • **ULCERE ASSOCIE A UNE INFECTION A HELICOBACTER PYLORI**

➤ Recommandation (1)

« L'éradication de *Helicobacter pylori* permet de modifier l'évolution naturelle de la maladie ulcéreuse en réduisant fortement la fréquence des récurrences et des complications. Elle dispense d'un traitement au long cours par un antisécrétoire (Grade A).

Dans le cas d'une infection à *Helicobacter pylori* associée à :

- un ulcère duodénal non compliqué : une tri-thérapie seule pendant 7 jours est suffisante pour le traitement, sauf en cas de poursuite d'un traitement par AINS et/ou anticoagulant et/ou antiagrégant (Grade A) ;
- un ulcère duodénal compliqué ou un ulcère gastrique non compliqué ou compliqué : après une tri-thérapie de 7 jours, il est recommandé de poursuivre le traitement par IPP seul à pleine dose, pendant 3 à 7 semaines selon la symptomatologie clinique (douleurs, hémorragies) et/ou la taille de l'ulcère à l'endoscopie (Accord professionnel).

Le contrôle de l'éradication est réalisé par contrôle endoscopique en cas d'ulcère gastrique ou d'ulcère duodénal compliqué et par un test respiratoire dans les autres cas.

Lorsque l'éradication n'a pas été obtenue, il est recommandé de prescrire un traitement continu par IPP (Grade A) ».

#### • **ULCERE DUODENAL OU GASTRIQUE SANS INFECTION A HELICOBACTER PYLORI :**

➤ Recommandation (1)

**ULCERES ASSOCIES A LA PRISE D'UN MEDICAMENT GASTRO-TOXIQUE (PRINCIPALEMENT AINS), QUELLE QUE SOIT LA DUREE DU TRAITEMENT**

*« Le traitement par IPP est prescrit pour une durée de 4 semaines (ulcère duodéal) à 8 semaines (ulcère gastrique). Si la prise d'AINS est indispensable et qu'il ne s'agit pas d'un ulcère compliqué, le traitement par IPP permet de poursuivre le traitement par AINS (Grade A).*

**ULCERES EN DEHORS DE LA PRISE D'UN MEDICAMENT GASTROTOXIQUE**

*La cause d'un ulcère gastrique ou duodéal doit être recherchée. Les causes les plus fréquentes sont l'infection à Helicobacter pylori et les AINS. Les autres causes possibles relèvent d'une prise en charge spécifique (syndrome de Zollinger-Ellison, maladie de Crohn, cancers...).*

*Après les 4 semaines initiales de traitement par IPP d'un ulcère duodéal non lié à Helicobacter pylori ou aux AINS, la poursuite du traitement doit être discutée. Le traitement au long cours réduit la fréquence des récurrences, des complications hémorragiques et des perforations. Il est recommandé à dose minimale efficace chez les patients ayant présenté des complications ulcéreuses, des récurrences ou des comorbidités sévères (Grade A). Le plus souvent une demi-dose permet au patient de rester asymptomatique.*

*« La durée conseillée du traitement par IPP d'un ulcère gastrique est de 4 à 8 semaines. Elle peut être allongée s'il existe des facteurs qui retardent la cicatrisation, comme le tabagisme ou la grande taille de l'ulcère ( $\geq 10$  mm). Une endoscopie est indispensable d'une part pour s'assurer de la guérison de l'ulcère gastrique et d'autre part pour faire des biopsies de l'ulcère à la recherche d'un cancer méconnu. Aucun IPP n'a d'AMM dans le traitement de prévention des rechutes de l'ulcère gastrique.*

*Dans les cas des ulcères anastomotiques, le traitement par IPP pourra être poursuivi de façon prolongée ».*

**PREVENTION ET TRAITEMENT DES LESIONS DIGESTIVES HAUTES INDUITES PAR LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS (AINS), Y COMPRIS LES ULCERES GASTRO-DUODENaux**

• **TRAITEMENT DES LESIONS INDUITES PAR LES AINS**

➤ Recommandation Afssaps de 2007 (1)

*« Chez les patients présentant des lésions digestives hautes sous AINS et pour lesquelles la poursuite du traitement est justifiée, il est recommandé de traiter par IPP à pleine dose pendant 4 à 8 semaines (sauf ésoméprazole à demi-dose) (Grade A).*

*En cas d'érosions sous AINS, il n'est pas justifié d'instaurer un traitement antisécrétoire.*

*Le misoprostol peut être utilisé dans cette indication mais n'est pas recommandé en première intention en raison de sa moins bonne tolérance ».*

• **PREVENTION DES LESIONS INDUITES PAR LES AINS**

➤ Recommandation Afssaps de 2007 (1)

*« Les antisécrétoires ont montré une efficacité dans cette indication, mais seul le misoprostol a montré une efficacité dans la prévention des complications ulcéreuses (Grade A). Il n'est pas recommandé de prolonger leur prescription après l'arrêt des AINS.*

*L'utilisation d'un antisécrétoire ne doit pas dispenser de poser avec précision la question du rapport bénéfice-risque de la prescription d'un AINS.*

*La première attitude de prévention consiste à prescrire l'AINS choisi à la posologie la plus faible possible et pendant la durée la plus courte. L'association de deux AINS est contre-indiquée.*

*La prescription d'un antisécrétoire en association aux AINS ne se justifie que dans des situations de risque clairement identifiées :*

- *plus de 65 ans ;*
- *antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal, compliqué ou non compliqué. Dans ce cas une infection à Helicobacter pylori doit être recherchée et traitée ;*
- *association à un antiagrégant plaquettaire, notamment l'aspirine à faible dose et le clopidogrel, et/ou les corticoïdes et/ou un anticoagulant (tout en rappelant que ces associations doivent de principe être évitées).*

*Le misoprostol est efficace lorsqu'il est prescrit à pleine dose (200 µg x 4/j).*

*Les IPP seront utilisés à demi-dose (sauf oméprazole pleine dose), il n'y a pas de bénéfice clinique supplémentaire à prescrire une pleine dose (Grade A) ».*

#### **PREVENTION DES LESIONS DIGESTIVES INDUITES PAR L'ASPIRINE A FAIBLE DOSE (< 300 MG/JOUR)**

- **Recommandation Afssaps de 2007 (1)**

*« Il n'y a pas actuellement d'argument suffisant pour recommander l'association systématique d'un gastroprotecteur lors de l'utilisation d'aspirine à faible dose (AFD). Les associations AFD-clopidogrel et AFD-AVK augmentent le risque digestif mais il n'y a pas de preuve de l'efficacité des IPP dans ces situations. En revanche chez des patients ayant eu une hémorragie digestive lors d'un traitement par AFD et devant le poursuivre, il est recommandé d'associer systématiquement un IPP, après avoir recherché, et traité si nécessaire, une infection par Helicobacter pylori (Grade A) ».*

#### **TRAITEMENT DU SYNDROME DE ZOLLINGER ELLISON**

Il s'agit d'une maladie rare et grave, qui, du fait des complications de la maladie ulcéreuse, peut évoluer vers une maladie tumorale.

Des œsophagites et ulcères gastro-duodénaux récidivants caractérisent ce syndrome. La majorité des ulcères sont duodénaux et peuvent survenir brutalement. Ainsi, le diagnostic de syndrome de Zollinger Ellison implique de façon constante l'instauration d'une thérapeutique médicamenteuse par IPP en raison de la potentialité de complications soudaines. Les IPP, plus efficaces et mieux tolérés, ont une action plus durable et plus constante que les antiH2. Ils constituent le traitement de choix de cette affection grave. Les posologies peuvent être augmentées jusqu'à la dose efficace permettant la guérison de l'ulcère.

Le traitement au long cours est justifié chez les malades ayant eu des complications gastroduodénales ou ayant des récidives et chez les malades présentant un terrain à risque de complications. Une endoscopie et, le cas échéant, une mesure du débit acide doivent être pratiquées à l'issue du traitement de la poussée pour vérifier la guérison de l'ulcère et renouveler les biopsies afin de ne pas méconnaître un cancer Avis de la Commission de la transparence du 10 novembre 2004 sur Pariet, (13) consultable sur le site <http://www.has-sante.fr>

## **2. Le RGO**

- **Recommandations**

Les recommandations de l'Afssaps signalent :

« En cas de symptômes typiques sans signe d'alarme (amaigrissement, dysphagie, hémorragie digestive, anémie) chez un sujet de moins de 60 ans, le traitement médical se fait d'emblée, sans avoir recours à des examens complémentaires.

L'endoscopie oesogastro-duodénale est indiquée en cas d'apparition de symptôme de RGO chez un sujet âgé de plus de 60 ans, en cas de résistance au traitement médical ou de récurrence rapide des symptômes. Chez un sujet ayant un reflux chronique, une endoscopie « une fois dans la vie » peut apporter des renseignements utiles surtout si elle est faite à distance d'un traitement antisécrétoire : présence ou non d'une œsophagite, sévérité de celle-ci, existence d'une hernie hiatale, lésion anatomique favorisant le reflux.

En cas de symptômes extra-digestifs isolés ou prédominants, soupçonnés d'être en rapport avec un RGO, l'endoscopie et la pHmétrie sont utilisées pour affirmer ou infirmer l'existence d'un reflux, notamment en cas d'échec d'un traitement d'épreuve ».

### **RGO SANS OESOPHAGITE :**

Tous les IPP disponibles ont une indication AMM dans le traitement à court et long termes du reflux sans œsophagite.

- **TRAITEMENT INITIAL A COURT TERME**

« - Si les symptômes sont typiques et espacés (< 1x/semaine), il est recommandé d'utiliser ponctuellement et indifféremment un traitement d'action rapide (Grade A) :

- soit un antiacide,
- soit un alginat,
- soit un anti-H<sub>2</sub> (cimétidine 200-600 mg/j, ranitidine 75-225 mg/j, famotidine 10-20 mg), en 1 à 3 prises par jour.

Les IPP ne sont pas recommandés, car leur effet n'est pas immédiat.

Si les symptômes sont typiques et rapprochés (une fois par semaine ou plus), il est recommandé de prescrire un IPP demi-dose (sauf oméprazole à pleine dose) (Grade A) habituellement pendant 4 semaines. En cas d'inefficacité, une endoscopie digestive haute doit être réalisée (Accord professionnel). »(1)

- **TRAITEMENT A LONG TERME**

« En cas de rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement chez les patients n'ayant pas d'œsophagite, le retentissement sur la qualité de vie impose un traitement d'entretien par IPP en recherchant la dose minimale efficace (Grade A).

Un traitement par IPP peut être proposé selon une modalité dite « à la demande » (prise quotidienne pendant les périodes symptomatiques) chez des patients sans œsophagite, après un traitement initial efficace par IPP pendant 4 semaines (Grade B) »(1).

### **RGO AVEC OESOPHAGITE**

- **TRAITEMENT DE CICATRISATION**

- **Recommandations (1)**

« En cas d'œsophagite non sévère (...), l'objectif du traitement est symptomatique. Les IPP sont recommandés en première intention à demi-dose (sauf oméprazole à pleine dose) pendant 4

semaines (Grade A). En cas de persistance des symptômes, il est recommandé de prescrire une pleine dose.

En cas d'œsophagite sévère (circonférentielle), les IPP sont recommandés en première intention à pleine dose en prise quotidienne unique pendant 8 semaines (Grade A). L'intérêt d'une double-dose n'a pas été démontré. Une endoscopie de contrôle est recommandée à la fin du traitement, dans le but de vérifier la cicatrisation des lésions anatomiques (Accord professionnel).

En cas de non cicatrisation et sous réserve d'une bonne observance du traitement, une augmentation de la posologie doit être proposée (Accord professionnel) ».

- **PREVENTION DES RECIDIVES**

- **Recommandations (1)**

« En cas d'œsophagite non sévère avec rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement, un traitement d'entretien par IPP à dose minimale efficace (demi dose, si possible) est indiqué (Grade A).

Le traitement à la demande n'est pas indiqué après cicatrisation d'une œsophagite.

En cas d'œsophagite sévère

En raison de la récurrence quasi constante des symptômes et des lésions œsophagiennes à l'arrêt des antisécrétoires, il est recommandé de prescrire au long cours un IPP à dose minimale efficace (à demi-dose si possible) (Grade A).

En cas de complications

La sténose peptique doit être traitée en continu par IPP, à pleine dose (Grade C). En cas de dysphagie associée à la sténose, une dilatation endoscopique doit être associée au traitement médical.

L'endobrachyoesophage symptomatique ou associé à une œsophagite doit être traité par IPP (Grade A). Les formes non symptomatiques et sans œsophagite ne nécessitent pas de traitement. Les antisécrétoires au long cours et la chirurgie ne permettent pas de prévenir l'apparition d'une dysplasie ou d'un cancer. Ces traitements ne modifient donc pas les indications et les modalités de la surveillance endoscopique et histologique ».

#### MANIFESTATIONS EXTRA-DIGESTIVES PREDOMINANTES OU ISOLEES

- **Recommandation**

« Il n'y a pas de preuve de l'efficacité des traitements antisécrétoires, quelle que soit la dose utilisée, dans le soulagement des manifestations extra-digestives isolées telles que les symptômes ORL, la toux chronique, l'asthme, les douleurs thoraciques d'origine non cardiaque (Grade A) »(1).

Pour ce qui concerne la place de la chirurgie :

« La chirurgie est un moyen thérapeutique efficace dans le reflux gastro-œsophagien mais elle est à l'origine de complications quelquefois mortelles et d'effets secondaires gênants, difficiles à traiter et persistant avec 7 ans de recul. Elle est à réserver aux patients présentant des symptômes invalidants de reflux malgré un traitement bien conduit par IPP, ces symptômes étaient essentiellement des régurgitations avec syndrome postural [...]. Si les symptômes sont

typiques et espacés, sont recommandés à la demande (Grade A) : les antiacides, les alginates, les anti- $H_2$ . (...)»(1).

Les recommandations de l'*University of Michigan Health System* de 2007 (8) (cf. description de l'évaluation technologique dans le tableau 4) ont conclu que la chirurgie anti-reflux est une alternative dans le traitement du RGO chez les patients ayant un RGO documenté avec symptômes récalcitrants (niveau A). Les études récentes n'ont pas mis en évidence de différence d'efficacité entre la chirurgie et les IPP. La chirurgie a un pourcentage de complications s'élevant à 10-20 %.

➤ Revue systématique

La revue de McKeage *et al.* (3) a conclu que dans le traitement du RGO, aucun IPP n'est à recommander davantage par rapport à un autre.

➤ Etude clinique

Un ECR (14) a comparé le traitement chirurgical anti-reflux par laparotomie à un traitement par ésoméprazole 20 mg/jour jusqu'à 40 mg/j. Les patients ont été randomisés entre un groupe recevant un traitement médical (266 patients) et un groupe un traitement chirurgical (288 patients). Après 3 ans (résultats intermédiaires), le taux de rémission a été de 90 % pour le groupe chirurgie et 93 % pour le groupe ésoméprazole (en ITT,  $p=0,25$ ). Le groupe ésoméprazole a eu 14 % de complications, dont une pneumonie létale, alors que le groupe chirurgie a eu 21 % de complications.

A noter la place marginale de la laparotomie par rapport à la coelioscopie dans le traitement chirurgical du RGO.

## V. POPULATION CIBLE

La population cible estimée ici ne concerne que la population adulte. Elle a été subdivisée en sous-populations cibles pour chacune des indications des IPP. Les chiffres ont été calculés sur la base des estimations de l'INSEE de la population adulte en 2008. Pour certaines des indications, la population cible a été elle-même subdivisée en celle des moins de 65 ans et celle des 65 ans et plus. Les données de prescriptions ont été analysées à partir de la base de données IMS-EPPM (version été 2008) et des études Thalès.

### 1. Reflux gastro-œsophagien (RGO)

Les données épidémiologiques sur le RGO doivent être prises avec précaution car les estimations reposent sur la présence de un ou deux signes évocateurs de RGO : pyrosis et/ou régurgitation. La prévalence du RGO dans la population occidentale adulte, définie comme la présence de pyrosis, dépend du seuil de fréquence retenu des épisodes (15). La prévalence du RGO augmente avec l'âge (16,17).

Une enquête en population générale en France, indique que 7,8% des sujets présentent un RGO (défini par l'existence d'un pyrosis et/ou de régurgitations acides) au moins une fois par semaine (16,17). Une autre enquête, auprès de médecins généralistes, montre que 10 % des patients présentent un RGO (les symptômes étaient au moins hebdomadaires chez 73%)(16,17).

La prescription d'IPP est recommandée si les symptômes sont fréquents et rapprochés (1,18). Le seuil de fréquence des symptômes n'est cependant pas défini.

Si l'on retient le chiffre de 8% pour la prévalence du RGO fréquent (au moins une fois par semaine) et si on l'applique à la population adulte, on obtient une population cible de **3 800 000** personnes.

D'après la base de données de prescriptions IMS-EPPM, 55% des prescriptions d'IPP pour RGO en 2008 concernent des moins de 65 ans. Si l'on applique cette répartition par âge au nombre de personnes présentant un RGO, on peut subdiviser la population cible de 3 800 000 personnes en **2 100 000 de moins de 65 ans** et **1 700 000 de 65 ans ou plus**.

### 2. Œsophagite par RGO

L'œsophagite par RGO touche entre 2% et 5% de la population générale (1,18) soit, en ne prenant que la population adulte, **950 000 à 2 400 000** patients.

Les complications telles que les sténoses ou les ulcères creusants (œsophagite érosive) surviennent chez environ 10% des patients présentant une œsophagite (19), soit **95 000 à 240 000** patients.

### 3. Ulcères gastroduodénaux

Peu de données épidémiologiques sont disponibles sur cette pathologie en France.

L'estimation de l'incidence annuelle de l'ulcère gastroduodéal chez l'adulte serait de 2 pour 1000, (20) ce qui équivaut à 97 800 cas. Une autre estimation mentionne 70 000 nouveaux cas d'ulcère gastroduodéal par an en France(21).

Environ 90% des patients avec ulcère duodéal et 70% des patients avec un ulcère gastrique seraient infectés par *Helicobacter pylori*. Le traitement de l'ulcère diffère en fonction de la présence ou non d'une infection à *H. pylori*. En conséquence, la recherche

d'une infection à *H. pylori* doit être réalisée systématiquement avant le traitement. En cas de d'éradication d'*H. pylori*, le risque de récurrence est quasiment inexistant.

En considérant que l'éradication d'*H. pylori* a nettement diminué la nécessité de traiter au long cours les patients atteints d'ulcère, l'incidence de l'ulcère peut être considérée comme une bonne estimation de la population cible. Celle-ci est estimée aux alentours de **70 000 à 100 000** cas par an.

#### **4. Lésions induites par les AINS : prévention de l'ulcère gastroduodénal et cicatrisation de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique bénin**

##### **4.1. Prévention de l'ulcère**

La population cible de cette indication est représentée par les patients ayant au moins un facteur de risque (âge  $\geq$  65 ans ; antécédent d'ulcère gastroduodénal ; prise simultanée d'AINS et d'antiagrégant plaquettaire [y compris aspirine à dose anti-agrégante] ou de corticoïde ou d'anticoagulant), pour lesquels un traitement par AINS est indispensable.

Les AINS doivent toujours être prescrits et utilisés à la dose minimale efficace et pendant la durée la plus courte possible, et la poursuite du traitement par AINS ne se justifie pas en dehors des manifestations symptomatiques d'arthrose ou de rhumatisme inflammatoire chronique (22).

Une étude Thalès sur le profil des patients traités par AINS en 2007<sup>15</sup>, indique que 12,3 millions de patients ont été traités par AINS (à l'exception des AINS à usage ORL) en 2007, dont 10,3 millions de moins de 65 ans et 2 millions de 65 ans et plus.

Afin de calculer la population cible pour cette indication, on a considéré d'une part les 65 ans et plus, qui par définition présentent un facteur de risque et appartiennent donc tous à la sous-population cible de l'indication, et d'autre part les moins de 65 ans qui ne feront partie de la sous-population cible que s'ils présentent un facteur de risque associé à la prise d'AINS.

##### *Les 65 ans et plus :*

Parmi les 2 000 000 de patients qui ont été traités par AINS en 2007, 1 600 000 l'ont été pendant au moins 7 jours et 400 000 pendant au moins 30 jours. En considérant que les patients traités pendant au moins 7 jours constituaient la population cible de cette indication, on estime la population cible à **1 600 000** patients.

##### *Les moins de 65 ans :*

Parmi les 10,3 millions de patients traités par AINS en 2007, **600 000** présentaient un facteur de risque associé (antécédent d'ulcère : 170 000 ; prise d'antiagrégant plaquettaire ou de corticoïde ou d'anticoagulant : 450 000 ; à noter que 20 000 patients présentaient plus d'un facteur de risque à la fois).

##### *Total*

Au total, la population cible de cette indication est donc de **2 200 000**.

---

<sup>15</sup> Thalès. Profil des patients traités par AINS en 2007. Etude commandée par la HAS. janvier 2009.

#### **4.2. Cicatrisation de l'ulcère**

Environ 1% des personnes traitées par AINS pendant 3 à 6 mois développerait un ulcère gastroduodénal symptomatique et cette proportion s'élèverait à 2% à 4% après un an de traitement (23):

En considérant le fait que 25% des ulcères gastroduodénaux seraient provoqués par l'utilisation d'AINS, et en reprenant les estimations de 70 000 à 100 000 ulcères (cf. point 3), on peut estimer la population cible de cette indication à **17 500 à 25 000 cas**.

#### **5. Syndrome de Zollinger-Ellison**

La prévalence du syndrome de Zollinger-Ellison en France est estimée 1 pour 19 000,<sup>16</sup> ce qui correspond à 3 300 patients. 70% à 90% seraient traités par un traitement médical c'est-à-dire **2 000 à 3 000 patients**.

#### **6. Total**

Compte tenu du chevauchement de certaines des sous-populations cibles, en particulier chez les 65 ans et plus, estimer la population cible totale des IPP est un exercice délicat. Additionner chacune des sous-populations cibles pourrait en effet conduire à comptabiliser certains individus plus d'une fois. Les populations cibles pour chaque indication des IPP sont donc résumées dans le tableau ci-après :

---

<sup>16</sup> Orphanet. Le portail des maladies rares et des médicaments orphelins. Paris : Inserm. Disponible sur : <http://www.orpha.net> (consulté le 11/12/2008).

Réévaluation des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte

DCI et spécialités	RGO	Oesophagite par RGO	Ulcères gastro-duodénaux	Cicatrisation des ulcères dus aux AINS	Prévention ulcères dus aux AINS	Syndrome de Zollinger-Ellison
Lansoprazole (15, 30 mg) LANZOR, OGAST, OGASTORO	3 800 000 (dont 2 100 000 <65 ans)	950 000 à 2 400 000	70 000 à 100 000	17 500 à 25 000	2 200 000 (dont 600 000 <65 ans)	2 000 à 3 000
Oméprazole (10, 20 mg) MOPRAL, ZOLTUM	3 800 000 (dont 2 100 000 <65 ans)	950 000 à 2 400 000	70 000 à 100 000	17 500 à 25 000	2 200 000 (dont 600 000 <65 ans)	2 000 à 3 000
Esoméprazole (20, 40 mg) INEXIUM	3 800 000 (dont 2 100 000 <65 ans)	95 000 à 240 000 « l'oesophagite érosive par RGO »	70 000 à 100 000	17 500 à 25 000	2 200 000 (dont 600 000 <65 ans)	2 000 à 3 000
Pantoprazole (20-40 mg) EUPANTHOL, INIPOMP	3 800 000 (dont 2 100 000 <65 ans)	950 000 à 2 400 000	70 000 à 100 000	Sans objet	2 200 000 (dont 600 000 <65 ans)	2 000 à 3 000
Rabéprazole (10, 20 mg) PARIET	3 800 000 (dont 2 100 000 <65 ans)	950 000 à 2 400 000	70 000 à 100 000	Sans objet	Sans objet	2 000 à 3 000

## VI. DONNEES D'UTILISATION

Selon le panel de l'EPPM de la société IMS, les prescriptions des IPP représentaient plus de 16 millions de prescriptions annuelles (en cumul annuel novembre 2008).

La molécule pantoprazole (EUPANTOL ou INIPOMP) a représenté 22,7% des prescriptions totales d'IPP, l'esoméprazole (INEXIUM) a représenté 20,49 % des prescriptions et l'oméprazole Générique 20,18 %.

En 2008, EUPANTOL a représenté 7,2 % des prescriptions des IPP avec 1,19 million de prescriptions.

Le dosage le plus prescrit d'EUPANTOL a été le 20 mg (65,6% pour le 20 mg et 34,4% pour le 40 mg)

Quel que soit le dosage, la posologie journalière prescrite a été de 1 comprimé par jour (+ 95 % des prescriptions).

EUPANTOL a été principalement prescrit par les médecins généralistes libéraux (87,2 % des prescriptions), et comme cela est attendu compte tenu de ses indications, par les gastro-entérologues libéraux (6,4 %) et les rhumatologues libéraux (5,1 %). Les principaux diagnostics associés aux prescriptions d'EUPANTOL sont décrits dans le tableau ci-dessous (ne sont détaillés que les diagnostics concentrant au moins 5% des prescriptions) :

	% des prescriptions annuelles en 2008
Reflux gastro-œsophagien	28,3 %
Gastrite	9,9 %
Douleur localisée partie supérieure de l'abdomen	5 %
Lombalgie basse	4,6 %
Hernie diaphragmatique	4,4 %

INIPOMP a représenté 15,5 % des prescriptions des IPP avec 2,6 millions de prescriptions.

Le dosage majoritairement prescrit d'INIPOMP a été le 20 mg (70,2 % pour le 20 mg et 29,8 % pour le 40 mg)

Quel que soit le dosage, la posologie journalière prescrite est de 1 comprimé par jour (+ 95 % des prescriptions).

INIPOMP a été principalement prescrit par des médecins généralistes libéraux (86,8 % des prescriptions), puis par les rhumatologues libéraux (6,6 %) et les gastro-entérologues libéraux (3,7 %).

Un tiers des prescriptions sont liées au RGO. Les autres diagnostics associés à la prescription d'INIPOMP sont mentionnées ci dessous :

	% des prescriptions annuelles en 2008
Reflux gastro-œsophagien	28,3 %
Gastrite	8,9 %
Douleur localisée partie supérieure de l'abdomen	6,8 %
Lombalgie basse*	4,3 %
Sans précision	3,2 %

\* probablement en traitement préventif des lésions induites par les AINS

En 2008, le dosage majoritairement prescrit d'INEXIUM a été le 20 mg (59,6 % des prescriptions) à une posologie de 1 comprimé par jour (plus de 95 % des prescriptions). De même que pour le dosage à 20 mg, l'INEXIUM 40 mg (40,4% des prescriptions d'esoméprazole) a été prescrit à une posologie de 1 comprimé par jour (plus de 95 % des prescriptions).

Les médecins généralistes libéraux ont été les prescripteurs majoritaires (91,2% des prescriptions), puis les gastro-entérologues libéraux (3,9% des prescriptions) et les rhumatologues libéraux (2%).

Le diagnostic associé à la prescription d'INEXIUM a été principalement le reflux gastro-œsophagien (33,2 %). Les autres diagnostics sont reportés dans le tableau ci dessous :

	% des prescriptions annuelles en 2008
Reflux gastro-œsophagien	33,2 %
Gastrite	9,3 %
Douleur localisée partie supérieure de l'abdomen	7,7 %
Hernie diaphragmatique	3,9 %
Sans précision	3,7 %

L'OMEPRAZOLE Gé a représenté 2,7 millions de prescriptions.

Le dosage majoritairement prescrit d'OMEPRAZOLE Gé a été le 20 mg (76,5 % pour le 20 mg et 23,5 % pour le 40 mg).

Quel que soit le dosage, la posologie journalière prescrite est de 1 comprimé par jour (+ 95 % des prescriptions).

L'OMEPRAZOLE Gé a été principalement prescrit par les médecins généralistes (95,2 % des prescriptions), puis par les gastro-entérologues libéraux (1,5 %) et les rhumatologues libéraux (1,4 %).

Le diagnostic associé à la prescription d'OMEPRAZOLE Gé a été principalement le reflux gastro-œsophagien (20,6%). Les autres diagnostics sont reportés dans le tableau ci dessous :

	% des prescriptions annuelles en 2008
Reflux gastro-œsophagien	20,6 %
Gastrite	8,1 %
Douleur localisée partie sup de l'abdomen	6,9 %
Lombalgie basse	5,7 %
Sans précision	3,7 %

MOPRAL a représenté 5,8% des prescriptions des IPP avec plus de 970 000 prescriptions.

Le dosage majoritairement prescrit de MOPRAL a été le 20 mg (71,6% pour le 20 mg et 28,4% pour le 10 mg)

La posologie journalière prescrite a été de 1 comprimé par jour dans 96 % des prescriptions à 20 mg et 88 % des prescriptions à 10 mg

LE MOPRAL a été principalement prescrit par les médecins généralistes libéraux (87,1% des prescriptions) puis par les pédiatres libéraux (3,7 %), les gynécologues libéraux (2,5 %), les cardiologues libéraux (2,1 %), et les rhumatologues libéraux (2%). Les principaux diagnostics associés à ces prescriptions sont mentionnés dans le tableau ci-dessous :

	% des prescriptions annuelles en 2008
Reflux gastro-œsophagien	20,4%
Gastrite	8%
Douleur localisée partie supérieure de l'abdomen	7,2%
Sans précision	5%
Œsophagite	3,2%

ZOLTUM a représenté 76 000 prescriptions.

LANZOR a été principalement prescrit par les médecins généralistes libéraux (90,8% des prescriptions), les rhumatologues libéraux (4,5%) et les oto-rhino-laryngologistes libéraux (2%).

Un tiers des prescriptions sont liées au RGO. Les principaux diagnostics associés à la prescription de LANZOR sont mentionnées dans le tableau ci-dessous :

	% des prescriptions annuelles en 2008
Reflux gastro-œsophagien	29,3 %
Douleur localisée partie supérieure de l'abdomen	8,1 %
Gastrite	7,6 %
Sans précision	5,8 %
Hernie diaphragmatique	5,1 %

LANZOR a représenté 4,2% des prescriptions des IPP avec 704 000 prescriptions.

Le dosage majoritairement prescrit de LANZOR a été le 15 mg (59,4% pour le 15 mg et 40,6% pour le 30 mg).

Quel que soit le dosage, la posologie journalière prescrite a été de 1 comprimé par jour (+95 % des prescriptions).

OGAST a représenté 5,8 % des prescriptions des IPP avec 968 000 prescriptions.

Le dosage majoritairement prescrit d'OGAST a été le 15 mg (59,9 % pour le 15 mg et 40,1 % pour le 30 mg)

Quel que soit le dosage, la posologie journalière prescrite a été de 1 comprimé par jour (95 % des prescriptions).

L'OGAST a été principalement prescrit par les médecins généralistes libéraux (91,1% des prescriptions) puis par les rhumatologues libéraux (4,1%) et les gastro-entérologues libéraux (2,8%).

Les principaux diagnostics liés à la prescription d'OGAST sont détaillés ci dessous :

	% des prescriptions annuelles en 2008
Reflux gastro-œsophagien	32,4 %
Gastrite	8,1 %
Douleur localisée partie sup de l'abdomen	5,9 %
Sans précision	4 %
Hernie diaphragmatique	4 %

PARIET a représenté 12,3 % des prescriptions des IPP avec 2 millions de prescriptions.

Le dosage majoritairement prescrit de PARIET a été le 10 mg (58,9 % pour le 10 mg et 41,4 % pour le 20 mg).

Quel que soit le dosage, la posologie journalière prescrite a été de 1 comprimé par jour (+ 95 % des prescriptions).

PARIET a été principalement prescrit par les médecins généralistes libéraux (95,9% des prescriptions) puis par les gastro-entérologues libéraux (2,6%).

Le diagnostic associé est principalement le RGO. Les autres diagnostics sont reportés dans le tableau ci-dessous :

	% des prescriptions annuelles en 2008
Reflux gastro-œsophagien	37,6 %
Gastrite	7,4 %
Douleur localisée partie supérieure de l'abdomen	6,6 %
Hernie diaphragmatique	4,4 %
Lombalgie basse	3,7 %

---

## CONCLUSION

---

Les IPP appartiennent à la classe des anti-ulcéreux. Ils sont utilisés pour diminuer la quantité d'acide produite par l'estomac, par inhibition de la pompe H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase. Cinq molécules inhibant la pompe à protons sont actuellement disponibles : ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole et rabéprazole, dans différentes indications : éradication de *Helicobacter pylori*, ulcère gastro-duodéal évolutif, traitement d'entretien de l'ulcère duodéal, traitement des lésions gastroduodénales induites par les AINS, prévention des lésions gastro-duodénales induites par les AINS chez les sujets à risque, traitement symptomatique du RGO, œsophagite par RGO, traitement d'entretien de l'œsophagite par RGO, syndrome de Zollinger-Ellison. Les libellés d'indication diffèrent sensiblement selon les produits (cf. tableau B en APPENDICE).

Cette étude concerne l'évaluation des performances cliniques des cinq IPP dans leurs indications chez l'adulte et la comparaison de leur efficacité et leur tolérance. Pour ce faire, une analyse critique de la littérature ayant sélectionné les publications de haut niveau de preuve (recommandations, méta-analyse et études cliniques randomisées) publiées depuis les recommandations de l'Afssaps 2007 sur les antisécrotoires gastriques jusqu'à ce jour, a été effectuée. Les firmes ont été sollicitées dans le but de fournir à la HAS des éléments récents permettant de procéder à cette réévaluation. Ces études ont été analysées selon les mêmes critères.

L'analyse critique de la littérature portant sur 25 études n'a pas permis de démontrer la supériorité d'un IPP par rapport à un autre dans le traitement symptomatique du RGO, l'éradication de *Helicobacter pylori*, l'ulcère duodéal évolutif, l'ulcère gastrique évolutif, le traitement d'entretien de l'ulcère duodéal, le traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS, la prévention des lésions gastro-duodénales induites par les AINS chez les sujets à risque. Faute de données, le syndrome de Zollinger-Ellison n'a pas pu faire l'objet de cette analyse.

Pour ce qui concerne l'œsophagite par RGO, l'ésoméprazole 40 mg est apparu plus efficace que l'oméprazole 20 mg et le lansoprazole 30 mg ainsi que le pantoprazole 40 mg sur le taux de cicatrisation dans le traitement à court terme de l'œsophagite érosive avec un nombre de patients à traiter (NNT) de 17. La pertinence clinique de ces résultats est discutable puisque la dose d'ésoméprazole 40 mg a été comparée à oméprazole 20 mg, alors que l'AMM signale qu'oméprazole peut être prescrit à 40 mg/j en cas d'œsophagite sévère résistante à une cure de 20 mg/j pendant 4 semaines. Les critères endoscopiques selon la classification de Los Angeles, utilisés dans les études, ne sont pas fréquemment utilisés en pratique clinique, d'autant que l'œsophagite par RGO est une pathologie le plus souvent traitée à l'aveugle, sur les symptômes.

Pour ce qui concerne la prévention des récives du RGO avec œsophagite à 6 mois, ésoméprazole 20 mg/j est apparu plus efficace sur le taux de rémission que lansoprazole 15 mg. Par ailleurs, ont été observés : soit une supériorité d'ésoméprazole 20 mg sur pantoprazole 20 mg, soit une non-infériorité du pantoprazole 20 mg par rapport à ésoméprazole 20 mg..

Les conclusions de cette évaluation sont en concordance avec celles du rapport d'évaluation du système national de santé suédois, qui avait évalué comparativement les 5 IPP en 2006 (cf. Tableau A en APPENDICE).

## DISCUSSION

---

L'évaluation comparative des IPP permet de conclure à une efficacité comparable de ces produits dans leurs différentes indications, à l'exception de l'œsophagite ulcéreuse. La difficulté de la comparaison entre IPP réside essentiellement dans l'hétérogénéité des libellés d'indications et l'hétérogénéité des doses utilisées pour une même indication.

Ce travail a abordé le problème de l'utilisation des IPP dans les indications de l'AMM et les stratégies thérapeutiques validées, il n'a pas eu pour objet d'évaluer l'utilisation de ces spécialités hors AMM. Or, ces prescriptions hors AMM représentent un pourcentage élevé de la prescription totale des IPP. Aussi, serait-il souhaitable que ce travail d'évaluation par la CT soit poursuivi par l'élaboration de recommandations sur la prise en charge des pathologies concernées par le mésusage des IPP, dont la charge financière est importante. Trois situations ont d'ores et déjà été identifiées comme sources de mésusage :

- les co-prescriptions IPP/AINS dans le cadre de pathologies non chroniques chez des patients non à risque,
- la dyspepsie fonctionnelle,
- Les symptômes ORL traités de façon empirique comme symptômes extra-œsophagiens du RGO,
- La prévention des lésions hémorragiques digestives hautes chez les patients hospitalisés en unité de soin intensif.

A cet effet, ces situations devraient être examinées en termes de stratégie de prise en charge thérapeutique.

---

## RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

---

### 1. Réévaluation du service médical rendu

Les données de la littérature et déposées par les firmes ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions des avis précédents de la Commission de la transparence pour ésoméprazole (INEXIUM), lansoprazole (LANZOR ; OGAST ; OGASTORO et génériques), oméprazole (MOPRAL ; ZOLTUM et génériques), pantoprazole (EUPANTOL et INIPOMP) et rabéprazole (PARIET).

Le SMR insuffisant de MOPRAL et ZOLTUM dans le traitement d'entretien de l'ulcère gastro-duodéal chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible est maintenu.

### 2. Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu

Le niveau d'amélioration du service médical rendu par les médicaments inhibiteurs de la pompe à protons :

- est maintenu pour lansoprazole (LANZOR ; OGAST ; OGASTORO et génériques), oméprazole (MOPRAL ; ZOLTUM et génériques), pantoprazole (EUPANTHOL et INIPOMP), rabéprazole (PARIET) dans les indications de l'AMM,
- est modifié à V par rapport aux autres IPP pour ésoméprazole (INEXIUM).

---

## APPENDICES

---

### Classification de Los Angeles des œsophagite (24)

Grade A : Une ou plusieurs pertes de substance, étendue(s) sur moins de 5 mm et limitées à la crête des plis muqueux

Grade B : Présence d'au moins une perte de substance étendue sur plus de 5 mm mais limitée(s) à la crête des plis muqueux, sans extension entre eux

Grade C : Présence d'au moins une perte de substance étendue sur plus de 5 mm mais limitée(s) à la crête des plis muqueux, sans extension entre eux

Grade D : Perte de substance circonférentielle

### Classification de Savary-Miller : cette classification se décline en 4 grades :

Grade I : Erythème + érosions sur un pli

Grade II : Lésions érosives et exsudatives confluentes sur plusieurs plis mais non circulaires

Grade III : Erosions confluentes et circulaires sans sténose

Grade IV : Ulcère chronique ou sténose ou endobrachyoesophage

Dans la classification de Savary-Miller-Monnier, l'endobrachyoesophage ne fait pas partie du grade IV, mais constitue un groupe à part, grade V.

### Tableau d'analyse du rapport suédois du LFN

**Tableau A** : rapport d'évaluation suédois du LFN (25)

Organisme année	LFN Läkemedelsförmånsnämnden 2006
Titre	THE REVIEW OF DRUGS AGAINST DISEASES CAUSED BY STOMACH ACID
Recherche documentaire	Le rapport s'est appuyé sur les revues systématiques des différentes organisations membre de l'InAHTA ( <i>International network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ). Si aucune revue systématique n'était disponible, les meta-analyses ont été sélectionnées. Les études pour lesquelles il y avait un financement indépendant de l'Industrie Pharmaceutique ont été sélectionnées. Les données des firmes ont été analysées également. Une analyse médico-économique a également été menée. Le document a été soumis, pour relecture au <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i> , au <i>Swedish Medical Products Agency</i> , and <i>Sweden's national Board of Health and Welfare</i> .
Champ d'évaluation	Les pathologies concernées ont été les ulcères peptiques (duodénal, gastrique, ulcères induits par des AINS), prévention des ulcères chez les patients traités par AINS), RGO érosif ou non
Conclusions	Il n'a pas été mis en évidence de différences sur l'efficacité entre les 5 médicaments. Une exception a concerné ésomeprazole pour lequel il y a une efficacité meilleure dans certaines situations. Esoméprazole 40 mg est en effet statistiquement plus efficace qu'oméprazole 20 mg dans le traitement à court terme de l'œsophagite érosive. Esoméprazole 20 mg est plus efficace qu'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. Esoméprazole a montré une plus haute capacité à inhiber la sécrétion acide, aucune étude en montre de significativité sur ce point. Pour le traitement de l'ulcère gastrique et de l'œsophagite érosive modéré à sévères, il apparaît que la dose de 30-40 mg/jour est la dose optimale. Le rapport montre que lansoprazole, pantoprazole et rabéprazole ne sont pas coût-efficaces par rapport aux génériques d'oméprazole. Esoméprazole est coût-efficace en comparaison aux génériques d'oméprazole pour les patients ayant de plus graves formes d'ulcères œsophagiens, spécialement dans la phase aiguë du traitement.

Réévaluation des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte

Tableau B : Libellés d'indication des IPP

DCI et spécialités	Traitement symptomatique du RGO	Oesophagite par RGO	Traitement d'entretien de l'oesophagite par RGO	Prévention oesophagite par RGO	Eradication de <i>Helicobacter pylori</i>	Ulcère duodéal évolutif	Ulcère gastrique évolutif	Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal	Traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS	Prévention des lésions GD dues aux AINS chez les sujets à risque	Syndrome de Zollinger-Ellison
Lansoprazole (15, 30 mg) LANZOR, OGAST, OGASTORO	« Reflux gastro-oesophagien symptomatique » 15 – 30 mg/j 4 à 8 sem.	« Traitement de l'oesophagite par reflux » 30 mg/j 4 à 8 sem.	« Traitement de l'oesophagite par reflux »	« Prévention de l'oesophagite par reflux » 15 – 30 mg/j	« Éradication de <i>Helicobacter pylori</i> par administration concomitante d'une antibiothérapie appropriée pour le traitement des ulcères associés à <i>Helicobacter pylori</i> »  Pendant 7 jours: 2 x 30 mg/j associé à clarithromycine 1 g/j et : -soit amoxicilline 2g/j -soit métronidazole ou tinidazole 1 g/j	« Traitement de l'ulcère duodéal et de l'ulcère gastrique » 30 mg/j 2 sem + 2 sem	« Traitement de l'ulcère duodéal et de l'ulcère gastrique » 30 mg/j 4 à 8 sem.		« Traitement de l'ulcère duodéal et de l'ulcère gastrique bénin, induits par les AINS chez des patients nécessitant un traitement continu par AINS ».  30 mg/j 4 à 8 sem	« Prévention de l'ulcère duodéal et de l'ulcère gastrique induits par les AINS chez des patients à risque » 15 mg/j	« Syndrome de Zollinger-Ellison » Dose initiale : 60 mg/j
Oméprazole (10, 20 mg) MOPRAL, ZOLTUM	Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien 10 - 20 mg/j 4 à 6 sem.	« Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien associé ou non à une oesophagite » 20 mg/j 4 à 8 sem. 40 mg/j en cas d'oesophagite sévère résistante à une cure de 20 mg/j pendant 4 sem.	« Traitement d'entretien des oesophagites par reflux gastro-oesophagien » 10 – 20 mg/j		« En association à une bithérapie antibiotique, éradication de <i>Helicobacter pylori</i> en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale. »  Pendant 7 jours: 2 x 20 mg/j associé à clarithromycine 1 g/j et : - soit amoxicilline 2 g/j -soit métronidazole ou tinidazole 1g/j - puis 20 mg/j pendant 3 semaines en cas d'ulcère	« Ulcère duodéal évolutif » 20 mg/j 4 sem.	« Ulcère gastrique évolutif » 20 mg/j 4 à 6 sem.	« Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par HP, ou chez qui l'éradication n'a pas été possible » 10 mg/j 20 mg/j après échec du traitement par anti-H2	« Traitement des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens lorsque la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable » 20 mg/j 4 à 8 sem.	« Traitement préventif des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients à risque (notamment âge supérieur à 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodénal) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est	« Syndrome de Zollinger-Ellison » Dose initiale : 60 mg/j

Réévaluation des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte

					duodénal ou 3 à 5 semaines en cas d'ulcère gastrique					indispensable » 20 mg/j	
Esoméprazole (20, 40 mg) INEXIUM	« traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien 20 mg/j 4 sem - puis à la demande après disparition des symptômes »	« traitement de l'œsophagite érosive par reflux » 40 mg/j 4 à 8 sem.	« traitement d'entretien et prévention des récurrences après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien » 20 mg/j	« prévention des récurrences après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien » ;	« En association à une antibiothérapie appropriée, éradication de <i>Helicobacter pylori</i> pour cicatrisation de l'ulcère duodénal en cas d'infection par <i>Helicobacter pylori</i> et prévention de la récurrence de l'ulcère gastroduodénal en cas d'infection par <i>Helicobacter pylori</i> ».  Pendant 7 jours: 2 x 20 mg/j associé à clarithromycine 1 g/j et amoxicilline 2 g/j	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	« Patients chez lesquels un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doit être poursuivi : cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS » 20 mg/j 4 à 8 sem	« prévention des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque » 20 mg/j	« Syndrome de Ellison » Dose initiale : 80 mg/j
Pantoprazole (20-40 mg) EUPANTHOL, INIPOMP	« Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien et des symptômes associés (pyrosis, régurgitations acides, douleurs à la déglutition) » 20 mg/j 2 à 4 sem. - puis à la demande après disparition des symptômes	« Œsophagite légère » : 20 mg/j 2 à 4 sem. - puis à la demande en fonction des besoins après disparition des symptômes Œsophagite: 40 mg/j 4 à 8 sem.	« Traitement d'entretien et prévention des récurrences des œsophagites par reflux gastro-œsophagien » 20 mg/j 40 mg/j en cas de récurrence	« prévention des récurrences des œsophagites par reflux gastro-œsophagien »	Pendant 7 jours: 2 x 40 mg/j associé à clarithromycine 1g/j et : - soit métronidazole ou tinidazole 1 g/j - soit amoxicilline 2 g/j ou 2 x 40 mg/j associé à 2 g/j d'amoxicilline et métronidazole ou tinidazole 1 g/j	« Ulcère duodénal évolutif » 40 mg/j 4 sem	« Ulcère gastrique évolutif » 40 mg/j 4 à 8 sem	Non indiqué	Non indiqué	« Traitement préventif des ulcères gastroduodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs (AINS) chez les patients à risque pour lesquels un traitement anti-inflammatoire doit être poursuivi 20 mg/j	« Traitement au long cours du syndrome de Zollinger-Ellison » Dose initiale : 80 mg/j
Rabéprazole (10, 20 mg) PARIET	symptomatique du reflux gastro-œsophagien modéré à très sévère 10 mg/j 4	« œsophagite érosive ou ulcéreuse symptomatique par reflux gastro-œsophagien »	« Traitement d'entretien des œsophagites par reflux gastro-œsophagien »		« éradication de <i>Helicobacter pylori</i> en cas de maladie ulcéreuse gastroduodénale,	ulcère duodénal évolutif 20 mg/j 4 à 8 sem.	ulcère gastrique évolutif bénin 20 mg/j 6 à 12 sem.	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	« Syndrome de Ellison » Dose initiale : 60 mg/j

Réévaluation des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte

	sem. - puis à la demande après disparition des symptômes	20 mg/j 4 à 8 sem.	10 - 20 mg/j		en association à une antibiothérapie adaptée » Pendant 7 jours 2 x 20 mg/j associé à clarithromycine 1g/j et amoxicilline 2 g/j						
--	--	-----------------------	--------------	--	--	--	--	--	--	--	--

---

## REFERENCES

---

1. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Les antisécrétoires gastriques chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique. Saint-Denis: AFSSAPS; 2007.
2. Ford A, McNulty C, Delaney B, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection. *BMJ Clin Evid* 2007;06(406):1-14.
3. McKeage K, Blick SKA, Croxtall JD, Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Esomeprazole. A review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults. *Drugs* 2008;68(11):1571-607.
4. 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(6):638-42.
5. Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis (Review). *The Cochrane database of Systematic Reviews* 2007; Issue 2.
6. Ducrotté P, Zerbib F. ReQuest: a new questionnaire for the simultaneous evaluation of symptoms and well-being in patients with gastro-oesophageal reflux. *Digestion* 2007;75(Suppl 1):79-86.
7. Scholten T, Teutsch I, Bohuschke M, Gatz G. Pantoprazole on-demand effectively treats symptoms in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Clin Drug Invest* 2007;27(4):287-96.
8. University of Michigan, Heidelbaugh JJ, Gill AS, Van Harrison R, Nostrant TT. Gastroesophageal reflux disease (GERD). *UMHS*; 2007.
9. 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. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(12):1461-9.
10. Moayyedi P, Delaney B. GORD in adults. *BMJ Clin Evid* 2008;06(403):1-20.
11. 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 J Gastroenterol* 2007;13(33):4467-72.
12. 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. A randomised, double-blind, comparative study of rabeprazole and omeprazole 20 mg in acute treatment of reflux oesophagitis, followed by a maintenance open-label, low-dose therapy with rabeprazole. *Dig Liver Dis* 2005;37(10):741-50.
13. Haute Autorité de Santé Commission de la Transparence. Avis de la commission du 10 novembre 2004. examen du dossier des spécialités pour une durée de 5 ans par arrêté du 3 mars 2000 (JO du 11/03/00) pour PARIET 10 mg et arrêté du 15 septembre 1999 (JO du 23/09/99) pour PARIET 20 mg. Saint-Denis la Plaine: HAS; 2004.
14. Lundell L, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Galmiche JP, Hatlebakk J, *et al.* Comparing laparoscopic antireflux surgery with esomeprazole in the management of patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease: a 3 year interim analysis of the LOTUS trial. *Gut* 2008;57:1207-13.
15. Société nationale française de gastro-entérologie, Société royale Belge de gastro-entérologie, Vlaamse Vereniging Voor Gastroenterologie, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Reflux gastro-oesophagien de l'adulte : diagnostic et traitement. Conférence de consensus. Paris: ANAES; 1999.
16. Bretagne J-F, Richard-Molard B, Honnorat C, Caekaert A, Barthélemy P. Le reflux gastro-oesophagien dans la population générale française. Résultats d'une enquête sur 8000 sujets adultes. *Press Med* 2008;35(1):23-31.
17. Bruley des Varannes S, Marek L, Humeau B, Lecasble M, Colin R. Gastroesophageal reflux disease in primary care. Prevalence, epidemiology and Quality of Life of patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30(3):364-70.

18. Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992;51(Suppl 1):24-9.
19. Galmiche JP, Zerbib F, Jian R. Reflux oesophagien de l'adulte. In: Rambaud JC, ed. *Traité de gastro-entérologie*. Paris: Flammarion; 2005. p. 233-252.
20. Popsai D, Sobhani I, Mignon M. Maladie ulcéreuse duodénale et gastrique non compliquée. In: Rambaud JC, ed. *Traité de gastro-entérologie*. Paris: Flammarion; 2005. p. 329-346.
21. Landi B. Maladie ulcéreuse gastro-duodénale chez le sujet âgé. Première partie généralité, signes clinique et endoscopiques. *Rev Gériat* 2002;27(9):735-40.
22. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Rappel des règles de bon usage des AINS 2006. <<http://www.afssaps.sante.fr>> [consulté le 6-7-2008].
23. Feldman M. Can gastroduodenal ulcers in NSAID users be prevented? *Ann Intern Med* 1993;119(4):337-9.
24. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, *et al.* Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45(2):172-80.
25. Läkemedelsförmånsnämnden. The review of drugs against diseases caused by stomach acid. Solna: LFN; 2006.