



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ANNEXE

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Rapport d'évaluation des inhibiteurs de la pompe à protons (spécialités et génériques)

Ce rapport d'évaluation est une vision synthétique du travail de réévaluation. Il est complété des avis par spécialités.

ésoméprazole

INEXIUM 10 mg, granulés gastro-résistants pour suspension buvable en sachet
INEXIUM 20 mg, comprimés gastro-résistants
INEXIUM 40 mg, comprimés gastro-résistants
INEXIUM 40 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

pantoprazole

EUPANTOL 20 mg, comprimé gastro-résistant
EUPANTOL 40 mg, comprimé gastro-résistant
EUPANTOL 40 mg, poudre pour solution injectable (IV)
INIPOMP 20 mg, comprimé gastro-résistant
INIPOMP 40 mg, comprimé gastro-résistant
INIPOMP 40 mg, poudre pour solution injectable (IV)

lansoprazole

LANZOR 15 mg, gélule gastro-résistante
LANZOR 30 mg, gélule gastro-résistante

oméprazole

MOPRAL 10 mg, gélules gastro-résistantes

MOPRAL 20 mg, gélules gastro-résistantes
ZOLTUM 10 mg, gélules gastro-résistantes
ZOLTUM 20 mg, gélules gastro-résistantes

lansoprazole

OGAST 15 mg, gélule gastro-résistante
OGAST 30 mg, gélule gastro-résistante
OGASTORO 15 mg, comprimé orodispersible
OGASTORO 30 mg, comprimé orodispersible

oméprazole sodique

OMEPRAZOLE ARROW 40 mg, poudre pour solution pour perfusion
OMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, poudre pour solution pour perfusion

rabéprazole

PARIET 10 mg, comprimé gastro résistant
PARIET 20 mg, comprimé gastro résistant

Réévaluation des inhibiteurs de la pompe à protons (spécialités de référence et génériques)

TABLE DES MATIERES

01	Réévaluation des IPP : synthèse générale	7
01.1	Contexte & introduction	7
01.2	Principaux résultats de la réévaluation	8
01.3	Place des IPP dans la stratégie thérapeutique	8
01.3.1	Dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux (UGD)	8
01.3.2	Dans le traitement symptomatique du RGO.....	10
01.3.3	Autres situations	11
01.4	Recommandations de la Commission de la transparence	11
02	Contexte & introduction	22
02.1	Objet de la saisine	22
02.2	Médicaments à évaluer	23
02.3	Méthode	24
03	Comparateurs cliniquement pertinents	26
04	Recherche documentaire	30
04.1	Stratégie de recherche bibliographique	30
05	Besoin médical	33
05.1	Ulcères gastro-duodénaux (ou maladies ulcéreuses)	33
05.1.1	Ulcère sans infection à <i>HELICOBACTER PYLORI</i> (1-5).....	33
05.1.2	Ulcère associé à une infection à <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	33
05.1.3	Lésions digestives hautes induites par les AINS, y compris les ulcères gastro-duodénaux.....	35
05.1.4	Syndrome de ZOLLINGER-ELLISON (2,11,12)	35
05.2	Reflux gastro-oesophagien (RGO) (13-17)	36
05.2.1	RGO sans oesophagite et manifestations exyta-digestives prédominantes ou isolées d'un RGO.....	36
05.2.2	RGO avec oesophagite (14)	38
06	Analyse des nouvelles données cliniques d'efficacité	40
06.1	Ulcères gastro-duodénaux (UGD)	40
06.1.1	UGD chez l'adulte	40
06.1.2	UGD chez l'enfant.....	44
06.2	Reflux gastro-oesophagien (RGO) associé ou non à une oesophagite	44
06.2.1	RGO chez l'adulte.....	44
06.2.2	RGO chez l'enfant	50
06.2.3	Lésions induites par les antiagrégants plaquettaires et/ou anticoagulants	55
07	Analyse des nouvelles données cliniques : tolérance	60
07.1	Effets indésirables mentionnés aux RCP	60
07.1.1	Informations tirées des RCP en vigueur des IPP	60
07.1.2	Plan de gestion des risques (PGR)	62
07.1.3	Nouvelles études en rapport avec ces effets indésirables.....	62
07.1.4	Modifications des RCP depuis le précédent examen	64

07.2	Événements indésirables (hors RCP) pouvant impacter la santé publique	67
07.2.1	Surmortalité ?	67
07.2.2	Effets indésirables cardiovasculaires ?	69
07.2.3	Troubles cognitifs, démence ?	71
07.2.4	Cancer ?	76
07.2.5	Effet rebond et dépendance aux IPP ?	77
07.3	Données additionnelles de sécurité d'emploi.....	77
07.3.1	Données issues des revues générales	77
07.3.2	Profil de tolérance au long cours.....	81
07.3.3	Profil de tolérance en pédiatrie	82
08	Données d'utilisation	85
08.1	Données d'utilisation française – enquête ANSM	85
08.1.1	Données de remboursement par l'assurance maladie en France	88
08.1.2	Autres données d'utilisation	90
09	Place dans la stratégie thérapeutique	97
09.1	Ulcères gastro-duodénaux.....	97
09.1.1	Ulcères gastro-duodénaux sans infections à <i>HELICOBACTER PYLORI</i> (2,23)	97
09.1.2	Ulcères gastro-duodénaux associés à une infection à <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	97
09.1.3	Prevention et traitement des lésions digestives hautes induites par les AINS, y compris les ulcères gastro-duodénaux (23).....	101
09.1.4	Prevention et traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse... ..	101
09.1.5	Syndrome de ZOLLINGER-ELLISON	102
09.2	Reflux gastro-oesophagien (RGO)	102
09.2.1	RGO chez l'adulte (17, 23, 119).....	102
09.2.2	RGO chez le nourrisson et l'enfant (120-124)	105
09.3	Conclusion générale sur la place des IPP dans la stratégie thérapeutique à l'issue de la réévaluation	106
09.3.1	Dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux (UGD)	106
09.3.2	Dans le traitement symptomatique RGO.....	108
09.3.3	Autres situations	109
010	Conclusion / Discussion / Recommandations	110
010.1	Rappel du contexte et des conclusions de la réévaluation de 2009	110
010.2	Réévaluation de 2020	110
010.2.1	Les données nouvelles d'efficacité	111
010.2.2	Les données nouvelles de tolérance	111
010.2.3	Les nouvelles données d'utilisation	113
010.3	Discussion	114
010.4	Recommandations de la CT	117
011	Informations administratives et réglementaires	118
012	Références.....	126
013	Annexes	133
013.1	Annexe 1- Saisine ministérielle du 2 août 2019.....	134

013.2 Annexe 2 - Synthèse des indications, SMR et posologies recommandées des IPP chez l'adulte et l'enfant.	147
013.3 Annexe 3 _ Etudes d'efficacité fournies par les laboratoires non retenues	154
013.4 Annexe 4 – Etudes issues de la recherche HAS non retenues.....	157
013.5 Annexe 5 -Données de tolérance non prises en compte	159
013.6 Annexe 6 - Données de tolérance.....	160

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Liste des IPP disponibles et remboursables en France par voie orale	16
Tableau 2. Liste des IPP disponibles et remboursables en France par voie injectable	17
Tableau 3. Fiche signalétique des comparateurs par indication ayant une AMM et remboursables dans les populations adulte et enfant et niveaux de SMR émis par la commission de la Transparence	19
Tableau 4. Stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Embase	24
Tableau 5. Variation de RCP	58
Tableau 6. Caractéristiques des patients inclus (Gomm et al., 2016) (76)	69
Tableau 7. Résumé des événements indésirables potentiellement associés à l'utilisation d'IPP	76
Tableau 8. Description du traitement par IPP sur l'ensemble de la période de suivi, par classe d'âge, chez les utilisateurs incidents en 2015 (N=7 776 032)	80
Tableau 9. Proportion d'utilisateurs d'IPP en 2015, par classe d'âge, France entière	81
Tableau 10. Indication du traitement par IPP chez les utilisateurs incidents en 2015, âgés de 18 ans ou plus (N = 7 399 303)	82
Tableau 11. Récapitulatif des recommandations 2017 du GEFH	92
Tableau 12. Les doses standards de différents régimes thérapeutiques et les fortes doses d'amoxicilline	94

01 REEVALUATION DES IPP : SYNTHÈSE GÉNÉRALE

01.1 Contexte & introduction

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des médicaments utilisés pour diminuer la quantité d'acide produite par l'estomac, par inhibition de la pompe H⁺, K⁺-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.

La CT a été saisie le 2 août 2019 par la DSS pour réévaluer le service médical rendu des IPP « *dans un contexte d'usage massif avec mésusage : 16 millions de patients sont actuellement traités par IPP en France avec une progression du volume de consommation de 13 % sur les 5 dernières années.* »

La saisine sollicite, en application des dispositions de l'article R.163-19 du code de la sécurité sociale, « *un avis de réévaluation de l'ensemble des IPP précisant notamment pour chaque indication le service médical rendu, la place des IPP dans la stratégie thérapeutique et si les pratiques peuvent être améliorées en utilisant pour les différentes situations cliniques des doses plus basses possibles et des traitements courts* ». Elle demande également « *l'avis de la commission sur une modifications des conditions de prise en charge conduisant à limiter la durée de remboursement des IPP, suivant l'exemple québécois. Il est envisagé de limiter la durée de prise en charge à un maximum de 90 jours par année pour un patient âgé d'au moins 18 ans [...]* ».

Il existe cinq substances actives commercialisées en France (ésoméprazole, oméprazole, lansoprazole, pantoprazole et rabéprazole). Tous les IPP sont indiqués chez l'adulte dans les maladies du reflux et les maladies ulcéreuses.

L'oméprazole et l'ésoméprazole 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),
- ésoméprazole (INEXIUM granulés en sachet de 10 mg, spécifique à l'enfant).

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

Pour rappel, lors de la réévaluation de 2009, la Commission avait conclu à l'absence de différence entre les différents IPP chez l'adulte en termes d'efficacité cliniquement pertinente et de survenue d'effets indésirables. La Commission avait constaté que de nombreuses prescriptions étaient injustifiées, un nombre important de prescriptions d'IPP étant faites dans des situations cliniques hors AMM, notamment dans la dyspepsie fonctionnelle (sauf si un RGO est associé) et la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez des patients non à risque (moins de 65 ans, sans antécédent ulcéreux et n'étant traités ni par antiagrégant plaquettaire, ni par anticoagulant, ni par corticoïde).

Le périmètre de cette saisine est plus large que celui de 2009 et inclut les formes injectables et les indications pédiatriques.

01.2 Principaux résultats de la réévaluation

Après examen des données cliniques de la littérature selon leur niveau de preuve et prises en compte de l'avis des experts, la Commission a estimé que les IPP gardaient une place majeure dans leurs indications AMM, avec un rapport efficacité/effets indésirables qui reste important.

Les données cliniques nouvelles ne permettent pas de différencier les IPP entre eux en termes d'efficacité ou de profil de tolérance, comme en 2009.

La CT souligne qu'en cas d'utilisation prolongée, le principal risque important et établi avec un bon niveau de preuve (cf. résultats de l'étude de tolérance COMPASS faite chez 17 000 patients, comparative et randomisée contre placebo) est la survenue d'infections intestinales. Des études observationnelles ont également suggéré aussi une association possible entre la prise au long cours des IPP et une surmortalité et/ou plusieurs risques graves (surmortalité, effet cardiovasculaire, démence, effet rebond, cancer notamment), mais le lien de causalité n'est pas établi.

Les données d'utilisation en France indiquent que les IPP feraient l'objet d'une utilisation excessive. L'étude faite par la CNAMTS en 2015 a confirmé les observations déjà faites lors de la réévaluation de 2009. Dans 70 % des cas, les IPP sont prescrits hors AMM, notamment en prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS chez des patients non considérés comme à risque ainsi que chez des patients recevant un antiagrégant plaquettaire ou un anticoagulant au long cours pour un événement de nature cardio- ou neurovasculaire. L'utilisation massive des IPP dans le cadre de l'AMM ou hors AMM pose le problème du risque de survenue d'effets indésirables, en particulier chez les patients âgés, souvent fragilisés dans un contexte de polyopathie et de polymédication, ou dans le cas de traitements au long cours. Toute prescription au long cours d'un IPP doit donc faire l'objet d'une réévaluation régulière de son intérêt (efficacité, qualité de vie, recherche des effets indésirables et interactions médicamenteuses).

01.3 Place des IPP dans la stratégie thérapeutique

Les IPP gardent une place majeure dans la prise en charge des ulcères gastro-duodénaux et du reflux gastro-oesophagien (RGO) :

01.3.1 Dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux (UGD)

La Commission rappelle que le diagnostic d'UGD doit être confirmé par endoscopie et la prise en charge dépend de la présence ou non d'une infection à *H pylori*.

Dans l'UGD sans infection à *H pylori*, la durée de prescription doit être conforme aux posologies de l'AMM c'est à dire 4 à 8 semaines, à l'exception de certains ulcères gastriques rares et graves qui peuvent nécessiter des durées de traitement plus longues.

Dans l'UGD avec infection à *H pylori*, la durée de prescription doit être conforme aux recommandations en vigueur et une révision des AMM non conforme à ces recommandations apparaît justifiée.

Les situations cliniques justifiant un traitement au long cours sont rares en cas UGD : formes idiopathiques, échec de l'éradication d'*H. pylori*, syndrome de Zollinger-Ellison, traitement au long cours par AINS chez les patients à risque de complications digestives hautes.

UGD sans infection à *HELICOBACTER PYLORI*

En cas d'ulcère duodénal, le traitement initial repose sur un médicament antisécrétoire (IPP ou anti-H2), prescrit à pleine dose pendant une durée de 4 semaines. Le traitement au long cours réduit la fréquence des récurrences, des complications hémorragiques et des perforations.

En cas d'ulcère gastrique, la durée du traitement initial de 4 à 8 semaines peut être prolongée s'il existe des facteurs retardant la cicatrisation, comme la taille de l'ulcère.

UGD associées à une infection à *HELICOBACTER PYLORI*

L'infection à *H. pylori* doit être démontrée avant tout traitement d'éradication.

Les IPP restent des médicaments de 1^{ère} intention. Le traitement recommandé associe une antibiothérapie à un IPP. Le choix de l'antibiotique repose sur la réalisation d'un antibiogramme sur la culture des biopsies gastriques. Un contrôle de l'éradication d'*H. pylori* doit être réalisé après chaque ligne de traitement, au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et au moins 2 semaines après l'arrêt des IPP. L'algorithme de traitement chez l'adulte comprend deux cas possibles selon que l'on dispose ou non d'une étude de la sensibilité aux antibiotiques (cf. recommandations en vigueur de 2017). Les antagonistes des récepteurs H2 sont recommandés en cas d'échec du traitement par IPP.

Chez les femmes enceintes ou allaitantes, la prise en charge par IPP devra être reportée, le traitement n'étant pas une urgence.

Prevention et traitement des lésions digestives hautes induites par les ains, y compris les ulcères gastro-duodénaux

► **Traitement des lésions induites par les AINS** : chez les patients ayant des lésions digestives hautes sous AINS et pour lesquelles la poursuite du traitement est justifiée, un traitement par IPP à pleine dose est recommandé pendant 4 à 8 semaines (sauf ésoméprazole à demi-dose).

► Prévention des lésions induites par les AINS

La prescription systématique d'un IPP en association aux AINS ne se justifie, conformément à l'AMM, que dans les situations de risque suivantes :

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

Chez ces patients à haut risque et pour lesquels un traitement par AINS est nécessaire, les IPP constituent toujours le traitement de prévention de 1^{ère} intention. Ils sont prescrits à demi-dose (sauf oméprazole à pleine dose).

Les nouvelles données ne remettent pas en cause cette stratégie limitant la co-prescription systématique des IPP avec les AINS uniquement chez ces patients à risque.

La prévention par IPP doit être arrêtée en même temps que le traitement par AINS.

Cas de l'USAGE hors AMM en cardiologie chez l'adulte pour prévenir les complications digestives hautes des antiagrégants plaquettaires et des anticoagulants oraux

L'utilisation des IPP est hors AMM dans ces situations. Les résultats d'une étude contrôlée et randomisée récente (étude COMPASS de tolérance chez 17 000 patients) ont établi qu'il n'existe pas de bénéfice des IPP en utilisation de routine chez les patients à bas risque de complications digestives (absence d'antécédents d'ulcères gastro-duodénaux, d'hémorragies et/ou de perforations digestives ...).

Chez les patients à haut risque de complications, selon avis d'expert et sur la base de la revue bibliographique effectuée, un effet préventif semble probable sachant que leur usage est actuellement hors AMM.

Au total, la Commission considère que cet usage n'est pas justifié chez les patients à bas risque. Chez les patients à haut risque de complications digestives (antécédents d'UGD, d'hémorragies et/ou de perforations digestives), des données complémentaires sont nécessaires sachant qu'un bénéfice semble probable.

Syndrome de Zollinger-Ellison

Les IPP restent le traitement de 1^{ère} intention. La voie IV est envisagée lorsque la voie orale est impossible.

Prévention et traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse (uniquement inxium injectable)

INEXIUM par voie injectable est le seul IPP indiqué chez l'adulte dans la prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique gastrique ou duodénal. Un groupe de consensus récent recommande que les patients atteints d'ulcères hémorragiques avec des stigmates à haut risque qui ont subi un traitement endoscopique réussi reçoivent un traitement à haute dose par IPP (dose de charge intraveineuse suivie d'une perfusion continue) pendant 3 jours. Chez ces patients à haut risque, un traitement par IPP en continu est suggéré voie orale deux fois par jour pendant 14 jours, puis une fois par jour pendant une durée dépendant de la nature de la lésion hémorragique.

01.3.2 Dans le traitement symptomatique du RGO

Le traitement repose sur la mise en place des mesures hygiéno-diététiques et, si elles sont insuffisantes, un traitement médicamenteux à base d'antiacide, d'alginate, anti-H2 ou d'IPP.

La Commission souligne que les patients ayant un RGO sans symptômes cliniques ni lésions œsophagiennes ne requièrent pas de traitement médical. La prescription d'un IPP ne doit être envisagée que face à des symptômes évocateurs d'un RGO (pyrosis, brûlures gastriques post-prandiales, régurgitations acides), et en complément des mesures hygiéno-diététiques, et pour une durée initiale maximale de 4 semaines.

L'intérêt de la poursuite du traitement devra être ensuite systématiquement réévalué après 4 semaines de traitement en fonction du soulagement du patient, de la persistance des symptômes de RGO, des effets indésirables rapportés, et du résultat de l'endoscopie digestive haute.

L'intérêt de poursuivre la prescription au-delà de 4 semaines devrait être réévalué au cas par cas, en concertation avec les patients, en prenant en compte les risques liés à la polymédication, les interactions médicamenteuses, les incertitudes sur la tolérance et l'efficacité au long cours. La CT rappelle qu'en cas d'utilisation prolongée, le principal risque important établi avec un bon niveau de preuve (cf. résultats de l'étude COMPASS) est la survenue d'infections intestinales. Des études observationnelles ont suggéré une association possible entre la prise au long cours des IPP et une surmortalité et/ou plusieurs risques graves (surmortalité, effet cardiovasculaire, démence, effet rebond, cancer notamment), mais le lien de causalité n'est pas établi. L'utilisation importante des IPP - dans le cadre de l'AMM ou hors AMM - pose le problème du risque de survenue d'effets indésirables, en particulier chez les patients âgés, souvent fragilisés, dans un contexte de polyopathie et de polymédication, ou dans le cas de traitements au long cours. Des éléments de promotion de bon usage seront mis à disposition dans une fiche BUM.

Enfin, la Commission rappelle que les seules situations cliniques justifiant un traitement au long cours sont : RGO avec une œsophagite de grade C ou D selon la classification endoscopique de Los Angeles, œsophage de Barrett, RGO non érosif documenté et répondant aux IPP.

Les IPP ne sont pas recommandés pour le soulagement des manifestations extradiigestives isolées pouvant être liées à un RGO, telles que symptômes ORL, toux chronique, asthme ou douleurs thoraciques d'origine non cardiaque. Il n'y a pas d'intérêt à les prescrire dans ces situations, sauf en cas de RGO documenté, mais non en traitement d'épreuve ou test thérapeutique.

Les AMM en vigueur différencient les doses d'IPP selon la présence ou non d'une œsophagite. Néanmoins, en pratique courante et chez les patients incidents, une endoscopie n'est pas systématiquement justifiée ni réalisée. Aussi, et si l'endoscopie n'est pas réalisable rapidement, la Commission recommande d'instaurer un traitement par IPP à pleine dose pour une durée maximale de 4 semaines. Puis si la poursuite du traitement est justifiée, la dose minimale efficace (demi-dose le plus souvent) doit être recherchée et pour la durée la plus courte possible.

01.3.3 Autres situations

► Cas de l'utilisation des IPP chez l'enfant

Les données d'efficacité et de tolérance sont peu nombreuses et de faible qualité méthodologique.

Aucun IPP n'a d'AMM chez l'enfant de moins de 1 an et de moins de 10 kg. Au-delà de 1 an :

- l'oméprazole (MOPRAL et ZOLTUM gélule de 10 mg, identique à celle de l'adulte) et l'ésooméprazole (INEXIUM granulés en sachet de 10 mg, spécifique à l'enfant et aux patients ayant des difficultés à avaler) sont indiqués chez l'enfant à partir de l'âge de 1 an dans l'œsophagite érosive.
- l'ésooméprazole a également l'indication dans le RGO symptomatique à partir de 1 an.
- l'oméprazole (MOPRAL et ZOLTUM, gélules de 10 et 20 mg), l'ésooméprazole (INEXIUM 10, 20 et 40 mg) et le pantoprazole (EUPANTOL et INIPOMP, 20 mg) ont l'indication œsophagite érosive par reflux (traitement de cicatrisation et de prévention des récurrences), à partir de l'âge de 11-12 ans.
- L'ésooméprazole (INEXIUM 10 et 20 mg) est le seul IPP indiqué dans le traitement d'entretien de l'œsophagite par RGO chez les adolescents à partir de 12 ans. L'ésooméprazole est aussi indiqué chez les enfants de plus de 4 ans en association à des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère duodénal dû à une infection par *H. pylori*.

Leur place actuelle est la suivante

- **dans les ulcères duodénaux dus à une infection à *H. pylori***
 - il n'y a pas de donnée de bonne qualité retrouvée, mais l'efficacité attendue est celle observée chez l'adulte.
 - Il s'agit de médicament de 1^{ère} intention dont la prescription doit être conforme aux recommandations en vigueur, comme chez l'adulte. Ils sont préconisés comme traitement de 1^{ère} intention chez l'enfant âgé de plus de 4 ans et les adolescents en association avec un antibiotique.
- **dans le traitement symptomatique du RGO**
 - leur prescription chez l'enfant à partir de 1 an n'est utile que si le RGO est compliqué et notamment associé à une œsophagite. En cas de RGO physiologique (avec régurgitations), les IPP n'ont pas d'efficacité démontrée. En cas de vomissements récurrents, la recherche d'une étiologie est nécessaire.

01.4 Recommandations de la commission de la Transparence

En réponse à la saisine de la DSS disponible en annexe du rapport de réévaluation, et compte tenu de la place confirmée et majeure des IPP dans la stratégie thérapeutique des ulcères gastro-duodénaux et du RGO, de l'adulte comme de l'enfant, avec un rapport efficacité/effets indésirables qui reste important, et malgré les usages hors AMM caractérisés, **la Commission n'est pas favorable à une limitation de la durée de remboursement des IPP.**

Les données d'utilisation en France indiquent que les IPP feraient l'objet d'une utilisation excessive. L'étude faite par la CNAMTS en 2015 a confirmé les observations déjà faites en 2009. Les IPP ne sont pas toujours prescrits dans leurs indications AMM, notamment en prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez des patients non considérés comme à risque ainsi que chez des patients recevant un antiagrégant plaquettaire ou un anticoagulant au long cours pour un événement de nature cardio- ou neurovasculaire.

Toute prescription au long cours d'un IPP doit faire l'objet d'une réévaluation régulière de son intérêt (efficacité, qualité de vie, recherche des effets indésirables et interactions médicamenteuses).

La Commission encourage donc à la promotion d'actions de bon usage larges auprès des professionnels de santé et des patients avant de considérer les mesures de déremboursement, en particulier car certains IPP sont disponibles en vente libre. La Commission propose que la fiche de bon usage de ces médicaments soit actualisée, diffusée et que son impact puisse être renforcé par un travail collaboratif avec les professionnels de santé et les patients. L'objectif est de faire évoluer les pratiques, notamment pour lutter contre le

mésusage à nouveau constaté de ces médicaments pour la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez des patients non à risque (utilisation hors AMM non justifiée), pour rappeler la nécessité de respecter les durées d'utilisation de ces médicaments notamment en cas de RGO et pour réduire leur utilisation au long cours quand elle est médicalement injustifiée, notamment chez les personnes les plus âgées à risque iatrogénique du fait de la polymédication, et chez les jeunes enfants où les situations justifiant leur prescription devraient être rares.

La Commission attire l'attention des autorités en charge de l'AMM (ANSM) et des laboratoires titulaires des AMM sur le fait que les posologies AMM actuelles des IPP en cas d'ulcère gastro-duodéal avec infection à H. pylori ne sont pas conformes aux recommandations en vigueur de 2017 (durée du traitement et choix des associations). Une révision des AMM apparaît donc nécessaire et sera sollicitée par la HAS.

INEXIUM (ésoméprazole)

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR à la demande de la Commission et sur saisine du Ministère de la Santé
Indications concernées	<p><u>INEXIUM 10 mg, granulés gastro-résistants pour suspension buvable en sachet</u> « INEXIUM 10 mg, granulés gastro-résistants pour suspension buvable en sachet est indiqué pour :</p> <ul style="list-style-type: none">• Population pédiatrique <p>Enfants de 1-11ans Reflux gastro-œsophagien (RGO) : Traitement de l'œsophagite érosive par reflux confirmée par endoscopie ; Traitement symptomatique du RGO.</p> <ul style="list-style-type: none">• Enfants âgés de plus de 4 ans <p>En association à des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère duodéal dû à une infection par <i>Helicobacter pylori</i>.</p> <ul style="list-style-type: none">• Adultes et adolescents de plus de 12 ans <p>INEXIUM 10 mg, granulés gastro-résistants pour suspension buvable en sachet peut aussi être utilisé chez les patients qui ont des difficultés pour avaler INEXIUM, comprimé gastro-résistant. Pour les patients âgés de plus de 12 ans, se reporter aux indications du RCP d'INEXIUM, comprimé gastro-résistant. »</p> <p><u>INEXIUM 20 mg, comprimés gastro-résistants</u> « INEXIUM® 20 mg, comprimés gastro-résistants, est indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none">• Chez les adultes, dans : <p>Reflux gastro-œsophagien (RGO) : Traitement de l'œsophagite érosive par reflux ; Traitement d'entretien et prévention des récives après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien ; Traitement symptomatique du RGO.</p> <p>En association à une antibiothérapie appropriée, éradication d'<i>Helicobacter pylori</i> pour cicatrisation de l'ulcère duodéal en cas d'infection par <i>Helicobacter pylori</i> et prévention de la récive de l'ulcère gastroduodéal en cas d'infection par <i>Helicobacter pylori</i>.</p> <p>Patients chez lesquels un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doit être poursuivi : Cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS ; Prévention des ulcères gastroduodéaux associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque.</p> <p>Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.</p> <ul style="list-style-type: none">• Chez les adolescents à partir de l'âge de 12 ans, pour : <p>Reflux gastro-œsophagien (RGO) : Traitement de l'œsophagite érosive par reflux Traitement d'entretien et prévention des récives après cicatrisation d'une œsophagite par reflux gastro-œsophagien ; Traitement symptomatique du RGO.</p> <p>En association à des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère duodéal dû à <i>Helicobacter pylori</i>. »</p> <p><u>INEXIUM 40 mg, comprimés gastro-résistants</u> « INEXIUM 40 mg, comprimés gastro-résistants, est indiqué chez l'adulte dans :</p>

	<p>Reflux gastro-œsophagien : Traitement de l'œsophagite érosive par reflux ; Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison ; Poursuite du traitement après prévention par voie intraveineuse de la récurrence hémorragique d'un ulcère gastro-duodénal. »</p> <p>INEXIUM 40 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion « INEXIUM [40 mg], solution injectable ou pour perfusion, est indiqué :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chez les adultes comme : Traitement anti sécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible, par exemple dans : Le reflux gastro-œsophagien (RGO) chez les patients ayant une œsophagite et/ou des symptômes sévères de reflux, la cicatrisation des ulcères gastriques associés à la prise d'AINS, la prévention des ulcères gastroduodénaux associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque. Prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique gastrique ou duodénal. • Chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 18 ans comme : Traitement anti sécrétoire gastrique lorsque la voie orale n'est pas possible, par exemple dans : le reflux gastro-œsophagien (RGO) chez les patients ayant une œsophagite érosive par reflux et/ou des symptômes sévères de reflux. »
<p>SMR</p>	<p>Le service médical rendu par INEXIUM reste important dans les indications de l'AMM.</p>
<p>ISP</p>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la gravité et de la prévalence du reflux gastro-œsophagien, des ulcères gastro-duodénaux et du syndrome de Zollinger-Ellison, - du besoin médical actuellement couvert par les IPP, - de la réponse apportée par cet IPP, au même titre que les autres IPP, aux besoins identifiés dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux et du syndrome de Zollinger-Ellison et de l'amélioration attendue de la qualité de vie des patients en cas de reflux gastro-œsophagien symptomatique, - des incertitudes actuelles sur le profil de tolérance des IPP en cas de traitement à long terme, - et du fait d'un mésusage caractérisé et important, <p>en l'état actuel des données, les spécialités INEXIUM, au même titre que les autres IPP, ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
<p>Place dans la stratégie thérapeutique</p>	<p>Confère : 09.3 Conclusion générale sur la place des IPP dans la stratégie thérapeutique à l'issue de la réévaluation</p>
<p>Recommandations</p>	<p>Confère : 10.4 Recommandations de la CT</p>

EUPANTOL – INIPOMP (pantoprazole)

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR à la demande de la Commission et sur saisine du Ministère de la Santé
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none">- « EUPANTOL et INIPOMP 20 mg, comprimé gastro-résistant- Chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pour :<ul style="list-style-type: none">- Le reflux gastro-œsophagien symptomatique ;- Le traitement d'entretien et la prévention des récurrences d'œsophagite par reflux gastro-œsophagien.- Chez les adultes pour :<ul style="list-style-type: none">- La prévention des ulcères gastro-duodénaux induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) non sélectifs chez des patients à risque ayant besoin d'un traitement continu par AINS.-- EUPANTOL et INIPOMP 40 mg, comprimé gastro-résistant- Chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pour :<ul style="list-style-type: none">- L'œsophagite par reflux gastro-œsophagien.- Chez les adultes pour :<ul style="list-style-type: none">- L'éradication de <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) en association à une bithérapie antibiotique appropriée chez les patients présentant un ulcère lié à l'infection à <i>H. pylori</i> ;- L'ulcère gastrique et duodénal ;- Le syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques.-- EUPANTOL et INIPOMP 40 mg, poudre pour solution injectable IV- Œsophagite par reflux gastro-œsophagien ;- Ulcère gastrique et duodénal ;- Syndrome de Zollinger-Ellison et autres situations hypersécrétoires pathologiques ».
SMR	Le service médical rendu par INIPOMP et EUPANTOL reste important dans les indications de l'AMM.
ISP	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none">- de la gravité et de la prévalence du reflux gastro-œsophagien, des ulcères gastro-duodénaux et du syndrome de Zollinger-Ellison,- du besoin médical actuellement couvert par les IPP,- de la réponse apportée par cet IPP, au même titre que les autres IPP, aux besoins identifiés dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux et du syndrome de Zollinger-Ellison et de l'amélioration attendue de la qualité de vie des patients en cas de reflux gastro-œsophagien symptomatique,- des incertitudes actuelles sur le profil de tolérance des IPP en cas de traitement à long terme,- et du fait d'un mésusage caractérisé et important, <p>en l'état actuel des données, les spécialités INIPOMP et EUPANTOL, au même titre que les autres IPP, ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	Confère : 09.3 Conclusion générale sur la place des IPP dans la stratégie thérapeutique à l'issue de la réévaluation
Recommandations	Confère : 10.4 Recommandations de la CT

LANZOR (lansoprazole)

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR à la demande de la Commission et sur saisine du Ministère de la Santé
Indications concernées	« Les spécialités de la gamme LANZOR sont indiquées dans les pathologies suivantes : Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique, Traitement de l'œsophagite par reflux, Prévention de l'œsophagite par reflux, Eradication de <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) par administration concomitante d'une antibiothérapie appropriée pour le traitement des ulcères associés à <i>H. pylori</i> , Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique bénin, induits par les AINS chez des patients nécessitant un traitement continu par AINS, Prévention de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique induits par les AINS chez des patients à risque nécessitant un traitement continu par AINS, Reflux gastro-œsophagien symptomatique, Syndrome de Zollinger-Ellison. »
SMR	Le service médical rendu par LANZOR reste important dans les indications de l'AMM.
ISP	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none">- de la gravité et de la prévalence du reflux gastro-œsophagien, des ulcères gastro-duodénaux et du syndrome de Zollinger-Ellison,- du besoin médical actuellement couvert par les IPP,- de la réponse apportée par cet IPP, au même titre que les autres IPP, aux besoins identifiés dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux et du syndrome de Zollinger-Ellison et de l'amélioration attendue de la qualité de vie des patients en cas de reflux gastro-œsophagien symptomatique,- des incertitudes actuelles sur le profil de tolérance des IPP en cas de traitement à long terme,- et du fait d'un mésusage caractérisé et important, en l'état actuel des données, les spécialités LANZOR, au même titre que les autres IPP, ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Confère : 09.3 Conclusion générale sur la place des IPP dans la stratégie thérapeutique à l'issue de la réévaluation
Recommandations	Confère : 10.4 Recommandations de la CT

MOPRAL - ZOLTUM (oméprazole)

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR à la demande de la Commission et sur saisine du Ministère de la Santé
Indications concernées	<p>Les informations relatives aux indications sont identiques pour les spécialités MOPRAL et ZOLTUM.</p> <ul style="list-style-type: none">« Adultes : Traitement des ulcères duodénaux. Prévention des récurrences d'ulcères duodénaux. Traitement des ulcères gastriques. Prévention des récurrences d'ulcères gastriques. En association à des antibiotiques appropriés, éradication de <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale. Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque. Traitement de l'œsophagite par reflux. Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une œsophagite par reflux. Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique. Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.Utilisation pédiatrique : Enfants à partir d'un an et \square à 10 kg : Traitement de l'œsophagite par reflux. Traitement symptomatique du pyrosis et des régurgitations acides en cas de reflux gastro-œsophagien. <p>Enfants de plus de 4 ans et adolescents : En association à des antibiotiques, traitement de l'ulcère duodéal consécutif à une infection par <i>H. pylori</i>. »</p>
SMR	Le service médical rendu par MOPRAL et ZOLTUM reste important dans les indications de l'AMM.
ISP	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none">- de la gravité et de la prévalence du reflux gastro-œsophagien, des ulcères gastro-duodénaux et du syndrome de Zollinger-Ellison,- du besoin médical actuellement couvert par les IPP,- de la réponse apportée par cet IPP, au même titre que les autres IPP, aux besoins identifiés dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux et du syndrome de Zollinger-Ellison et de l'amélioration attendue de la qualité de vie des patients en cas de reflux gastro-œsophagien symptomatique,- des incertitudes actuelles sur le profil de tolérance des IPP en cas de traitement à long terme,- et du fait d'un mésusage caractérisé et important, <p>en l'état actuel des données, les spécialités MOPRAL et ZOLTUM, au même titre que les autres IPP, ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	Confère : 09.3 Conclusion générale sur la place des IPP dans la stratégie thérapeutique à l'issue de la réévaluation
Recommandations	Confère : 10.4 Recommandations de la CT

OGAST - OGASTORO (lansoprazole)

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR à la demande de la Commission et sur saisine du Ministère de la Santé
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none">- « OGAST et OGASTORO sont indiqués dans :- Le traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique ;- Le traitement de l'œsophagite par reflux ;- La prévention de l'œsophagite par reflux ;- L'éradication de <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) par administration concomitante d'une antibiothérapie appropriée pour le traitement des ulcères associés à <i>H. pylori</i> ;- Le traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique induits par les AINS chez des patients nécessitant un traitement continu par AINS ;- La prévention de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique induits par les AINS chez des patients à risque (âgés de plus de 65 ans ou avec un antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal) nécessitant un traitement prolongé par AINS ;- Le reflux gastro-œsophagien symptomatique ;- Le syndrome de Zollinger-Ellison.- OGAST et OGASTORO sont indiqués chez les adultes »
SMR	Le service médical rendu par OGAST et OGASTORO reste important dans les indications de l'AMM.
ISP	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none">- de la gravité et de la prévalence du reflux gastro-œsophagien, des ulcères gastro-duodénaux et du syndrome de Zollinger-Ellison,- du besoin médical actuellement couvert par les IPP,- de la réponse apportée par cet IPP, au même titre que les autres IPP, aux besoins identifiés dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux et du syndrome de Zollinger-Ellison et de l'amélioration attendue de la qualité de vie des patients en cas de reflux gastro-œsophagien symptomatique,- des incertitudes actuelles sur le profil de tolérance des IPP en cas de traitement à long terme,- et du fait d'un mésusage caractérisé et important, <p>en l'état actuel des données, les spécialités OGAST et OGASTORO, au même titre que les autres IPP, ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	Confère : 09.3 Conclusion générale sur la place des IPP dans la stratégie thérapeutique à l'issue de la réévaluation
Recommandations	Confère : 10.4 Recommandations de la CT

OMEPRAZOLE ARROW (oméprazole sodique)

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR à la demande de la Commission et sur saisine du Ministère de la Santé
Indications concernées	<p>« OMEPRAZOLE ARROW par voie intraveineuse est indiqué en alternative au traitement par voie orale dans les indications suivantes :</p> <p>Adultes :</p> <ul style="list-style-type: none">- Traitement des ulcères duodénaux- Prévention des récurrences d'ulcères duodénaux- Traitement des ulcères gastriques- Prévention des récurrences d'ulcères gastriques- En association à des antibiotiques appropriés, éradication de <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale- Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)- Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque- Traitement de l'œsophagite par reflux- Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une œsophagite par reflux- Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison »
SMR	Le service médical rendu par OMEPRAZOLE ARROW reste important dans les indications de l'AMM.
ISP	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none">- de la gravité et de la prévalence du reflux gastro-œsophagien, des ulcères gastro-duodénaux et du syndrome de Zollinger-Ellison,- du besoin médical actuellement couvert par les IPP,- de la réponse apportée par cet IPP, au même titre que les autres IPP, aux besoins identifiés dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux et du syndrome de Zollinger-Ellison et de l'amélioration attendue de la qualité de vie des patients en cas de reflux gastro-œsophagien symptomatique,- des incertitudes actuelles sur le profil de tolérance des IPP en cas de traitement à long terme,- et du fait d'un mésusage caractérisé et important, <p>en l'état actuel des données, les spécialités OMEPRAZOLE ARROW, au même titre que les autres IPP, ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	Confère : 09.3 Conclusion générale sur la place des IPP dans la stratégie thérapeutique à l'issue de la réévaluation
Recommandations	Confère : 10.4 Recommandations de la CT

OMEPRAZOLE MYLAN (oméprazole sodique)

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR à la demande de la Commission et sur saisine du Ministère de la Santé
Indications concernées	« Oméprazole Mylan 40 mg, poudre pour solution pour perfusion par voie intraveineuse est indiqué, chez l'adulte, en alternative au traitement par voie orale dans les indications suivantes : Traitement des ulcères duodénaux Prévention des récurrences d'ulcères duodénaux. Traitement des ulcères gastriques. Prévention des récurrences d'ulcères gastriques. En association à des antibiotiques appropriés, éradication de <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) dans la maladie ulcéreuse gastroduodénale. Traitement des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Prévention des ulcères gastriques et duodénaux associés à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez les patients à risque. Traitement de l'œsophagite par reflux. Traitement d'entretien des patients après cicatrisation d'une œsophagite par reflux. Traitement du reflux gastro-œsophagien symptomatique. Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison. »
SMR	Le service médical rendu par OMEPRAZOLE MYLAN reste important dans les indications de l'AMM.
ISP	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none">- de la gravité et de la prévalence du reflux gastro-œsophagien, des ulcères gastro-duodénaux et du syndrome de Zollinger-Ellison,- du besoin médical actuellement couvert par les IPP,- de la réponse apportée par cet IPP, au même titre que les autres IPP, aux besoins identifiés dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux et du syndrome de Zollinger-Ellison et de l'amélioration attendue de la qualité de vie des patients en cas de reflux gastro-œsophagien symptomatique,- des incertitudes actuelles sur le profil de tolérance des IPP en cas de traitement à long terme,- et du fait d'un mésusage caractérisé et important, en l'état actuel des données, les spécialités OMEPRAZOLE MYLAN, au même titre que les autres IPP, ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Confère : 09.3 Conclusion générale sur la place des IPP dans la stratégie thérapeutique à l'issue de la réévaluation
Recommandations	Confère : 10.4 Recommandations de la CT

PARIET (rabéprazole)

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR à la demande de la Commission et sur saisine du Ministère de la Santé
Indications concernées	« PARIET, est indiqué dans le traitement : <ul style="list-style-type: none">• de l'ulcère duodéal évolutif,• de l'ulcère gastrique évolutif bénin,• de l'oesophagite érosive ou ulcérateuse symptomatique par reflux gastro-oesophagien,• d'entretien des oesophagites par reflux gastro-oesophagien,• symptomatique du reflux gastro-oesophagien modéré à très sévère,• de l'éradication de <i>Helicobacter pylori</i> en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale, en association à une antibiothérapie adaptée,• du syndrome de Zollinger Ellison »
SMR	Le service médical rendu par PARIET reste important dans les indications de l'AMM.
ISP	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none">- de la gravité et de la prévalence du reflux gastro-oesophagien, des ulcères gastro-duodénaux et du syndrome de Zollinger-Ellison,- du besoin médical actuellement couvert par les IPP,- de la réponse apportée par cet IPP, au même titre que les autres IPP, aux besoins identifiés dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux et du syndrome de Zollinger-Ellison et de l'amélioration attendue de la qualité de vie des patients en cas de reflux gastro-oesophagien symptomatique,- des incertitudes actuelles sur le profil de tolérance des IPP en cas de traitement à long terme,- et du fait d'un mésusage caractérisé et important, <p>en l'état actuel des données, les spécialités PARIET, au même titre que les autres IPP, ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	Confère : 09.3 Conclusion générale sur la place des IPP dans la stratégie thérapeutique à l'issue de la réévaluation
Recommandations	Confère : 10.4 Recommandations de la CT

02 CONTEXTE & INTRODUCTION

02.1 Objet de la saisine

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des médicaments utilisés pour diminuer la quantité d'acide produite par l'estomac, par inhibition de la pompe H⁺, K⁺-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 depuis de nombreuses années (plus de 15 ans) :

- elle était de 19 comprimés par personne par an en 2005 et de 23,5 comprimés en 2007 ; l'évolution en volume montrait une croissance des prescriptions d'IPP de 4,9 % en moyenne en 2007 par rapport à 2006 (données Medicam 200, cf. avis de 2009).
- plus récemment, une étude visant à quantifier et décrire l'utilisation des IPP en France à partir des données du SNDS sur l'année 2015, a été publiée par l'ANSM en décembre 2018. Il s'agit d'une étude à court terme (1 an) qui a montré que 16 millions de personnes ont bénéficié d'au moins un remboursement par an par l'Assurance maladie pour une délivrance d'IPP. Pour 8 millions d'entre elles, il s'agissait d'une instauration de traitement avec une co-prescription avec un AINS dans plus de la moitié des cas.

Dans ce contexte d'une large utilisation en France des IPP et d'un possible mésusage, en application des dispositions de l'article R. 163-19 du code de la sécurité sociale, la Direction de la Sécurité Sociale (DSS) a saisi la Haute Autorité de santé (HAS) en août 2019 pour que la Commission de la transparence de la HAS rende un avis « précisant notamment le service médical rendu (SMR), la place dans la stratégie thérapeutique des médicaments de la classe des IPP remboursables en France dans chacune des indications de l'AMM. » (cf saisine disponible en annexe).

La DSS interroge aussi la HAS sur une éventuelle amélioration des pratiques en utilisant pour ces différentes situations cliniques des doses les plus basses possible et des traitements courts. Par ailleurs, la Commission de la transparence est sollicitée pour se prononcer sur une modification des conditions de prise en charge des IPP en France : la DSS envisage de limiter leur durée de remboursement à un maximum de 90 jours par année pour un patient âgé d'au moins 18 ans, sauf dans certaines situations particulières (listées) en se fondant notamment sur l'expérience québécoise en cours où cette pratique a été mise en œuvre pour encadrer les prescriptions également trop nombreuses au Québec.

Pour rappel, lors de la réévaluation de 2009, la Commission avait conclu à l'absence de différence entre les différents IPP chez l'adulte en termes d'efficacité cliniquement pertinente et de survenue d'effets indésirables. La Commission avait constaté que de nombreuses prescriptions étaient injustifiées, un nombre important de prescriptions d'IPP étant faites dans des situations cliniques hors AMM, notamment dans la dyspepsie fonctionnelle (sauf si un RGO est associé) et la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës chez des patients non à risque (moins de 65 ans, sans antécédent ulcéreux et n'étant traités ni par antiagrégant plaquettaire, ni par anticoagulant, ni par corticoïde).

Par rapport à 2009, cette réévaluation couvre un périmètre plus large et portera également sur les indications AMM des médicaments IPP chez l'enfant (indications pédiatriques) ainsi que sur les formes injectables seront également prises en compte.

02.2 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 (annexe 1) qui précise également les posologies de l'AMM.

Tableau 1. Liste des IPP disponibles et remboursables en France par voie orale

DCI	Spécialités	Date de l'AMM initiale	Laboratoires
ésoméprazole	INEXIUM 10 mg, granulés gastro-résistants pour susp buv	19/08/2008	<i>Grünenthal</i>
	INEXIUM 20 mg, comprimé gastro-résistant	12/09/2000	
	INEXIUM 40 mg, comprimé gastro-résistant	12/09/2000	
	Et génériques d'ésoméprazole	Depuis 2010	
lansoprazole	OGAST 15 mg, gélule gastro-résistante	22/04/1996	<i>Takeda</i>
	OGAST 30 mg, gélule gastro-résistante	11/12/1990	
	OGASTORO 15 mg, comprimé orodispersible	25/07/2005	
	OGASTORO 30 mg, comprimé orodispersible	25/07/2005	
	LANZOR 15 mg, gélule gastro-résistante	22/04/1996	<i>Sanofi-Aventis</i>
	LANZOR 30 mg, gélule gastro-résistante	11/12/1990	
	Et génériques de lansoprazole	Depuis 2007	
oméprazole	MOPRAL 10 mg gélule gastro-résistante	13/03/1996	<i>AstraZeneca</i>
	MOPRAL 20 mg gélule gastro-résistante	15/04/1987	
	ZOLTUM 10 mg gélule gastro-résistante	13/03/1996	<i>AstraZeneca</i>
	ZOLTUM 20 mg gélule gastro-résistante	06/05/1991	
	Et génériques d'oméprazole	Depuis 2003	
pantoprazole	INIPOMP 20 mg, comprimé enrobé gastro-résistant	25/01/1999	<i>Takeda</i>
	INIPOMP 40 mg, comprimé enrobé gastro-résistant	08/02/1995	
	EUPANTOL 20 mg, comprimé gastro-résistant	25/01/1999	
	EUPANTOL 40 mg, comprimé gastro-résistant	08/02/1995	
	Et génériques de pantoprazole	Depuis 2007	
rabéprazole	PARIET 10 mg, comprimé gastro-résistant	25/11/1998	<i>Janssen-Cilag</i>
	PARIET 20 mg, comprimé gastro-résistant	25/11/1998	
	Et génériques de rabéprazole	Depuis 2010	

Tableau 2. Liste des IPP disponibles et remboursables en France par voie injectable

DCI	Spécialités	Date de l'AMM initiale	Laboratoires
ésoméprazole	INEXIUM 40 mg, poudre pour solution injectable	17/05/2004	<i>Grünenthal</i>
	ESOMEPRAZOLE ACCORD 40 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion	30/01/2017	<i>Accord</i>
	ESOMEPRAZOLE SUN PHARMA 40 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion	27/09/2012	<i>Sun Pharma</i>
	ESOMEPRAZOLE TILLOMED 40 mg, poudre pour solution injectable / perfusion	18/12/2019	<i>Tillomed France</i>
oméprazole	MOPRAL 40 mg, lyophilisat parentérale IV	31/07/1996	<i>AstraZeneca</i>
	OMEPRAZOLE ARROW 40 mg, poudre pour solution pour perfusion	22/03/2007	<i>Arrow Génériques</i>
	OMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, poudre pour solution pour perfusion	07/07/2006	<i>Mylan</i>
pantoprazole	INIPOMP 40 mg, poudre pour solution injectable IV	24/02/1998	<i>Takeda</i>
	EUPANTOL 40 mg, poudre pour solution injectable IV	24/02/1998	
	PANTOPRAZOLE ACCORD 40 mg, poudre pour solution injectable	27/06/2017	<i>Arrow Génériques</i>
	PANTOPRAZOLE ARROW 40 mg, pour solution injectable	22/11/2010	<i>Arrow Génériques</i>
	PANTOPRAZOLE HIKMA 40 mg, pour solution injectable	06/05/2019	<i>Hikma</i>
	PANTOPRAZOLE SUN 40 mg, poudre pour solution injectable	21/09/2010	<i>Sun Pharma</i>

Tous les IPP sont indiqués chez l'adulte dans les maladies du reflux et les maladies ulcéreuses (cf. tableau 3).

L'oméprazole et l'ésoméprazole 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),
- ésoméprazole (INEXIUM granulés en sachet de 10 mg, spécifique à l'enfant).

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

L'oméprazole, l'ésoméprazole 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),
- ésoméprazole (INEXIUM 10, 20 et 40 mg),
- pantoprazole (EUPANTOL et INIPOMP, 20 mg).

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

Le SMR des IPP voie orale et injectable a été qualifié d'important par la Commission dans toutes les indications de l'AMM aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant (cf. annexe 1).

02.3 Méthode

La réévaluation des performances cliniques des 5 substances actives existantes de la classe des IPP, en particulier la comparaison entre elles (ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, rabéprazole) sera effectuée dans leurs indications AMM à savoir :

- ulcères gastro-duodénaux : éradication de *Helicobacter pylori*, traitement de l'ulcère gastro-duodénal évolutif, traitement d'entretien de l'ulcère duodénal, traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS, prévention des lésions gastro-duodénales induites par les AINS chez les sujets à risque, syndrome de Zollinger-Ellison ;

- traitement symptomatique du RGO, œsophagite par RGO, traitement d'entretien de l'œsophagite par RGO.

Cette analyse d'une possible différenciation du rapport efficacité/effets indésirables entre les différentes substances actives sera faite en se fondant sur l'analyse critique des données de la littérature dont celles soumises par les industriels concernés. L'analyse d'efficacité 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 et l'avis de réévaluation de 2009.

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, au cours de la période février 2009 - février 2020, ont permis d'actualiser l'avis de réévaluation de la Commission du 7 janvier 2009.

Les données identifiées non prises en compte sont mentionnées dans les ANNEXE 2 et 3.

Concernant la tolérance, il sera procédé à :

- l'actualisation des effets indésirables et de signaux en cours d'instruction des IPP en se basant sur toutes les données nouvelles de pharmacovigilance publiées depuis la précédente évaluation de 2009,
- une synthèse des principaux résultats des études de type pharmaco-épidémiologique (études de cas, études rétrospectives sur base de données de santé notamment) suggérant que la prescription des IPP serait associée à divers événements indésirables graves (surmortalité, troubles cognitifs voire démence, troubles cardiovasculaires, et rebond) non signalés dans le RCP actuel des médicaments, dans la mesure où ils sont susceptibles d'impacter l'intérêt de santé publique de ces médicaments (critère du service médical rendu. L'objectif est de repérer d'éventuels signaux justifiant ensuite une enquête plus approfondie par les autorités compétentes (ANSM, EMA) afin de déterminer l'imputabilité au médicament des effets identifiés.

La recherche bibliographique réalisée par la HAS a identifié un nombre important de données cliniques ayant étudié les événements et effets indésirables associés à la prise des IPP dans différentes situations cliniques et relevant ou non de leurs indications AMM.

La majorité de ces données proviennent d'études observationnelles, plus rarement d'études cliniques randomisées. La majorité avaient pour objectif d'étudier l'existence possible d'une association entre la prise d'un IPP, prescrit de quelques semaines à plusieurs années, et la survenue d'un ou de plusieurs événements indésirables. Les études sans groupe de comparaison sont trop biaisées pour pouvoir tirer de conclusion solide. Dans les études de nature observationnelle ayant un groupe contrôle, il est généralement impossible d'affirmer que la cause des événement(s) indésirable(s) observé(s) est dû à la prise de l'IPP (effets indésirables), malgré les ajustements effectués pour rendre aussi comparable que possible les groupes de patients (absence de randomisation) (45). Et d'autres biais peuvent également exister, notamment un biais d'indication. Par ailleurs, une hétérogénéité entre les études est généralement retrouvée ainsi qu'un biais de publication à l'examen du funnel plot. C'est pourquoi, lorsqu'une association entre la prise de l'IPP et un événement indésirable est observée, la nécessité de confirmer la causalité du lien par une étude contrôlée et randomisée est soulignée en conclusion par les auteurs de ces travaux. Les données identifiées non prises en compte sont mentionnées dans l'ANNEXE 6.

Concernant les données d'utilisation des IPP une actualisation depuis 2009 sera réalisée sur la base des résultats de l'enquête d'utilisation faite par l'ANSM en tenant compte également des données récentes présentées par les laboratoires exploitants et des données sur l'évolution des ventes.

Par ailleurs, l'analyse des données relatives à l'association des IPP avec des antiagrégants plaquettaires (pratique non rare) sera effectuée. Cette pratique étant hors AMM (sauf si co-prescription d'un AINS), l'analyse aura pour objectif d'étudier sa pertinence clinique et si pertinent l'élaboration de recommandations cliniques pourra être envisagée par la suite.

A l'issue de cette réévaluation, la fiche de bon usage des IPP publiée en 2009 sera mise à jour pour tenir compte des recommandations actualisées de bon usage des IPP.

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents des IPP sont les antiacides, les analogues des prostaglandines et les anti-H2 dont les indications et les niveaux de SMR attribués par la CT sont rappelés ci-après.

Tableau 3. Fiche signalétique des comparateurs par indication ayant une AMM et remboursables dans la population adulte et enfant et niveaux de SMR émis par la commission de la Transparence

► Chez l'adulte

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 symptomatique du RGO	Traitement de l'œsophagite secondaire au reflux gastro-œsophagien	Syndrome de Zollinger-Ellison	
Anti-H2	cimétidine	200 mg (cp efferv)			X (SMR faible)	X (SMR faible)		X (SMR faible)		
		200 mg (cp)		X (SMR faible)	X (SMR faible)	X (SMR faible)		X (SMR faible)	X (SMR faible)	
		400 mg (cp)		X	X	X		X	X	
		800 mg (cp)			X	X		X	X	
	nizatidine (NIZAXID), non commercialisée	150 mg gel		Prévention des récurrences de l'ulcère duodéal (SMR faible)	X (SMR faible)	X (SMR faible)		Œsophagite de stades I et II (SMR faible)		
	famotidine	20 mg cp		X (SMR i)	X (SMR faible)	X (SMR faible)		X (SMR faible)	X (SMR i)	
		40 mg cp			X (SMR faible)	X (SMR faible)		X (SMR faible)	X (SMR i)	
	ranitidine (AZANTAC)	75 mg (cp)						X (SMR faible)	X (SMR faible)	
		150 mg (cp, cp efferv)			Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal (SMR i)	X (SMR faible)	X (SMR faible)		X (SMR faible)	X (SMR i)
		300 mg (cp, cp efferv)	X (SMR faible)			X (SMR faible)	X (SMR faible)		X (SMR faible)	X (SMR i)
50 mg / 2 ml (IV)					X (SMR faible)	X (SMR faible)	X (SMR faible)	X (SMR faible)	X (SMR i)	
Antiacides	attapulgite (ACTAPULGITE)	2,5 g						X		
	alginate / bicarbonate de sodium / +/- carbonate de calcium (GAVISCON)	500 mg / 267 mg / +/- 160 mg						X (SMR faible)		
		250 mg / 133,5 mg / +/- 80 mg						X (SMR faible)		
	MOXYDAR						X (SMR faible)			

carbonate de calcium (RENNIE)	680 mg						X	
carbonate de Ca / de Mg (NEUTROSES)	160 mg / 114 mg						X	
Hydrotalcite	1 g						X	
gel de phosphate d'aluminium colloïdal à 20 % (PHOSPHALUGEL)	61,9 g pour 100 g						X (SMR faible)	
oxyde d'aluminium (ROCGEL)	1,2 g						X (SMR faible)	
hydroxyde d'aluminium / hydroxyde de magnésium (XOLAAM)	400 mg / 400 mg						X (SMR faible)	
oxyde d'aluminium / hydroxyde de magnésium / carbonate de calcium (MARGA)	100 mg / 60 mg / 50 mg						X	

► Chez l'enfant

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 symptomatique du RGO	Traitement de l'œsophagite secondaire au reflux gastro-œsophagien	Syndrome de Zollinger-Ellison	
Anti – H2	cimétidine	200 mg (cp efferv)			X (SMR faible)	X (SMR faible)		X (SMR faible)		
		400 mg (cp)		X	X	X		X	X	
		800 mg (cp)				X	X		X	X
	ranitidine (AZANTAC)	75 mg (cp)						X (SMR faible)	X (SMR faible)	
		150 mg (cp, cp efferv)				X (à court terme) (SMR faible)	X (à court terme) (SMR faible)	X (SMR faible)	X (SMR faible)	
		300 mg (cp, cp efferv)				X (à court terme) (SMR faible)	X (à court terme) (SMR faible)	X (SMR faible)	X (SMR faible)	
	50 mg / 2 ml (IV)				X (à court terme) (SMR faible)	X (à court terme) (SMR faible)	X (SMR faible)	X (SMR faible)		
Antiacides	alginate / bicarbonate de sodium / +/- carbonate de calcium (GAVISCON)	500 mg / 267 mg / +/- 160 mg 250 mg / 133,5 mg / +/- 80 mg					X (forme nourrisson) (SMR important) X (adolescents > 12 ans) (SMR faible)			
	MOXYDAR NEUTRICID						X			
	carbonate de calcium (RENNIE)	680 mg					X (adolescents > 15 ans)			
	hydrotalcite (RENNILIQUO)	1 g					X (adolescents > 15 ans)			
	gel de phosphate d'aluminium colloïdal à 20 % (PHOSPHALUGEL)	61,9 g pour 100 g					X			
	hydroxyde d'aluminium / hydroxyde de magnésium (XOLAAM)	400 mg / 400 mg						X (adolescents > 15 ans) (SMR faible)		

04 RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Cette évaluation est réalisée sur la base d'une analyse critique de la littérature scientifique selon les bases de l'Evidence-Based Medicine et l'avis d'experts, dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- les bases de données Medline et Embase
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique
- les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

04.1 Stratégie de recherche bibliographique

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques a été construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études. Le *tableau ci-dessous* présente la stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Embase. Dans ce tableau, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types de d'études.

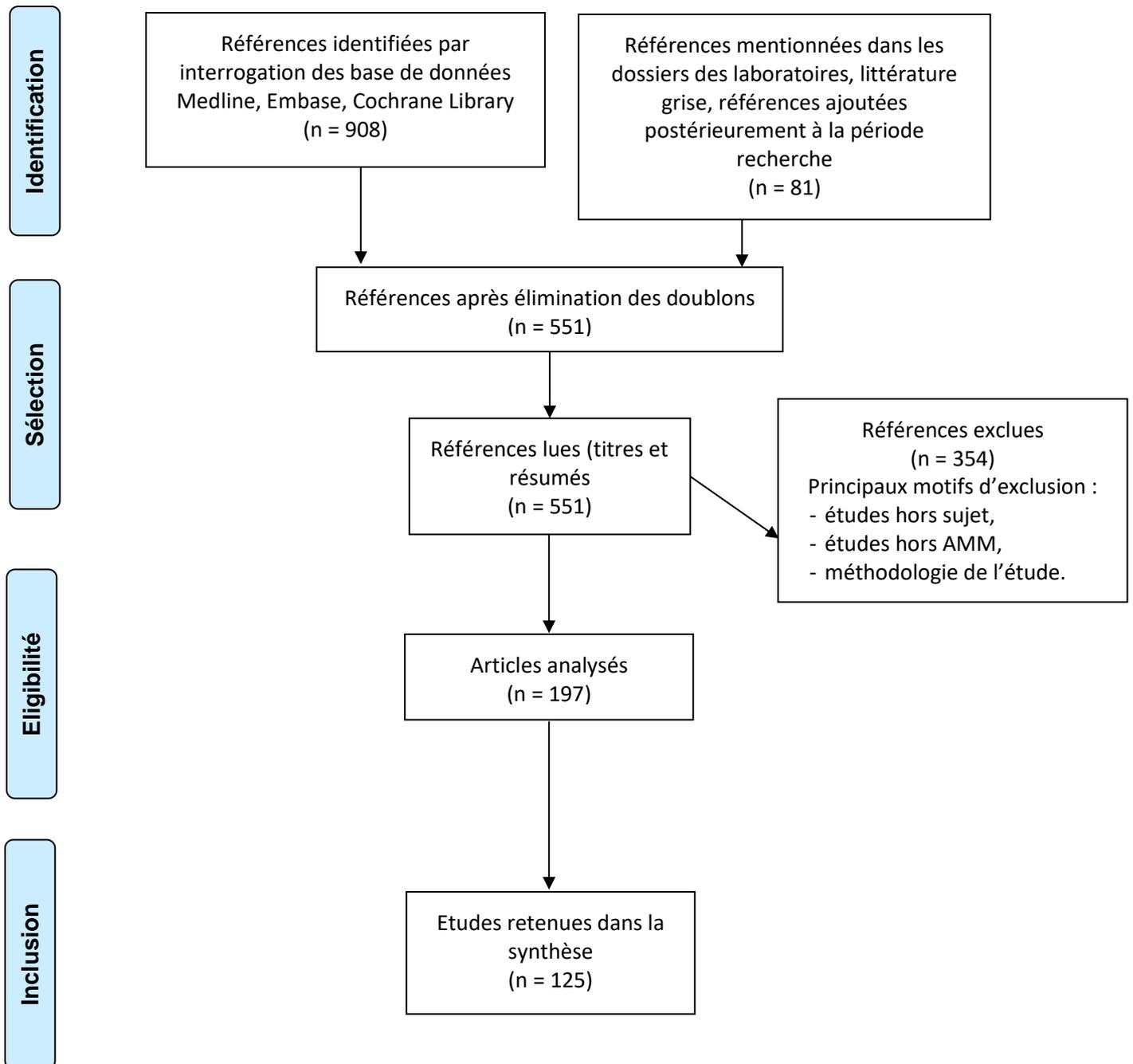
La recherche a porté sur la période du 01/01/2009 au 04/03/2020 et a été limitée aux publications de langue anglaise et française.

Tableau 4. Stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Embase

Sujets, Type d'études	Termes utilisés	Nombre de références
Indications		
1	MESH("Stomach Ulcer") OR MJEMB("digestive system ulcer") OR MESH("Duodenal Ulcer") OR MESH("Peptic Ulcer") OR TI(duodenal ulcer) OR TI(peptic ulcer) OR TI(gastric ulcer) OR MESH("Gastroesophageal Reflux") OR MESH("Laryngopharyngeal Reflux") OR MESH("Duodenogastric Reflux") OR MJEMB("gastroesophageal reflux") OR MJEMB("gastrointestinal reflux") OR MJEMB("duodenogastric reflux") OR MJEMB("laryngopharyngeal reflux") OR MJEMB("reflux esophagitis") OR MESH("Esophagitis, Peptic") OR TI(GERD) OR TI("Gastroesophageal Reflux") OR TI("Gastro esophageal Reflux") OR TI("Gastro oesophageal Reflux") OR MESH("Zollinger-Ellison Syndrome") OR MJEMB("Zollinger Ellison syndrome") OR TI(Zollinger)	
Médicaments		
2	MESH("Proton Pump Inhibitors") OR MJEMB("proton pump inhibitor") OR MJEMB("antiulcer agent") OR MESH("Anti-Ulcer Agents") OR EMB("rabeprazole") OR MESH("Rabeprazole") OR MESH("Pantoprazole") OR EMB("pantoprazole") MESH("lansoprazole") OR EMB("lansoprazole") OR EMB("esomeprazole") OR MESH("Esomeprazole") OR MESH("Omeprazole") OR EMB("omeprazole") OR TI,AB("Proton Pump Inhibitors") OR TI,AB(rabeprazole) OR TI,AB(Pantoprazole) OR TI,AB(lansoprazole) OR TI,AB(esomeprazole) OR TI,AB(Omeprazole) OR TI,AB(Pariet)	

	OR TI,AB(Inipomp) OR TI,AB(Lanzor) OR TI,AB(Ogast) OR TI,AB(Ogastoro) OR TI,AB(Eupantol) OR TI,AB(Inexium) OR TI,AB(Mopral) OR TI,AB(zoltum)	
Recommandations		
3	TI(guideline*) OR TI(recommendation*1) OR DTYPE("Guideline") OR DTYPE("Practice Guideline")	
1 AND 2 AND 3		24
Essais contrôlés randomisés		
4	MESH("Randomized Controlled Trial") OR EMB("randomized controlled trial") OR MJEMB("double blind procedure") OR MESH("Double-Blind Method") OR DTYPE(Controlled Clinical Trial)	
1 AND 2 AND 4		144
Méta analyses / Revues systématiques		
5	TI(Metaanalys*) OR TI(Meta PRE/0 Analys*) OR DTYPE(Meta-Analysis) OR TI(Systematic* PRE/0 Review*) OR DTYPE(Systematic Review)	
1 AND 2 AND 5		157
Effets indésirables		
6	MESH("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions") OR EMB("side effect") OR MESH("Long Term Adverse Effects") OR TI,AB(Side Effect*) OR TI,AB(adverse Effect*) OR TI,AB(Adverse Reaction*)	
2 AND 5 AND 6		115
Mortalité		
7	MESH("Mortality") OR MJEMB("mortality") OR TI,AB(Mortality)	
2 AND 5 AND 7		65
Nombre total de références		505

Diagramme de flux PRISMA



05 BESOIN MEDICAL

La sécrétion acide gastrique peut être responsable ou associée à des maladies de fréquence et de gravité variées : maladie ulcéreuse (ulcère duodénal, ulcère gastrique, gastrite par infection à *H. pylori*), reflux gastro-œsophagien et œsophagite par reflux.

Le syndrome de Zollinger-Ellison (gastrinome) est une maladie rare liée à une hypersécrétion acide d'origine tumorale.

05.1 Ulcères gastro-duodénaux (ou maladies ulcéreuses)

05.1.1 Ulcère sans infection à *HELICOBACTER PYLORI* (1-5)

► Gravité de la maladie

La maladie ulcéreuse est une maladie plurifactorielle résultant d'un déséquilibre entre des facteurs d'agression (sécrétion acide et peptique, infection par *H. pylori*) et les facteurs de défense et de réparation de la muqueuse œso-gastro-duodénale (épithélium de surface, mucus, sécrétion bicarbonatée, flux sanguin). Les ou les ulcères qui en résultent, symptomatiques ou non, correspondent à une perte localisée de substance de la paroi de l'estomac (ulcère gastrique) ou de l'intestin grêle (ulcère duodénal), l'érosion pouvant atteindre la couche externe musculuse. La perte de substance est aggravée par la sécrétion chlorhydrique gastrique.

En général, il est la conséquence d'une infection de la muqueuse par *H. pylori*, d'une toxicité médicamenteuse par AINS ou aspirine et/ou d'une hypersécrétion acide tel que le syndrome de Zollinger Ellison. Le tabac ralentirait sa cicatrisation.

L'ulcère gastroduodénal est classiquement à l'origine de douleurs au niveau de l'épigastre (crampes), de sensation de faim douloureuse, plus rarement de sensations de brûlure. Ces douleurs surviennent 1 à 3 heures après le repas et sont généralement soulagées par la prise alimentaire.

Non traités, les ulcères gastroduodénaux peuvent évoluer vers une hémorragie (35% des cas), une perforation de la paroi gastroduodénale entraînant une péritonite (6% à 11% des cas). Ces complications, quoique peu fréquentes sont graves avec un taux de mortalité de 10%. L'ulcère duodénal peut aussi être à l'origine d'une sténose pyloro-duodénale et l'ulcère gastrique nécessite d'être distingué d'un cancer ulcérimorfe.

Il existe des formes « atypiques » avec par exemple une douleur au niveau sous-costal et non rythmée par l'alimentation.

05.1.2 Ulcère associé à une infection à *HELICOBACTER PYLORI*

► Gravité de la maladie

H. pylori est une bactérie à Gram négatif, exclusivement humaine, se transmettant par voie oro-orale ou oro-fécale. Grâce à son activité uréasique permettant de tamponner l'acidité gastrique, cette bactérie a la capacité de coloniser l'épithélium de surface de la muqueuse gastrique et de survivre dans la cavité gastrique. D'après la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (2), 70 à 80 % des ulcères sont dus à la bactérie *H. pylori*. L'infection à cette bactérie est présente dans 85 % des cas d'ulcère gastrique et dans 95 % des cas d'ulcère duodénal.

L'infection à *H. pylori* peut être à l'origine d'une réaction inflammatoire chronique de la muqueuse épithéliale (gastrite) fragilisant la paroi et d'une hypersécrétion acide, ces deux phénomènes favorisant l'apparition d'ulcères. Le plus souvent, la gastrite chronique, entraînée

par l'infection à *H. pylori*, reste asymptomatique tout au long de la vie du patient (80% des personnes infectées ne développeraient pas de symptôme de l'infection). Elle peut être symptomatique à la phase initiale de gastrite aiguë, laquelle passe cependant inaperçue dans la majorité des cas. Sa chronicité peut donner lieu à différentes pathologies selon sa topographie et selon le niveau de sécrétion acide :

- en cas de gastrite purement antrale avec sécrétion acide élevée, elle peut être associée à un ulcère duodénal (UD) ;
- en cas de pangastrite avec sécrétion acide normale ou abaissée, elle peut favoriser un ulcère gastrique (UG)
- l'infection à *H. pylori* est aussi un facteur de risque de l'adénocarcinome gastrique et du lymphome MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) (6, 7) , mettant en jeu alors le pronostic vital(8)

Il existe plusieurs méthodes de diagnostic de l'infection à *H. pylori*:

- une fibroscopie de l'estomac avec biopsie ;
- un test de diagnostic rapide de l'uréase, produite spécifiquement par *H. pylori* ;
- ou lorsque la fibroscopie n'est pas nécessaire, une recherche d'antigènes d'*H. pylori* (dans les selles, par prise de sang).

► Epidémiologie

Chez l'adulte : en France, l'incidence des ulcères gastroduodénaux a beaucoup régressé ces dernières décennies, notamment grâce au recul de l'infection à *H. pylori*. Selon la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie(2), on dénombre environ 90 000 cas par an, soit 0,2% de la population adulte, les femmes étant aussi concernées que les hommes, et dont environ 20 000 sont atteints de complications. Néanmoins, 15% à 30% de la population française reste infectée par *H. pylori*, et parmi ceux-ci, 10% développeront un ulcère et 1% un cancer de l'estomac(9). L'Ulcère duodénal est plus fréquent que l'ulcère gastrique avant 55 ans.

Chez l'enfant : le pourcentage d'infection varie de 5 à 10% chez l'enfant selon l'âge en France (cf. avis de réévaluation de 2009). L'infection est rare avant 4 ans.

► Prise en charge des ulcères gastro-duodénaux

Le diagnostic de l'ulcère gastroduodénal est évoqué sur la base de l'interrogatoire du patient et de l'examen médical. Il doit être confirmé par une endoscopie digestive haute afin de visualiser l'ulcère gastroduodénal et de réaliser une biopsie pour vérifier la présence d'*H. pylori* et le différencier d'un cancer ulcériforme en cas d'ulcère gastrique.

Tous les patients atteints d'ulcère gastro-duodénal doivent être traités. Outre la suppression des symptômes, l'objectif du traitement est la cicatrisation de l'ulcère puis la prévention des récurrences. Le traitement diffère selon la mise en évidence ou non d'une infection de la muqueuse à *H. pylori* :

- en l'absence d'infection par *H. pylori*, la prise en charge repose sur la réduction de la sécrétion acide de l'estomac au moyen de médicaments antisécrétoires pendant plusieurs semaines tels que les IPP. Le taux de cicatrisation à 1 mois est de l'ordre de 90 à 95 % avec ces médicaments. Un traitement d'entretien par IPP en cas de persistance de la cause à l'origine de l'ulcère doit être discuté ensuite.
- en cas d'infection par *H. pylori*, un traitement médicamenteux associant IPP et une antibiothérapie est nécessaire pour éradiquer *H. pylori*. En cas d'éradication de *H. pylori*, le risque de récurrence est quasiment inexistant. Ce traitement a montré son efficacité pour éviter les récurrences et prévenir la survenue de complications. La HAS

rappelle dans la recommandation 2017 « *Traitement de l'infection par H. pylori chez l'adulte* » que la résistance bactérienne aux antibiotiques implique d'adapter les pratiques thérapeutiques(10).

05.1.3 Lésions digestives hautes induites par les AINS, y compris les ulcères gastro-duodénaux

L'aspirine et les AINS, très fréquemment utilisés dans le traitement des pathologies inflammatoires et dans la prise en charge de la douleur, aiguë ou chronique, peuvent être à l'origine d'effets indésirables gastro-intestinaux. Souvent asymptomatiques, les lésions de la muqueuse peuvent se manifester par des douleurs épigastriques atypiques, éventuellement un syndrome ulcéreux, voire une perforation gastrique ou une hémorragie gastro-intestinale. Le risque d'ulcère est ainsi multiplié par 3 à 4 sous AINS. Les patients « à risque » d'ulcères sont ceux ayant un antécédent personnel d'ulcère gastro-duodéal, âgés de plus de 65 ans et ceux infectés par *H. pylori* (2).

► Epidémiologie

Entre 15% et 40% des patients traités par AINS peuvent avoir un ulcère ; près d'un tiers des ulcères compliqués sont attribuables à la prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose d'après la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (2).

► Prise en charge

Le traitement repose sur l'arrêt des médicaments gastrototoxiques (AINS, aspirine) si possible et sur la réduction de la sécrétion acide de l'estomac au moyen de médicaments antisécrétoires tels que les IPP.

En synthèse, les maladies ulcéreuses (ulcère duodéal, ulcère gastrique, infection à *H. pylori*, lésions gastroduodénales induites par les AINS) sont des pathologies fréquentes pouvant affecter la qualité de vie des patients et entraîner des complications engageant le pronostic vital. Leur prise en charge repose sur l'utilisation d'IPP et d'antibiotiques en cas d'infection par *H. pylori*.

05.1.4 Syndrome de ZOLLINGER-ELLISON (2,11,12)

► Gravité de la maladie

Le syndrome de Zollinger-Ellison est une tumeur du duodénum et du pancréas (gastrinome) bénigne ou maligne pouvant causer une sécrétion excessive d'acide gastrique (liée à l'hypersécrétion de gastrine par la tumeur). Il s'agit d'une forme grave de la maladie ulcéreuse. L'affection se caractérise par des ulcères digestifs classiquement multiples et récidivants et/ou une oesophagite. Il existe des risques de complications. Les manifestations les plus fréquentes sont une douleur abdominale, des brûlures d'estomac et une diarrhée. Les autres signes incluent des nausées, des vomissements, une malabsorption et une perte de poids.

En l'absence de métastases hépatiques du gastrinome (65% à 75% des cas) le pronostic est favorable, de l'ordre de 90% à 100% de survie à 10 ans. La survie à 10 ans s'effondre entre 20% et 40% en cas de métastases hépatiques.

Le diagnostic est suspecté à partir du tableau clinique associant ulcère gastrique et/ou duodéal récidivant, souvent multiples et survenant dans des sites inhabituels et d'une diarrhée chronique avec stéatorrhée. Pour confirmer le diagnostic, des tests biologiques sont réalisés (dosage de la gastrinémie et de la sécrétion acide gastrique). L'imagerie permet la mise en évidence du gastrinome. De manière générale, le syndrome de Zollinger-Ellison est diagnostiqué dans la 5ème décennie.

► Epidémiologie

Il s'agit d'une maladie rare. L'incidence annuelle du syndrome de Zollinger-Ellison est d'environ 1 à 2 cas pour 1 000 000 d'après Orphanet (2009). La prévalence du syndrome est estimée en France à 1 à 9 cas pour 100 000. La maladie affecte légèrement plus les femmes avec un ratio de 1,3 femmes pour 1 homme et les personnes de plus de 50 ans.

► Prise en charge

L'hypersécrétion acide gastrique doit être contrôlée de manière constante et durable. Les IPP constituent le traitement de choix. La prise en charge comprend aussi le traitement de la tumeur, 60 à 90 % étant de nature maligne.

Le syndrome de Zollinger-Ellison est une maladie rare mais grave, conduisant à un impact marqué sur la qualité de vie. En cas de tumeur maligne, le pronostic vital du patient est engagé. Son traitement repose sur la prise en charge des symptômes, principalement par l'administration d'IPP, et par le traitement de la tumeur.

05.2 Reflux gastro-oesophagien (RGO) (13-17)

05.2.1 RGO sans oesophagite et manifestations exyta-digestives prédominantes ou isolées d'un RGO

► Gravité

A l'état normal, plusieurs mécanismes permettant d'éviter le reflux :

- un système musculaire lisse : le sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) ;
- un système musculaire strié constitué par les piliers du diaphragme entourant l'orifice hiatal, avec un rôle important de la portion intra abdominale de l'œsophage, l'angulation naturelle entre l'œsophage et l'estomac (angle de His) participant également à cette continence.

Le RGO est dû à une défaillance des mécanismes anti-reflux naturels. Bien que sa physiopathologie soit multifactorielle, une défaillance de la partie inférieure de l'œsophage, au niveau du muscle du diaphragme et du sphincter inférieur de l'œsophage, l'explique dans près de 80% des cas, le principal mécanisme étant constitué par des relaxations transitoires inappropriées du SIO.

Le RGO est une maladie chronique due à la remontée passive d'une partie du contenu gastrique, qui passe la jonction gastro-œsophagienne (cardia) et remonte le long de l'œsophage, parfois jusqu'à la bouche. Le plus souvent, les remontées acides avec des symptômes survenant après les repas n'entraînent pas de complications lorsqu'elles sont brèves et occasionnelles. De même, chez un nourrisson, des régurgitations sont très fréquentes et généralement sans danger pour sa santé.

Le reflux est un phénomène physiologique, et le RGO est considéré comme pathologique si les remontées acides sont importantes, prolongées et/ou fréquentes, provoquant des symptômes altérant la qualité de vie des patients ou des lésions de la muqueuse œsophagienne.

Le RGO peut être favorisé par l'obésité ou une surcharge pondérale au niveau abdominal et une hernie hiatale. La grossesse, des médicaments (par exemple : progestérone, dérivés nitrés, inhibiteurs calciques, certains antiasthmatiques ...) pourraient provoquer ou aggraver un RGO. Le tabac et l'alcool sont également des facteurs prédisposants discutés.

Deux symptômes sont très évocateurs du RGO :

- les brûlures rétro-sternales ascendantes : pyrosis (sensations de brûlure dans le thorax) survenant en post-prandial ou dans certaines positions comme penché en avant ou allongé ;
- les régurgitations acides et/ou alimentaires jusque dans la gorge.

Des douleurs épigastriques existent chez ¼ des sujets ayant un RGO. D'autres symptômes sont plus atypiques : toux chronique, douleurs thoraciques évoquant un angor, douleurs épigastriques (aigreurs d'estomac) sans pyrosis, manifestations ORL (laryngites/pharyngites, douleurs et sensation de corps étranger (globus) dans la gorge.

Chez le nourrisson, certains signes peuvent indiquer l'existence d'un RGO pathologique comme des pleurs persistants au cours des repas, des refus répétés de la tétée, un ralentissement de la croissance ou des affections respiratoires récidivantes. Chez l'adulte, un amaigrissement, une gêne en avalant les médicaments, des vomissements répétés, la présence de sang dans les régurgitations malgré un traitement médicamenteux constituent aussi des signes alarmants.

Non traité, le RGO peut donc entraîner une dégradation de la qualité de vie et des complications parfois révélatrice de l'existence d'un RGO chronique : œsophagite érosive, anémie ferriprive en rapport avec des hémorragies digestives, et plus rarement sténose peptique, endobrachyœophage (œsophage de Barrett) favorisant un adénocarcinome du bas œsophage. Une altération significative de la qualité de vie a été rapportée chez les patients atteints de RGO (troubles du sommeil et de l'alimentation, des activités de la vie quotidienne) (18, 19).

► Epidémiologie

Chez l'adulte :

- selon une enquête en population générale, en France et en 2006, 7,8% des sujets avaient un RGO (défini par l'existence d'un pyrosis et/ou de régurgitations acides au moins une fois par semaine). Une autre enquête, datant de 2006, auprès de médecins généralistes, indiquaient que 10% des patients avaient un RGO (les symptômes étaient au moins hebdomadaires chez 73%). Les données épidémiologiques sur le RGO doivent être prises avec précaution car les estimations reposent sur la présence d'un ou deux signes évocateurs de RGO : pyrosis et/ou régurgitation. La prévalence du RGO définie comme la présence de pyrosis, dépend du seuil de fréquence retenu des épisodes (13, 20). La prévalence du RGO augmente avec l'âge (16, 21).
- Selon la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie(14), 10 % de la population a des symptômes de RGO, 5 à 10 % des adultes de façon quotidienne ; 30 à 40 % des sujets se plaignent occasionnellement de pyrosis et/ou de régurgitations.

Chez l'enfant (<18 ans) :

- peu de données épidémiologiques sont disponibles chez l'enfant.
- selon une étude observationnelle transversale (22) faite en France en 2008 (404 médecins généralistes et 180 pédiatres), la prévalence serait de l'ordre de 10 % pour les symptômes de RGO avec des symptômes présents au moins une fois par semaine chez environ 95% d'entre eux. La fréquence du RGO serait de 32 % chez le nourrisson de moins de 1 an, 8 % chez l'enfant de 1 à 11 ans et 11 % chez l'adolescent. Le symptôme le plus fréquent était les régurgitations chez le nourrisson et le pyrosis chez l'enfant plus de 12 ans.

► Prise en charge

- Diagnostic : chez les patients de moins de 50 ans, en l'absence de signe de gravité, l'interrogatoire peut permettre le diagnostic. Sinon, une endoscopie œso-gastro-

duodénale est recommandée. Le recours à la pH-métrie œsophagienne est utilisé par exemple en cas d'endoscopie normale et présence de symptômes atypiques.

- Le traitement, à visée symptomatique (soulagement des symptômes du RGO), vise à améliorer la qualité de vie des patients en réduisant la fréquence des reflux et à éviter la survenue de complications. Chez l'enfant, le maintien de la croissance staturo-pondérale doit être obtenu.

Chez l'adulte :

- des mesures hygiéno-diététiques peuvent soulager chez certains patients :
 - réduction pondérale, éviction du tabac,
 - surélévation de la tête du lit, limitation des efforts physiques et de la position allongée juste après un repas, ...
 - limitation de certains aliments notamment le soir : plats très épicés, repas riche en graisses et copieux, des boissons alcoolisées, agrumes, boissons gazeuses, ...).
- un traitement médicamenteux à base d'antiacide à la demande peut soulager les symptômes. Seul un médicament inhibant la sécrétion acide gastrique (IPP) est efficace pour soulager les symptômes et cicatriser les lésions de la muqueuse œsophagienne, y compris chez les femmes enceintes.

Chez le nourrisson :

- les régurgitations très fréquentes ne nécessitent pas habituellement d'investigations diagnostiques ni de traitement médicamenteux.
- Un ralentissement du débit du biberon, l'adaptation du rythme des repas et le maintien de l'enfant en position verticale après la tétée peuvent être efficaces. Un lait avec épaississant pourrait être utile.
- Dans les autres cas, un antisécrétoire acide est prescrit comme chez l'adulte.

05.2.2 RGO avec oesophagite (14)

► Gravité de la maladie

L'œsophagite par reflux est définie par l'existence d'une inflammation liée à une perte de substance de la muqueuse œsophagienne (complications du reflux) correspondant endoscopiquement à des érosions ou des ulcérations siégeant dans la partie inférieure de l'œsophage, les lésions étant maximales juste au-dessus de la jonction muqueuse œsogastrique.

Les complications possibles d'une œsophagite sévère par reflux sont un rétrécissement du diamètre de l'œsophage (sténose peptique). Ces complications surviennent chez environ 10 % des patients ayant une œsophagite (23).

► Epidémiologie

D'après les recommandations de l'AFSSAPS sur les antisécrétoires gastriques chez l'adulte de 2007, la fréquence de l'œsophagite dans la population était de l'ordre de 2 à 5 %. Elle concernait 20 à 40 % des sujets ayant un pyrosis au moins hebdomadaire, l'œsophagite étant non sévère dans plus de 90 % des cas.

► Prise en charge

Seule une endoscopie permet de poser le diagnostic d'œsophagite par reflux et de repérer les lésions (œsophage de Barrett, œsophagite peptique)(14).

Les objectifs du traitement sont d'obtenir la cicatrisation des lésions en cas d'œsophagite sévère pour éviter les complications et prévenir les récives et de soulager les symptômes du patient et donc améliorer sa qualité de vie. Le traitement médical repose sur la réduction de la

sécrétion acide de l'estomac avec les médicaments antisécrétoires comme les IPP. Une cicatrisation à 1 mois est obtenue dans plus de 90 % des cas. La prise en charge au long cours est fonction de l'évolution ultérieure : traitement continu par IPP en cas d'œsophagite sévère initiale, d'œsophage de Barrett, ou de récurrence symptomatique rapide et invalidante après arrêt des IPP, traitement intermittent par antiacides, surnageants, anti-H2 ou IPP en cas de récurrence épisodique de la symptomatologie. Le traitement chirurgical ne doit s'envisager qu'en cas d'œsophagite réfractaire ou de symptômes gênants persistants comme des régurgitations fréquentes. Un bilan pré-opératoire précis est nécessaire avec pH-métrie +/- manométrie œsophagienne.

Les symptômes du RGO sont habituellement sans gravité. Un RGO peut dégrader la qualité de vie et parfois entraîner des complications graves. Sa prise en charge repose sur des mesures hygiéno-diététiques, la prise d'antiacides à la demande, et un traitement par antisécrétoire gastrique peut se justifier, notamment en cas d'œsophagite.

06 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES CLINIQUES D'EFFICACITE

Les données ont été analysées indication par indication, chez l'adulte et chez l'enfant, molécule par molécule puis pour la classe des IPP.

06.1 Ulcères gastro-duodénaux (UGD)

06.1.1 UGD chez l'adulte

06.1.1.1 *Ulcère gastro-duodénaux associé à une infection à HELICOBACTER PYLORI*

- Rappel des conclusions de l'avis de réévaluation de 2009

« 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 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. »

- Nouvelles données cliniques

Seules les études évaluant un IPP avec un protocole conforme à la recommandation HAS (cf. rubrique stratégie thérapeutique) de 2019 ont été retenues.

Données présentées par les laboratoires : une méta-analyse a été retenue et est décrite ci-après.

Ulcère duodénaux chez l'adulte : méta-analyse de Zhang et al., 2018 (24)

La méta-analyse de Zhang et al. a comparé l'efficacité et les effets indésirables de différents IPP (ésoméprazole 20 mg/j, oméprazole 20 mg/j, pantoprazole 40 mg/j, lansoprazole 30 mg/j, rabéprazole 20 mg/j [et ilaprazole 10 mg/j, IPP non commercialisé en France]) à celles de deux anti-H2 (ranitidine 300 mg/j et famotidine 40 mg/j) et à celles du placebo dans le traitement de **l'ulcère duodénaux chez l'adulte sans traitement éventuel d'éradication de *H. pylori***. La méta-analyse a inclus 62 études cliniques randomisées (N= 10 339). Une comparaison indirecte ajustée a été faite (méta-analyse en réseau, NMA) utilisant un modèle bayésien à effets aléatoires.

Le taux de guérison à 4 semaines (critère principal de jugement) sous IPP a été plus élevé que sous anti-H2 ; **aucune différence d'efficacité entre les IPP évalués n'a été mise en évidence**. On notera que de nombreuses études cliniques sont d'origine chinoise et que certains ont une faible qualité méthodologique selon les auteurs. De plus, la méta-analyse a inclus des patients non testés à *H. pylori* (ou dont les résultats des tests n'étaient pas disponibles).

La transposabilité de l'étude à la pratique française n'est pas assurée, la recherche de *H. pylori* et son éradication devant être systématiques.

Trois études fournies par les laboratoires n'ont pas été retenues pour les raisons suivantes :

- la trithérapie évaluée n'est pas recommandée en France.
- étude observationnelle, non comparative
- étude de recherche de dose

- étude de non-infériorité sans marge de non-infériorité
cf. annexe 2.

Données cliniques issues de la recherche bibliographique : une méta-analyse a été identifiée, elle est décrite ci-après.

Ulcère duodéal : comparaison des IPP entre eux : méta-analyse de Hu et al., 2017(25)

Une méta-analyse en réseau faite à partir d'études contrôlées randomisées (ECR) publiées jusqu'à mai 2016 a combiné les données issues de comparaisons directe et indirecte pour comparer l'efficacité de différents IPP en termes de taux de guérison et d'effets indésirables chez des patients atteints d'ulcère duodéal. **L'existence d'une infection à *H pylori* a été prise en compte.**

Les critères de sélection des études à inclure dans la méta-analyse ont été les suivants :

- ECR comparant des IPP avec d'autres schémas thérapeutiques incluant le même IPP à des doses différentes dans le traitement des ulcères duodéaux chez l'adulte ;
- ulcères duodéaux diagnostiqués par endoscopie gastro-intestinale supérieure;
- patients n'ayant pas reçu de médicaments gastrotoxiques (corticostéroïdes, aspirine, AINS) ;
- durée des études de 4 semaines;
- cicatrisation des ulcères évaluée par endoscopie après 4 semaines de traitement ;
- disponibilité des résultats selon une analyse en intention de traiter.

La méta-analyse en réseau a été faite en utilisant l'estimation Bayésienne selon la méthode de Monte Carlo par Chaîne de Markov. La méta-analyse par paires a été réalisée pour comparer les taux de guérison à 4 semaines de différents IPP à différentes doses, à l'aide du modèle d'effets aléatoires. L'hétérogénéité a été testée à l'aide du test I^2 (score I^2 de 50% indiquant une hétérogénéité plus que modérée).

Résultats :

- Un total de 24 ECR (21 étaient des études à deux groupes et 3 étaient des études à trois groupes, avec 51 groupes au total) ayant inclus un total de 6 188 patients ont été pris en compte. Seulement 4 ECR ont rapporté le taux de guérison de l'ulcère duodéal chez les patients infectés par *H. pylori*.
- Toutes les études étaient de haute qualité (score JADAD de 5).
- Pour l'analyse du réseau, 9 schémas ont été analysés, dont Ome 20 mg/j, Ome 40 mg/j, Lansoprazole 15 mg/j, Lansoprazole 30 mg/j, Lansoprazole 60 mg/j, Pantoprazole 40 mg/j, Rabéprazole 20 mg/j, Ilaprazole 10 mg/j et anti-H2.

Taux de guérison de l'ulcère duodéal à 4 semaines :

- Par rapport à un anti-H2 :
 - o Pantoprazole 40 mg/j a été plus efficace qu'un anti-H2 (RR = 2,96; IC95% [1,78 ; 5,14]).
 - o Lansoprazole 30 mg/j a été plus efficace qu'un anti-H2 (RR = 2,04, IC 95% [1,13 ; 3,53]).
- Comparaison des IPP entre eux : pas de différence entre les différents IPP à différentes doses, sauf pour les comparaisons suivantes (sachant que la posologie recommandée selon l'AMM est de 30 mg/j pour le lansoprazole) :
 - pantoprazole 40 mg/j (posologie hors AMM) versus lansoprazole 15 mg/j (RR = 3,57; IC95% [1,36 ; 10,31])
 - lansoprazole 30 mg/j versus lansoprazole 15 mg/j (RR = 2,45, IC 95% [1,01 ; 6,14]).
 - résultats des méta-analyses par paires :
 - pantoprazole 40 mg/j (posologie hors AMM) et lansoprazole 30 mg/j sont plus efficaces qu'un anti-H2.

- pas de différence mise en évidence par rapport à oméprazole 20 mg/j.
- Méta-analyses par paires pour le pourcentage de guérison à 4 semaines en cas d'infection à *Helicobacter pylori* : trois ECR ont rapporté le pourcentage de guérison après 4 semaines, mais le schéma thérapeutique mis en œuvre n'est pas celui actuellement préconisé (avec antibiothérapie) : résultats non présentés.

Effets indésirables : pas de différence mise en évidence entre les différents IPP.

Les résultats de cette méta-analyse en réseau ont suggéré qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité ou d'effets indésirables entre les IPP disponibles en France et aux posologies de l'AMM dans le traitement de l'ulcère duodénal avec infection à *H. pylori*.

06.1.1.2 Ulcère gastro-duodénal sans infection à *HELICOBACTER PYLORI*

➤ Rappel des conclusions de l'avis de réévaluation de 2009

« 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. »

➤ Nouvelles données cliniques

Données présentées par les laboratoires : aucune

Données cliniques issues de la recherche bibliographique : une méta-analyse a été identifiée, elle est décrite ci-après.

Méta analyse de Scally *et al.*, 2018 (26)

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer les effets des IPP, des analogues des prostaglandines et des anti-H2 dans le traitement de l'ulcère gastro-duodénal en développement, des saignements digestifs, et pour la mortalité globale en effectuant des méta-analyses de données tabulaires de toutes les études contrôlées randomisées (ECR). Une recherche dans les bases de données MEDLINE et Embase pour la période du 1er janvier 1950 au 31 décembre 2015

Résultats :

La méta-analyse a pris en compte des comparaisons entre un médicament gastroprotecteur et un comparateur contrôle dans 849 études (142 485 participants) : 580 études de prévention (110 626 participants), 233 études visant la guérison (24 033 participants) et 36 études le traitement des saignements gastro-intestinal supérieur aigu (7 826 participants). Une comparaison d'un médicament gastroprotecteur avec un autre a été faite dans 345 études (64 905 participants), dont 160 études de prévention (32 959 participants), 167 études évaluant la cicatrisation de l'ulcère (28 306 participants) et 18 études le traitement des saignements gastro-intestinaux aigus supérieurs (3 640 participants). Le nombre médian de patients dans chaque étude était de 78 (IQR 44,0 ; 210,5) et la durée médiane de 1,4 mois.

Aucune différence entre les IPP n'a été mise en évidence. L'interprétation des résultats doit tenir compte de plusieurs limites discutés par les auteurs ; notamment la non prise en compte du statut des patients vis-à-vis d'une infection à *H. pylori* (beaucoup des ECR étant antérieurs à la découverte du rôle de cet agent pathogène).

06.1.1.3 Prévention et traitement des lésions digestives hautes induites par les AINS

➤ Rappel des conclusions de l'avis de réévaluation de 2009
« 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. »

➤ Nouvelles données
Depuis la précédente évaluation, aucune étude n'a été présentée par les laboratoires et la recherche bibliographique n'a pas permis d'identifier de données cliniques pertinentes dans cette situation clinique.

06.1.1.4 Prévention et traitement des HEMORRAGIES digestives hautes D'ORIGINE ULCEREUSE

Pour rappel, INEXIUM, solution injectable ou pour perfusion, est le seul IPP qui a une AMM chez l'adulte dans la prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique gastrique ou duodénal.

Données présentées par les laboratoires : une méta-analyse non retenue car posologie hors AMM.

Données cliniques issues de la recherche bibliographique : une méta-analyse a été identifiée, elle est décrite ci-après.

Hémorragie due à un ulcère gastroduodénal : revue Cochrane des études ayant comparé différents schémas posologiques selon la dose (27)

L'objectif de cette revue Cochrane était d'évaluer l'efficacité de différentes posologies d'IPP dans la prise en charge des hémorragies aiguës dues à un ulcère gastroduodénal confirmées par endoscopie en utilisant les preuves issues d'études cliniques comparatifs et randomisés. Les critères évalués ont été la mortalité, la récurrence hémorragique, le recours à une intervention chirurgicale ou à un nouveau traitement hémostatique endoscopique, la durée de l'hospitalisation, les besoins transfusionnels et les événements indésirables. La recherche a été faite jusqu'en septembre 2010.

Résultats :

- 22 ECR ont été inclus ; le risque de biais était élevé dans 17 cas et peu clair dans 5.
L'analyse principale comprenait 13 études (1 716 patients) comparant des schémas posologiques « élevés » (dose cumulative sur 72 heures > 600 mg d'IPP intraveineux) à d'autres doses ; il n'y avait aucune hétérogénéité significative pour aucun résultat clinique. Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas suffisamment de preuves pour conclure à la supériorité, à la non-infériorité ou à l'équivalence entre un traitement par IPP à forte dose et à des doses plus faibles dans les saignements ulcéreux gastroduodénaux.

06.1.1.5 Syndrome de ZOLLINGER-ELLISON

➤ Rappel des conclusions de l'avis de réévaluation de 2009
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.

➤ Nouvelles données
Depuis la précédente évaluation, aucune étude n'a été présentée par les laboratoires et la recherche bibliographique n'a pas permis d'identifier de données cliniques pertinentes dans cette situation clinique.

06.1.2 UGD chez l'enfant

Non évalué lors de la réévaluation de 2009.

Depuis la précédente évaluation, aucune étude n'a été présentée par les laboratoires et la recherche bibliographique n'a pas permis d'identifier de données cliniques pertinentes dans cette situation clinique.

06.2 Reflux gastro-oesophagien (RGO) associé ou non à une oesophagite

06.2.1 RGO chez l'adulte

Tous les IPP disponibles ont une AMM chez l'adulte pour le traitement à court et à long terme du reflux avec ou sans œsophagite. L'intitulé des indications diffère souvent entre les substances actives en raison de procédures d'AMM différentes selon les produits (certains ont été enregistrés selon une procédure nationale, d'autres l'ont été dans le cadre d'une procédure européenne de reconnaissance mutuelle, qui impose un intitulé commun à tous les pays européens).

06.2.1.1 RGO sans oesophagite

- Rappel des conclusions de l'avis de réévaluation de 2009

« 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 à long terme : trois modalités thérapeutiques sont à distinguer : le traitement continu, le traitement intermittent et le traitement à la demande. Il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les différents IPP sur le soulagement des symptômes. »

- Nouvelles données cliniques :

Données présentées par les laboratoires :

Les laboratoires ont fourni 5 études cliniques publiées entre 2012 et 2018 qui ne peuvent être prises en compte car hors AMM ou leur méthodologie observationnelle non comparative ne permettant pas d'apprécier la quantité d'effet des IPP dans cette situation clinique, cf. annexe 2.

Données issues de la recherche bibliographique : une revue systématique et méta-analyse a été identifiée, elle est décrite ci-après.

RGO sans oesophagite : comparaison des IPP entre eux : méta-analyse de Chen et al., 2016 (28)

L'objectif était de comparer l'efficacité et les effets indésirables de différents IPP entre eux et à différentes doses dans le traitement des patients atteints de reflux gastro-oesophagien non érosif (NERD) par le biais d'une méta-analyse en réseau à partir des études contrôlées et randomisées publiées entre 1997 et 2011. La plupart des ECR ont été menées en Europe et aux États-Unis. Quinze études ayant inclus 6 309 patients ont été prises en compte, répartis comme suit (en caractère gras, posologie conforme à l'AMM en France) :

- 315 patients (1 étude) ont reçu dextlansoprazole 30 mg et 315 (1 essai) dextlansoprazole 60 mg (pas d'AMM en France pour cet IPP) ;
- **555 (4 études) oméprazole 10 mg et 555 (4 études) oméprazole 20 mg ;**
- **276 (1 essai) lansoprazole 15 mg et 277 (1 essai) lansoprazole à 30 mg ;**
- **782 (5 études) ésoméprazole 20 mg et 523 (3 études) ésoméprazole 40 mg,**

- 93 (1 essai) rabéprazole 5 mg, **445 (3 études) rabéprazole 10 mg** et 197 (2 études) rabéprazole 20 mg ;
- 1 929 (15 études) un placebo.

Résultats :

- La durée du suivi a varié de 1 mois à 6 mois. Le taux positif de tests *Helicobacter pylori* a varié de 13,4% à 52,7%. Seul un petit nombre d'études a décrit de manière adéquate la génération des séquences aléatoires (37,5%) et la dissimulation des allocations (31,25%). Six études sur 15 ont un faible risque de biais pour la réalisation de l'étude à l'aveugle et 7 études sur 15 un faible risque de biais pour l'évaluation des résultats.
- Toutes les interventions (sauf rabéprazole à 5 mg, posologie hors AMM) ont augmenté le taux de soulagement symptomatique en comparaison au placebo.

Résultats des comparaisons entre IPP : le groupe oméprazole 20 mg (dose recommandée en cas de réponse insuffisante selon l'AMM) a été associé à une proportion plus élevée de soulagement symptomatique que le groupe oméprazole 10 mg (OR = 1,89, IC95% [1,34 ; 2,67], p = 0,0005) [et que le groupe rabéprazole 5 mg, posologie hors AMM). Proportion d'événements indésirables : pas de différence mise en évidence entre les IPP.

Parce que la majorité des études incluses avaient un risque de biais élevé, aucune analyse de sensibilité n'a été faite. Pour tester la robustesse des résultats, une méta-régression sur l'âge moyen, le pourcentage d'hommes et la durée du suivi a été faite. Les résultats n'ont pas montré d'effet de ces facteurs sur les résultats des méta-analyses de réseau. **Au total, aucune différence entre les IPP n'a été mise en évidence.**

06.2.1.2 RGO avec oesophagite

- Rappel des conclusions de l'avis de réévaluation de 2009

« La dose d'ésoméprazole recommandée pour traiter l'oesophagite 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 oesophagite, 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.

Prévention des récurrences de RGO avec oesophagite : 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. »

- Nouvelles données cliniques

Etudes fournies par les laboratoires

Le laboratoire a fourni 3 revues systématiques et méta-analyses présentées ci-après.

Adulte : RGO : Méta-analyse de Zhang *et al.*, 2017 (29)

Cette méta-analyse en réseau a pris en compte 98 études cliniques (comparatives, randomisées ; N = 45 964 dont 5 037 patients ayant reçu un placebo) ayant comparé l'efficacité et la tolérance de différentes posologies recommandées de 5 IPP ou de 4 anti-H2 par rapport au placebo dans le traitement du RGO de l'adulte.

Les IPP évalués ont été : ésoméprazole (20 mg/j ou 40 mg/j ; 19 études) ou lansoprazole (15 mg/j ou 30 mg/j ou 60 mg/j ; 8 études) ou oméprazole (10 mg/j ou 20 mg/j ou 40 mg/j ; 25

études) ou pantoprazole (10-20 mg/j ou 40 mg/j ou 80 mg/j ; 14 études) ou rabéprazole (5-10 mg/j ou 40-50 mg/j ; 9 études).

Les anti-H2 évalués ont été : cimétidine (200-400 mg/j ou 600-800 mg/j ou 1600 mg/j ; 3 études) ou famotidine (20 mg/j ou 40 mg/j ou 80 mg/j ; 2 études) ou nizatidine (150 mg/j ou 300 mg/j ; 2 études) ou ranitidine (\leq 300 mg/j ou 600 mg/j ; 15 études).

Les critères d'efficacité évalués ont été la cicatrisation endoscopique de l'œsophagite (50 études, N = 22 669) et le soulagement des symptômes de l'œsophagite (69 études, N = 41 373).

Une comparaison indirecte ajustée (méta-analyse en réseau avec une approche Bayésienne a été utilisée). Des analyses de sensibilité ont été faites.

Résultats :

- cicatrisation de l'œsophage :

- o les IPP ont été plus efficaces que les anti-H2, avec une efficacité supérieure des fortes doses par rapport aux doses plus faibles pour un même médicament. Un « classement » des différents médicaments basé sur le SUCRA (surface under the cumulative ranking curve) a suggéré que l'ésoméprazole 40 mg/j serait le médicament le plus actif (92,2%) suivi par rabéprazole 40–50 mg/j (posologie hors AMM ; 89,2%), oméprazole 40 mg/j (posologie hors AMM ; 87,3%), pantoprazole 80 mg/j (posologie hors AMM ; 86,7%) et famotidine 80 mg/j (posologie hors AMM ; 36,9%)
- o Ce résultat d'efficacité n'a pas été modifié après divers ajustements portant sur : l'âge, la gravité de l'atteinte à l'endoscopie, l'année de publication, le parrainage de l'industrie pharmaceutique, l'analyse en intention de traiter (ITT) ou par protocole (PP), le taux de retrait, le fait que l'étude soit en simple aveugle et sans aveugle, l'origine de l'étude en Chine, les groupes d'étude sans événement, un nœud du réseau de comparaison d'incohérence pris en compte.

- soulagement des symptômes :

- o l'efficacité de tous les médicaments a été meilleure que celle du placebo ; le « classement » des médicaments basé sur le SUCRA a suggéré que l'oméprazole 40 mg/j (**posologie hors AMM**) serait le plus actif (95,2%) suivi par lansoprazole 60 mg/j (posologie hors AMM 92,3%), pantoprazole 80 mg/j (posologie hors AMM ; 88,1%) puis famotidine 80 mg/j (posologie hors AMM ; 36,5%).

Traitement de l'œsophagite érosive (EE) : méta-analyse de Li et al., 2017(30)

Cette revue systématique avec méta-analyse en réseau avait pour objectif de comparer directement ou indirectement l'efficacité et l'acceptabilité de différents IPP disponibles aux USA dans le traitement de l'œsophagite érosive (EE). Pour être incluses, les études devaient être contrôlées, randomisées, et devaient comparer des IPP autorisés par la FDA, soit entre eux, soit avec un placebo, sur une durée d'au moins 4 semaines de traitement continu et jusqu'à 8 semaines. Les patients inclus devaient avoir au moins 18 ans et avoir une œsophagite érosive diagnostiquée par endoscopie. Les études portant sur des patients avec une sténose œsophagienne ou un œsophage de Barrett n'ont pas été retenues.

Les IPP évalués ont été : dexlansoprazole 60 mg (non commercialisé en France), ésoméprazole 40 mg, ésoméprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg, lansoprazole 30 mg, rabéprazole 20 mg et oméprazole 20 mg. Une comparaison directe ajustée (méta-analyse en réseau) entre ces IPP a été faite. Les odds ratio (OR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%) ont été calculés pour l'ensemble des comparaisons évaluées, une valeur $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Le critère de jugement principal a été la proportion de patients avec une œsophagite érosive guérie, définie comme une ré-épithélialisation complète de l'ensemble des zones touchées, confirmée par un spécialiste lors d'une endoscopie après 4 et 8 semaines de traitement. Le critère de jugement secondaire a été la proportion de patients avec une résolution complète

des brûlures d'estomac constatée par l'investigateur ou dans un journal tenu par le patient après 4 semaines de traitement. L'acceptabilité du traitement a été définie comme la proportion de patients ayant arrêté l'étude pendant le traitement pour quelque raison que ce soit.

Résultats :

Un total de 25 études comparatives, randomisées versus placebo ont été retenues. Parmi les 25 088 patients inclus dans les études, 60% étaient des hommes et la moyenne d'âge était de 48,6 ans. Parmi ces 25 088 patients, 20 441 ont été inclus dans l'analyse du taux de guérison confirmé par endoscopie à la semaine 4 et 24 625 à la semaine 8 (critère de jugement principal) ; 14 375 patients dans l'analyse du taux de guérison des brûlures d'estomac à la semaine 4 (critère secondaire). Dans l'ensemble des études incluses, les données avaient été analysées en intention de traiter (ITT).

- Résultats pour le taux de guérison de l'oesophagite confirmé par endoscopie (critère de jugement principal) :
 - o tous les traitements étudiés ont été plus efficaces que le placebo à 4 et à 8 semaines.

 - o Pour les comparaisons inter-traitements :
 - o **seul l'ésoméprazole 40 mg a permis d'obtenir de meilleurs taux de guérison que les autres IPP :**
 - en comparaison à l'oméprazole 20 mg à 4 semaines [OR = 1,46, IC95%(1,24 ; 1,71)] et à 8 semaines [OR=1,58, IC95%(1,29 ; 1,92)].
 - en comparaison au lansoprazole 30 mg à 4 semaines [OR = 1,30, IC95%(1,10 ; 1,53)] et à 8 semaines [OR=1,37, IC95%(1,13 ; 1,67)].
 - en comparaison au rabéprazole 20 mg à 4 semaines ([OR = 1,30 IC95%(1,10 ; 1,53)]) et à 8 semaines ([OR = 1,37, IC95%(1,13 ; 1,67)]).
 - en comparaison au pantoprazole 40 mg à 4 semaines ([OR = 1,46 IC95%(1,24 ; 1,71)]) mais pas à 8 semaines.
 - o Pas de différence significative entre les autres IPP mise en évidence.

- Résultats pour le taux de guérison des brûlures épigastriques :
 - o aucune comparaison vs placebo n'était disponible.
 - o comparaisons inter-traitements : seul l'ésoméprazole 40 mg a été plus efficace que oméprazole 20 mg (OR = 1,29, IC95% [1,07 ; 1,56]) et que le lansoprazole 30 mg (OR = 1,29, IC95% [1,03 ; 1,62]).
 - o Pas de différence significative entre les autres IPP mise en évidence.

- Cette méta-analyse a suggéré que l'ésoméprazole 40 mg était plus efficace que l'oméprazole 20 mg et le lansoprazole 30 mg pour obtenir la cicatrisation endoscopique après 4 et 8 semaines de traitement. Cependant, ce résultat doit être interprété en sachant que :
 - o la gravité de la maladie à l'inclusion a été une source d'hétérogénéité entre les études, la taille de l'effet en termes de guérison endoscopique diminuant avec l'augmentation de la gravité. Aucune analyse de sensibilité n'a pu être faite.
 - o Ces données d'efficacité ne permettent pas d'évaluer l'efficacité préventive au-delà de 4 à 8 semaines de traitement.
 - o La posologie de 40 mg d'ésoméprazole évaluée était une double dose qui est ici comparée à des doses simples des autres IPP.
 - o L'acceptabilité du traitement a été définie comme la proportion de patients ayant arrêté l'étude pendant le traitement pour quelque raison que ce soit. Aucune différence n'a été mise en évidence entre le lansoprazole 30 mg, le placebo et les autres IPP évalués

Adulte : RGO : Méta-analyse de Teng et al., 2015 (31)

Cette méta-analyse a pris en compte 15 études cliniques (N total = 2 598 patients) randomisés ayant comparé l'efficacité et les effets indésirables de l'ésoméprazole à ceux de l'oméprazole à des doses pharmacologiquement équivalentes dans le traitement du RGO (7 études dont 6 publiées avant 2009, avec confirmation endoscopique du diagnostic dans 6 études) et de l'éradication de l'infection à *H. pylori* (8 études publiées avant 2009) chez des adultes (≥ 18 ans). Dans le RGO, l'ésoméprazole (20 mg/j ou 40 mg/j) était comparé à l'oméprazole (20 mg/j). Pour l'éradication de *H. pylori*, plusieurs trithérapies étaient possibles.

Résultats :

- A la posologie de 20 mg/j et après 4 semaines, aucune différence n'a été mise en évidence entre oméprazole et ésoméprazole pour la cicatrisation de la muqueuse œsophagienne et pour l'éradication de *H. pylori*.
- Après 8 semaines, la cicatrisation de l'œsophage a été plus fréquente sous ésoméprazole 40 mg/j (RR = 1,07 ; IC95% [1,02 ; 1,12], NNT = 17) et sous ésoméprazole 20 mg/j (RR = 1,04 ; IC95% [1,01 ; 1,08], NNT = 30) que sous oméprazole 20 mg.

La différence d'effet a été néanmoins sans pertinence clinique comme souligné par les auteurs.

Etudes issues de la recherche documentaire : Trois revues systématiques et méta-analyses ont été identifiées :

RGO : efficacité d'une posologie doublée de différents IPP : méta-analyse de Zhang et al., 2017(32)

Cette méta-analyse avait pour objectif de déterminer si le fait de doubler la dose d'un IPP (2/j) améliore son efficacité dans le traitement du RGO après un traitement d'une durée de 1 à 12 semaines. Les ECR ont été recherchées (bases de données PubMed, Cochrane Library, Scopus, EMBASE, Ovid, EBSCO et Web of Science) sur la période 1998 à mai 2016. Les principaux critères évalués ont été le soulagement des symptômes et la cicatrisation de la muqueuse œsophagienne aux semaines 4 et 8. Le recours à un modèle à effet fixe ou à effet aléatoire (pour tenir compte de l'hétérogénéité des études) a été utilisée pour calculer le RR et l'IC à 95%.

Résultats :

- Sept ECR ont été retenues ; les IPP évalués ont été les suivants : ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole et rabéprazole.
 - o A la semaine 4, aucune différence n'a été observée pour le soulagement des pyrosis ($p = 0,27$), le maintien du soulagement des symptômes ($p = 0,05$) et la réponse endoscopique ($p = 0,22$).
 - o A la semaine 8, le pourcentage de cicatrisation œsophagienne a été plus élevé dans le groupe IPP double dose ($p = 0,01$) que dans le groupe IPP à dose unique.

Les résultats ne permettent pas de tirer de conclusion solide : l'analyse ne permet pas de comparer entre eux les différents IPP (absence de comparaison ajustée), le nombre d'études pris en compte pour effectuer la méta-analyse pour chaque IPP est trop faible (N=2). La durée du traitement a varié d'une étude à l'autre. Pour 2 des 7 études retenues, la méthode de randomisation et la réalisation de l'étude en aveugle ne sont pas garanties.

RGO: comparaison ésoméprazole vs oméprazole : méta-analyse de Qi et al., 2015(33)

Cette revue systématique et méta-analyse avait pour objectif de comparer l'efficacité et les effets indésirables de l'ésoméprazole et à ceux de l'oméprazole chez des patients adultes atteints de reflux gastro-œsophagien (RGO). La recherche bibliographique a été faite dans les

bases de données PubMed, EMBASE, la bibliothèque Cochrane et la base des études cliniques ClinicalTrials.gov avec comme date limite le 28 février 2015.

Résultats :

Dix études (8 articles) ont été prises en compte (N = 10 286 patients) et un modèle à effets aléatoires a été utilisé (qui permet de passer outre le problème d'hétérogénéité mises en évidence par le test du I^2 entre les études). Le taux de guérison endoscopique a été rapporté chez 6 338 sur 7 541 patients dans 6 études, le soulagement des symptômes (évaluation subjective) a été rapporté chez 5 231 sur 8 261 patients dans 7 études et la tolérance au médicament a été évaluée chez seulement 387 sur 7 641 patients dans 7 études.

La qualité méthodologique globale a été jugée élevée.

Selon cette méta-analyse ;

- résultats pour la guérison endoscopique :
 - o différence d'efficacité en faveur de l'ésoméprazole par rapport à l'oméprazole (RR = **1,06**, IC95% [**1,01**, 1,10], $I^2 = 72\%$, $p = 0,01$) (toutes posologie) sachant que la guérison endoscopique a été plus fréquente uniquement pour ésoméprazole 40 mg par rapport à l'oméprazole 20 mg (RR = **1,07**, IC95% [**1,004**, 1,14], $I^2 = 78\%$, $p = 0,04$), mais pas pour ésoméprazole 20 mg par rapport à l'oméprazole 20 mg (RR = 1,04, IC95% [**0,999** ; **1,07**], $I^2 = 0\%$, $p = 0,05$, NS).
- résultats pour le soulagement des symptômes : pas de différence entre les deux IPP :
 - o ésoméprazole versus oméprazole : RR = 1,05, IC95% [**0,99** ; **1,11**], $I^2 = 63\%$, **p = 0,14**, NS (toutes posologies)
 - o ésoméprazole 40 mg versus oméprazole 20 mg : RR = 1,07, IC95% [**0,99**, **1,16**], $I^2 = 67\%$, $p = 0,09$, NS.
 - o **ésoméprazole 20 mg versus oméprazole 20 mg : RR = 1,04, IC95% [0,98 ; 1,10], $I^2 = 0\%$, p = 0,21, NS**
 - o Sauf pour la comparaison ésoméprazole 20 mg versus oméprazole 40 mg : RR = 0,68, IC95% [0,47 ; 0,97], $I^2 =$ non applicable, $p = 0,03$.
- tolérance : pas de différences mises en évidence entre les deux IPP.

Une différence d'efficacité sur la guérison endoscopique a donc été observée uniquement pour la dose forte de 40 mg/j d'ésoméprazole en comparaison à 20 mg/j d'oméprazole. Mais cette différence est sans pertinence clinique (RR = **1,07**, IC95% [**1,004**, 1,14], $p = 0,04$). A dose équivalente, aucune différence entre les deux IPP n'a été observée. Le soulagement des symptômes, basée sur l'évaluation des patients, n'a pas globalement différé entre ésoméprazole et oméprazole. L'interprétation des résultats doit être faite en tenant compte de plusieurs limites méthodologiques soulignées par les auteurs dont notamment l'existence de données manquantes. De plus, les funnel plots ne sont pas sensibles pour détecter un biais de publication lorsque le nombre d'études est faible. **La durée de traitement n'a pas été prise en compte ce qui rend la comparaison impossible entre les posologies (dose x durée) des deux IPP. L'intérêt de la dose de 40 mg d'ésoméprazole est discutable au vu de ces résultats.**

RGO : comparaison rabéprazole vs oméprazole : méta-analyse de Xia *et al.*, 2013 (34)

Cette méta-analyse a été faite à partir d'études contrôlées et randomisées (ECR) ayant comparé l'efficacité du rabéprazole 20 mg à celle de l'oméprazole 20 mg une fois par jour chez des patients atteints de reflux gastro-œsophagien érosif (RGO). La recherche bibliographique a été faite dans les bases de données Medline, Embase et le registre central Cochrane des études contrôlées jusqu'en décembre 2012. Les études éligibles devaient avoir inclus des patients adultes atteints de RGO érosif et avoir rapporté des données en termes de cicatrisation endoscopique de la muqueuse œsophagienne et de soulagement des

symptômes. L'effet du rabéprazole par rapport à l'oméprazole a été quantifié à l'aide d'une estimation de la valeur du risque relatif (RR).

Résultats: six études cliniques (ECR) ayant inclus un total de 1 895 patients ont été prises en compte. Toutes ont été publiées avant 2009.

- Cicatrisation endoscopique (critère principal d'évaluation de la méta-analyse ; évalué dans 6 RTC ayant inclus 1 895 patients) : aucune différence mise en évidence entre rabéprazole 20 mg et oméprazole 20 mg (pour une durée de traitement maximum de 8 semaines).
- Pyrosis : la proportion de patients soulagés a différencié entre les deux traitements en faveur du rabéprazole (RR = 1,133; IC95% [1,028 ; 1,249], p = 0,012). Cette différence est sans pertinence clinique ; une hétérogénéité entre les études a été mise en évidence ($I^2 = 72.9\%$, p = 0,011).
- Les événements/effets indésirables n'ont pas différencié entre les deux groupes (8 semaines de traitement maximum).

Ces données n'ont pas montré de différence entre les deux IPP pour la cicatrisation endoscopique de la muqueuse œsophagienne pour un traitement d'une durée maximum de 8 semaines. Ces données ne permettent pas d'affirmer que le rabéprazole 20 mg/j est plus efficace que l'oméprazole 20 mg/j pour soulager les brûlures d'estomac du RGO non plus. Le rabéprazole et l'oméprazole ont été tous deux efficaces dans ces études.

06.2.1.3 Manifestations extra-digestives prédominantes ou isolées du RGO

- Rappel des conclusions de l'avis de réévaluation de 2009

« Les recommandations de l'Afssaps de 2007 ont conclu de la manière suivante : « Il n'y a pas de preuve de l'efficacité des antisécrotoires 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. »

- Nouvelles données cliniques

Depuis la précédente évaluation, aucune étude n'a été présentée par les laboratoires et la recherche bibliographique n'a pas permis d'identifier de données cliniques pertinentes dans cette situation clinique.

06.2.1.4 Syndrome de ZOLLINGER-ELLISON

- Rappel des conclusions de l'avis de réévaluation de 2009

« 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. »

- Nouvelles données cliniques

Depuis la précédente évaluation, aucune étude n'a été présentée par les laboratoires et la recherche bibliographique n'a pas permis d'identifier de données cliniques pertinentes dans cette situation clinique.

06.2.2 RGO chez l'enfant

06.2.2.1 RGO sans oesophagite

Non évalué lors de la réévaluation de 2009.

Les laboratoires n'ont présenté aucune étude.

La recherche documentaire a permis d'identifier et de retenir 3 revues systématiques et/ou méta-analyses et 1 étude clinique décrites ci-après.

Qualité des critères de jugement utilisés dans les études cliniques dans le RGO chez l'enfant : revue systématique de Singendonk *et al.*, 2017 (35)

Cette publication récente a comparé la définition et le(s) critère(s) de jugement de l'efficacité des interventions médicales évaluées dans des ECR de langue anglaise pour le traitement du RGO du nourrisson et de l'enfant. Les études ont été recherchées dans les bases de données Cochrane, Embase, Medline et Pubmed.

Résultats :

- Sur un total de 2 410 articles identifiés, 46 articles ont été retenus. Parmi eux :
 - o Vingt-six (57%) avaient défini le reflux en utilisant 25 définitions différentes ; le RGO avait été défini dans 21 études (46%), toutes utilisant une définition unique.
 - o 87 critères d'évaluation pour les études sur le reflux et 61 critères différents pour les études dans le RGO ont été rapportés.
 - o Seulement 16 études (35%) étaient de bonne qualité méthodologique.
 - o **Les auteurs ont conclu à l'existence d'incohérence et d'hétérogénéité pour la définition du RGO chez l'enfant et pour le choix des critères de succès des traitements évalués.**

Revue systématique des études sur les médicaments antisécrétoires utilisés dans le traitement du RGO de l'enfant, Mattos *et al.*, 2017(36)

Cette revue systématique avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et les effets indésirables des IPP et des anti-H2 dans le traitement du RGO chez l'enfant à travers une revue systématique réalisée à l'aide des bases de données MEDLINE, EMBASE et Cochrane Central Register of Controlled Trials. La recherche, limitée aux études publiées en anglais, portugais ou espagnol, s'est focalisée sur les études contrôlées randomisées (ECR). Les études publiées uniquement sous forme de résumés, les études évaluant uniquement les résultats non cliniques des interventions et les études comparant exclusivement différentes doses du même médicament n'ont pas été incluses. Les IPP évalués ont été : oméprazole, ésoméprazole, lansoprazole, lansoprazole, rabéprazole ; les anti-H2 évalués : cimétidine, famotidine, nizatidine, ranitidine.

Résultats :

Après avoir analysé 735 références, 23 études (N = 1 598 patients randomisés) ont été incluses dans la revue systématique :

- aucune de ces études n'a comparé entre eux deux IPP.
- selon les auteurs et en se basant sur les données de 8 études, un IPP ou un anti-H2 semble efficace pour lutter contre les manifestations typiques du RGO. Mais la durée des études a varié de 2 à 12 semaines et ces antisécrétoires n'ont pas tous l'AMM pour être utilisés en pédiatrie (ce qui pose la question de la pertinence de la posologie évaluée).
- dans une seule étude, l'oméprazole a été plus efficace que la ranitidine pour le traitement des manifestations symptomatiques du RGO.
- il n'y a pas eu d'avantage à combiner un IPP et un anti-H2 ou à prescrire un traitement d'entretien à long terme.
- l'intérêt clinique des IPP ou des anti-H2 pour traiter les manifestations non spécifiques attribuées au RGO chez les nourrissons (< 1 an), tels que l'irritabilité, les pleurs, les vomissements, les régurgitations, les apnées, une bradycardie ou un étouffement, n'a pas été établi dans 10 études.
- chez les enfants les plus âgés, les données n'ont pas été probantes et ont été conformes à celles tirées d'une précédente revue systématique (Tighe *et al.*).

Une importante hétérogénéité clinique et méthodologique entre les études incluses dans cette revue systématique a empêché la réalisation d'une méta-analyse. Une limitation importante

de la revue systématique est liée à la mauvaise qualité des études cliniques disponibles. De nombreuses études ne décrivaient pas clairement la génération des séquences aléatoires et la dissimulation d'allocation (randomisation et aveugle non assurés). De plus, la plupart des études ont été analysées en per protocole, et non en intention de traiter.

Les auteurs ont conclu que les preuves disponibles ont suggéré que les IPP seraient efficaces contre les symptômes du RGO de l'enfant ; ils ont recommandé que d'autres études bien conçues soient conduites, en particulier des études randomisées comparant directement IPP, anti-H2 et placebo, avec des échantillons plus grands.

Revue Cochrane des traitements du RGO de l'enfant (37)

L'objectif de cette revue systématique Cochrane était de fournir une analyse des interventions pharmacologiques actuellement disponibles et utilisées dans le traitement des enfants ayant un reflux par régurgitations. La recherche des études publiées pertinentes a été faite notamment dans les bases de données du registre Cochrane des études contrôlées (CENTRAL), MEDLINE et EMBASE de 1966 à 2014, le service centralisé d'information pour la médecine complémentaire (CISCOM), l'Institut d'Information scientifique (ISI) Science Citation Index (sur BIDS — UK General Science Index) et ISI Web of Science. Les études en cours ont aussi été recherchées dans le méta-registre des études contrôlées (mRCT). Aucune restriction linguistique n'a été appliquée. La recherche s'est focalisée sur les études comparatives randomisées (ECR) ayant inclus des enfants (de la naissance à 16 ans). Une analyse en sous-groupes a été faite selon l'âge (enfants jusqu'à 12 mois et enfants âgés de 12 mois à 16 ans) et pour les enfants atteints de troubles neurologiques. Les ECR ont été évaluées de manière critique avec une évaluation du risque de biais.

Principaux résultats :

- Un total de 24 études (1 201 enfants) ont retenues. Pour les IPP : il y a 4 ECR retenues pour l'oméprazole (Moore 2003, PfeGerkorn 2006, Cucchiara 1993), 3 pour le lansoprazole (Orenstein 2008, Borrelli 2002, Gunesekaran 2003), 2 pour l'ésoméprazole (Omari 2007, Tolia 2010b dont une analyse post-hoc ; Tolia 2010), 4 pour le pantoprazole (Tsou 2006, Baker 2010, Kierkus 2011, Tolia 2006)..Du fait de nombreuses et importantes limites méthodologiques (soutien des sociétés pharmaceutiques à la préparation des manuscrits, absence de résultats pour les critères de jugement habituels, populations étudiées hétérogènes et existence de variations dans la conception des études), la méta-analyse individuelle des médicaments n'a pas été réalisable.
- **Des preuves de qualité jugée modérée provenant d'études individuelles ont suggéré que les IPP peuvent réduire les symptômes du RGO chez les enfants avec œsophagite érosive confirmée. Il n'a pas été possible de démontrer la supériorité d'un IPP sur un autre.**
- Les anti-H2 ont semblé être efficaces dans le traitement des enfants atteints de RGO.
- Les preuves sont insuffisantes pour permettre l'évaluation de l'efficacité des médicaments prokinétiques (dont la dompéridone).
- Chez les jeunes enfants, le plus grand ECR a concerné 80 enfants âgés de 1 à 18 mois atteints de RGO : aucune amélioration des symptômes et du pH sur 24 heures (mesurée par sonde) n'a été observée, mais une amélioration des symptômes et de l'indice de reflux a été notée dans le sous-groupe dompéridone + comagaldrox (MAALOX).
- Chez les nouveau-nés, les preuves ont été encore plus faibles : un ECR chez 26 nouveau-nés traités par dompéridone sur 24 heures a montré que bien que la fréquence du reflux ait été significativement augmentée, la durée du reflux a été significativement améliorée. Des preuves modérées ont suggéré que Gaviscon améliorerait les symptômes chez les nourrissons, y compris ceux ayant un reflux fonctionnel, toutefois de nouvelles études sont nécessaires pour mieux l'évaluer.
- Aucun ECR ayant évalué les traitements pharmacologiques chez les enfants atteints de troubles neurologiques n'a été identifié.

- Aucun effet indésirable grave n'a été signalé.

Les données cliniques évaluant l'efficacité et les effets indésirables des médicaments utilisés dans le reflux œsophagien de l'enfant et du nourrisson sont donc très limitées :

- Chez l'enfant : des données cliniques de niveau de preuve modérée sont en faveur de l'utilisation des IPP (et des anti-H2). Aucune comparaison entre IPP, anti-H2 ou entre ces deux classes n'a pu être faite.
- Chez le nourrisson : le reflux par régurgitations est fréquent et il y a peu de corrélation établie entre les symptômes et les résultats endoscopiques et de pH. Des données cliniques limitées ont suggéré une amélioration des symptômes sous IPP, mais l'hétérogénéité des résultats et la mauvaise conception des études altèrent l'interprétation des résultats, notamment pour les études contrôlées versus placebo. Les ECR concernant l'oméprazole et le lansoprazole chez les nourrissons atteints de RGO fonctionnel ont montré un bénéfice variable pouvant s'expliquer par des critères d'inclusion différents.
- **Les auteurs ont recommandé que de nouvelles études, comparatives et randomisées et utilisant des critères d'efficacité mieux définies et utilisées systématiquement dans ces études, soient réalisées à l'avenir.**

Revue des données cliniques ayant évalué les IPP dans le traitement du RGO chez l'enfant, Van der Pol et al., 2011(38)

- Il s'agit d'une revue systématique visant à évaluer l'efficacité et les effets indésirables des IPP chez les nourrissons et les enfants (< 18 ans) atteints de RGO avec ou sans oesophagite.
- La recherche des données (PubMed, Embase et la base de données Cochrane des revues systématiques) a concerné les études contrôlées randomisées (ECR, les études croisées et les revues systématiques). Les critères évalués ont été : réduction des symptômes de RGO, modification du nombre d'épisodes de reflux acide, pH gastrique, aberrations histologiques, satisfaction des patients, événements indésirables. La mesure des résultats d'efficacité était le « succès du traitement » tel que déterminé par les auteurs des études. Dans les études incluses, l'IPP a été comparé à un placebo, à aucun traitement ou à un traitement alternatif. Les études ayant incluses des enfants asthmatiques, ayant une déficience mentale, atteints de fibrose kystique, d'oesophagite à éosinophiles, les enfants ayant subi une intervention chirurgicale et ceux ayant déjà utilisés une autre thérapie en plus des IPP (tels que l'antagoniste des récepteurs de l'histamine H2, les antiacides et/ou un médicament prokinétique) n'ont pas été incluses dans cette l'analyse.

Résultats :

La stratégie de recherche a généré 814 titres et résumés, dont seulement 15 études répondant aux critères de sélection. Après avoir récupéré les articles en texte intégral, 3 études n'ont été incluses du fait de l'absence de groupe de contrôle ou faute d'évaluation des critères retenus pour juger de l'efficacité. Parmi les études incluses, 10 étaient des ECR et 2 des études croisées. Au total, les données ont concerné 895 enfants (0-17 ans) issus d'ECR menées en Europe, Australie et Amérique du Nord. Leurs principales limites méthodologiques ont été des données manquantes (N=8), l'absence d'analyse en intention de traiter (N=5) ou de procédure d'aveugle de l'évaluateur (N=5). Du fait de l'hétérogénéité entre les études, aucune méta-analyse n'a été faite.

Résultats d'efficacité des IPP :

- Chez des nourrissons (34 semaines d'âge à 12 mois) : 5 études contrôlées contre placebo pour lesquelles les auteurs ont décrit l'efficacité et/ou l'innocuité d'un IPP (lansoprazole, oméprazole et pantoprazole) ont été disponibles :
 - l'oméprazole n'a pas différencié du placebo pour réduire les symptômes du RGO dans 2 études. Par rapport au placebo, le lansoprazole et le pantoprazole ont été efficaces dans 2 études pour réduire les symptômes

du RGO, mais la démonstration de non- infériorité n'a pas été faite entre ces deux IPP.

- dans une étude, l'oméprazole a davantage diminué l'irritabilité au fil du temps et l'acidité gastrique selon la surveillance du pH en comparaison au placebo.
- Chez des enfants (6 ans à 13,4 ans) : 5 ECR ont rapporté l'effet d'un IPP (ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole) dont 2 étaient des études de recherche de dose, les 3 autres études ont comparé un IPP à un groupe contrôle (ranitidine ou alginates) :
 - toutes les études ont montré que les IPP étaient par rapport aux groupes de contrôle pour la réduction des symptômes de RGO.
 - les auteurs de 2 études ont rapporté des résultats indiquant que les IPP étaient plus efficaces pour réduire l'acidité gastrique qu'un alginate ou la ranitidine, mais sans que cette différence ait un effet sur la muqueuse œsophagienne à l'endoscopie.
- Chez les adolescents (12 à 17 ans) : seules 2 études de recherche de doses pour l'ésoméprazole et le pantoprazole ont été retrouvées

Au total, comme souligné par les auteurs, sur la base de ces données, les IPP n'ont pas montré leur efficacité pour réduire les symptômes du RGO chez les nourrissons. Les études contrôlées versus placebo font défaut chez les enfants plus âgés. Bien que les IPP semblent être bien tolérés lors d'une utilisation à court terme, les données manquent pour évaluer de leur profil de tolérance à long terme.

Etudes cliniques :

Traitement du RGO chez le nourrisson par ésoméprazole : étude de Winter et al., 2015 (39)

Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et les effets indésirables de l'ésoméprazole chez les nourrissons âgés de 1 à 11 mois atteints de RGO. Il s'agit d'une étude contrôlée versus placebo, randomisée en groupe parallèle, double aveugle et multicentrique. Les nourrissons inclus ont d'abord tous reçus des doses d'ésoméprazole ajustées en fonction du poids (2,5 à 10 mg) une fois par jour pendant 2 semaines. Puis, ceux ayant eu une amélioration des symptômes ont été randomisés pour recevoir ésoméprazole (doses ajustées au poids [2,5–10 mg]) ou un placebo 4 semaines supplémentaires. Le critère principal de jugement a été le délai d'arrêt en raison d'une aggravation des symptômes sur la base d'évaluations globales faites par le parent (ou tuteur de l'enfant) et le médecin.

Résultats :

- Sur 98 nourrissons inclus, 81 (82,7%) ont eu une amélioration des symptômes selon l'évaluation globale du médecin (PGA) au cours de la phase ouverte sous ésoméprazole ; 80/81 ont débuté la phase comparative.
- Au cours de la phase comparative, le pourcentage d'abandon en raison d'une aggravation des symptômes a été de 48,8% (20/41) chez les nourrissons du groupe placebo et de 38,5% (15/39) chez ceux du groupe ésoméprazole (hasard ratio HR = 0,69, p <0,28). Selon une analyse post-hoc, le délai d'arrêt du traitement a été plus long dans le groupe ésoméprazole que dans le groupe placebo (HR = 0,24 ; p = 0,01) uniquement dans le sous-groupe des nourrissons atteints de RGO symptomatique.
- L'ésoméprazole a été bien toléré.
- **En conclusion, le taux d'abandon en raison d'une aggravation des symptômes n'a pas différé entre les nourrissons recevant l'ésoméprazole et ceux recevant un placebo. Les auteurs ont suggéré de revoir les critères diagnostiques pour identifier**

les nourrissons atteints de RGO susceptibles de bénéficier d'un traitement par antisécrétoire acide.

06.2.2.2 RGO avec oesophagite

Non évalué lors de la réévaluation de 2009.

Depuis la précédente évaluation, aucune étude n'a été présentée par les laboratoires et la recherche bibliographique n'a pas permis d'identifier de données cliniques pertinentes dans cette situation clinique.

06.2.2.3 Manifestations extra-digestives prédominantes ou isolées du RGO

Non évalué lors de la réévaluation de 2009.

Depuis la précédente évaluation, aucune étude n'a été présentée par les laboratoires et la recherche bibliographique n'a pas permis d'identifier de données cliniques pertinentes dans cette situation clinique.

06.2.3 Lésions induites par les antiagrégants plaquettaires et/ou anticoagulants

Bien qu'il s'agisse d'utilisation hors AMM, plusieurs études récentes ont été fournies par les laboratoires ou ont été identifiées lors de la recherche bibliographique faite par la HAS. Par ailleurs des recommandations cliniques envisagent également cette association.

Etudes fournies par les laboratoires : une étude clinique et une méta-analyse.

Effet préventif du pantoprazole sur les manifestations gastroduodénales chez des patients recevant le rivaroxaban et/ou l'aspirine : étude de Moayyedi et al., 2019 (40)

Les antiplaquettaires et les anticoagulants sont associés à une augmentation des saignements digestifs hauts. Cette étude comparative et randomisée (ECR) avait pour objectif d'évaluer si un traitement par IPP (pantoprazole) pouvait réduire ce risque. Il s'agit d'un plan d'étude factoriel (2 fois trois groupes) ; l'étude, en double aveugle, a inclus un total de 17 598 patients ayant une maladie stable cardiovasculaire ou des artères périphériques. Les participants ont été randomisés comme suit : pantoprazole 40 mg/j (N = 8 791) ou placebo (N = 8 807), et :

- rivaroxaban 2,5 mg x2/j + 100 mg/j d'aspirine (en une seule prise),
- ou rivaroxaban 5 mg x2/jour
- ou aspirine 100 mg/j.

Le critère principal de jugement a été le délai jusqu'à apparition de l'un des événements gastro-intestinaux suivants (critère composite) : saignement, saignement gastro-intestinal d'une lésion gastroduodénale ou d'origine inconnue, saignement occulte, ulcère gastroduodénal symptomatique ou avec au moins 5 érosions, obstruction ou perforation gastro-intestinale.

Résultats :

- La moyenne d'âge des patients a été de 67,6 ans, la majorité étant des hommes (78 %) et 23 % des fumeurs.
- **Seulement 5 % des patients consommaient des AINS et 2,6 % des patients avaient des antécédents d'ulcères gastro-duodénal (usage hors AMM du pantoprazole donc chez la grande majorité des patients).**
- **La partie rivaroxaban de l'étude a été interrompue par le comité de surveillance après une analyse intermédiaire programmée en raison d'une efficacité très supérieure des groupes rivaroxaban mais la partie pantoprazole a été poursuivie jusqu'au terme prévu avec une durée moyenne de suivi de 3,02 (± 0,80) ans.**
- Aucune différence en termes de délai jusqu'à apparition du 1er événement gastro-intestinal n'a été observée entre les deux groupes (pantoprazole vs placebo). Un événement gastro-intestinal est survenu chez 102/8 791 patients (1,2 %) dans le groupe pantoprazole et chez 116/8 807 patients (1,3 %) dans le groupe placebo, soit un Hazard Ratio (HR) = 0,88, IC95% [0,67 ; 1,15].

- Le pantoprazole a davantage réduit que le placebo les saignements des lésions gastroduodénales (risque relatif, RR = 0,52, IC95% [0,28 ; 0,94], p = 0,03) ; cette réduction a été un peu plus grande selon une autre définition, **post-hoc**, des saignements (rapport de risque, 0,45, IC95% [0,27 ; 0,74]), bien que le NNT (nombre moyen nécessaire de patients à traiter pour éviter, en moyenne, un saignement) reste élevé (NNT = 982, IC95% [609 ; 2 528]).

Dans cette étude contrôlée contre placebo, l'utilisation systématique du pantoprazole (un IPP) chez les patients recevant un anticoagulant (rivaroxaban) à faible dose et/ou de l'aspirine pour la prévention des événements cardiovasculaires n'a donc pas réduit significativement les événements indésirables des voies gastro-intestinales supérieures.

Les auteurs ont estimé que l'utilisation systématique d'un IPP n'est donc pas justifiée chez les patients débutant un traitement par anticoagulant à faible dose et/ou par aspirine dans le but de réduire les manifestations digestives hautes liées à ces traitements. Le traitement par pantoprazole pourrait réduire la fréquence de survenue des ulcérations, y compris celles entraînant un saignement.

Prévention des hémorragies sous antiagrégants plaquettaires (AAP) : méta-analyse de Yi *et al.*, 2017(41)

Cette méta-analyse a évalué l'effet préventif de la prise d'IPP ou d'anti-H2 sur la survenue de saignements gastro-duodénaux liés à la prise de deux antiagrégants antiplaquettaires (aspirine + clopidogrel) sans prise concomitante d'un AINS au long cours (**hors AMM**).

La méta-analyse a pris en compte 12 études, 8 seulement étant comparatives et randomisées (N=3 301). Les IPP ont davantage diminué l'incidence des saignements que les anti-H2, mais avec une différence de pertinence clinique discutable (RR=0,16, IC95% [0,03 ; 0,70]).

Etudes issues de la recherche documentaire : 2 revues systématiques et méta-analyses et une étude observationnelle ont été identifiées et sont décrites ci-après.

Méta-analyse d'études contrôlées randomisées comparant les effets de l'association IPP + double agrégation plaquettaire (DAPT) à la DAPT, Khan *et al.*, 2018 (42)

L'intervention coronarienne percutanée primaire (ICP) est un traitement standard chez les patients atteints de syndrome coronaire aigu. Des études ont suggéré que les IPP pourraient atténuer les effets antiplaquettaires des inhibiteurs du P2Y12 (clopidogrel, ticagrelor, or prasugrel) avec des résultats cardiovasculaires défavorables associés. Une recherche bibliographique des études contrôlées, randomisées ayant évalués l'effet de l'association IPP + double thérapie antiplaquettaire (DAPT) chez des patients adultes atteints de maladie coronarienne prise en charge par ICP a été faite jusqu'à la date du 8/11/2017. Les critères d'évaluation ont été :

- les saignements gastro-intestinaux supérieurs manifestes et occultes,
- les érosions et les ulcères gastriques survenue après la PCI.
- les événements thromboemboliques post-PCI (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et besoin de revascularisation),
- les décès de cause cardiovasculaire et les décès de toutes causes
- et l'incidence de l'angor post-PCI.

Résultats :

- Cinq études ayant inclus 6 239 patients (3 113 sous IPP + DAPT et 3 126 avec seulement DAPT) ont été prises en compte au maximum pour effectuer la méta-analyse pour chacun des critères.
- L'incidence des saignements gastro-intestinaux (GI) sous IPP + DAPT a été plus faible que DAPT [22 contre 66, odds ratio (OR) = 0,37, IC95% [0,23 ; 0,61], p ≤ 0,0001, pour N= 5 études : I² = 0%]. Il en est de même pour les ulcères gastro-intestinaux et érosions

gastro-intestinales (7 contre 18, OR = 0,39, IC95% [0,16 ; 0,94], p = 0,04, N = 2 études : I² = 0%).

Par ailleurs, les méta-analyses ont suggéré que :

- l'incidence de l'angor instable post-PCI chez les patients recevant IPP + une DAPT a été plus faible que chez ceux recevant seulement une DAPT (46 vs 67, OR = 0,67, IC95% [0,45 ; 0,99], p = 0,05, I² = 0%).
- il n'y a pas de différence entre les deux groupes pour la survenue des autres événements évalués (infarctus du myocarde, AVC, décès de cause cardiovasculaire), décès de toute cause.

Au total, selon cette méta-analyse, les IPP administrés en même temps qu'une DAPT comprenant un inhibiteur de P2Y12 auraient un effet protecteur sur les événements gastro-intestinaux ; aucun effet délétère sur les événements cardiovasculaires n'a été observé par ailleurs.

Néanmoins, ces résultats doivent être interprétés en notant notamment que le nombre d'études prises en compte pour chacune des méta-analyses effectuées est faible. Les auteurs ont indiqué que le consensus des experts américains (American College of Cardiology Foundation, American College of Gastroentérologie et American Heart Association) ont recommandé en 2016 que la prescription des IPP soit réservés aux seuls patients à risque élevé de saignement gastro-intestinal. Les facteurs de risque identifiés sont l'existence d'un antécédent de saignement gastro-intestinal, un ulcère gastro-duodéal, un âge avancé, la prise concomitante d'anticoagulants oraux, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'aspirine et de corticostéroïdes.

Les auteurs ont conclu qu'un ECR avec des effectifs plus importants et avec des délais de suivi prolongés étaient nécessaires pour confirmer l'effet des IPP sur la réduction de l'angine de poitrine post-PCI.

Prévention par les IPP des ulcères GD chez les patients sous aspirine à faible dose : méta-analyse de Mo et al., 2015 (43)

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer l'effet des IPP pour prévenir les ulcères gastroduodénaux et les hémorragies associés à la prise d'aspirine à faible dose (AFD), hors AMM.

La recherche bibliographique a été faite dans les bases de données MEDLINE, EMBASE et le registre des études contrôlées Cochrane jusqu'à décembre 2013. Ont été pris en compte les études contrôlées randomisées (ECR) ayant évalué l'effet des IPP sur la réduction des événements gastro-intestinaux indésirables (hémorragie, ulcère, perforation ou obstruction) chez les patients sous AFD. Les effets préventifs des IPP ont été comparés à ceux d'un groupe contrôle [prenant un placebo, un médicament cytoprotecteur ou un antagoniste des récepteurs H2 (H2RA)].

Résultats :

- L'évaluation a concerné 10 ECR (publiés en anglais) ayant inclus un total de 8 780 patients : parmi eux, 5 ECR ont comparé un IPP au placebo, deux un IPP au gefarnate (non commercialisé en France) et 3 un IPP à la famotidine. Tous les patients inclus étaient considérés comme à risque élevé de saignements.
- Parmi les 10 ECR :
 - o 4 ont inclus des patients avec un ulcère ou un antécédent d'ulcère gastro-duodéal, 3 des patients sans infection à *H. pylori* (patients négatifs ou patients dont l'infection avait été éradiquée) ;
 - o 4 ECR ont inclus des patients avec un syndrome coronaire aigu recevant deux antiplaquettaires
 - o une endoscopie digestive a été faite avant et après traitement dans 4 ECR, et uniquement après le traitement dans 4 autres ECR ;

- l'analyse finale a tenu compte de l'existence ou non d'une infection par *H. pylori* dans 4 ECR.
- Les IPP évalués ont été ésomeprazole, pantoprazole, oméprazole, rabéprazole et lansoprazole à des doses variant de 10 à 40 mg/j. Le nombre de patients dans le groupe IPP a varié de 62 à 1 876 et la durée de suivi de 4 à 52 semaines.
- Les médicaments utilisés dans le groupe contrôle ont été un placebo, un agent cytoprotecteur (gefarnate 100 mg/j, pas d'AMM en France) ou un anti-H2 (famotidine 20 à 80 mg/j).
- La méta-analyse a montré que les IPP diminuaient le risque des ulcères gastro-intestinaux associés à la prise d'aspirine à faible dose (OR = 0,16; IC95% [0,12 ; 0,23]) et des saignements (OR = 0,27; IC 95% [0,16 ; 0,43]) par rapport au groupe contrôle.
- Pour les patients recevant deux antiplaquettaires plaquettaires (aspirine à faible dose + clopidogrel), les IPP ont prévenu les saignements gastro-intestinaux (OR = 0,36; IC à 95% [0,15 ; 0,87]) sans augmenter le risque des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACE) (OR = 1,00; IC à 95%: 0,76-1,31).
- Les IPP ont été supérieurs à la famotidine dans la prévention des ulcères gastro-intestinaux associés à la LDA (OR = 0,12, IC95% [0,02 ; 0,65]) et des saignements (OR = 0,32; IC95% [0,13 ; 0,79]).
- L'examen des « funnel plots » (« graphiques en entonnoir » en français) révèlent l'existence d'un biais de publication. Seules les études de langue anglaise ont été prises en compte.

Au total, ces résultats doivent donc être interprétés avec prudence comme l'ont souligné les auteurs. Par ailleurs, aucune comparaison d'efficacité ou de tolérance entre les différents IPP n'a été faite.

IPP et double anti-agrégation plaquettaire après un syndrome coronaire aigu : étude de Sehested *et al.*, 2019(44)

Les recommandations de bonne pratique clinique diffèrent sur le traitement de prévention des saignements gastro-intestinaux chez les patients recevant deux antiagrégants plaquettaires (DAPT). L'objectif était d'étudier l'efficacité des IPP pour prévenir les saignements gastro-intestinaux supérieurs (UGI) chez les patients recevant un DAPT après un infarctus du myocarde (IDM) conformément aux recommandations actuelles de la Société européenne de cardiologie (ESC).

Pour réaliser cette étude observationnelle, les données des registres danois ont été utilisés pour identifier les patients prenant deux antiagrégants plaquettaires (DAPT) 7 jours après leur sortie de l'hôpital suite à un IDM, et exclure les patients sous anticoagulant. Plusieurs modèles de régression de Cox ont été utilisés pour calculer le risque moyen de saignement UGI associé à l'utilisation d'un IPP.

Résultats :

- L'étude observationnelle a suivi 46 301 patients sous DAPT après un IDM. **Seulement 35% des patients ayant le plus haut risque de saignements gastro-intestinaux avaient reçu un IPP.**
- **Le risque à 1 an de saignements gastro-intestinaux supérieurs était en général de 1,0% [IC95% [0,9 ; 1,1%] et de seulement 1,7% (IC95% [1,5 ; 2,0%] chez les patients les plus à risque tels que définis par l'ESC.**
- La prescription d'un IPP, comparé à l'absence de prescription, était associé à un rapport de risque pour les saignements gastro-intestinaux de 0,62 (IC95% [0,48 ; 0,77]) correspondant à une différence de risque absolu de 0,44% (IC95% [0,39 ; 0,48%]).
- Le traitement par IPP a été associé à une différence de risque absolu similaire [0,47% (IC95% [0,43 ; 0,51%]) chez les patients à risque élevé de saignements.

En conclusion, selon les auteurs, sur la base de cette étude observationnelle, les IPP seraient donc moins utilisés que ne le préconisent les recommandations européennes chez les patients

traités par DAPT après un IDM. L'évaluation des risques est basée sur un consensus d'experts plutôt que sur des modèles de prévision des risques. Bien que le traitement par IPP soit associé à un risque moindre de saignements gastro-intestinaux, compte tenu du faible risque global de saignements, il apparaît nécessaire de mieux définir les patients susceptibles de bénéficier de la prescription d'un IPP. Pour rappel, cet usage est hors AMM, et seulement 37% des saignements sont survenus à 1 an dans le groupe des patients considérés actuellement par l'ESC comme à très haut risque.

On dispose aussi des résultats des études suivantes :

- **l'étude COGENT [Bhatt DL et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. N Engl J Med 2010 ;11;363(20):1909-17] réalisée chez des patients coronariens avec indication de double antiagrégation plaquettaire (DAPT), randomisés pour recevoir du clopidogrel en combinaison avec de l'oméprazole ou un placebo, en plus de l'aspirine. Le critère de jugement gastro-intestinal était un composite de saignements manifestes ou occultes, d'ulcères ou érosions gastroduodénales symptomatiques, d'obstruction ou de perforation. Le critère de jugement principal cardiovasculaire était un composite de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non mortel, de revascularisation ou d'accident vasculaire cérébral. L'étude planifiée pour inclure 5 000 patients a été interrompue prématurément pour manque de ressources. Au total, 3 873 patients ont pu être analysés. Après 180 jours (6 mois), le taux d'évènements primaires GI (1,1% versus 2,9% ; HR = 0,34, IC95% [0,18 ; 0,63] ; p < 0,001) et celui des hémorragies GD manifestes (HR = 0,13, IC95%, [0,03 ; 0,56] ; p = 0,001) ont été significativement réduits dans le groupe oméprazole en comparaison au placebo.**
- **l'étude OBERON [Scheiman JM et al, Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). Heart 2011;97:797-802.] comparant ésomeprazole (E20 ou E40 mg) vs placebo chez 2 426 patients à risque d'ulcère GD, traités par aspirine (75-325 mg/j) en prévention CV secondaire. Le critère de jugement principal a été le risque de nouvel ulcère peptique à 26 semaines. La réduction du risque absolue (RRA) en comparaison au placebo a été de 6,3% pour le groupe E20 et de 5,9% pour le groupe E40 (p < 0,001). La conclusion des auteurs était qu'« un traitement par ésomeprazole 40 mg ou 20 mg/j a réduit le risque de survenue d'ulcères gastro-duodénaux chez les patients à risque de développer un ulcère et sous aspirine à faible dose ».**
- **La méta-analyse de Dahal [Dahal K et al. Efficacy and Safety of Proton Pump Inhibitors in the Long-Term Aspirin Users: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Ther 2017; 24, e559–e569.] a évalué l'efficacité des IPP et leur tolérance cardio-vasculaire chez des patients traités au long cours par aspirine en prévention cardiovasculaire secondaire. Neuf essais contrôlés randomisés ont été pris en compte regroupant 6 382 patients. Les auteurs ont conclu que la coprescription d'un IPP avait réduit le risque d'ulcère peptique [RR = 0,19, IC95% [0,13 ; 0,26], d'oesophagite érosive et de symptômes dyspeptiques sans augmenter significativement le risque d'évènements CV majeurs et de mortalité toutes causes.**

07 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES CLINIQUES : TOLERANCE

07.1 Effets indésirables mentionnés aux RCP

(les études présentées par les laboratoires seront signalées par un astérisque « * »)

07.1.1 Informations tirées des RCP en vigueur des IPP

Selon les RCP des IPP, les effets indésirables les plus fréquents (1-10 % des patients) sont les céphalées, les douleurs abdominales, la constipation, la diarrhée, les flatulences et les nausées/vomissements. Dans la population pédiatrique, le profil des événements indésirables a été généralement identique à celui observé chez les adultes, aussi bien dans les traitements à court et long terme.

Il n'existe pas de données à long terme concernant les effets d'un traitement par oméprazole sur la puberté et la croissance.

D'autres événements/effets indésirables graves existent ; il s'agit notamment les risques suivants : hyponatrémie, hypomagnésémie sévère, colites, fractures osseuses, néphrites interstitielles et risque d'infections gastro-intestinales par Salmonella, Campylobacter et Clostridium difficile chez les patients hospitalisés.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés ou suspectés au cours des études cliniques et depuis la mise sur le marché des IPP. Aucun des effets n'a été dose-dépendant. Ils sont classés par fréquence et par classe de système d'organes. La fréquence est définie par la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Ce sont notamment :

Affections hématologiques et du système lymphatique : leucopénie, thrombocytopénie (rare) ; agranulocytose, pancytopénie (très rare) :

Affections du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité (fièvre, angio-œdème et réaction/choc anaphylactique ; rare). Une réaction d'hypersensibilité croisée entre les IPP ou les dérivés benzimidazolés ne peut pas être exclue.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- **Hyponatrémie** (rare)
- **Hypomagnésémie** (indéterminée)

L'hypomagnésémie fait partie des risques importants identifiés et fait l'objet d'une mise en garde.

- Une hypomagnésémie peut également être associée à une **hypokaliémie**.
- Une hypomagnésémie sévère peut conduire à une **hypocalcémie**
 - Le RCP précise que « tous les médicaments antisécrétoires gastriques acides peuvent réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine), en raison de l'hypo ou achlorhydrie. Ceci devra être pris en compte lors d'un traitement au long cours chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B12. [...] »
 - « Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rapportés chez des patients traités par des IPP tels que l'oméprazole pendant au moins 3 mois, et dans la plupart des cas pendant 1 an.
 - L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses,

arythmie ventriculaire mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP. [...]

- **Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement. »**

Affections psychiatriques : insomnie (peu fréquent) ; agitation, confusion, dépression (rare) ; agressivité, hallucinations (très rare).

Affections du système nerveux : étourdissements, paresthésie, somnolence (peu fréquent) ; troubles du goût (rare).

Affections oculaires : troubles de la vision (rare).

Affections de l'oreille et du labyrinthe : vertiges (peu fréquent).

Affections gastro-intestinales : **colite microscopique (événement actualisé récemment sur la base des données de pharmacovigilance,** de fréquence indéterminée). Une sécheresse buccale, une stomatite, une candidose gastro-intestinale sont mentionnées avec une fréquence de survenue rare.

Affections hépatobiliaires : augmentation des enzymes hépatiques (peu fréquent) ; hépatite avec ou sans ictère (Rare) ; insuffisance hépatique, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique préexistante (très rare).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- dermatite, prurit, rash, urticaire (peu fréquent) ; alopecie, photosensibilité (rare) ; érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique. (très rarement).
- **lupus érythémateux cutané subaigu : événement ajouté récemment au RCP dont la fréquence est indéterminée.** Le RCP indique que « les IPP sont associés à de très rares cas de LECS. Si des lésions surviennent, en particulier sur les zones de la peau exposées au soleil, et si elles sont accompagnées d'arthralgies, l'arrêt du traitement doit envisager ; le RCP précise que « l'apparition d'un LECS après un traitement antérieur avec un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres IPP. »

Affections musculosquelettiques et systémiques

En dehors d'arthralgies, de myalgies (rare) et de faiblesses musculaires (très rare), les IPP sont associés à un risque accru de **fractures de la hanche, du poignet ou des vertèbres** (peu fréquent) : le RCP précise que « les IPP, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles ont suggéré que les IPP peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur, et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium. »

Affections du rein et des voies urinaires : néphrite interstitielle aiguë ou chronique (rare).

Affections des fonctions reproductives et du sein : gynécomastie (très rare).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : malaise, œdème périphérique (peu fréquent) ; augmentation de la sudation (très rare).

Les RCP font aussi état de **mesures en garde et précautions d'emploi en rapport avec le risque d'infections gastro-intestinales** : « la diminution de l'acidité gastrique, quelle qu'en soit l'origine y compris l'utilisation des IPP, **favorise le développement de bactéries intragastriques normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal**. Un traitement par IPP pourrait légèrement augmenter le **risque d'infections gastro-intestinales, comme une infection par Salmonella et par Campylobacter et possiblement par Clostridium difficile chez les patients hospitalisés.** »

Divers :

Lors d'un traitement à long terme, des **kystes glandulaires gastriques** ont été observés avec une fréquence légèrement augmentée. Ces modifications sont une conséquence physiologique d'une inhibition prononcée de la sécrétion acide : elles sont bénignes et réversibles.

L'oméprazole est un inhibiteur du CYP2C19. Au début et à la fin d'un traitement avec l'oméprazole, le risque d'interactions avec les produits métabolisés par le CYP2C19 doit être envisagé. **Une interaction entre le clopidogrel et l'oméprazole a été observée. La pertinence clinique de cette interaction est incertaine. Par précaution, l'utilisation concomitante d'oméprazole et de clopidogrel doit être déconseillée.**

07.1.2 Plan de gestion des risques (PGR)

Tous les IPP ne font pas l'objet d'un PGR. Cependant, les risques suivants importants identifiés ou potentiels, concernent tous les IPP ; ils sont tous mentionnés au RCP :

Risques importants identifiés :

- **Réactions d'hypersensibilité, incluant les réactions cutanées sévères (SCAR).**
- **Agranulocytose/pancytopenie.**
- **Hypomagnésémie.**

Risques importants potentiels :

- **Infections intestinales à *Clostridium difficile*.**
- **Fracture osseuse.**

07.1.3 Nouvelles études en rapport avec ces effets indésirables

Les résultats des études ci-dessous, issues de la recherche bibliographique HAS ou fournies par les laboratoires (un astérisque le signale) décrivant des risques déjà connus ne sont pas détaillés :

Réactions d'hypersensibilité sous IPP

On dispose d'une nouvelle étude : Tourillon *et al.*, 2019(46).

Hypomagnésémie

On dispose depuis 2009, en faveur de l'existence possible de ce risque sous IPP d'une revue systématique avec méta-analyse : Park *et al.*, 2014(47).

Hyponatrémie

On dispose d'une nouvelle étude : Falhammar et al., 2019 (48) (*)

Fractures

On dispose de 4 revues systématiques et méta-analyses : Eom et al., 2011(49), FDA, 2011(50), Nassar *et al.*, 2018(51), Hussain *et al.*, 2018(52) et d'une étude de cohorte : Van der Hoorn *et al.*, 2015 (53) (*) concernant ce risque.

Infections intestinales, notamment celles dues à *Clostridium difficile*

On dispose depuis 2009 de 12 travaux suggérant l'existence d'un lien entre la prise des IPP et la survenue d'infections intestinales notamment à *C. difficile* et/ou des récurrences de ces infections : Bavishi 2011(54), Deshpande 2012(55), Janarthanan 2012(56), Tleyjeh 2012 (57), Kwok 2012 (58), CADTH 2014(59), FDA 2012(60), Trifan 2017(61), Azab 2017(62), Tariq 2017(63), Cao 2018(64) et Ma 2020 (65).

07.1.4 Modifications des RCP depuis le précédent examen

Des modifications ont été faites afin d'harmoniser les RCP des IPP et de les mettre en cohérence avec les nouvelles informations de tolérance disponibles.

dci : pantoprazole EUPANTOL & INIPOMP (laboratoire Takeda) ; formes orale et injectable

Depuis le précédent examen, de nouveaux risques ont été identifiés : des effets indésirables [fracture osseuse, hypomagnésémie, infection gastrointestinale, lupus érythémateux cutané subaiguë] mais aussi des risques liés à des interactions médicamenteuses notamment avec l'aspirine et le méthotrexate et à l'interférence avec les tests de recherche de tumeurs neuroendocrines (chromogranine A).

Depuis la précédente évaluation par la Commission de la transparence (renouvellement d'inscription du 9/05/2012), le RCP d'EUPANTOL et INIPOMP a fait l'objet de plusieurs variations. Ces variations sont résumées ci-dessous :

Tableau 5. Variation de RCP

Date de soumission	Spécialités et dosages concernés	Motif de la variation	Date d'approbation de l'ANSM
08/04/2011	Tous	Ajout d'effets indésirables : agranulocytose, pancytopenie, hypomagnésémie, troubles du goût	04/06/2015 pour EUPANTOL 02/10/2015 pour INIPOMP
01/03/2012	Tous	Ajout de « l' hypomagnésémie » dans la section mises en garde	04/06/2015 pour EUPANTOL 02/10/2015 pour INIPOMP
23/05/2012	Tous	Ajout des « fractures osseuses » dans la section mises en garde et effets indésirables	04/06/2015 pour EUPANTOL 02/10/2015 pour INIPOMP
04/06/2014 pour EUPANTOL 11/12/2014 pour INIPOMP	Tous	Mise en œuvre des conclusions du PSUR (<i>Periodic Safety Update Report</i>) WorkSharing dans l'information produit Section mises en garde : ajout du risque de légère augmentation d'infection gastro-intestinale provoquée par des bactéries comme Clostridium difficile Section Interactions médicamenteuses : ajout du méthotrexate Section effets indésirables :	04/06/2015 pour EUPANTOL 02/10/2015 pour INIPOMP

Date de soumission	Spécialités et dosages concernés	Motif de la variation	Date d'approbation de l'ANSM
		ajout des effets suivants : paresthésie, hypocalcémie, hypokaliémie, spasme musculaire.	
13/03/2015	Tous	Mise à jour de l'information produit suite à un CCDS (<i>Company Core Data Sheet</i>) + recommandations PRAC Mises en garde et effets indésirables : Ajout du « Lupus Erythémateux Cutané Subaigu » Section Interactions médicamenteuses : Ajout d'un paragraphe sur les médicaments inhibant ou induisant le CYP2C19 Section Grossesse et allaitement : Précisions apportées au paragraphe sur la grossesse (pas d'effet toxique ni malformatif pour le fœtus, mais toxicité sur la reproduction) ; Précisions à propos de l'allaitement ; Ajout d'un paragraphe sur la fertilité (pas d'altération de la fertilité durant les études sur l'animal)	02/03/2016
21/10/2016	Tous	DE/H/xxxx/IA/826/G Ajout d'un paragraphe sur l'augmentation du taux de Chromogranine A pouvant interférer avec les tests de laboratoire. Sections mises à jour : RCP : 4.4 et 5.1 Notice : 2.	EUPANTOL : 09/03/2017 INIPOMP : 09/05/2017 (lors de la variation DE/H/xxxx/IA/848/G)
24/03/2017	Tous	DE/H/xxxx/848/G Recommandation du PRAC : Ajout de l'effet indésirable « Polypes gastriques » Sections mises à jour : RCP : 4.8 Notice : 4.	09/05/2017
12/06/2018	Tous	EMA/H/C/xxxx/WS/1422 Recommandation du PRAC : Mise à jour de la section 5.3 Données de sécurité préclinique du RCP suite aux conclusions du rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) (étude préclinique foetotoxicité chez le rat)	15/05/2019
01/08/2019	Tous	DE/H/xxxx/IA/992/G Recommandation du PRAC : Ajout de l'effet indésirable « Colite microscopique »	Approbation par le RMS le 02/09/19 Engagement de traduction envoyé à l'ANSM le 05/09/19

dcf = lansoprazole LANZOR (laboratoire Sanofi-Aventis France)

Données issues des PSUR & Nouveaux effets indésirables & Signaux en cours d'instruction

Pendant la période couverte par le PBRER couvrant la période du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2016, les risques suivants ont été ajoutés au RCP de LANZOR : colite microscopique, déficit en vitamine B12, lupus cutané érythémateux, augmentation des taux circulants de Chromogranine A.

Modifications du RCP de LANZOR depuis le précédent examen

- Rectificatif d'AMM du 13/01/2017 modifiant notamment les sections :
 - 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi : ajout de l'association non recommandée avec les inhibiteurs de protéase du VIH, d'une augmentation possible du risque d'infection à *Clostridium difficile*, du risque de Lupus Erythémateux Cutané Subaigu avec recommandation de consultation médicale et d'arrêt du traitement en cas de survenue de lésions cutanées et d'arthralgies, de l'augmentation du taux de chromogranine A pouvant interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines,
 - 4.5 Interactions : ajout de l'association déconseillée avec les inhibiteurs de protéase du VIH à absorption pH dépendante) et avec le méthotrexate, de l'association à éviter avec le posaconazole (au même titre que kétoconazole et itraconazole), de la recommandation de doser les concentrations plasmatiques de tacrolimus et de surveiller la fonction rénale en cas d'association, de l'association à prendre en compte avec le millepertuis, la cyanocobalamine, les inhibiteurs des tyrosine kinases, du mycophénolate mofétil, de l'ulipristal, la théophylline et de la warfarine.
 - 4.8 Effets indésirables : ajout du Lupus Erythémateux Cutané Subaigu, avec une fréquence indéterminée.
- Rectificatif d'AMM du 13/06/2017 modifiant notamment les sections :
 - 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi : ajout d'une mention sur l'influence sur l'absorption de la vitamine B12 : « Le lansoprazole, comme tout antisécrétoire gastrique, peut diminuer l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison d'hypo- ou d'achlorhydrie. Ceci doit être pris en compte chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B12 lors de traitement au long cours ou si des symptômes cliniques sont observés. »
 - 4.8 Effets indésirables : ajout de l'effet indésirable « polypes des glandes fundiques (bénins) » (fréquent).
- Rectificatif d'AMM du 11/01/2018 concernant l'ajout en 4.8 Effets indésirables de « hallucinations visuelles » avec une fréquence indéterminée.
- Rectificatif d'AMM du 21/11/2018 : 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement : remplacement de la phrase « Il n'existe pas de données sur l'utilisation du lansoprazole chez la femme enceinte » par « Il existe des données limitées sur l'utilisation du lansoprazole chez la femme enceinte » et de la phrase « Par conséquent, l'utilisation du lansoprazole n'est pas recommandée pendant la grossesse » par la phrase « Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du lansoprazole pendant la grossesse ».

dc1 = lansoprazole OGASt & OGASTORO (laboratoire Takeda)

Depuis le précédent avis rendu la Commission de la Transparence (renouvellement d'inscription du 5/10/2016), le RCP a été modifié sur les recommandations du PRAC avec l'ajout notamment des EI suivants : « Polypes gastriques » et « hallucinations visuelles ».

dc1 : ésoméprazole INEXIUM (laboratoire : Grünenthal) ; Formes orale et injectable

Le RCP des spécialités INEXIUM (INEXIUM comprimé 20 mg et à 40 mg ; sachet et pour la forme injectable) ont été modifiés suite aux recommandations du PRAC pour mentionner l'existence des risques suivants : lupus ; chromogranine A et polypes des glandes fundiques (bénins).

dc1 = oméprazole MOPRAL & ZOLTUM (laboratoire AstraZeneca)

Le RCP des spécialités MOPRAL et ZOLTUM (gélules à 10 mg et à 20 mg) ont été modifiés suite aux recommandations du PRAC pour mentionner l'existence des risques suivants : lupus ; chromogranine A et polypes des glandes fundiques (bénins).

dc1 : rabéprazole PARIET (laboratoire Janssen-Cilag)

En Décembre 2016, le PRAC a identifié un nouveau signal pour tous les IPP. Il recommande d'ajouter « **polypes de glandes fundiques** » dans la section 4.8 « Effets indésirables » du SmPC et dans la section 4 « Possible effets indésirables » de la notice patient comme effet fréquent.

07.2 Evénements indésirables (hors RCP) pouvant impacter la santé publique

(les études présentées par les laboratoires seront signalées par un astérisque « * »)

07.2.1 Surmortalité ?

On dispose d'une étude randomisée et de trois études observationnelles.

▶ Etude COMPASS (Moayyedi, 2019) (66)

- Cette étude déjà prise en compte dans la rubrique données d'efficacité (1.3) a randomisé 17 598 patients pour recevoir soit le pantoprazole 40 mg soit le placebo et a évalué prospectivement les événements indésirables (6 entretiens mensuels) avec une moyenne de suivi de 3 ans. Les événements indésirables ont été similaires entre les deux groupes (IPP et placebo) dans presque tous les cas.
- les participants étaient éligibles s'ils avaient une maladie des coronaires ou une maladie artérielle périphérique stable et étaient âgés de 65 ans ou plus. Les jeunes participants athérosclérotiques étaient éligibles s'ils avaient une maladie artérielle impliquant 2 lits cardiovasculaires et/ou au moins deux facteurs de risque supplémentaires. Les patients du groupe IPP ont été recrutés par 580 centres dans 33 des pays. Après la randomisation, le suivi a été fait après 1 mois, 6 mois, puis à tous les 6 mois durant 3 ans. L'adhérence au traitement a été évaluée par selon le retour nombre de comprimés à chaque visite, la conformité à la prescription étant jugée acceptable lorsqu'au moins 80% des médicaments avaient été déclarés comme avalés. L'âge moyen a été de 67 ans avec environ 21% de femmes incluses. Près de 23% des participants étaient fumeurs réguliers, 61% avaient eu un infarctus du myocarde, 24% une insuffisance cardiaque, 38% un diabète sucré.
- le risque de mortalité toutes causes confondues (rapport de risque (HR) 1,03; IC95% [0,92 ; 1,15]), infarctus du myocarde (HR = 0,94; IC 95% [0,79 ; 1,12, NS]), cancers gastro-intestinaux (HR = 1,04; IC 95% [0,77 ; 1,40], NS), admissions à l'hôpital de cause cardiovasculaire et non cardiovasculaire (HR = 1,00; IC à 95% [0,94 ; 1,07], NS) ont été similaires entre les deux groupes. De même que les pneumonies (odds ratio (OR) = 1,02; IC95% [0,87 ; 1,19], NS), fracture (OR = 0,96; IC95% [0,79 ; 1,17]), maladie chronique du rein (OR = 1,17; IC à 95% [0,94 ; 1,45], NS) et démence (OR = 1,20; IC95% [0,81 ; 1,78, NS) étaient également similaires entre les deux groupes.
- le seul événement indésirable qui s'est produit plus fréquemment dans le groupe IPP a été les infections entériques, mais plus de 900 patients en moyenne ont dû être traités pendant 1 année en moyenne pour une infection entérique de plus par rapport au placebo.

- l'étude n'était pas en mesure de statuer sur les risques de diarrhées à C difficile (trop faible nombre d'événements), de déficit en vitamine B12 (pas de dosage effectué).
- **Cette ECR a établi une sécurité d'utilisation du pantoprazole par rapport au placebo avec un suivi médian de 3 ans.**
- **Cependant, l'extrapolation des résultats à une population différente de celle de cette étude doit tenir compte des critères d'inclusion de l'étude COMPASS et des caractéristiques des patients inclus : patients de plus de 65 ans, majoritairement des hommes. La durée de l'étude n'est pas suffisante pour évaluer correctement certains risques (atteinte rénale, démence, cancer notamment). La puissance de l'étude pour détecter les événements les plus rares est probablement insuffisante également. Un seul IPP a été évalué, le pantoprazole. Cette étude ne permet pas d'évaluer l'effet selon la dose de l'IPP (forte dose ou non) et au-delà de 3 ans de traitement.**

■ Etudes observationnelles comparatives (non randomisées) :

- Etude de cohorte : Xie, *et al.*, 2017(67) et 2019 (68)

Il s'agit d'une étude observationnelle de cohorte ayant suivi des patients du département des vétérans nord-américains aux USA. L'étude a concerné les nouveaux utilisateurs, pour la période du 1/07/2002 au 30/06/2004, d'un antisécrétoire de la classe des IPP (N = 157 625) ou des anti-H2 (N = 56 842). Le critère évalué a été la mortalité toute cause associée à la prise d'un IPP exprimé selon la fraction attribuable de décès liée à la prise de l'IPP.

Résultats :

- L'âge moyen était globalement de 65,10 ans (+/- 12,25) ; il s'agissait de sujets blancs (87,43%) et d'hommes (95,93%). Le rabéprazole (20 mg x1/j), oméprazole (20 mg x1/j) et rabéprazole (20 mg x2/j) ont représenté respectivement 58,78%, 21,66% et 8,41% des prescriptions initiales d'IPP. La ranitidine (150 mg/j ou 300 mg/j ou 600 mg/j) a été l'anti-H2 le plus prescrit.
- Après un suivi médian de 10 ans (écart interquartile : 6,95 ; 10,00 ans), il y a eu 80 062 décès (37,33%) dans la cohorte. Il y a eu davantage de décès chez les utilisateurs d'IPP (37,92%) que chez les utilisateurs d'anti-H2 (35,69%). Il y a eu environ 45,20 décès supplémentaires (IC95% [28,20 ; 61,40]) pour 1 000 patients prenant un IPP.
- Les événements suivants ont été associés plus fréquemment à la prise des IPP :
 - maladies du système circulatoire (fraction de décès attribuables aux IPP pour 1000 patients : FR = 17,47, IC95% [5,47 ; 28,80]),
 - néoplasies (FR = 12,94, IC95% [1,24 ; 24,28]),
 - maladies infectieuses et parasitaires (FR = 4,20, IC95% [1,57 ; 7,02])
 - maladies du système génito-urinaire (FR= 6,25, IC95% [3,22 ; 9,24]).
- Il y a une relation graduelle entre la durée cumulée d'exposition aux IPP et le risque de mortalité et de décès toutes causes en raison de maladies du système circulatoire, de néoplasies et de maladies du système génito-urinaire.
- Les analyses des sous-causes de décès ont suggéré que la prise d'IPP était associée à une surmortalité due aux maladies cardiovasculaires (15,48, IC95% [5,02 ; 25,19]) et aux maladies rénales chroniques (4,19, IC95% [1,56 ; 6,58]).
- Parmi les patients sans indication documentée de médicaments antiacides (N = 116 377), la prise d'IPP était associée à une surmortalité due aux maladies cardiovasculaires (22,91, IC95% [11,89 ; 33,57]), aux maladies rénales chroniques (4,74, IC95% [1,53 ; 8,05]) et aux cancers des voies digestives hautes (3,12, IC95% [0,91 ; 5,44]).

- Les analyses de sensibilité ont suggéré que le risque de décès dû à ces sous-causes n'était pas modifié par les antécédents de maladie cardiovasculaire, de maladie rénale chronique ou de cancer gastro-intestinal supérieur. La prise d'IPP n'était pas associée à un excès de mortalité et de décès liés au transport ou lié à un ulcère gastroduodénal (témoins de résultats négatifs) ce qui suggère qu'aucun biais d'indication n'est présent.
- Cette étude a donc suggéré l'existence d'un excès de la mortalité, de taille modeste, chez les utilisateurs d'IPP par rapport aux utilisateurs d'anti-H2 notamment en rapport avec des événements indésirables cardiovasculaires et rénaux. Les patients sous IPP et sans indication documentée pour un traitement antisécrétoire aurait aussi un risque accru de décès par rapport à ceux prenant des anti-H2, en rapport avec des événements indésirables cardiovasculaires, rénaux et de cancers des voies digestives supérieures. La relation de causalité entre la prise des médicaments et la morbi-mortalité observée reste néanmoins à établir. L'absence de randomisation ne permet pas d'exclure l'existence de caractéristiques différentes entre ces deux groupes expliquant au moins en partie ces résultats notamment.
- Méta-analyse de Song et al., 2020 (69)

L'objectif était de faire une revue systématique avec une méta-analyse des études disponibles afin d'évaluer l'impact de l'utilisation des IPP sur le cancer du foie et/ou la mort chez des patients atteints de maladie chronique du foie. Les bases de données de base ont été consultées jusqu'en janvier 2020 (dont celles de MEDLINE, EMBASE et la bibliothèque Cochrane). Ont été recherchés les études (randomisées contrôlées, non contrôlées randomisées et observationnelles) ayant recherché une association entre les IPP et le cancer du foie ou la mortalité. L'estimation du risque relatif (RR) et de son intervalle de confiance (IC) à 95% pour le cancer du foie ou la mortalité a été faite par des modèles à effets aléatoires à variance inverse

Résultats :

- 11 études (N = 173 894 patients) ont été sélectionnées.
- Les patients atteints de maladie chronique du foie qui utilisaient des IPP avaient un risque accru de 67% de développer un carcinome hépatocellulaire par rapport aux non-utilisateurs (RR, 1,67 ; IC95% [1,12 ; 2,50] ; I²= 92% ; 3 études).
- Une augmentation de la mortalité de 57% chez les utilisateurs d'IPP atteints de maladie chronique du foie a été observée par rapport aux non-utilisateurs (RR : 1,57; IC95% [1,24 ; 1,99] ; I² = 69% ; 8 études).
- La revue n'a pas permis de distinguer entre eux les IPP.

En conclusion, l'utilisation des IPP a été associée à un risque accru de carcinome hépatocellulaire et de mortalité chez les patients atteints de maladie chronique du foie, ce qui suggère que les prescriptions d'IPP chez les patients atteints de maladie chronique du foie doivent être soigneusement motivées.

07.2.2 Effets indésirables cardiovasculaires ?

Deux revues systématiques et méta-analyse et une étude de cohorte ont été identifiées.

Effets indésirables de l'association IPP + clopidogrel en comparaison au clopidogrel (utilisation hors AMM) : méta-analyse de Niu et al., 2017(70)

Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer si une thérapie combinant clopidogrel et IPP était associée à un risque accru de complications cardiovasculaires graves (MACE) en comparaison à un traitement par clopidogrel seul chez des patients atteints de maladie coronarienne. Une recherche systématique dans les bases de données MEDLINE, EMBASE

et la Cochrane Library a été faite des études ayant enregistré de tels événements jusqu'à la date de février 2015. Les rapports de cotes (OR) ont été combinés selon un modèle à effets aléatoires. Les études randomisées ou non randomisées ont été prises en compte.

Résultats:

- Un total de 21 études faisant état de la différence en termes de MACE entre les patients ayant reçu clopidogrel avec sans IPP ont été incluses pour faire la méta-analyse. Parmi elles, l'oméprazole a été étudié dans 7 études, lansoprazole dans 4 études, ésomeprazole dans 2 études, pantoprazole dans 6 études et le rabéprazole dans 3 études. Pour le temps de suivi, 3 études ont été interrompues après 1 mois de traitement, 13 après 1 an et 6 après un suivi de plus de 1 an.
- Parmi les 97 696 patients inclus, 60 326 ont été assignés à recevoir le clopidogrel seul et 37 310 ont reçu clopidogrel et un IPP. Les caractéristiques de chaque étude sont indiquées (tableau 1) dans la publication.
- Les patients recevant un traitement associant IPP et clopidogrel ont été associés à un risque accru de MACE (OR = 1,42, IC95 [1,30 ; 1,55]).
- L'ajout d'un IPP au traitement au clopidogrel a été associée à un risque plus élevé d'occurrence de MACE chez les métaboliseurs rapides du CYP2C19 (OR = 1,42, IC95% [1,12 ; 1,81]), mais pas (OR = 1,43 ; IC95% [0,89 ; 2,28]) chez les métaboliseurs lents.
- Le risque accru de MACE a été similaire entre les quatre IPP étudiés (oméprazole, lansoprazole, ésomeprazole et pantoprazole), mais avec le rabéprazole (OR = 1,03, IC95% [0,55 ; 1,95]).

En conclusion, cette méta-analyse a suggéré que l'utilisation combinée de clopidogrel et de certains IPP (oméprazole, lansoprazole, ésomeprazole, pantoprazole) serait associée à un risque accru de complications cardiaques graves chez les patients ayant une coronaropathie et métaboliseurs rapides du CYP2C19.

Ces résultats doivent être interprétés en tenant compte de plusieurs réserves méthodologiques : l'hétérogénéité entre les études peut indiquer l'existence de facteurs de confusion et affaiblit la solidité de l'association. La définition des événements a différé entre les différentes études prises en compte pour la méta-analyse et la taille des effectifs de certaines études était faible. Les résultats récents de l'étude COMPASS, n'ont pu être pris en compte.

Effets indésirables de l'utilisation concomitante d'un IPP et du clopidogrel (utilisation hors AMM) : étude de Leonard *et al.*, 2015 (71)

Il s'agit d'une étude de cohorte ajustée sur un score de propension des nouveaux utilisateurs adultes de clopidogrel, en utilisant les données de la base Medicaid de la période 1999 – 2009 pour 5 grands États nord-américain. Les expositions ont été définies par des prescriptions d'ésomeprazole, de lansoprazole, d'oméprazole, rabéprazole et pantoprazole - le pantoprazole servant d'IPP référent. Le critère évalué était l'hospitalisation pour survenue d'un AVC ischémique dans les 180 jours suivant le début du traitement concomitant.

Résultats :

- Parmi les 325 559 utilisateurs concomitants de clopidogrel et d'un IPP, 1 667 AVC ischémiques ont été identifiés (incidence annuelle de 2,4% (IC95% [2,3 ; 2,5]).
- Les rapports de risques ajustés pour les AVC ischémiques par rapport au pantoprazole ont été le suivants : 0,98 (IC95% [0,82 ; 1,17]) pour l'ésomeprazole ; 1,06 (IC95% [0,92 ; 1,21]) pour le lansoprazole ; 0,98 (IC95% [0,85 ; 1,15]) pour l'oméprazole et 0,85 (IC95% [0,63 ; 1,13]) pour le rabéprazole.

En conclusion, les IPP n'ont pas été associés à une augmentation du pourcentage d'AVC ischémique chez les utilisateurs de clopidogrel par rapport au pantoprazole, IPP

réputés sans interaction pharmacologique avec le clopidogrel. Plusieurs éléments méthodologiques limitent la solidité de ces résultats : prise effective des médicaments non évaluable, non prise en compte des polymorphismes génétiques pour les récepteurs pharmacologiques concernés, non prise en compte des modes de vie et médicaments susceptibles de modifier le risque d'AVC, biais de sélection des patients (Medicaid).

Risque cardiovasculaire des IPP prescrit après angioplastie coronaire (hors AMM) : revue systématique de Bundhun *et al.*, 2017 (72)

L'objectif de cette revue était d'évaluer si l'utilisation concomitante de clopidogrel et d'IPP était associée à des effets indésirables plus élevés après une intervention coronarienne percutanée (ICP). Les données ont été recherchées dans les bases de données électroniques pour des publications assez récentes (2012-2016) comparant (clopidogrel + IPP) au clopidogrel seul après ICP. Les effets cardiovasculaires indésirables ont été considérés comme les critères d'évaluation cliniques. Les rapports de cotes (OR) avec intervalles de confiance (IC) à 95% ont été calculés et les méta-analyses effectuées si possible.

Résultats :

- Onze études portant sur un total de 84 729 patients (29 235 patients dans le groupe IPP et 55 494 patients dans le groupe non IPP) ont été incluses.
- L'analyse indique que :
 - o la mortalité à court terme (OR = 1,55, IC95% [1,43 ; 1,68], $p < 0,00001$) et la revascularisation des vaisseaux cibles (OR = 1,26, IC95% [1,06 ; 1,49], $p = 0,009$) seraient meilleures dans le groupe sans IPP que dans le groupe recevant aussi un IPP.
 - o les événements cardiaques indésirables majeurs à long terme (MACE) (OR = 1,37, IC95% [1,23 ; 1,53], $p < 0,00001$), infarctus du myocarde (MI) (OR = 1,41, IC95% [1,26 ; 1,57], $p < 0,00001$), thrombose du stent (OR = 1,38, IC95% [1,13 ; 1,70], $p = 0,002$) et la TVR (OR = 1,28, IC95% [1,01 ; 1,61], $p = 0,04$) seraient moindres chez les patients n'utilisant pas d'IPP.
 - o En revanche, aucun effet sur la mortalité à long terme n'a été retrouvé.

En conclusion, après ICP, l'utilisation combinée de clopidogrel et d'IPP serait associée à des événements cardiovasculaires indésirables tels que MACE, thrombose de stent et infarctus du myocarde. Aucun effet sur la mortalité à long terme n'a été retrouvée. L'interprétation de ces résultats doit être faite sachant que la majorité des études prises en compte sont de nature observationnelle. Seules les études de langue anglaise ont été prises en compte et le risque de biais n'a pas été analysé. Une seule des études retenues avait rapporté des données à la fois pour la mortalité, la revascularisation et la survenue d'un infarctus du myocarde. La survenue des saignements n'a pu être prise en compte dans cette analyse.

07.2.3 Troubles cognitifs, démence ?

Six études ont été identifiées.

Risque de démence : méta-analyse de Hussain *et al.*, 2020 (73) (*).

Il s'agit d'une revue de la littérature avec méta-analyse. La recherche documentaire a été effectuée dans PubMed, Embase et Cochrane jusqu'au 31 mars 2019. Toutes les études (cohorte et cas-témoins) évaluant l'association entre l'utilisation d'IPP et le risque de démence étaient éligibles à l'inclusion. Le risque de biais a été évalué à l'aide de l'échelle de Newcastle-Ottawa. Le critère de jugement principal était le risque de démence chez les utilisateurs d'IPP

par rapport aux non-utilisateurs d'IPP. Les critères de jugement secondaires ont inclus le risque de démence dans divers sous-groupes.

Résultats :

- Douze études (8 études observationnelles de cohorte et 4 études cas-témoins) ont été incluses. La majorité des études étaient de haute qualité méthodologique selon les auteurs. La démence a été diagnostiquée sur la base des codes de la Classification internationale des maladies dans la majorité des études incluses.
- L'utilisation d'IPP n'a pas été associée au risque de démence, avec un risque relatif (RR) groupé de 1,05 (intervalle de confiance à 95% [IC] : 0,96 ; 1,15), $p = 0,31$).
- L'analyse en sous-groupes selon le plan d'étude (cohorte : $p = 0,14$; cas-témoins: $p = 0,14$), le sexe (RR 1,25 [IC à 95%: 0,97 ; 1,60], $p = 0,08$), la prise de médicaments bloqueurs des antagonistes des récepteurs de l'histamine 2 ($p = 0,93$), et la maladie d'Alzheimer (RR 1,00 [IC 95%: 0,91 ; 1,09], $p = 0,93$) n'a suggéré non plus d'association entre l'utilisation des IPP et le risque de démence.

En conclusion, aucune association entre l'utilisation d'IPP et le risque de démence ou de maladie d'Alzheimer n'a été suggérée par cette revue. Néanmoins, les données disponibles n'ont pas permis d'explorer l'association entre la démence et la nature de l'IPP et/ou la posologie.

Le but de cette méta-analyse (74) était d'explorer la relation entre l'utilisation des IPP et le risque de démence. Une recherche documentaire a été faite dans les bases de données en anglais et en chinois jusqu'à décembre 2018. Les ratios de risque (HR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% ont été calculés avec un modèle à effets aléatoires. Des analyses en sous-groupes et des analyses de sensibilité ont également été menées. Le test Q de Cochran et la statistique I^2 ont été utilisés pour évaluer l'hétérogénéité. Le biais de publication a été évalué par les tests de Begg et Egger.

Résultats :

- Six études publiées entre 2015 et 2018 ont été incluses, pour un total de 166 146 participants. Il n'y avait pas de preuve en faveur d'un biais de publication.
- La méta-analyse a montré une augmentation significative du risque de démence avec l'utilisation d'IPP (HR = 1,29, IC95% [1,12 ; 1,49]).
- Analyses en sous-groupes :
 - une association significative a été détectée entre l'utilisation des IPP et le risque de démence en Europe (HR = 1,46, IC 95% [1,23 ; 1,73]) et chez les participants âgés de ≥ 65 ans (HR = 1,39, IC95% [1,17 ; 1,65]).
 - Pour une période de suivi ≥ 5 ans, le résultat HR = 1,28, IC95% [1,12 ; 1,46]), soit une augmentation de 1,28 fois le risque de démence chez les utilisateurs d'IPP.
 - Pour le facteur impact régional, les participants européens ont eu une estimation globale des ressources humaines regroupées de 1,46 (IC95% [1,23 ; 1,73]).
- Limites : cette méta-analyse s'appuie sur des études observationnelles de cohorte (dont celle de Gomm et al, décrites précédemment). Une hétérogénéité entre les études existe. Les différents types de démences, d'IPP et les doses n'ont pas pu être étudiés.

Des études récentes ont suggéré un risque accru de troubles cognitifs et de diagnostic de démence chez les personnes qui consomment des IPP.

Revue systématique de Batchelor *et al.*, 2017 (75)

Cette revue systématique explore l'existence d'un lien entre démence, troubles cognitifs et utilisation des IPP. Les recherches systématiques ont été effectuées dans les bases de données de MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PSYCinfo, Scopus, Web of Science et ClinicalTrials.gov pour les articles publiés du début au 30 juin 2016. Les principaux résultats d'intérêt ont été l'utilisation des IPP et le diagnostic de

démence ou de déficience cognitive aiguë. Les études menées chez des personnes âgées de moins de 18 ans ont été exclues. Tous les plans d'étude étaient éligibles à l'inclusion.

Résultats :

- Un total de 11 études a été pris en compte : 4 études ont exploré le lien entre l'utilisation des IPP et la démence et 7 le lien entre l'utilisation des IPP et les troubles cognitifs aigus.
- Trois des quatre études explorant la démence ont identifié une association positive avec l'utilisation des IPP.
- Une association positive a également été observée dans la majorité des études explorant les troubles cognitifs aigus.

Sur la base de ces données, cette revue systématique a identifié l'existence d'un lien possible entre l'utilisation des IPP et la démence.

Revue systématique de Khan *et al.*, 2020 (65)

Cette revue a recherché dans les bases de données MEDLINE, EMBASE, ISI Web of Science et Cochrane (jusqu'en février 2019) les études observationnelles ayant recherché un lien entre l'utilisation des IPP et la démence. Les études rapportant des résultats sous forme de risque relatif (HR) ou d'odds ratio (OR) ont été regroupées en utilisant le modèle à effets aléatoires DerSimonian et Laird pour les méta-analyses. La qualité méthodologique des études d'observation individuelles a été évaluée à l'aide de l'échelle de Newcastle-Ottawa et de la qualité globale des preuves notées selon l'approche GRADE.

Résultats :

- Un total de 11 études observationnelles comprenant 642 949 sujets (64% de femmes) a été inclus.
- La plupart des études étaient de courte durée variant de 5 à 10 ans. Il y avait 158 954 utilisateurs d'IPP et 483 995 non-utilisateurs.
- Pour les études résumant les données sous forme de FC ajustée, la FC combinée pour toutes les causes de démence était de 1,10 (0,88-1,37) ; pour la maladie d'Alzheimer, elle était de 1,06 (0,72-1,55). Pour les études résumant les données en tant que RO ajusté, le RO combinée pour toutes les causes de démence a été de 1,03 (0,84-1,25) (et de 0,96 (0,82-1,11) pour la maladie d'Alzheimer).
- Selon l'évaluation à l'échelle de Newcastle-Ottawa, 10 études étaient de haute qualité et 1 de qualité moyenne.
- En appliquant la méthodologie GRADE, la qualité des preuves pour les deux résultats a été jugée très faible.

En conclusion, cette revue des études de nature observationnelle n'a pas mis en évidence d'association entre l'utilisation d'IPP et un risque accru de démence.

Etude de Gomm *et al.*, 2016 (76) (*)

Cette étude observationnelle longitudinale de cohorte avait pour objectif d'évaluer les risques de démence associés à l'utilisation des IPP chez les personnes âgées. Elle a été réalisée à partir d'un échantillon de patients de la base de données de la plus grande compagnie d'assurance allemande (*Allgemeine Ortskrankenkassen* (AOK)) sur une période allant de 2004 à 2011. Cette base contient notamment des informations sur les diagnostics hospitaliers et ambulatoires ainsi que sur les prescriptions médicales sur une base trimestrielle. Cette étude visait à confirmer l'association entre démence et utilisation des IPP qui avait été identifiée par la même équipe dans l'étude AgeCoDe(77) réalisée plusieurs années auparavant, sur des patients vivant en milieu communautaire, avec des évaluations de suivi réalisées tous les 18 mois.

Pour pouvoir comparer les résultats de suivi entre ces deux études, les résultats de l'étude ont été agrégés afin d'obtenir une évaluation initiale sur l'année 2004 entière, suivie par des évaluations tous les 18 mois, comme pour l'étude AgeCoDe, avec un dernier intervalle de 12 mois seulement pour l'année 2011.

Les principaux critères d'inclusion ont été les suivants : patients âgés d'au moins 75 ans, absence de démence ou de décès durant la période d'évaluation initiale d'un an (2004). Le diagnostic de démence a été défini comme correspondant à l'un des codes CIM-10 suivants : G30, F00, F01, F03, F05.1, G31.1, G31.82 et G31.9. Il n'était pas fait de distinction entre les sous-types de démence. Ces diagnostics ont été considérés comme valides s'ils avaient été rapportés sur au moins 2 des 6 trimestres que comporte un intervalle de 18 mois entre deux évaluations. L'utilisation d'un IPP était définie comme la prescription d'au moins un IPP par trimestre parmi les suivants : oméprazole, pantoprazole, lansoprazole, ésoméprazole ou rabéprazole. Une utilisation régulière était définie comme la prescription d'un de ces IPP à chaque trimestre d'un intervalle, la non-utilisation d'IPP était définie comme aucune prescription d'IPP au cours d'un intervalle entier, et l'utilisation occasionnelle était définie comme la prescription d'IPP pendant 1 à 5 trimestres au cours d'un intervalle. Les patients sélectionnés pour l'analyse étaient ceux ayant soit aucune utilisation d'IPP, soit une utilisation régulière. La fin d'une observation était définie par la première survenue d'une démence, le décès ou la fin de l'étude en 2011.

Afin de diminuer les risques de biais, les facteurs de confusion suivants, déjà retenus dans l'étude AgeCoDe, ont été pris en compte en tant que covariables : âge, sexe, patient polymédiqué (défini par la prescription d'au moins 5 médicaments en plus des IPP) et comorbidités suivantes : AVC, dépression, cardiopathie ischémique et diabète, considérées présentes si rapportées pendant au moins 2 trimestres d'un intervalle de 12 ou 18 mois.

Pour comparer le risque de survenue de démence associé à l'utilisation ou non d'IPP, un modèle de régression de Cox dépendant du temps a été utilisé, ajusté pour les facteurs de confusion cités précédemment, parmi lesquels la polymédication et les comorbidités (dépression, diabète, cardiopathie ischémique et AVC) étaient considérés comme covariables dépendantes du temps.

Résultats :

- Au total, sur 218 493 personnes âgées de 75 ans ou plus en 2004, 73 679 patients n'ayant pas de démence à l'inclusion ont été inclus dans l'analyse, dont 2 950 patients ayant une utilisation régulière d'IPP et 70 729 patients n'utilisant pas d'IPP.

Tableau 6. Caractéristiques des patients inclus (Gomm et al., 2016) (76)

Caractéristiques	Patients inclus ^a , nombre (%)		Valeur p ^b
	Non utilisateurs d'IPP	Utilisateurs d'IPP	
Répartition des patients selon l'utilisation d'IPP ^c	70 729 (96,0)	2 950 (4,0)	<0,001
Age en années ^d , moyennes (écart-type)	83,0 (5,6)	83,8 (5,4)	<0,001
Sexe féminin	52 042 (73,6)	2 298 (77,9)	<0,001
Dépression	9 849 (13,9)	592 (20,1)	<0,001
Diabète	23 063 (32,6)	979 (33,2)	0,51, NS
AVC	2 661 (3,8)	151 (5,1)	<0,001
Cardiopathie Ischémique	26 739 (37,8)	1 286 (43,6)	<0,001
Patients polymédiqués ^e	37 565 (53,1)	2 316 (78,5)	<0,001

IPP : inhibiteur de la pompe à proton ; AVC : accident vasculaire cérébral.

a : incluant des patients avec ou sans démence, pour un total de 73 679 patients.

b : déterminée par l'utilisation du test t ou test du χ^2 pour la comparaison de groupe.

c : dans au moins un intervalle.

d : au début de l'étude en 2004.

e : Défini comme l'administration de 5 médicaments ou plus.

- Parmi les 73 679 patients inclus, 29 510 patients ont développé une démence au cours de l'étude. Une utilisation régulière d'IPP a été observée chez 2 950 personnes. L'oméprazole, le pantoprazole et l'ésooméprazole ont été les IPP les plus fréquemment prescrits. L'utilisation des IPP était associée à une augmentation du risque de survenue de démence (HR = 1,44, IC_{95%} [1,36 ; 1,52], p<0,001).
- La survenue de démence avec l'utilisation d'IPP était légèrement plus importante chez les hommes (HR = 1,52, IC_{95%} [1,33 ; 1,74]) que chez les femmes (HR = 1,42, IC_{95%} [1,33 ; 1,51]), cependant les intervalles de confiance se recouvrent.
- Parmi les facteurs confondants identifiés, la dépression et l'AVC étaient associés à une plus forte augmentation du risque de démence : HR = 1,28, IC_{95%} [1,24 ; 1,32] et HR = 1,37, IC_{95%} [1,29 ; 1,46] respectivement. Les autres facteurs augmentaient plus légèrement, mais de façon significative, le risque de démence. L'exclusion de tous les facteurs confondants résultait en un risque légèrement plus élevé de démence chez les utilisateurs d'IPP : HR = 1,66, IC_{95%} [1,57 ; 1,76]. L'âge par année avait également une forte influence sur le risque de démence (HR = 1,083, IC_{95%} [1,081 ; 1,085]).
- Le risque de démence lié à l'utilisation des IPP diminuait avec l'âge (HR = 1,69, IC_{95%} [1,49 ; 1,92] pour le groupe 75 - 79 ans ; HR = 1,49, IC_{95%} [1,35 ; 1,66] pour le groupe 80 - 84 ans ; HR = 1,32, IC_{95%} [1,22 ; 1,43] pour les groupes des 85 ans ou plus).

Limites :

- Bien que l'étude ait été menée sur une très grande base de données, permettant une analyse en vie réelle dans une population de patients non sélectionnés, les groupes étaient dissemblables, les patients prenant des IPP ayant un moins bon état de santé et étant plus souvent sous multiples traitements.
- Il n'y a pas eu d'ajustement sur plusieurs facteurs de risques connus tels que les antécédents familiaux, l'obésité, le tabagisme ou la consommation d'alcool. Les patients plus âgés prennent souvent plus de médicaments et le nombre de traitement pris est lié à l'étendue des comorbidités. Les utilisateurs d'IPP étaient plus souvent polymédiqués. Une plus grande prévalence de maladies et comorbidités augmente le risque de démence.
- Le diagnostic de démence étant difficile au début de la maladie, un biais de classification à l'inclusion ne peut être exclu. Il n'a pas été fait de distinction entre les différents sous-types de démence dans les analyses, et un grand nombre de patients avaient une démence non spécifiée ou une démence mixte. Il n'y a pas de mécanisme connu par lequel les IPP pourraient provoquer des démences d'origine différente. Il aurait été plus approprié de réaliser des analyses par sous-type de démence, mais les effectifs plus petits auraient entraîné une perte de puissance de l'étude.

En conclusion, cette étude observationnelle longitudinale a suggéré un risque de démence plus important chez les patients utilisant régulièrement un IPP. La dépression et l'AVC étaient associés à une plus forte augmentation du risque de démence. Il s'agit d'une étude rétrospective qui a suggéré une association mais n'a pas démontré de relation causale. Il n'y a pas de mécanisme établi et les résultats nécessitent une validation par des études cas-contrôle bien conçues sur de larges cohortes.

Troubles cognitifs : étude de Nevado-Holgado et al., 2016 (78) (*)

L'objectif de cette enquête était de rechercher une association entre différents médicaments et des troubles cognitifs. Il s'agit d'une enquête transversale à partir des données de la banque de données UK Biobank chez des patients âgés de 37 à 73 ans et qui ont passé des tests cognitifs à la visite de référence entre 2006-2010. Les critères évalués ont été les résultats de différents tests cognitifs : test de raisonnement verbal – numérique (N = 165 493), test de mémoire (N = 482 766) et test de temps de réaction (N = 496 813).

Résultats :

- La plupart des médicaments (262 sur 368) évalués dont des IPP n'ont pas été associés à des troubles détectés par les tests cognitifs après ajustement pour l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, revenu du ménage, tabagisme, l'alcoolisme, l'utilisation de médicaments psychostimulants / nootropes, l'évaluation selon le centre et les diagnostics et médicaments pris en même temps.
- En raison du caractère transversal de l'étude, il est difficile de faire des inférences causales entre la prise des médicaments et la fonction cognitive. De plus, bien que les infirmières aient été formées à interroger les participants, la nature auto-déclarée des événements et consommation a pu limiter l'exactitude des informations recueillies (biais d'information).

07.2.4 Cancer ?

On dispose de résultats contradictoires :

- Certains travaux n'ont pas mis en évidence de lien entre la prise des IPP et la survenue de lésions précancéreuses ou de cancers gastriques (79, 80). A noter que la durée de l'étude de tolérance contrôlée versus placebo COMPASS avait une durée de seulement 3 ans.
 - une étude montre un lien entre la prise des IPP et la survenue de lésions précancéreuses ou de cancers gastriques (81)
- **Autres données :**

Les conclusions d'une revue Cochrane, Song et al., 2014(82) sont aussi disponibles.

Celle-ci avait pour objectif de comparer le développement ou la progression de lésions gastriques pré-malignes, telles qu'une gastrite atrophique, une métaplasie intestinale, une hyperplasie des cellules entérochrome-like (ECL) ou une dysplasie chez des personnes suivant un traitement d'entretien à long terme (six mois ou plus) par IPP.

Cette recherche se base sur la recherche des études contrôlées randomisées (ECR) chez des adultes (âgés de 18 ans ou plus) prenant à long terme (six mois ou plus) un IPP et ayant des données sur les modifications de la muqueuse gastrique, confirmée par endoscopie ou biopsie (ou les deux).

Les conclusions de cette revue Cochrane basées sur des études contrôlées et randomisées sont les suivantes : « **il n'y a actuellement aucune preuve claire que l'utilisation à long terme des IPP puisse provoquer ou accélérer la progression de l'atrophie gastrique du corpus ou une métaplasie intestinale, bien que les résultats soient imprécis.** Les personnes ayant un traitement d'entretien par IPP pourraient avoir plus de risque de développer une hyperplasie cellulaire (ECL) diffuse (simple) ou linéaire/micronodulaire (focale), mais l'importance clinique de ce résultat est actuellement incertaine. »

Dans le cadre d'une étude de surveillance post-commercialisation à long terme(83) demandée par la FDA (USA), l'objectif de cette étude était de comparer les pourcentages d'incidence des cancers (dont ceux de l'estomac) après une exposition prolongée au pantoprazole, un médicament à action prolongée IPP, par rapport à d'autres IPP d'action plus courte. Il s'agit d'une étude de cohorte faite auprès des membres du système de santé du nord de la Californie (Kaiser Permanente Northern California healthcare system). Un modèle des risques proportionnels de Cox a été utilisé pour ajuster les facteurs de confusion potentiels tels que le sexe, l'âge, un traitement contre l'infection à *H. pylori*, la dose cumulative d'IPP, le nombre total d'années de traitement par IPP et l'année de la date index. Le schéma de l'étude a été approuvée par la FDA.

Résultats :

- Un total de 61 684 personnes avec au moins 240 jours de médicaments (34 178 pantoprazole et 27 686 autres IPP) ont été suivis pour un total de 547 020 années-personnes (274 700 contre 272 321 années-personnes, respectivement).
- **L'analyse n'a pas fait ressortir de différence de risque entre le pantoprazole et les autres IPP pour la survenue des cancers suivants : cancers gastriques, colorectaux, hépatiques, pancréatiques ou de l'intestin grêle ou pour tout cancer. Le schéma de cette étude ne permet pas de comparer les risques de cancers entre des utilisateurs et des non-utilisateurs d'IPP.**

07.2.5 Effet rebond et dépendance aux IPP ?

On dispose d'une revue systématique : Lodrup *et al.*, 2013(84).

Bien que l'existence physiologique d'une hypersécrétion d'acide de rebond (RAHS) après l'arrêt du traitement par IPP soit établie, les implications cliniques sont moins certaines. Il a été émis l'hypothèse qu'un phénomène de rebond cliniquement pertinent pourrait être responsable de difficultés à arrêter les médicaments antiacides et expliquer en partie l'augmentation de l'utilisation à long terme de l'IPP. Un certain nombre d'études traitant de cette question ont été publiées récemment. Les auteurs ont cherché à examiner systématiquement les preuves existantes de symptômes cliniquement pertinents causés par un rebond acide après un traitement par IPP. Les études ont été recherchées dans la base PubMed en utilisant les termes "hypersécrétion d'acide de rebond" et les noms génériques des IPP.

Résultats :

- Cinq études ont été incluses aux résultats contradictoires mais avec des niveaux de preuve différents :
Deux études contrôlées contre placebo faites chez des volontaires asymptomatiques ont montré que 44% avaient des symptômes liés à l'acidité jusqu'à 4 semaines après l'arrêt du traitement. Les symptômes étaient généralement légers à modérés et principalement des brûlures d'estomac et des régurgitations (85, 86).

Trois études, de mauvaise qualité méthodologique, ont été faites chez des patients atteints de reflux ; aucun signe de symptômes causés par un rebond acide n'a été rapporté. Deux des études ont inclus des patients ayant des symptômes de reflux mais une endoscopie normale et l'autre des patients avec une œsophagite guérie. De plus, dans l'une des études, 32% des patients ont signalé une augmentation de leurs symptômes (87).

Et dans les deux autres études, la proportion de patients ayant une augmentation des symptômes n'a pas été présentée (88, 89).

Au total, l'existence d'un effet rebond symptomatique à l'arrêt des IPP est possible mais n'est pas formellement établi. A noter qu'un schéma de désescalade posologique n'est pas préconisé actuellement pour les IPP.

07.3 Données additionnelles de sécurité d'emploi

07.3.1 Données issues des revues générales

Plusieurs revues des données cliniques étudiant sur le profil de tolérance des IPP sont disponibles depuis 2009. La plupart ont été publiées avant les résultats de l'étude COMPASS, seule étude comparative et randomisée ayant eu pour objectif principal d'évaluer les événements indésirables après un traitement de plusieurs années par IPP ou placebo, dans

une population de plusieurs centaines de patients, relativement âgée (plus de 65 ans), ayant des comorbidités (donc potentiellement « fragiles »).

Celles identifiées par la recherche documentaire sont les suivantes :

Ces revues, Scarpignato *et al.*, 2016 (90), Vaezi *et al.*, 2017 (91) et Haastrup *et al.*, 2018(92), se sont fondées essentiellement sur des études observationnelles. Les études observationnelles prises en compte ont un groupe contrôle et ont cherché à pallier l'absence de randomisation, qui permet d'obtenir *a priori* des groupes de patients comparées aux caractéristiques similaires surtout lorsque les effectifs sont suffisants, en utilisant diverses techniques (ajustement et/ou scores de propension notamment ...). Comme l'ont souligné les auteurs de ces différents travaux, si la force de ces études pharmaco-épidémiologiques est d'étudier les médicaments dans un contexte non expérimental (« en vie réelle »), leur principale limite est liée à l'impossibilité de conclure avec certitude sur la responsabilité des médicaments étudiés pour expliquer la survenue des événements indésirables étudiés (de conclure en termes d'effets indésirables). Il n'est pas rare non plus que les résultats soient contradictoires entre les études observationnelles et avec les études randomisées disponibles. Lorsqu'un lien est plausible entre la prise du médicament et la survenue de l'événement indésirable, la force du lien est le plus souvent faible après ajustement effectué pour tenir compte des facteurs de confusion (connus).

C'est pourquoi, les auteurs ont conclu généralement en appelant la communauté médicale à poursuivre l'évaluation (avec des études de meilleur niveau de preuve) et dans l'attente, ont invité les prescripteurs à limiter la prescription des IPP dans les seules situations cliniques où leur intérêt est réellement établi (les indications de l'AMM principalement).

L'intérêt des études observationnelles est aussi de révéler la fragilité des patients les recevant ; la polymédication étant un facteur connu de iatrogénie, l'intérêt de la prescription au long cours est à réévaluer ; lorsqu'elle est inutile, elle doit être interrompue.

Résumé de deux revues générales

L'une a été fournie par les laboratoires, l'autre plus récente (issue de la recherche bibliographique) a étudié les événements indésirables des IPP chez le sujet âgé et a pris en compte les résultats de l'étude contrôlée randomisée de tolérance COMPASS.

- Méta-analyse de Shamliyan *et al.*, 2017(93) (*)

Cette méta-analyse, réalisée à partir des bases de données PubMed, Embase, Cochrane Library et ClinicalTrials s'est basé sur les études publiées avant juillet 2016 ayant rapporté des données sur la mortalité et/ou la morbidité liée à l'utilisation concomitante d'un IPP et de 9 autres classes de médicaments.

Résultats :

- Les analyses ont été faites à partir des données de 17 revues systématiques et méta-analyses, 16 études cliniques randomisées contrôlées et 16 études observationnelles.
- Il n'a pas été possible d'évaluer l'effet de chaque médicament des classes pharmacothérapeutiques, la méta-analyse faisant alors l'hypothèse d'un effet classe, ce qui est discutable.
- Les données ont suggéré que l'utilisation d'un IPP serait associée à une plus grande morbidité lorsqu'il est administré concomitamment aux médicaments suivants :
 - o risédronate, alendronate (bisphosphonate) : risque accru d'effets indésirables gastro-intestinaux ou effet préventif pour la survenue des fractures en cas d'ostéoporose réduit ;
 - o antibiotiques chez les patients hospitalisés (risque d'infections à *Clostridium difficile*) ;
 - o warfarine (risque hémorragique) ;
 - o metformine (hospitalisations et décès accrus chez les diabétiques) ;

- mycophénolate mofétil (risque de rejet de greffe de reins dans la population noire nord-américaine) ;
- nelfinavir (risque de rebond virologique avec le VIH).
- De plus, l'administration concomitante d'un IPP permettrait de réduire les saignements gastro-intestinaux d'origine médicamenteuse (AAP et AINS) et augmenterait le taux de réponse des patientes atteintes de cancer du sein métastatique sous docétaxel ou cisplatine.
- **Pour l'association IPP + antiagrégant plaquettaire :**
 - l'utilisation concomitante avec le pantoprazole et l'ésoméprazole, mais pas avec l'oméprazole et le lansoprazole, serait associée à un risque accru de mortalité toutes causes, d'infarctus du myocarde non mortel et d'arrêt vasculaire cérébral.
 - ces résultats sont à interpréter avec réserve notamment car ils divergent selon que les études aient été contrôlées randomisées ou non.

En conclusion, ces données ont suggéré que la prise concomitante d'un IPP et de divers médicaments pourrait avoir un effet délétère sur la morbi-mortalité. La taille de ces effets indésirables, estimés à moins de 100 événements attribuables pour 1 000 patients traités, serait faible. Le lien de causalité entre la prise de l'IPP et la survenue de ces événements n'est pas clairement établi. Les résultats défavorables ont généralement été mis en évidence dans des études observationnelles où la gestion des biais est compliquée et jamais complète. Et les résultats sont divergents avec des études contrôlées et randomisées (en notant que l'étude COMPASS qui a concerné 17 000 patients a duré 3 ans). Récemment, deux études publiées en 2019, de méthodologie correcte, ont soulevé à nouveau ce problème (étude observationnelle de Xi Y et al, et celle comparative et randomisée de Moayyedi P et al). On ne sait donc pas avec certitude si l'utilisation d'un IPP au long cours, notamment prescrit en association à d'autres médicaments, est susceptible d'impacter défavorablement la morbi-mortalité. Ce qu'ont souligné les auteurs en conclusion.

- **Revue de Kanno et Moayyedi, 2019 (94)**

Cette revue récente, a pris en compte les résultats de l'étude COMPASS. Son objectif était d'étudier les risques chez les sujets les plus âgés. En voici un résumé :

Plusieurs études randomisées ont montré que les IPP avaient un bon profil de tolérance lorsqu'ils étaient prescrits à court terme avec des pourcentages d'événements indésirables similaires à ceux observés sous placebo. En raison de possibles interactions médicamenteuses avec les autres médicaments prescrits et compte tenu des résultats de plusieurs études observationnelles suggérant que la prise des IPP à long terme pourraient être associés à des effets indésirables, les auteurs de cette revue ont cherché à évaluer les niveaux de preuves des risques et des avantages attendus des IPP dans la population des sujets âgés. En effet, ceux-ci sont particulièrement concernés par ces préoccupations, les personnes âgées étant fréquemment polymédiqués et atteints de nombreuses comorbidités.

Résultats :

Un risque d'interactions médicamenteuses existe entre les IPP et plusieurs médicaments, comme par exemple :

- avec des antirétroviraux (nelfinavir, rilpivirine), des médicaments du traitement de l'hépatite C (ledipasvir/sofosbuvir : HARVONI), des antifongiques (itraconazole), des anticancéreux inhibiteurs des tyrosines kinase (gefitinib, erlotinib), les IPP peuvent l'absorption de ces médicaments.
- avec la digoxine (hétéroside cardiotonique), le diazépam (benzodiazépine), la warfarine (anticoagulant), le citalopram (antidépresseur), la phénytoïne (antiépileptique), les IPP peuvent augmenter au contraire la concentration de ces médicaments.

le risque avec les utilisateurs de clopidogrel est discuté : bien que suggéré par les résultats d'une étude observationnelle (Juurlink *et al.*) (95), les résultats d'une étude contrôlée

randomisée comparant l'oméprazole au placebo chez les utilisateurs de clopidogrel qui n'a pas mis en évidence de différence pour les événements cardiovasculaires entre les deux groupes (OR = 0,99, IC95% [0,68 ; 1,44]) (96).

Puis les auteurs ont rappelé que plusieurs études observationnelles ont suggéré l'existence d'un lien entre la prise d'un IPP et la survenue de divers événements indésirables : fracture, pneumonies, événements indésirables cardiovasculaires, hypomagnésémie, déficit en vitamine B12, troubles cognitifs, démences, colites à *Clostridium difficile*, diarrhées infectieuses et une augmentation de la mortalité.

Citation des références pour chaque risque :

- fractures : Lewis et al., 2014(97), Hussain et al., 2018(52) ;
- pneumonies : Laheij et al., 2004(98), Eom et al., 2011(49), Herzig et al., 2009(99) ;
- événements cardiovasculaires : Batchelor et al., 2018(100) ;
- hypomagnésémie : Gau et al., 2012(101) ; Liao et al., 2019(102) ;
- déficit en vitamine B12 : Lam et al., 2013 (103) ;
- troubles cognitifs et démences : Gomm et al., 2016(76), Wod, 2018(104), Batchelor et al., 2017(75) ;
- colites à *Clostridium difficile* : Dial, 2005(105), Tleyjeh et al., 2012(57) ;
- diarrhées infectieuses : Leonard et al., 2007(106) ;
- augmentation de la mortalité : Xie et al., 2017(67).

Néanmoins, les auteurs ont souligné que l'interprétation des résultats de ces études observationnelles doit prendre en compte plusieurs écueils possibles.

- L'existence d'une association ne signifie pas l'existence d'un lien de causalité entre la prise de l'IPP et l'événement observé ;
- Les dangers d'une interprétation excessive de l'augmentation modeste des rapports de cotes car ceux-ci peuvent être dus à un certain nombre d'autres facteurs (91) ;
- L'existence d'un biais de publication (les études évoquant un risque étant plus fréquemment publiées) ;
- L'existence de facteurs de confusion biaisant la relation entre l'événement et l'IPP. Les patients prenant un traitement par IPP seraient en moyenne, plus malades que ceux qui ne prennent pas ces médicaments.
- Selon une enquête danoise (107) avec plus de 20 000 participants, les utilisateurs d'IPP étaient plus âgés (âge médian: 57 vs 50 ans), davantage obèses (16,7% vs 13,1%), auraient un indice de comorbidité de Charlson ≥ 1 (35% vs 15%) par rapport aux non-utilisateurs. Les études ayant rapporté une association entre la thérapie IPP et diverses maladies montrent aussi généralement que les patients prenant ces médicaments étaient plus fréquemment atteints d'une maladie cardiovasculaire, d'un diabète sucré, d'une maladie du tissu conjonctif, d'un cancer, d'une maladie pulmonaire obstructive chronique ou d'une maladie rénale par rapport aux non-utilisateurs (99). Les patients sous IPP seraient plus susceptibles de développer d'autres maladies. Il est possible que l'utilisation de l'IPP soit un marqueur de ce surrisque selon les auteurs.
- Les auteurs de ces travaux ont néanmoins pris en compte (par des ajustements notamment) ces comorbidités ; certains résultats en faveur de l'existence de l'association restent significatifs. Cependant, l'estimation de la force de l'association diminue alors généralement une fois l'ajustement effectué (108).
- Les études sur base de données ne peuvent pas ajuster pour tous les facteurs de confusion connus ; la base de données n'a pas été conçue pour cela. Et, bien sûr, aucun ajustement ne peut être fait sur les facteurs de confusion inconnus.

Pour être en mesure de conclure en termes de lien de causalité, les auteurs ont rappelé l'intérêt de disposer d'études ayant eu pour objectif principal d'évaluer les événements indésirables et dont le schéma d'étude est comparatif et randomisée, dans un ECR, tous les facteurs de confusion étant répartis *a priori* également entre les groupes. Or, on dispose de telles données pour les IPP :

- une revue de deux ECR ayant évalué l'utilisation à long terme des IPP n'a pas montré de risque accru après 5 à 12 ans de traitement sous IPP (109). Ces deux ECR avaient comparé un traitement par IPP à la chirurgie chez des patients ayant un RGO. Mais une limite importante de ces deux ECR est le fait qu'ils n'étaient pas en aveugle.
- un ECR (66) a randomisé 17 598 patients pour recevoir soit le pantoprazole 40 mg soit le placebo et a évalué prospectivement les événements indésirables (6 entretiens mensuels) avec une moyenne de suivi de 3 ans. Les événements indésirables ont été similaires entre les deux groupes (IPP et placebo) dans presque tous les cas.

07.3.2 Profil de tolérance au long cours

Deux travaux ont été pris en compte.

Revue des effets indésirables des IPP utilisés au long cours

- Revue de Freedberg et al., 2017(110)

Cette revue des recommandations de pratique clinique, réalisée à partir d'avis d'experts et des bases de données PubMed, Embase et Cochrane Library (publications avant juillet 2016) a pour objectif d'évaluer le risque associé à l'utilisation d'IPP à long terme, notamment dans le cadre d'un RGO, d'une œsophagite de Barrett et de la prévention de l'ulcère lié aux AINS. Les risques potentiellement associés à l'utilisation d'un IPP mis en évidence dans la publication sont résumés dans le tableau ci-dessous sachant que ces risques se rapportent à la classe des IPP.

Tableau 7. Résumé des événements indésirables potentiellement associés à l'utilisation d'IPP

Type d'EI	Types d'études	Niveau de preuve	Risque relatif	Risque absolu
Pathologie rénale chronique	EO	Très faible	Augmentation de 10 à 20 %	0,1 à 0,3 %/patient/an
Démence		Très faible	Augmentation de 4 à 80 %	0,07 à 1,5 %/patient/an
Fracture osseuse		Faible ou très faible	Augmentation de 30 % à 4 fois	0,1 à 0,5 %/patient/an
Infarctus du myocarde	EO et ECR	Très faible	Pas d'association mise en évidence dans les ECR	-
Prolifération bactérienne de l'intestin grêle	EO, crossover	Faible	Augmentation de 2 à 8 fois	Calcul impossible
Péritonite bactérienne spontanée	EO	Très faible	Augmentation de 50 % à 3 fois	3 à 16 %/patient/an
Infection par <i>Clostridium difficile</i>		Faible	Absence de risque à augmentation de 3 fois	0 à 0,09 %/patient/an
Infection par <i>Campylobacter</i> ou salmonelle	-	-	Augmentation de 2 à 6 fois	0,03 à 0,2 %/patient/an
Pneumonie	EO et ECR	Très faible	Pas d'association mise en évidence dans les ECR	-
Carence en micronutriments	EO	Faible ou très faible	Augmentation de 60 à 70 %	0,3 à 0,4 %/patient/an
Tumeurs malignes gastro-intestinales	EO et ECR	Très faible	Pas d'association mise en évidence dans les ECR	-

EO : Etudes Observationnelles ; ECR : Études Cliniques Randomisées

En conclusion, les risques d'événements/effets indésirables sous IPP identifiés les plus probables (atteinte rénale, diverses infections bactériennes, fractures osseuses) sont faibles à très faibles et reposent sur des études observationnelles essentiellement à risque de biais multiples. Les risques de pneumonie et de tumeurs malignes gastro-intestinales, s'ils existent, ne sont pas retrouvés dans les études contrôlées évaluées.

Effets indésirables des IPP en traitement au long cours

- Revue de Attwood et al., 2015 (109) :

Un contrôle d'un reflux gastro-œsophagien (RGO) chronique peut être traité par chirurgie anti-reflux (ARS) ou (le plus souvent désormais) par un traitement médical à long terme par inhibiteur de la pompe à protons (IPP). Les auteurs de cette publication ont utilisé les données de deux études contrôlées et randomisées (étude ouverte SOPRAN qui avait comparé l'efficacité de l'oméprazole à celle de l'ARS et l'étude ouverte LOTUS qui avait comparé l'utilisation de l'ésooméprazole à l'ARS laparoscopique) pour estimer la survenue des événements indésirables lors d'un traitement à long terme, l'un des objectifs secondaires de ces études étant d'évaluer la sécurité à long terme des deux interventions. Les événements indésirables graves et divers paramètres biologiques ont été rapportés.

Résultats :

- Le suivi a été de 12 ans pour les patients de l'étude SOPRAN (N = 298) et de 5 ans pour ceux de l'étude LOTUS (N = 514).
- Dans les deux études, des EIG ont été signalés avec une fréquence similaire entre les deux groupes IPP et traitement par chirurgie. Aucun risque accru d'infections (gastro-intestinales, pneumonies notamment), de fractures, de troubles hématologiques, de cancers ou d'événements cardiovasculaires n'a été relevé dans le groupe recevant un IPP.
- Le nombre d'EIG mortels dans les deux études a été faible dans les deux groupes de traitement. Aucun n'a été considéré comme lié au traitement.
- Les résultats des tests de laboratoire (hématologie de routine, enzymes hépatiques, électrolytes, vitamine D, vitamine B12, folate et homocystéine notamment) n'ont pas montré de changement cliniquement pertinent au fil du temps.
- Les concentrations en gastrine et chromogranine A étaient élevées dans les groupes IPP la première année.

En conclusion, selon le suivi des patients de ces deux études chez des patients traités par IPP (oméprazole ou ésooméprazole) pour un RGO chronique sur une période de 5 à 12 ans, aucun événement indésirable grave n'a été rapporté sous IPP. Mais la nature ouverte des deux études, le nombre limité de patients suivis et l'absence de réalisation possible de test de comparaison entre les deux groupes (manque de puissance) limitent la solidité et la fiabilité de ces résultats sur la sécurité à long terme des IPP.

07.3.3 Profil de tolérance en pédiatrie

(les études présentées par les laboratoires seront signalées par un astérisque « * »)

Deux études observationnelles ont été prises en compte.

Etude observationnelle de cohorte comparant les effets indésirables des IPP et des anti-H2 prescrits chez l'enfant pour un RGO

- Etude de Houben et al., 2018 (111)

L'objectif de cette étude observationnelle, rétrospective, était de comparer les effets indésirables de l'ésooméprazole, d'autres IPP et d'anti H2 chez les nouveaux utilisateurs

pédiatriques. Les données chez des enfants (nourrissons jusqu'à 18 ans) ayant reçu pour la première fois une prescription d'ésoméprazole, d'un autre IPP ou d'un anti H2 entre septembre 2008 et août 2011 ont été obtenues auprès du réseau néerlandais PHARMO Database. Les hospitalisations pour sept événements prédéfinis ont été évaluées (suivi maximal: 18 mois).

Résultats :

- Sur les 23 470 enfants inclus, 2 820 (âge médian : 3 ans) ont reçu de l'ésoméprazole, 13 818 (âge médian: 15 ans) d'autres IPP et 6 832 (âge médian: 5 ans) un anti-H2.
- Au total, 504 (2%) enfants ont été hospitalisés pour 762 événements : gastro-entérite (246 événements) ; convulsion/crise épileptique (200) ; pneumonie (154) ; retard de croissance (119) ; néphrite interstitielle aiguë (19) ; thrombocytopénie (23) et œdème angioneurotique.
- Une différence a été observée uniquement pour l'événement « retard de croissance » (ratios de taux ajustés (intervalle de confiance à 95%) : ésoméprazole = 6,1 (2,4-15,7) par rapport aux autres IPP et = 6,1 (2,9-12,8) par rapport aux anti-H2 chez les utilisateurs actuels. La survenue de cet événement a été confirmée pour 74% des événements évaluables.

En conclusion, cette étude observationnelle indique que les taux d'hospitalisation pour les événements indésirables étudiés ont été faibles et similaires entre les nouveaux utilisateurs pédiatriques d'IPP et d'anti-H2. Ces résultats sont à interpréter avec prudence : notamment du fait du schéma d'étude (observationnel) et car seuls les événements indésirables conduisant à une hospitalisation ont été pris en compte et surtout que le lien entre l'événement enregistré et la prise de l'IPP ou d'un anti-H2 n'est pas assuré selon les auteurs. L'étude ne précise pas les autres IPP ni les anti-h2 utilisés, ni la posologie (dose et durée) prescrite.

Etude observationnelle de cohorte comparant l'utilisation et les effets indésirables des IPP aux anti H2 chez des enfants et adolescents traités pour un RGO

- Etude de Ruigómez et al., 2017(112)

L'objectif de cette étude observationnelle de cohorte était de comparer les caractéristiques des patients et les résultats en matière de sécurité chez des enfants auxquels on a prescrit des médicaments antiacides (IPP ou anti-H2) pour la première fois. Le Health Improvement Network a été utilisé pour déterminer les caractéristiques des enfants à qui on a prescrit un inhibiteur de la pompe à protons ou un antagoniste des récepteurs de l'histamine-2 (anti H2) par des médecins de soins primaires au Royaume-Uni entre octobre 2009 et septembre 2012. Le suivi a été fait jusqu'à 18 mois de traitement. (Les événements d'intérêt ont bien été prédéfinis).

Résultats :

- Les cohortes comprenaient 8 172 patients recevant un IPP et 7 905 un anti-H2.

Données d'utilisation :

- Les caractéristiques de base des enfants ont été similaires entre les cohortes (les enfants des cohortes IPP avaient tendance à être plus âgés néanmoins).
- Plus de la moitié des enfants de chacune des trois cohortes n'ont reçu qu'une seule ordonnance pour un médicament antiacide pendant l'année suivant le début de l'étude (ésoméprazole, N = 13 [54,2%] ; autres IPP, N = 4 797 [58,9%] ; anti-H2, N = 4 778 [60,4%]).
- Dans la cohorte des autres IPP, l'IPP le plus souvent prescrit à la date index a été l'oméprazole (79,4%), suivi du lansoprazole (20,3%). La ranitidine a été anti-H2 le plus couramment prescrit (99,2%) dans la cohorte d'anti-H2.

- Chez environ la moitié des patients, la durée du traitement dans la cohorte IPP a été de 16 à 30 jours, alors qu'elle était inférieure à 16 jours chez environ la moitié des enfants de la cohorte anti-H2.
- Un traitement de plus de 3 mois a été fait chez 12,5% des enfants (N = 3) de la cohorte ésoméprazole, 9,6% (N = 783) de ceux de la cohorte des autres IPP, et chez 4,5% des patients de la cohorte anti-H2 (N = 353).

Événements indésirables étudiés :

- Il y a eu 285 événements indésirables (parmi ceux recherchés) au cours du suivi chez les enfants. Les plus fréquents ont été la survenue d'une gastro-entérite (N = 98 ; 34,4%), de convulsions (N = 77 ; 27,0%) et de pneumonies (n = 53 ; 18,6%).
- Aucun événement n'a été enregistré dans la cohorte d'ésoméprazole (seulement 24 enfants avaient reçu cet IPP).
- Dans la cohorte des autres IPP (N = 8 148), 92 événements sont survenus au cours du suivi. Le plus courant était la gastro-entérite (N = 36 ; 39,1%), suivie des convulsions (N = 21 ; 22,8%) et de pneumonies (N = 21 ; 22,8%).
- Dans la cohorte anti-H2 (N = 7 905), le nombre d'événements a été plus élevé que dans les cohortes IPP (N = 193 vs 92). Il y a eu 62 (32,1%) gastro-entérites, 56 (29,0%) convulsions, 37 (19,2%) retard de croissance et 32 (16,6%) pneumonies.
- L'incidence de la majorité des événements étudiés a été élevée dans la cohorte recevant un anti-H2 que dans celle recevant un IPP (autre que l'ésoméprazole) :
 - o retard de croissance (3,11, IC95% [2,25 ; 4,28]) versus 0,49 pour 1 000 années-personnes [IC95% [0,22 ; 1,07])
 - o gastro-entérite (5,27 [IC95% [4,11 ; 6,75] vs 3,04 pour 1 000 années-personnes [IC 95% [2,20 ; 4,20]).
 - o convulsions / crise épileptique (4,75, IC95% [3,66–6,16] vs 1,75, IC95% [1,15–2,68),
 - o pneumonie (2,66 [IC à 95% [1,89 ; 3,75]) contre 1,72 IC95% [1,13 ; 2,63]).

En conclusion, cette étude a suggéré que la survenue de certains événements indésirables (retard de croissance, convulsions, gastro-entérites, pneumonies) serait plus fréquemment associée à la prise d'un anti-H2 qu'à celle d'un IPP chez l'enfant. Ces résultats sont à interpréter sachant notamment que la posologie des antisécrotoires n'a pu être évaluée.

08 DONNEES D'UTILISATION

08.1 Données d'utilisation française – enquête ANSM

Les éléments suivants sont tirés du rapport publié par l'ANSM en 2018 (113).

Les IPP (oméprazole, pantoprazole, lansoprazole, rabéprazole, ésoméprazole) sont très largement utilisés, et leur consommation est croissante.

Entre 2010 et 2015, en France, les ventes d'IPP ont augmenté d'environ 27%, atteignant plus de 85 millions en 2015 (source Octave - ANSM).

L'ANSM a réalisé une étude visant à quantifier et décrire l'utilisation des IPP en France sur l'année 2015. Le premier volet de ce programme d'études a consisté à décrire l'utilisation des IPP délivrés en ville sur prescription médicale, dans l'ensemble de la population française, en 2015. Cette étude observationnelle a été conduite à partir des données du Système national des données de santé (SNDS). L'ensemble des personnes ayant bénéficié d'au moins un remboursement pour une délivrance d'IPP en 2015 a été inclus. Les patients n'ayant bénéficié d'aucun remboursement pour une délivrance d'IPP dans les 12 mois précédant la première date de délivrance d'IPP en 2015 ont été définis comme des utilisateurs incidents. Les utilisateurs incidents ont été suivis pendant 1 an à partir de la date de primo-délivrance d'IPP en 2015. Cette étude permet donc de décrire l'utilisation incidente des IPP à l'échelle française en 2015.

Principaux résultats

Tableau 8. Description du traitement par IPP sur l'ensemble de la période de suivi, par classe d'âge, chez les utilisateurs incidents en 2015 (N=7 776 032)

	Tous n=7 776 032		0 à 17 ans n=376 729		18 à 65 ans n=5 792 716		> 65 ans n=1 606 587	
Part de délivrance des molécules d'IPP	<i>Nombre de boîtes</i>	%	<i>Nombre de boîtes</i>	%	<i>Nombre de boîtes</i>	%	<i>Nombre de boîtes</i>	%
Lors de la primo-délivrance :								
<i>Oméprazole</i>	3 541 065	44,0	138 423	35,2	2 733 678	45,6	668 964	40,1
<i>Pantoprazole</i>	1 098 737	13,6	19 175	4,9	789 408	13,2	290 154	17,4
<i>Lansoprazole</i>	664 326	8,3	21 177	5,4	486 444	8,1	156 705	9,4
<i>Rabéprazole</i>	316 720	3,9	6 465	1,6	232 330	3,9	77 925	4,7
<i>Ésoméprazole</i>	2 432 584	30,2	208 185	52,9	1 749 285	29,2	475 114	28,5
Pour l'ensemble de la période de suivi :								
<i>Oméprazole</i>	7 611 706	37,4	216 040	29,6	5 518 455	40,6	1 877 211	31,2
<i>Pantoprazole</i>	3 365 675	16,5	29 178	4,0	2 001 486	14,7	1 335 011	22,2
<i>Lansoprazole</i>	1 670 612	8,2	36 356	5,0	1 093 094	8,0	541 162	9,0
<i>Rabéprazole</i>	909 773	4,5	10 308	1,4	598 818	4,4	300 647	5,0
<i>Ésoméprazole</i>	6 803 282	33,4	437 377	60,0	4 393 917	32,3	1 971 988	32,7

Source : Tableau 3 du rapport d'étude de l'ANSM – « Utilisation des IPP », décembre 2018.

Au cours de l'année 2015, plus de 15,8 millions de patients ont reçu au moins une délivrance d'IPP. La fréquence d'utilisation des IPP en France¹ était de 24%. Plus en détail, cette fréquence variait avec l'âge :

¹ La fréquence d'utilisation des IPP en France correspond au rapport du nombre de patients ayant reçu au moins une délivrance d'IPP en 2015 et de la population au 1^{er} janvier 2015 (Insee).

Tableau 9. Proportion d'utilisateurs d'IPP en 2015, par classe d'âge, France entière

Classe d'âge	Population au 1 ^{er} janvier 2015*	Proportion d'utilisateurs d'IPP en 2015**
0-17 ans	14 774 637	3,0% (448 997)
18-65 ans	40 229 778	25,1% (10 096 055)
>65 ans	11 416 180	46,4% (5 292 364)
Total	66 420 595	23,8% (15 837 416)

* Source Insee <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1913143?sommaire=1912926> [Consulté le 03/05/2018]

** Calculée par le rapport du nombre de patients ayant reçu au moins une délivrance d'IPP en 2015 et de la population au 1^{er} janvier 2015 (Insee).

Source : D'après l'Annexe 13 du rapport d'étude de l'ANSM – « Utilisation des IPP », décembre 2018.

Utilisateurs d'IPP en France, en 2015

- En 2015, 15,8 millions de patients, soit près d'un quart de la population française (24%), ont utilisé au moins un médicament IPP obtenu sur prescription médicale.
- Près de la moitié (7,8 millions, soit 49%) étaient des utilisateurs incidents, c'est-à-dire qu'ils n'avaient pas consommé d'IPP dans l'année précédente.
- L'âge moyen des utilisateurs incidents d'IPP en 2015 était de 49 ans, et 56% étaient des femmes. Près de 8% étaient affiliés à la CMU-C.

Caractéristiques du traitement par IPP chez les utilisateurs incidents :

- Les molécules les plus utilisées à l'instauration du traitement étaient l'oméprazole, l'ésoméprazole, et le pantoprazole, qui représentaient respectivement 44%, 30% et 14% des délivrances. La durée moyenne du traitement initial était de 41 jours pour l'ensemble des utilisateurs incidents, et 65 jours chez les plus de 65 ans. La durée de traitement par IPP s'est prolongée au-delà de 6 mois pour près de 310 000 utilisateurs incidents, soit 4%. Cette proportion atteignait 10% chez les plus de 65 ans. La très grande majorité des traitements par IPP délivrés en ville étaient prescrits par un médecin généraliste.
- Plus de la moitié (54%, soit près de 4 millions) des utilisateurs incidents d'âge adulte instauraient un IPP en prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS. Parmi eux, dans plus de 90% des cas l'instauration de l'IPP et de l'AINS était concomitante, suggérant un traitement à visée préventive, et dans 80% des cas aucun facteur de risque justifiant l'utilisation systématique d'un IPP en association avec un AINS (âge supérieur à 65 ans, ou traitement concomitant par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant, ou corticoïde à usage systémique) n'était retrouvé.
- Pour 32% (soit 2,4 millions) des utilisateurs incidents, l'indication du traitement par IPP ne pouvait être déterminée à partir des informations disponibles dans le SNDS. Une proportion importante de ces patients a probablement été traitée dans le cadre d'un RGO. Toutefois, dans ce sous-groupe, seuls 8% des patients âgés de plus de 65 ans avaient bénéficié d'une endoscopie digestive haute, pourtant recommandée avant l'instauration du traitement par IPP dans la prise en charge du RGO chez les sujets âgés.

Caractéristiques du traitement des utilisateurs incidents d'IPP selon l'indication du traitement

- Chez l'adulte, la durée du traitement initial et la proportion d'utilisateurs au long cours variaient selon l'indication :
 - o 25 jours en moyenne pour l'éradication d'*H. pylori* et pour la prévention ou le traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS (avec 1% d'utilisateurs identifiés comme des utilisateurs au long cours),

- 37 jours pour la prévention ou le traitement des lésions gastroduodénales dues aux corticoïdes (3% d'utilisateurs au long cours),
 - 72 jours pour la prévention ou le traitement des lésions gastroduodénales dues aux traitements spécifiques des cancers (10% d'utilisateurs au long cours),
 - 89 jours pour le traitement d'une atteinte gastro-intestinale identifiée (14% d'utilisateurs au long cours),
 - **133 jours pour la prévention ou le traitement des lésions gastroduodénales dues aux antiagrégants plaquettaires ou aux anticoagulants (28% d'utilisateurs au long cours),**
 - et 50 jours dans le cas d'une indication indéterminée (5% d'utilisateurs au long cours).
- **Chez les sujets de plus de 65 ans, les durées moyennes du traitement initial et les proportions d'utilisateurs au long cours étaient supérieures à celles observées chez les 18-65 ans, et ce dans l'ensemble des indications.**

Tableau 10. Indication du traitement par IPP chez les utilisateurs incidents en 2015, âgés de 18 ans ou plus (N = 7 399 303)

	Tous		18 à 65 ans		> 65 ans	
	n=7 399 303		n=5 792 716		n=1 606 587	
	n	%	n	%	n	%
Éradication d'<i>H. pylori</i>	38 760	0,5	31 239	0,5	7 521	0,5
Prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS	3 956 386	53,5	3 257 793	56,2	698 593	43,5
Prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux antiagrégants plaquettaires ou aux anticoagulants	386 035	5,2	139 611	2,4	246 424	15,3
Prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux corticoïdes à usage systémique	393 643	5,3	300 513	5,2	93 130	5,8
Prévention ou traitement des complications gastroduodénales liées aux traitements spécifiques des cancers	37 799	0,5	19 544	0,3	18 255	1,1
Traitement d'une atteinte gastro-intestinale identifiée	187 879	2,5	137 710	2,4	50 169	3,1
Indication indéterminée	2 398 801	32,4	1 906 306	32,9	492 495	30,7

Source : Tableau 6 du rapport d'étude de l'ANSM – « Utilisation des IPP » – Décembre 2018

Il ressort de ces données que :

- **en 2015, plus de 15,8 millions de patients ont utilisé un IPP délivré en ville sur prescription médicale, soit près d'un quart de la population française. La moitié était des utilisateurs incidents.**
- **l'utilisation des IPP en France ne semble pas toujours correspondre aux recommandations : le traitement par IPP était le plus souvent instauré en prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez des patients sans facteur de risque identifiable, ou dans le RGO non objectivé par la réalisation d'une endoscopie digestive haute chez les sujets âgés.**

Outre son caractère inapproprié, cette utilisation massive est potentiellement problématique en raison du risque de survenue d'effets indésirables, en particulier

chez les patients âgés, souvent fragilisés dans un contexte de polypathologie et de polymédication, ou dans le cas de traitements au long cours.

Cette étude appelle plusieurs remarques :

- elle ne comporte pas d'analyse détaillée sur les utilisateurs prévalents (51%). L'âge moyen des utilisateurs prévalents est de 62,3 ans vs 48,8 ans pour les utilisateurs incidents.
- les indications de traitement ont dû être estimées par la présence d'indicateurs indirects. L'interprétation des analyses de conformité de la prescription à l'AMM est donc soumise à cette limite.
- les données du SNDS ne fournissent pas d'information sur l'utilisation des IPP à l'hôpital, dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) disposant d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) et dans le cadre d'une automédication.
- les données du SNDS ne permettent pas de déterminer de manière précise la dose et la posologie prescrites à chaque patient en fonction de l'indication.

08.1.1 Données de remboursement par l'assurance maladie en France

Les données d'utilisation présentées sont issues du rapport publié par l'Assurance maladie en juillet 2019 (114).

► Données de prescription et/ou de vente

Les IPP représentent environ 423 millions d'euros de remboursement chaque année pour l'Assurance maladie pour 14 millions d'assurés. Le nombre d'unités de conditionnement consommées progresse régulièrement ; les montants remboursés diminuent en raison de l'existence de spécialités génériques.

La consommation d'IPP apparaît particulièrement forte en France par rapport à d'autres pays européens selon ce rapport.

► Caractéristiques démographiques de la population actuellement traitée par le médicament et répartition par diagnostic

En 2016, la consommation d'IPP variait fortement avec l'âge, peu fréquente chez les patients les plus jeunes (6 % entre 0 et 1 an, 4 % entre 10 et 17 ans), beaucoup plus marquée chez les plus âgés (46 % chez les 75 ans et plus). La présence d'une ou plusieurs comorbidités comme l'insuffisance rénale chronique terminale (66 %) ou les maladies du foie et du pancréas (54 %) ou d'un traitement chronique par AINS (62 %) ou corticoïdes (38 %) s'accompagnait d'une plus forte consommation d'IPP.

La consommation d'IPP, estimée par la fréquence d'individus avec au moins un remboursement annuel, concernait 24 % d'utilisateurs.

Les IPP sont utilisés pour prévenir d'éventuelles complications lors d'un traitement par AINS, mais leur prescription doit être adaptée au risque estimé du patient. Le mésusage des IPP semble être très important (entre 40 et 80 % des patients). Pour rappel, l'étude de l'ANSM de 2018 a montré que près de 80 % des patients ayant débuté un traitement par IPP en association avec un AINS en 2015 n'avaient aucun facteur de risque mesurable pouvant justifier cette co-prescription (âge supérieur à 65 ans, un antécédent d'ulcère gastroduodéal, la prise d'un antiagrégant, d'un anticoagulant ou d'un traitement corticoïde), suggérant une prescription par excès importante de ces traitements.

Enfin, une fréquence d'utilisation des IPP élevée a été observée chez :

- les femmes enceintes (fréquence plus élevée en France que pour d'autres pays industrialisés) ;
- les enfants (alors que l'utilisation des IPP et d'éventuels effets secondaires chez le petit enfant sont discutés) ;

- les personnes les plus âgées, notamment au long cours (ce qui est contraire aux recommandations et qui pourrait contribuer à des effets iatrogéniques si les indications ne sont pas strictement respectées chez ces patients).

► Posologie moyenne et durée moyenne de traitement

D'après ce rapport, pour un grand nombre de patients, les doses prescrites sont supérieures aux doses maximales et les durées de prescription sont trop importantes au regard des recommandations. Néanmoins, les diagnostics et les posologies associées ne sont pas précisés ce qui limite l'interprétation de ces données.

Ainsi, on retrouve sur des données de l'année 2017, des consommations qui sont supérieures aux posologies maximales :

- 194 212 patients ont reçu durant au moins 3 mois consécutifs une posologie totale mensuelle délivrée supérieure à la posologie maximale. Ces patients représentent 22,6 millions d'euros de remboursements d'IPP sur une année complète. 5 056 prescripteurs ont prescrit des doses supérieures aux posologies maximales durant un minimum de 3 mois consécutifs à au moins 5 de leurs patients ;
- 66 874 patients ont reçu durant au moins 6 mois consécutifs une posologie totale mensuelle délivrée supérieure à la posologie maximale. Ces patients représentent 9,8 millions d'euros de remboursements d'IPP sur une année complète. 1 258 prescripteurs ont prescrit des doses supérieures aux posologies maximales durant un minimum de 6 mois consécutifs à au moins 5 de leurs patients.

► Durée moyenne du traitement et distribution de la population en fonction de la durée de traitement

L'importance des utilisations au long cours, retrouvée dans cette étude semble aller au-delà des indications recommandations en vigueur. **Près d'1 patient consommant sur 5 suivait un traitement au long cours.** Trois millions de personnes avaient ainsi bénéficié de plus de dix délivrances d'IPP en 2016. Là encore avec de fortes variations en fonction de l'âge et des comorbidités (insuffisance rénale chronique terminale : 54 %, maladie cardiovasculaire : 47 %, maladie neurologique ou démence : 41 % et moins de six remboursements d'AINS : 9 %) ²⁸.

► Conclusion

Le rapport concluait que les IPP présentaient d'une manière générale une **bonne efficacité et une bonne tolérance, mais que la consommation d'IPP apparaissait particulièrement forte en France.**

A noter que la CNAM a proposé plusieurs actions :

- une meilleure diffusion des recommandations établies notamment par la société savante de gastroentérologie, en particulier à destination des médecins prescripteurs de ces IPP ;
- un dispositif d'intéressement des prescripteurs aux économies réalisées pourrait être mis en œuvre et inclure les prescriptions d'IPP.

Ces actions pourraient cibler spécifiquement, les personnes âgées, les femmes enceintes et les jeunes enfants. A noter également qu'en 2019, l'Assurance Maladie et les représentants des médecins ont intégré dans la Rémunération sur Objectif de Santé Publique (ROSP) du médecin traitant de l'adulte l'indicateur « part des patients de moins de 65 ans sans facteur de risque mesurable de lésions digestives induites par les AINS, avec co-délivrance d'IPP et d'AINS, parmi les patients sous AINS (indicateur décroissant) ».

Les études observationnelles d'utilisation des IPP sont à interpréter en prenant en compte une utilisation hors AMM considérée comme cliniquement justifiée par les cliniciens dans diverses situations (liste non exhaustive : prévention des lésions induites par les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants chez certains patients avec facteur de risque ; oesophagites à éosinophiles ; maladie de Crohn avec atteinte du tube digestif supérieur (ulcérations

oesophagiennes ou gastro-duodénales) ; chirurgie bariatrique (traitement à vie après gastrectomie en gouttière) ; insuffisance pancréatique exocrine sévère (mucoviscidose, chirurgie pancréatique, pancréatique chronique) ; syndrome de grêle court ...

08.1.2 Autres données d'utilisation

Etude ad-hoc observationnelle en pharmacie de ville en France (*)

Pour disposer d'informations sur l'usage et les conditions de prise en charge des IPP [OGAST & OGASTORO (lansoprazole) ; EUPANTOL et INIPOMP (pantoprazole)], le laboratoire TAKEDA a fait réaliser **une étude observationnelle basée sur le panel LTD (IQVIA)**. LTD est un observatoire longitudinal des délivrances en pharmacie avec un suivi d'une cohorte de 40 millions de patients en pharmacie d'officine.

L'analyse a été conduite en reproduisant la méthodologie décrite dans le rapport de l'ANSM sur l'utilisation des IPP. La sélection des patients a été réalisée sur les critères suivants :

- les patients analysés sont les patients ayant eu au moins une délivrance d'IPP sur la période analysée ;
- les patients « one shot » (un seul patient au sein de la pharmacie) ont été retirés de l'étude pour limiter le phénomène de nomadisme et conforter le calcul des patients naïfs ;
- les patients naïfs d'IPP ont été définis comme n'ayant pas eu d'IPP dans leur historique au cours des 12 mois précédents la délivrance analysée ;
- pour l'analyse en produit (OGAST, OGASTORO, EUPANTOL, INIPOMP), les patients naïfs ont également été définis comme n'ayant pas eu d'IPP (quelle que soit la marque) dans les 12 mois précédents l'instauration ; les patients ont été qualifiés sous le produit si ce dernier correspondait au 1er IPP de la période analysée ;
- les traitements utilisés pour qualifier les patients à infection probable par *H. pylori* et AINS sont détaillés dans le tableau ci-dessous ;
- la définition d'un co-traitement avec un AINS s'entend à la date de la délivrance d'IPP ou au cours du mois précédent.

Résultats : (données brutes, sans extrapolation)

Selon les données sur la période correspondant au CMA jusqu'à août 2019, les IPP (toutes marques) ont été prescrits dans :

- 94,1 % des cas chez des patients naïfs traités par IPP (quelle que soit la marque) dans une autre indication que l'éradication d'*H. pylori* (cette population a permis d'approcher la population suivante : « patients naïfs IPP + AINS ») ;
- **55,5 % des cas chez des patients naïfs d'IPP recevaient un traitement concomitant par AINS**. Une **légère diminution** des prescriptions a été observée dans cette population sur cette période (CMA jusqu'à août 2019) en comparaison de la période correspondant au CMA jusqu'à août 2016 (56,0 %).

Ce résultat apparaît similaire avec celui observé par l'ANSM qui indiquait que plus de la moitié des utilisateurs incidents adultes (54 %) recevaient un IPP en prévention ou traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS.

Selon les données sur la période correspondant au CMA jusqu'à août 2019, OGAST a été prescrit dans :

- 95,6 % des cas chez des patients naïfs de ce traitement dans une autre indication que l'éradication d'*H. pylori* ;
- 37,5 % des cas chez des patients naïfs de ce traitement et recevant un traitement concomitant par AINS. Une **diminution des prescriptions** a été observée dans cette population sur cette période (CMA jusqu'à août 2019) en comparaison de la période correspondant au CMA jusqu'à août 2016 (40,6 %).

Selon les données sur la période correspondant au CMA jusqu'à août 2019, OGASTORO a été prescrit dans :

- 94,6 % des cas chez des patients naïfs de traitement dans une autre indication que l'éradication d'*H. pylori* ;
- 31,6 % des cas chez des patients naïfs de ce traitement et recevant un traitement concomitant par AINS. Une **diminution des prescriptions** a été observée dans cette population sur cette période (CMA jusqu'à août 2019) en comparaison de la période correspondant au CMA jusqu'à août 2016 (38,2 %).

Profil des patients

L'évolution de la répartition de l'âge des patients sous IPP (quelle que soit la marque) est restée globalement stable entre août 2016 et août 2019, **avec une majorité des prescriptions (CMA août 2019 : 67,5 %) concernant des patients âgés de plus de 50 ans (dont 39 % de patients ayant 65 ans et plus).**

L'évolution de la répartition du sexe des patients sous IPP (quelle que soit la marque) est restée globalement stable entre CMA août 2016 et CMA août 2019. Selon les données sur la période correspondant au CMA jusqu'à août 2019, les IPP ont été prescrits dans 57,7 % des cas à des femmes et dans 42,3 % des cas à des hommes. Ce résultat est cohérent avec le rapport de l'ANSM qui précisait qu'en 2015 les IPP avaient été prescrits dans 56,3 % des cas à des femmes.

L'évolution du nombre de délivrances d'IPP par patient au cours d'une année est globalement restée stable entre CMA août 2016 et CMA août 2019. Selon les données sur la période correspondant au CMA jusqu'à août 2019, les IPP ont été délivrés :

- 1 fois au cours d'une année chez 32,2 % des patients ;
- à 2 reprises au cours d'une année chez 23,9 % des patients ;
- à 3 reprises ou plus chez 43,9 % des patients.

Les résultats de cette étude observationnelle sont cohérents avec ceux de l'étude menée en 2015 et publiée en 2018 par l'ANSM sur l'utilisation des IPP.

Données d'études post-inscription

Sans objet (pas de demande d'étude).

Données de prescription et de vente (fournies par les laboratoires)

Les données de prescription provenant du panel EPPM sont présentées à titre indicatif.

LANZOR (dci : lansoprazole ; laboratoire Sanofi-Aventis France)

Les nouvelles données d'utilisation présentées par le laboratoire sont issues du cumul mobil annuel (CMA) des étés 2017, 2018 et 2019. Le nombre de prescriptions au cours de ces 3 dernières années a été stable, avec 448 161 prescriptions en 2017, 477 350 en 2018 et 473 139 en 2019. **Les patients sont majoritairement âgés de plus de 65 ans (66,0% à 69,2% des prescriptions selon les années). Les patients utilisant LANZOR ont semblé être plus âgés que ceux issus de l'étude observationnelle de l'ANSM.**

- **La majorité des prescriptions ont été réalisées dans le cadre de renouvellements, soit 82,6% des cas en 2017, 83,4% des cas en 2018 et 80,4% des cas en 2019.**
- **Une large majorité des prescriptions a été faite par des médecins généralistes, soit 90,8% en 2017, 92,4% en 2018 et 89,8% en 2019. Ces chiffres sont très proches de ceux communiqués dans l'étude de l'ANSM (87% des prescriptions réalisées par des médecins généralistes en 2015).**
- Les médicaments les plus fréquemment associés à LANZOR sur les trois années analysées ont été les régulateurs du métabolisme lipidique et **les médicaments anti-**

athéromateux (12,3% en 2017, 14,9% en 2018 et 17,0% en 2019), les analgésiques (14,5%, 13,6% et 15,8% respectivement), **les agents antithrombotiques** (11,5%, 13,4% et 17,1%), les médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine (10,3%, 12,3% et 13,5%), des bêta-bloquants (8,0%, 8,8% et 12,2%) et des antidiabétiques (6,0%, 10,1% et 8,3%). **L'utilisation des IPP dans la prévention des complications digestives hautes des agents antithrombotiques (comme les antiagrégants plaquettaires) et des anticoagulants oraux est hors AMM.**

- **Les médicaments de l'asthme ont été associés dans 3,8% à 4,2% des cas aux prescriptions de LANZOR.**
- **La durée moyenne de traitement a été de 77,29 jours en 2017, 78,84 jours en 2018 et 78,82 jours en 2019.**

OGAST & OGASTORO (dci : lansoprazole ; laboratoire Takeda)

Données de prescription

Selon les données du panel EPPM sur la période correspondant au cumul mobile annuel (CMA) jusqu'à l'été 2019, OGAST et OGASTORO ont fait l'objet respectivement de 350 943 et 605 375 prescriptions sur 1 an. **Il n'y a pas eu d'augmentation du volume de prescriptions d'OGAST et OGASTORO pour la période été 2016 - été 2019 d'après les données présentées.**

Répartition par diagnostic de la population actuellement traitée par le médicament

La répartition des prescriptions par diagnostic (code CIM-10 de niveau 4, > 5 %) selon les données du panel EPPM sur la période correspondant au CMA jusqu'à été 2019 est présentée par le laboratoire. **Le premier motif de prescription déclaré est le reflux gastro-oesophagien** (22% des prescriptions d'OGAST pour 350 943 prescriptions et 26% des prescriptions d'OGASTORO pour 605 375 prescriptions.

Posologie moyenne

Selon ces données et pour la période correspondant au CMA jusqu'à l'été 2019, la posologie journalière moyenne d'OGAST et d'OGASTORO est d'environ 15 à 30 mg de lansoprazole par jour ce qui semble être conforme à l'AMM.

Durée moyenne du traitement

Selon ces données et pour la période correspondant au CMA jusqu'à l'été 2019, la durée moyenne de traitement par OGAST était de 75,48 jours et de 66,06 jours pour OGASTORO.

INEXIUM (formes orale et injectable ; dci : ésoméprazole ; laboratoire Grünenthal)

Selon les données du panel EPPM (Enquête Permanente de la Prescription Médicale, IQVIA), sur la période correspondant au cumul mobile annuel jusqu'à l'hiver 2018, INEXIUM a fait l'objet de 5 472 741 prescriptions sur 1 an.

Ces prescriptions ont été faites par un médecin généraliste dans 88,6% des cas.

Caractéristiques démographiques de la population actuellement traitée par le médicament et répartition par diagnostic

INEXIUM a été prescrit dans 66,4% des cas à des hommes et dans 33,6% des cas à des femmes. La majorité des prescriptions (70,3%) ont concerné des patients âgés de 55 ans et plus. Ceux âgés de plus de 65 ans ont représenté près de 50% des prescriptions.

Posologie moyenne

La posologie moyenne d'INEXIUM 10 mg a été de 11,5 mg par jour ; celle d'INEXIUM 20 mg de 21,4 mg par jour et celle d'INEXIUM 40 mg de 43,5 mg par jour. Lorsque les posologies étaient spécifiées, les patients ont reçu majoritairement une prise par jour d'INEXIUM.

Durée moyenne du traitement

La durée moyenne de prescription, toutes présentations confondues, a été de 77,73 jours.

Co-prescriptions éventuelles

Parmi les 5 472 741 prescriptions recensées sur le cumul mobil annuel jusqu'à l'hiver 2018, INEXIUM a été prescrit en association dans plus de 50% (en quadrithérapie dans 28,4 % des cas). INEXIUM a été prescrit en association avec un médicaments régulant le cholestérol et les triglycérides dans 29,6%, un inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire dans 24,4% des cas.

MOPRAL & ZOLTUM (dci : oméprazole ; laboratoire AstraZeneca)

Pour MOPRAL :

Données de prescription et/ou de vente

Selon les données de prescriptions issues du panel EPPM (IQVIA, cumul mobil annuel hiver 2018), 1 390 996 prescriptions de MOPRAL - MOPRAL 20 mg, gélules gastro-résistantes (B/7, B/14, B/28, B/30) dans 88 % des cas - ont été recensées sur 1 an.

Les prescriptions ont été faites par un médecin généraliste dans 86,1% des cas.

Caractéristiques démographiques de la population actuellement traitée par le médicament et répartition par diagnostic

MOPRAL a été prescrit dans 60,0% des cas à des femmes. **La majorité des prescriptions (67,5%%) ont concerné des patients âgés de 55 ans et plus ; dans 45,5% des cas il s'agissait de sujets de plus de 65 ans.**

Posologie moyenne

La posologie moyenne de MOPRAL 10 mg est de 10,8 mg par jour ; celle de MOPRAL 20 mg de 21,1 mg par jour. Lorsque la posologie moyenne journalière est connue, les patients reçoivent majoritairement 1 prise par jour de MOPRAL.

Durée moyenne du traitement

La durée moyenne de prescription, toutes présentations confondues, a été de 58,42 jours.

Co-prescriptions éventuelles

Parmi les 1 390 996 prescriptions recensées sur le cumul mobil annuel jusqu'à l'hiver 2018, MOPRAL a été prescrit seul dans 33,4% des cas ; **en association, dans 32,2% des cas, il s'agissait de quadrithérapie.**

Un nombre très important de prescriptions avec des inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire a été rapporté.

POUR ZOLTUM :

Données de prescription et/ou de vente

Selon les données de prescriptions issues du panel EPPM (IQVIA, cumul mobil annuel jusqu'à l'hiver 2018), 33 096 prescriptions de ZOLTUM ont été recensées sur 1 an. **Elles sont faites par un médecin généraliste dans 94,6% des cas (puis par les cardiologues 3,6% des cas).**

Caractéristiques démographiques de la population actuellement traitée par le médicament et répartition par diagnostic

ZOLTUM a été prescrit dans 55,9% des cas à des hommes. La majorité des prescriptions (87,9%) ont concerné des patients âgés de 55 ans et plus (72,8% des patients de plus de 65 ans). Une grande majorité des prescriptions de ZOLTUM est réalisée dans le cadre du traitement de « maladies de l'appareil digestif » (58,1%). Les prescriptions dans les « maladies de l'appareil circulatoire » (8,7%) peuvent refléter les comorbidités des patients et celles du

« système ostéoarticulaire, des muscles et du tissu conjonctif » (10,4%) peuvent s'expliquer par la consommation d'AINS en co-traitement.

Posologie moyenne

La posologie moyenne de ZOLTUM 10 mg a été de 10,6 mg par jour ; celle de ZOLTUM 20 mg de 22,1 mg par jour. Lorsque la posologie moyenne journalière était connue, les patients ont reçu majoritairement 1 prise par jour.

Durée moyenne du traitement

La durée moyenne de prescription, toutes présentations confondues, a été de 71,62 jours.

Co-prescriptions

Parmi les 33 096 prescriptions recensées sur le CMA jusqu'à l'hiver 2018, ZOLTUM a été prescrit seul dans 65,4% des cas (et **en quadrithérapie dans 14,2% des cas**).

OMEPRAZOLE ARROW 40 mg, poudre pour solution injectable (dci : oméprazole injectable ; laboratoire Arrow Génériques)

Données de vente et d'exposition

Les données présentées (ventes en France depuis 2015) n'apportent pas d'information sur les conditions d'utilisation. Les données d'exposition sont calculées à partir des ventes en France depuis 2015 :

OMEPRAZOLE ARROW 40 mg, poudre pour solution pour perfusion		
	Patient-jour	Patient-année
2015	63 080	173
2016	73 652	202
2017	144 344	395
2018	136 522	374
2019 (jusqu'au 31 octobre)	122 658	336
Total	540 256	1 479

* L'exposition des patients a été calculée sur la base de la posologie indiquée dans le RCP, soit 40 mg/ jour.

OMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, poudre pour solution pour perfusion (dci : oméprazole injectable ; laboratoire Mylan)

Les données présentées (ventes en France depuis 2014) n'apportent pas d'information sur les conditions d'utilisation.

EUPANTOL & INIPOMP (dci : pantoprazole ; laboratoire Takeda) (formes orale et inj)

Données de prescription

Selon les données du panel EPPM sur la période correspondant au cumul mobile annuel (CMA) jusqu'à été 2019, EUPANTOL et INIPOMP ont fait l'objet de respectivement 525 et 1 294 313 prescriptions sur 1 an. **Il n'y a pas eu d'augmentation du volumes de prescriptions d'EUPANTOL et INIPOMP entre 2016 et 2019) selon les données fournies par le laboratoire.**

Répartition par diagnostic de la population actuellement traitée par le médicament

Selon les données des prescriptions par diagnostic, le premier motif de prescription déclaré a été un RGO (15 à 18% des prescriptions).

Posologie moyenne

La posologie journalière moyenne d'EUPANTOL et INIPOMP a été d'environ 20 à 40 mg/j de pantoprazole pour la période 2016 -2019.

Durée moyenne du traitement

Selon les données du panel EPPM sur la période correspondant au CMA jusqu'à été 2019, la durée moyenne de traitement par EUPANTOL a été de 87,54 jours et de 79,44 pour INIPOMP.

PARIET (dci : rabéprazole ; laboratoire Janssen-Cilag)

Pas de donnée d'utilisation présentée.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

09.1 Ulcères gastro-duodénaux

Le diagnostic d'UGD doit être confirmé par endoscopie. Les objectifs de la prise en charge sont la cicatrisation de l'ulcère par réduction de la sécrétion acide gastrique et l'éradication de *H. pylori* en cas d'infection ; la prévention des récurrences, et en cas d'ulcère gastrique, le dépistage et la prévention d'un éventuel cancer gastrique.

09.1.1 Ulcères gastro-duodénaux sans infections à *HELICOBACTER PYLORI* (2,23)

En l'absence d'infection par *H. pylori* et de prise d'AINS, le traitement de l'ulcère repose sur la réduction de la sécrétion acide de l'estomac par un antisécrétoire (IPP). Le taux de cicatrisation à un mois est de 90 à 95 % avec ces molécules. Dans le traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal évolutif sans infection à *H. pylori*, il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité entre les IPP depuis la précédente évaluation.

En cas d'ulcère duodénal, le traitement initial repose sur un médicament antisécrétoire (IPP ou anti-H2), prescrit à pleine dose pendant une durée de 4 semaines. Le traitement au long cours réduit la fréquence des récurrences, des complications hémorragiques et des perforations.

En cas d'ulcère gastrique, la durée du traitement initial de 4 à 8 semaines peut être prolongée s'il existe des facteurs retardant la cicatrisation, comme la taille de l'ulcère (>10 mm).

Une endoscopie est réalisée pour s'assurer de la guérison de l'ulcère gastrique et faire des biopsies de l'ulcère à la recherche d'un cancer méconnu.

Une intervention chirurgicale est envisagée en cas d'hémorragies non contrôlées par endoscopie, d'échec du traitement endoscopique de sténoses (gastro-entéro-anastomose, résection) ou de cancer gastrique (gastrectomie). En cas de perforation, la suture chirurgicale de l'ulcère est la règle.

09.1.2 Ulcères gastro-duodénaux associés à une infection à *HELICOBACTER PYLORI*

Selon les recommandations européennes récentes du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de 2014, mises à jour en 2019 (115), les IPP sont les médicaments de 1^{ère} intention. Les antagonistes des récepteurs H2 sont recommandés en cas d'échec du traitement par IPP.

09.1.2.1 Eradication de *H. pylori* chez l'adulte

Il est indispensable d'avoir démontré la présence de l'infection à *H. pylori* avant tout traitement d'éradication. Chez les femmes enceintes ou allaitantes, la prise en charge devra être reportée, le traitement de l'infection à *H. pylori* n'étant pas une urgence.

Tout comme les recommandations du GEFH de 2012 (6), **les recommandations actualisées en 2017 du GEFH préconisent l'utilisation des IPP en 1^{ère} intention pour l'éradication de *H. pylori* chez les patients infectés et atteints d'ulcères gastriques ou duodénaux.** La stratégie thérapeutique n'est donc pas modifiée.

Tableau 11. Récapitulatif des recommandations 2017 du GEFH

	Traitement orienté	Traitement probabiliste	
1 ^{ère} ligne	Trithérapie 14 jours	Pyléra* 10 jours	Concomitant 14 jours
2 ^{nde} ligne	Trithérapie 14 jours ou Pyléra* 10 jours	Concomitant 14 jours	Pyléra* 10 jours
3 ^{ème} ligne	Trithérapie 14 jours ou RCP GEFH		
4 ^{ème} ligne	RCP GEFH		

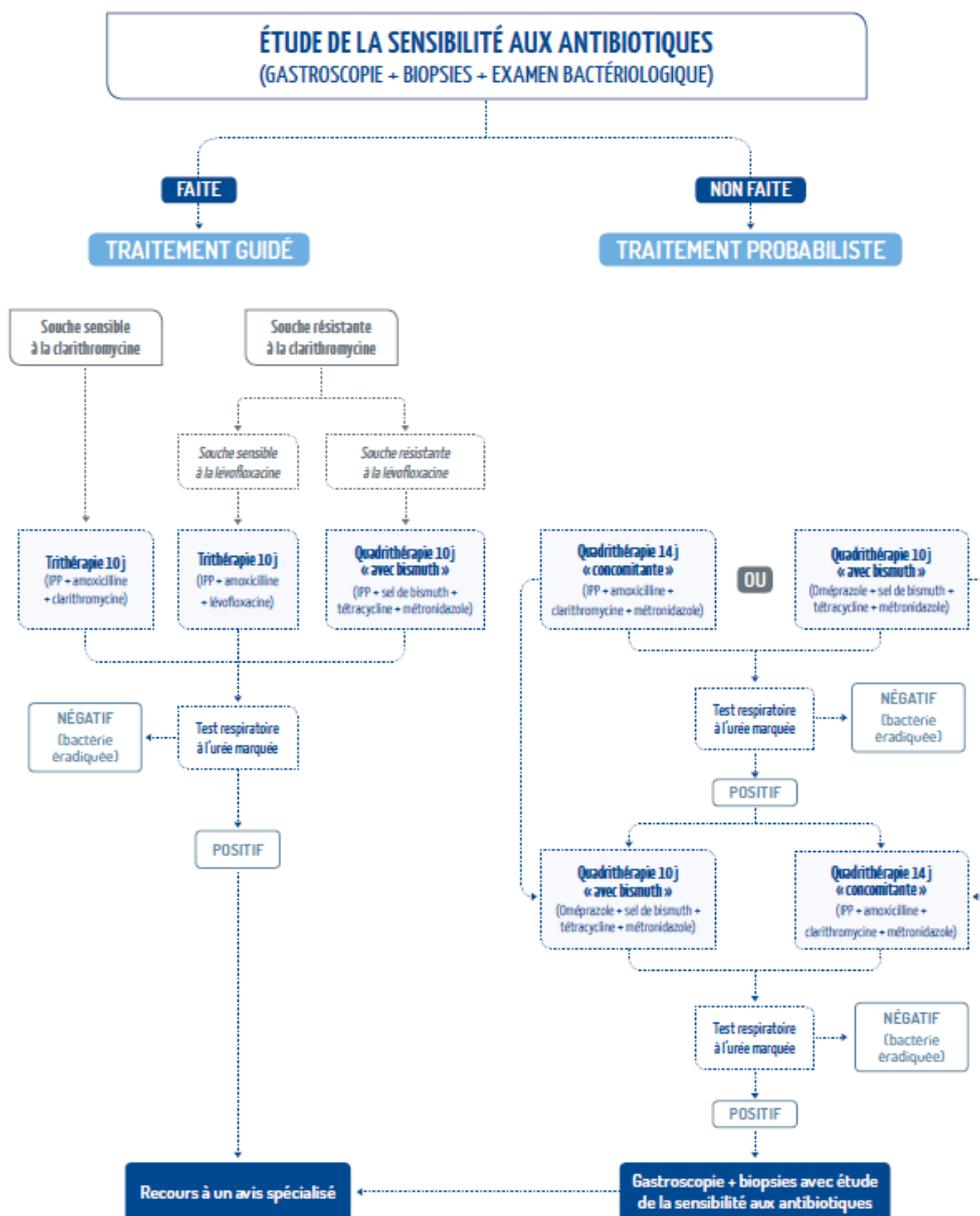
IPP : ésomeprazole 40 mg x2/j ou rabéprazole 20 mg x 2/j mais oméprazole 20 mg x 2/j avec le Pyléra*. amoxicilline : 1gr x 2/j (mais 1gr x 3/j en 3^{ème} ligne). clarithromycine, métronidazole, lévofloxacine : 500mg x 2/j

La HAS, en collaboration avec le Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie (CNPHEG), a mis à jour en 2017 ses recommandations relatives au traitement de l'infection par *H. pylori* chez l'adulte (10). Ces recommandations sont globalement en accord avec les recommandations issues de la dernière conférence de consensus européenne de Maastricht V/Florence, publiées en 2017 (116). Le traitement recommandé associe une antibiothérapie (notamment la clarithromycine) à un IPP. Ce traitement a montré son efficacité pour éviter les récurrences et prévenir la survenue de complications. Il est cependant indispensable d'avoir démontré la présence de l'infection à *H. pylori* avant toute tentative de traitement d'éradication. La HAS a rappelé dans la recommandation 2017 « Traitement de l'infection par *H. pylori* chez l'adulte » que la résistance bactérienne aux antibiotiques implique d'adapter les pratiques thérapeutiques. La détermination de la sensibilité de la souche de *H. pylori* repose sur la culture des biopsies gastriques avec antibiogramme. Le succès du traitement repose sur l'information et l'implication du patient (importance de l'adhésion au traitement et de la prise de celui-ci jusqu'à son terme) et l'organisation de la prise en charge coordonnée entre gastro-entérologue et médecin traitant. Le succès ou l'échec du traitement est évalué par un test respiratoire à l'urée radiomarquée. Un contrôle de l'éradication d'*H. pylori* doit être réalisé après chaque ligne de traitement, au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et au moins 2 semaines après l'arrêt des IPP.

L'algorithme de traitement en cas d'infection à *H. pylori* chez l'adulte détaillé ci-dessous, comprend deux cas possibles :

- (1) lorsque l'on dispose d'une étude de la sensibilité aux antibiotiques chez un patient, le traitement recommandé est une trithérapie guidée associant un IPP et deux antibiotiques pendant 10 jours :
- (2) En l'absence d'étude de sensibilité aux antibiotiques, la stratégie thérapeutique repose sur des traitements probabilistes.

Figure 1. Algorithme de traitement en cas d'infection à *H. pylori* chez l'adulte – HAS et CNPHGE, 2017



* Cet algorithme ne s'applique pas à la femme enceinte ou allaitante
Source : traitement de l'infection par *H. pylori* chez l'adulte. HAS, 2017(10)

Lorsque l'on dispose d'une étude de la sensibilité aux antibiotiques chez un patient, le traitement recommandé est une trithérapie guidée associant un IPP et deux antibiotiques pendant 10 jours :

- souche sensible à la clarithromycine : trithérapie associant IPP, amoxicilline et clarithromycine pendant 10 jours ;
- souche résistante à la clarithromycine : trithérapie associant IPP, amoxicilline et lévofloxacine si souche sensible pendant 10 jours.
- À défaut, prescription d'une quadrithérapie « avec bismuth » associant oméprazole, sel de bismuth, tétracycline et métronidazole pendant 10 jours ;
- en cas d'allergie documentée à l'amoxicilline
 - o et si souche sensible à la clarithromycine : trithérapie associant IPP, clarithromycine et métronidazole.
 - o et si résistance à la clarithromycine : quadrithérapie « avec bismuth » ;

- en cas d'échec, recours à un avis spécialisé (Centre national de référence des Campylobacters et Helicobacters).

En cas d'absence d'étude de sensibilité aux antibiotiques, le traitement est probabiliste.

Dans la pratique, cette situation est la plus fréquente. Le traitement de première ligne est une quadrithérapie « concomitante » de 14 jours associant IPP, amoxicilline, clarithromycine et métronidazole pendant 14 jours (ou quadrithérapie avec « bismuth » pendant 10 jours).

09.1.2.2 Cas de l'ulcère duodéal associé à une infection par *H. pylori* chez les enfants de plus de 4 ans et les adolescents

La Société Française de Pédiatrie (SFP) a mis à jour en 2018 ses recommandations pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* chez l'enfant .

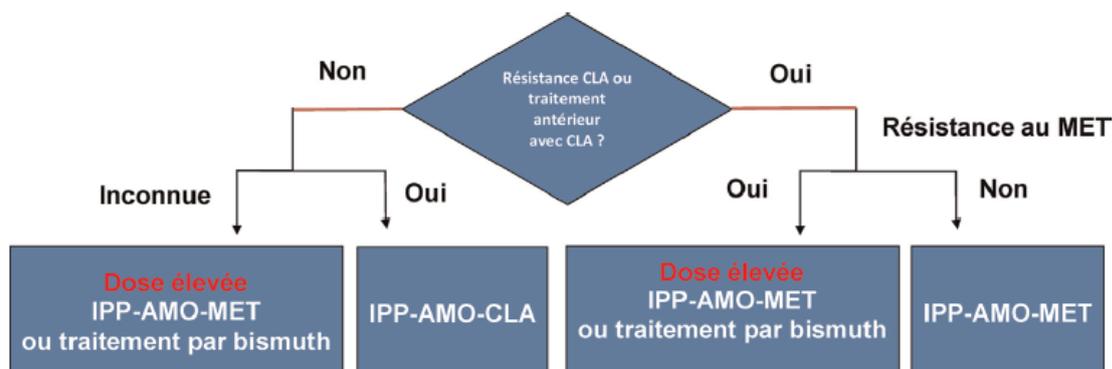
Les IPP sont préconisés également comme traitement de 1ère intention chez l'enfant de plus de 4 ans et les adolescents. La stratégie thérapeutique n'est donc pas modifiée (cf. tableau 12 et figure 2 ci-dessous).

Tableau 12. Les doses standards de différents régimes thérapeutiques et les fortes doses d'amoxicilline

Médicaments	Poids Corporel (kg)	Dose du matin (mg)	Dose du soir (mg)
IPP*	15 à 24	20	20
	25 à 34	30	30
	> 35	40	40
Amoxicilline	15 à 24	500	500
	25 à 34	750	750
	> 35	1000	1000
Clarithromycine	15 à 24	250	250
	25 à 34	500	500
	> 35	500	500
Métronidazole	15 à 24	250	250
	25 à 34	500	500
	> 35	500	500
Sels de Bismuth	< 10	262, quatre fois / jour	NA
	> 10	524, quatre fois / jour	NA

*IPP : oméprazole ou ésoméprazole ; NA : Non Applicable

Figure 2. Algorithme de traitement à dose élevée d'amoxicilline pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* chez l'enfant



09.1.3 Prévention et traitement des lésions digestives hautes induites par les AINS, y compris les ulcères gastro-duodénaux (23)

► Traitement des lésions induites par les AINS

Chez les patients ayant des lésions digestives hautes sous AINS et pour lesquelles la poursuite du traitement est justifiée, un traitement par **IPP** à pleine dose est recommandé pendant 4 à 8 semaines (sauf ésomeprazole à demi-dose) selon la recommandation de bonne pratique de l'Afssaps de 2007.

► Prévention des lésions induites par les AINS

Il est recommandé de prescrire l'AINS à la dose la plus faible et pour une durée la plus courte possible. L'association de deux AINS est contre-indiquée pour rappel.

La prescription d'un antisécrétoire en association aux AINS ne se justifie que dans des situations de risque identifiées dans l'AMM des IPP et les recommandations de l'Afssaps de bonne pratique de 2007 :

- âge supérieur ou égal à 65 ans ;
- antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal, compliqué ou non compliqué. Dans ce cas une infection à *H. 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).

Les IPP sont prescrits à demi-dose (sauf oméprazole à pleine dose) car il n'y a pas de bénéfice clinique supplémentaire à prescrire une pleine dose. La prévention par IPP doit être arrêtée en même temps que le traitement par AINS.

Chez les patients à haut risque (cf. AMM) et pour lesquels un traitement par AINS est nécessaire, les IPP constituent toujours le traitement de prévention de 1^{ère} intention.

09.1.4 Prévention et traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse

Pour rappel, INEXIUM, solution injectable ou pour perfusion, est le seul IPP qui a pour libellé d'indication chez l'adulte la prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique gastrique ou duodéal.

Recommandations de l'European Society of Gastrointestinal Endoscopy (117) :

En 2015, l'ESGE recommande :

- de débuter le traitement médical par voie IV avec une dose élevée d'un IPP selon le schéma suivant : bolus suivi d'une perfusion continue (80 mg puis 8 mg/heure) chez les patients ayant une hémorragie gastro-intestinale haute dans l'attente de l'endoscopie supérieure, et dont la réalisation ne doit pas être retardée par cette administration (forte recommandation, haute qualité de preuve).
- en cas d'ulcère gastro-duodéal avec tâche pigmentée (classification Forrest IIc) ou une base propre (classification Forrest III), l'ESGE ne recommande pas d'hémostase endoscopique, ces stigmates ayant un faible risque de saignement récurrent. Dans certains cas, ces patients peuvent être pris en charge « à domicile » avec un traitement par IPP standard (1/j per os) (recommandation forte, modérée preuves de qualité).
- de prescrire un IPP chez les patients qui reçoivent une hémostase endoscopique et chez les patients avec caillot adhérent ne recevant pas d'hémostase endoscopique. L'IPP est prescrit à dose élevée et administré sous forme de bolus intraveineux suivi

d'une perfusion (80 mg puis 8 mg / heure) pendant 72 heures après endoscopie (forte recommandation, preuves de haute qualité).

- le choix de l'IPP n'est pas commenté.

Recommandations de l'International Consensus Group (118) :

Le groupe de consensus récent recommande, pour la prise en charge pharmacologique, que les patients atteints d'ulcères hémorragiques avec des stigmates à haut risque qui ont subi un traitement endoscopique réussi reçoivent un traitement à haute dose par IPP (dose de charge intraveineuse suivie d'une perfusion continue) pendant 3 jours. Chez ces patients à haut risque, un traitement par IPP en continue est suggéré voie orale deux fois par jour pendant 14 jours, puis une fois par jour pendant une durée dépendant de la nature de la lésion hémorragique. Concernant la prophylaxie secondaire, le groupe suggère un traitement par IPP chez les patients ayant déjà subi un saignement ulcéreux qui ont besoin d'un traitement antiplaquettaire ou anticoagulant pour la prophylaxie cardiovasculaire.

09.1.5 Syndrome de Zollinger-Ellison

Selon le site internet sur les maladies rares ORPHANET (11), le syndrome de Zollinger-Ellison (SZE) est caractérisé par une maladie peptique sévère (ulcère/maladie œsophagienne) due à une hypergastrinémie secondaire à un gastrinome entraînant une hypersécrétion gastrique acide. L'hypersécrétion acide gastrique doit être contrôlée de manière constante et durable.

Les recommandations françaises les plus récentes sont celles de la HAS publiées en janvier 2009 par la HAS lors de la réévaluation des IPP (20).

Les IPP sont les traitements de choix : ils sont plus efficaces, mieux tolérés, et ont une action plus durable (une ou deux doses quotidiennes) et plus constante que les anti-H2 qui nécessitent souvent l'administration de fortes doses.

La voie IV est envisagée lorsque la voie orale est impossible.

La prise en charge inclut également le traitement de la tumeur car 60 à 90% sont malignes. Chez les patients non-NEM1 avec une tumeur localisée, une chirurgie est recommandée. Chimiothérapie, biothérapie (analogues de la somatostatine/interféron), embolisation des métastases hépatiques et chirurgie sont utilisées en cas de métastases.

09.2 Reflux gastro-oesophagien (RGO)

09.2.1 RGO chez l'adulte (17, 23, 119)

Les patients ayant un RGO sans symptômes cliniques ni lésions œsophagiennes ne requièrent pas de traitement médical.

Les patients relevant d'un traitement médical ont des symptômes fonctionnels qui nuisent à leur qualité de vie et/ou une œsophagite peptique sévère documentée (grade C et D selon la classification de Los Angeles de l'œsophagite peptique²).

L'endoscopie digestive haute permet de mettre en évidence le RGO et d'en rechercher la cause (anomalie du cardia, hernie hiatale, ...) et d'éventuelles complications (oesophagite notamment). Pour rappel, la fibroscopie est recommandée notamment en cas de symptômes atypiques, de signes d'alarme (perte de poids, dysphagie, anémie ferriprive, vomissement,

² Classification de Los Angeles de l'œsophagite peptique : Grade 0 (anamnèse typique de reflux sans lésions muqueuses détectables à l'endoscopie) ; Grade A (Une ou plusieurs lésions muqueuses, inférieures ou égales à 5 mm) ; Grade B (Au moins une lésion muqueuse de plus de 5 mm mais sans aucune confluence entre les sommets des 2 plis) ; Grade C (Au moins une érosion continue entre les sommets de 2 plis ou plus, mais non circonférentielle) et Grade D (lésion muqueuse circonférentielle).

hémorragie digestive) ou chez les sujets âgés de 50 ans (SNFGE) à 60 ans (ANSM) afin de dépister une possible lésion néoplasique ou des lésions d'œsophagite, la fibroscopie permettant de réaliser les biopsies gastriques et œsophagiennes.

Le RGO peut se compliquer d'œsophagite peptique, qui peut entraîner des douleurs chroniques, une hémorragie, une dénutrition. La sténose peptique et l'endobrachyœsophage sont des complications rares, mais sévères, du RGO.

Les objectifs de la prise en charge sont la disparition ou atténuation des symptômes, la cicatrisation des lésions d'œsophagite et la prévention des rechutes.

09.2.1.1 RGO sans oesophagite (14, 23)

Le traitement repose sur des mesures hygiéno-diététiques et un traitement médicamenteux à base d'antiacide, d'alginate, anti-H₂ ou d'IPP.

Le traitement s'adapte à la fréquence, à l'intensité des symptômes et aux complications éventuelles. Le recours à une intervention chirurgicale est rarement nécessaire comme en cas de RGO compliqué d'œsophagite et de sténose peptique ou de volumineuse hernie hiatale.

- **Cas des formes typiques**
 - o Les brûlures rétrosternales ascendantes (pyrosis) et les régurgitations acides permettent d'établir le diagnostic de reflux gastro-œsophagien.
- **Cas des formes atypiques**
 - o Elles peuvent entraîner une dyspepsie (douleurs épigastriques, nausées, éructations) ou des manifestations extradiigestives (laryngite postérieure, toux chronique, dyspnée asthmatiforme, douleur thoracique pseudoangineuse).
 - o La pH-métrie œsophagienne de 24 heures, de préférence en ambulatoire, est utile au diagnostic.

Mesures hygiéno-diététiques :

- Eviter les repas trop gras et abondants, l'alcool, notamment avant le coucher ;
- Eviter de se coucher trop précocement après la fin d'un repas, en particulier le soir (laisser un délai d'au moins deux heures, si possible) et aménager les conditions du sommeil (tête du lit surélevé) ;
- Supprimer les aliments identifiés par chaque patient comme pouvant générer des symptômes de reflux (épices, aliments acides, café, boissons alcoolisées, mets très sucrés ...) et si possible les médicaments en cause (aspirine, AINS ...).
- Perdre du poids en cas de surcharge pondérale ou d'obésité pourrait chez certains patients avoir un effet favorable ;

Traitements médicamenteux :

- **Cas de symptômes typiques de RGO (pyrosis, brûlures gastriques post-prandiales, régurgitations acides) et espacés (< 1/semaine) :**

Un traitement médicamenteux d'action rapide, utilisé ponctuellement, par :

- o un antiacide (effet immédiat, effet modeste) ;
- o ou un alginate (en surnageant dans l'estomac en milieu acide, agit comme un pansement qui protège la muqueuse de l'œsophage et limite l'ascension du flux (effet modeste) ;
- o ou un antisécrétoire gastrique **avec un IPP** ou un anti-H₂ : cimétidine 200-600 mg/j, ranitidine 75-225 mg/j, famotidine 10-20 mg), en 1 à 3 prises par jour peut être proposé selon les recommandations de l'Afssaps (23) ; les anti-H₂ sont plus efficaces que les alginates et antiacides et agissent plus vite que les IPP. Par contre, contrairement aux IPP, ils ne sont pas efficaces pour prévenir les

rechutes, sont moins efficaces sur le soulagement des symptômes et pour obtenir la cicatrisation de la muqueuse en cas d'oesophagite) (SNFGE).

- L'automédication après conseil d'un pharmacien pour des symptômes typiques est une option également, **sans dépasser 14 jours de traitement en cas d'inefficacité.**

- **Cas de symptômes typiques de RGO rapprochés (> 1/semaine) :**

- Un IPP (à pleine dose pour oméprazole) est recommandé habituellement pendant 4 semaines, le matin ou le soir, si possible 15 à 20 minutes avant le repas pour accroître leur efficacité selon les recommandations de l'Afssaps (2007).
- Des topiques (antiacides et alginates) peuvent être prescrits conjointement aux IPP en cas de symptômes résiduels selon la SNFGE. En cas d'inefficacité, une endoscopie digestive haute doit être réalisée.

• **Traitement à long terme**

- En cas de rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement, en l'absence d'oesophagite, un retentissement des symptômes de reflux sur la qualité de vie du patient justifie un traitement d'entretien : un traitement par IPP en recherchant la dose minimale efficace est alors recommandée ;
- Chez des patients sans oesophagite et après un traitement initial efficace par IPP pendant 4 semaines, un traitement par IPP selon une modalité de traitement dite « à la demande » (une prise quotidienne pendant les périodes symptomatiques) peut être proposé aux patients selon les recommandations de l'Afssaps de 2007 **mais sachant que l'effet d'inhibition de la sécrétion acide gastrique nécessite 3 à 5 jours pour être optimal. De plus, une méta-analyse Cochrane (Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD011969.) a montré que le traitement à la demande augmentait le risque de « perte de contrôle symptomatique » (RR = 1,71, IC95%[1,31 ; 2,21]) et que si elle diminuait le nombre de comprimés pris (-3,79 ; - 4,73 à - 2,84) elle réduisait la satisfaction des patients.**

09.2.1.2 RGO avec oesophagite (115)

La fibroscopie œsogastroduodénale permet d'établir un diagnostic différentiel (affection néoplasique) ou de rechercher une complication œsophagienne de reflux acide : l'oesophagite dite peptique. Une gradation des œsophagites est faite par la classification endoscopique de Los Angeles de l'oesophagite peptique (par reflux) : grade 0 : anamnèse typique de reflux sans lésions muqueuses détectables à l'endoscopie ; grade A : Une ou plusieurs lésions muqueuses, inférieures ou égales à 5 mm ; grade B : Au moins une lésion muqueuse de plus de 5 mm mais sans aucune confluence entre les sommets des 2 plis ; grade C : au moins une érosion continue entre les sommets de 2 plis ou plus, mais non circonférentielle ; grade D : lésion muqueuse circonférentielle.

Absence de lésion ou œsophagite non sévère (grades A et B) :

- un traitement symptomatique est proposé.

Oesophagite sévère (Grades C et D) :

- un traitement régulier de 8 semaines par IPP est recommandé, à pleine dose (taux d'efficacité de l'ordre de 85 %). Une surveillance endoscopique est recommandée.

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

Oesophagite compliquée :

- une sténose peptique est traitée en continu par IPP à pleine dose.
- en cas de dysphagie associée à la sténose, une dilatation endoscopique est associée au traitement médical.
- L'endobrachyœsophage (ou œsophage de Barrett) est défini par une métaplasie de type intestinal de la muqueuse du bas-œsophage, ce qui augmente de 30 à 40 fois le risque de développement d'un adénocarcinome œsophagien par rapport à la population générale. Une surveillance endoscopique régulière est dans ce cas indispensable. L'endobrachyœsophage symptomatique ou associé à une œsophagite doit être traité par IPP. En l'absence de symptômes, la conduite à tenir n'est pas consensuelle et relève d'un avis spécialisé.

09.2.1.3 Manifestations extra-digestives prédominantes ou isolées du RGO

Le RGO peut entraîner des manifestations extradiigestives isolées : toux chronique, asthme, manifestations ORL (laryngite, pharyngite), douleurs thoraciques, etc.

Il n'y a pas de preuve d'efficacité des traitements antisécrétoires dans ces symptômes, quelle que soit la dose utilisée. De ce fait, la prescription d'IPP comme test diagnostique n'est pas recommandée.

09.2.2 RGO chez le nourrisson et l'enfant (120-124)

En cas de RGO physiologique :

- les règles hygiéno-diététiques (fractionnement pour diminuer le volume des repas, épaissement du bol alimentaire, voir Traitements non médicamenteux) sont généralement suffisantes et un traitement médical n'est pas indiqué.
- L'évolution est le plus souvent favorable, avec diminution ou disparition des symptômes lors de l'acquisition de la marche (12 à 18 mois).
- Les régurgitations simples du nourrisson (de 28 jours à 18 mois) ne justifient donc pas de traitement par IPP (cf. également avis de réévaluation de 2009).

En cas de RGO pathologique :

- Les objectifs de la prise en charge sont d'obtenir la réduction de la fréquence des reflux, une guérison des lésions d'œsophagite, la prévention des complications et un maintien de la croissance staturo-pondérale.

RGO pathologique chez l'enfant de plus de 18 mois :

- la prise en charge est similaire à celle de l'adulte dès que l'enfant peut décrire clairement les symptômes ressentis. Seuls certains IPP ont l'AMM chez l'enfant.

RGO pathologique chez le nourrisson (avant 18 mois)

- La réassurance des parents et la mise en route de mesures hygiéno-diététiques (fractionnement pour diminuer le volume des repas, épaissement du biberon) sont en général suffisantes chez l'enfant de moins de 36 mois. L'évolution est le plus souvent favorable, avec une diminution ou une disparition des symptômes lors de l'acquisition de la marche.
 - Un traitement antisécrétoire n'est indiqué qu'en cas de RGO pathologique authentifié (par pH-métrie ou fibroscopie).
 - En cas de pleurs, irritabilité ou refus du biberon associés à un RGO, et en l'absence de réponse aux mesures de réassurance parentale, un traitement

- de 1 à 2 semaines peut être essayé mais ne sera poursuivi qu'en cas d'amélioration nette des symptômes.
- Un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) est recommandé en 1^{ère} intention. Aucun IPP n'a l'AMM avant l'âge de 1 an.

Les complications possibles sont œsophagiennes (œsophagite, endobrachyœsophage) et nutritionnelles (stagnation pondérale, anémie). Une toux chronique, un asthme mal contrôlé, une laryngite peuvent être liées à un RGO. Un avis spécialisé (gastropédiatrique) est nécessaire pour la prise en charge de ces complications.

Cas du RGO du nourrisson associé à une affection organique sévère : chez un nourrisson ayant un polyhandicap ou ayant été opéré à la naissance d'une atrésie de l'œsophage ou d'une hernie diaphragmatique congénitale, l'œsophagite par RGO est habituellement chronique et récidivante. Le traitement par IPP est indiqué et parfois prolongé plusieurs mois.

09.3 Conclusion générale sur la place des IPP dans la stratégie thérapeutique à l'issue de la réévaluation

09.3.1 Dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux (UGD)

La Commission rappelle que le diagnostic d'UGD doit être confirmé par endoscopie et la prise en charge dépend de la présence ou non d'une infection à *H pylori*.

Dans l'UGD sans infection à *H pylori*, la durée de prescription doit être conforme aux posologies de l'AMM c'est à dire 4 à 8 semaines à l'exception de certains ulcères gastriques rares et graves qui peuvent nécessiter des durées de traitement plus longues.

Dans l'UGD avec infection à *H pylori*, la durée de prescription doit être conforme aux recommandations en vigueur et une révision des AMM apparaît justifiée.

Les situations cliniques justifiant un traitement au long cours sont rares en cas d'ulcères gastro-duodénaux : formes idiopathiques ; échec de l'éradication d'*H. pylori* ; syndrome de Zollinger-Ellison ; traitement au long cours par AINS chez les patients à risque de complications digestives hautes.

UGD sans infection à *HELICOBACTER PYLORI*

- En cas d'ulcère duodéal, le traitement initial repose sur un médicament antisécrétoire (IPP ou anti-H2), prescrit à pleine dose pendant une durée de 4 semaines. Le traitement au long cours réduit la fréquence des récives, des complications hémorragiques et des perforations.
- En cas d'ulcère gastrique, la durée du traitement initial de 4 à 8 semaines peut être prolongée s'il existe des facteurs retardant la cicatrisation, comme la taille de l'ulcère.

UGD associés à une infection à *HELICOBACTER PYLORI*

L'infection à *H. pylori* doit être démontrée avant tout traitement d'éradication.

Chez les femmes enceintes ou allaitantes, la prise en charge devra être reportée, le traitement n'étant pas une urgence.

Les IPP restent des médicaments de 1^{ère} intention. Le traitement recommandé associe une antibiothérapie à un IPP. Le choix de l'antibiotique repose sur la réalisation d'un antibiogramme sur la culture des biopsies gastriques. Un contrôle de l'éradication d'*H. pylori* doit être réalisé après chaque ligne de traitement, au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et au moins 2 semaines après l'arrêt des IPP. L'algorithme de traitement chez l'adulte comprend deux cas possibles selon que l'on dispose ou non d'une étude de la sensibilité aux antibiotiques (cf. recommandations en vigueur de 2017). Les antagonistes des récepteurs H2 sont recommandés en cas d'échec du traitement par IPP.

Prévention et traitement des lésions digestives hautes induites par les AINS, y compris les ulcères gastro-duodénaux

► **Traitement des lésions induites par les AINS** : chez les patients ayant des lésions digestives hautes sous AINS et pour lesquelles la poursuite du traitement est justifiée, un traitement par IPP à pleine dose est recommandé pendant 4 à 8 semaines (sauf ésomeprazole à demi-dose).

► **Prévention des lésions induites par les AINS**

La prescription systématique d'un IPP en association aux AINS ne se justifie, conformément à l'AMM, que dans les situations de risque suivantes :

- âge supérieur ou égal à 65 ans ;
- antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal, compliqué ou non compliqué. Dans ce cas une infection à *H. 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).

Chez ces patients à haut risque et pour lesquels un traitement par AINS est nécessaire, les IPP constituent toujours le traitement de prévention de 1^{ère} intention. Ils sont prescrits à demi-dose (sauf oméprazole à pleine dose).

Les nouvelles données ne remettent pas en cause cette stratégie limitant la co-prescription systématique des IPP avec les AINS uniquement chez ces patients à risque.

La prévention par IPP doit être arrêtée en même temps que le traitement par AINS.

Cas de l'USAGE hors AMM en cardiologie chez l'adulte pour prévenir les complications digestives hautes des antiagrégants plaquettaires et des anticoagulants oraux

L'utilisation des IPP est hors AMM dans ces situations. Les résultats d'une étude contrôlée et randomisée récente (étude COMPASS de tolérance chez 17 000 patients) ont établi qu'il n'existe pas de bénéfice des IPP en utilisation de routine chez les patients à bas risque de complications digestives (absence d'antécédents d'ulcères gastro-duodénaux, d'hémorragies et/ou de perforations digestives ...).

Chez les patients à haut risque de complications, selon avis d'expert et sur la base de la revue bibliographique effectuée, un effet préventif semble probable sachant que leur usage est actuellement hors AMM.

Au total, la Commission considère que cet usage n'est pas justifié chez les patients à bas risque. Chez les patients à haut risque de complications digestives (antécédents d'ulcères gastro-duodénaux, d'hémorragies et/ou de perforations digestives), des données complémentaires sont nécessaires sachant qu'un bénéfice semble possible.

Syndrome de Zollinger-Ellison

Les IPP restent le traitement de 1^{ère} intention. La voie IV est envisagée lorsque la voie orale est impossible.

Prévention et traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse (uniquement inxium injectable)

INEXIUM par voie injectable est le seul IPP indiqué chez l'adulte dans la prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique gastrique ou duodéal. Un groupe de consensus récent recommande que les patients atteints d'ulcères hémorragiques avec des stigmata à haut risque qui ont subi un traitement

endoscopique réussi reçoivent un traitement à haute dose par IPP (dose de charge intraveineuse suivie d'une perfusion continue) pendant 3 jours. Chez ces patients à haut risque, un traitement par IPP en continue est suggéré voie orale deux fois par jour pendant 14 jours, puis une fois par jour pendant une durée dépendant de la nature de la lésion hémorragique.

09.3.2 Dans le traitement symptomatique RGO

Le traitement repose sur la mise en place des mesures hygiéno-diététiques et, si elles sont insuffisantes, un traitement médicamenteux à base d'antiacide, d'alginate, anti-H2 ou d'IPP.

La Commission souligne que les patients ayant un RGO sans symptômes cliniques ni lésions œsophagiennes ne requièrent pas de traitement médical. La prescription d'un IPP ne doit être envisagée que face à des symptômes évocateurs d'un RGO (pyrosis, brûlures gastriques post-prandiales, régurgitations acides), et en complément des mesures hygiéno-diététiques, et pour une durée initiale maximale de 4 semaines.

L'intérêt de la poursuite du traitement devra être ensuite systématiquement réévalué après 4 semaines de traitement en fonction du soulagement du patient, de la persistance des symptômes de RGO, des effets indésirables rapportés, et du résultat de l'endoscopie digestive haute.

L'intérêt de poursuivre la prescription au-delà de 4 semaines devrait être réévalué au cas par cas, en concertation avec les patients, en prenant en compte les risques liés à la polymédication, les interactions médicamenteuses, les incertitudes sur la tolérance et l'efficacité au long cours. La CT rappelle, qu'en cas d'utilisation prolongée, le principal risque important établi avec un bon niveau de preuve (cf. résultats de l'étude COMPASS) est la survenue d'infections intestinales. Des études observationnelles ont suggéré une association possible entre la prise au long cours des IPP et une surmortalité et/ou plusieurs risques graves (surmortalité, effet cardiovasculaire, démence, effet rebond, cancer notamment). Mais le lien de causalité n'est pas établi. L'utilisation importante des IPP et/ou hors AMM pose le problème du risque de survenue d'effets indésirables, en particulier chez les patients âgés, souvent fragilisés, dans un contexte de polyopathie et de polymédication, ou dans le cas de traitements au long cours. Des éléments de promotion de bon usage seront mis à disposition dans une fiche BUM.

Enfin, la Commission rappelle que les seules situations cliniques justifiant un traitement au long cours sont : RGO avec une œsophagite de grade C ou D selon la classification endoscopique de Los Angeles ; œsophage de Barrett ; RGO non érosif documenté et répondant aux IPP.

Les IPP ne sont pas recommandés pour le soulagement des manifestations extradiigestives isolées pouvant être liées à un RGO, telles que symptômes ORL, toux chronique, asthme ou douleurs thoraciques d'origine non cardiaque. Il n'y a pas d'intérêt à les prescrire dans ces situations, sauf en cas de RGO documenté (par pH-métrie par exemple), mais non en traitement d'épreuve ou test thérapeutique.

Les AMM en vigueur différencient les doses d'IPP selon la présence ou non d'une œsophagite. Néanmoins, en pratique courante et chez les patients incidents, une endoscopie n'est pas systématiquement justifiée ni réalisée. Aussi, et si l'endoscopie n'est pas réalisable rapidement, la Commission recommande d'instaurer un traitement par IPP à pleine dose pour une durée maximale de 4 semaines. Puis si la poursuite du traitement est justifiée, la dose minimale efficace (demi-dose le plus souvent) doit être recherchée et pour la durée la plus courte possible.

09.3.3 Autres situations

➤ Cas de l'utilisation des IPP chez l'enfant :

Les données d'efficacité et de tolérance sont peu nombreuses et de faible qualité méthodologique.

Aucun IPP n'a d'AMM chez l'enfant de moins de 1 an et de moins de 10 kg. Au-delà de 1 an :

- l'oméprazole (MOPRAL et ZOLTUM gélule de 10 mg, identique à celle de l'adulte) et l'ésooméprazole (INEXIUM granulés en sachet de 10 mg, spécifique à l'enfant et aux patients ayant des difficultés à avaler) sont indiqués chez l'enfant à partir de l'âge de 1 an dans l'œsophagite érosive.

- l'ésooméprazole a également l'indication dans le RGO symptomatique à partir de 1 an.

- l'oméprazole (MOPRAL et ZOLTUM, gélules de 10 et 20 mg), l'ésooméprazole (INEXIUM 10, 20 et 40 mg) et le pantoprazole (EUPANTOL et INIPOMP, 20 mg) ont l'indication œsophagite érosive par reflux (traitement de cicatrisation et de prévention des récurrences), à partir de l'âge de 11-12 ans.

- L'ésooméprazole (INEXIUM 10 et 20 mg) est le seul IPP indiqué dans le traitement d'entretien de l'œsophagite par RGO chez les adolescents à partir de 12 ans. L'ésooméprazole est aussi indiqué chez les enfants de plus de 4 ans en association à des antibiotiques dans le traitement de l'ulcère duodénal dû à une infection par *H. pylori*.

Leur place actuelle est la suivante :

- **dans les ulcères duodénaux dus à une infection à *H pylori* :**
 - il n'y a pas de donnée de bonne qualité retrouvée. Mais l'efficacité attendue est celle observée chez l'adulte.
 - il s'agit de médicament de 1^{ère} intention dont la prescription doit être conforme aux recommandations en vigueur, comme chez l'adulte. Ils sont préconisés comme traitement de 1^{ère} intention chez l'enfant de plus de 4 ans et les adolescents en association avec un antibiotique.

- **dans le traitement symptomatique du RGO :**
 - leur prescription chez le nourrisson à partir de 1 an et le jeune enfant n'est utile que si le RGO est compliqué et notamment associé à une œsophagite. En cas de RGO physiologique (avec régurgitations), les IPP n'ont pas d'efficacité démontrée. En cas de vomissements récurrents, la recherche d'une étiologie est nécessaire.

010 CONCLUSION / DISCUSSION / RECOMMANDATIONS

010.1 Rappel du contexte et des conclusions de la réévaluation de 2009

En 2009, la Commission de la transparence (HAS) avait comparé les performances cliniques (efficacité et tolérance) des médicaments de la classe des IPP dans leurs trois indications principales :

- traitement du reflux gastro-œsophagien (RGO) et de l'œsophagite par RGO,
- prévention et traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les patients à risque,
- éradication d'*Helicobacter pylori* et traitement des ulcères gastroduodénaux.

Les principaux résultats étaient les suivants :

- L'efficacité et la tolérance des différents médicaments de la classe des IPP sont globalement similaires.
- D'après les données analysées, les IPP ne diffèrent pas en termes d'efficacité. Il existe cependant une étude qui montre que, dans le traitement de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien, l'ésoméprazole à la posologie de 40 mg par jour est plus efficace sur la cicatrisation à 4 semaines que 20 mg par jour d'oméprazole. Cependant la quantité d'effet est minime et il n'y a pas eu de comparaison à l'oméprazole à la dose de 40 mg par jour.
- De nombreuses prescriptions injustifiées : un nombre important de prescriptions d'IPP sont faites dans des situations cliniques hors AMM. En l'état actuel des connaissances, ces prescriptions sont injustifiées, notamment dans :
 - la dyspepsie fonctionnelle (sauf si un RGO est associé) ;
 - la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës chez des patients non à risque (moins de 65 ans, sans antécédent ulcéreux et n'étant traités ni par antiagrégant plaquettaire, ni par anticoagulant, ni par corticoïde).

010.2 Réévaluation de 2020

Contrairement à 2009, le champ de cette nouvelle évaluation a été élargi à la pédiatrie, la voie parentérale et à toutes les indications de l'AMM des IPP : traitement des ulcères gastro-duodénaux (avec ou sans infection à *H. pylori* ; induits par les AINS chez les patients à risque ; syndrome de Zollinger-Ellison) et dans le traitement du RGO (avec ou sans œsophagite).

Chez les nourrissons de moins de 1 an, aucun IPP n'a l'AMM en France.

Chez l'enfant âgé d'au moins une année, 2 IPP ont une AMM : l'un à base d'ésoméprazole (INEXIUM 10 mg granulé pour suspension buvable sous forme de sachet), présentation adaptée aux jeunes enfants, l'autre à base d'oméprazole (MOPRAL en gélule), le contenu de la gélule (à ouvrir) devant être avalé avec de l'eau ou un aliment.

L'ésoméprazole et l'oméprazole, administrés par voie injectable, ont une AMM en cas d'impossibilité d'utiliser la voie orale.

La réévaluation a concerné les 5 IPP à base d'oméprazole, de lansoprazole, de pantoprazole, d'ésoméprazole et de rabéprazole commercialisés en France. Elle avait pour objectif de comparer les performances cliniques (efficacité et tolérance) dans toutes les indications validées par l'AMM. Les données d'utilisation ont été recherchées. La place des IPP dans la stratégie thérapeutique a été actualisée sur la base des données nouvelles et en tenant

compte de l'avis des experts. A l'issue de la revue bibliographique, 125 études sur 551 ont été retenues.

010.2.1 Les données nouvelles d'efficacité

Dans les ulcères gastro-duodénaux et le RGO :

- **Chez l'adulte :**

Les nouvelles données cliniques analysées de bonne qualité méthodologique (études contrôlées et randomisées) ayant comparé plusieurs IPP entre eux dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux selon les recommandations en vigueur en cas d'infection à *H. pylori* et du RGO aux posologies de l'AMM n'ont pas mis en évidence de différence cliniquement pertinente en termes d'efficacité entre les différents IPP. Aucune donnée nouvelle n'a été identifiée dans le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

- **Chez le nourrisson de plus de 1 an et chez l'enfant :**

L'oméprazole (gélules à microgranules résistants) et l'ésoméprazole (forme pédiatrique en sachets) sont indiqués dans le traitement de l'œsophagite érosive ou ulcérateuse symptomatique par RGO, ainsi que dans le traitement symptomatique du RGO.

Les données cliniques chez l'enfant dans cette indication sont de qualité méthodologiques faibles (schéma d'études, absence de randomisation, définition de la maladie et des critères de jugement variables d'une étude à l'autre, faible effectif).

La prescription d'un IPP chez le nourrisson à partir de 1 an et le jeune enfant ne semble dans ces conditions justifiée (cf. avis des experts) que si le RGO est compliqué et notamment associé à une œsophagite.

Dans le RGO physiologique (avec régurgitations), les IPP n'ont pas d'efficacité démontrée. En cas de vomissements récurrents, la recherche d'une étiologie est nécessaire.

Dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux dus à une infection à *H. pylori*, il n'y a pas de donnée de bonne qualité retrouvée. Mais l'efficacité attendue est celle observée chez l'adulte.

- **Autres situations chez l'adulte et enfant :**

Manifestations extra-digestives prédominantes ou isolées du RGO : les IPP n'ont pas d'intérêt clinique démontré tant chez l'adulte (toux, asthme, ...) que chez le nourrisson et le jeune enfant (toux, asthme, irritabilité, pleurs et cris ...).

Formes injectables : l'ésoméprazole et l'oméprazole, par voie injectable, ont une AMM en cas d'impossibilité d'utiliser la voie orale. En 2007, la Commission avait estimé que ces formes n'avaient d'intérêt établi qu'en cas de RGO avec œsophagite érosive. Les données nouvelles ne modifient pas cette appréciation.

010.2.2 Les données nouvelles de tolérance

- **Chez l'adulte :**

Les données disponibles n'ont pas mis en évidence d'arguments solides permettant de différencier entre les IPP sur la base de leur profil de tolérance en dehors de situations particulières (interactions médicamenteuses par exemple).

Selon les RCP des IPP, les effets indésirables chez l'adulte les plus fréquents (1-10 % des patients) sont les céphalées, les douleurs abdominales, la constipation, la diarrhée, les flatulences et les nausées/vomissements. Ils sont donc bien tolérés à court terme.

Les RCP font aussi état d'événements/effets indésirables graves : hyponatrémie, hypomagnésémie sévère, colites, fractures osseuses, néphrites interstitielles et risque d'infections gastro-intestinales par Salmonella, Campylobacter et Clostridium difficile chez les patients hospitalisés. Le risque de lupus érythémateux cutané subaigu a été ajouté récemment au RCP (fréquence indéterminée). En dehors d'arthralgies, de myalgies (rare) et de faiblesses musculaires (très rare), les IPP sont associés à un risque accru modéré de fractures de la hanche, du poignet ou des vertèbres (peu fréquent), notamment s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. La survenue de néphrite interstitielle (rare) est aussi citée.

En cas d'utilisation prolongée, le principal risque important établi avec un bon niveau de preuve (cf. résultats de l'étude COMPASS) est la survenue d'infections intestinales. Le RCP indique déjà d'ailleurs « qu'un traitement par IPP pourrait légèrement augmenter le risque d'infections gastro-intestinales, comme une infection par Salmonella et par Campylobacter et possiblement par Clostridium difficile chez les patients hospitalisés. » Ce risque a été confirmé dans une étude contrôlée et randomisée contre placebo (étude COMPASS).

Selon plusieurs études observationnelles, une association entre la prise au long cours des IPP et une surmortalité et/ou plusieurs risques graves (non cités au RCP) a été retrouvée : cancers, démences, fractures osseuses, effet rebond à l'arrêt du traitement notamment. Les facteurs de confusion résiduels (absence de randomisation) peuvent expliquer ces résultats comme le soulignent généralement leurs auteurs. De plus, les critères de Hill pour discuter de l'imputabilité de ces événements aux IPP ne sont pas remplis dans la majorité des cas. De plus, dans une vaste étude clinique contrôlée versus placebo, randomisée (cf. résultats de l'étude COMPASS), seule une augmentation modérée du risque d'infections intestinales a bien été mis en évidence après une médiane d'utilisation de 3 ans. Il est donc prématuré de conclure sur la responsabilité des IPP sachant que l'étude COMPASS n'était pas paramétrée pour tous les évaluer (durée de suivi insuffisant, manque de puissance possible).

Les nouvelles données cliniques ont confirmé que les IPP n'ont pas d'intérêt en cas de dyspepsie sans RGO. De plus, en cas de prescription d'un traitement par aspirine à faible dose (< 300 mg par jour), il n'y a pas lieu de recommander d'associer un traitement gastroprotecteur (sauf en cas d'infection à *H pylori* diagnostiqué). Or, les données d'utilisation ont montré que les IPP étaient prescrits en association à un antiagrégant plaquettaire (aspirine +/- clopidogrel notamment) pour prévenir les effets gastrotoxiques. Les résultats récents de l'étude COMPASS n'ont toutefois pas démontré pas l'intérêt clinique de cette pratique qui est hors AMM.

Au total, chez l'adulte, le rapport efficacité/effets indésirables des IPP reste important dans les indications et aux posologies de l'AMM. Ils sont efficaces et à court terme, très bien tolérés.

- **Chez l'enfant :**

Les données pour établir le profil de tolérance des IPP chez le nourrisson et le jeune enfant sont extrêmement limitées.

Le profil de tolérance pourrait être similaire à celui décrit de l'adulte, avec notamment les mêmes inconnues. Par exemple, un risque d'infections et de fractures en cas d'utilisation à fortes doses et pour une durée prolongée (> 1 an) a aussi été rapporté chez les enfants (125) **cf. Vidal Recommandation consulté en ligne en 2020).**

Au total, compte tenu des données d'efficacité et des inconnues et incertitudes chez l'enfant, et en dehors de rares situations cliniques où un IPP est utile (RGO compliqués d'œsophagite

notamment et ulcères GD dus à une infection à *H pylori*), la prescription d'un IPP devrait être exceptionnelle.

010.2.3 Les nouvelles données d'utilisation

Lors de la réévaluation de 2009, la commission avait souligné l'existence de nombreuses prescriptions d'IPP injustifiées. Un nombre important de prescriptions d'IPP étaient faites dans des situations cliniques hors AMM. Il était précisé qu' « en l'état actuel des connaissances, ces prescriptions sont injustifiées, notamment dans la dyspepsie fonctionnelle (sauf si un RGO est associé) ; la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS utilisés dans le cadre d'affections aiguës chez des patients non à risque (moins de 65 ans, sans antécédent ulcéreux et n'étant traités ni par antiagrégant plaquettaire, ni par anticoagulant, ni par corticoïde).

Informations tirées des données d'utilisation :

Selon une étude observationnelle en France faite par l'ANSM à partir des données du SNDS en 2015, les IPP sont très largement utilisés, et leur consommation est croissante. Entre 2010 et 2015, leurs ventes ont augmenté d'environ 27%, atteignant plus de 85 millions en 2015. L'étude a montré que plus de 15,8 millions de patients avaient utilisé un IPP délivré en ville sur prescription médicale en 2015, soit près d'un quart de la population française. La moitié était des utilisateurs incidents. Le traitement par IPP était le plus souvent instauré en prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez des patients sans facteur de risque identifiable, ou dans le RGO non objectivé par la réalisation d'une endoscopie digestive haute chez les sujets âgés. On notera que les données du SNDS ne fournissent pas d'information sur l'utilisation des IPP à l'hôpital, dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) disposant d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) et dans le cadre d'une automédication et que ces données ne permettent pas de déterminer de manière précise la dose et la posologie prescrites à chaque patient en fonction de l'indication.

Selon des données complémentaires d'utilisation publiées par l'Assurance maladie en juillet 2019, les IPP représentent environ 423 millions d'euros de remboursement chaque année pour l'Assurance maladie pour 14 millions d'assurés. Le nombre d'unités de conditionnement consommées progresse régulièrement ; les montants remboursés diminuent en raison de l'existence de spécialités génériques. La consommation d'IPP serait particulièrement forte en France par rapport à d'autres pays européens selon ce rapport. En 2016, la consommation d'IPP a varié fortement avec l'âge, peu fréquente chez les patients les plus jeunes (6 % entre 0 et 1 an, 4 % entre 10 et 17 ans), beaucoup plus marquée chez les plus âgés (46 % chez les 75 ans et plus). La présence d'une ou plusieurs comorbidités comme l'insuffisance rénale chronique terminale (66 %) ou les maladies du foie et du pancréas (54 %) ou d'un traitement chronique par AINS (62 %) ou corticoïdes (38 %) s'accompagnait d'une plus forte consommation d'IPP.

Le rapport souligne l'existence d'un mésusage des IPP qui semble être très important (entre 40 et 80 % des patients). L'étude de l'ANSM a montré que près de 80 % des patients ayant débuté un traitement par IPP en association avec un AINS en 2015 n'avaient aucun facteur de risque mesurable pouvant justifier cette co-prescription (âge supérieur à 65 ans, un antécédent d'ulcère gastroduodéal, la prise d'un antiagrégant, d'un anticoagulant ou d'un traitement corticoïde), suggérant une prescription par excès importante de ces traitements. Une fréquence d'utilisation élevée des IPP a été observée chez également chez les femmes enceintes (fréquence plus élevée en France que pour d'autres pays industrialisés), chez les enfants et chez les personnes les plus âgées, notamment au long cours. Or, près d'1 patient consommant sur 5 suivait un traitement au long cours. Trois millions de personnes avaient ainsi bénéficié de plus de dix délivrances d'IPP en 2016, avec de fortes variations en fonction de l'âge et des comorbidités (insuffisance rénale chronique terminale : 54 %, maladie

cardiovasculaire : 47 %, maladie neurologique ou démence : 41 % et moins de six remboursements d'AINS : 9 %) 28.

010.3 Discussion

Ulcères gastro-duodénaux

La Commission attire l'attention des autorités en charge de l'AMM (ANSM) et des laboratoires titulaires des AMM que les posologies AMM des IPP en cas d'ulcère gastro-duodéal avec infection à *H. pylori* ne sont pas conformes aux recommandations en vigueur de 2017 (durée du traitement et choix des associations). Une révision des AMM apparaît donc nécessaire.

En cas de traitement au long cours justifié par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), les IPP ne sont indiqués et utiles que chez certains patients « à risque » de complications, principalement en cas d'âge avancé (60 à 65 ans selon les AMM de IPP) ou d'antécédents d'ulcères gastriques et duodénaux, antécédent d'hémorragie digestive haute. L'association de l'AINS avec un corticoïde, un antiagrégant plaquettaire, un anticoagulant notamment justifie aussi ce traitement visant à prévenir les complications (hémorragies ulcéreuses et perforations digestives). Les données cliniques nouvelles ne remettent pas en cause cette stratégie.

L'ésooméprazole a l'AMM par voie injectable pour la prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère gastro-duodéal à une posologie élevée (bolus de 80 mg puis perfusion continue de 8 mg/h pendant 72 heures après arrêt de l'hémorragie). Des données nouvelles (revue Cochrane, 2013 ; méta-analyse de Sgourakis, 2018) indiquent qu'un traitement à dose moindre semble aussi efficace.

RGO

La réalisation d'une endoscopie, examen invasif, ne se justifie pas systématiquement en l'absence de signes cliniques alarmants. Or les schémas posologiques des AMM diffèrent selon que le RGO soit compliqué ou non d'œsophagites.

La prise en charge du RGO est basée généralement sur la symptomatologie (pyrosis, régurgitations, épigastralgies post prandiales), peu de patients ayant une endoscopie haute avant la prescription d'un IPP ; aussi la distinction entre RGO avec ou sans œsophagite n'a souvent pas de sens en pratique.

Aussi, il est recommandé actuellement en pratique de traiter les patients initialement par une dose standard d'IPP puis secondairement selon le résultat clinique, d'essayer une demi-dose en cas d'amélioration des symptômes et de la qualité de vie. La dose de 10 mg/j d'oméprazole est peu efficace avec de grandes variations inter-individuelles.

Dans le RGO compliqué, la dose de 40 mg d'ésooméprazole enregistrée dans le traitement de l'œsophagite par reflux est marginalement plus efficace que celle à 20 mg par jour (Ashgar W. et al. Comparative efficacy of esomeprazole and omeprazole: Racemate to single enantiomer switch. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences 2015;23:50) et devrait être considérée comme une dose double à l'instar des recommandations récentes du NICE (repris ci-dessous) :

Tableau : Correspondance des différentes doses des 5 IPP.

IPP	Dose standard	Demi-dose (entretien, à la demande)	Double dose
Esoméprazole	20 mg/j	Non disponible en cp	40 mg/j
Lansoprazole	30 mg/j	15 mg/j	30mg x2/j
Oméprazole	20 mg/j	10 mg/j	20 mg x2/j
Pantoprazole	40 mg/j	20 mg/j	40 mg x2/j
Rabéprazole	20 mg/j	10 mg/j	20 mg x2/j

Le recours à l'endoscopie a lieu essentiellement en cas d'échec partiel ou total du traitement symptomatique. Le patient qui a eu 4 à 8 semaines de traitement par IPP a alors une muqueuse œsophagienne normale sans possibilité de déterminer s'il existait initialement une œsophagite (signant avec certitude l'existence d'un RGO) ou non (ne permettant alors pas de trancher entre reflux pathologique non érosif et pyrosis fonctionnel sans reflux pathologique).

La prise en charge au long cours dépend de l'évolution de la symptomatologie sauf en cas d'œsophagite sévère imposant un traitement continu pour éviter les complications.

Dans le RGO non érosif et si la réalité du RGO a été établie par pHmétrie, l'apport des IPP apparaît similaire ; il est beaucoup moins net si le diagnostic est seulement clinique. Le caractère chronique de la maladie peut justifier des traitements très prolongés.

En cas de « pyrosis fonctionnel », l'intérêt des IPP n'est pas établi.

En cas de muqueuse de Barrett (transformation de la muqueuse malpighienne en muqueuse glandulaire favorisant l'apparition d'un adénocarcinome) le traitement au long cours est aussi justifié en cas de symptômes. La réduction du risque de transformation néoplasique n'est pas démontré.

Les IPP n'ont pas d'AMM dans le soulagement des manifestations extradiigestives isolées pouvant être liées à un RGO, telles que symptômes ORL, toux chronique, asthme ou douleurs thoraciques d'origine non cardiaque. Il n'y a pas d'intérêt à les prescrire dans ces situations, sauf en cas de RGO documenté (par pHmétrie par exemple), mais non en traitement d'épreuve ou test thérapeutique.

Si les IPP contrôlent bien le pyrosis et les brûlures épigastriques leur effet est modeste sur les régurgitations. Les régurgitations invalidantes peuvent motiver le recours à la chirurgie anti-reflux laparoscopique.

Chez l'enfant, leur efficacité est mal établie. En dehors de situations particulières et rares (ulcères gastro-duodénaux, RGO compliqué par une œsophagite), l'intérêt clinique des IPP dans le traitement symptomatique du RGO non compliqué est incertaine et probablement inutile. Ils n'ont pas de place dans les régurgitations non pathologiques du nouveau-né (hors AMM) et du nourrisson.

Le profil de tolérance des IPP chez l'enfant est également mal cerné notamment en cas de traitement prolongé.

Compte tenu des données cliniques nouvelles analysées, les IPP sont bien tolérés à court terme et n'ont pas de contre-indication majeure. Le profil de tolérance des IPP chez l'adulte en cas d'utilisation à long terme a donné lieu à la publication de nombreuses études cliniques depuis la précédente évaluation de 2009. Selon plusieurs études épidémiologiques avec un groupe contrôle, les IPP sont associés à plusieurs événements indésirables graves voire à une surmortalité. Néanmoins, les résultats d'une étude de tolérance contrôlée versus placebo, publiée récemment, sont rassurants notamment en termes de mortalité toutes causes ou de

cause cardiovasculaire. Il convient de noter cependant qu'un doute persiste pour plusieurs de ces risques (cancers, démence, fractures osseuses, effet rebond à l'interruption du traitement, troubles hydro-électrolytiques ...).

Les situations cliniques justifiant un traitement au long cours sont rares :

- En cas d'ulcères gastro-duodénaux : formes idiopathiques ; échec de l'éradication d'*H. pylori* ; syndrome de Zollinger-Ellison ; traitement au long cours par AINS chez les patients à risque de complications digestives hautes.
- En cas de RGO : oesophagite de grade C ou D selon la classification de Los Angeles ; œsophage de Barrett ; RGO non érosif documenté et répondant aux IPP.

Toute prescription au long cours d'un IPP doit faire l'objet d'une réévaluation de son intérêt (efficacité, qualité de vie, recherche des effets indésirables et interactions médicamenteuses) régulièrement.

Les données d'utilisation en France indiquent que les IPP feraient l'objet d'une utilisation massive. L'étude faite par la CNAMTS en 2015 a confirmé les observations faites en 2009. Les IPP ne sont pas toujours prescrits dans leurs indications AMM, notamment en prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez des patients non considérés comme à risque ainsi que chez des patients recevant un antiagrégant plaquettaire ou un anticoagulant au long cours pour un événement de nature cardio- ou neurovasculaire. Or l'intérêt des IPP dans ces situations cliniques (hors AMM) n'est pas établi. **Les résultats d'une étude contrôlée et randomisée récente (étude COMPASS chez 17 000 patients) ont mis en évidence qu'il n'existe pas de bénéfice démontré des IPP en utilisation de routine chez les patients à bas risque de complications digestives (absence d'antécédents d'ulcères gastro-duodénaux, d'hémorragies et/ou de perforations digestives ...).** Chez les autres patients à haut risque de complications, selon avis d'expert et sur la base de la revue bibliographique effectuée, un effet préventif semble probable sachant que leur usage est actuellement hors AMM.

L'utilisation massive des IPP et/ou hors AMM pose le problème du risque de survenue d'effets indésirables, en particulier chez les patients âgés, souvent fragilisés dans un contexte de polyopathie et de polymédication, ou dans le cas de traitements au long cours.

Dans les situations cliniques suivantes hors AMM, la prescription d'un IPP n'est pas justifiée :

- dyspepsie sans symptômes de reflux ou sans RGO documenté (douleur et inconfort chronique au niveau de l'épigastre avec brûlures épigastriques, satiété précoce, pesanteur épigastrique post-prandiale, ballonnement, nausées, éructations voire vomissements) ;
- prévention des complications des AINS chez les patients à bas risque de ces complications.
- prévention des complications sur la muqueuse digestive des antiagrégants plaquettaires ou des anticoagulants chez les patients à bas risque de ces complications.
- lésions gastro-duodénales au cours de la cirrhose ;
- pancréatite aiguë ;
- prophylaxie des ulcères de stress chez les patients hospitalisés en soins intensifs sans facteur de risque d'ulcère ou d'hémorragie.

010.4 Recommandations de la CT

En réponse à la saisine de la DSS disponible en annexe du rapport de réévaluation, et compte tenu de la place confirmée et majeure des IPP dans la stratégie thérapeutique des ulcères gastro-duodénaux et du RGO, de l'adulte comme de l'enfant, avec un rapport efficacité/effets indésirables qui reste important, et malgré les usages hors AMM caractérisés, **la Commission n'est pas favorable à une limitation de la durée de remboursement des IPP.**

Les données d'utilisation en France indiquent que les IPP feraient l'objet d'une utilisation excessive. L'étude faite par la CNAMTS en 2015 a confirmé les observations déjà faites en 2009. Les IPP ne sont pas toujours prescrits dans leurs indications AMM, notamment en prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez des patients non considérés comme à risque ainsi que chez des patients recevant un antiagrégant plaquettaire ou un anticoagulant au long cours pour un événement de nature cardio- ou neurovasculaire.

Toute prescription au long cours d'un IPP doit faire l'objet d'une réévaluation régulière de son intérêt (efficacité, qualité de vie, recherche des effets indésirables et interactions médicamenteuses).

La Commission encourage donc à la promotion d'actions de bon usage larges auprès des professionnels de santé et des patients avant de considérer les mesures de déremboursement, en particulier car certains IPP sont disponibles en vente libre. La Commission propose que la fiche de bon usage de ces médicaments soit actualisée, diffusée et que son impact puisse être renforcé par un travail collaboratif avec les professionnels de santé et les patients. L'objectif est de faire évoluer les pratiques, notamment pour lutter contre le mésusage à nouveau constaté de ces médicaments pour la prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez des patients non à risque (utilisation hors AMM non justifiée), pour rappeler la nécessité de respecter les durées d'utilisation de ces médicaments notamment en cas de RGO et pour réduire leur utilisation au long cours quand elle est médicalement injustifiée, notamment chez les personnes les plus âgées à risque iatrogénique du fait de la polymédication, et chez les jeunes enfants où les situations justifiant leur prescription devraient être rares.

La Commission attire l'attention des autorités en charge de l'AMM (ANSM) et des laboratoires titulaires des AMM sur le fait que les posologies AMM actuelle des IPP en cas d'ulcère gastro-duodéal avec infection à *H. pylori* ne sont pas conformes aux recommandations en vigueur de 2017 (durée du traitement et choix des associations). Une révision des AMM apparaît donc nécessaire et sera sollicitée par la HAS.

► **INEXIUM (ésoméprazole)**

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 9 juillet 2020 Date d'adoption : 16 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Expertise externe (oui)
Présentations concernées	<p><u>INEXIUM 10 mg, granulés gastro-résistants pour suspension buvable en sachet</u> Boite de 28 (CIP : 34009 386 730 8 1) Boite de 30 (CIP : 34009 300 476 6 8)</p> <p><u>INEXIUM 20 mg, comprimés gastro-résistants</u> Boite de 7 (CIP : 34009 355 332 0 3) Boite de 14 (CIP : 34009 355 333 7 1) Boite de 28 (CIP : 34009 355 334 3 2) Boite de 50 (CIP : 34009 562 828 1 4)</p> <p><u>INEXIUM 40 mg, comprimés gastro-résistants</u> Boite de 14 (CIP : 34009 355 338 9 0) Boite de 28 (CIP : 34009 355 339 5 1) Boite de 50 (CIP : 34009 562 829 8 2)</p> <p><u>INEXIUM 40 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion</u> Boite de 1 flacon (CIP : 34009 364 439 9 0) Boite de 10 flacons (CIP : 34009 364 440 7 2)</p>
Demandeur	GRÜNENTHAL
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>AMM initiale (reconnaissance mutuelle) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - INEXIUM 20 mg et 40 mg, comprimés gastro-résistants : 12/09/2000 - INEXIUM 40 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion : 17/05/2004 - INEXIUM 10 mg, granulés gastro-résistants pour suspension buvable en sachet : 19/08/2008 <p>Extensions d'indication :</p> <p>► INEXIUM 20 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Avis de la CT en date du 08/06/2005</u> : Patients chez lesquels un traitement AINS doit être poursuivi : <ul style="list-style-type: none"> ○ Cicatrisation des UG associés à la prise d'AINS ; ○ Prévention des UGD associés à la prise d'AINS, chez les patients à risque. - <u>Avis de la CT en date du 18/07/2007</u> : Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison <p>► INEXIUM 40 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Avis de la CT en date du 18/07/2007</u> : Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison - <u>Avis de la CT en date du 31/03/2010</u> : Prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un UG ou UD <p>Date (approbation de l'ANSM) des rectificatifs et teneur depuis le 31/05/2016 :</p> <p>► INEXIUM 20 mg et 40 mg, comprimés gastro-résistants</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>SE/H//0211/001-002/IB/107 (27/06/2017)</u> : Mise à jour du RCP suite aux recommandations du PRAC (lupus) ; - <u>SE/H//0211/001-002/IB/113 (27/06/2017)</u> : Mise à jour des annexes suite aux recommandations du PRAC du 21 juillet 2016 – Chromogranine A ;

	<ul style="list-style-type: none"> - SE/H/211/001-002/IB/117 (27/06/2017) : Modification faisant suite au PRAC du 28/11 au 01/12/2016 (ajout des informations relatives aux polypes des glandes fundiques (bénins) section 4.8). ▶ INEXIUM 10 mg, granulés gastro-résistants pour suspension buvable en sachet - SE/H//0211/004/IB/107 (27/06/2017) : Variation de type IB C.I.z : Mise à jour du RCP suite aux recommandations du PRAC (lupus) ; - SE/H//0211/001-004/IB/113 (27/06/2017) : Mise à jour des annexes suite aux recommandations du PRAC du 21 juillet 2016 – Chromogranine A ; - SE/H/211/001-002/IB/117 (27/06/2017) : Modification faisant suite au PRAC du 28/11 au 01/12/2016 (ajout des informations relatives aux polypes des glandes fundiques (bénins)) ▶ INEXIUM 40 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion - SE/H//0211/003/IB/107 (10/05/2017) : Variation de type IB C.I.z : Mise à jour du RCP suite aux recommandations du PRAC (lupus) - SE/H//0211/003/IB/113 (10/05/2017) : Mise à jour des annexes suite aux recos du PRAC du 21 juillet 2016 - Chromogranine A - SE/H/211/003/IB/117 (27/06/2017) : Modification faisant suite au PRAC du 28/11 au 01/12/2016 (ajout des informations relatives aux polypes des glandes fundiques (bénins))
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Code ATC	A02BC05

▶ EUPANTOL - INIPOMP (pantoprazole)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 9 juillet 2020 Date d'adoption : 16 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Expertise externe (oui)
Présentations concernées	<p><u>EUPANTOL 20 mg, comprimé enrobé gastro-résistant</u> B/28 (CIP : 34009 355 853 0 1)</p> <p><u>EUPANTOL 40 mg, comprimé enrobé gastro-résistant</u> B/7 (CIP : 34009 379 747 6 9) B/7 (CIP : 34009 344 558 2 7) B/14 (CIP : 34009 379 748 2 0) B/28 (CIP : 34009 379 749 9 8)</p> <p><u>EUPANTOL 40 mg, comprimé en plaquette suremballée surpochée</u> B/14 (CIP : 34009 355 839 8 7)</p> <p><u>EUPANTOL 40 mg, poudre pour solution injectable IV</u> B/1 flacon (CIP : 34009 346 065 3 3)</p> <p><u>INIPOMP 20 mg, comprimé enrobé gastro-résistant</u> B/14 (CIP : 34009 359 744 1 9) B/28 (CIP : 34009 355 844 1 0)</p> <p><u>INIPOMP 40 mg, comprimé enrobé gastro-résistant</u> B/14 (CIP : 34009 355 847 0 0) B/28 (CIP : 34009 355 848 7 8)</p> <p><u>INIPOMP 40 mg, poudre pour solution injectable IV</u> B/1 flacon (CIP : 34009 346 061 8 2)</p>
Demandeur	TAKEDA FRANCE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)

<p>AMM</p>	<p>AMM initiale (reconnaissance mutuelle) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - EUPANTOL et INIPOMP 20 mg, comprimé gastro-résistant : 25/01/1999 - EUPANTOL et INIPOMP 40 mg, comprimé gastro-résistant : 08/02/1995 - EUPANTOL et INIPOMP 40 mg, poudre pour solution injectable : 24/02/1998 <p>Teneur des rectificatifs et date (approbation de l'ANSM) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mise à jour de l'information produit suite à un <i>referral</i> (article 30) (04/06/2015 pour EUPANTOL, 02/10/2015 pour INIPOMP) - Ajout d'effets indésirables : agranulocytose, pancytopenie, hypomagnésémie, troubles du goût (04/06/2015 pour EUPANTOL et 02/10/2015 pour INIPOMP) - Ajout de « l'hypomagnésémie » dans la section mises en garde (04/06/2015 pour EUPANTOL et 02/10/2015 pour INIPOMP) - Ajout des « fractures osseuses » dans la section mises en garde et effets indésirables (04/06/2015 pour EUPANTOL et 02/10/2015 pour INIPOMP) - Dans l'information produit, ajout du risque de légère augmentation d'infection gastro-intestinale provoquée par des bactéries comme Clostridium Difficile dans la section mises en garde, ajout du méthotrexate dans la section Interactions médicamenteuses, ajout des effets suivants : paresthésie, hypocalcémie, hypokaliémie, spasme musculaire dans la section effets indésirables (04/06/2015 pour EUPANTOL et 02/10/2015 pour INIPOMP) - Dans l'information produit, ajout du « Lupus Erythémateux Cutané Subaigu » dans la section mises en garde et effets indésirables, ajout d'un paragraphe sur les médicaments inhibant ou induisant le CYP2C19 dans la section Interactions médicamenteuses, précisions apportées au paragraphe sur la grossesse (pas d'effet toxique ni malformatif pour le fœtus, mais toxicité sur la reproduction) dans la section Grossesse et allaitement, ajout d'un paragraphe sur la fertilité (pas d'altération de la fertilité durant les études sur l'animal) dans Précisions à propos de l'allaitement (02/03/2016) - Dans le RCP et la notice, ajout d'un paragraphe sur l'augmentation du taux de Chromogranine A pouvant interférer avec les tests de laboratoire (EUPANTOL : 09/03/2017, INIPOMP : 09/05/2017) - Dans le RCP et la notice, ajout de l'effet indésirable « Polypes gastriques » suite aux recommandations du PRAC (09/05/2017) - Dans le RCP, mise à jour de la section 5.3 Données de sécurité préclinique du RCP suite aux conclusions du rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) (étude préclinique foetotoxicité chez le rat) (15/05/2019) <p>Plan de Gestion des Risques (PGR) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 17/09/2013 (version 3.0) : ajout d'éléments dans les catégories « risques identifiés » : fracture osseuse, hypomagnésémie, infection gastrointestinale ; et « risques potentiels » : interactions avec l'aspirine et le méthotrexate - 29/01/2018 (version 6.0) : ajout d'éléments dans la catégorie « risques potentiels » : lupus érythémateux cutané subaiguë
<p>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</p>	<p>Liste II</p>
<p>Code ATC</p>	<p>A02BC02</p>

▶ LANZOR (lansoprazole)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 9 juillet 2020 Date d'adoption : 16 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Expertise externe (oui)
Présentations concernées	<u>LANZOR 15 mg (lansoprazole), gélule gastro-résistante</u> B/30 gélule gastro-résistante (CIP : 34009 345 490 2 1) <u>LANZOR 30 mg (lansoprazole), gélule gastro-résistante</u> B/28 gélule gastro-résistante (CIP : 34009 344 756 9 6)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>Date initiale (procédure nationale) : LANZOR 15 mg : 22 avril 1996 LANZOR 30 mg : 11 décembre 1990</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rectificatif d'AMM en date du 13 janvier 2017 reçu à la suite des demandes de variations déposées les 12 février 2015, 5 novembre 2015, 7 décembre 2015 et 20 octobre 2016, modifiant notamment les sections : <ul style="list-style-type: none"> o 4.2 Posologie et mode d'administration : modification de forme o 4.3 Contre-indications : suppression de la contre-indication de l'association à l'atazanavir, o 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi : ajout de l'association non recommandée avec les inhibiteurs de protéase du VIH, d'une augmentation possible du risque d'infection à Clostridium difficile, du risque de Lupus Erythémateux Cutané Subaigu avec recommandation de consultation médicale et d'arrêt du traitement en cas de survenue de lésions cutanées et d'arthralgies, de l'augmentation du taux de Chromatogranine A pouvant interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines, o 4.5 Interactions : ajout de l'association déconseillée avec les inhibiteurs de protéase du VIH (à absorption pH dépendante) et avec le méthotrexate, de l'association à éviter avec le posaconazole (au même titre que kétoconazole et itraconazole), de la recommandation de doser les concentrations plasmatiques de tacrolimus et de surveiller la fonction rénale en cas d'association, de l'association à prendre en compte avec le millepertuis, la cyanocobalamine, les inhibiteurs des tyrosine kinases, le mycophénolate mofétil, l'ulipristal, la théophylline et la warfarine. o 4.6 fertilité, grossesse et allaitement : ajout de la mention sur la fertilité, o 4.8 Effets indésirables : ajout du Lupus Erythémateux Cutané Subaigu, avec une fréquence indéterminée. <p>A noter, s'agissant d'une recommandation du PRAC, les mentions concernant le Lupus Erythémateux Cutané Subaigu avaient fait l'objet d'une variation de type IAIN permettant leur implémentation dans le RCP et la notice dès le dépôt de la variation en novembre 2015.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rectificatif d'AMM en date du 13 juin 2017 reçu à la suite des demandes de variations déposées les 16 et 28 mars 2017, modifiant notamment les sections : <ul style="list-style-type: none"> o 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi : ajout d'une mention sur l'influence sur l'absorption de la vitamine B12 : « Le lansoprazole, comme tout antisécrétoire gastrique, peut diminuer l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison d'hypo- ou d'achlorhydrie. Ceci doit être pris en compte chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B12 lors de traitement au long cours ou si des symptômes cliniques sont observés. » o 4.8 Effets indésirables : ajout de l'effet indésirable « polypes des glandes fundiques (bénins) » (fréquent).

	<ul style="list-style-type: none"> • Rectificatif d'AMM en date du 11 janvier 2018 reçu à la suite de la demande de variation déposée le 12 décembre 2017 afin d'implémenter la recommandation du PRAC à l'issue de la procédure PSUSA/00001827/201612, concernant l'ajout en 4.8 Effets indésirables de « hallucinations visuelles » avec une fréquence indéterminée. • Rectificatif d'AMM en date du 21 novembre 2018 reçu à la suite de la demande de variation déposée le 21 septembre 2018 afin d'aligner les mentions du RCP de Lanzor® avec les spécialités à base de lansoprazole du partenaire TAKEDA enregistrées en procédure de reconnaissance mutuelle. Les modifications concernaient les sections : <ul style="list-style-type: none"> o 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement : remplacement de la phrase « Il n'existe pas de données sur l'utilisation du lansoprazole chez la femme enceinte » par « Il existe des données limitées sur l'utilisation du lansoprazole chez la femme enceinte » et de la phrase « Par conséquent, l'utilisation du lansoprazole n'est pas recommandée pendant la grossesse » par la phrase « Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du lansoprazole pendant la grossesse », o 5.2 Propriétés pharmacocinétiques : modifications de forme.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Code ATC	A02BC03

► MOPRAL - ZOLTUM (oméprazole)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 9 juillet 2020 Date d'adoption : 16 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Expertise externe (oui)
Présentations concernées	<u>MOPRAL 10 mg, gélules gastro-résistantes</u> Boîte de 14 (34009 341 300 4 5) Boîte de 30 (34009 340 524 6 0) <u>MOPRAL 20 mg, gélules gastro-résistantes</u> Boîte de 7 (34009 340 810 9 5) Boîte de 14 (34009 340 812 1 7) Boîte de 30 (34009 418 590 1 4) <u>ZOLTUM 10 mg, gélules gastro-résistantes</u> Boîte de 30 (34009 340 527 5 0) <u>ZOLTUM 20 mg, gélules gastro-résistantes</u> Boîte de 30 (34009 418 595 3 3)
Demandeur	ASTRAZENECA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale (procédure nationale) : <ul style="list-style-type: none"> - MOPRAL® 10 mg : 13 mars 1996 - MOPRAL® 20 mg : 15 avril 1987 - ZOLTUM® 10 mg : 13 mars 1996 - ZOLTUM® 20 mg : 06 mai 1991 AMM en procédure de reconnaissance mutuelle depuis : <ul style="list-style-type: none"> - MOPRAL® : 28 octobre 2010 (approbation RMS) / Pays-Bas (état membre de référence) - ZOLTUM® : 30 août 2010 (approbation RMS) / Italie (état membre de référence) Extensions d'indication : <ul style="list-style-type: none"> ► MOPRAL® et ZOLTUM® 10 mg :

	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Avis de la CT en date du 21/02/2001</u> : Chez l'adulte, dans le traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par <i>Helicobacter pylori</i> ou chez qui l'éradication n'a pas été possible ▶ MOPRAL® et ZOLTUM® 20 mg : - <u>Avis de la CT en date du 21/05/1997</u> : Chez l'adulte, dans le traitement des lésions gastro-duodénales induites par les AINS lorsque la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable et le traitement préventif des lésions gastro-duodénales induites par les AINS chez les patients à risque (notamment âge supérieur à 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable - <u>Avis de la CT en date du 21/01/2001</u> : Chez l'adulte, dans le traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien associé ou non à une œsophagite en cas de résistance à la posologie de 10 mg d'oméprazole par jour ▶ MOPRAL® et ZOLTUM® 10 mg et 20 mg : - <u>Avis de la CT en date du CT 17/07/1998</u> : Chez l'enfant [à partir de 1 an], dans le traitement de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien (l'œsophagite devra être objectivée en endoscopie par l'existence d'érosions ou d'ulcérations). <p>Modification d'indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ MOPRAL® et ZOLTUM® 20 mg : - <u>Variation du 17/07/2000</u> : Chez l'adulte, dans le traitement d'entretien des œsophagites par reflux de stades III et IV
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Code ATC	A02BC01

▶ **OGAST - OGASTORO (lansoprazole)**

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 9 juillet 2020 Date d'adoption : 16 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Expertise externe (oui)
Présentations concernées	<u>OGAST 15 mg, gélule gastro-résistante</u> B/15 (CIP : 34009 358 423 7 4) B/30 (CIP : 34009 345 484 2 0) <u>OGAST 30 mg, gélule gastro-résistante</u> B/14 (CIP : 34009 343 041 6 3) B/28 (CIP : 34009 344 551 8 6) <u>OGASTORO 15 mg, comprimé orodispersible</u> B/14 (CIP : 34009 392 395 2 1) B/28 (CIP : 34009 392 396 9 9) <u>OGASTORO 15 mg, comprimés orodispersibles sous plaquettes thermoformées non prédécoupées</u> B/14 (CIP : 34009 392 398 1 1) B/28 (CIP : 34009 392 399 8 9)
Demandeur	TAKEDA FRANCE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale : (reconnaissance mutuelle) <ul style="list-style-type: none"> - OGAST 15 mg : 22/04/1996 - OGAST 30 mg : 11/12/1990 - OGASTORO 15 mg : 25/07/2005 - OGASTORO 30 mg : 25/07/2005 Date (approbation de l'ANSM) des rectificatifs et teneur :

	<ul style="list-style-type: none"> - DE/H/1699/001-004/II/019 (14/04/2017) : addition d'un paragraphe sur l'influence du lansoprazole sur l'absorption de la vitamine B12 et ajout d'un paragraphe sur l'augmentation du taux de chromogranine A pouvant interférer avec les tests de laboratoire - DE/H/1699/0001-004/IA/021 (12/05/2017) : ajout de l'effet indésirable « Polypes gastriques » (recommandation du PRAC) - DE/H/1699/001-004/IA/0025 (22/03/2018) : ajout de l'effet indésirable « Hallucinations visuelles » (recommandation du PRAC) - DE/H/1699/003-004/P/001 (03/04/2019) : modification de la notice pour être à jour avec la guideline européenne « excipients et information pour la notice » (aspartame) (ne concerne que les spécialités OGASTORO) <p>DE/H/1699/001-004/II/030 (en cours d'évaluation) : étude préclinique animal</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Code ATC	A02BC03

► OMEPRAZOLE ARROW (oméprazole sodique)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 9 juillet 2020 Date d'adoption : 16 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Expertise externe (oui)
Présentations concernées	<u>OMEPRAZOLE ARROW 40 mg, poudre pour solution pour perfusion</u> Boîte de 1 (CIP : 34009 378 500 7 0)
Demandeur	ARROW GENERIQUES
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 22/03/2007 Date des rectificatifs et teneur : 29/01/2008 : Transfert AMM vers Arrow 07/03/2013 : procédure d'arbitrage EU – article 30 - 18/07/2017 : reprise de stock
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Code ATC	A02BC01

► OMEPRAZOLE MYLAN (oméprazole sodique)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 9 juillet 2020 Date d'adoption : 16 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Expertise externe (oui)
Présentations concernées	<u>OMEPRAZOLE MYLAN 40 mg, poudre pour solution pour perfusion</u> Boîte de 5 (CIP : 34009 376 475 5 7)
Demandeur	MYLAN SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : 07/07/2006 Date des rectificatifs et teneur : 06/10/2017 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

	4.6. Fertilité, grossesse et allaitement 4.8. Effets indésirables 5.1. Propriétés pharmacodynamiques 6.2. Incompatibilités 6.3. Durée de conservation 6.4. Précautions particulières de conservation
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Code ATC	A02BC01

► PARIET (rabéprazole)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 9 juillet 2020 Date d'adoption : 16 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>PARIET 10 mg, comprimé gastrorésistant</u> 14 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/ PVC-aluminium) (CIP : 34009 356 742 8 9) 28 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/ PVC-aluminium) (CIP : 34009 356 744 0 1) <u>PARIET 20 mg, comprimé gastrorésistant</u> 14 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/ PVC-aluminium) (CIP : 34009 3 55 145 6 1) 28 comprimés sous plaquettes (polyamide/aluminium/ PVC-aluminium) (CIP : 34009 355 147 9 0)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 25/11/1998 (RM) date des rectificatifs et teneur : 01/10/2019 (paragraphe : 4.1 – 4.2 – 4.3 – 4.4 – 4.5 – 4.8 – 5.1 – 6.2 – 6.6 -
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	A02BC04

1. Bouarioua N, Pospai D, Mignon M. Physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale à l'ère d'« *Helicobacter pylori* ». Encyclop Méd Chir Gastro-Entérologie 2007;2(4):1-12.
2. Société nationale française de Gastro-Entérologie. Ulcères de l'estomac et du duodénum. Paris: SNFGE; 2018. <https://www.snfge.org/content/ulceres-de-lestomac-et-du-duodenum>
3. Vidal. Ulcère gastroduodéal. 14 Mai 2020 [En ligne] 2020. https://www.vidal.fr/recommandations/1498/ulcere-gastroduodenal/la_maladie/
4. Fournet J. Les ulcères gastro-duodénaux. Corpus médical de la Faculté de Grenoble. Grenoble: Université Médicale Virtuelle Francophone; 2003. <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/hepgastro/pathtdhaut/290/lecon290.html>
5. Société nationale française de Gastro-Entérologie, Conseil national professionnel d'Hépatogastroentérologie. Item 290–Ulcère gastrique et duodéal. Gastrite. Dans: Abregé d'Hépatogastro-Entérologie. Paris: Elsevier-Masson; 2012. https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Rubrique_Professionnels/abrege_hepato_gastro/abrege_d_hge_2012-chap31_item290.pdf
6. Lamarque D, Buruoca C, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Delchier JD, Fauchère JL, et al. Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2012;19(7):475-94.
7. Haute Autorité de Santé. Dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori*. Pertinence et populations concernées. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010. https://www.has-sante.fr/jcms/c_976382/fr/depistage-de-l-infection-a-helicobacter-pylori-pertinence-et-populations-concernees
8. Groupe d'études français des *Helicobacter*. Informations sur *Helicobacter pylori* [En ligne] 2019. <http://www.helicobacter.fr/informations-sur-helicobacter-pylori/>
9. Haute Autorité de Santé, Conseil national professionnel d'Hépatogastroentérologie. La recherche de *Helicobacter Pylori*. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/helicobacter_recherche.pdf
10. Haute Autorité de Santé. Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf
11. Orphanet. Syndrome de Zollinger-Ellison [En ligne] 2020. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=FR
12. Cho MS, Kasi A. Zollinger Ellison Syndrome. Dans: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537344/>
13. Société nationale française de Gastro-Entérologie, Société royale belge de Gastro-Entérologie. Reflux gastro-oesophagien de l'adulte : " Diagnostic et traitement ". Conférence de consensus jeudi 21 et vendredi 22 janvier 1999 - Paris. Paris: ANAES; 1999. http://hepatoweb.com/dossierconsensus/CC_reflux-1999.pdf
14. Société nationale française de Gastro-Entérologie. Reflux gastro-oesophagien (RGO). Paris: SNFGE; 2018. <https://www.snfge.org/content/reflux-gastro-oesophagien-rgo>
15. Assurance Maladie. Reflux gastro-oesophagien (RGO) de l'adulte : définition, symptômes et causes [En ligne] 2019. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rgo-adulte/definition-symptomes-causes>
16. 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. [http://dx.doi.org/10.1016/s0399-8320\(06\)73189-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0399-8320(06)73189-x)
17. Assurance Maladie. Le diagnostic et le traitement du reflux gastro-oesophagien (RGO) de l'adulte. [En ligne] 2019. <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rgo-adulte/diagnostic-traitements>
18. Amouretti M. Evaluation des symptômes du reflux gastro-oesophagien et de leur retentissement sur la qualité de vie. Gastroenterol Clin Biol 1999;23(1):45.
19. Guan XL, Wang H. Quality of life scales for patients with gastroesophageal reflux disease: A literature review. Int J Nurs Sciences 2015;2(1):110-4.

20. Haute Autorité de Santé, Commission de la transparence. Médicament inhibiteurs de la pompe à protons : réévaluation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf
21. Bretagne JF, Richard-Molard B, Honnorat C, Caekaert A, Barthélemy P. Le reflux gastro-œsophagien dans la population générale française. Résultats d'une enquête sur 8 000 sujets adultes. *Press Med* 2006;35:23-31.
22. Martigne L, Delaage PH, Thomas-Delecourt F, Barthélemy P, Gottrand F. Prévalence du reflux gastro-œsophagien (RGO) chez l'enfant et l'adolescent en France : résultats d'une étude observationnelle transversale. *Gastro Enterol Clin Biol* 2009;33:A40.
23. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations de bonne pratique : les antisécrétoires chez l'adulte. Saint-Denis: AFSSAPS; 2007.
<https://www.snfge.org/download/file/fid/341>
24. Zhang J, Ge L, Hill M, Liang Y, Xie J, Cui D, *et al.* Standard-dose proton pump inhibitors in the initial non-eradication treatment of duodenal ulcer: Systematic review, network meta-analysis, and cost-effectiveness analysis. *Front Pharmacol* 2018;9:1512.
<http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2018.01512>
25. Hu Z-H, Shi A-M, Hu D-M, Bao J-J. Efficacy of proton pump inhibitors for patients with duodenal ulcers: A pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi J Gastroenterol* 2017;23(1):11-9.
<http://dx.doi.org/10.4103/1319-3767.199117>
26. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, *et al.* Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(4):231-41.
[http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253\(18\)30037-2](http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253(18)30037-2)
27. Neumann I, Letelier LM, Rada G, Claro JC, Martin J, Howden CW, *et al.* Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;6:CD007999.
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007999.pub2>
28. Chen L, Chen Y, Li B. The efficacy and safety of proton-pump inhibitors in treating patients with non-erosive reflux disease: a network meta-analysis. *Scientific Reports* 2016;6:32126.
<http://dx.doi.org/10.1038/srep32126>
29. Zhang C, Kwong JSW, Yuan R-X, Chen H, Xu C, Wang Y-P, *et al.* Effectiveness and Tolerability of Different Recommended Doses of PPIs and H2RAs in GERD: Network Meta-Analysis and GRADE system. *Scientific reports* 2017;7:41021.
<http://dx.doi.org/10.1038/srep41021>
30. Li MJ, Li Q, Sun M, Liu LQ. Comparative effectiveness and acceptability of the FDA-licensed proton pump inhibitors for erosive esophagitis: A PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(39):e8120.
<http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000008120>
31. Teng M, Khoo AL, Zhao YJ, Lin L, Lim BP, Wu TS, *et al.* Meta-analysis of the effectiveness of esomeprazole in gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Pharm Ther* 2015;40(4):368-75.
<http://dx.doi.org/10.1111/jcpt.12277>
32. Zhang H, Yang Z, Ni Z, Shi Y. A meta-analysis and systematic review of the efficacy of twice daily PPIs versus once daily for treatment of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Res Pract* 2017;2017:9865963.
<http://dx.doi.org/10.1155/2017/9865963>
33. Qi Q, Wang R, Liu L, Zhao F, Wang S. Comparative effectiveness and tolerability of esomeprazole and omeprazole in gastro-oesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2015;53(10):803-10.
<http://dx.doi.org/10.5414/CP202396>
34. Xia XM, Wang H. Gastroesophageal reflux disease relief in patients treated with rabeprazole 20 mg versus Omeprazole 20 mg: A meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013:327571.
<http://dx.doi.org/10.1155/2013/327571>
35. Singendonk MMJ, Brink AJ, Steutel NF, Van Etten-Jamaludin FS, Van Wijk MP, Benninga MA, *et al.* Variations in definitions and outcome measures in gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Pediatrics* 2017;140(2).
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-4166>
36. de Mattos AZ, Marchese GM, Fonseca BB, Kupski C, Machado MB. Antisecretory treatment for pediatric gastroesophageal reflux disease – a systematic review. *Arq Gastroenterol* 2017;54(4):271-80.
<http://dx.doi.org/10.1590/s0004-2803.201700000-42>
37. Tighe M, Afzal NA, Bevan A, Hayen A, Munro A, Beattie RM. Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;(11):CD008550.
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008550.pub2>
38. van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, Omari TI, Tabbers MM, Benninga MA. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics* 2011;127(5):925-35.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-2719>

39. Winter H, Gunasekaran T, Tolia V, Gottrand F, Barker PN, Illueca M. Esomeprazole for the treatment of GERD in infants ages 1-11 Months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:S9-15. <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182496b35>
40. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, *et al.* Pantoprazole to Prevent Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology* 2019;157(2):403-12 e5. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.041>
41. Yi ZM, Qiu TT, Zhang Y, Liu ZY, Zhai SD. Comparison of prophylactic effect of UGIB and effects on platelet function between PPIs and H2RAs combined with DAPT: systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2017;13:367-77. <http://dx.doi.org/10.2147/tcrm.S127292>
42. Khan MY, Siddiqui WJ, Alvarez C, Aggarwal S, Hasni SF, Ahmad A, *et al.* Reduction in postpercutaneous coronary intervention angina in addition to gastrointestinal events in patients on combined proton pump inhibitors and dual antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30(8):847-53. <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0000000000001125>
43. Mo C, Sun G, Lu M-L, Zhang L, Wang Y-Z, Sun X, *et al.* Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J Gastroenterol* 2015;21(17):5382-92. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5382>
44. Sehested TSG, Carlson N, Hansen PW, Gerds TA, Charlott MG, Torp-Pedersen C, *et al.* Reduced risk of gastrointestinal bleeding associated with proton pump inhibitor therapy in patients treated with dual antiplatelet therapy after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2019;40(24):1963-70. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz104>
45. Corley DA. Safety and Complications of Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy: Getting Closer to the Truth. *Gastroenterology* 2019;157(3):604-7. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.039>
46. Tourillon C, Mahe J, Baron A, Lambert A, Yelehe-Okouma M, Veyrac G, *et al.* Immediate-type hypersensitivity cross-reactions to proton pump inhibitors: A descriptive study of data from the french national pharmacovigilance database. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;178(2):159-66. <http://dx.doi.org/10.1159/000493581>
47. Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2014;9(11). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0112558>
48. Falhammar H, Lindh JD, Calissendorff J, Skov J, Nathanson D, Mannheimer B. Associations of proton pump inhibitors and hospitalization due to hyponatremia: A population-based case-control study. *Eur J Intern Med* 2019;59:65-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2018.08.012>
49. Eom C-S, Park SM, Myung S-K, Yun JM, Ahn J-S. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med* 2011;9(3):257-67. <http://dx.doi.org/10.1370/afm.1243>
50. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. Silver Spring: FDA; 2011. <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-possible-increased-risk-fractures-hip-wrist-and-spine-use-proton-pump>
51. Nassar Y, Richter S. Proton-pump inhibitor use and fracture risk: An updated systematic review and meta-analysis. *J Bone Metab* 2018;25(3):141-51. <http://dx.doi.org/10.11005/jbm.2018.25.3.141>
52. Hussain S, Siddiqui AN, Habib A, Hussain MS, Najmi AK. Proton pump inhibitors' use and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2018;38(11):1999-2014. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-018-4142-x>
53. van der Hoorn MMC, Tett SE, de Vries OJ, Dobson AJ, Peeters G. The effect of dose and type of proton pump inhibitor use on risk of fractures and osteoporosis treatment in older Australian women: A prospective cohort study. *Bone* 2015;81:675-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2015.08.024>
54. Bavishi C, DuPont HL. Systematic review: The use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(11-12):1269-81. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04874.x>
55. Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, Rolston DD, Jain A, Deshpande N, *et al.* Association between proton pump inhibitor therapy and Clostridium difficile infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(3):225-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2011.09.030>
56. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107(7):1001-10. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.179>
57. Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, Riaz M, Alasmari FA, Garbati MA, AlGhamdi M, *et al.* Association between proton pump inhibitor therapy and clostridium difficile infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2012;7(12):e50836. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0050836>

58. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107(7):1011-9.
<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.108>
59. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Proton pump inhibitors and C. Difficile: a review of the clinical evidence. Ottawa: CADTH; 2014.
<https://www.cadth.ca/proton-pump-inhibitors-and-c-difficile-review-clinical-evidence>
60. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Clostridium difficile associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). Silver Spring: FDA; 2012.
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-clostridium-difficile-associated-diarrhea-can-be-associated-stomach>
61. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, *et al.* Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017;23(35):6500-15.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i35.6500>
62. Azab M, Doo L, Doo DH, Elmofiti Y, Ahmed M, Cadavona JJ, *et al.* Comparison of the Hospital-Acquired Clostridium difficile Infection Risk of Using Proton Pump Inhibitors versus Histamine-2 Receptor Antagonists for Prophylaxis and Treatment of Stress Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut and liver* 2017;11(6):781-8.
<http://dx.doi.org/10.5009/qln16568>
63. Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S. Association of gastric acid suppression with recurrent clostridium difficile infection: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177(6):784-91.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.0212>
64. Cao F, Chen CX, Wang M, Liao HR, Wang MX, Hua SZ, *et al.* Updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of Clostridium difficile infection. *J Hosp Infect* 2018;98(1):4-13.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2017.08.017>
65. Ma C, Shaheen AA, Congly SE, Andrews CN, Moayyedi P, Forbes N. Interpreting Reported Risks Associated With Use of Proton Pump Inhibitors: Residual Confounding in a 10-Year Analysis of National Ambulatory Data. *Gastroenterology* 2020;158(3):780-2 e3.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.10.023>
66. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, *et al.* Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology* 2019;157(3):682-91 e2.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.056>
67. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open* 2017;7(6):e015735.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015735>
68. Xie Y, Bowe B, Yan Y, Xian H, Li T, Al-Aly Z. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study. *BMJ* 2019;365:l1580.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l1580>
69. Song HJ, Jiang X, Henry L, Nguyen MH, Park H. Proton pump inhibitors and risk of liver cancer and mortality in patients with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;76(6):851-66.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00228-020-02854-8>
70. Niu Q, Wang Z, Zhang Y, Wang J, Zhang P, Wang C, *et al.* Combination Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Increases Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2017;22(2):142-52.
<http://dx.doi.org/10.1177/1074248416663647>
71. Leonard CE, Bilker WB, Brensinger CM, Flockhart DA, Freeman CP, Kasner SE, *et al.* Comparative risk of ischemic stroke among users of clopidogrel together with individual proton pump inhibitors. *Stroke* 2015;46(3):722-31.
<http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.114.006866>
72. Bundhun PK, Teeluck AR, Bhurtu A, Huang WQ. Is the concomitant use of clopidogrel and Proton Pump Inhibitors still associated with increased adverse cardiovascular outcomes following coronary angioplasty?: a systematic review and meta-analysis of recently published studies (2012 - 2016). *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17(1):3.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12872-016-0453-6>
73. Hussain S, Singh A, Zameer S, Jamali MC, Baxi H, Rahman SO, *et al.* No association between proton pump inhibitor use and risk of dementia: Evidence from a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35(1):19-28.
<http://dx.doi.org/10.1111/jgh.14789>
74. Zhang Y, Liang M, Sun C, Song EJ, Cheng C, Shi T, *et al.* Proton pump inhibitors use and dementia risk: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Pharmacol* 2020;76(2):139-47.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00228-019-02753-7>
75. Batchelor R, Gilmartin JF-M, Kemp W, Hopper I, Liew D. Dementia, cognitive impairment and proton pump inhibitor therapy: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32(8):1426-35.

<http://dx.doi.org/10.1111/jgh.13750>

76. Gomm W, von Holt K, Thome F, Broich K, Maier W, Fink A, *et al.* Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol* 2016;73(4):410-6.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4791>

77. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, Prokein J, Lange C, Ernst A, *et al.* Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265(5):419-28.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00406-014-0554-0>

78. Nevado-Holgado AJ, Kim CH, Winchester L, Gallacher J, Lovestone S. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank. *BMJ open* 2016;6(11):e012177.
<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012177>

79. Eslami L, Nasseri-Moghaddam S. Meta-analyses: does long-term PPI use increase the risk of gastric premalignant lesions? *Arch Iranian Med* 2013;16(8):449-58.
<http://dx.doi.org/0013168/AIM.004>

80. Singh S, Garg SK, Singh PP, Iyer PG, El-Serag HB. Acid-suppressive medications and risk of oesophageal adenocarcinoma in patients with barrett's oesophagus: A systematic review and meta-Analysis. *Gut* 2014;63(8):1229-37.
<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305997>

81. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CD. Use of proton pump inhibitors and risks of fundic gland polyps and gastric cancer: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(12):1706-19 e5.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2016.05.018>

82. Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;12:CD010623.
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010623.pub2>

83. Schneider JL, Kolitsopoulos F, Corley DA. Risk of gastric cancer, gastrointestinal cancers and other cancers: a comparison of treatment with pantoprazole and other proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(1):73-82.
<http://dx.doi.org/10.1111/apt.13450>

84. Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol* 2013;48(5):515-22.
<http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2012.746395>

85. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009;137(1):80-7, 7 e1.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.03.058>

86. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105(7):1531-7.
<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.81>

87. Juul-Hansen P, Rydning A. Clinical and pathophysiological consequences of on-demand treatment with PPI in endoscopy-negative reflux disease. Is rebound hypersecretion of acid a problem? *Scand J Gastroenterol* 2011;46(4):398-405.
<http://dx.doi.org/10.3109/00365521.2010.537684>

88. Farup PG, Juul-Hansen PH, Rydning A. Does short-term treatment with proton pump inhibitors cause rebound aggravation of symptoms? *J Clin Gastroenterol* 2001;33(3):206-9.
<http://dx.doi.org/10.1097/00004836-200109000-00007>

89. Metz DC, Pilmer BL, Han C, Perez MC. Withdrawing PPI therapy after healing esophagitis does not worsen symptoms or cause persistent hypergastrinemia: analysis of dexlansoprazole MR clinical trial data. *Am J Gastroenterol* 2011;106(11):1953-60.
<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.220>

90. Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Med* 2016;14(1):179.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0718-z>

91. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology* 2017;153(1):35-48.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.047>

92. Haastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, Jarbøl DE. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018;123(2):114-21.
<http://dx.doi.org/10.1111/bcpt.13023>

93. Shamliyan TA, Middleton M, Borst C. Patient-centered Outcomes with Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Other Drugs. *Clin Ther* 2017;39(2):404-27 e36.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.01.011>

94. Kanno T, Moayyedi P. Proton pump inhibitors in the elderly, balancing risk and benefit: An age-old problem. *Curr Gastroenterol Rep* 2019;21(12):65.
<http://dx.doi.org/10.1007/s11894-019-0732-3>

95. Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, Szmitko PE, Austin PC, Tu JV, *et al.* A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *Can Med J* 2009;180(7):713-8.
<http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.082001>

96. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, *et al.* Clopidogrel with or

without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363(20):1909-17.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007964>

97. Lewis JR, Barre D, Zhu K, Ivey KL, Lim EM, Hughes J, *et al.* Long-term proton pump inhibitor therapy and falls and fractures in elderly women: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2014;29(11):2489-97.

<http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.2279>

98. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004;292(16):1955-60.

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.16.1955>

99. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009;301(20):2120-8.

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.722>

100. Batchelor R, Kumar R, Gilmartin-Thomas JFM, Hopper I, Kemp W, Liew D. Systematic review with meta-analysis: risk of adverse cardiovascular events with proton pump inhibitors independent of clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(8):780-96.

<http://dx.doi.org/10.1111/apt.14955>

101. Gau JT, Yang YX, Chen R, Kao TC. Uses of proton pump inhibitors and hypomagnesemia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21(5):553-9.

<http://dx.doi.org/10.1002/pds.3224>

102. Liao S, Gan L, Mei Z. Does the use of proton pump inhibitors increase the risk of hypomagnesemia: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(13):e15011.

<http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000015011>

103. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2013;310(22):2435-42.

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.280490>

104. Wod M, Hallas J, Andersen K, García Rodríguez LA, Christensen K, Gaist D. Lack of association between proton pump inhibitor use and cognitive decline. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(5):681-9.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2018.01.034>

105. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005;294(23):2989-95.

<http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.23.2989>

106. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102(9):2047-56; quiz 57.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01275.x>

107. Hvid-Jensen F, Nielsen RB, Pedersen L, Funch-Jensen P, Drewes AM, Larsen FB, *et al.* Lifestyle factors among proton pump inhibitor users and nonusers: a cross-sectional study in a population-based setting. *Clin Epidemiol* 2013;5:493-9.

<http://dx.doi.org/10.2147/clep.S49354>

108. Moayyedi P, Leontiadis GI. The risks of PPI therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9(3):132-9.

<http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2011.272>

109. Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, Fiocca R, Hatlebakk JG, Hasselgren B, *et al.* Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(11):1162-74.

<http://dx.doi.org/10.1111/apt.13194>

110. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152(4):706-15.

<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.031>

111. Houben E, Johansson S, Nagy P, Penning-van Beest FJA, Kuipers EJ, Herings RMC.

Observational cohort study: safety outcomes in children using proton pump inhibitors or histamine-2 receptor antagonists. *Curr Med Res Opin* 2018;34(4):577-83.

<http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2017.1407302>

112. Ruigomez A, Johansson S, Nagy P, Garcia Rodriguez LA. Utilization and safety of proton-pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists in children and adolescents: an observational cohort study. *Cur Med Res Opinion* 2017;33(12):2201-9.

<http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2017.1354830>

113. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Étude observationnelle à partir des données du SNDS, France, 2015. Saint-Denis: ANSM; 2018.

<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Pres-de-16-millions-de-personnes-ont-eu-une-prescription-d-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-IPP-en-2015-en-France-Point-d-Information>

114. Assurance maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Propositions de l'Assurance maladie pour 2020. Paris; 2019.

<https://www.ameli.fr/sites/default/files/rapport-charges-et-produits-2020.pdf>

115. National Institute for Health and Care Excellence. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. Clinical Guideline. London: NICE; 2014.

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg184/resources/gastrooesophageal-reflux-disease-and-dyspepsia-in-adults-investigation-and-management-35109812699845>

116. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, *et al.* Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017;66(1):6-30.
<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
117. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, *et al.* Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy 2015;47(10):a1-46.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1393172>
118. International Consensus Group, Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, Laine L, Sung J, *et al.* Management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: Guideline recommendations from the international consensus group. Ann Intern Med 2019;171(11):805-22.
<http://dx.doi.org/10.7326/m19-1795>
119. Tack J, Louis E, Persy V, Urbain D. Utilisation optimale des inhibiteurs de la pompe à protons dans le cadre des soins primaires. Rev Med Liege 2014;69(3):139-45.
120. National Institute for Health and Care Excellence. 2018 surveillance of gastro-oesophageal reflux disease in children and young people: diagnosis and management (NICE guideline NG1). London: NICE; 2018.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551805/>
121. National Institute for Health and Care Excellence. Gastro-oesophageal reflux disease in

Gastro-oesophageal reflux disease in children and young people : diagnosis and management
London: NICE; 2015.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng1/resources/gastrooesophageal-reflux-disease-in-children-and-young-people-diagnosis-and-management-pdf-51035086789>

122. North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (NASPGHAN), European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, *et al.* Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;49(4):498-547.
<http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181b7f563>
123. Mouterde O, Chouraqui JP, Ruemmele F, Mas E, Bellaïche M, Faure C, *et al.* Cessons de prescrire des inhibiteurs de pompe à proton pour suspicion de reflux gastro-œsophagien, en dehors des indications justifiées ! Arch Pediatr 2014;21(7):686-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2014.04.030>
124. Hassall E. Over-prescription of acid-suppressing medications in infants: how it came about, why it's wrong, and what to do about it. J Pediatr 2012;160(2):193-8.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.08.067>
125. Malchodi L, Wagner K, Susi A, Gorman G, Hisle-Gorman E. Early Acid Suppression Therapy Exposure and Fracture in Young Children. Pediatrics 2019;144(1).
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2018-2625>

Annexe 1 - Saisine ministérielle du 2 août 2019

Annexe 2 - Synthèse des indications, SMR et posologies recommandées des IPP chez l'adulte et l'enfant

Annexe 3 - Etudes d'efficacité fournies par les laboratoires non retenues

Annexe 4 - Etudes issues de la recherche HAS non retenues

Annexe 5 - Données de tolérance non prises en compte

Annexe 6 - Données de tolérance

013.1 Annexe 1 - Saisine ministérielle du 2 août 2019



**Ministère des solidarités et de la santé
Ministère de l'action et des comptes publics**

DIRECTION DE LA SECURITE SOCIALE
Sous-direction du financement du système de soins
Bureau des produits de santé – 1C

Paris, le 2 AOUT 2019

Monsieur le Président,

Près de 16 millions de patients sont actuellement traités par un inhibiteur de la pompe à proton (IPP) en France, soit près d'un français sur quatre. D'après plusieurs publications récentes, une large part de ces prescriptions ne correspond pas aux recommandations de la Haute Autorité de la santé en termes d'indications, de durées de traitement et de posologies. Ce mésusage expose pourtant les patients à des risques sanitaires importants.

C'est pour cela qu'en application des dispositions de l'article R. 163-19 du code de la sécurité sociale, nous souhaiterions disposer d'un avis de réévaluation (avis complet) de l'ensemble de la classe des IPP (Annexe n°1) précisant notamment pour chaque indication le service médical rendu, la place des IPP dans la stratégie thérapeutique et si les pratiques peuvent être améliorées en utilisant pour les différentes situations cliniques des doses les plus basses possible et des traitements courts.

Nous souhaitons également recueillir l'avis de la commission sur une modification des conditions de prise en charge conduisant à limiter la durée de remboursement des IPP, suivant l'exemple québécois (Annexe n°2). Il est envisagé de limiter la durée de prise en charge à un maximum de 90 jours par année pour un patient âgé d'au moins 18 ans, sauf dans les situations particulières détaillées en annexe.

Nous vous remercions de bien vouloir nous transmettre cet avis dans un délai de 6 mois à compter de la réception de la présente saisine.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Président, nos respectueuses salutations.

Monsieur le Professeur Christian Thuillez
Président de la Commission de la transparence
Haute Autorité de la santé
2, avenue du stade de France
93 218 Saint-Denis La Plaine



Le sous-directeur du financement
du système de soins

Nicolas LABRUNE

Annexe n°1 : IPP commercialisés en France

Code CIP	Laboratoire	Libellé de la présentation
3 400 941 785 511	ABBOTT	LANSOPRAZOLE ABBOTT 15 MG GELULE GASTRORESISTANTE 30
3 400 949 755 370	ABBOTT	OMEPRAZOLE ABBOTT 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 922 037 479	ACTAVIS	ESOMEPRAZOLE ACTAVIS 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 922 146 850	ACTAVIS	ESOMEPRAZOLE ACTAVIS 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 922 037 769	ACTAVIS	ESOMEPRAZOLE ACTAVIS 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 922 037 820	ACTAVIS	ESOMEPRAZOLE ACTAVIS 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 927 357 404	ACTAVIS	ESOMEPRAZOLE ACTAVIS FRANCE 20 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 927 357 572	ACTAVIS	ESOMEPRAZOLE ACTAVIS FRANCE 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 927 357 343	ACTAVIS	ESOMEPRAZOLE ACTAVIS FRANCE 20 MG CPR GASTRORESISTANT 7
3 400 927 359 415	ACTAVIS	ESOMEPRAZOLE ACTAVIS FRANCE 40 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 927 359 583	ACTAVIS	ESOMEPRAZOLE ACTAVIS FRANCE 40 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 941 902 109	ACTAVIS	LANSOPRAZOLE ACTAVIS 15 MG GELULE GASTRORESISTANTE 30
3 400 934 410 413	ACTAVIS	LANSOPRAZOLE ACTAVIS 15MG GELULE GASTRORESISTANTE 15
3 400 934 410 642	ACTAVIS	LANSOPRAZOLE ACTAVIS 15MG GELULE GASTRORESISTANTE 30
3 400 934 415 555	ACTAVIS	LANSOPRAZOLE ACTAVIS 30MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 934 415 784	ACTAVIS	LANSOPRAZOLE ACTAVIS 30MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 934 415 494	ACTAVIS	LANSOPRAZOLE ACTAVIS 30MG GELULE GASTRORESISTANTE 7
3 400 936 672 710	ACTAVIS	OMEPRAZOLE ACTAVIS 10MG GELULE 28
3 400 936 291 706	ACTAVIS	OMEPRAZOLE ACTAVIS 20MG GELULE 28
3 400 949 757 152	ACTAVIS	OMEPRAZOLE ACTAVIS FRANCE 10 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 949 757 381	ACTAVIS	OMEPRAZOLE ACTAVIS FRANCE 10 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 949 758 562	ACTAVIS	OMEPRAZOLE ACTAVIS FRANCE 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 949 758 791	ACTAVIS	OMEPRAZOLE ACTAVIS FRANCE 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 949 758 333	ACTAVIS	OMEPRAZOLE ACTAVIS FRANCE 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 7
3 400 941 607 981	ACTAVIS	PANTOPRAZOLE ACTAVIS 20 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 941 608 292	ACTAVIS	PANTOPRAZOLE ACTAVIS 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 941 609 244	ACTAVIS	PANTOPRAZOLE ACTAVIS 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 941 610 073	ACTAVIS	PANTOPRAZOLE ACTAVIS 40 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 941 610 424	ACTAVIS	PANTOPRAZOLE ACTAVIS 40 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 941 611 834	ACTAVIS	PANTOPRAZOLE ACTAVIS 40 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 941 609 824	ACTAVIS	PANTOPRAZOLE ACTAVIS 40 MG CPR GASTRORESISTANT 7
3 400 949 487 189	ACTAVIS	PANTOPRAZOLE ACTAVIS 40 MG SOL INJ FL 1
3 400 938 186 529	ALMUS	LANSOPRAZOLE ALMUS 15 MG GELULE 15
3 400 938 186 758	ALMUS	LANSOPRAZOLE ALMUS 15 MG GELULE 30
3 400 938 112 078	ALMUS	LANSOPRAZOLE ALMUS 30 MG GELULE 14
3 400 938 112 139	ALMUS	LANSOPRAZOLE ALMUS 30 MG GELULE 28
3 400 930 106 464	ALMUS	LANSOPRAZOLE ALMUS PHARMA 15 MG 15 GELULES
3 400 930 106 495	ALMUS	LANSOPRAZOLE ALMUS PHARMA 15 MG 30 GELULES
3 400 930 106 860	ALMUS	LANSOPRAZOLE ALMUS PHARMA 30 MG 14 GELULES
3 400 930 106 884	ALMUS	LANSOPRAZOLE ALMUS PHARMA 30 MG 28 GELULES
3 400 949 762 415	ALMUS	OMEPRAZOLE ALMUS 10 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 949 762 644	ALMUS	OMEPRAZOLE ALMUS 10 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 949 763 764	ALMUS	OMEPRAZOLE ALMUS 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 949 763 993	ALMUS	OMEPRAZOLE ALMUS 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 949 763 535	ALMUS	OMEPRAZOLE ALMUS 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 7

14, avenue Duquesne – 75350 PARIS 07 SP

3 400 939 388 243	ALMUS	PANTOPRAZOLE ALMUS 20MG CPR 14
3 400 939 388 472	ALMUS	PANTOPRAZOLE ALMUS 20MG CPR 28
3 400 939 389 653	ALMUS	PANTOPRAZOLE ALMUS 40MG CPR 14
3 400 939 389 882	ALMUS	PANTOPRAZOLE ALMUS 40MG CPR 28
3 400 926 813 529	ALMUS	RABEPRAZOLE ALMUS 10 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 926 814 700	ALMUS	RABEPRAZOLE ALMUS 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 949 000 494	ALTANA PHARMA	EUPANTOL 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 949 014 156	ALTANA PHARMA	EUPANTOL 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 935 973 467	ALTANA PHARMA	EUPANTOL 20MG CPR 14
3 400 935 585 301	ALTANA PHARMA	EUPANTOL 20MG CPR 28
3 400 937 974 820	ALTANA PHARMA	EUPANTOL 40 MG CPR 14
3 400 937 974 998	ALTANA PHARMA	EUPANTOL 40 MG CPR 28
3 400 949 000 500	ALTANA PHARMA	EUPANTOL 40 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 949 014 217	ALTANA PHARMA	EUPANTOL 40 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 935 583 987	ALTANA PHARMA	EUPANTOL 40MG CPR 14
3 400 935 584 069	ALTANA PHARMA	EUPANTOL 40MG CPR 28
3 400 934 606 533	ALTANA PHARMA	EUPANTOL 40MG PDR INJ 1
3 400 927 871 689	ALTER	ESOMEPRAZOLE ALTER 20 MG 1 BOITE DE 28, COMPRIMES
3 400 927 873 690	ALTER	ESOMEPRAZOLE ALTER 40 MG 1 BOITE DE 28, COMPRIMES
3 400 936 883 796	ALTER	OMEPRAZOLE ALTER 10 MG GELULE 14
3 400 936 883 857	ALTER	OMEPRAZOLE ALTER 10 MG GELULE 28
3 400 936 805 446	ALTER	OMEPRAZOLE ALTER 20 MG GELULE 28
3 400 938 703 740	ALTER	PANTOPRAZOLE ALTER 20MG CPR 14
3 400 938 703 979	ALTER	PANTOPRAZOLE ALTER 20MG CPR 28
3 400 938 268 706	ALTER	PANTOPRAZOLE ALTER 40MG CPR 28
3 400 930 002 926	ALTER	RABEPRAZOLE ALTER 10 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 930 003 060	ALTER	RABEPRAZOLE ALTER 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 921 633 672	ARROW	ESOMEPRAZOLE ARROW 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 921 633 382	ARROW	ESOMEPRAZOLE ARROW 20 MG CPR GASTRORESISTANT 7
3 400 949 721 481	ARROW	ESOMEPRAZOLE ARROW 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 949 721 542	ARROW	ESOMEPRAZOLE ARROW 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 949 721 313	ARROW	ESOMEPRAZOLE ARROW 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 7
3 400 921 634 914	ARROW	ESOMEPRAZOLE ARROW 40 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 949 721 771	ARROW	ESOMEPRAZOLE ARROW 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 949 721 832	ARROW	ESOMEPRAZOLE ARROW 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 937 828 369	ARROW	LANSOPRAZOLE ARROW 15 MG GELULE 15
3 400 937 828 598	ARROW	LANSOPRAZOLE ARROW 15 MG GELULE 30
3 400 937 828 079	ARROW	LANSOPRAZOLE ARROW 30 MG GELULE 14
3 400 937 828 130	ARROW	LANSOPRAZOLE ARROW 30 MG GELULE 28
3 400 937 827 997	ARROW	LANSOPRAZOLE ARROW 30 MG GELULE 7
3 400 930 066 379	ARROW	LANSOPRAZOLE ARW 15 MG CPR OROD 14
3 400 930 066 386	ARROW	LANSOPRAZOLE ARW 15 MG CPR OROD 28
3 400 930 066 409	ARROW	LANSOPRAZOLE ARW 30 MG CPR OROD 14
3 400 930 066 423	ARROW	LANSOPRAZOLE ARW 30 MG CPR OROD 28
3 400 927 920 639	ARROW	OMEPRAZOLE ARROW 20 MG 28 GELULES
3 400 936 668 577	ARROW	OMEPRAZOLE ARROW GENERIQUES 10MG GELULE 14
3 400 936 668 638	ARROW	OMEPRAZOLE ARROW GENERIQUES 10MG GELULE 28
3 400 936 290 174	ARROW	OMEPRAZOLE ARROW GENERIQUES 20MG GELULE 14
3 400 936 290 235	ARROW	OMEPRAZOLE ARROW GENERIQUES 20MG GELULE 28

14, avenue Duquesne – 75350 PARIS 07 SP

3 400 936 290 006	ARROW	OMEPRAZOLE ARROW GENERIQUES 20MG GELULE 7
3 400 939 075 228	ARROW	PANTOPRAZOLE ARROW 20 MG CPR GASTRORESISTANT 30
3 400 939 074 276	ARROW	PANTOPRAZOLE ARROW 20MG CPR 14
3 400 939 074 566	ARROW	PANTOPRAZOLE ARROW 20MG CPR 28
3 400 939 080 888	ARROW	PANTOPRAZOLE ARROW 40 MG CPR GASTRORESISTANT 30
3 400 939 080 130	ARROW	PANTOPRAZOLE ARROW 40MG CPR 28
3 400 922 489 223	ARROW	RABEPRAZOLE ARROW 10 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 922 489 452	ARROW	RABEPRAZOLE ARROW 10 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 922 490 281	ARROW	RABEPRAZOLE ARROW 20 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 922 490 403	ARROW	RABEPRAZOLE ARROW 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 921 847 543	ARROW	RABEPRAZOLE ARROW GENERIQUES 10 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 921 848 083	ARROW	RABEPRAZOLE ARROW GENERIQUES 10 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 921 849 844	ARROW	RABEPRAZOLE ARROW GENERIQUES 20 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 921 850 215	ARROW	RABEPRAZOLE ARROW GENERIQUES 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 938 673 081	ASTRAZENECA	INEXIUM 10 MG GRAN SUSP BUV SACHET 28
3 400 949 001 033	ASTRAZENECA	INEXIUM 20 MG CPR (AIP1) 28
3 400 949 000 517	ASTRAZENECA	INEXIUM 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 949 015 917	ASTRAZENECA	INEXIUM 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 949 022 311	ASTRAZENECA	INEXIUM 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 935 533 371	ASTRAZENECA	INEXIUM 20MG CPR 14
3 400 935 533 432	ASTRAZENECA	INEXIUM 20MG CPR 28
3 400 935 533 203	ASTRAZENECA	INEXIUM 20MG CPR 7
3 400 949 015 047	ASTRAZENECA	INEXIUM 40 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 935 533 890	ASTRAZENECA	INEXIUM 40MG CPR 14
3 400 935 533 951	ASTRAZENECA	INEXIUM 40MG CPR 28
3 400 934 052 460	ASTRAZENECA	MOPRAL 10 MG GELULE GASTRORESISTANTE 30
3 400 934 130 045	ASTRAZENECA	MOPRAL 10MG GELULE 14
3 400 934 130 106	ASTRAZENECA	MOPRAL 10MG GELULE 28
3 400 941 859 014	ASTRAZENECA	MOPRAL 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 30
3 400 934 081 217	ASTRAZENECA	MOPRAL 20MG GELULE 14
3 400 934 081 446	ASTRAZENECA	MOPRAL 20MG GELULE 28
3 400 934 081 095	ASTRAZENECA	MOPRAL 20MG GELULE 7
3 400 934 052 750	ASTRAZENECA	ZOLTUM 10 MG GELULE GASTRORESISTANTE 30
3 400 934 098 017	ASTRAZENECA	ZOLTUM 10MG GELULE 28
3 400 941 859 533	ASTRAZENECA	ZOLTUM 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 30
3 400 934 097 126	ASTRAZENECA	ZOLTUM 20MG GELULE 28
3 400 935 881 694	AVENTIS	LANZOR 15MG GELULE 15
3 400 934 096 006	AVENTIS	LANZOR 15MG GELULE 30
3 400 934 549 021	AVENTIS	LANZOR 15MG GELULE 30
3 400 934 475 696	AVENTIS	LANZOR 30MG GELULE 28
3 400 921 608 199	BIOGARAN	ESOMEPRAZOLE BIOGARAN 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 949 718 412	BIOGARAN	ESOMEPRAZOLE BIOGARAN 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 930 027 288	BIOGARAN	ESOMEPRAZOLE BIOGARAN 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 949 718 580	BIOGARAN	ESOMEPRAZOLE BIOGARAN 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 949 718 351	BIOGARAN	ESOMEPRAZOLE BIOGARAN 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 7
3 400 921 609 370	BIOGARAN	ESOMEPRAZOLE BIOGARAN 40 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 921 609 660	BIOGARAN	ESOMEPRAZOLE BIOGARAN 40 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 949 718 702	BIOGARAN	ESOMEPRAZOLE BIOGARAN 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 930 027 301	BIOGARAN	ESOMEPRAZOLE BIOGARAN 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28

14, avenue Duquesne – 75350 PARIS 07 SP

3 400 949 718 870	BIOGARAN	ESOMEPRAZOLE BIOGARAN 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 941 902 048	BIOGARAN	LANSOPRAZOLE BGR 30 MG 30 GELULES
3 400 927 870 859	BIOGARAN	LANSOPRAZOLE BIOGARAN 15 MG CPR DISP 14
3 400 927 870 910	BIOGARAN	LANSOPRAZOLE BIOGARAN 15 MG CPR DISP 28
3 400 938 103 953	BIOGARAN	LANSOPRAZOLE BIOGARAN 15 MG GELULE 15
3 400 938 104 035	BIOGARAN	LANSOPRAZOLE BIOGARAN 15 MG GELULE 30
3 400 938 103 205	BIOGARAN	LANSOPRAZOLE BIOGARAN 15 MG GELULE GASTRORESISTANTE 30
3 400 927 871 221	BIOGARAN	LANSOPRAZOLE BIOGARAN 30 MG CPR DISP 14
3 400 927 871 399	BIOGARAN	LANSOPRAZOLE BIOGARAN 30 MG CPR DISP 28
3 400 938 106 336	BIOGARAN	LANSOPRAZOLE BIOGARAN 30 MG GELULE 14
3 400 938 144 307	BIOGARAN	LANSOPRAZOLE BIOGARAN 30 MG GELULE 28
3 400 938 106 107	BIOGARAN	LANSOPRAZOLE BIOGARAN 30 MG GELULE 7
3 400 938 105 445	BIOGARAN	LANSOPRAZOLE BIOGARAN 30 MG GELULE GASTRORESISTANTE 30
3 400 936 668 119	BIOGARAN	OMEPRAZOLE BIOGARAN 10MG GELULE 14
3 400 936 668 287	BIOGARAN	OMEPRAZOLE BIOGARAN 10MG GELULE 28
3 400 936 284 661	BIOGARAN	OMEPRAZOLE BIOGARAN 20MG GELULE 14
3 400 936 286 214	BIOGARAN	OMEPRAZOLE BIOGARAN 20MG GELULE 28
3 400 936 284 432	BIOGARAN	OMEPRAZOLE BIOGARAN 20MG GELULE 7
3 400 939 321 936	BIOGARAN	PANTOPRAZOLE BIOGARAN 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 939 322 018	BIOGARAN	PANTOPRAZOLE BIOGARAN 20MG CPR 14
3 400 939 322 186	BIOGARAN	PANTOPRAZOLE BIOGARAN 20MG CPR 28
3 400 939 213 095	BIOGARAN	PANTOPRAZOLE BIOGARAN 40 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 939 213 217	BIOGARAN	PANTOPRAZOLE BIOGARAN 40MG CPR 14
3 400 939 213 385	BIOGARAN	PANTOPRAZOLE BIOGARAN 40MG CPR 28
3 400 939 213 156	BIOGARAN	PANTOPRAZOLE BIOGARAN 40MG CPR 7
3 400 949 939 893	BIOGARAN	RABEPRAZOLE BIOGARAN 10 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 949 940 264	BIOGARAN	RABEPRAZOLE BIOGARAN 10 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 949 941 155	BIOGARAN	RABEPRAZOLE BIOGARAN 20 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 949 941 445	BIOGARAN	RABEPRAZOLE BIOGARAN 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 936 674 370	BOUCHARA RECORDATI	OMEPRAZOLE BOUCHARA RECORDATI 10 MG GELULE 14
3 400 936 674 431	BOUCHARA RECORDATI	OMEPRAZOLE BOUCHARA RECORDATI 10 MG GELULE 28
3 400 936 483 682	BOUCHARA RECORDATI	OMEPRAZOLE BOUCHARA RECORDATI 20MG GELULE 14
3 400 936 483 743	BOUCHARA RECORDATI	OMEPRAZOLE BOUCHARA RECORDATI 20MG GELULE 28
3 400 936 483 514	BOUCHARA RECORDATI	OMEPRAZOLE BOUCHARA RECORDATI 20MG GELULE 7
3 400 939 072 326	BOUCHARA RECORDATI	PANTOPRAZOLE BOUCHARA RECORDATI 20MG CPR 14
3 400 939 072 555	BOUCHARA RECORDATI	PANTOPRAZOLE BOUCHARA RECORDATI 20MG CPR 28
3 400 939 072 845	BOUCHARA RECORDATI	PANTOPRAZOLE BOUCHARA RECORDATI 40MG CPR 14
3 400 939 073 095	BOUCHARA RECORDATI	PANTOPRAZOLE BOUCHARA RECORDATI 40MG CPR 28
3 400 922 035 987	CRISTERS	ESOMEPRAZOLE CRISTERS 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 922 036 069	CRISTERS	ESOMEPRAZOLE CRISTERS 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 922 036 298	CRISTERS	ESOMEPRAZOLE CRISTERS 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 922 036 359	CRISTERS	ESOMEPRAZOLE CRISTERS 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 941 784 279	CRISTERS	LANSOPRAZOLE CRISTERS 15 MG GELULE GASTRORESISTANTE 15
3 400 941 783 388	CRISTERS	LANSOPRAZOLE CRISTERS 15 MG GELULE GASTRORESISTANTE 30
3 400 941 784 569	CRISTERS	LANSOPRAZOLE CRISTERS 15 MG GELULE GASTRORESISTANTE 30
3 400 941 787 522	CRISTERS	LANSOPRAZOLE CRISTERS 30 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 941 788 413	CRISTERS	LANSOPRAZOLE CRISTERS 30 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14

14, avenue Duquesne – 75350 PARIS 07 SP

3 400 941 787 751	CRISTERS	LANSOPRAZOLE CRISTERS 30 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 941 788 642	CRISTERS	LANSOPRAZOLE CRISTERS 30 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 936 884 397	CRISTERS	OMEPRAZOLE CRISTERS 10MG GELULE 28
3 400 936 804 845	CRISTERS	OMEPRAZOLE CRISTERS 20 MG GELULE 28
3 400 949 117 963	CRISTERS	PANTOPRAZOLE CRISTERS 20 MG CPR 28
3 400 949 118 793	CRISTERS	PANTOPRAZOLE CRISTERS 40 MG CPR 28
3 400 922 463 438	CRISTERS	RABEPRAZOLE CRISTERS 10 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 922 465 678	CRISTERS	RABEPRAZOLE CRISTERS 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 939 075 167	CRT	PANTOPRAZOLE CRT 20MG CPR 28
3 400 939 080 710	CRT	PANTOPRAZOLE CRT 40MG CPR 28
3 400 936 281 189	DISTRUQUIMICA	OMEPRAZOLE DISTRUQUIMICA 20MG GELULE 14
3 400 936 281 240	DISTRUQUIMICA	OMEPRAZOLE DISTRUQUIMICA 20MG GELULE 28
3 400 936 280 939	DISTRUQUIMICA	OMEPRAZOLE DISTRUQUIMICA 20MG GELULE 7
3 400 949 720 712	EG	ESOMEPRAZOLE EG 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 949 720 880	EG	ESOMEPRAZOLE EG 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 949 720 651	EG	ESOMEPRAZOLE EG 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 7
3 400 949 721 023	EG	ESOMEPRAZOLE EG 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 949 721 191	EG	ESOMEPRAZOLE EG 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 927 821 653	EG	ESOMEPRAZOLE EG LABO 20 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 927 821 714	EG	ESOMEPRAZOLE EG LABO 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 927 821 592	EG	ESOMEPRAZOLE EG LABO 20 MG CPR GASTRORESISTANT 7
3 400 927 822 483	EG	ESOMEPRAZOLE EG LABO 40 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 927 822 544	EG	ESOMEPRAZOLE EG LABO 40 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 927 932 526	EG	LANSOPRAZOLE EG 15 MG CPR DISP 14
3 400 927 932 694	EG	LANSOPRAZOLE EG 15 MG CPR DISP 28
3 400 938 116 502	EG	LANSOPRAZOLE EG 15 MG GELULE 15
3 400 938 116 731	EG	LANSOPRAZOLE EG 15 MG GELULE 30
3 400 927 933 127	EG	LANSOPRAZOLE EG 30 MG CPR DISP 14
3 400 927 933 295	EG	LANSOPRAZOLE EG 30 MG CPR DISP 28
3 400 938 117 103	EG	LANSOPRAZOLE EG 30 MG GELULE 14
3 400 938 117 271	EG	LANSOPRAZOLE EG 30 MG GELULE 28
3 400 938 117 042	EG	LANSOPRAZOLE EG 30 MG GELULE 7
3 400 936 668 058	EG	OMEPRAZOLE EG 10MG GELULE 28
3 400 949 766 376	EG	OMEPRAZOLE EG 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 949 766 666	EG	OMEPRAZOLE EG 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 949 766 208	EG	OMEPRAZOLE EG 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 7
3 400 949 765 027	EG	OMEPRAZOLE EG LABO-LABORATOIRES EUROGENERICS 10 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 949 765 256	EG	OMEPRAZOLE EG LABO-LABORATOIRES EUROGENERICS 10 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 939 030 104	EG	PANTOPRAZOLE EG 20 MG CPR 14
3 400 939 030 272	EG	PANTOPRAZOLE EG 20 MG CPR 28
3 400 939 030 562	EG	PANTOPRAZOLE EG 40MG CPR 14
3 400 939 030 623	EG	PANTOPRAZOLE EG 40MG CPR 28
3 400 939 030 333	EG	PANTOPRAZOLE EG 40MG CPR 7
3 400 921 793 390	EG	RABEPRAZOLE EG 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 926 822 163	EG	RABEPRAZOLE EG LABO 10 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 926 822 453	EG	RABEPRAZOLE EG LABO 10 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 926 823 283	EG	RABEPRAZOLE EG LABO 20 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 926 823 405	EG	RABEPRAZOLE EG LABO 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28

14, avenue Duquesne – 75350 PARIS 07 SP

3 400 927 823 374	EVOLUGEN	ESOMEPRAZOLE EVOLUGEN 20 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 927 823 435	EVOLUGEN	ESOMEPRAZOLE EVOLUGEN 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 927 823 206	EVOLUGEN	ESOMEPRAZOLE EVOLUGEN 20 MG CPR GASTRORESISTANT 7
3 400 927 824 326	EVOLUGEN	ESOMEPRAZOLE EVOLUGEN 40 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 927 824 494	EVOLUGEN	ESOMEPRAZOLE EVOLUGEN 40 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 949 498 017	EVOLUGEN	LANSOPRAZOLE EVOLUGEN 15 MG GELULE 15
3 400 949 498 246	EVOLUGEN	LANSOPRAZOLE EVOLUGEN 15 MG GELULE 30
3 400 949 498 765	EVOLUGEN	LANSOPRAZOLE EVOLUGEN 30 MG GELULE 14
3 400 949 498 994	EVOLUGEN	LANSOPRAZOLE EVOLUGEN 30 MG GELULE 28
3 400 949 498 536	EVOLUGEN	LANSOPRAZOLE EVOLUGEN 30 MG GELULE 7
3 400 938 407 525	EVOLUGEN	OMEPRAZOLE EVOLUGEN 10MG GELULE 14
3 400 938 408 416	EVOLUGEN	OMEPRAZOLE EVOLUGEN 10MG GELULE 28
3 400 939 815 824	EVOLUGEN	OMEPRAZOLE EVOLUGEN 20MG GELULE 14
3 400 939 816 074	EVOLUGEN	OMEPRAZOLE EVOLUGEN 20MG GELULE 28
3 400 939 815 763	EVOLUGEN	OMEPRAZOLE EVOLUGEN 20MG GELULE 7
3 400 930 060 698	EVOLUGEN	OMEPRAZOLE EVOLUGEN PHARMA 10 MG 1 BOITE DE 14, GE
3 400 930 060 704	EVOLUGEN	OMEPRAZOLE EVOLUGEN PHARMA 10 MG 1 BOITE DE 28, GE
3 400 930 060 728	EVOLUGEN	OMEPRAZOLE EVOLUGEN PHARMA 20 MG 1 BOITE DE 14, GE
3 400 930 060 735	EVOLUGEN	OMEPRAZOLE EVOLUGEN PHARMA 20 MG 1 BOITE DE 28, GE
3 400 930 060 711	EVOLUGEN	OMEPRAZOLE EVOLUGEN PHARMA 20 MG 1 BOITE DE 7, GEL
3 400 922 402 406	EVOLUGEN	PANTOPRAZOLE EVOLUGEN 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 922 403 526	EVOLUGEN	PANTOPRAZOLE EVOLUGEN 40 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 922 403 816	EVOLUGEN	PANTOPRAZOLE EVOLUGEN 40 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 926 665 654	EVOLUGEN	RABEPRAZOLE EVOLUGEN 10 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 926 666 026	EVOLUGEN	RABEPRAZOLE EVOLUGEN 10 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 926 667 894	EVOLUGEN	RABEPRAZOLE EVOLUGEN 20 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 926 668 327	EVOLUGEN	RABEPRAZOLE EVOLUGEN 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 938 175 172	ISOMED	LANSOPRAZOLE ISOMED 15 MG GELULE 30
3 400 938 174 342	ISOMED	LANSOPRAZOLE ISOMED 30 MG GELULE 28
3 400 949 008 124	JANSSEN-CILAG	PARIET 10 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 949 008 643	JANSSEN-CILAG	PARIET 10 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 935 674 289	JANSSEN-CILAG	PARIET 10MG CPR 14
3 400 935 674 401	JANSSEN-CILAG	PARIET 10MG CPR 28
3 400 949 003 099	JANSSEN-CILAG	PARIET 20 MG CPR 28
3 400 949 003 440	JANSSEN-CILAG	PARIET 20 MG CPR 28
3 400 935 514 561	JANSSEN-CILAG	PARIET 20MG CPR 14
3 400 935 514 790	JANSSEN-CILAG	PARIET 20MG CPR 28
3 400 922 197 487	KRKA	ESOMEPRAZOLE KRKA 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 922 197 548	KRKA	ESOMEPRAZOLE KRKA 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 922 197 319	KRKA	ESOMEPRAZOLE KRKA 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 7
3 400 922 197 609	KRKA	ESOMEPRAZOLE KRKA 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 922 197 777	KRKA	ESOMEPRAZOLE KRKA 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 938 993 660	KRKA	LANSOPRAZOLE KRKA 15 MG GELULE GASTRORESISTANTE 15
3 400 938 993 899	KRKA	LANSOPRAZOLE KRKA 15 MG GELULE GASTRORESISTANTE 30
3 400 938 991 598	KRKA	LANSOPRAZOLE KRKA 30 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 938 991 710	KRKA	LANSOPRAZOLE KRKA 30 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 949 767 786	KRKA	OMEPRAZOLE KRKA 10 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 949 767 908	KRKA	OMEPRAZOLE KRKA 10 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 949 769 049	KRKA	OMEPRAZOLE KRKA 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14

14, avenue Duquesne – 75350 PARIS 07 SP

3 400 949 769 278	KRKA	OMEPRAZOLE KRKA 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 949 768 967	KRKA	OMEPRAZOLE KRKA 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 7
3 400 939 255 439	KRKA	PANTOPRAZOLE KRKA 20 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 939 255 729	KRKA	PANTOPRAZOLE KRKA 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 939 257 440	KRKA	PANTOPRAZOLE KRKA 40 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 939 257 679	KRKA	PANTOPRAZOLE KRKA 40 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 949 495 573	KRKA	RABEPRAZOLE KRKA 10 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 949 495 863	KRKA	RABEPRAZOLE KRKA 10 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 949 494 514	KRKA	RABEPRAZOLE KRKA 20 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 949 494 743	KRKA	RABEPRAZOLE KRKA 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 949 719 181	MYLAN	ESOMEPRAZOLE MYLAN 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 927 366 338	MYLAN	ESOMEPRAZOLE MYLAN 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 949 719 242	MYLAN	ESOMEPRAZOLE MYLAN 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 949 719 013	MYLAN	ESOMEPRAZOLE MYLAN 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 7
3 400 949 719 471	MYLAN	ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 927 366 796	MYLAN	ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 949 719 532	MYLAN	ESOMEPRAZOLE MYLAN 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 941 904 868	MYLAN	ESOMEPRAZOLE MYLAN PHARMA 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 941 906 299	MYLAN	ESOMEPRAZOLE MYLAN PHARMA 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 927 352 898	MYLAN	LANSOPRAZOLE MYLAN 15 MG CPR DISP 14
3 400 927 352 959	MYLAN	LANSOPRAZOLE MYLAN 15 MG CPR DISP 28
3 400 938 139 853	MYLAN	LANSOPRAZOLE MYLAN 15 MG GELULE 15
3 400 938 140 163	MYLAN	LANSOPRAZOLE MYLAN 15 MG GELULE 30
3 400 927 418 358	MYLAN	LANSOPRAZOLE MYLAN 30 MG CPR DISP 14
3 400 927 418 419	MYLAN	LANSOPRAZOLE MYLAN 30 MG CPR DISP 28
3 400 938 104 905	MYLAN	LANSOPRAZOLE MYLAN 30 MG GELULE 14
3 400 938 105 094	MYLAN	LANSOPRAZOLE MYLAN 30 MG GELULE 28
3 400 938 104 844	MYLAN	LANSOPRAZOLE MYLAN 30 MG GELULE 7
3 400 922 393 438	MYLAN	OMEPRAZOLE MYLAN 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 922 392 486	MYLAN	OMEPRAZOLE MYLAN 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 936 862 685	MYLAN	OMEPRAZOLE MYLAN PHARMA 10 MG GELULE 14
3 400 936 862 746	MYLAN	OMEPRAZOLE MYLAN PHARMA 10 MG GELULE 28
3 400 936 282 889	MYLAN	OMEPRAZOLE MYLAN PHARMA 20 MG GELULE 14
3 400 936 282 940	MYLAN	OMEPRAZOLE MYLAN PHARMA 20 MG GELULE 28
3 400 936 282 421	MYLAN	OMEPRAZOLE MYLAN PHARMA 20 MG GELULE 7
3 400 927 368 110	MYLAN	PANTOPRAZOLE MYLAN 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 927 800 542	MYLAN	PANTOPRAZOLE MYLAN 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 927 801 143	MYLAN	PANTOPRAZOLE MYLAN 40 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 939 320 694	MYLAN	PANTOPRAZOLE MYLAN PHARMA 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 939 320 755	MYLAN	PANTOPRAZOLE MYLAN PHARMA 20MG CPR 14
3 400 939 320 816	MYLAN	PANTOPRAZOLE MYLAN PHARMA 20MG CPR 28
3 400 939 271 286	MYLAN	PANTOPRAZOLE MYLAN PHARMA 40 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 939 307 688	MYLAN	PANTOPRAZOLE MYLAN PHARMA 40MG CPR 14
3 400 939 307 749	MYLAN	PANTOPRAZOLE MYLAN PHARMA 40MG CPR 28
3 400 939 307 510	MYLAN	PANTOPRAZOLE MYLAN PHARMA 40MG CPR 7
3 400 926 661 281	MYLAN	RABEPRAZOLE MYLAN GENERIQUES 10 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 926 661 632	MYLAN	RABEPRAZOLE MYLAN GENERIQUES 10 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 926 663 414	MYLAN	RABEPRAZOLE MYLAN GENERIQUES 20 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 926 663 872	MYLAN	RABEPRAZOLE MYLAN GENERIQUES 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28

14, avenue Duquesne – 75350 PARIS 07 SP

3 400 926 815 530	MYLAN	RABEPRAZOLE MYLAN PHARMA 10 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 926 815 998	MYLAN	RABEPRAZOLE MYLAN PHARMA 10 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 926 816 889	MYLAN	RABEPRAZOLE MYLAN PHARMA 20 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 926 817 190	MYLAN	RABEPRAZOLE MYLAN PHARMA 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 930 060 179	MYP	OMEPRAZOLE MYP 10MG GELULE 14
3 400 930 060 193	MYP	OMEPRAZOLE MYP 10MG GELULE 28
3 400 930 060 223	MYP	OMEPRAZOLE MYP 20MG GELULE 14
3 400 930 060 247	MYP	OMEPRAZOLE MYP 20MG GELULE 28
3 400 930 060 216	MYP	OMEPRAZOLE MYP 20MG GELULE 7
3 400 939 656 953	NEPENTHES	OMEPRAZOLE NEPENTHES 20 MG CAPSULE 28
3 400 936 388 611	QUIVER	OMEPRAZOLE QUIVER 20 MG GELULE 28
3 400 941 888 229	RANBAXY	ESOMEPRAZOLE RANBAXY 20 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 941 888 458	RANBAXY	ESOMEPRAZOLE RANBAXY 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 941 889 349	RANBAXY	ESOMEPRAZOLE RANBAXY 40 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 941 889 578	RANBAXY	ESOMEPRAZOLE RANBAXY 40 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 938 193 732	RANBAXY	LANSOPRAZOLE RANBAXY 15 MG GELULE 30
3 400 938 194 333	RANBAXY	LANSOPRAZOLE RANBAXY 30 MG GELULE 28
3 400 926 951 306	RANBAXY	OMEPRAZOLE RANBAXY 10 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 926 951 535	RANBAXY	OMEPRAZOLE RANBAXY 10 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 926 954 086	RANBAXY	OMEPRAZOLE RANBAXY 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 926 954 376	RANBAXY	OMEPRAZOLE RANBAXY 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 926 953 775	RANBAXY	OMEPRAZOLE RANBAXY 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 7
3 400 939 524 450	RANBAXY	PANTOPRAZOLE RANBAXY 20 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 939 524 689	RANBAXY	PANTOPRAZOLE RANBAXY 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 937 530 941	RANBAXY	PANTOPRAZOLE RANBAXY 40 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 937 531 191	RANBAXY	PANTOPRAZOLE RANBAXY 40 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 922 491 233	RANBAXY	RABEPRAZOLE RANBAXY 10 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 922 491 462	RANBAXY	RABEPRAZOLE RANBAXY 10 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 922 491 691	RANBAXY	RABEPRAZOLE RANBAXY 20 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 922 491 752	RANBAXY	RABEPRAZOLE RANBAXY 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 949 946 358	RATIOPHARM	ESOMEPRAZOLE RATIOPHARM 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 949 946 587	RATIOPHARM	ESOMEPRAZOLE RATIOPHARM 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 936 287 914	RATIOPHARM	OMEPRAZOLE RATIO 20MG GELULE 28
3 400 938 776 379	RATIOPHARM	PANTOPRAZOLE RATIOPHARM 20MG CPR 28
3 400 930 011 515	RBX	ESOMEPRAZOLE RBX 20MG CPR 14
3 400 930 011 539	RBX	ESOMEPRAZOLE RBX 20MG CPR 28
3 400 930 011 638	RBX	ESOMEPRAZOLE RBX 40MG CPR 14
3 400 930 011 669	RBX	ESOMEPRAZOLE RBX 40MG CPR 28
3 400 936 288 744	RPG	OMEPRAZOLE RPG 20MG GELULE 28
3 400 939 151 489	RPG	PANTOPRAZOLE RPG 20MG CPR 28
3 400 927 417 818	SANDOZ	ESOMEPRAZOLE SANDOZ 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 949 943 456	SANDOZ	ESOMEPRAZOLE SANDOZ 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 927 417 986	SANDOZ	ESOMEPRAZOLE SANDOZ 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 949 943 517	SANDOZ	ESOMEPRAZOLE SANDOZ 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 927 417 757	SANDOZ	ESOMEPRAZOLE SANDOZ 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 7
3 400 949 943 395	SANDOZ	ESOMEPRAZOLE SANDOZ 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 7
3 400 927 418 068	SANDOZ	ESOMEPRAZOLE SANDOZ 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 949 945 986	SANDOZ	ESOMEPRAZOLE SANDOZ 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 927 418 129	SANDOZ	ESOMEPRAZOLE SANDOZ 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28

14, avenue Duquesne – 75350 PARIS 07 SP

3 400 949 946 068	SANDOZ	ESOMEPRAZOLE SANDOZ 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 927 929 854	SANDOZ	LANSOPRAZOLE SANDOZ 15 MG CPR DISP 14
3 400 927 929 915	SANDOZ	LANSOPRAZOLE SANDOZ 15 MG CPR DISP 28
3 400 938 112 887	SANDOZ	LANSOPRAZOLE SANDOZ 15 MG GELULE 15
3 400 938 112 948	SANDOZ	LANSOPRAZOLE SANDOZ 15 MG GELULE 30
3 400 927 930 683	SANDOZ	LANSOPRAZOLE SANDOZ 30 MG CPR DISP 28
3 400 938 118 513	SANDOZ	LANSOPRAZOLE SANDOZ 30 MG GELULE 14
3 400 938 118 681	SANDOZ	LANSOPRAZOLE SANDOZ 30 MG GELULE 28
3 400 938 118 452	SANDOZ	LANSOPRAZOLE SANDOZ 30 MG GELULE 7
3 400 939 540 948	SANDOZ	OMEPRAZOLE SANDOZ 10 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 939 541 198	SANDOZ	OMEPRAZOLE SANDOZ 10 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 939 541 549	SANDOZ	OMEPRAZOLE SANDOZ 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 939 541 778	SANDOZ	OMEPRAZOLE SANDOZ 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 939 541 488	SANDOZ	OMEPRAZOLE SANDOZ 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 7
3 400 938 784 015	SANDOZ	PANTOPRAZOLE SANDOZ 20MG CPR 14
3 400 938 784 305	SANDOZ	PANTOPRAZOLE SANDOZ 20MG CPR 28
3 400 938 785 364	SANDOZ	PANTOPRAZOLE SANDOZ 40MG CPR 14
3 400 938 785 654	SANDOZ	PANTOPRAZOLE SANDOZ 40MG CPR 28
3 400 938 785 074	SANDOZ	PANTOPRAZOLE SANDOZ 40MG CPR 7
3 400 949 968 411	SANDOZ	RABEPRAZOLE SANDOZ 10 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 949 968 879	SANDOZ	RABEPRAZOLE SANDOZ 10 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 949 970 421	SANDOZ	RABEPRAZOLE SANDOZ 20 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 949 970 889	SANDOZ	RABEPRAZOLE SANDOZ 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 949 001 873	SANOFI	INIPOMP 20 MG 28 COMPRIMES
3 400 949 001 330	SANOFI	INIPOMP 20 MG CPR (AIP) 28
3 400 935 974 419	SANOFI	INIPOMP 20MG CPR 14
3 400 935 584 410	SANOFI	INIPOMP 20MG CPR 28
3 400 949 001 903	SANOFI	INIPOMP 40 MG 28 COMPRIMES
3 400 935 584 700	SANOFI	INIPOMP 40MG CPR 14
3 400 935 584 878	SANOFI	INIPOMP 40MG CPR 28
3 400 934 606 182	SANOFI	INIPOMP 40MG PDR INJ 1
3 400 935 842 374	TAKEDA	OGAST 15MG GELULE 15
3 400 934 548 420	TAKEDA	OGAST 15MG GELULE 30
3 400 949 009 763	TAKEDA	OGAST 30 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 934 304 163	TAKEDA	OGAST 30MG GELULE 14
3 400 934 455 186	TAKEDA	OGAST 30MG GELULE 28
3 400 939 239 521	TAKEDA	OGASTORO 15 MG CPR DISP 14
3 400 939 239 699	TAKEDA	OGASTORO 15 MG CPR DISP 28
3 400 949 007 523	TAKEDA	OGASTORO 15 MG CPR DISP 28
3 400 949 026 272	TAKEDA	OGASTORO 15 MG CPR DISP 28
3 400 949 004 621	TAKEDA	OGASTORO 15MG CPR ORODISPERSIBLE 28
3 400 939 239 811	TAKEDA	OGASTORO 30 MG CPR DISP 14
3 400 939 239 989	TAKEDA	OGASTORO 30 MG CPR DISP 28
3 400 949 007 691	TAKEDA	OGASTORO 30 MG CPR DISP 28
3 400 949 004 799	TAKEDA	OGASTORO 30MG CPR ORODISPERSIBLE 28
3 400 927 481 451	TEVA	ESOMEPRAZOLE TEVA 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 949 946 709	TEVA	ESOMEPRAZOLE TEVA 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 927 481 512	TEVA	ESOMEPRAZOLE TEVA 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 949 946 877	TEVA	ESOMEPRAZOLE TEVA 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28

14, avenue Duquesne – 75350 PARIS 07 SP

3 400 927 481 390	TEVA	ESOMEPRAZOLE TEVA 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 7
3 400 949 946 648	TEVA	ESOMEPRAZOLE TEVA 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 7
3 400 927 481 680	TEVA	ESOMEPRAZOLE TEVA 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 949 946 938	TEVA	ESOMEPRAZOLE TEVA 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 927 481 741	TEVA	ESOMEPRAZOLE TEVA 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 949 947 010	TEVA	ESOMEPRAZOLE TEVA 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 934 417 566	TEVA	LANSOPRAZOLE TEVA 15MG CPR ORODISPERSIBLE 28
3 400 934 615 528	TEVA	LANSOPRAZOLE TEVA 30MG CPR ORODISPERSIBLE 28
3 400 938 117 561	TEVA	LANSOPRAZOLE TEVA SANTE 15 MG GELULE 15
3 400 938 117 790	TEVA	LANSOPRAZOLE TEVA SANTE 15 MG GELULE 30
3 400 938 118 162	TEVA	LANSOPRAZOLE TEVA SANTE 30 MG GELULE 14
3 400 938 117 912	TEVA	LANSOPRAZOLE TEVA SANTE 30 MG GELULE 7
3 400 938 118 223	TEVA	LANZOPRAZOLE TEVA SANTE 30 MG GELULE 28
3 400 936 804 036	TEVA	OMEPRAZOLE TEVA 10MG GELULE 28
3 400 936 290 525	TEVA	OMEPRAZOLE TEVA 20MG GELULE 14
3 400 936 290 693	TEVA	OMEPRAZOLE TEVA 20MG GELULE 28
3 400 936 290 464	TEVA	OMEPRAZOLE TEVA 20MG GELULE 7
3 400 949 759 804	TEVA	OMEPRAZOLE TEVA SANTE 10 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 949 760 053	TEVA	OMEPRAZOLE TEVA SANTE 10 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 949 761 173	TEVA	OMEPRAZOLE TEVA SANTE 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 949 761 463	TEVA	OMEPRAZOLE TEVA SANTE 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 949 761 005	TEVA	OMEPRAZOLE TEVA SANTE 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 7
3 400 938 277 340	TEVA	PANTOPRAZOLE TEVA 20MG CPR 14
3 400 938 277 579	TEVA	PANTOPRAZOLE TEVA 20MG CPR 28
3 400 938 278 170	TEVA	PANTOPRAZOLE TEVA 40MG CPR 28
3 400 949 336 456	TEVA	PANTOPRAZOLE TEVA SANTE 20 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 949 336 517	TEVA	PANTOPRAZOLE TEVA SANTE 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 949 337 286	TEVA	PANTOPRAZOLE TEVA SANTE 40 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 949 337 347	TEVA	PANTOPRAZOLE TEVA SANTE 40 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 949 337 118	TEVA	PANTOPRAZOLE TEVA SANTE 40 MG CPR GASTRORESISTANT 7
3 400 949 699 858	TEVA	RABEPRAZOLE TEVA 10 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 949 700 202	TEVA	RABEPRAZOLE TEVA 10 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 949 701 612	TEVA	RABEPRAZOLE TEVA 20 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 949 702 091	TEVA	RABEPRAZOLE TEVA 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 949 717 750	ZENTIVA	ESOMEPRAZOLE ZENTIVA 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 949 717 811	ZENTIVA	ESOMEPRAZOLE ZENTIVA 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 949 717 699	ZENTIVA	ESOMEPRAZOLE ZENTIVA 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 7
3 400 949 718 061	ZENTIVA	ESOMEPRAZOLE ZENTIVA 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 949 718 122	ZENTIVA	ESOMEPRAZOLE ZENTIVA 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 927 931 116	ZENTIVA	LANSOPRAZOLE ZENTIVA 15 MG CPR DISP 14
3 400 927 931 284	ZENTIVA	LANSOPRAZOLE ZENTIVA 15 MG CPR DISP 28
3 400 938 108 576	ZENTIVA	LANSOPRAZOLE ZENTIVA 15 MG GELULE 15
3 400 938 108 866	ZENTIVA	LANSOPRAZOLE ZENTIVA 15 MG GELULE 30
3 400 927 931 864	ZENTIVA	LANSOPRAZOLE ZENTIVA 30 MG CPR DISP 14
3 400 927 931 925	ZENTIVA	LANSOPRAZOLE ZENTIVA 30 MG CPR DISP 28
3 400 938 109 986	ZENTIVA	LANSOPRAZOLE ZENTIVA 30 MG GELULE 28
3 400 938 109 696	ZENTIVA	LANSOPRAZOLE ZENTIVA 30 MG GELULE 7
3 400 938 109 757	ZENTIVA	LANZOPRAZOLE ZENTIVA 30 MG GELULE 14
3 400 936 805 736	ZENTIVA	OMEPRAZOLE ZENTIVA 10MG GELULE 14

14, avenue Duquesne – 75350 PARIS 07 SP

3 400 936 805 965	ZENTIVA	OMEPRAZOLE ZENTIVA 10MG GELULE 28
3 400 936 747 333	ZENTIVA	OMEPRAZOLE ZENTIVA 20 MG GELULE 14
3 400 936 747 562	ZENTIVA	OMEPRAZOLE ZENTIVA 20 MG GELULE 28
3 400 936 747 272	ZENTIVA	OMEPRAZOLE ZENTIVA 20 MG GELULE 7
3 400 927 567 650	ZENTIVA	OMEPRAZOLE ZENTIVA LAB 10 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 927 817 861	ZENTIVA	OMEPRAZOLE ZENTIVA LAB 10 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 927 567 711	ZENTIVA	OMEPRAZOLE ZENTIVA LAB 10 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 927 817 922	ZENTIVA	OMEPRAZOLE ZENTIVA LAB 10 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 927 568 190	ZENTIVA	OMEPRAZOLE ZENTIVA LAB 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 927 818 004	ZENTIVA	OMEPRAZOLE ZENTIVA LAB 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 927 568 251	ZENTIVA	OMEPRAZOLE ZENTIVA LAB 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 927 818 172	ZENTIVA	OMEPRAZOLE ZENTIVA LAB 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 927 568 022	ZENTIVA	OMEPRAZOLE ZENTIVA LAB 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 7
3 400 927 846 847	ZENTIVA	OMEPRAZOLE ZENTIVA LAB 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 7
3 400 938 780 802	ZENTIVA	PANTOPRAZOLE ZENTIVA 20MG CPR 14
3 400 938 781 052	ZENTIVA	PANTOPRAZOLE ZENTIVA 20MG CPR 28
3 400 938 782 172	ZENTIVA	PANTOPRAZOLE ZENTIVA 40MG CPR 14
3 400 938 782 462	ZENTIVA	PANTOPRAZOLE ZENTIVA 40MG CPR 28
3 400 938 782 004	ZENTIVA	PANTOPRAZOLE ZENTIVA 40MG CPR 7
3 400 921 836 547	ZENTIVA	RABEPRAZOLE ZENTIVA 10 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 921 836 776	ZENTIVA	RABEPRAZOLE ZENTIVA 10 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 921 837 896	ZENTIVA	RABEPRAZOLE ZENTIVA 20 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 921 838 329	ZENTIVA	RABEPRAZOLE ZENTIVA 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 922 033 808	ZYDUS	ESOMEPRAZOLE ZYDUS 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 922 033 976	ZYDUS	ESOMEPRAZOLE ZYDUS 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 922 033 747	ZYDUS	ESOMEPRAZOLE ZYDUS 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 7
3 400 922 034 287	ZYDUS	ESOMEPRAZOLE ZYDUS 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 922 034 348	ZYDUS	ESOMEPRAZOLE ZYDUS 40 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 926 957 278	ZYDUS	LANSOPRAZOLE ZYDUS FRANCE 15 MG GELULE GASTRORESISTANTE 15
3 400 926 957 568	ZYDUS	LANSOPRAZOLE ZYDUS FRANCE 15 MG GELULE GASTRORESISTANTE 30
3 400 926 955 847	ZYDUS	LANSOPRAZOLE ZYDUS FRANCE 30 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 926 955 908	ZYDUS	LANSOPRAZOLE ZYDUS FRANCE 30 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 926 955 786	ZYDUS	LANSOPRAZOLE ZYDUS FRANCE 30 MG GELULE GASTRORESISTANTE 7
3 400 936 484 344	ZYDUS	OMEPRAZOLE ZYDUS 20MG GELULE 28
3 400 927 607 264	ZYDUS	OMEPRAZOLE ZYDUS FRANCE 10 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 927 607 325	ZYDUS	OMEPRAZOLE ZYDUS FRANCE 10 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 927 607 554	ZYDUS	OMEPRAZOLE ZYDUS FRANCE 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 14
3 400 927 607 615	ZYDUS	OMEPRAZOLE ZYDUS FRANCE 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 28
3 400 927 607 493	ZYDUS	OMEPRAZOLE ZYDUS FRANCE 20 MG GELULE GASTRORESISTANTE 7
3 400 926 765 750	ZYDUS	PANTOPRAZOLE ZYDUS FRANCE 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 926 766 580	ZYDUS	PANTOPRAZOLE ZYDUS FRANCE 40 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 926 766 870	ZYDUS	PANTOPRAZOLE ZYDUS FRANCE 40 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 926 766 351	ZYDUS	PANTOPRAZOLE ZYDUS FRANCE 40 MG CPR GASTRORESISTANT 7
3 400 921 852 165	ZYDUS	RABEPRAZOLE ZYDUS 10 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 921 852 516	ZYDUS	RABEPRAZOLE ZYDUS 10 MG CPR GASTRORESISTANT 28
3 400 921 854 466	ZYDUS	RABEPRAZOLE ZYDUS 20 MG CPR GASTRORESISTANT 14
3 400 921 854 817	ZYDUS	RABEPRAZOLE ZYDUS 20 MG CPR GASTRORESISTANT 28

14, avenue Duquesne – 75350 PARIS 07 SP

Annexe n°2 : Encadrement de la prescription dans la province du Québec au Canada

Dans la province du Québec, depuis le 3 mai 2017, le remboursement des IPP est limité à un maximum de 90 jours par année par personne assurée âgée de 18 ans et plus¹. Dans certaines situations, si une personne répond aux critères relatifs à une indication ou présente une condition particulière nécessitant une durée prolongée de traitement, un code peut être inscrit sur une nouvelle ordonnance, ce qui permettra un remboursement pour une période prolongée (Tableau I). Cette mesure administrative visant à encadrer les durées de remboursement des médicaments de la classe des inhibiteurs de la pompe à protons fait suite aux recommandations formulées par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) en mai 2016.

Code	Considérations thérapeutiques	Durée de remboursement maximale
Aucun code	<ul style="list-style-type: none"> Dyspepsie non investiguée ou sans lésion repérée lors de l'investigation, avec ou sans prédominance de symptômes de reflux gastro-œsophagien ; Helicobacter pylori positif ; Ulcère gastrique ou duodéal. 	90 jours consécutifs ou non consécutifs par période de 12 mois
PP12	<ul style="list-style-type: none"> Dyspepsie secondaire associée à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ; Grossesse ; Port d'une sonde nasogastrique ou gastrojéjunale ; Prophylaxie cytoprotectrice ; Syndrome de l'intestin court. 	12 mois
PP2015	<p>Lorsque les symptômes de reflux gastro-œsophagien ont été soulagés par un traitement initial et que ces derniers reviennent à l'arrêt des IPP et qu'ils sont présents au moins 3 jours par semaine lors de :</p> <ul style="list-style-type: none"> Dyspepsie fonctionnelle répondant aux IPP ; Dyspepsie non investiguée ou sans lésion repérée lors de l'investigation, avec prédominance de symptômes de reflux gastro-œsophagien ; Gastroentérite éosinophilique ; Œsophage hypersensible ; Symptômes extradiGESTIFS, dont les douleurs thoraciques, ceux associés à des dysmotilités, ceux de la sphère ORL ou pulmonaire, dont la toux, répondant aux IPP. 	12 mois
PP999	<ul style="list-style-type: none"> Anneau de Schatzki ; Ectasie vasculaire antrale ; Fuite de liquide gastrique autour du site péristomal à la suite d'une gastrostomie ; Maladie de Crohn, atteinte du tube digestif supérieur ; Œsophage de Barrett ; Œsophagite à éosinophiles ; Œsophagite érosive récidivante ; Prise d'enzymes pancréatiques n'ayant pas l'efficacité voulue à cause de leur inactivation par l'acidité gastrique ; Sténose peptique de l'œsophage ; Syndrome de Zollinger-Ellison ; Ulcère peptique idiopathique récidivant en l'absence d'Helicobacter pylori ou de prise d'anti-inflammatoires ; Ulcères de Cameron ; Ulcères néoplasiques associés à un saignement chronique ou une hémorragie digestive sur une lésion de l'estomac ou de l'œsophage. 	12 mois

Tableau I Considérations thérapeutiques et durées de remboursement associées

¹ <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2017/info146-7.pdf>
14, avenue Duquesne – 75350 PARIS 07 SP

013.2 Annexe 2 - Synthèse des indications, SMR et posologies recommandées des IPP chez l'adulte et l'enfant

Tableau 1. Fiche signalétique des IPP par indications chez l'adulte et niveaux de SMR émis par la commission de la Transparence

DCI et spécialités	Eradication de <i>Helicobacter pylori</i>	Ulcère duodénal évolutif	Ulcère gastrique évolutif	Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal	Traitement des lésions GD 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)
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 2 g/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 LANZOR : 11/01/2017 (RI) OGAST – OGASTORO : 05/10/2016 (RI)
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 soit amoxicilline 1,5 g/j et métronidazole ou tinidazole 1,5 g/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 2 sem à 4 sem	20 mg/j 4 sem à 8 sem	10 à 20 mg/j	20 mg/j 4 à 8 sem.	20 mg/j	10 - 20 mg/j	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 / 40 mg/	Dose initiale : 60 mg /j	SMR important dans les indications de l'AMM Mopral – Zoltum : 16/09/2015 (RI) Suppression de l'indication adulte dans le « 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 »
Esoméprazole (10, 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 INEXIUM : 20/07/2016 (inscription complément de gamme)

											Ou 15/02/2012 (RI)
Pantoprazole (20-40 mg) EUPANTOL, INIPOMP	<i>Seulement le dosage 40 mg :</i> Pendant 7 jours: 2 x 40 mg/j associé à clarithromycine 1g/j et : - soit métronidazole ou tinidazole 1g/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	<i>Seulement le dosage 40 mg :</i> 40 mg/j 4 sem à 8 sem	<i>Seulement le dosage 40 mg :</i> 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	20 mg/j 4 à 8 sem jusqu'à 40 mg/j (si absence de réponse à un autre traitement)	20 mg/j 40 mg/j en cas de récurrence	<i>Seulement le dosage 40 mg :</i> Dose initiale : 80 mg/j	SMR important dans les indications de l'AMM EUPANTOL – INIPOMP 09/05/2012 (RI)
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 PARIET : 03/10/2018 (RI)

Tableau 2. Fiche signalétique des IPP par voie intraveineuse par indications chez l'adulte et niveaux de SMR émis par la commission de la Transparence

DCI et spécialités	Eradication de <i>Helicobacter pylori</i>	Ulcère duodénal évolutif	Ulcère gastrique évolutif	Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal	Traitement des lésions GD 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)
Oméprazole (40 mg) OMEPRAZOLE ARROW OMEPRAZOLE MYLAN	Pendant 7 jours: 40 mg/j associé à clarithromycine 1 g/j et : - soit amoxicilline 2 g/j - soit métronidazole ou tinidazole 1g/j soit amoxicilline 1,5 g/j et métronidazole ou tinidazole 1,5 g/j	40 mg/j	40 mg/j	40 mg/j	40 mg/j	40 mg/j	40 mg/j	40 mg/j	40 mg	Dose initiale : 60 mg /j	SMR important dans les indications de l'AMM Pas d'avis retrouvé pour ces spécialités
Esoméprazole (40 mg) INEXIUM IV et génériques ³	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	20 mg/j	20 mg/j	20 mg/j	40 mg/j	Non indiqué	Non indiqué	SMR important dans les indications de l'AMM sauf chez les patients atteints de RGO sans œsophagite pour lesquels le service médical rendu est insuffisant ESOMEPRAZOLE TILLOMED (générique d'INEXIUM IV 18/03/2020 (Ins)
Pantoprazole (40 mg) EUPANTOL IV, INIPOMP IV et génériques	Non indiqué	40 mg/j Jusqu'à 7 j puis relais per os dès que possible	40 mg/j Jusqu'à 7 j puis relais per os dès que possible	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	40 mg/j Jusqu'à 7 j puis relais per os dès que possible	Non indiqué	Dose initiale : 80 mg/j	SMR important dans les indications de l'AMM Générique d'EUPANTOL IV : pantoprazole HIKMA 40 mg 04/12/2019 (Ins)

³ L'ésoméprazole 40 mg par voie injectable est le seul IPP ayant l'AMM pour la « prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique gastrique ou duodénal. »

Tableau 3. Fiche signalétique des IPP par indications chez l'enfant et le nourrissons et niveaux de SMR émis par la commission de la Transparence

DCI et spécialités	Eradication de <i>Helicobacter pylori</i>	Ulcère duodénal évolutif	Ulcère gastrique évolutif	Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal	Traitement des lésions GD 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)
Lansoprazole (15, 30 mg) LANZOR, OGAST, OGASTORO	En l'absence de données cliniques suffisantes, l'utilisation d'OGAST / LANZOR et OGASTORO n'est pas recommandée chez l'enfant. Le traitement chez les nourrissons de moins de un an doit être évité, les données cliniques disponibles n'ayant pas démontré d'effet bénéfique du lansoprazole dans le traitement du reflux gastro-œsophagien.										
Oméprazole (10, 20 mg) MOPRAL, ZOLTUM	<i>Enfants de plus de 4 ans et adolescents</i> Pendant 7 jours: Poids 15- 30 kg : 10 mg associé à amoxicilline 25 mg/kg et clarithromycine 7,5 mg/kg, 2 fois par jour Poids 31- 40 kg : 20 mg associé à amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg, 2 fois par jour Poids > 40 kg : 20 mg associé à amoxicilline 1g et clarithromycine 500 mg, 2 fois par jour	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	<i>Enfants à partir d'1 an et ≥ 10 kg :</i> 2 à 4 sem ≥ 1 ans et de 10 à 20 kg : 10 mg/j jusqu'à 20 mg/j ≥ 2 ans et ≥ 20 kg : 20 mg/j jusqu'à 40 mg/j	<i>Enfants à partir d'1 an et ≥ 10 kg :</i> 4 à 8 sem ≥ 1 ans et de 10 à 20 kg : 10 mg/j jusqu'à 20 mg/j ≥ 2 ans et ≥ 20 kg : 20 mg/j jusqu'à 40 mg/j	Non indiqué	Non indiqué	SMR important dans les indications de l'AMM Mopral – Zoltum : 16/09/2015 (RI)
Esoméprazole (10, 20, 40 mg) INEXIUM	<i>Enfants de plus de 4 ans et adolescents</i> (Seule la forme sachet est adapté aux enfants de moins de 11 ans) Pendant 7 jours: Poids < 30 kg : 10 mg associé à amoxicilline 25 mg/kg et clarithromycine 7,5 mg/kg, 2 fois par jour Poids 30- 40 kg : 20 mg associé à amoxicilline 750 mg et clarithromycine 7,5 mg/kg, 2 fois par jour Poids > 40 kg : 20 mg associé à amoxicilline	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	<i>Enfant de plus d'1 an jusqu'à 11 ans et poids ≥ à 10 kg</i> 8 sem entre 10 et 20 kg : 10 mg/j ≥ 20 kg : 10 à 20 mg/j <i>Adolescents à partir de 12 ans :</i> 4 sem	<i>Enfant de plus d'1 an jusqu'à 11 ans et poids ≥ à 10 kg</i> 8 sem entre 10 et 20 kg : 10 mg/j ≥ 20 kg : 10 à 20 mg/j <i>Adolescents à partir de 12 ans :</i> 4 sem + 4 sem	<i>N'est indiqué que chez les adolescents à partir de 12 ans :</i> 20 mg/j	Non indiqué	SMR important dans les indications de l'AMM INEXIUM : 20/07/2016 (inscription complétement de gamme) et 15/02/2012 (RI)

	1g et clarithromycine 500 mg, 2 fois par jour									
Pantoprazole (20-40 mg) EUPANTOL, INIPOMP	L'utilisation d'EUPANTOL et d'INIPOMP n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans en raison de l'insuffisance des données de sécurité et d'efficacité dans cette tranche d'âge.									
Rabéprazole (10, 20 mg) PARIET	L'utilisation de PARIET n'est pas recommandée chez l'enfant, en raison de l'absence d'étude chez ces patients.									

Tableau 4. Récapitulatif des indications, mode d'administration et populations concernées pour chaque IPP

DCI et spécialités	Population et voie d'administration	Eradication de <i>Helicobacter pylori</i>	Ulcère duodénal évolutif	Ulcère gastrique évolutif	Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal	Traitement des lésions GD 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
Lansoprazole (15, 30 mg) LANZOR, OGAST, OGASTORO	Adulte	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Enfants et nourrissons	Non indiqué									
	Voie IV	Non disponible									
Oméprazole (10, 20 mg) MOPRAL, ZOLTUM	Adulte	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	Enfants et nourrissons	X	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	X	X	Non indiqué	Non indiqué
	Voie IV	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Esomeprazole (10, 20, 40 mg) INEXIUM	Adulte	X	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	X	X	X	X	X	X
	Enfants et nourrissons	X	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	X	X	X	Non indiqué
	Voie IV ⁴	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	X	X	X	X	Non indiqué	Non indiqué
Pantoprazole (20-40 mg) EUPANTOL, INIPOMP	Adulte	X (40 mg)	X (40 mg)	X (40 mg)	Non indiqué	Non indiqué	X	X	X	X	X
	Enfants et nourrissons	Non indiqué									
	Voie IV	Non indiqué	X	X	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	X	Non indiqué	X
Rabéprazole (10, 20 mg) PARIET	Adulte	X	X	.X	Non indiqué	Non indiqué	Non indiqué	X	X	X	X
	Enfants et nourrissons	Non indiqué									
	Voie IV	Non disponible									

⁴ Inexium, solution injectable ou pour perfusion, est le seul IPP ayant l'indication suivante chez les adultes : « prévention de la récurrence hémorragique après endoscopie thérapeutique pour un ulcère hémorragique gastrique ou duodénal. »

Tableau 5. Posologies des antisécrétoires gastriques de la classe des IPP chez l'adulte, d'après Afssaps 2007(1)

	Pleine dose	Demi-dose
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

013.3 Annexe 3 - Etudes d'efficacité fournies par les laboratoires non retenues

Ulcères gastro-duodénaux

Francesco V. et al. Two-week Triple Therapy with either Standard or High-dose Esomeprazole for First-line *H. pylori* Eradication. J Gastrointest Liver Dis 2016 ;25 :147-150.

- Il s'agit d'une étude clinique comparative, randomisée, ouverte ayant comparé la proportion de guérison suite d'une trithérapie de 14 jours avec un IPP, l'ésoméprazole à dose standard 20 mg x2/j ou à double dose, pour l'éradication de *H. pylori* dans la maladie UGD, en association à des antibiotiques (clarithromycine et amoxicilline) chez l'adulte. Comme traitement de 1^{ère} intention, le schéma posologique recommandée de la trithérapie, en cas de sensibilité d'*H. pylori* à la clarithromycine, a une durée de 10 jours et non de 14 jours. La trithérapie évaluée n'est donc pas recommandée en France. (https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974257/fr/helicobacter-pylori-traiter-pour-prevenir-ulcere-cancer-chez-l-adulte).

Brunner et al. Long-term, open-label trial: safety and efficacy of continuous maintenance treatment with pantoprazole for up to 15 years in severe acid-peptic disease. Aliment Pharmacol Ther 2012;36:37-47.

- Il s'agit d'une étude observationnelle, non comparative (N = 142) dont le schéma d'étude est inapproprié pour évaluer le maintien de l'effet clinique du pantoprazole chez des patients ayant un ulcère gastro-duodéal.

Etude de Chwiesko et al. (2016): Chwiesko A et al. Effects of different omeprazole dosing on gastric pH in non-variceal upper gastrointestinal bleeding: A randomized prospective study. J Dig Dis 2016:588-599. (hors AMM)

- Etude monocentrique de recherche de dose ne permettant pas d'évaluer la taille d'effet de l'oméprazole chez des patients ayant une hémorragie digestive haute non variqueuse (hors AMM) (N=41 ; critère d'évaluation = évolution au cours du temps du pH gastrique).

Këlliçi I et al. Role of intravenous omeprazole on non-variceal upper gastrointestinal bleeding after endoscopic treatment: a comparative study. Med Arh 2010;64:324-7.

- étude contrôlée de non-infériorité, randomisée, monocentrique dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'oméprazole injectable à la ranitidine injectable dans le traitement des hémorragies digestives hautes (non liées à une rupture de varice) après traitement endoscopique ; 108 patients (72 hommes et 36 femmes) admis pour hémorragies digestives hautes non variqueuse dans l'unité de soins intensifs de l'hôpital universitaire de Durres, Albanie, de 2004 à 2008, ont été inclus dans l'étude. Les patients atteints d'une tumeur maligne gastro-duodénale et ceux qui recevaient auparavant des médicaments antisécrétoires n'ont pas été inclus. Tous ont été traités par voie endoscopique par injection d'épinéphrine (laquelle est diluée au 1/10 000) suivie d'éthanol puis ont été randomisés pour recevoir soit l'oméprazole par voie intraveineuse (avec une dose initiale de 80 mg, suivie d'une perfusion de 8 mg / h [N = 54]) soit la ranitidine intraveineuse (100 mg bolus, puis 100 mg bolus toutes les 6 heures pendant les 72 heures suivantes [N = 54]). La proportion de saignement 72 heures après le traitement endoscopique a été le critère de jugement principal. La proportion de saignement 72 heures après le traitement endoscopique a été plus faible dans le groupe oméprazole que dans le groupe ranitidine (6 vs 14 patients, respectivement; OR = 3,4; IC95% [1,1 ; 7,2], p < 0,01). Mais ces résultats ne permettent pas de tirer de conclusion robuste : aucune marge de non-infériorité n'a été fixé au protocole. L'analyse de supériorité est exploratoire et la multiplicité des analyses dans contrôle du risque alpha global ne permet pas de conclure non plus pour les critères secondaires.

Traitement de l'ulcère gastro-duodéal dû à *H pylori* chez l'adulte

Ashgar W. Pittman E, Jamali F. Comparative efficacy of esomeprazole and omeprazole: Racemate to single enantiomer switch. Daru J. Fac. Pharm. Tehran Univ. Med. Sci. 23, 50 (2015).

- La méta-analyse de Ashgar et al (2015) a pris en compte 14 études cliniques ayant comparé l'efficacité de l'ésooméprazole (20 ou 40 mg/j) à celle de l'oméprazole (20 ou 40 mg/j) dans le traitement de l'ulcère gastro-duodéal due à une infection à *H. pylori*, les deux IPP étaient administrés dans le cadre d'une trithérapie de 7 jours et dans le traitement symptomatique du RGO. Seules les études chez l'adulte (> 18 ans), randomisées ayant comparées ésooméprazole et oméprazole à doses orales équivalentes, publiées en anglais, ont été prises en compte. La comparaison a été faite à l'aide d'une méthode à effets aléatoires.
- Dans le traitement de l'ulcère gastroduodéal (6 études dans le cadre d'une trithérapie de 7 jours dont 4 qui ont évalué des doses quotidiennes de 40 mg, et 2 des doses quotidiennes de 20 mg), aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux IPP [OR=1,06, IC95% (0,83 ; 1,36), p=0,04, population ITT] (résultats similaires dans la population per protocole).
- Pour le soulagement des symptômes du RGO (3 études), une différence en faveur de l'ésooméprazole a été observée, mais de pertinence clinique douteuse [OR=1,18, IC95% (1,01 ; 1,38), p=0,04]. On notera que ce type de trithérapie n'est plus recommandé en France en raison d'un taux élevé d'échec.

RGO sans oesophagite

Etudes non retenues (présentées par les laboratoires) :

Adulte : RGO (hors AMM)

Anzić S. A. et al. Eight weeks of omeprazole 20 mg significantly reduces both laryngopharyngeal reflux and comorbid chronic rhinosinusitis signs and symptoms: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Otolaryngol 2018 43(2):496-501. Trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier NCT03086070 Registered 21 March 2017, retrospectively registered.

- cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'oméprazole 20 mg/j en comparaison à celle d'un **placebo** après 8 semaines de traitement dans le traitement de patients adultes ambulatoires avec un reflux gastro-oesophagien (RGO) associé à une rhinosinusite chronique (**hors AMM**). La taille des effectifs est faible (N=66 dont 33 randomisés dans le groupe oméprazole).

Adulte : RGO (hors sujet) : étude de Hatlebakk et al (2016)

Hatlebakk JG. et al. Gastroesophageal Acid Reflux Control 5 Years After Antireflux Surgery, Compared With Long-term Esomeprazole Therapy. Clin. Gastroenterol. Hepatol 2016 ;14: 678-685.e3.

- étude randomisée ouverte comparant l'efficacité en termes de pH œsophagiens et gastriques initiaux, à 6 mois et à 5 ans et la tolérance de la Chirurgie Laparoscopique Anti-Reflux (CLAR) par rapport à l'ésooméprazole (20 mg/j ou 40 mg/j), sur une période de traitement de 5 ans, chez des patients adultes atteints de RGO chronique. L'objectif secondaire était d'évaluer l'association entre le pH initial et le pH à 6 mois et l'augmentation des posologies d'ésooméprazole, la réapparition des symptômes du RGO, et l'échec thérapeutique sur une période de 5 ans chez les patients traités par CLAR ou ésooméprazole. Les patients inclus n'avaient pas d'antécédents de chirurgie gastrointestinale supérieure, de syndrome de Zollinger-Ellison, de troubles œsophagiens primaires et autres comorbidités majeures). Les critères principaux d'efficacité ont été le temps d'exposition à l'acidité œsophagienne (% de temps pendant lequel le pH est >4 médian sur 24h) et l'acidité gastrique. Les données de pH-métrie (objectif secondaire) d'un essai prospectif, randomisé et ouvert, comparant l'efficacité et la tolérance de la chirurgie par rapport à l'ésooméprazole (20 mg/j ou 40 mg/j), sur une période de suivi de 5 ans, chez les patients atteints de RGO chronique.

Résultats :

- Les patients traités par chirurgie ont eu une réduction supérieure de l'exposition œsophagienne à l'acide après 6 mois et 5 ans. Les patients nécessitant une augmentation de la dose

d'ésoméprazole à 40 mg/j ont eu des symptômes initiaux de reflux en position couchée plus graves, et une diminution de l'exposition à l'acide œsophagien et à l'acidité gastrique après augmentation de la dose ($p < 0,02$). Les paramètres de pH œsophagien et intragastrique, et de prise ou d'arrêt de la thérapie, n'ont pas été identifiés comme des facteurs prédictifs de la survenue de symptôme à long terme.

Adulte : RGO : étude de Steingoetter et al (2015)

Steingoetter et al. Volume, distribution and acidity of gastric secretion on and off proton pump inhibitor treatment: a randomized double-blind controlled study in patients with gastro-esophageal reflux disease (GERD) and healthy subjects. BMC Gastroenterol. 2015 Sep 2;15:111. doi: 10.1186/s12876-015-0343-x.

- Il s'agit d'une étude de pharmacocinétique ayant évalué l'effet de 40 mg de pantoprazole sur le volume, la distribution et l'acidité de la sécrétion gastrique par imagerie (IRM) et mesure du pH intragastrique. La comparaison a été faite entre des patients ayant un RGO symptomatique et des volontaires sans symptômes de RGO. La taille des effectifs est faible (N = 24 dont 12 patients randomisés dans le groupe pantoprazole).

Adulte : RGO : étude de Parri et al. (2013)

Parri et al. Pantoprazole significantly interferes with antiplatelet effect of clopidogrel: results of a pilot randomized trial. Int J Cardiol 2013;167(5):2177-81.

- Cette étude a comparé l'**activité plaquettaire résiduelle** (par agrégométrie et par la mesure du temps d'occlusion plaquettaire en sang total sur une membrane collagène avec épinéphrine ou ADP – technique par PFA-100) chez 105 patients ayant un RGO (grade 1D de la classification de Los Angeles) recevant ranitidine ou pantoprazole. La durée de suivi était de seulement 1 mois.

Adulte : RGO : Etude Kunsch et al (2012)

Kunsch, S. et al. Prospective evaluation of duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease patients refractory to proton pump inhibitor therapy. Digestion 2012;86:315-322.

étude **observationnelle** et **non comparative** inappropriée pour mesurer la taille de l'effet clinique du pantoprazole (**80 mg durant 8 semaines**) administré à des patients ayant un RGO symptomatique et n'ayant pas répondu précédemment aux IPP. L'effectif suivi est faible (N = 85).

Efficacité des IPP après hémostase chez les patients ayant une hémorragie ulcéreuse selon la dose

Sgourakis G. et al. High-dose vs. Low-dose Proton Pump Inhibitors post-endoscopic hemostasis in patients with bleeding peptic ulcer. A meta-analysis and meta-regression analysis. Turk J Gastroenterol 2018; 29: 22-31.

Il s'agit d'une méta-analyse dont l'objectif était de comparer l'efficacité de différents IPP (oméprazole et pantoprazole hors AMM) à doses faibles (hors AMM) ou fortes chez des patients ayant un ulcère sévère en post-hémostase endoscopique en termes de prévention des récurrences hémorragiques, de geste chirurgical et de mortalité.

Selon les résultats de cette méta-analyse, un traitement IPP à faible dose (hors AMM) est aussi efficace qu'un traitement IPP à forte dose après l'arrêt des saignements.

013.4 Annexe 4 - Etudes issues de la recherche HAS non retenues

Efficacité du pantoprazole après hémostase chez les patients ayant une hémorragie ulcéreuse (posologie hors AMM) : Gashi Z et al. The efficacy of PPI after endoscopic hemostasis in patients with bleeding peptic ulcer and role of *Helicobacter pylori*. *Med Arch* 2012;66:236-9.

Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, double-aveugle dont l'objectif était de comparer l'efficacité du pantoprazole par voie intraveineuse (IV) par rapport à celle de la ranitidine par voie IV sur les saignements des ulcères gastro-duodénaux après un traitement endoscopique par épinéphrine. Après l'hémostase endoscopique, 122 patients adultes ont été randomisés pour recevoir soit le **pantoprazole à la posologie de 80 mg + 8 mg/h (hors AMM)**, soit l'anti H2 à la posologie de 50 mg + 13 mg/h pendant 72 h. Puis les deux médicaments ont été poursuivis pendant 8 semaines par voie orale (à dose équivalente).

Prévention des récurrences d'hémorragie ulcéreuse après hémostase endoscopique par pantoprazole ou par ranitidine par voie IV (posologie hors AMM) : Van Rensburg C et al. **Clinical trial: intravenous pantoprazole vs. ranitidine for the prevention of peptic ulcer rebleeding: a multicentre, multinational, randomized trial.** *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:497-507.

Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée en groupe parallèle, double-aveugle et multicentrique. Le schéma d'étude prévoyait de tester la non-infériorité du pantoprazole par rapport à la ranitidine et la supériorité. Après hémostase endoscopique, 1 256 patients ont été randomisés pour recevoir **pantoprazole 80 mg + 8 mg/h (hors AMM)** ou ranitidine 50 mg + 13 mg/h, les deux pendant 72 h.

Revue des études ayant évalué différentes interventions médicamenteuses dans le traitement du RGO de l'enfant

Tighe MP et al. Current Pharmacological Management of Gastro-Esophageal Reflux in Children. An Evidence-Based Systematic Review. *Pediatr Drugs* 2009;11:185-202.

L'objectif de ce travail publié en 2009 était de passer en revue les données probantes pour le traitement médical des troubles gastro-œsophagiens reflux chez les enfants. Les résultats ne sont pas commentés compte tenu de l'existence de revues plus récentes (par le même auteur).

Traitement du RGO par lansoprazole chez le nourrisson (hors AMM)

Orenstein S R et al. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Assessing the Efficacy and Safety of Proton Pump Inhibitor Lansoprazole in Infants with Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Pediatr* 2009;154:514-20.

Selon le RCP de LANZOR, « en l'absence de données cliniques suffisantes, l'utilisation de LANZOR n'est pas recommandée chez l'enfant. Le traitement chez les nourrissons de moins de 1 an doit être évité, les données cliniques disponibles n'ayant pas démontré d'effet bénéfique du lansoprazole dans le traitement du reflux gastro-œsophagien. » Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du lansoprazole dans le traitement des nourrissons ayant des symptômes attribués à un RGO persistant malgré une prise en charge non pharmacologique d'au moins 1 semaine. Il s'agit d'une étude contrôlée versus placebo, double-aveugle et en groupes parallèles, multicentrique d'une durée de 4 semaines. L'efficacité a été définie par une réduction de plus de 50% des pleurs liés à l'alimentation (et secondairement par des changements d'autres symptômes et selon les évaluations globales).

Résultats :

- Parmi les 162 nourrissons randomisés, 44/81 nourrissons (54%) dans chaque groupe ont été jugés répondeurs. Aucune différence significative entre le lansoprazole et le placebo n'a été mise en évidence.
- Au cours de la phase comparative, 62% des nourrissons du groupe lansoprazole ont eu un ou plusieurs effets indésirables versus 46% de ceux du groupe placebo (p = 0,058). Des effets indésirables graves, particulièrement des infections des voies respiratoires inférieures, se sont

produites chez 12 nourrissons, plus fréquemment dans le groupe lansoprazole que dans le groupe placebo (10 vs 2, $p = 0,032$).

- En conclusion, cette étude n'a pas mis en évidence de différence d'efficacité entre le lansoprazole et placebo pour les symptômes attribués au RGO chez les nourrissons âgés de 1 à 12 mois. Des infections des voies respiratoires inférieures sont par contre survenues plus fréquemment chez les nourrissons du groupe lansoprazole que chez ceux sous placebo.

013.5 Annexe 5 - Données de tolérance non prises en compte

Mortalité des IPP utilisés (hors AMM) pour la prophylaxie des ulcères de stress chez les patients hospitalisés en unités de soins intensifs : étude clinique PEPTIC (JAMA 2020) hors AMM

- **Young PJ et al. The PEPTIC Investigators for the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Alberta Health Services Critical Care Strategic Clinical Network, and the Irish Critical Care Trials Group. Effect of Stress Ulcer Prophylaxis With Proton Pump Inhibitors vs Histamine-2 Receptor Blockers on In-Hospital Mortality Among ICU Patients Receiving Invasive Mechanical Ventilation. The PEPTIC Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;323(7):616-626.**
- **Rice TW, Kripalani RS, Lindsell CJ. Proton Pump Inhibitors vs Histamine-2 Receptor Blockers for Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Patients. Issues of Interpretability in Pragmatic Trials. JAMA 2020;323(7): 611-3.**

013.6 Annexe 6 - Données de tolérance

Etudes étudiant des effets indésirables déjà mentionnés dans le RCP des IPP :

Tourillon C et al. Immediate-Type Hypersensitivity Cross-Reactions to Proton Pump Inhibitors: A Descriptive Study of Data from the French National Pharmacovigilance Database. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;178:159-166.

(L'objectif de cette étude descriptive était d'identifier les réactions croisées d'hypersensibilité immédiate à un IPP sur la base de données en vie réelle en France. Les cas potentiels déclarés entre janvier 1985 et février 2015 ont été recherchés dans la base de données de pharmacovigilance française. La requête a permis d'extraire 2 119 cas, dont 38 inclus dans l'étude. Les données collectées à partir des tests cutanés et des Tests de provocation par voie orale ont indiqué des réactions croisées avec tous les IPP (N = 1), des réactions à un seul IPP (N = 14) ou réactions croisées sélective (N = 23). Les IPP ésoméprazole, oméprazole et pantoprazole ont constitué 78% de toutes les réactions croisées sélectives identifiées. Dans plus de la moitié des cas (55,3%), seuls 2 IPP ont été testés. Les auteurs ont suggéré que des examens approfondis soient effectués lorsqu'un IPP est suspecté d'avoir déclenché une réaction d'hypersensibilité immédiate, plutôt que de contre-indiquer systématiquement tous les IPP).

Falhammar H et al. Associations of proton pump inhibitors and hospitalization due to hyponatremia: A population-based case-control study. *Eur J Intern Med* 2019;59:65-69. (*)

(L'objectif de cette étude était d'étudier l'association entre les IPP et l'hospitalisation pour hyponatrémie. Il s'agit d'une étude cas-témoins basée sur les registres de la population suédoise. Les patients hospitalisés avec un diagnostic principal d'hyponatrémie (n = 14 359 cas) ont été comparés aux témoins appariés (n = 57 383 témoins). L'association entre la nouvelle instauration (\leq 90 jours) et l'utilisation continue d'IPP a été explorée en utilisant une analyse multivariée par régression logistique ajustée sur les médicaments concomitants, les conditions médicales, les hospitalisations antérieures et les facteurs socio-économiques.

À l'exception du lansoprazole, cette étude suggère l'existence d'une association entre le début d'un traitement par IPP et l'hospitalisation pour hyponatrémie. L'utilisation continue d'IPP n'est pas associée à une augmentation de ce risque. L'interprétation de cette étude doit tenir compte de la non prise en compte possible de tous les facteurs de confusion en rapport avec la survenue d'une hyponatrémie (lors de l'ajustement). Les symptômes liés à l'hyponatrémie n'ont pu être évalués non plus.)

Hussain S et al. Proton pump inhibitors use and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2018 ;38(11) :1999-2014.

(Au cours de la dernière décennie, des études épidémiologiques ont présenté des résultats incohérents concernant l'utilisation des IPP (IPP) et le risque de fracture de la hanche. Cette revue systématique et cette méta-analyse ont donc été réalisées dans le but de quantifier le risque de fracture de la hanche associé à l'utilisation des IPP. Les bases de données PubMed et Cochrane ont été consultées jusqu'à janvier 2018. La qualité des études incluses dans la méta-analyse a été évaluée à l'aide de l'échelle de Newcastle-Ottawa. L'objectif principal était d'évaluer le risque de fracture de la hanche chez les utilisateurs d'IPP. Secondairement, une analyse en sous-groupes basée sur la conception de l'étude, la qualité de l'étude, la durée d'utilisation des IPP, l'apport en calcium et la région géographique a été faite. Une analyse de sensibilité a également été réalisée. Cette méta-analyse était basée sur dix-sept études. Le rapport de risque groupé a montré une association significative entre l'utilisation d'un IPP et le risque de fracture de la hanche (RR = 1,26, IC95% [1,17 ; 1,35], $p < 0,00001$). L'analyse en sous-groupes, basée sur le plan d'étude, a montré une association très significative entre l'utilisation d'un IPP et le risque de fracture de la hanche ($p < 0,0001$). Le risque de fracture de la hanche a persisté même lorsqu'il était stratifié par l'ajustement sur l'apport de calcium et la durée d'utilisation de l'IPP ($p < 0,0001$). Cette méta-analyse suggère que les utilisateurs d'IPP ont un risque accru de fracture de la hanche de 26% par rapport aux utilisateurs non IPP.)

van der Hoorn MMC et al. The effect of dose and type of proton pump inhibitor use on risk of fractures and osteoporosis treatment in older Australian women: A prospective cohort study. Bone 2015;81:675-682. (*)

(Les données de 4 432 participantes (nées en 1921-1926) ont été incluses dans l'enquête de 2002 de l'Australian Longitudinal Study on Women's Health. Les données sur les médicaments provenaient de la base de données administrative pharmaceutique nationale (2003-2012, inclusivement). Les fractures provenaient de données hospitalières disponibles pour quatre grands États d'Australie. Les modèles de régression des risques concurrents ont utilisé l'exposition aux IPP comme covariable dépendante du temps et le délai de prescription des premiers médicaments contre l'ostéoporose ou la survenue de fracture comme résultat, avec la mort comme risque concurrent.

Sur les 2 328 utilisateurs d'IPP et 2 104 non-utilisateurs d'IPP, 827 (36%) et 550 (26%) sont devenus des utilisateurs de médicaments contre l'ostéoporose, respectivement. L'utilisation d'IPP a été associée à un risque accru d'utilisation ultérieure de médicaments contre l'ostéoporose (rapport de sous-risque ajusté [SHR] = 1,28; intervalle de confiance à 95% [IC] = 1,13-1,44) et à une fracture ultérieure (SHR = 1,29, IC = 1,08- 1,55).

L'analyse avec l'IPP catégorisé selon la dose quotidienne définie (DDD), est en faveur d'un effet dose-réponse (médicament contre l'ostéoporose: <400 DDD: SHR = 1,23, IC = 1,06-1,42 et ≥400 DDD: SHR = 1,39, CI = 1,17-1,65, par rapport aux non-utilisateurs; les SHR étaient dans la même plage pour les fractures).

L'ésoméprazole a été l'IPP le plus couramment prescrit (22,9%).

L'analyse par type d'utilisation d'IPP a montré un risque ultérieur accru pour :

- *l'utilisation de médicaments contre l'ostéoporose pour le rabéprazole (SHR = 1,51, IC = 1,08-2,10) et l'ésoméprazole (SHR = 1,48, IC = 1,17-1,88);*
- *survenue de fractures pour le rabéprazole (SHR = 2,06, IC = 1,37-3,10).*
- *Les utilisateurs de plusieurs autres IPP avaient également des risques accrus d'utilisation de médicaments contre l'ostéoporose et de fractures.*

Cette étude de cohorte prospective faite en Australie a suggéré que la consommation des IPP était associée à un risque accru de consommation ultérieure de traitements contre l'ostéoporose chez les femmes âgées vivant en Australie. Le risque d'ostéoporose et de fracture fait l'objet de mise en garde dans le RCP actuel des IPP : « Les IPP, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles ont suggéré que les IPP peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur, et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium. »)

Bavishi C, DuPont H L. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:1269-1281.

« Une hypochlorhydrie sévère générée par l'utilisation d'IPP entraînerait une colonisation bactérienne et une sensibilité accrue aux infections bactériennes entériques. L'implication clinique de l'utilisation chronique d'IPP chez les patients hospitalisés sous antibiotiques et chez les voyageurs partant pour des régions à forte incidence de diarrhée devraient être pris en considération par leurs médecins » selon les auteurs.

Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012;107(7):1011-9.

(Cette revue a pris en compte 42 études observationnelles (30 études cas-témoins, 12 cohortes) totalisant 313 000 participants au total. L'analyse groupée de 39 études a montré une association entre l'utilisation d'IPP et le risque de développer une infection à C difficile (odds ratio (OR) = 1,74, IC95% [1,47 ; 2,85], p <0,001, I² = 85%) par rapport avec des non-utilisateurs. Une analyse groupée de trois études a montré un risque de récurrence de ces infections associé aux IPP (OR = 2,51, IC95% [1,16 ; 5,44], p = 0,005, I² = 78%). L'analyse des sous-groupes n'a pas permis de clarifier complètement la source de l'hétérogénéité statistique substantielle. La comparaison indirecte

ajustée a démontré que l'utilisation des anti-H2 comme alternative comportait un OR à faible risque 0,71 (IC à 95% 0,53-0,97) par rapport aux IPP. À l'inverse, l'utilisation concomitante d'IPP et d'antibiotiques a conféré un OR à plus haut risque (OR=1,96 (IC95% [1,03 ; 3,70]) au-dessus de celui des IPP seuls. Pour l'IPP et les antibiotiques, l'indice de synergie de Rothman était de 1,36 et la proportion attribuable du risque d'interaction de 0,19, indiquant un risque accru d'interaction au-delà des effets de chaque médicament seul.)

Azab M et al. Comparison of the Hospital-Acquired Clostridium difficile Infection Risk of Using Proton Pump Inhibitors versus Histamine-2 Receptor Antagonists for Prophylaxis and Treatment of Stress Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gut Liver 2017;11: 781-788.

(« L'utilisation d'IPP à la fois en prévention et dans le traitement des ulcères de stress est associée à un risque accru de 38,6% de survenue d'infections à C difficile d'origine hospitalière par rapport à l'utilisation d'un anti-H2. »)

Tariq R et al. Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent Clostridium difficile Infection. A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. 2017;177(6):784-791.

(« Les méta-analyses d'études observationnelles ont suggéré que les patients qui reçoivent des antisécrétoires acides (IPP ou anti-H2) peuvent avoir un risque accru de récurrences d'infections à C difficile. Ces données doivent être interprétés avec prudence car elles peuvent être biaisées en raison de la conception observationnelle des études. Il peut être raisonnable de réévaluer le besoin pour ces médicaments chez les patients atteints par ces infections. »)

Cao F et al. Review. Updated meta-analysis of controlled observational studies: proton-pump inhibitors and risk of Clostridium difficile infection. J Hosp Infect 2018;98(1):4-13.

(L'analyse groupée de 50 études a montré une association significative entre l'utilisation d'IPP et le risque de développer une infection à C difficile (odds ratio, OR= 1,26, IC95% [1,12 ; 1,39]) par rapport aux non-utilisateurs. Après avoir restreint les études selon le service hospitalier, les risques relatifs d'infections acquises à l'hôpital dans les unités de soins intensifs et les services généraux étaient de 1,43 (0,74-2,11) et 1,29 (1,13-1,45). En mettant en œuvre une méta-analyse cumulative, il était clair que les études antérieures sur l'ICD menés au début des années 2000 ont démontré un degré élevé d'hétérogénéité et un pourcentage élevé de résultats négatifs. Depuis 2011, l'association entre l'utilisation des IPP et le risque de développer une infection à C difficile est restée relativement stable avec une taille d'effet estimée comprise de OR entre 1,20 et 1,26. Les résultats indiquent un risque associé significatif de nouvelles infections (cas incidents) chez les utilisateurs d'IPP, en particulier chez les patients en salle commune. Compte tenu des preuves accumulées en faveur de ce lien, il est peu probable que d'autres études annulent ce résultat positif.)

Christopher Ma C et al. Interpreting Reported Risks Associated With Use of Proton Pump Inhibitors: Residual Confounding in a 10-Year Analysis of National Ambulatory Data. Gastroenterology 2020;158:780-782.

(Il s'agit d'une analyse transversale faite à partir des données du National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS) de 2006 à 2015. Le NAMCS est une enquête nationale représentative qui peut être utilisée pour estimer l'utilisation des soins de santé ambulatoires aux États-Unis. Le résultat d'intérêt était une rencontre pour un diagnostic (démence, pneumonie, maladie rénale chronique infection intestinale) prétendument associé à l'utilisation des IPP. De 2006 à 2015, un total de 7 872 115 883 observations ont été analysées. Environ 7,7% (erreur standard relative, 3,5%) des patients avaient reçu un IPP. Selon l'analyse univariée, l'utilisation des IPP était significativement associée avec l'insuffisance rénale chronique (OR= 2,33, IC 95% [1,92 ; 2,84, p <0,01). Après ajustement multivariée par régression logistique sur l'âge, le sexe, la race et les comorbidités médicales, il n'y avait pas d'association entre l'utilisation d'IPP et la démence, la pneumonie ou les infections intestinales, mais une association avec l'IRC restait (AOR = 1,26, IC95% [1,03 ; 1,54]). Il y avait aussi une tendance pour une association entre l'utilisation d'un IPP et la survenue d'infections intestinales (AOR = 1,48, IC95% [0,80 ; 2,71]) non observée avec d'autres classes de médicaments. L'analyse de sensibilité a montré une association entre l'utilisation des IPP et les infections à C difficile.)

Etudes ayant évalué des événements indésirables non mentionnés dans le RCP et non retenues :

Raoul JL et al. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et cancers : une association à risques ? Bull Cancer 2020 (article en presse) ; www.em-consulte.com/revue/bulcan et www.sciencedirect.com.

(Selon une revue récente de la littérature sur l'impact des IPP chez les patients ayant un cancer, l'auteur a conclu comme suit : « Du fait de la forte inhibition de la sécrétion gastrique acide par les IPP, ils donnent des effets secondaires, rares mais à risque chez les patients cancéreux. Ils peuvent être responsables de cas d'insuffisance rénale, de fractures, d'infections digestives, notamment à clostridium difficile, et de troubles de l'absorption avec risques d'anémie et d'hypomagnésémie. Leur prise au long cours pourrait être associée avec une majoration des risques de cancers gastriques, pancréatiques, hépatiques (carcinomes hépato-cellulaires et cholangiocarcinomes). Surtout, ils pourraient diminuer l'absorption des bases faibles et donc l'efficacité de nombreuses tyrosines kinases inhibiteurs, perte d'efficacité, démontrée pour l'erlotinib, le gefitinib, la pazopanib. Une perte d'efficacité des cyclines kinases dépendantes serait également possible ainsi qu'un impact sur l'efficacité des immunothérapies par modifications du microbiote. La capecitabine serait également moins bien absorbée avec des études démontrant un plus mauvais pronostic dans les cancers coliques et gastriques lors de co-prescriptions. Leur prescription chez le patient cancéreux, notamment au long cours, est probablement à éviter. »)

Les résultats concernant la survenue d'encéphalopathie hépatique et de pneumonies communautaires sont contradictoires.

Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2011;183(3):310-9.

Othman F, Crooks C3, Card TR. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population-based study. BMJ. 2016;355:i5813.

Safety of long-term PPI use. From The Medical Letter on Drugs and Therapeutics. JAMA 2017;318:1177-78.

Wang CH. Proton pump inhibitors therapy and the risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. Expert Opin Drug Saf. 2019;18(3):163-172.

Etudes fournies par les laboratoires non retenues dans l'analyse du profil de tolérance en pédiatrie :

- Bajaj JS et al. Proton Pump Inhibitor Initiation and Withdrawal affects **Gut Microbiota** and Readmission Risk in Cirrhosis. Am J Gastroenterol 2018;113:1177-1186. (hors sujet)
- Vardi M et al. The effects of proton pump inhibition on patient-reported severity of dyspepsia when **receiving dual anti-platelet therapy with clopidogrel and low-dose aspirin**: analysis from the Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial. Aliment Pharmacol Ther 2015;42:365-374. (analyse post-hoc de l'étude COGENT) ; hors AMM.
- Vaduganathan M et al. Safety of Proton-Pump Inhibitors in High-Risk Cardiovascular **Subsets of the COGENT Trial**. Am J Med. 2016;129:1002-5. (analyse en sous-groupes et post-hoc de l'étude COGENT ; hors AMM).
- Kwok CS et al. No consistent evidence of differential cardiovascular risk amongst proton-pump inhibitors when used with clopidogrel: Meta-analysis. Int J Cardiol 2013;167:965-74. (des revues plus récentes existent dont celle de Niu Q et al. Combination Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Increases Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2017;22:142-152.)
- **Krag M et al (for the SUP-ICU trial group). Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU. N Engl J Med 2018;379:2199-208.** (Efficacité du pantoprazole par voie injectable pour prévenir les hémorragies digestives et réduire la mortalité chez des patients hospitalisés en services de soins intensifs, hors AMM).