



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHÈSE D'AVIS

1^{ER} JUIN 2022

oméprazole
NEXOCET 2 mg/mL, poudre pour suspension buvable

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans :

- le traitement et la prévention de la récurrence des ulcères gastro-duodénaux chez les adultes ;
- le traitement des ulcères duodénaux causés par *H. Pylori* associé à des antibiotiques chez les enfants de plus de 4 ans et les adolescents ;
- le traitement des reflux gastro-œsophagiens chez les adultes et les enfants de plus de 1 an ;
- le traitement des reflux gastro-œsophagiens pathologiques chez les enfants de 1 mois à 1 an.

Avis défavorable au remboursement dans les autres indications de l'AMM chez les enfants de 1 mois à 1 an, à savoir :

- le traitement des reflux œsophagiens non pathologiques,
- le traitement symptomatique de brûlures d'estomac et de régurgitations acides dans le cadre d'un reflux gastro-œsophagien.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge des ulcères gastro-duodénaux et des reflux gastro-œsophagiens chez l'adulte, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

La place de l'oméprazole (NEXOCET et autres spécialités) n'est pas modifiée depuis la précédente évaluation par la Commission (« Réévaluation des Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) » de 2020). Pour rappel :

Dans l'UGD chez l'adulte

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 conformes à ces recommandations apparaît justifiée.

Les situations cliniques justifiant un traitement au long cours sont rares en cas d'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 associés 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 1ère 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.

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

o 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).

o 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 duodénal (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 à un corticoïde et/ou à 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 1ère 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.

Dans l'UGD chez l'enfant

Dans cette indication :

- il n'y a pas de donnée de bonne qualité retrouvée mais l'efficacité attendue est celle observée chez l'adulte ;
- les IPP sont des médicaments de 1ère intention dont la prescription doit être conforme aux recommandations en vigueur, comme chez l'adulte ; ils sont préconisés comme traitement de 1ère intention chez l'enfant de plus de 4 ans et les adolescents en association avec un antibiotique.

► Dans le traitement symptomatique du RGO

RGO chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an

La place de l'oméprazole (NEXOCET et autres spécialités) n'est pas modifiée depuis la précédente évaluation par la Commission (« Réévaluation des Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) » de 2020). Pour rappel :

RGO chez l'adulte

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. Les patients ayant un RGO sans symptôme clinique ni lésion œsophagienne 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. En cas d'utilisation prolongée, le principal risque important établi avec un bon niveau de preuve 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 polypathologie et de polymédication, ou dans le cas de traitements au long cours.

Enfin, 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.

RGO chez l'enfant de plus de 1 an

La prescription des IPP chez le nourrisson à partir de 1 an et chez le jeune enfant n'est utile que si le RGO est compliqué et notamment associé à une œsophagite. Seuls certains IPP ont l'AMM chez l'enfant à partir de 1 an (cf. 05 Comparateurs cliniquement pertinents). En cas de vomissements récurrents, la recherche d'une étiologie est nécessaire.

RGO chez l'enfant de moins de 1 an

Deux situations peuvent être distinguées :

Le RGO physiologique

La réassurance des parents et la mise en route de mesures hygiéno-diététiques (fractionnement pour diminuer le volume des repas, épaississement du biberon) sont en général suffisantes ; l'évolution est le plus souvent favorable, avec une diminution ou une 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.

Le RGO pathologique

Une fois le diagnostic confirmé, les objectifs de prise en charge sont :

- la réduction de la fréquence des reflux ;
- la guérison des lésions d'œsophagite ;
- la prévention des complications ;
- le maintien de la croissance staturo-pondérale.

Selon les recommandations du NICE (2018) :

- « un traitement de 4 semaines par des IPP ou des anti-H2 doit être considéré chez les patients incapables de faire état de leurs symptômes (nourrissons, jeunes enfants ou patients ayant des troubles neurologiques affectant le langage) qui ont des régurgitations associées à une ou plusieurs des manifestations suivantes : difficultés alimentaires inexplicables (par exemple, refus de s'alimenter, haut-le-cœur ou étouffement), comportement de détresse ou retard de croissance ;
- la réponse au traitement de 4 semaines par des IPP ou des anti-H2 doit être évaluée et un avis spécialisé est nécessaire en cas de non-résolution des symptômes ou de récurrence de ceux-ci après l'arrêt du traitement ;
- le choix entre IPP ou anti-H2 se fait en fonction de la disponibilité d'un conditionnement adapté à l'âge de l'enfant et en fonction de la préférence des parents ;
- un traitement par des IPP ou des anti-H2 est indiqué chez les nourrissons et les enfants ayant un RGO avec œsophagite authentifiée par endoscopie et un examen endoscopique est recommandé si nécessaire afin d'orienter le traitement ultérieur. »

Selon les recommandations NASPGHAN/ESPGHAN (2018) :

- « les IPP sont recommandés en 1^{ère} intention chez les nourrissons et les enfants ayant un RGO pathologique associé à une œsophagite érosive (recommandation forte) ;
- le recours aux anti-H2 est suggéré chez les nourrissons et les enfants ayant un RGO pathologique associé à une œsophagite érosive lorsque les IPP ne sont pas disponibles ou sont contre-indiqués (recommandation faible) ;
- l'utilisation des IPP ou des anti-H2 n'est pas recommandée en cas de pleurs ou de régurgitations chez les nourrissons qui sont par ailleurs en bonne santé (recommandation forte) ;
- un traitement de 4 à 8 semaines par des IPP ou des anti-H2 est recommandé chez les enfants ayant des symptômes typiques de RGO pathologique (brûlures d'estomac, douleurs rétrosternales ou épigastriques) (recommandation forte) ;
- l'utilisation des IPP ou des anti-H2 n'est pas recommandée chez des patients ayant des manifestations extra-digestives (toux, respiration sifflante, asthme) excepté en cas de symptômes typiques de RGO pathologique ou en cas de RGO pathologique authentifié par des tests diagnostiques (recommandation faible) ;
- une évaluation du traitement et une recherche de causes alternatives au RGO pathologique sont recommandées chez les nourrissons et les enfants ne répondant pas à un traitement antisécrétoire optimal de 4 à 8 semaines (recommandation forte) ;
- une réévaluation régulière du besoin continu d'un traitement antisécrétoire à long terme est recommandée chez les nourrissons et les enfants ayant un RGO pathologique (recommandation forte). »

Place du médicament

Chez les adultes et enfants de plus de 1 an

La place de l'oméprazole n'est pas modifiée depuis la précédente évaluation par la Commission (« Réévaluation des Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) » de 2020). NEXOCET (oméprazole) est recommandé en 1^{ère} intention dans la prise en charge des maladies ulcéreuses et du reflux gastro-œsophagien chez l'adulte et l'enfant de plus d'1 an.

Chez les enfants âgés de 1 mois à 1 an

La Commission considère qu'un traitement antisécrétoire est envisageable chez l'enfant âgé de 1 mois à 1 an dans les situations suivantes :

- en cas de RGO pathologique associé à une œsophagite érosive : selon les recommandations, un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) est recommandé en 1^{ère} intention ;
- en cas de RGO associé à une ou plusieurs des manifestations suivantes : difficultés alimentaires inexplicables (par exemple, refus de s'alimenter, haut-le-cœur ou étouffement), comportement de détresse ou retard de croissance ;
- en cas de RGO associé à des anomalies de l'œsophage (atrésie de l'œsophage, sténose de l'œsophage opérée, hernie hiatale), à des pathologies pulmonaires chroniques (comme la mucoviscidose), à une encéphalopathie, à une hernie diaphragmatique, à une assistance nutritionnelle entérale ou à un polyhandicap. Dans ces situations, l'œsophagite par RGO est habituellement chronique et récidivante, un traitement par antisécrétoires (IPP en 1^{ère} intention) est donc préconisé et parfois prolongé plusieurs mois ;
- en cas de manifestations extra-digestives associées au RGO (pleurs, irritabilité, troubles du sommeil, affections ORL ou respiratoires, malaise, apnées) : un traitement par IPP est à envisager

pour une durée courte de 2 à 4 semaines éventuellement renouvelable selon le diagnostic clinique (avis d'expert). En particulier lorsque la qualité de vie du nourrisson et des parents est impactée.

Afin de limiter le risque de mésusage lié à une prescription inutilement prolongée et/ou en cas de complications, un avis spécialisé (gastropédiatrique) pour la poursuite du traitement est nécessaire.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr