



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 mai 2022

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. NEXOCET – Examen – Inscription (CT)

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous passons à NEXOCET, du laboratoire BIOCOCODEX. Nous avons un expert externe, qui est le Professeur Jean-Pierre Hugot que vous pouvez faire entrer.

Élisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il ne présente pas d'intérêt susceptible de le placer en situation de conflit d'intérêts.

(Jean-Pierre Hugot rejoint la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- J'accueille Monsieur Hugot. Bienvenue dans notre séance et merci d'avoir attendu. Nous sommes en retard, excusez-nous. Nous allons évaluer le médicament NEXOCET. Le dossier va être présenté par la chef de projet et nous vous donnerons ensuite la parole.

Claire Brotons, pour la HAS.- Je précise qu'il n'y a pas de lien pour les membres sur ce dossier.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez évaluer la demande d'inscription de NEXOCET, 2 milligrammes par millilitre, oméprazole, poudre pour suspension buvable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Il s'agit d'un inhibiteur de la pompe à protons qui a obtenu une AMM il y a plusieurs années déjà dans certains pays européens, puisque la date du 9 novembre 1988, par procédure décentralisée. En France, l'AMM a été octroyée plus récemment, le 1^{er} juin 2021. C'est un médicament hybride de la spécialité LOSEC 20 milligrammes, oméprazole, gélules gastrorésistantes, dont l'AMM a été prorogée en France en juillet 2007.

Il est à noter qu'aucune étude de bioéquivalence n'a été réalisée entre NEXOCET et une autre des spécialités à base d'oméprazole actuellement commercialisées en France. Comme les autres spécialités à base d'oméprazole, et plus généralement les IPP, NEXOCET est indiqué dans le traitement de la maladie ulcéreuse gastroduodénale et dans celui du traitement symptomatique du RGO chez l'adulte et chez l'enfant. La particularité de ce produit est qu'il a également l'AMM chez le nourrisson âgé de 1 mois à 1 an pour le traitement des reflux œsophagiens et le traitement symptomatique des brûlures d'estomac et des régurgitations acides dans le cadre d'un RGO. Aucun autre IPP n'est indiqué chez l'enfant de moins de 1 an en France.

En ce qui concerne les revendications du laboratoire, chez les adultes et les enfants de plus de 1 an dans le traitement des ulcères gastroduodénaux et des RGO, le laboratoire s'est aligné sur les SMR et ASMR octroyés aux autres IPP dont je rappelle que l'ensemble de la classe a été réévaluée par la commission en septembre 2020. Il revendique donc un SMR important dans les indications de l'AMM et une ASMR V. Chez les enfants de moins de 1 an, pour lesquels je rappelle que le produit a l'AMM dans le traitement du RGO et le traitement symptomatique des brûlures d'estomac et des régurgitations dans le cadre d'un RGO, le laboratoire sollicite ici un remboursement uniquement dans un périmètre restreint de l'indication de l'AMM, à

savoir le RGO pathologique. Dans cette sous-population, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR IV.

L'ISP n'est pas revendiqué dans les deux groupes.

En ce qui concerne les données disponibles, chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an, dans le traitement des ulcères gastroduodénaux et du RGO, aucune nouvelle donnée n'a été identifiée et n'a été apportée par le laboratoire dans cette population, que ce soit en termes d'efficacité ou de tolérance. La place de l'oméprazole dans ces indications n'est donc pas modifiée depuis le dernier examen, qui était la réévaluation des IPP de septembre 2020.

Dans l'indication qui n'a pas encore été évaluée par la commission, qui est le RGO chez l'enfant de moins de 1 an, les données sont extrêmement limitées puisque la demande d'inscription de NEXOCET repose sur une étude de phase 3, l'étude 251, qui a été fournie par le laboratoire, qui est une étude non comparative, randomisée, simple aveugle, monobras et multicentrique dont l'objectif principal était d'évaluer la réduction du nombre d'épisodes de régurgitation liés au RGO avec une prise orale quotidienne d'oméprazole selon trois schémas posologiques différents : 0,5 milligramme par kilogramme, 1 milligramme par kilogramme ou 1,5 milligramme par kilogramme. On note que le premier dosage de 0,5 milligramme par kilogramme n'est pas précisé dans l'AMM.

Cette étude 251 a été réalisée chez des enfants âgés de 0 à 24 mois pendant 56 jours. Il est à noter que cette étude a été réalisée non pas avec la spécialité NEXOCET mais avec la spécialité de référence, LOSEC. Il s'agissait donc de gélules gastrorésistantes qui ont été mises en suspension dans du bicarbonate. Les résultats de cette étude n'ont pas été publiés. Il est donc difficile de tirer une conclusion sur l'intérêt thérapeutique de l'oméprazole dans les indications de l'AMM chez le nourrisson de moins de 1 an, puisqu'il s'agit d'une étude de phase 3 sans groupe contrôle et avec des critères d'efficacité de nature exploratoire.

Le laboratoire a également fourni des données de la littérature sur l'utilisation de l'oméprazole chez le nourrisson. Ces données avaient déjà été analysées dans le rapport de la commission sur la réévaluation des IPP de 2020, et la conclusion des auteurs de la revue Cochrane qui a inclus ces études est la suivante.

Ce sont des données cliniques limitées qui suggèrent une amélioration des symptômes du RGO sous IPP chez les enfants de moins de 1 an, mais l'hétérogénéité des résultats et la mauvaise conception des études altère l'interprétation des résultats.

Les auteurs ont ainsi recommandé que de nouvelles études comparatives randomisées, utilisant des critères d'efficacité mieux définis, soient réalisées à l'avenir.

En termes de qualité de vie, aucune donnée n'a été fournie. En ce qui concerne la tolérance de l'oméprazole, elle est bien établie chez l'adulte mais au niveau de la population des enfants de moins de 1 an, comme le soulignent le RCP et le PGR de NEXOCET, les données de sécurité sur l'usage à long terme sont extrêmement réduites. Pour expertiser ce dossier, nous avons sollicité le Professeur Jean-Pierre Hugot, gastropédiatre et chef de service du service de gastropédiatrie de l'hôpital Robert-Debré, qui va nous présenter son rapport. Je vais lui céder la parole.

Jean-Pierre Hugot.- Bonjour et merci à tous. Un bonjour particulier à Jean-Christophe Mercier, que je reconnais. Aujourd'hui, nous n'avons pas sur le marché de produit qui permette de répondre aux besoins de la population de moins de 1 an. Ce sont des patients qui, comme les autres et même plus que les autres, souffrent de reflux gastroœsophagiens, puisqu'on considère qu'au moins la moitié des bébés régurgitent. Vous avez tous connu cela si vous avez eu des enfants ou si vous avez eu à en prendre en charge dans votre famille, par exemple. C'est donc quelque chose de fréquent et qui est particulièrement important avant l'âge de 1 an.

Nous, gastropédiatres, avons l'habitude de distinguer les reflux en deux catégories : le reflux gastroœsophagien dit physiologique et le reflux gastroœsophagien dit pathologique. Les reflux gastroœsophagiens physiologique et pathologique sont exactement les mêmes reflux, ils n'ont aucune différence d'un point de vue physiopathologique. C'est la remontée de contenu de l'estomac. Simplement, dans le reflux dit pathologique, il y a des conséquences de ce reflux puisqu'il va entraîner des soucis pour l'enfant, et ces soucis sont de caractères très variés. Nous allons y revenir.

Quand on veut traiter le reflux, la question devient de savoir si l'on veut traiter le reflux, c'est-à-dire les régurgitations, autrement dit le fait que les bébés vomissent, ou si l'on veut traiter les conséquences du reflux, autrement dit réduire les complications liées à cette remontée de contenu venant de l'estomac.

Déjà, il faut remarquer qu'en réalité, sur les régurgitations elles-mêmes, nous n'avons plus aucun produit disponible sur le marché puisqu'en gros, le seul traitement qui avait fait preuve de son efficacité était le CISAPRIDE, lequel a été retiré du marché. Les antiémétiques ont aussi été essentiellement retirés du marché chez l'enfant. Aujourd'hui, on laisse les enfants vomir faute de médicaments, si je résume un peu, nous n'avons aucune bonne efficacité.

Au passage, les autres produits comme la dompéridone ou le métoclopramide n'avaient pas non plus montré d'efficacité majeure sur le reflux.

En fait, nous en arrivons à dire que l'on ne traite pas les régurgitations. Autrement dit, on ne traite pas le reflux lui-même, tel qu'il est explicité de manière courante dans nos concepts habituels. Ce que l'on essaie juste de faire, avec les inhibiteurs de la pompe à protons ou les anti-H2, qui sont deux alternatives pour traiter, c'est de réduire l'acidité de ce qui remonte pour essayer de réduire sa toxicité.

En quoi y a-t-il une efficacité sur les complications ? Ce n'est pas toujours très clairement démontré dans la littérature, mais traditionnellement et empiriquement, on associe comme complication au reflux de manière très claire tout ce qui est œsophagites, c'est-à-dire l'inflammation de l'œsophage liée aux remontées acides. Là, il y a une efficacité démontrée des IPP, puisqu'on réduit l'acidité, on réduit l'agression de l'œsophage, donc c'est une indication classique, reconnue, admise et qui est nécessaire chez l'enfant de moins de 1 an, en particulier dans les situations à risque que sont les atrésies de l'œsophage, les chirurgies du cardia, les chirurgies de l'œsophage, ou des situations où l'on est amené à mettre des sondes de nutrition à travers le cardia, qui favorisent le reflux et donc la remontée acide.

Je dirais que toutes ces situations sont des situations où l'on a besoin d'IPP pour traiter les enfants de moins de 1 an, comme les enfants de plus de 1 an d'ailleurs.

Après, il y a une deuxième situation. Ce sont les situations où l'on peut dire que le reflux acide peut entraîner des complications. La démonstration n'est pas toujours très évidente à faire. En général, il faut arriver à démontrer que ce reflux acide va entraîner des complications. Ces complications sont des complications respiratoires, donc de l'asthme, des bronchopathies à répétition, ou des complications ORL, essentiellement des otites ou des laryngites, la démonstration étant plus ou moins prouvée, un peu plus pour les laryngites que pour les otites, et encore moins pour les rhinopharyngites.

Il y a aussi des situations où l'on suspecte que le reflux soit impliqué dans des malaises du nourrisson, qui sont des situations très angoissantes et inquiétantes pour tout le monde, où l'on est amené à se positionner sur ces questions.

La démonstration du lien entre reflux acide et toutes ces complications n'est pas toujours très bien faite. Quand le reflux est clinique, on peut éventuellement voir le reflux, puis la conséquence comme le malaise, et se dire qu'il doit y avoir un lien de cause à effet. Souvent, le reflux n'est pas forcément clinique, et à ce moment-là on va chercher un reflux infraclinique avec une pH-métrie et on va essayer de démontrer que c'est pendant une période acide que va se produire l'accident redouté, le malaise ou la laryngite, mais la laryngite ce n'est pas un reflux seul mais plusieurs reflux. Nous avons donc des indicateurs pH-métriques qui parfois orientent sur le fait que ce reflux peut être associé de l'asthme, à des complications ORL.

Dans ces situations, on a tendance à proposer au moins un traitement d'épreuve par IPP pour arriver à contrôler ce reflux gastroœsophagien, pour réduire ces complications.

Il y a quelques autres situations qui sont plus anecdotiques : le syndrome de Sandifer, qui est un mouvement un peu particulier de la tête sur le côté. Ce sont des enfants qui essaient de s'opposer au reflux. Il y a les bébés qui vomissent tellement qu'ils finissent par avoir des pertes de calories, mais ce sont des situations particulières et comme les IPP ne réduisent pas du tout le volume des vomissements, de toute façon cela ne résoudra pas ces problèmes.

Il y a une troisième catégorie de situations qui est plus compliquée pour nous, gastropédiatres. Ce sont des situations où l'on dit que le reflux pourrait avoir un rôle chez des bébés qui sont de vrais refluxeurs, que l'on voit vomir tous les jours et qui se plaignent de pleurs inconsolables, avec des situations où l'enfant a des difficultés à manger, où il se cambre, où il est dans des positions inconfortables, où il se réveille souvent la nuit, etc. Toutes ces situations sont extrêmement stressantes pour les parents et pour les médecins traitants qui ont à répondre à la question, et il y a quand même un risque de maltraitance de la part de ces parents souvent épuisés, qui n'en peuvent plus d'avoir un bébé « difficile ».

Dans ces situations, c'est vrai que les recommandations usuelles sont de dire qu'un traitement d'épreuve des IPP de deux à quatre semaines peut être proposé, de la même façon que l'on propose un traitement d'éviction des protéines de lait dans ces situations, avec le même rationnel un peu modeste. Dans ces situations, les recommandations sont comme cela.

La définition du reflux pathologique, qui est celui que l'on veut traiter avant un an, couvre finalement toute une série des choses assez variées d'un point de vue clinique — j'ai essayé de vous l'expliquer — et qui sont toutes reconnues au même titre comme reflux gastroœsophagien maladie ou reflux gastroœsophagien pathologique dans cette situation.

Du coup, les pédiatres et les généralistes ont besoin de ces médicaments de façon réelle et tout à fait vitale dans des situations assez précises telles que l'œsophagite. Il y a des situations que je n'ai pas mentionnées, mais le terrain joue beaucoup. Un polyhandicapé va avoir beaucoup de risque d'œsophagite parce qu'il est tout le temps allongé, parce qu'il a un trouble de motricité œsophagienne. Il y a des situations où l'on en a vraiment besoin et où il y a un risque vital. Il y a des situations où il y a peut-être un risque vital qui n'est pas toujours facile à démontrer, dans les malaises, l'asthme, et éventuellement des complications ORL de type laryngite. Enfin, il y a des situations moins vitales, mais quand même très anxiogènes pour les familles, où le besoin des IPP se fait aussi reconnaître.

Tout cela, ce sont des niveaux de preuve assez modestes, il faut être très honnête. Il y a assez peu d'études qui valident toutes ces choses, et souvent on est dans des traitements d'épreuve. Dans tous les cas, tout le monde dit qu'il faut faire des traitements d'épreuve et que si cela ne marche pas, il faut arrêter le traitement au bout de 2, 4, 6 ou 8 semaines. Cela dépend un peu des situations où l'on se trouve. De toute façon, il ne faut utiliser le traitement que pour la durée minimum de temps nécessaire, ce qui est vrai pour tous les médicaments. Tout le monde est d'accord pour dire que pour le reflux non compliqué, celui du bébé qui vomit, qui va bien et qui vous fait un grand sourire après avoir vomi, n'a pas besoin d'IPP ou d'autres médicaments pour être traité.

Voilà un peu le résumé. J'ai essayé de donner un peu la population cible. Je pense vous l'avoir à peu près décrite. Il est difficile de dire la quantité de gens que cela représente. Si l'on est très restrictif sur les populations à risque, avec les polyhandicapés, les atrésies de l'œsophage, les œsophagites, cela fait quelques milliers de bébés tout au plus. Si vous êtes dans ceux qui sont peut-être avec de l'asthme aggravé par un reflux ou des laryngites, cela fait peut-être quelques dizaines de milliers. Si vous êtes dans la situation du bébé qui pleure, c'est évidemment beaucoup plus.

Michel Clanet, Vice-Président. - Merci à vous. Nous avons une question de Hugues Blondon.

Hugues Blondon, membre de la CT. - Bonjour, Monsieur Hugot. Je suis gastroentérologue adulte. J'ai fait partie des personnes qui ont travaillé sur la saisine ministérielle pour la réévaluation des IPP, avec un focus particulier sur le mésusage des IPP. Cela m'amène à ma première question.

Chez l'enfant, le fait de pouvoir disposer d'une forme adaptée au petit enfant soulève manifestement un risque de mésusage. Vous l'avez souligné, les régurgitations physiologiques surviennent chez la moitié des enfants, les pleurs inexpliqués sont extrêmement fréquents chez le nouveau-né, et il y a donc un gros risque de prescriptions de facilité injustifiées de la part des médecins traitants chez un nombre considérable d'enfants. À votre avis, que faut-il exiger pour encadrer la prescription dans les bornes du reflux pathologique de l'enfant, que vous avez bien précisé ? Faut-il forcément exiger la réalisation d'une pH-métrie, voire d'une endoscopie digestive, ou pas ? C'est ma première question.

Ma deuxième question porte sur le fait que l'on sait que les IPP, notamment au long cours, entraînent une hypergastrinémie. Avons-nous des données sur les effets de l'hypergastrinémie dans les périodes précoces de la vie, notamment sur les modèles animaux, puisque je pense qu'il n'y a pas de data chez l'homme ?

Jean-Pierre Hugot.- L'hypergastrinémie a été un sujet d'inquiétude surtout au début de l'arrivée des IPP il y a vingt ou trente ans. Je pense que les signes d'alerte ont quand même beaucoup réduit, quel que soit l'âge. Je n'ai pas la littérature en tête sur les modèles animaux. Je suis désolé, je n'ai pas été regarder, mais je dirais que ce n'est pas un motif d'inquiétude en pédiatrie aujourd'hui. Je ne dis pas que ce ne l'a pas été, puisqu'il y a une époque où l'on s'est posé ces questions. Aujourd'hui, j'avoue que nous sommes plutôt rassurés. Je pense qu'en tant que gastroentérologue adulte, vous avez les mêmes indicateurs. Nous en restons donc là.

Par ailleurs, quand on parle d'enfants de 1 mois à 1 an, ce sont des usages d'IPP d'au plus quelques mois, sauf cas particulier de polyhandicap ou d'atrésie de l'œsophage, où cela va être plus prolongé. Dans l'immense majorité des cas, de toute façon, ce sont des traitements qui vont être pour quelques semaines, quelques mois si vraiment il y a un usage plus important.

Après, sur la question de savoir quels examens il faut faire, je vais commencer par une première remarque avant de parler des examens. Dans les articles de revue ou les sociétés savantes, beaucoup ont tendance à dire que pour encadrer le reflux pathologique, il faut que ce soit un gastropédiatre qui soit mis dans la boucle. On ne sait pas bien si c'est pour définir ce qu'est le reflux pathologique ou le reflux maladie ou si c'est pour l'accompagnement du traitement, mais il y a toujours cette notion.

Dans la réalité et la vraie vie, nous ne sommes pas très nombreux en France. Il doit y avoir au mieux une centaine de gastropédiatres, mais probablement une cinquantaine, donc j'imagine mal que le fait de définir un reflux maladie se fasse par un gastropédiatre. Le temps d'avoir un rendez-vous, le bébé ne vomit plus et le problème va être résolu. Je pense que c'est une question que les sociétés savantes mettent en avant mais qui n'est pas réaliste dans la vraie vie, donc je pense qu'il faut l'enlever de notre esprit et ne pas être là-dedans. C'est bien un médicament qui va être prescrit par des pédiatres ordinaires ou des pédiatres de spécialité, pneumologues, ORL, ou par des médecins généralistes. Le risque ne sera pas couvert en disant que l'on va réduire les indications à certaines catégories professionnelles.

S'agissant de la deuxième question, qui est de savoir s'il faut faire des examens de pH-métrie ou de fibroscopie pour toutes ces suppositions de reflux pathologique, la réponse est non. La fibroscopie haute, que l'on a faite pendant des années et des années pour essayer de rechercher une œsophagite chez les bébés qui pleurent, a une rentabilité qui est nulle. Elles retrouvent de vagues petites rougeurs du bas de l'œsophage, dont on se fiche complètement. In fine, la fibroscopie a un rendement tellement médiocre qu'on ne la fait plus dans la pratique. Je rappelle que les pleurs de nourrisson, ce sont des douleurs. Ce n'est pas forcément une lésion de l'œsophage. D'ailleurs, il a été montré que les lésions de l'œsophage n'étaient pas du tout corrélées aux symptômes cliniques tels que la douleur. Ce n'est donc pas une bonne idée.

La pH-métrie est utile quand le reflux est infraclinique et que l'on recherche par exemple un reflux qui va donner des malaises ou un asthme mais qui n'est pas visible parce que l'enfant ne vomit pas. Sinon, si l'enfant vomit, la pH-métrie vous dit « l'enfant vomit », et vous avez juste enquis un enfant et sa famille pour dire la même chose que ce que vous saviez déjà. Ces examens n'apportent donc rien, sauf dans les cas particuliers où le reflux est infraclinique pour la pH-métrie, ou si vous suspectez une vraie œsophagite parce que vous avez une hématomatose, par exemple. Dans ce cas il est évident que ces examens s'imposent, mais dans la routine de l'enfant dont nous parlons ici, cela représente une minorité de cas.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Merci beaucoup pour ces réponses. Si je comprends bien, vous préconisez un traitement d'épreuve dans un nombre important de cas où l'on suspecte un retentissement clinique chez le nouveau-né d'un reflux éventuel.

Jean-Pierre Hugot.- En fait, ce n'est pas moi, ce sont les sociétés savantes.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'entends bien.

Jean-Pierre Hugot.- C'est aussi ce qui est appris aux étudiants pédiatres dans les cours, donc je dirais qu'il y a une espèce de consensus un peu mou, parce que ce n'est pas vraiment démontré. Si vraiment on est dans une situation extrêmement complexe, et je l'entends puisque je prescris aussi des IPP dans ces situations, avec des pleurs inconsolables du nourrisson où les parents viennent vous voir exaspérés avec des cernes de 10 centimètres sous les yeux, on peut proposer un traitement d'épreuve avec un médicament dont la probabilité qu'il soit efficace est relativement faible, mais l'impact sur la famille est tel que l'on a des peurs de sévices d'enfants, d'enfants secoués ou des choses comme cela.

Dans notre pratique d'art médical, nous sommes tous assez favorables au fait de dire « écoutez, nous allons essayer de vous proposer quelque chose pendant deux ou trois semaines ». Ce qui a été montré, c'est que les IPP améliorent un peu tout simplement parce que le temps de les donner, la période de pleurs du nourrisson passe et les choses s'améliorent, mais probablement que si l'on ne mettait pas d'IPP, cela passerait aussi.

J'ai un peu tendance à dire que l'on va avoir du mal à contrôler le mésusage de ce médicament. Par contre, si on met très clairement dans la notice que cela s'adresse aux reflux pathologiques et non pas aux reflux physiologiques du nourrisson - qui relèvent de modalités de prise en charge qui n'ont pas fait la preuve de leur efficacité non plus, je vous rassure -, donc si l'on s'arrête au reflux pathologique que l'on définit dans la notice avec des critères un peu stricts qui sont disponibles dans les documents des sociétés savantes, cela me paraît être relativement licite. D'ailleurs, les Européens et les Américains sont d'accord sur ces critères.

Il faut peut-être mentionner que le traitement doit être court, en particulier si la démonstration n'a pas été faite de façon claire de l'implication du reflux dans les symptômes.

Michel Clanet, Vice-Président.- Court, c'est-à-dire ?

Jean-Pierre Hugot.- Cela dépend un peu des documents que j'ai relus. Je dirais que c'est entre deux et quatre semaines pour les symptômes tels que les pleurs, les difficultés d'alimentation, etc. Pour les symptômes un peu plus graves ou un peu plus chroniques tels que l'asthme, les

bronchites à répétition ou les laryngites, souvent on propose quatre à huit semaines. Néanmoins, c'est empirique, comme le dit le chef de projet, dont le rapport est parfait et dit très bien tout ce qui est à savoir sur les IPP chez l'enfant.

Michel Clanet, Vice-Président.- Patrick Niaudet ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Vous avez bien dit au début que les IPP modifiaient le pH gastrique, mais ne jouaient pas sur le reflux lui-même. Or, les essais mis en avant pour dire que c'est indiqué portent sur la réduction du nombre de vomissements, ce qui est un peu paradoxal puisqu'on ne voit pas très bien comment l'oméprazole va réduire le nombre de vomissements, et on peut se poser la question de la réalité de l'effet et de la relation de cause à effet entre l'oméprazole et la réduction du nombre de vomissements, sinon de dire que c'est le temps qui joue pour le réduire. L'étude qu'ils mettent en avant, où ils parlent d'une étude randomisée, va absolument dans ce sens-là.

Jean-Pierre Hugot.- Oui, vous avez complètement raison. C'est pour ça que les indicateurs sur le nombre de vomissements ne sont pas bons et que les études sont médiocres, nous sommes tous d'accord. Par contre, les études qui montrent que le reflux n'est plus acide quand il remonte avec des études pH-métriques sont probantes et montrent qu'il y a des reflux mais qu'ils ne sont plus acides.

Michel Clanet, Vice-Président.- François Lacoïn ?

François Lacoïn, membre de la CT.- Merci de votre exposé, avec lequel je suis tout à fait d'accord. Je suis généraliste. Nous sommes vraiment confrontés à cela extrêmement souvent. Nous voyons beaucoup de nourrissons, de plus en plus. Il n'y a plus de pédiatres et nous prenons en charge beaucoup les nourrissons, ce qui est très bien, donc nous sommes confrontés à cette problématique très souvent. C'est vrai que c'est très flou. Nous n'avons pas d'éléments objectifs. Je suis d'accord là-dessus et je suis complètement d'accord sur le fait que faire des pH-métries ne sert à rien, d'une part, et d'autre part de toute façon nous ne pouvons pas les faire, donc tant mieux. Au vu du nombre de patients et du nombre de praticiens qui les pratiquent, on ne peut pas en faire.

Je voudrais savoir s'il y a un risque de mésusage chez l'enfant comme chez l'adulte, puisqu'on parle beaucoup de mésusage chez l'adulte et il y a effectivement des risques, mais on a des usages probablement beaucoup plus prolongés que chez l'enfant. Est-ce qu'on retrouve ce risque chez l'enfant ?

Du fait que nous nous retrouvons avec ces indications un peu « bâtarde », disons, et du fait que nous, généralistes, ne faisons pas toujours les prescriptions, c'est très difficile. Pour peu que les symptômes diminuent, que ce soit lié au traitement ou non, nous allons avoir beaucoup de mal à arrêter le médicament. Même si on a pris quelques précautions au départ en disant aux parents qu'il faut se limiter, que c'est un traitement pour quinze jours, etc., si l'enfant va un peu mieux, on a beaucoup de mal à le limiter. En plus, si par hasard c'est l'ORL qui l'a prescrit, on va avoir encore plus de mal parce que le spécialiste a dit qu'il fallait prendre le médicament.

Nous nous retrouvons donc dans des situations où malheureusement, arrêter devient difficile. Quel est le risque réel, au niveau du nourrisson, à poursuivre un traitement au-delà de 2, 3 4 ou 6 semaines ?

Jean-Pierre Hugot. - C'est une question de rapport bénéfice/risque. Le risque des IPP est quand même très modeste. Les complications des IPP sont beaucoup potentielles. On a parlé de la gastrinémie. On a parlé aussi beaucoup du risque de modification de la flore intestinale, de réduire la barrière anti-infectieuse de l'acidité gastrique, mais cela reste relativement modeste et il n'y a pas d'alerte grave sur le risque d'infection digestive à cet âge-là. J'ai vu des gynécomasties, mais qui sont régressives à l'arrêt du traitement.

Il y a aussi un risque d'augmentation des transaminases. Est-ce qu'il y a vraiment des hépatites sévères ? J'imagine qu'il doit y en avoir, mais ce ne sont quand même pas des choses courantes. Je dirais que ce sont quand même des médicaments bien tolérés et c'est aussi un peu pour cela que les gastropédiatres s'autorisent à dire, dans leurs sociétés savantes ou lors des cours, que des traitements d'épreuve peuvent se discuter.

Le terme de traitement d'épreuve est un peu discutable, dans l'absolu. C'est un truc un peu mou. Dire qu'il faut faire un traitement pour montrer qu'il y a la maladie que l'on va traiter, c'est un concept qui n'est pas forcément évident, surtout chez un bébé qui évolue beaucoup, avec des symptômes qui vont bouger. Intellectuellement c'est facile à dire, mais ce n'est pas si facile à prouver.

Le reflux lui-même va petit à petit s'arrêter. Quand l'enfant a un bénéfice net, même si « net » est toujours difficile à définir, en supposant que ce soit un bénéfice net du symptôme pour lequel il vient, c'est-à-dire de la maladie associée au reflux, dans ces situations on prolonge quand même le traitement pendant un mois renouvelable deux ou trois fois. Dans ces situations, on revoit l'enfant à deux ou trois mois sous traitement, et on va essayer d'interrompre le traitement et de voir ce que cela fait.

Si les symptômes reviennent, on va reprendre le traitement. Si les symptômes ne reviennent pas, on va arrêter définitivement le traitement. Ce sont les usages que nous avons classiquement pour faire cela. Après, si c'est une œsophagite, en général au bout de 8 semaines les choses sont traitées si la cause éventuelle a été aussi traitée, une hernie hiatale ou que sais-je, donc en général le traitement va s'arrêter et on va éventuellement faire une fibroscopie de contrôle derrière. Si c'est un asthme, c'est plus difficile. Si c'est une laryngite, cela va dépendre si c'est l'hiver ou l'été. Si c'est un malaise du nourrisson, on aura plus de mal et cela dépendra un peu de l'inquiétude de la famille.

Tout cela va devenir de l'art médical à un moment donné. On va avoir du mal à mettre, pour chaque indication, une recommandation. Je dirais que c'est de l'ordre de deux à trois mois quand le traitement marche, avec des attitudes particulières. Un polyhandicapé aura probablement un traitement sur plusieurs années. Aujourd'hui, dans l'atrésie de l'œsophage, on propose pour au moins un an un traitement par IPP systématique depuis la naissance pour éviter les sténoses secondaires à la chirurgie. Chaque situation va être difficile, surtout avec des études très, très médiocres.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien. Je vois qu'il n'y a plus de questions et je crois que vous nous avez bien éclairés. Nous allons vous remercier et continuer de discuter.

Jean-Pierre Hugot.- Si je peux me permettre de finir quand même, cela correspond à un réel besoin. Aujourd'hui, nous utilisons hors AMM des produits. En pratique, nous utilisons l'INEXIUM en granulés, puisque c'est un produit que l'on peut diluer dans l'eau et donc donner facilement aux bébés, mais c'est vrai qu'il est préférable pour nous d'avoir un produit avec l'AMM et avec une galénique qui est vraiment adaptée. Je dis juste que dans ma pratique courante, je revendique quand même si c'est possible d'avoir des médicaments qui me sont utiles, même si j'admets que les niveaux de preuve sont modestes.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous avons bien entendu votre conclusion. Merci à vous et bonne fin de soirée.

(Jean-Pierre Hugot quitte la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Je crois que les choses sont assez claires. Chez l'enfant et l'adulte au-delà de 1 an, nous alignons. En dessous de l'âge de 1 an, nous avons bien entendu qu'il y avait une indication qui était nuancée dans les reflux pathologiques, qui reposait sur un faible niveau de preuve, mais qu'il y avait un besoin.

Par conséquent, à l'égard de l'usage de ce médicament dans ce contexte, nous avons envisagé un SMR modéré ou important et une ASMR V dans l'indication du RGO pathologique, mais un SMR insuffisant en miroir. Je ne sais pas si Hugues, Patrick ou nos amis pédiatres veulent réagir.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Nous sommes bien d'accord.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je crois que c'est raisonnable. Il y a vraiment deux situations. Il y a le reflux physiologique, qui embête les parents, et le reflux pathologique sur les atrésies de l'œsophage opérées, sur les encéphalopathes, et ainsi de suite, où il y a vraiment besoin même si les preuves sont extrêmement ténues.

Michel Clanet, Vice-Président.- J'ai entendu également qu'il y avait à la fois un flou et un consensus sur la définition du reflux pathologique et que les trois circonstances qu'il nous a précisées étaient admises par consensus non seulement national, mais également international. Si vous n'avez pas d'autres commentaires, je pense que nous pouvons partir là-dessus. C'est-à-dire que chez l'adulte, nous votons l'alignement. Chez l'enfant de moins de 1 an, il y a un SMR modéré ou important, à vous de voir, avec une ASMR de niveau V dans le reflux pathologique, et un SMR insuffisant dans les autres circonstances.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Si on parle de reflux pathologique, à moins de 1 an, le SMR est important. Il n'est pas modéré, il est important. Que l'ASMR soit de niveau V, absolument, c'est mon sentiment. Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je suis en ligne avec toi.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Même s'il n'y a pas de data avec un bon niveau de preuve dans cette pathologie à cet âge, il y a quand même des bases physiopathologiques et

pharmacologiques qui sont absolument claires pour la présomption d'efficacité dans les situations pathologiques. Je crois que le vrai risque est que la moitié des nourrissons en France vont l'avoir pendant sans doute plusieurs mois, puisqu'il y a toujours le risque de cet effet rebond dont on n'est pas sûr qu'il existe, mais qui existe très probablement et qui fait que l'on va avoir probablement du mal à sevrer les gamins qui seront mis sous ce traitement. Il y a donc un warning, mais je ne sais pas bien comment nous pouvons l'encadrer.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je ne pense pas que ce soit sur le niveau de SMR que nous l'encadrerons mieux ou moins bien.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Non. Par contre, il faudrait peut-être faire allusion aux recommandations ESPGHAN et NASPGHAN, qui sont les sociétés savantes nord-américaines et européennes de gastroentérologie et des pathologies de la nutrition, qui quelque part sont assez bien définies, même si effectivement la littérature citée n'est pas toujours convaincante. D'un autre côté, les choses sont bien bornées, justement, entre le reflux physiologique, le reflux pathologique, sur les différents médicaments possibles et sur le fait qu'un traitement d'épreuve n'est pas un traitement à vie.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien. Nous votons sur ces éléments. Jean-Pierre ?

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Je suis juste un peu inquiet parce que je crois qu'il y a une publication récente d'une équipe française, sur la base du SNDS, qui montre qu'en pédiatrie il y a une surprescription de corticoïdes. Ça n'a rien à voir avec l'indication chez le nourrisson, mais c'est trois fois la prescription américaine et six fois la prescription norvégienne.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- De corticoïdes ou d'IPP ?

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est la prescription de corticoïdes, mais j'y viens. Je crois que le problème que nous avons est qu'il faut ce médicament, mais comment peut-on gérer le risque de surprescription ? C'est pour cela que je mets sur la table la surprescription de corticoïdes, qui est vraiment très importante au niveau international et à mon avis, chez l'adulte, sauf si je me trompe, les IPP y sont quasiment systématiquement associés ou presque. Comment peut-on gérer ce facteur, peut-être pas sur le nourrisson mais plutôt chez le jeune enfant ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais juste apporter quelques éléments en complément de tout ce qui a été dit. D'abord, vous avez noté que c'est un produit qui a l'AMM depuis 1988, donc c'est de l'oméprazole et non pas un IPP nouveau. Par ailleurs, l'AMM a été obtenue dans le cadre d'une procédure décentralisée. C'est un médicament hybride, avec un traitement de référence qui était LOSEC, qui n'est plus disponible en France, et nous n'avons aucune étude de bioéquivalence par rapport aux autres oméprazoles.

Par ailleurs, je voulais vous relire ce que vous aviez validé à l'époque lorsque nous avons fait la réévaluation, en sachant que nous n'avons pas vraiment beaucoup de données nouvelles. C'était juste pour remettre cela en perspective. Nous avons évoqué justement l'utilisation chez l'enfant et le très jeune enfant. Nous nous étions arrêtés à 1 an, puisqu'à l'époque, aucun médicament de la classe des IPP n'avait l'AMM. Nous avons indiqué, d'une part que les

données d'efficacité et de tolérance sont peu nombreuses et de faible qualité méthodologique. Le chef de projet l'a rappelé.

Ensuite, pour ce qui est de la place dans la stratégie thérapeutique, nous avons distingué d'une part les ulcères duodénaux et les infections à *Helicobacter pylori*, sur lesquels je passe, et d'autre part le traitement symptomatique du RGO. Là, ce qui avait été validé, c'était que leur prescription chez le nourrisson à partir de 1 an et du jeune enfant n'était utile que si le RGO était compliqué et notamment associé à une œsophagite. En cas de RGO physiologique avec régurgitation, les IPP n'ont pas d'efficacité démontrée. En cas de vomissements récurrents, la recherche d'une étiologie est nécessaire.

Enfin, nous avons précisé aussi que les IPP, que ce soit chez les très jeunes enfants ou non, n'étaient pas recommandés pour le soulagement des manifestations extradiigestives isolées pouvant être liées à un RGO, comme les symptômes ORL, la toux chronique, l'asthme ou les 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.

Je rappelle simplement cela, puisque c'est un avis assez récent. Dans le dossier que nous évaluons ici, l'expert l'a bien expliqué, nous n'avons finalement pas de preuve pour documenter un effet sur les complications ou sur l'asthme ou d'autres manifestations extradiigestives, sauf encore une fois s'il y a une documentation. À mon avis, c'est une difficulté dans l'avis que vous devez rendre.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous avons quand même entendu ce qu'il nous a dit et la définition claire entre 0 et 1 an de ce qu'il considérait comme le reflux pathologique, avec cette possibilité de faire des épreuves thérapeutiques en sachant qu'il y en aura probablement beaucoup qui seront faites de manière excessive. Entre 0 et 1 an, ce n'est peut-être pas tout à fait la même chose qu'au-delà de 1 an, me semble-t-il, d'après ce que nous avons entendu. En tout cas, je crois qu'aujourd'hui c'est essentiellement ce sur quoi nous étions centrés. Je pense qu'au-delà de 1 an, nous alignons sur les autres, donc l'approche est la même.

Nous votons là-dessus, s'il vous plaît.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous allons voter, dans l'ordre :

- l'alignement chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 1 an, donc « oui » ou « non » ;
- puis chez l'enfant de moins de 1 an, mais dans le RGO pathologique, le SMR et l'ASMR ;
- enfin, chez l'enfant de moins de 1 an dans le reste de l'indication, à savoir le RGO physiologique et les brûlures d'estomac associées à un RGO, pour laquelle nous vous proposons de voter entre un SMR suffisant ou insuffisant.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Les brûlures d'estomac avant 1 an, c'est quelque chose que je ne connais pas.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est l'indication.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est insuffisant en miroir, c'est tout. Je crois que cela suffit.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Cela revient au même, de toute façon, puisque c'est le libellé de l'AMM.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 19 votants. Nous avons 19 voix pour un alignement chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an. Ensuite, chez l'enfant de moins de 1 an dans le RSC pathologique, nous avons 19 voix pour un SMR important, 19 voix pour une ASMR V. Enfin, chez l'enfant de moins de 1 an, nous avons 19 voix pour un SMR insuffisant en miroir.

Michel Clanet, Vice-Président.- Pour répondre à Clémence, il n'y avait pas de dossier revendiqué. Effectivement, je ne crois pas qu'il y ait de dossier après, donc nous avons fini, me semble-t-il. Adoptons-nous ce dossier sur table ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je pense que nous avons un peu de travail de rédaction sur la stratégie thérapeutique quand même.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous n'adoptons pas sur table. Nous adopterons la prochaine fois.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire