

Cette version online contient toutes les mises à jour disponibles au sujet de la prise en charge des troubles gastriques, suivies par la Fiche de transparence de juin 2010.

Troubles gastriques

Date des recherches jusqu'au 15 mars 2015

Diagnostic et épidémiologie

Le diagnostic de la gastrite négative pour *H. pylori* se pose en l'absence de *H. pylori*. Les observations d'une banque de données pathologique (895.323 patients ayant bénéficié d'une endoscopie) ont permis de constater qu'une gastrite négative pour *H. pylori* n'est pas une infection par *H. pylori* 'ratée'. La prévalence d'une gastrite négative pour *H. pylori* ne correspond pas aux pourcentages cliniques et épidémiologiques (sexe, âge, distribution géographique) de l'infection dans la population. Ce qui serait le cas s'il s'agissait effectivement d'erreurs de diagnostic. L'étude conclut que la gastrite négative pour *H. pylori* doit avoir une origine différente^{1,2}.

Une synthèse méthodique a montré une réduction significative des cancers gastriques après traitement d'éradication (NST, nombre de sujets à traiter ou NNT, number needed to treat, dépendant de la prévalence régionale). Le rapport bénéfice/risque du dépistage de l'infection par *H. pylori* chez des patients en bonne santé s'avère positif dans les régions à haute prévalence de cancer gastrique (pas en Belgique)³.

Traitement non médicamenteux

Une *Revue Cochrane* (N = 7, n = 542) n'a pas trouvé d'arguments pour l'efficacité de **l'acupuncture** (versus cisapride, dompéridone, itopride, simulacre d'acupuncture) dans le traitement des dyspepsies fonctionnelles ; la qualité des études était faible⁴.

Traitement médicamenteux

Comme nous l'avons déjà signalé dans les Folia, l'EMA (*European Medicines Agency*) a clôturé l'évaluation du rapport bénéfices/risques de médicaments contenant de la **dompéridone**^{5,6}. La dompéridone n'a une place que dans les indications recommandées, notamment le traitement des symptômes de nausées et de vomissements. Des ballonnements, des brûlures, des régurgitations acides ou du contenu gastrique ne sont pas des indications. Le prescripteur doit en outre tenir compte du risque cardiaque (patients à risque d'arythmies, d'insuffisance cardiaque ou de troubles électrolytiques, interactions médicamenteuses possédant des effets cardiaques similaires).

Une *Revue Cochrane* fait rapport sur le traitement pharmacologique du reflux gastro-œsophagien **chez l'enfant**⁷. Chez des enfants âgés de 1 à 18 ans, les inhibiteurs de la pompe à protons et les antihistaminiques H₂ (N = 8, n = 474)

améliorent les symptômes, mais la qualité des preuves est faible. Les prokinétiques (dompéridone, N = 1, n = 17) n'amélioreraient pas les symptômes (qualité de preuve très faible). L'exécution d'une méta-analyse n'était pas possible en raison du nombre trop réduit de patients. Il n'est dès lors pas possible de déterminer le médicament le plus efficace chez l'enfant.

Traitement d'éradication

Les directives révisées de la NHG et de NICE recommandent un traitement d'éradication classique (IPP, amoxicilline ou métronidazole ou clarithromycine pendant 7 jours) comme traitement de première ligne. Si *H. pylori* est encore présent, on recommande de recommencer le même traitement d'éradication, mais avec un autre produit que celui utilisé en première instance. Il apparaît que des trithérapies avec le métronidazole et la clarithromycine sont aussi efficaces que les cures basées sur l'amoxicilline et la clarithromycine (OR 1,00 ; IC95% : 0,83 à 1,22)⁸.

Un contrôle de la présence d'*H. pylori* quatre semaines après l'arrêt de la cure d'antibiotiques est recommandé, ainsi qu'une période de deux semaines de wash-out de l'IPP, parce que les antibiotiques et les IPP peuvent réduire la densité bactérienne et ainsi influencer les résultats des tests⁸⁻¹⁰.

Selon NICE, une tétrathérapie au citrate de bismuth et de potassium, actuellement disponible sur le marché belge sous la forme d'un traitement combiné au métronidazole et à la tétracycline, peut être appliquée pour des patients allergiques à la pénicilline qui ont déjà reçu un traitement à l'aide de quinolones⁹.

Diverses études ont évalué plusieurs régimes médicamenteux pour apporter une solution à la résistance croissante à la clarithromycine. L'efficacité de la trithérapie classique (IPP avec amoxicilline 1 g et clarithromycine 500 mg pendant 7 jours) diminue en cas de résistance à la clarithromycine chez plus de 15 à 20% des patients. La bithérapie à forte dose^a (amoxicilline 750 mg 4 fois par jour plus le rabéprazole pendant 2 semaines), la trithérapie classique pendant deux semaines avec une double dose d'IPP^b ou une tétrathérapie (trithérapie classique avec métronidazole 500 mg, 2 fois par jour et double dose d'IPP pendant 2 semaines^b ou citrate de bismuth 140 mg, métronidazole 125 mg, tétracycline 125 mg et oméprazole 20 mg pendant 10 jours) conduisent à un taux d'éradication plus élevé, éventuellement après échec d'une trithérapie classique¹¹⁻¹⁶. Les études sont à interpréter avec la prudence qui s'impose en raison des différences régionales en résistances. En outre, la plupart des études concernent des populations où l'éradication classique a échoué.

Le choix du traitement d'éradication dépend de la résistance locale^{11, 13, 15}. Une Revue Cochrane^c conclut que le choix des antibiotiques et la durée du traitement dépendent du degré régional de résistance¹⁷. Les taux de résistance mesurés en Belgique n'imposent pas de modification du traitement d'éradication de premier choix.

- a) Une étude taiwanaise a constaté des différences en taux d'éradication chez 450 patients : une bithérapie à haute dose (amoxicilline 750 mg 4 fois par jour et

rabéprazole 20 mg pendant 2 semaines) permettait d'obtenir un taux d'éradication de 95,3% après un premier traitement. Ceci par comparaison à un traitement séquentiel (85,3%) et la trithérapie standard (80,7%). La bithérapie à haute dose (89,3%) donne également un taux d'éradication plus élevé chez des patients traités plusieurs fois par rapport au traitement séquentiel (51,8%), mais n'était pas significativement différente de la trithérapie (76,6%)¹². La résistance à la clarithromycine et au métronidazole à Taiwan expliquerait les meilleurs résultats de la bithérapie à forte dose¹².

- b) Une étude espagnole a vérifié chez 777 patients l'efficacité d'une trithérapie classique avec un traitement de 2 semaines et une double dose d'IPP et une tétrathérapie avec addition de métronidazole (500 mg 2 x par jour). Dans une analyse ITT, le taux d'éradication était supérieur avec le traitement quadruple (90,4%). Avec, il est vrai, plus d'effets indésirables légers par rapport à une trithérapie adaptée pendant 2 semaines (81,3%) pour le traitement quadruple¹⁴.
- c) Une *Review Cochrane* compare la durée du traitement d'éradication en fonction du taux d'éradication. En cas de trithérapie (IPP + deux antibiotiques différents, N = 59), le taux d'éradication était plus élevé après 10 jours et 2 semaines de traitement (72,9% versus 81,9% ; RR pour la persistance de *H. pylori* = 0,66 ; IC95% : 0,60 à 0,74) par comparaison à 7 jours ou 10 jours sans conséquences importantes sur les effets indésirables (15,5% après 7 jours versus 19,4% après 2 semaines). Pour d'autres régimes d'éradication, les preuves étaient insuffisantes pour effectuer une méta-analyse selon la durée du traitement d'éradication.

Références

1. Genta RM, Sonnenberg A. Helicobacter-negative gastritis: a distinct entity unrelated to *H. pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2014, Nov 6. DOI: 10.1111/apt.13007.
2. Bjorkman DJ. Is Helicobacter-Negative Gastritis a distinct clinical entity? *NEJM Journal Watch* 2014, December 5. Comment on: Genta RM, Sonnenberg A. Helicobacter-negative gastritis: a distinct entity unrelated to *H. pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2014, Nov 6. DOI: 10.1111/apt.13007. .
3. Ford AC, Moayyedi P. Whom should we "test and treat" for Helicobacter pylori? *BMJ* 2014;348:g3320. DOI: 10.1136/bmj.g3320.
4. Lan L, Zeng F, Liu GJ, et al. Acupuncture for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD008487. DOI: 10.1002/14651858.CD008487.pub2.
5. Domperidon: stand van zaken van de herziening van de batenrisicoverhouding op Europees niveau. FAGG 2014.
6. Domperidon – vervolg van de herzieningsprocedure van de batenrisicoverhouding op Europees niveau. FAGG 2014.
7. Tighe M, Afzal NA, Bevan A, et al. Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD008550. DOI: 10.1002/14651858.CD008550.pub2.
8. NHG-Standaard maagklachten (derde herziening). NHG 2014.
9. Dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease. NICE clinical guideline 184. NICE September 2014.

10. New dyspepsia and GORD guidelines from NICE. DTB;52:124.
11. Bjorkman DJ. High-Dose dual therapy for *Helicobacter pylori* infection. J Watch 2015, February 25. Comment on: Yang JC, Lin CJ, Wang HL, et al. High-dose Dual Therapy Is Superior to Standard First-line or Rescue Therapy for *Helicobacter pylori* Infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2014, Nov 14.
12. Yang JC, Lin CJ, Wang HL, et al. High-dose Dual Therapy Is Superior to Standard First-line or Rescue Therapy for *Helicobacter pylori* Infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2014, Nov 14. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.10.036.
13. Bjorkman DJ. Empiric quadruple therapy for H. Pylori eradication. J Watch 2015;February 2. Comment on: Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2015;41:581-9. DOI: 10.1111/apt.13069.
14. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2015;41:581-9. DOI: 10.1111/apt.13069.
15. Bjorkman DJ. Bismuth-based quadruple rescue therapy for H. Pylori infection. NEJM Journal Watch 2014, June 24. Comment on: Delchier JC, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther 2014;40:171-7, Jul. DOI: 10.1111/apt.12808. .
16. Delchier JC, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther 2014;40:171-7. DOI: 10.1111/apt.12808.
17. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication (Review). Cochrane Database Syst Rev 2013:CD008337. DOI: DOI: 10.1002/14651858.CD008337.pub2.

Troubles gastriques

Date de publication jusqu'au 1^{er} mars 2014

Nouvelles preuves concernant le traitement médicamenteux

Une mise à jour a été publiée concernant la *Cochrane Review* sur le traitement médicamenteux des symptômes de reflux et de reflux négatif à l'endoscopie. Les auteurs ont trouvé quelques études supplémentaires avec des IPP, mais les conclusions n'ont pas changé¹: les IPP réduisent de 30 à 40 % le pyrosis et autres symptômes.

- a. La mise à jour de la *Cochrane Review* incluait des études supplémentaires, contrôlées par placebo, sur les IPP, ce qui donne un total de 10 études portant sur 3.710 patients. Le risque relatif était de 0,71 (IC à 95 % 0,65 à 0,78) pour la présence de pyrosis, en comparaison avec le placebo. Six RCT ont rapporté le critère d'évaluation « amélioration générale des symptômes » (RR pour l'absence d'amélioration = 0,62 (IC à 95 % 0,55 à 0,69).

Dans la Fiche de transparence, on mentionnait qu'il existait des preuves limitées en faveur de l'efficacité de l'amitriptyline en cas de dyspepsie fonctionnelle et que les ISRS n'ont pas été étudiés. Un article de synthèse cite quelques études portant sur des ISRS, dont il ressort que ceux-ci ne soulagent pas les symptômes de la dyspepsie fonctionnelle. Parmi les antidépresseurs tricycliques, l'amitriptyline aussi bien que l'imipramine se sont avérées efficaces. Si l'on envisage un antidépresseur, il convient donc de privilégier l'amitriptyline ou l'imipramine^{a, 2}.

- a. Un article de synthèse du BMJ citait trois nouvelles RCT:
 - Dans une étude chinoise, une faible dose d'imipramine était associée à un meilleur effet que le placebo (taux de réponses : 64 % contre 44 %).
 - Dans une autre étude chinoise, la sertraline ne s'avérait pas supérieure au placebo (dans les deux groupes, les symptômes avaient complètement disparu chez 28 %).
 - Dans une étude contrôlée par placebo, seule l'amitriptyline était associée à un effet, contrairement à l'escitalopram.

Le traitement a été plus souvent interrompu en raison d'effets indésirables dans le groupe ayant pris un antidépresseur que dans le groupe placebo.

Depuis le 30 novembre 2013, toutes les spécialités contenant de la dompéridone sont soumises à prescription, suite à une recommandation de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé³. Dans une précédente mise à jour de la Fiche de transparence, on signalait déjà le risque de troubles du rythme cardiaque lié à l'usage de dompéridone. Pour plus de détails, voir les Folia de juin 2013⁴.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a évalué les médicaments contenant du métoclopramide⁵. Le métoclopramide est non seulement associé à un risque d'effets indésirables neurologiques et cardiaques graves, mais par ailleurs, son efficacité dans les troubles gastriques n'est pas suffisamment étayée. L'EMA recommande de limiter la durée du traitement à 5 jours maximum, et de ne pas dépasser la dose maximale de 10 mg trois fois par jour chez l'adulte. La prudence est

de mise chez les personnes à risque accru d'effets indésirables cardio-vasculaires. La place du métoclopramide dans le traitement de la dyspepsie devient donc encore plus limitée.

Nouvelles preuves concernant la thérapie d'éradication

On sait que la prévalence de *H. pylori* est plus élevée dans les pays dont le niveau de développement socio-économique est plus bas. D'après une revue de la littérature, c'est également le cas en ce qui concerne les récurrences d'une infection après éradication de *H. pylori*⁶.

En ce qui concerne la durée optimale de la thérapie d'éradication, les avis sont partagés. Dans la Fiche de transparence, on mentionnait une méta-analyse ayant observé un bénéfice limité avec une durée de traitement prolongée pour la triple thérapie (10 ou 14 jours, en comparaison avec 7 jours). Une nouvelle *Cochrane Review* a confirmé ces résultats, un traitement de 14 jours ayant donné de meilleurs résultats qu'un traitement de 7 jours (45 études, 81,9 % contre 72,9 %), aussi bien en ce qui concerne l'association « IPP + clarithromycine + amoxicilline » que l'association « IPP + amoxicilline + nitro-imidazole ». La thérapie de 14 jours n'était pas associée à un plus grand taux d'abandon en raison d'effets indésirables. Avec l'association « IPP + clarithromycine + nitro-imidazole », on n'a pas observé une amélioration au niveau du degré d'éradication en prolongeant la durée du traitement. Il n'y avait que peu d'études sur d'autres régimes de traitement que la triple thérapie : ce n'est qu'avec la thérapie quadruple à base de bismuth, que le traitement de 14 jours aboutissait à un degré d'éradication plus élevé que le traitement de 7 jours⁷. L'extrapolation de ces résultats à notre pays doit se faire avec la prudence requise.

Les études dans lesquelles la thérapie séquentielle (association d'un IPP avec de l'amoxicilline durant les cinq premiers jours, suivi par cinq jours de triple thérapie avec un IPP, de la clarithromycine et du nitro-imidazole) se révélait supérieure à la triple thérapie classique dans l'éradication de *H. pylori*, ont principalement été menées en Italie, où il existe un problème de résistance contre la clarithromycine. Une nouvelle méta-analyse dans le *BMJ* inclut également un grand nombre d'études menées dans d'autres pays, mais aucune étude nord-européenne. L'extrapolation des résultats à notre pays doit donc se faire avec la prudence requise. La thérapie séquentielle pendant 10 jours s'avère meilleure que la triple thérapie pendant 7 à 10 jours, mais ne s'avère pas supérieure à la triple thérapie de 14 jours^{a, 8}. Le degré d'éradication avec la thérapie séquentielle est d'environ 84 % dans cette méta-analyse, ce qui est inférieur aux pourcentages publiés précédemment s'élevant à 91 jusqu'à 94 % avec cette thérapie⁸. Chez les patients porteurs de germes résistant à la clarithromycine, le degré d'éradication est d'environ 73 %. Par conséquent, la triple thérapie, comme mentionné dans le Répertoire Commenté des Médicaments, reste le premier choix.

- a. La méta-analyse incluait 46 RCT portant au total sur 13.532 patients. Outre des patients italiens, des patients d'autres pays du sud de l'Europe, d'Asie et d'Amérique du Sud étaient également inclus dans l'analyse. La thérapie séquentielle était associée à un degré d'éradication de 84,3 % en général (IC à 95 % 82,1 à 86,4 %). La thérapie séquentielle était supérieure à 7 jours de triple thérapie (22 études; RR = 1,21; IC à 95 % 1,17 à 1,25; NNT = 6) et à 10 jours de triple thérapie (14 études; RR = 1,11; IC

à 95 % 1,04 à 1,19; NNT = 10), mais pas supérieure à 14 jours de triple thérapie (N = 7, RR = 1,00; IC à 95 % 0,94 à 1,06) ni à la thérapie par bismuth (5 études, RR = 1,01; IC à 95 % 0,95 à 1,06). Chez les patients porteurs de germes résistant à la clarithromycine, le degré d'éradication était de 72,8% avec la thérapie séquentielle (IC à 95 % 61,6 à 82,8 %).

Des études randomisées ayant comparé différents régimes de traitement quadruples pour l'éradication de *H. pylori*, n'ont pas observé de différences au niveau du degré d'éradication^{a, 9, 10}. Le choix d'un régime particulier dépendra de la résistance locale et de l'arsenal antibiotique⁹.

- a. La première RCT incluait 343 patients atteints de *H. pylori* n'ayant encore jamais été traités pour cette indication. Les patients dans l'étude provenaient de régions d'Espagne et d'Italie touchées par un taux de résistance élevé. Un régime de traitement quadruple consistant en l'administration concomitante d'oméprazole 40 mg, d'amoxicilline 1g, de clarithromycine 500 mg et de nitro-imidazole 500 mg, 2 fois par jour, a été comparé avec un régime séquentiel comprenant les mêmes produits, auquel on a rajouté de la clarithromycine et du nitro-imidazole pendant les 7 premiers jours seulement. Le degré d'éradication était respectivement de 90 % et de 91,7 % selon une analyse en intention de traiter.

La deuxième RCT a comparé 4 différents régimes de traitement à base de bismuth chez 424 patients chinois atteints de *H. pylori* résistant au métronidazole, chez lesquels la triple thérapie avait échoué. Les patients avaient reçu un traitement de 2 semaines comprenant du lansoprazole 30 mg et du bismuth 220 mg, 2 fois par jour, avec en outre l'une des associations suivantes:

- 500 mg de tétracycline + 400 mg de métronidazole, 4 x par jour
- 500 mg de tétracycline 4 x par jour + 100 mg de furazolidone 3 x par jour
- 1 g d'amoxicilline 3 x par jour + 500 mg de tétracycline 4 x par jour
- 1 g d'amoxicilline + 100 mg de furazolidone, 3 x par jour

Les pourcentages de réussite étaient respectivement de 87,9 %, 91,7 %, 83,8 % et 95,2 % d'après une analyse en intention de traiter.

Nouvelles preuves concernant les effets indésirables

Dans des mises à jour précédentes de la Fiche de transparence, on mentionnait que les IPP pourraient être susceptibles d'augmenter le risque de fractures. Une nouvelle étude de cohorte prospective n'a pas observé de lien entre un usage prolongé d'IPP et une baisse de la densité osseuse, un critère d'évaluation intermédiaire pour le risque de fracture. L'étude présentait toutefois de sérieuses limites en ce qui concerne la quantification de l'usage d'IPP¹¹.

Références

1. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD002095. DOI: 10.1002/14651858.CD002095.pub5.
2. Ford AC, Moayyedi P. Dyspepsia. BMJ 2013;347:f5059. DOI: 10.1136/bmj.f5059.
3. Informatie BCvF. Alle specialiteiten op basis van domperidon op medisch voorschrift vanaf 30 november 2013. BCFI 2013.
4. Pharmacothérapeutique CBdl. Dompéridone et troubles du rythme cardiaque. CBIP 2013.

5. Informatie BCvF. Het Europees Geneesmiddelenbureau beperkt het gebruik van metoclopramide. BCFI 2013.
6. Bjorkman DJ. Helicobacter pylori Infection Recurrence Varies by a Country's Socioeconomic Status. NEJM Journal Watch 2013, May 3. Comment on: Yan T-L et al. National rates of Helicobacter pylori recurrence are significantly and inversely correlated with human development index. Aliment Pharmacol Ther 2013 May; 37:963. (<http://dx.doi.org/10.1111/apt.12293>), DOI: 10.1111/apt.12293.
7. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, et al. Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication (Review). The Cochrane Collaboration 2013:Art. No.: CD008337. DOI: 10.1002/14651858.CD008337.pub2.
8. Gatta L, Vakil N, Vaira D, et al. Global eradication rates for Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. BMJ 2013;347:f4587. DOI: 10.1136/bmj.f4587.
9. Bjorkman DJ. Comparing Nonbismuth Quadruple Regimens for Helicobacter Pylori Eradication NEJM Journal Watch 2013, July 30. Comment on: Molina-Infante J et al. Optimized nonbismuth quadruple therapies cure most patients with Helicobacter pylori infection in populations with high rates of antibiotic resistance. Gastroenterology 2013 Jul; 145:121. (<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.03.050>), DOI: 10.1053/j.gastro.2013.03.050.
10. Bjorkman DJ. Bismuth-Based Therapies for Helicobacter pylori After Initial Failure NEJM Journal Watch 2013, July 8. Comment on: Liang X et al. Efficacy of bismuth-based quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant Helicobacter pylori infections in a prospective study. Clin Gastroenterol Hepatol 2013 Jul; 11:802. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.01.008>), DOI: 10.1016/j.cgh.2013.01.008.
11. Madanick RD. Proton pump inhibitors do not induce change in bone mineral density in a long-term observational study. Evid Based Med 2013;18:192-3, Oct. Comment on: Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, et al. the CaMos Research Group. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). Am J Gastroenterol 2012;107:1361-9., DOI: 10.1136/eb-2012-101107.

Prise en charge des troubles gastriques

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2013

Nouvelles données concernant la thérapie d'éradication

Une RCT ouverte menée à Taiwan constate un degré d'éradication significativement plus élevé après 14 jours de thérapie d'éradication séquentielle (d'abord 30 mg de lansoprazole + 1 g d'amoxicilline, puis 30 mg de lansoprazole + 500 mg de clarithromycine + 500 mg de métronidazole) qu'après 14 jours de triple thérapie (90,7 contre 82,3 %, $p = 0,003$), mais pas après 10 jours de thérapie séquentielle (87 % contre 82,3 % avec la triple thérapie, non significatif du point de vue statistique)¹.

Dans un article de synthèse concernant l'efficacité et les effets indésirables de la thérapie quadruple, on conclut que celle-ci est au moins aussi efficace que la triple thérapie, mais que les effets indésirables du bismuth ne sont pas encore suffisamment documentés pour pouvoir privilégier la thérapie quadruple comme thérapie standard².

Dans une étude observationnelle chez des patients dont la triple thérapie avait échoué, on a choisi le schéma quadruple le plus adéquat à partir d'une détermination de la sensibilité de *H. pylori*, ce qui a abouti à un degré d'éradication élevé (> 90 %). Le coût plus élevé et la disponibilité limitée des tests de sensibilité et de la thérapie quadruple entravent la généralisation de ces résultats³.

Une analyse de données européennes a révélé de grandes différences régionales en ce qui concerne le profil de résistance de *H. pylori*. Les résultats soulignent l'importance d'une surveillance régionale de la résistance aux antibiotiques, afin de pouvoir choisir la thérapie de manière optimale⁴.

Nouvelles données concernant les effets indésirables

Les études ayant évalué l'effet d'un usage prolongé d'**IPP** sur les muqueuses gastriques, n'ont pas observé de changements au niveau des muqueuses susceptibles d'indiquer un risque accru de cancer, malgré des taux accrus de gastrine sérique. La puissance statistique de ces études était toutefois insuffisante pour pouvoir détecter une faible augmentation du risque⁵.

Une directive américaine⁶ a trouvé 3 méta-analyses concernant l'interaction entre les IPP et le clopidogrel. Le risque cardio-vasculaire accru qui a été constaté après méta-analyse des études rétrospectives, n'est pas confirmé dans la méta-analyse des études randomisées. Une étude observationnelle menée au Royaume-Uni incluait 24.471 patients ayant pris du clopidogrel et de l'aspirine. Chez les consommateurs de clopidogrel utilisant de façon intermittente des IPP, on n'a pas pu démontrer d'interaction, pertinente du point de vue clinique, entre les IPP et le clopidogrel : l'incidence d'infarctus n'était pas plus grande pendant l'utilisation d'IPP⁷.

Deux méta-analyses d'études observationnelles constatent que l'usage d'IPP est associé à un plus grand risque de fractures, mais les études originales étaient très hétérogènes^a. Etant donné qu'il s'agit d'études observationnelles, il ne peut pas être exclu que le lien constaté puisse être imputé à d'autres facteurs que l'utilisation d'IPP. Une synthèse de la littérature du NHS a trouvé des preuves en faveur d'une interaction entre les IPP et les biphosphonates¹¹.

Dans une directive américaine, on aborde, outre la méta-analyse de Eom et al. qui avait déjà été discutée dans une mise à jour précédente de la Fiche de transparence, encore deux autres méta-analyses sur le risque de la pneumonie acquise en communauté (CAP) lié à l'usage d'IPP. Les deux méta-analyses ont constaté un risque accru de CAP en cas d'un usage d'IPP de courte durée, mais pas en cas d'usage prolongé⁶.

- a. Une méta-analyse abordée dans *Evidence Based Medicine* incluait 11 études (études cas-témoins ou de cohorte, principalement chez des personnes âgées). On a constaté que l'usage d'IPP était associé à un risque accru de fractures (fractures en général: 6 études, RC = 1,16, IC à 95 % 1,02 à 1,32 – fractures de la hanche: 10 études, RR = 1,30, IC à 95 % 1,19 à 1,43; fractures vertébrales: 3 études, RR = 1,56, IC à 95 % 1,31 à 1,85). Le risque accru a été constaté aussi bien en cas d'usage à court terme qu'en cas d'usage pendant au moins un an. Le risque n'est pas statistiquement significativement accru avec les antihistaminiques H₂ (fractures en général: 4 études, RR=0,99, IC à 95 % 0,85 à 1,15; fractures de la hanche: 8 études, RR = 1,12, IC à 95 % 0,97 à 1,30)^{8,9}.

Une directive américaine mentionne encore une deuxième méta-analyse, incluant 10 études. Le risque de fractures était plus élevé pour les consommateurs d'IPP que pour les anciens consommateurs d'IPP ou que pour les non-consommateurs (fractures de la hanche: 9 études, RC = 1,25, IC à 95 % 1,14 à 1,37; fractures vertébrales: 4 études, RC = 1,50, IC à 95 % 1,32 à 1,72), sauf en ce qui concerne les fractures de l'avant-bras et du poignet (3 études, RC = 1,09, IC à 95 % 0,95 à 1,24). Le risque accru a été constaté aussi bien à faibles doses qu'à doses élevées. Le rapport de cotes était statistiquement significatif en cas d'utilisation à court terme (6 études, RC = 1,24, IC à 95 % 1,19 à 1,28) mais pas en cas d'utilisation prolongée (7 études: RC = 1,30, IC à 95 % 0,98 à 1,70)^{6,10}.

Références

1. Bjorkman DJ. Sensitivity-based sequential therapy for *Helicobacter pylori*. *J Watch Gastroenterology* December 14, 2012. Comment on: Liou JM. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicenter, open-label, randomised trial. *Lancet* 2012 Nov 15; doi: 10.1016/S0140-6736(12)61579-7
2. Rédaction Prescrire. Bismuth + métronidazole + tétracycline. Pourquoi s'aventurer avec du bismuth? *Rev Prescrire* 2013;33:92-96
3. Bjorkman DJ. Quadruple salvage therapy for *helicobacter pylori* infection. *J Watch Gastroenterology*. November 16, 2012. Comment on: Tay CY et al. *Helicobacter pylori* eradication in Western Australia using novel quadruple therapy combinations. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:1076

4. Bjorkman DJ. How susceptible is *Helicobacter pylori* to antibiotics in Europe? JWatch Gastroenterology December 14, 2012. Comment on: Megraud F et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013;62:34
5. Bjorkman DJ. No evidence of cancer risk from long-term PPI therapy. Journal Watch Gastroenterology October 19, 2012. Comment on: Fiocca R et al. Gastric exocrine and endocrine cell morphology under prolonged acid inhibition therapy: results of a 5-year follow-up in the LOTUS-trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:959. - Brunner G 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
6. Katz PE, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308-28;doi:10.1038/ajg.2012.444; published online 19 February 2013
7. Douglas IJ, Evans SJ, D Hignorani AD, et al. Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors: comparison between cohort and within person study designs. *BMJ* 2012;345:e4388 doi:10.1136/bmj.e4388
8. Vestergaard P. Systematic review of observational studies finds increased risk of fracture among older adult taking a proton pump inhibitor. *Evid Based Med* 2012;17:39-40. Comment on: Yu, et al. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 2011;124:519-26
9. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, et al. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 2011;124:519-26d(oi:10.1016/j.amjmed2011.01.007)
10. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1209-18
11. NHS Medicines Q&As. Is there an interaction between bisphosphonates and proton pump inhibitors? UK Medicines Information pharmacists, 17th August 2012.<http://www.ukmi.nhs.uk/>

Prise en charge des troubles gastriques

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2012

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement d'éradication?

Schémas thérapeutiques d'éradication

Suite à l'augmentation de la résistance à la clarithromycine, on observe une diminution de l'efficacité de la triple thérapie dans l'éradication des infections à *H. pylori*. Dans une étude européenne, ouverte et randomisée, chez des patients atteints de dyspepsie (généralement sans antécédents d'ulcère gastrique) et dont le suivi durait 10 semaines, 10 jours de **thérapie quadruple** entraînaient une éradication chez 80% des patients, contre 55% avec la triple thérapie pendant 7 jours ^{a,1,5}. Il n'y avait pas d'informations concernant l'évolution des symptômes dyspeptiques. Le sous-citrate de bismuth n'est pas disponible en Belgique.

Un article de synthèse du *Drug and Therapeutics Bulletin* au sujet de la **thérapie séquentielle** a trouvé 5 méta-analyses^b. La thérapie séquentielle consistait en un traitement de 5 jours avec des IPP + amoxicilline, suivi de 5 jours de traitement avec le même IPP + clarithromycine et métronidazole ou tinidazole. La plupart des études ont été menées en Italie, où il existe un problème de résistance contre la clarithromycine. Toutes les méta-analyses concluaient que la thérapie séquentielle était associée à un taux d'éradication plus élevé que la triple thérapie. Même dans des études ouvertes randomisées plus récentes, la thérapie séquentielle s'avérait généralement supérieure. La thérapie séquentielle peut être envisagée chez les patients ne répondant pas à la triple thérapie standard.

Utilité du traitement d'éradication en cas de dyspepsie

D'après une étude randomisée menée en première ligne chez plus de 400 patients atteints de dyspepsie fonctionnelle, on a observé, 1 an après le traitement d'éradication, une diminution des symptômes d'au moins 50% chez 49% des patients, contre 36,5% de réponses avec le placebo (NNT=8; p=0,01). On n'a pas constaté de bénéfice en ce qui concerne la résolution totale des symptômes. La qualité de vie physique d'après le questionnaire SF-36 s'était davantage améliorée dans le groupe ayant bénéficié de l'éradication que dans le groupe-témoin (augmentation du score de 4,15 points, contre 2,2 points; p=0,02); il n'y avait pas de différences en ce qui concerne la qualité de vie mentale (augmentation du score de 1,3 points, contre 2,9 points; p=0,18)^c.

- a. L'étude sponsorisée par l'industrie a été menée auprès de 440 patients atteints de dyspepsie issus de différents pays européens (France, Allemagne, Irlande, Italie, Pologne, Espagne et Royaume-Uni). Une thérapie quadruple de 10 jours avec de l'oméprazole (2x20mg/j), en association avec une capsule comprenant 140 mg de sous-citrate de bismuth, 125 mg de métronidazole et 125 mg de tétracycline (4x/j), s'avérait plus efficace qu'une triple thérapie pendant 7 jours avec 20 mg d'oméprazole, 500 mg de clarithromycine et 500 mg d'amoxicilline (2x/j) (80% contre 55% de patients éradiqués). Le bénéfice était le plus grand chez les patients présentant une résistance thérapeutique à la clarithromycine. On n'a pas observé de différences entre les deux thérapies en ce qui concerne l'apparition d'effets indésirables^{4,5}. On rapportait le plus souvent des symptômes gastro-intestinaux (dyspepsie et diarrhée entre autres), qui apparaissaient plus fréquemment avec la triple thérapie qu'avec la thérapie quadruple (37% contre 30%, sans test statistique). Le taux d'abandon thérapeutique suite aux effets indésirables était comparable (<2%). Dans la triple thérapie, la dose quotidienne d'amoxicilline (2x500mg/j)

utilisée ne correspondait qu'à la moitié de la dose recommandée (2x1g/j). Par ailleurs, la durée des deux schémas d'éradication n'était pas comparable. Dans le sous-groupe de patients présentant une résistance thérapeutique, les pourcentages de réussite s'élevaient respectivement à 91% et à 8%⁶.

- b. Dans les 5 méta-analyses, le taux d'éradication obtenu avec la thérapie séquentielle variait de 91 à 94%, tandis qu'avec la triple thérapie, il variait de 76 à 80%. Deux RCT plus récentes ont également comparé la thérapie séquentielle avec la thérapie quadruple: dans la première RCT (n=213, 10 jours de traitement), on a observé un taux d'éradication plus élevé avec la thérapie séquentielle (89% contre 83% avec la thérapie quadruple); dans la deuxième RCT (n=232, 10 jours de traitement), les deux schémas étaient comparables (respectivement 92% et 93% d'éradication)².
- c. L'étude a été menée chez 404 patients atteints de dyspepsie fonctionnelle en première ligne. Le traitement d'éradication consistait en 10 jours de triple thérapie avec de l'oméprazole (2x20 mg/j), de l'amoxicilline (2x1g/j) et de la clarithromycine (2x500mg/j); le groupe-témoin recevait de l'oméprazole (2x20mg) et un placebo. Les patients ont été suivis pendant 1 an. Le critère d'évaluation primaire était le nombre de patients dont les symptômes dyspeptiques s'étaient améliorés d'au moins 50%. Le score des symptômes avait diminué de 10,5 points en moyenne après un an dans le groupe ayant bénéficié de l'éradication, contre 7,8 points dans le groupe-témoin (p=0,08). L'hypothèse selon laquelle l'éradication d'*H. pylori* pourrait être associée à un risque accru d'œsophagite, n'a pas été contrôlée. On n'a pas non plus évalué si l'usage d'IPP diminuait chez les patients ayant reçu un traitement d'éradication³.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant les effets indésirables?

Tout comme ce fut le cas l'année d'avant, les effets indésirables en cas d'usage prolongé d'IPP ont fait l'objet de nombreuses publications cette dernière année.

- Quelques publications récentes confirment les résultats d'études antérieures selon lesquels l'usage d'IPP est associé à un risque accru de fractures, en particulier de fractures de la hanche^{7,8}. Dans une étude de cohorte menée à grande échelle chez des femmes postménopausées, seul le sous-groupe qui fumait présentait un risque accru de fractures de la hanche⁷.
- Dans une synthèse méthodique, on a constaté un risque accru d'infections, en particulier d'infections à *Clostridium difficile*, *Salmonella* et *Campylobacter jejuni* en cas d'usage chronique d'IPP⁹. La FDA américaine a mis en garde contre le risque accru d'une infection à *C. difficile* en cas de prise d'IPP, et conseille aux patients d'avoir immédiatement recours à une assistance médicale en cas de symptômes persistants de diarrhée aqueuse, de douleurs abdominales et de fièvre¹⁰.
- Dans une étude cas-témoins rétrospective, le risque de pneumonie acquise en communauté (CAP) était plus élevé de 29% en cas d'usage actuel d'IPP, par rapport à un usage antérieur¹¹.
- Une étude randomisée de petite taille (n=165) a constaté que les patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal qui prenaient quotidiennement 20 mg d'ézoméprazole et 75 mg de clopidogrel avaient moins de chances de développer un ulcère endoscopique durant la période de suivi de 6 mois, que les patients ne recevant que du clopidogrel (1,2% contre 11,0%, p<0,009)¹². Il n'y avait pas d'informations sur l'apparition d'ulcères cliniques. On n'a pas observé de différences entre les groupes en ce qui concerne les critères d'évaluation cardio-vasculaires. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les médicaments étaient pris à différents moments de la journée (l'ézoméprazole le matin et le

clopidogrel le soir). Des études randomisées de grande taille sont nécessaires pour vérifier s'il existe une interaction, pertinente du point de vue clinique, entre les IPP et le clopidogrel.

- Deux études cas-témoins de grande taille ont constaté que l'usage de dompéridone était associé à un risque accru de mort subite ou d'arythmie ventriculaire grave^{a, 13}. Les auteurs de *La Revue Prescrire* en concluent qu'il vaut mieux éviter la dompéridone. Chez la plupart des patients, la dompéridone est utilisée de manière symptomatique, pour soulager des symptômes anodins. Dans l'attente de données complémentaires, il semble donc indiqué de faire un usage prudent de la dompéridone et d'en limiter les doses, en particulier chez les patients ayant d'autres facteurs de risque de torsades de pointes¹⁴.

a. Une étude cas-témoins menée aux Pays-Bas a comparé, sur base de données issues de la pratique de médecine générale (de 1996 à 2007) 1.304 cas de mort cardiaque subite et 62 cas d'arythmie ventriculaire grave, avec un groupe-témoin apparié comprenant respectivement 13.480 et 634 patients. L'usage de dompéridone était associé à un risque de décès presque 4 fois supérieur (OR=3,7; IC à 95% 1,7 à 8,1). En cas de dose quotidienne dépassant 30 mg/j, le risque de décès était même 11 fois plus grand (OR=11,4; IC à 95% 2 à 65).

Une étude cas-témoins canadienne réunissant les données de 85.212 patients (de 1990 à 2005) a comparé 1.559 cas de mort cardiaque subite et 49 cas d'arythmie ventriculaire grave avec un groupe-témoin apparié de 6.428 patients. Il ressort de l'étude que l'usage actuel de dompéridone était associé à un risque accru de mort subite ou d'arythmie (OR=1,6; IC à 95% 1,3 à 2)¹³.

Références

1. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:905-13.
2. Anonymous. Sequential therapy for H. pylori eradication. *Drug Ther Bull* 2011;49:102-5.
3. Mazzoleni LE, Sander GB, Francesconi CF, et al. Helicobacter eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. *Arch Intern Med* 2011;171:1929-36.
4. Soloway B. Quadruple therapy for eradicating H. pylori infections. *J Watch General Medicine* March 3, 2011. Comment on: Malfertheiner P et al. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:905-13.
5. Talley NJ. Quadruple-drug therapy was better than triple-drug therapy for eradicating Helicobacter pylori in adults. *ACP Journal Club* 2011;154. Comment on: Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:905-13.

6. Korownyk C, Kolber MR. Is quadruple therapy the new triple therapy for H pylori? Canadian Family Physican 2012; 68:58.
7. Bjorkman DJ. PPI use associated with hip-fracture risk in postmenopausal women. J Watch Gastroenterology March 23, 2012. Comment on: Khalili H et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: A prospective cohort study. BMJ 2012;344:e372.
8. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, et al. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. Am J med 2011;124:519-26. Evidence Updates from the BMJ Evidence Centre, www.bmj.com
9. Johnson DA. Mixed evidence on the link between PPIs and infection risk. J Watch Gastroenterology January 27, 2012. Comment on: Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:1269-81.
10. Estes LL. PPI-associated Clostridium difficile infection. J Watch Infectious Diseases February 22, 2012. Comment on: FDA Drug Safety Communication. Clostridium difficile-associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). Rockville MD: Food and Drug Administration; Feb 8 2012. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm
11. Ampel NM. PPIs and CAP, revisited. J Watch Infectious Diseases January 18, 2012. Comment on: Hermos JA et al. Risk of community-acquired pneumonia in veteran patients to whom proton pump inhibitors were dispensed. Clin Infect Dis 2012;54:33-42.
12. Bjorkman DJ. Does clopidogrel reduce the effectiveness of proton-pump inhibitors? J Watch Gastroenterology April 1, 2011. Comment on: Hsu P-I et al. Esomeprazole with clopidogrel reduces peptic ulcer recurrence, compared with clopidogrel alone, in patients with atherosclerosis. Gastroenterology 2011;140:791-8.
13. Anonymous. Dompéridone: des troubles du rythme ventriculaire et des morts subites (suite). La Revue Prescrire 2012;32:341.
14. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Actualité concernant le lien possible entre la dompéridone et le risque de mort subite. Folia Pharmacotherapeutica 2011;38:97.

Mise à jour des troubles gastriques

Date de recherche jusqu'au 1er avril 2011

Y a-t-il de nouvelles données concernant le traitement médicamenteux?

Nous n'avons pas trouvé de nouvelles preuves au sujet du traitement médicamenteux dans les sources que nous avons consultées.

Y a-t-il de nouvelles données concernant les effets indésirables?

Les IPP étant de plus en plus utilisés dans le monde occidental, on accorde une plus grande attention ces dernières années à quelques effets indésirables (toutefois rares) liés à ces médicaments. Ces données sont principalement issues d'études épidémiologiques.

La FDA américaine a émis une mise en garde contre l'augmentation potentielle du risque de fractures ostéoporotiques en cas d'utilisation d'IPP. Ceci serait particulièrement le cas à des doses plus élevées et en cas de traitement prolongé^a.

Un risque accru de pneumonie a été rapporté pour les IPP ainsi que pour les antihistaminiques H₂^b.

L'utilisation d'IPP pendant une antibiothérapie dirigée contre une infection à *Clostridium difficile*, est associée à une incidence plus élevée de récurrence de l'infection^{5,6}. D'autres effets indésirables liés à l'usage d'IPP: néphrite interstitielle aiguë⁷, colite microscopique (colite sans signes macroscopiques lors de la coloscopie)⁸ et hypomagnésémie⁹.

Dans les Folia de janvier 2011, on passait en revue les preuves concernant l'interaction entre les IPP et le clopidogrel. Les données issues d'études reprenant des critères d'évaluation cliniques ne fournissaient pas d'arguments en faveur d'une interaction cliniquement significative. Il semble donc justifié de prescrire des IPP chez des patients traités au clopidogrel présentant un risque élevé d'hémorragies gastro-intestinales¹⁰.

a. La FDA a fait une synthèse méthodique d'études épidémiologiques publiées ces 5 dernières années et dans lesquelles la durée du traitement variait entre 1 et 12 ans. La plupart des études ont examiné des patients âgés de 50 ans et plus. La synthèse incluait 7 études, dont 6 révélaient un risque accru de fractures de la hanche, du poignet et des vertèbres. L'augmentation du risque relatif se situait entre 18 et 62%. Dans 2 études, le risque relatif augmentait lorsque la dose était augmentée, et dans 2 études, le risque augmentait en cas de traitement prolongé, deux arguments pour un lien causal^{1,2}.

b. Une méta-analyse a réuni les résultats de 8 études observationnelles et de 23 RCT. Les études observationnelles ont constaté un risque accru de pneumonie avec les IPP (OR= 1,27; IC à 95% de 1,11 à 1,46) ainsi qu'avec les antihistaminiques H₂ (OR= 1,22; IC à 95% de 1,09 à 1,36). Le risque était le plus grand durant la première semaine de la prise (OR des IPP = 3,95; OR des antihistaminiques H₂ = 5,21). Toutes les RCT ont étudié des antihistaminiques H₂ chez des patients atteints de pneumonie nosocomiale. Comparé au sucralfate, les antihistaminiques H₂ étaient associés à un risque significativement plus élevé de pneumonie (RR = 1,33; IC à 95% de 1,04 à 1,69), mais pas par rapport au placebo (RR = 1,09; IC à 95% de 0,80 à 1,48)^{3,4}.

Il y a peu de données concernant l'innocuité des IPP en période de grossesse. Dans une grande étude de cohorte, l'utilisation d'IPP durant le premier trimestre de grossesse n'était pas associée à un risque significativement accru

d'anomalies congénitales majeures^a. Les auteurs d'un éditorial se rapportant à cette étude affirment que la prudence reste néanmoins de mise et que, parmi les IPP, l'oméprazole semble pour l'instant le choix le plus sûr en termes de tératogénicité¹³.

- a. Le rapport entre l'exposition aux IPP et le risque d'anomalies congénitales a été étudié dans une cohorte rétrospective de femmes danoises. Parmi les 840.968 naissances, on comptait 5.082 cas où la mère avait pris des IPP dans les 4 semaines précédant la conception ou durant le premier trimestre de la grossesse. Le pourcentage d'enfants présentant des anomalies était significativement plus élevé par rapport au groupe témoin (2,6%) en cas d'exposition dans les 4 semaines précédant la conception (3,9%, adjusted OR= 1,39; IC à 95% de 1,10 à 1,76), mais pas en cas d'exposition durant le premier trimestre de grossesse (3,2%, adjusted OR= 1,10; IC à 95% de 0,91 à 1,34)^{11,12}.

Références

1. FDA Drug safety communication: possible increased risk of fractures of the hip, wrist and spine with the use of proton pump inhibitors. 25 May 2010. www.fda.gov
2. Anonymous. Nochmals: Knochenbrüche unter Protonpumpenhemmern. *Arznei-Telegramm* 2010;41:66.
3. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:310-9.
4. Dressler DD. PPIs and H2-blokkers: not so benign. *J Watch Hospital Medicine* February 14, 2011. Comment on: Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:310-9.
5. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, et al. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Int Med* 2010;170:772-8.
6. Fekete T. Concurrent PPIs and antibiotics for incident *C. difficile* infection were associated with increased risk for recurrent infection. *ACP J Club* 2010;153:JC4-12. Comment on: Linsky A, Gupta K, Lawler EV, et al. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Int Med* 2010;170:772-8.
7. Ray S, Delaney M, Muller AF. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis; *BMJ* 2010;341:668-70.
8. Bjorkman DJ. Do proton-pump inhibitors cause microscopic colitis? *J Watch Gastroenterology* October 22, 2010. Comment on: Keszthelyi D, Jansen SV, Schouten GA, de Kort S, et al. Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1124-8.
9. Anonymous. Oméprazole: hypomagnésémies symptomatiques. *Revue Prescrire* 2010;30:672.
10. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Inhibiteurs de la pompe à protons et clopidogrel: pas de preuves d'une interaction cliniquement significative. *Folia Pharmacotherapeutica* 2011;38:6-7.

11. Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2010;363:2114-23.
12. Johnson DA. Are proton-pump inhibitors safe during early pregnancy? *J Watch Gastroenterology* January 21, 2011. Comment on: Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2010;363:2114-23.
13. Mitchell AA. Proton-pump inhibitors and birth defects – some reassurance, but more needed. *N Engl J Med* 2010;362:2161-3.

Prise en charge des troubles gastriques

Juin 2010

Cette version online contient toutes les informations de la Fiche de transparence de février 2009 ainsi que toutes les informations provenant des mises à jour de janvier 2010 jusqu'en juin 2010 inclus.

Table des matières

Messages essentiels	
Résumé et conclusions	2
1. Définition et épidémiologie	4
2. Evolution naturelle – objectifs du traitement	5
3. Critères d'évaluation pertinents lors de l'évaluation du traitement.	5
4. La prise en charge des troubles gastriques	6
4.1. Choix de la première étape de la prise en charge: traitement d'essai empirique, éradication d'H. pylori (approche "test and treat") ou endoscopie?	6
4.1.1. Traitement d'essai empirique vs. endoscopie	6
4.1.2. Traitement d'essai empirique vs. éradication d'H. pylori (approche "test and treat")	6
4.1.3. Eradication d'H. pylori (approche "test and treat") vs. endoscopie	7
4.1.4. Traitement d'essai empirique versus éradication d'H. pylori (approche « test and treat ») versus éradication d'H. pylori (approche « test and treat ») versus endoscopie	8
4.2. Options en cas de traitement d'essai empirique	8
4.2.1. Prise en charge non médicamenteuse	8
4.2.2. Prise en charge médicamenteuse	9
4.3. Stratégie à suivre après le test H. pylori	11
4.3.1. Stratégie à suivre chez les patients H. pylori-négatifs	11
4.3.2. Stratégie à suivre chez les patients H. pylori-positifs	11
4.4. Stratégie à suivre après endoscopie négative	13
4.4.1. Prise en charge non médicamenteuse	13
4.4.2. Prise en charge médicamenteuse	13
4.4.3. Traitement d'entretien ou traitement en cas de symptômes uniquement?	18
5. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinentes	19
6. Comparaison des prix des médicaments utilisés dans la prise en charge des troubles gastriques	21
Références	25

Messages essentiels

- On constate en première ligne, chez les patients atteints de troubles gastriques, que le pyrosis et les autres troubles tels que les douleurs épigastriques et les problèmes digestifs, se chevauchent considérablement.
- Chez les patients de plus de 55 ans qui présentent pour la première fois des troubles gastriques, ainsi que chez les patients qui présentent des symptômes d'alarme tels qu'une perte de poids, des troubles de la déglutition et une anémie, une endoscopie immédiate est indiquée.
- Chez les patients de moins de 55 ans qui ne présentent pas de symptômes d'alarme, un traitement d'essai empirique par antihistaminiques H₂ ou IPP s'avère équivalent à une endoscopie immédiate (ou dépistage et traitement d'infection à H. pylori) pour diminuer les symptômes.
- Jusqu'à 70% des patients qui présentent des troubles gastriques ne montrent pas d'anomalies à l'endoscopie.
- Lorsqu'aucune anomalie n'est présente à l'endoscopie chez les patients qui se plaignent principalement de pyrosis, on utilise le terme « reflux négatif à l'endoscopie ». En cas de reflux négatif à l'endoscopie, tant les IPP que les antihistaminiques H₂ sont efficaces à court terme, mais les meilleurs résultats sont obtenus avec les IPP. A plus long terme, un traitement d'entretien chronique ne s'avère pas plus bénéfique qu'un traitement donné au moment de l'apparition des symptômes.
- Si le patient présente principalement des troubles gastriques autres que le pyrosis sans qu'une anomalie n'ait été trouvée à l'endoscopie, on parle de "dyspepsie fonctionnelle". Chez les patients qui présentent une dyspepsie fonctionnelle, les données, que ce soit à court ou à long terme, ne sont pas encore suffisamment claires pour pouvoir se prononcer quant à la meilleure prise en charge.

Les Fiches de transparence peuvent être consultées sur le site web www.cbip.be

Résumé et conclusions

Les troubles digestifs sont très fréquents chez les patients qui ont été vus en première ligne. Il est important de dépister des pathologies plus graves telles que l'ulcère gastrique et duodéal, l'œsophagite de reflux ou l'œsophagite de Barrett et de déceler à temps les cancers rares de l'estomac et de l'œsophage. Chez les patients de plus de 55 ans qui présentent pour la première fois des troubles gastriques ainsi que chez les patients qui présentent des symptômes d'alarme tels qu'une perte de poids, des troubles de la déglutition et une anémie, une endoscopie immédiate est toujours indiquée.

Même après endoscopie, aucune anomalie évidente ne peut être clairement décelée chez nombre de patients présentant des troubles gastriques en première ligne (jusqu'à 70%).

Cette Fiche de transparence traite de la prise en charge des patients souffrant de troubles digestifs et n'ayant subi aucun examen, et des patients chez lesquels l'endoscopie ne révèle aucune pathologie. La prise en charge de l'ulcère gastrique ou duodéal avéré ou de l'œsophagite de reflux avérée n'est donc pas discutée ici.

Quelles sont les différentes prises en charge possibles chez le patient se présentant avec des troubles gastriques?

Une première possibilité consiste à instaurer immédiatement un traitement d'essai empirique médicamenteux, sans endoscopie ou test *H. pylori* préalable. Cette prise en charge convient aux patients de moins de 55 ans n'ayant pas de symptômes d'alarme. Les antacides, les gastroprokinétiques, les antihistaminiques H_2 et les IPP constituent les options médicamenteuses dans le traitement d'essai empirique.

Les études contrôlées par placebo sur l'effet du traitement d'essai empirique sont rares et les études retrouvées ont été effectuées chez des patients qui présentaient surtout du pyrosis. Comparé au placebo, l'administration d'antihistaminiques H_2 diminue le risque de pyrosis de 25%, et l'administration d'IPP le diminue de 66%. L'administration d'un gastroprokinétique (seul le cisapride a fait l'objet d'études) ne diminue pas le pyrosis mais une amélioration générale de la symptomatologie est toutefois obtenue. Aucune étude contrôlée par placebo n'a été retrouvée concernant les antacides. Les données issues d'études comparatives ne suggèrent aucune différence d'effet entre les antacides et les antihistaminiques H_2 , tandis que les IPP donnent par contre un effet plus favorable: après un traitement de courte durée par un IPP, seulement 4 patients sur 10 environ souffrent encore de troubles gastriques, contre 6 patients sur 10 après un traitement de courte durée par des antihistaminiques H_2 ou des antacides. C'est au niveau du pyrosis que le bénéfice était le plus net.

Une deuxième possibilité consiste à effectuer chez tous les patients atteints de troubles gastriques un test (respiratoire) non invasif destiné à déceler *H. pylori* et à instaurer un traitement d'éradication chez les patients *H. pylori*-positifs, autrement dit à suivre l'approche "test and treat". Une telle approche "test and treat" en première ligne donne un bénéfice sur les symptômes comparable à un traitement d'essai empirique par des IPP. L'effet de ces deux stratégies de traitement (traitement d'essai empirique et *H. pylori* « test and treat ») à plus long terme s'avère d'ailleurs décevant dans les études comparatives: un an plus tard, moins de 1 patient sur 4 est libéré de ses troubles.

Dans le groupe de patients ayant une infection à *H. Pylori* avérée, le traitement d'éradication augmente les chances de guérison, comparé à un traitement par des IPP seuls: 40% de ces patients présentent encore des troubles un an après l'éradication contre 53% des patients dans le groupe n'ayant reçu que des IPP.

Lorsqu'on n'a pas constaté d'infection à *H. Pylori*, un traitement d'essai empirique par un antihistaminique H_2 ou un IPP peut être instauré. Chez les patients souffrant surtout de pyrosis, on obtient un meilleur résultat avec un IPP qu'avec un antihistaminique H_2 . Les résultats sont cependant décevants à terme: chez 4 patients sur 10, les troubles ont quasi disparu six mois après le traitement par un IPP ou un antihistaminique H_2 , contre 35% des patients dans le groupe placebo.

L'endoscopie immédiate donne à court terme un bénéfice un peu plus grand sur les symptômes que l'approche "test and treat", mais ce bénéfice ne semble pas se maintenir à plus long terme. Les deux options peuvent donc se justifier lorsqu'on souhaite effectuer des examens.

Le schéma actuel (2009) indiqué pour l'éradication de l'*H. pylori* en Belgique est le suivant: pendant 7 à 10 jours, deux fois par jour:

- un inhibiteur de la pompe à protons (ésoméprazole à 20 mg, lansoprazole à 30 mg, oméprazole à 20 mg, pantoprazole à 40 mg ou rabéprazole à 20 mg) avant le repas
- amoxicilline à 1 g ou métronidazole à 500 mg
- clarithromycine à 500 mg

Une troisième possibilité consiste à renvoyer immédiatement le patient pour une endoscopie et n'instaurer qu'ultérieurement un traitement. Une endoscopie immédiate est recommandée chez tous les patients plus âgés (>55 ans) présentant pour la première fois des troubles gastriques, ainsi que chez les patients présentant des symptômes d'alarme: perte de poids, troubles de la déglutition, anémie. Une fois ce groupe exclu, l'endoscopie immédiate ne présente pas de bénéfice avéré par rapport au traitement d'essai empirique médicamenteux: les deux stratégies aboutissent à l'amélioration des symptômes, après 1 an, chez (seulement) environ 6 patients sur 10.

Que faire lorsque les patients ne présentent aucune lésion à l'endoscopie?

Si une endoscopie est pratiquée chez un patient présentant des troubles gastriques et qu'aucune pathologie n'est trouvée, on distingue deux groupes. Le terme « reflux négatif à l'endoscopie » est utilisé chez les patients qui ne présentent pas d'anomalies à l'endoscopie et qui se plaignent principalement de pyrosis. Si le patient présente principalement des troubles gastriques autres que le pyrosis, sans qu'une anomalie n'ait été trouvée à l'endoscopie, on parle de "dyspepsie fonctionnelle".

En cas de **dyspepsie fonctionnelle**, la psychothérapie, sous forme de thérapie cognitive, d'hypnothérapie, de thérapie psychodynamique ou de thérapie de relaxation, semble avoir un effet favorable sur les symptômes. Davantage d'études sont nécessaires pour étayer ce résultat.

Chez les patients atteints de dyspepsie fonctionnelle et H. pylori-positifs, les symptômes s'améliorent un peu plus lorsque ces patients reçoivent un traitement d'éradication que lorsqu'ils ne sont traités qu'au niveau symptomatique par des médicaments (à savoir des antihistaminiques H₂ et du sucralfate). Il existe très peu d'études sur l'efficacité des gastroprokinétiques chez les patients atteints de dyspepsie fonctionnelle. Les preuves d'efficacité du dompéridone et du métoclopramide sont pour ainsi dire inexistantes. Les antacides ne se sont pas avérés efficaces: dans la seule étude randomisée trouvée, le groupe placebo comptait autant de patients dont l'état s'était amélioré que le groupe ayant reçu des antacides. Les antihistaminiques H₂ et les IPP améliorent significativement plus souvent les symptômes, comparé au placebo, mais le bénéfice est plutôt limité (10 à 15% de patients de plus dont l'état s'était amélioré par le traitement actif plutôt que par un placebo). Une dose standard d'IPP ne s'avère pas plus efficace qu'une faible dose. Les études comparatives entre les différents produits en cas de dyspepsie fonctionnelle sont rares et elles ne sont généralement pas susceptibles de démontrer la supériorité d'un produit en particulier.

Des études sur l'efficacité des gastroprokinétiques et des antacides chez les patients atteints d'un **reflux négatif à l'endoscopie** font défaut. Les études sur les antihistaminiques H₂ et les IPP montrent que les deux classes d'inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique diminuent significativement le pyrosis. Les IPP donnent un meilleur résultat que les antihistaminiques H₂ et les antacides.

Que faire à plus long terme?

Peu d'études ont été menées sur le meilleur traitement d'entretien à suivre chez les patients souffrant de troubles gastriques. Les études menées auprès de patients atteints d'un reflux négatif à l'endoscopie montrent un bénéfice en faveur du traitement prolongé par l'oméprazole par rapport au placebo, mais pas en faveur des gastroprokinétiques (cisapride). Un traitement continu par des IPP n'est pas supérieur à un traitement intermittent. La stratégie à long terme chez les patients souffrant de troubles autres que le pyrosis, n'est pas claire.

En guise de conclusion, on peut s'étonner qu'il existe si peu de données sur l'effet des antacides et des gastroprokinétiques fréquemment utilisés dans la problématique très courante des troubles gastriques. Les antihistaminiques H₂ et les IPP ont fait l'objet de davantage d'études. Ils s'avèrent supérieurs au placebo chez les patients souffrant de pyrosis, pourtant un groupe important de patients ne présente aucune amélioration et seule une petite fraction voit ses troubles disparaître complètement. Pour ce qui est des patients dont les troubles principaux sont autres que le pyrosis, les données ne sont pas suffisamment claires pour pouvoir se prononcer quant à la meilleure prise en charge. En l'absence de symptômes d'alarme, la prise en charge des troubles gastriques ne vise que le contrôle des symptômes. Il conviendra dès lors d'évaluer avec le patient si des examens sont effectivement nécessaires, et quelles seront la nature et la durée du traitement.

1. Définition et épidémiologie

Les troubles gastriques sont décrits comme étant soit « ulcer-like », le patient se plaignant alors principalement de douleurs épigastriques souvent provoquées ou atténuées par la prise de nourriture, soit « dysmotility-like », ils sont alors caractérisés par la survenue de nausées, de ballonnements et d'une sensation prématurée de satiété, soit « reflux-like » lorsque le patient se plaint principalement de pyrosis.

On constate en pratique générale que les symptômes épigastriques et les symptômes de pyrosis se chevauchent souvent¹. Dans une étude en première ligne, seuls 18% des patients avaient pu être classés dans les catégories « reflux-like » (10%), « ulcer-like » (5%) ou « dysmotility-like » (3%) sur base des symptômes². La valeur prédictive de tels groupes de symptômes pour pronostiquer la présence d'une pathologie déterminée est très faible^{1,3}.

Pour les patients se plaignant principalement de pyrosis, le terme de **maladie de reflux gastro-œsophagien (GORD ou GERD)** est également souvent utilisé^{4,5,6}. Outre du pyrosis, de la toux, des douleurs abdominales, de l'asthme et des douleurs thoraciques d'origine non cardiaque peuvent également être présentes^{5,7}. Les patients souffrant de pyrosis peuvent présenter une **œsophagite** révélée par endoscopie ou une endoscopie normale (**reflux négatif à l'endoscopie** ou endoscopy-negative reflux disease = **ENRD**)⁵. L'apparition de symptômes n'est pas parallèle à la présence de lésions anatomiques: certains patients présentent de nombreuses lésions lors de l'endoscopie mais aucun symptôme, d'autres patients ont du pyrosis mais pas de lésions visibles^{8,9}. En première ligne, la plupart des patients ayant des symptômes de GORD présentent une endoscopie normale et seuls 25 à 40% des patients subissant une endoscopie présentent une œsophagite⁴.

Le terme « **dyspepsie fonctionnelle** » est utilisé pour les patients qui présentent des troubles gastriques autres que le reflux et chez lesquels aucune lésion n'a été trouvée après endoscopie¹⁰. La cause précise de la dyspepsie fonctionnelle n'est pas connue, le mécanisme sous-jacent est probablement multifactoriel¹¹.

La dyspepsie fonctionnelle est définie comme suit, selon les critères Rome III¹².

- Les patients présentent au moins un des symptômes suivants: lourdeurs d'estomac après le repas, sensation de satiété précoce, sensation de brûlure gastrique.
- Il n'y a pas de preuves (endoscopie incluse) d'anomalies morphologiques telles qu'un ulcère, une malignité ou une œsophagite¹³.
- Les critères ci-dessus doivent être présents dans les trois derniers mois, et les symptômes doivent avoir débuté au moins six mois avant le diagnostic.

Le terme anciennement utilisé de « dyspepsie non ulcéreuse » (« non-ulcer dyspepsia ») est encore couramment employé mais peut être trompeur. En effet, l'ulcère n'est pas la seule affection organique à exclure avant de pouvoir diagnostiquer une dyspepsie fonctionnelle⁷.

La prévalence des **troubles gastriques** (incluant le pyrosis) est de 25 à 40% chez les adultes de la population générale, et elle est à l'origine de 2 à 5% de toutes les consultations en première ligne¹⁴⁻¹⁶. Selon l'enregistrement du réseau Intego, le nombre de nouveaux cas de « douleurs gastriques », de « pyrosis » et « d'indigestion/dyspepsie » dans la pratique générale belge s'élevait, entre 1999 et 2003, à 3,62, 1,60 et 2,79 patients sur mille, par année. (www.intego.be)

En pratique générale, 5% des troubles sont engendrés par un ulcère. Les malignités au niveau de l'estomac ou de l'œsophage sont présentes chez moins de 1% des patients et sont presque toujours associées à des symptômes d'alarme. Les **symptômes d'alarme** sont: une hématurie, le méléna, des vomissements persistants, des troubles de la déglutition et d'autres troubles de passage, une perte de poids, l'anémie, la jaunisse¹⁷. Les troubles gastriques peuvent aussi être provoqués par des médicaments tels que des AINS, des antiagrégants, du calcium, des corticostéroïdes, des antibiotiques, des antagonistes du calcium, des antidépresseurs, de la théophylline, des diphosphonates^{14,15,17}. Chez 60 à 70% des patients présentant des troubles gastriques, aucune cause n'est trouvée¹⁴.

Les patients présentant une œsophagite ou un ulcère prouvés par endoscopie ne sont pas discutés dans cette Fiche de transparence.

2. Evolution naturelle – objectifs du traitement

L'évolution des troubles gastriques est chronique, les symptômes reviennent fréquemment¹⁴. Dans une étude prospective aux Pays-Bas concernant le pronostic des troubles gastriques en première ligne, l'évolution des troubles a été suivie pendant un an. Chez 39% des patients, les troubles s'étaient considérablement améliorés, chez 40% ils n'avaient pas changé et chez 21% ils avaient augmenté. Le traitement instauré par le médecin généraliste n'était pas lié à l'évolution des plaintes¹⁷.

La maladie de reflux gastro-oesophagien est une affection chronique et fluctuante avec une influence significative sur la qualité de vie^{5,15}. Les symptômes réapparaissent rapidement à l'arrêt du traitement, 80% des patients récidivent^{4,5}.

L'évolution de la dyspepsie fonctionnelle n'est pas bien connue et le pronostic varie. La gravité et la nature des symptômes peuvent fluctuer dans le temps: chez 50 à 66% des patients, les troubles se sont améliorés ou ont disparu, sur une période de suivi de cinq ans en moyenne¹². L'affection n'est pas associée à un risque accru de cancer ou une durée de vie plus courte. Les symptômes peuvent diminuer considérablement la qualité de vie du patient. La dyspepsie fonctionnelle est souvent accompagnée du syndrome du côlon irritable (irritable bowel syndrome ou IBS)¹². La présence d'autres affections physiques, de symptômes psychologiques ou d'événements stressants influence la gravité de la maladie¹⁸.

Les objectifs de la prise en charge des troubles gastriques, lorsque la présence d'une malignité est estimée improbable, sont les suivants:

- diminuer ou éliminer les symptômes
- prévenir les récives des symptômes
- rester attentif au diagnostic différentiel (malignité, oesophagite, œsophage de Barrett, ulcère).

3. Critères d'évaluation pertinents lors de l'évaluation du traitement

Les critères pertinents pour évaluer un traitement sont la gravité et la fréquence des symptômes, et la qualité de vie du patient. Dans la plupart des études, l'évolution des symptômes est rapportée au moyen de questionnaires validés ou non validés.

Dans quelques études, l'avis du patient a été demandé à l'aide d'une échelle de notes, ou les scores des différents symptômes y étaient mentionnés¹. Il n'existe que peu d'études concernant l'effet du traitement sur la qualité de vie du patient.

4. La prise en charge des troubles gastriques

Chez les patients présentant des symptômes d'alarme et chez tous les patients de plus de 55 ans (selon certaines directives, de plus de 45 ans), qui présentent pour la première fois des troubles gastriques (également ceux sans symptômes d'alarme), une endoscopie immédiate est conseillée^a.

- a. Une étude prospective menée au Royaume-Uni a observé une malignité chez 0,3% de tous les patients âgés de plus de 55 ans qui présentaient des troubles gastriques non compliqués (c.-à-d. sans symptômes d'alarme et non liés à l'usage d'AINS)¹⁴.

Chez les patients sans symptômes d'alarme, il existe trois options pour une première prise en charge: un traitement d'essai empirique, l'éradication d'*H. pylori* (approche « test and treat ») ou une endoscopie.

4.1. Choix de la première étape de la prise en charge: traitement d'essai empirique, éradication d'*H. pylori* (approche « test and treat ») ou endoscopie?

4.1.1. Traitement d'essai empirique vs. endoscopie

La plupart des études sur le traitement d'essai empirique de la dyspepsie étaient menées en première ligne. L'usage concomitant d'antacides était autorisé dans presque toutes les études¹. Les résultats ne montrent pas de différence d'effet sur les symptômes entre un traitement d'essai symptomatique (par des IPP, des antihistaminiques H₂ ou des gastroprokinétiques) suivi d'une endoscopie en cas d'échec du traitement (60% de cas améliorés), et une endoscopie immédiate suivie d'un traitement adapté (63% de cas améliorés)^{a,b}.

Chez les patients plus jeunes ne présentant pas de symptômes d'alarme, un traitement d'essai empirique est acceptable, vu que les malignités apparaissent très rarement dans ce groupe^c.

- a. Quatre études, portant sur un total de 1.125 patients atteints de troubles gastriques, n'ont pas trouvé de différence entre un traitement d'essai empirique et une endoscopie (suivie d'un traitement) sur le critère d'évaluation « amélioration globale » (RR=0,89; IC à 95% - 0,77 à 1,02)¹. La durée du suivi était d'un an dans 3 études (dans 1 étude, elle n'était pas mentionnée). Le traitement d'essai empirique n'a pas été spécifié dans 1 étude, dans 1 étude des IPP ont été administrés, dans 1 étude de la ranitidine, et dans 1 étude un antihistaminique H₂ (70%), un gastroprokinétique (25%) ou un IPP (5%). Il n'y avait pas d'analyse séparée pour les patients qui présentaient ou non un pyrosis comme trouble principal¹.
- b. La RCT a été réalisée auprès de 368 patients atteints de troubles gastriques (âge moyen 48 ans) en pratique générale¹⁹. Chez 28% des patients, le reflux était le trouble prédominant. Les patients admis dans le groupe « endoscopie » furent directement redirigés pour une endoscopie. Chez les patients admis dans le groupe « traitement d'essai empirique », une prise en charge en plusieurs phases a été suivie. Ils recevaient tout d'abord de l'oméprazole à 40 mg pendant deux semaines. Si les symptômes ne s'amélioraient pas, les patients étaient redirigés pour une endoscopie. En cas de récurrence après une première amélioration des symptômes, une stratégie différente a été suivie selon l'âge du patient: les patients âgés de 45 ans ou plus étaient toujours redirigés pour une endoscopie, tandis que le traitement des patients de moins de 45 ans reposait sur un test *H. pylori*. En cas de test positif, on procédait à une éradication; en cas de test négatif et de symptômes de reflux, on instaurait à nouveau un traitement par des IPP pendant deux semaines, et les patients négatifs sans reflux étaient redirigés pour une endoscopie. Selon les médecins traitants, 55% du groupe traité de manière empirique contre 61% du groupe « endoscopie » ne présentaient plus les symptômes majeurs après 1 an; selon le jugement des patients, respectivement 21% et 24% ne présentaient plus de troubles gastriques en général¹⁹.
- c. Il ressort d'une étude rétrospective réalisée au Royaume-Uni que seulement 0,6% des 3293 patients diagnostiqués d'un cancer et de troubles gastriques, étaient plus jeunes que 55 ans et ne présentaient pas de symptômes d'alarme¹⁴.

4.1.2. Traitement d'essai empirique vs. éradication d'*H. pylori* (approche "test and treat")

Certaines directives recommandent de dépister *H. pylori* et de passer à une éradication en cas de test positif (l'approche « test and treat ») chez les patients souffrant principalement de douleurs ou de troubles épigastriques. Deux études randomisées en première ligne ont comparé un traitement d'essai empirique par des IPP (1 x 20 mg d'oméprazole par jour pendant 4 semaines ou 2 x 20 mg d'ésoméprazole par jour pendant 1 semaine) avec l'approche "test and treat" (thérapie triple classique), pendant une à deux semaines chez des patients se plaignant de troubles gastriques. Après un an, aucune différence entre ces deux stratégies n'a été trouvée: moins d'un patient sur quatre est alors sans symptômes. Le résultat n'était pas influencé par la présence ou non de pyrosis^a.

L'approche « test and treat » et le traitement d'essai empirique s'avèrent donc équivalents. Le bénéfice éventuel de l'éradication d'*H. pylori* à terme (moins d'ulcères et de cancers de l'estomac) doit être mis en balance avec la nécessité d'un traitement par antibiotiques.

- a. Les études ont été effectuées au Danemark et au Royaume-Uni, où la prévalence de *H. pylori* était de 20 et 30%.

Dans la première étude, 722 patients (de plus de 18 ans et sans symptômes d'alarme) se plaignant de douleur ou de gêne épigastrique, avec ou sans pyrosis, de régurgitations, de nausées ou de ballonnements, étaient répartis aléatoirement dans trois groupes de traitement²⁰. Le premier groupe recevait de l'ésoméprazole à 2 x 20 mg/j pendant 1 semaine; le deuxième groupe était soumis à un test *H. pylori*, suivi d'une semaine de traitement d'éradication en cas de test positif (ésoméprazole à 20 mg + amoxicilline à 1000 mg + clarithromycine à 2 x 500 mg) (le choix du traitement en cas de test négatif était laissé au médecin); le troisième groupe recevait d'abord de l'ésoméprazole à 2 x 20 mg/j pendant 1 semaine et ensuite, si les symptômes s'amélioraient, une approche « test and treat » pour *H. pylori*. La prévalence d'*H. pylori* dans le groupe bénéficiant de l'approche « test and treat » était de 24%. Le suivi après six semaines et après un an n'a pas montré de différence entre les groupes en ce qui concerne les symptômes. Le critère d'évaluation primaire, le pourcentage de jours sans symptômes pendant l'année de suivi, était semblable dans les trois groupes (67% avec l'IPP, 64% avec l'approche « test and treat », 57% avec l'association). Le nombre de patients sans symptômes après 6 semaines était respectivement de 17% avec l'IPP, de 16% avec l'approche « test and treat », et de 14% avec l'association; le nombre de patients guéris après un an s'élevait respectivement à 23%, 26% et 22%. Le score des symptômes sur l'échelle « Gastrointestinal Symptom Rating Scale », le score obtenu dans le questionnaire étudiant la qualité de vie, et la satisfaction des patients étaient comparables dans les trois groupes. Dans le premier groupe, le nombre d'endoscopies était toutefois plus élevé que dans les deux autres groupes. Aucune différence n'a été constatée entre les trois options thérapeutiques quant au nombre de visites au médecin traitant ou à l'emploi d'IPP et d'antihistaminiques H₂. Les mêmes constatations ont été faites dans le sous-groupe de patients dont le pyrosis constituait le trouble prédominant et dans le sous-groupe de patients chez lesquels le pyrosis ne constituait pas un symptôme prédominant²⁰.

La deuxième étude incluait 699 patients (18-65 ans) qui s'étaient présentés chez leur médecin en se plaignant de douleurs épigastriques, de pyrosis ou des deux, sans symptômes d'alarme²¹. Sur les 343 patients (29%) du groupe sous approche « test and treat », 100 patients se sont avérés positifs et *H. pylori* a été éradiqué avec succès chez 78% de ces patients positifs. Dans le groupe sous traitement d'essai empirique, les patients recevaient 20 mg d'oméprazole par jour pendant quatre semaines. Les patients ont été suivis pendant 12 mois. Après le traitement aigu, le médecin était libre de choisir le traitement des patients qui récidivaient. L'éradication d'*H. pylori* était seulement admise dans la période du suivi lorsque le patient présentait un ulcère gastro-duodéal à l'endoscopie. Le pourcentage de patients présentant des symptômes après un an était de 82% dans le groupe ayant bénéficié de l'approche « test and treat » contre 83% dans le groupe ayant reçu de l'oméprazole. La différence du score dans le « Short-Form Leeds Dyspepsie Questionnaire » (range 0-16) entre les deux traitements s'élevait à 0,5 points (IC à 95% – 0,8 à 1,8) dans le groupe total; 0,9 points (IC à 95% – 1,2 à 2,9) dans le sous-groupe de patients souffrant surtout de douleurs épigastriques et 1,0 points (IC à 95% – 1,3 à 3,2) dans le sous-groupe de patients dont le trouble prédominant était un pyrosis. Les deux groupes d'intervention présentaient un même degré de satisfaction avec le traitement reçu et il n'y avait pas de différence significative dans le nombre d'endoscopies réalisées pendant la période du suivi. Parmi les patients qui avaient pris un IPP, aucun patient n'a reçu pendant l'année du suivi un traitement d'éradication pour ulcère gastro-duodéal avéré; chez 10 patients (2,8%), le protocole d'étude n'a pas été suivi et on a procédé à une éradication après un test *H. pylori*-positif²¹.

4.1.3. Eradication d'*H. pylori* (approche "test and treat") vs. endoscopie

Une méta-analyse d'études menées auprès de patients présentant des troubles gastriques et comparant le traitement *H. pylori* "test and treat" à un traitement basé sur les résultats endoscopiques, ne montre pas de différence entre les deux stratégies quant à leur effet sur les symptômes¹⁵. La seule étude en première ligne a cependant noté un bénéfice en faveur de l'endoscopie (suivi d'un traitement) par rapport au "test and treat"^a.

Une autre méta-analyse trouve un léger bénéfice en faveur d'une endoscopie immédiate suivie d'un traitement par rapport à l'approche "test and treat", pour ce qui est du nombre de patients présentant encore des symptômes après 1 an. La pertinence clinique de ce bénéfice (une réduction relative de risque de 5%) peut être remise en question^b. Lors d'un suivi des patients à long terme, il s'est avéré qu'une endoscopie immédiate suivie d'un traitement allait de pair avec un usage accru de soins médicaux, sans bénéfice au niveau des symptômes. Il n'y a pas de différence de résultat entre les patients présentant principalement du pyrosis et ceux qui présentent d'autres troubles gastriques^c. Davantage d'études sont nécessaires avant de pouvoir considérer ces deux stratégies comme équivalentes³. Dans les pays à prévalence élevée d'infections à *H. pylori* et d'ulcères peptiques, où les tests *H. pylori* non invasifs sont facilement applicables et où l'endoscopie est coûteuse, le "test and treat" aura probablement un rapport bénéfice/risque plus favorable que l'endoscopie systématique¹. En choisissant la stratégie "test and treat", le nombre d'endoscopies diminue significativement, mais il en résulte davantage de thérapies d'éradication que lorsqu'on opte pour un traitement basé sur l'examen endoscopique¹⁵.

- a. Quatre études (n=1412) ayant comparé les deux stratégies chez des patients présentant des troubles gastriques, 1 en première ligne et 3 en deuxième ligne, n'ont pas montré de différence significative quant au nombre de patients qui présentaient encore des symptômes après le traitement (RR=0,94, IC à 95% - 0,71 à 1,25)¹⁵. Dans l'étude en première ligne, le risque relatif de rester symptomatique après la stratégie « test and treat » était de 1,37 (IC à 95% - 1,07 à 1,76) comparé à une endoscopie immédiate. Il n'y avait pas d'analyses séparées concernant les patients avec ou sans pyrosis comme trouble prédominant.
- b. Une revue systématique incluait 5 RCT ayant été menées en première ligne auprès de 1.924 patients au total, présentant des troubles gastriques (âge moyen 41 ans, 50% d'hommes)^{22,24}. Concernant le nombre de patients présentant encore des troubles gastriques après 1 an, la réduction du risque relatif était de 5% (IC à 95% - 1 à 8%) pour l'endoscopie, comparé à l'approche "test and treat". Dans les deux études ayant étudié ceci (n=929), il n'y avait pas de différence d'effet entre les deux stratégies dans le sous-groupe des patients présentant un pyrosis comme trouble prédominant (RR pour les troubles gastriques après 12 mois = 0,99; IC à 95% - 0,93 à 1,04) ni parmi les patients présentant comme trouble prédominant des douleurs épigastriques (RR pour les troubles gastriques après 12 mois = 0,96; IC à 95% - 0,89 à 1,04).
- c. 500 patients présentant des troubles gastriques (sans symptômes d'alarme) et qui avaient participé à une RCT en première ligne ayant comparé l'approche "test and treat" à l'endoscopie immédiate pendant 1 an, ont encore été suivis pendant en moyenne 6,7 années après randomisation^{23,25}. Les patients ayant bénéficié de l'approche "test and treat" subissaient moins d'endoscopies par après (0,88 contre 1,5, p<0,001) et utilisaient une dose journalière plus faible en IPP et en antihistaminiques H₂. Le nombre de consultations et le nombre de jours d'hospitalisation étaient semblables dans les deux groupes. Il n'y avait pas de différence significative dans le pourcentage du nombre de jours sans symptômes entre le groupe « endoscopie » et le groupe « test and treat » (différence moyenne de 5%; IC à 95% - 3% à 14%), même d'après l'analyse de sous-groupe sur base du trouble prédominant. Parmi les patients présentant comme trouble prédominant du pyrosis (environ un tiers des patients), la différence dans le nombre de jours avec symptômes entre le "test and treat" et l'endoscopie était en moyenne de 6% (IC à 95% BI - 0,08 à 0,19); dans le sous-groupe de patients présentant principalement d'autres troubles gastriques (douleurs épigastriques, nausées ou ballonnements), la différence était de 5% (IC à 95% - 0,05 à 0,16).

4.1.4. Traitement d'essai empirique versus éradication d'H. pylori (approche "test and treat") versus éradication d'H. pylori (approche "test and treat") versus endoscopie

Une étude en première ligne n'a pas relevé de bénéfice avec les traitements suivants, en ce qui concerne l'évolution des symptômes à long terme: traitement empirique, H. pylori "test and treat", H. pylori "test and refer" ou endoscopie³.

- a. 762 patients présentant des troubles gastriques ont été randomisés entre quatre approches: une endoscopie immédiate, un test H. pylori suivi du renvoi du patient pour une endoscopie ("test-and-refer"), un test H. pylori suivi d'une éradication ("test-and-treat", administration d'oméprazole à 2 x 20 mg/j, de métronidazole à 2 x 400 mg/j et de clarithromycine à 2 x 250 mg/j pendant 1 semaine en cas de test positif) et un traitement empirique à base d'un IPP (lansoprazole à 30 mg/j pendant 1 mois). Après deux mois, l'amélioration des symptômes était plus fréquente dans le groupe "endoscopie" (74%) que dans le groupe "test-and-refer" (65%), le groupe "test-and-treat" (68%) ou le groupe sous IPP (55%). Après un an, il n'y avait plus de différence entre les groupes (amélioration des symptômes chez 50-55% des patients) et on constatait un usage comparable d'inhibiteurs de l'acide gastrique^{58,59}.

4.2. Options en cas de traitement d'essai empirique

4.2.1. Prise en charge non médicamenteuse

Les aliments suivants sont souvent reliés aux troubles gastriques: les oignons, les piments, les agrumes, le café, l'alcool, les boissons gazeuses, les repas gras, le chocolat, les herbes et les épices. Les quelques études disponibles à ce sujet ne peuvent pas démontrer de cohérence dans les plaintes liées à la consommation de café, d'herbes ou d'épices²⁶. On peut recommander au patient d'éviter les aliments dont il sait par expérience qu'ils provoquent des troubles^{12,17}.

Les études épidémiologiques établissent un rapport entre les symptômes de reflux typiques et la consommation de tabac et d'alcool, mais aucune étude randomisée n'examine si les symptômes diminuent lorsque le patient arrête de fumer ou de boire de l'alcool. Dans quelques études randomisées, on a examiné l'effet d'une réduction de poids (1 étude auprès de 20 patients), le fait d'éviter des repas lourds en fin de soirée (1 étude auprès de 20 patients), ou de dormir sur une tête de lit surélevée (2 études portant au total sur 224 patients), mais on a constaté peu ou pas de diminution des symptômes de reflux²⁷.

4.2.2. Prise en charge médicamenteuse

◆ TRAITEMENT D'ESSAI EMPIRIQUE VS PLACEBO

Dans une revue systématique, on a étudié l'efficacité des gastroprocinétiques, des antihistaminiques H_2 et des IPP dans le traitement d'essai empirique de patients atteints de la maladie de reflux gastro-œsophagien²⁸. La plupart des patients présentaient un ensemble de troubles récidivant. Le critère d'évaluation primaire de cette revue était la disparition du pyrosis. Il ressort des quelques études contrôlées par placebo disponibles que les antihistaminiques H_2 et les IPP sont efficaces à court terme (2 à 8 semaines) en ce qui concerne le critère d'évaluation « pyrosis ». Le risque d'avoir encore du pyrosis diminuait d'un quart avec l'usage de doses peu élevées d'antihistaminiques H_2 , et de deux tiers avec les IPP. Aucun bénéfice n'a été relevé avec le gastroprocinétique cisapride concernant le critère d'évaluation « pyrosis », mais il s'est avéré avantageux en ce qui concerne l'amélioration des symptômes en général⁹. Dans la plupart des études, l'usage d'antacides comme médicaments de secours était significativement plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe traité par des médicaments. Aucune étude sur les antacides en monothérapie n'a été retrouvée.

On n'a trouvé aucune étude contrôlée par placebo menée auprès de patients dont le trouble principal n'était pas le pyrosis.

- a. Bien que dans la plupart des études incluses, des endoscopies avaient été réalisées, l'assignation des patients au groupe d'intervention ou au groupe-témoin n'a pas tenu compte des résultats de l'endoscopie. Certaines études ont toutefois exclu des patients qui étaient atteints d'une œsophagite sévère^{26,28}. L'usage concomitant d'antacides comme médicaments de secours était généralement admis. La durée des études était de 8 semaines maximum.

Tandis qu'on n'a pas trouvé de bénéfice significatif avec le cisapride à 2 x 20 mg/j (1 étude auprès de 322 patients, durée: 2 semaines) quant à la présence de pyrosis (RR=0,86; IC à 95% - 0,73 à 1,01), on en a trouvé un au niveau des symptômes en général (RR pour « aucune amélioration » =0,71; IC à 95% - 0,56 à 0,90).

Deux RCT (1013 patients, durée: 2 à 6 semaines) ont étudié la ranitidine, un antihistaminique H_2 , à la dose journalière de 150 à 2 x 150 mg/j. Le risque relatif de pyrosis, comparé au placebo, était de 0,77 (IC à 95% - 0,60 à 0,99). En ce qui concerne le critère d'évaluation "amélioration générale des symptômes", les résultats étaient aussi significativement meilleurs, comparé au placebo (RR pour « aucune amélioration » =0,72; IC à 95% - 0,63 à 0,81).

Les IPP étudiés (2 études, 760 patients, durée: 2 à 8 semaines) étaient l'oméprazole à 1 x 20 mg/j et l'ésoméprazole à 2 x 20 ou 1 x 40 mg/j. Le risque relatif de pyrosis, comparé au placebo, était de 0,37 (IC à 95% - 0,32 à 0,44) avec les IPP. Il n'y avait pas de données concernant le critère d'évaluation "amélioration générale des symptômes".

◆ COMPARAISON DE MEDICAMENTS ENTRE EUX

La plupart des études sont de courte durée et les patients inclus sont principalement incommodés par des symptômes ulcéreux ou de reflux¹. Il est donc difficile de se prononcer sur les patients présentant surtout des douleurs ou des ballonnements au niveau de l'estomac.

Antacides vs antihistaminiques H_2

Les rares données disponibles dans les études ne démontrent pas une différence d'efficacité entre les antacides et les antihistaminiques H_2 . Une revue systématique n'a trouvé qu'une seule RCT ouverte comparant des antacides (+ alginate) à la ranitidine à 300 mg/j pendant 24 semaines, auprès de 255 patients présentant du pyrosis comme trouble principal (les patients souffrant essentiellement de douleurs épigastriques n'avaient pas été inclus). Aucune différence n'a été trouvée entre les deux produits en ce qui concerne le pyrosis et l'amélioration générale. Les antihistaminiques H_2 sont plus faciles d'usage que les antacides qui doivent être pris jusqu'à six fois par jour¹.

Antacides vs IPP

Selon une revue systématique de plusieurs RCT, les IPP sont plus efficaces que les antacides dans l'élimination des symptômes après 2 à 6 semaines de traitement. Après un traitement par un IPP, 40% des patients présentaient encore des troubles gastriques, contre 62% en cas d'usage d'un antacide (éventuellement en association à l'alginate), le bénéfice étant net en ce qui concerne le pyrosis surtout, et moins en ce qui concerne les douleurs épigastriques³.

- a. La revue a trouvé trois études contrôlées par placebo avec l'oméprazole et 1 étude ayant comparé l'oméprazole à un antacide (+ alginate)¹. Les études contrôlées par placebo autorisant aussi l'usage d'antacides de délivrance libre, elles ont été considérées par les auteurs de la revue systématique comme étant une comparaison entre les IPP et les antacides. Les quatre études portant au total sur 2.154 patients atteints de troubles gastriques (exclusion des patients atteints de pyrosis dans 2 études), avec un suivi de 2 à 6 semaines, ont été incluses dans la méta-analyse. Le risque relatif de la présence de troubles gastriques en général après un traitement par un IPP, par rapport à un antacide, était de 0,65 (IC à 95% - 0,54 à 0,78). Le risque relatif de pyrosis avec les IPP (oméprazole à 10 - 40 mg/j) par rapport aux antacides (+ alginate) était de 0,52 (IC à 95% - 0,45 à 0,60), le risque relatif de douleurs épigastriques était de 0,80 (IC à 95% - 0,63 à 1,02). Dans l'étude (n=647) ayant randomisé les patients entre l'oméprazole (10-20 mg/j) et l'association "antacide+alginate" (4 x 10 ml/j), le risque relatif de troubles gastriques en général était de 0,67 (IC à 95% - 0,57 à 0,79), le risque de pyrosis de 0,52 (IC à 95% - 0,44 à 0,61), et le risque de douleurs épigastriques de 0,72 (0,59 à 0,88)¹.

Antihistaminiques H₂ vs IPP

Une méta-analyse de trois études, dont la durée de traitement était de 2 à 16 semaines, constate que les IPP sont plus efficaces que les antihistaminiques H₂ dans l'élimination des symptômes. 64% des patients traités par des antihistaminiques H₂ présentaient encore des symptômes après le traitement, contre 42% après un traitement par un IPP. Quatre à cinq patients doivent être traités par un IPP pour obtenir un répondeur supplémentaire, comparé à un antihistaminique H₂. L'effet était le plus prononcé sur le symptôme « pyrosis », mais un bénéfice a aussi été trouvé avec les IPP pour le critère d'évaluation « douleurs épigastriques »^{a,3}.

- a. Trois études portant au total sur 1.267 patients atteints de troubles gastriques ont comparé un IPP avec un antihistaminique H₂: 1 étude a comparé l'oméprazole à 20 mg/j avec la cimétidine à 2 x 400 mg/j pendant 2 semaines, 1 étude le lansoprazole à 30 mg/j avec la ranitidine à 2 x 150 mg/j pendant 4 semaines, et 1 étude l'oméprazole à 10 - 40 mg/j avec un antacide (+ alginate) à 4 x 10 ml/j et de la ranitidine à 150 mg si nécessaire, pendant 16 semaines¹. Dans cette dernière RCT, 8% des patients du groupe traité par des antacides sont passés à la ranitidine après 16 semaines. Le NNT pour qu'1 patient supplémentaire réponde à un IPP, par rapport à un antihistaminique H₂, était de 4,5 (IC à 95% - 3,1 à 7,7). Concernant le critère d'évaluation « pyrosis », le risque relatif après un traitement par un IPP, par rapport à un antihistaminique H₂, était de 0,46 (IC à 95% - 0,37 à 0,57); concernant le critère d'évaluation « douleurs épigastriques », le risque relatif était de 0,69 (IC à 95% - 0,58 à 0,81)¹.

Gastroprocinétiques vs IPP

Dans une revue systématique, une étude randomisée a été trouvée qui n'a pas constaté de différence entre 8 semaines de traitement par cisapride ou par oméprazole, pour ce qui est du nombre de patients ne présentant plus de troubles gastriques après 52 semaines^a. Aucune étude n'a été trouvée qui examine le dompéridone ou le métoclopramide.

- a. L'étude (n=164), réalisée en première ligne, n'a pas trouvé de différence après 1 an, entre les patients atteints de troubles gastriques (âgés entre 18 et 80 ans) qui avaient reçu de l'oméprazole pendant 8 semaines et ceux qui avaient reçu du cisapride pendant 8 semaines (RR= 0,95; IC à 95% - 0,80 à 1,13)³.

Traitement "step-up" versus traitement "step-down"

Dans une étude en première ligne, on n'a pas observé de bénéfice avec le traitement "step-up" ni avec le traitement "step-down", en ce qui concerne l'évolution finale des symptômes^a.

- a. 664 patients présentant des troubles gastriques ont été randomisés entre deux approches. L'approche "step-up" consistait à administrer pendant 4 semaines des antacides (oxyde d'aluminium 200 mg et hydroxyde de magnésium 400 mg, 4 x par jour), à administrer pendant 4 semaines, des antihistaminiques H₂ (ranitidine 150 mg, 4 x/j) en cas de symptômes persistants ou récurrents, et à administrer un IPP pendant 4 semaines (pantoprazole 40 mg) lorsque les symptômes persistaient toujours ou restaient récurrents. Dans l'approche "step-down", on administrait les mêmes produits pendant une même période mais dans l'ordre inverse: d'abord l'IPP, puis les antihistaminiques et enfin les antacides. Dans les deux groupes, un bénéfice comparable a été obtenu après 6 mois (72% avec l'approche "step-up" contre 70% avec l'approche "step-down", OR= -0,92: IC à 95% de 0,7 à 1,3), quel que soit la présence de pyrosis au début du traitement. A la fin de l'étude, le nombre de patients qui prenaient un IPP était comparable dans les deux groupes. Une critique émise au sujet de cette étude reprochait à l'approche "step-down" de ne pas toujours refléter la pratique: lorsqu'un traitement empirique par un IPP ne s'avère pas bénéfique, le médecin choisira d'interrompre la prise en charge "step-down"⁵⁵⁻⁵⁸.

4.3. Stratégie à suivre après le test H. pylori

4.3.1. Stratégie à suivre chez les patients H. pylori-négatifs

◆ INHIBITEURS DE LA SECRETION ACIDE GASTRIQUE

Les patients chez lesquels on n'a pas pu constater d'H. pylori, peuvent être traités à titre d'essai par des inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique. Cette stratégie a été testée en première ligne auprès de patients présentant des troubles gastriques dont les résultats étaient négatifs après un test à H. pylori²⁹. Après un traitement de quatre semaines, les troubles avaient complètement disparu chez 24% des patients avec l'oméprazole, chez 11% avec la ranitidine et chez 4% avec le placebo (différence statistiquement significative entre la médication active et le placebo)³⁰. Immédiatement après le traitement, l'oméprazole donnait une nette amélioration des troubles chez davantage de patients (51%) que la ranitidine (36%) ou que le placebo (23%). Chez les patients dont le trouble principal n'était pas le pyrosis, la différence entre l'oméprazole et la ranitidine n'était pas significative. Après 6 mois, il n'y a plus de différence entre les deux options médicamenteuses, elles sont alors à peine plus favorables qu'un placebo: chez environ 40% des patients dans les deux groupes, les troubles ont pour ainsi dire disparu, contre 35% des patients dans le groupe placebo^a.

- a. L'étude incluait 468 patients²⁹. 40% des patients avaient comme symptôme prédominant des douleurs épigastriques, 25% des patients du pyrosis, et 13% des ballonnements. La différence entre l'oméprazole et la ranitidine était la plus prononcée chez les patients souffrant principalement de pyrosis: les symptômes avaient pour ainsi dire disparu chez 68% des patients traités par l'oméprazole contre 37% dans le groupe traité par la ranitidine. Dans le groupe de patients chez lesquels le pyrosis ne constituait pas le symptôme prédominant, la différence entre l'oméprazole et la ranitidine n'était pas significative (43% contre 37%, $p > 0,05$)²⁹.

◆ ENDOSCOPIE

Chez le patient présentant des troubles gastriques et dont les résultats du test à H. pylori se sont avérés négatifs, on peut effectuer une endoscopie avant d'instaurer un traitement. Une seule étude randomisée compare l'endoscopie à l'absence d'endoscopie chez des patients H. pylori-négatifs âgés de moins de 45 ans, qui ont été redirigés en deuxième ligne par leur médecin généraliste. Le fait de pratiquer une endoscopie ne donne aucun bénéfice en ce qui concerne les symptômes, après un suivi de six et douze mois^{a,15}

- a. La RCT incluait 154 patients atteints de troubles gastriques (âgés entre 18 et 43 ans) qui avaient été redirigés par leur médecin traitant pour subir une endoscopie après un test H. pylori-négatif et sans symptômes d'alarme: on a procédé à une endoscopie chez la moitié des patients, on a renvoyé l'autre moitié au médecin traitant, en informant qu'une endoscopie n'était pas justifiée^{3,31}. Dans le groupe « endoscopie », après six et après douze mois, respectivement 47% et 55% des patients présentaient une amélioration, contre respectivement 43% et 57% dans le groupe ayant été renvoyé au médecin traitant (différence non significative statistiquement). L'utilisation de médicaments (antacides, antihistaminiques H₂, IPP) et le nombre de consultations chez le médecin traitant étaient comparables dans les deux groupes. Dans le groupe qui n'avait pas subi d'endoscopie au départ, le renvoi vers un spécialiste dans la période de suivi était significativement plus fréquent (29% contre 10%, $p < 0,05$) et après douze mois, 17,5% des patients avaient tout de même subi une endoscopie, qui ne révélait aucune anomalie dans chacun des cas. Il n'y avait pas d'analyse séparée concernant les patients avec ou sans pyrosis comme trouble prédominant.

4.3.2. Stratégie à suivre chez les patients H. pylori-positifs

◆ ERADICATION D'H. PYLORI

Chez les patients H. pylori-positifs atteints de troubles gastriques, l'éradication au moyen de la triple thérapie diminue le risque de symptômes à long terme. Dans une étude contrôlée par placebo, le nombre de patients complètement asymptomatiques était de 28% après un an avec le traitement par éradication contre 15% avec le placebo^a.

Le traitement par éradication est plus efficace que la simple administration d'IPP: le nombre de patients qui ne présentent plus de symptômes un an après le traitement est respectivement de 60% et de 47%^b. Ceci signifie que 8 patients doivent être traités par une thérapie d'éradication pour délivrer 1 patient supplémentaire de symptômes, comparé à un simple traitement symptomatique.

L'éradication de H. Pylori dans les régions à prévalence élevée est susceptible de diminuer le risque de développer un cancer gastrique mais ne peut pas l'exclure entièrement^{c,63}.

- a. Une RCT réalisée auprès de 294 patients atteints de troubles gastriques (reflux-like, ulcer-like ou dysmotility-like) et d'une infection à *H. pylori* avérée, a trouvé une différence de risque absolu de 13% (IC à 95% - 4 à 24%) dans le nombre de patients sans symptômes après 1 an, entre la thérapie d'éradication et le placebo^{32,33}.
- b. Deux RCT portant au total sur 563 patients ont comparé la thérapie d'éradication avec un traitement par un IPP seul¹:
 - la première étude a comparé une thérapie d'éradication de 7 jours avec 2 x par jour de l'oméprazole à 20 mg + du métronidazole à 500 mg + de la clarithromycine à 250 mg avec un traitement par de l'oméprazole 2 x 20 mg/j pendant 7 jours, chez 294 patients atteints de troubles gastriques (les patients atteints de GORD ont été exclus)
 - la deuxième étude a comparé 1 semaine de thérapie d'éradication à base de lansoprazole à 30 mg + clarithromycine à 250 mg/j + amoxicilline à 1 g, deux fois par jour, suivi de lansoprazole à 30 mg/j pendant 3 ou 7 semaines, avec un traitement à base de lansoprazole à 30 mg/j pendant 4 ou 8 semaines chez 543 patients présentant principalement des douleurs épigastriques.
 D'après une méta-analyse des deux études, le risque relatif de récurrence des symptômes est de 0,76 (IC à 95% - 0,63 à 0,91), en faveur de la thérapie d'éradication¹.
- c. Une méta-analyse de 6 RCT (n=6.695, durée du suivi de 4 à 10 ans) a constaté que 1,1% des patients ayant bénéficié d'un traitement d'éradication d'*H. pylori* développait un cancer gastrique, contre 1,7% des patients non traités (RR=0,65; IC à 95% de 0,43 à 0,98). Toutes les RCT ont été menées dans une région à prévalence élevée d'*H. pylori*⁶³.

◆ SCHEMA D'ERADICATION

Différents schémas de médication sont proposés pour l'éradication d'*H. pylori* (la triple thérapie^a, thérapie quadruple^b, thérapie séquentielle^c et autres traitements^d). En optant pour l'un d'eux, on tiendra compte de la prévalence de la résistance envers certains antibiotiques dans la population. La résistance contre la clarithromycine en particulier peut augmenter le risque d'échec thérapeutique³⁴. Lorsque la résistance à la clarithromycine est présente chez plus de 15 à 20% des patients, l'effet de la triple thérapie diminue fortement (diminution de pratiquement 60% selon une méta-analyse)³⁵. C'est pourquoi il est préférable d'éviter l'utilisation de la clarithromycine dans les régions où la prévalence de la résistance à la clarithromycine dépasse 15 à 20%, ou chez les patients ayant déjà reçu un macrolide auparavant. La prévalence de la résistance à la clarithromycine en Belgique est de 11 à 18% selon les experts.

En Belgique, le schéma actuel (2009) correspond à la triple thérapie suivante³⁶: pendant 7 à 10 jours deux fois par jour:

- un inhibiteur de la pompe à protons (20 mg d'ésoméprazole, 30 mg de lansoprazole, 20 mg d'oméprazole, 40 mg de pantoprazole ou 20 mg de rabéprazole) avant le repas
- 1 g d'amoxicilline ou 500 mg de métronidazole
- 500 mg de clarithromycine.

Les patients doivent être bien informés du fait que la réussite du traitement dépend de la bonne observance thérapeutique³⁴.

- a. La triple thérapie comprenant un IPP, la clarithromycine et l'amoxicilline ou le métronidazole, est le traitement le plus recommandé dans l'éradication d'*H. pylori*. D'après des méta-analyses, il n'y a pas de différence d'efficacité entre les IPP, mais une double dose augmente les chances de réussite par rapport à la dose standard. Seuls 5% des patients éprouvent des effets indésirables avec cette triple thérapie (la diarrhée et des troubles du goût étant les plus courants), qui entraînent rarement l'interruption du traitement^{34,70}. Les avis sont partagés en ce qui concerne la durée de traitement optimale. Une méta-analyse de plusieurs RCT constate un bénéfice significatif mais faible lorsque la thérapie est prolongée de 7 à 10 ou 14 jours (différence de risque absolu, respectivement de 4% et de 5%). Il ressort d'une analyse de sous-groupe que le bénéfice n'est significatif que pour l'amoxicilline et pas pour le métronidazole^{34,37}. La résistance au métronidazole ne semble pas influencer le résultat du traitement. Le métronidazole devrait également être envisagé chez les patients allergiques à la pénicilline. Des tests pour évaluer la sensibilité des germes ne sont recommandés par les experts qu'après échec de deux traitements³⁶.
- b. D'après une méta-analyse de plusieurs RCT, on obtient avec la thérapie quadruple, comprenant un IPP, du bismuth (généralement du sous-salicylate ou du sous-citrate)³⁸, du métronidazole et de la tétracycline pendant 7 jours, un même degré d'éradication (environ 80%) qu'avec la triple thérapie classique⁶². L'effet de la thérapie quadruple augmente de 6% quand la durée du traitement est prolongée jusqu'à plus de 7 jours³⁴. Une méta-analyse de plusieurs RCT ne trouve aucune différence entre la triple thérapie et la thérapie quadruple en ce qui concerne l'observance thérapeutique ou les effets indésirables³⁴. Le sous-citrate de bismuth et le -sous-salicylate ne sont pas disponibles en Belgique; le sous-gallate et le sous-nitrate de bismuth sont disponibles en magistrale.
- c. Lors d'une thérapie séquentielle, on associe un IPP à de l'amoxicilline pendant cinq jours, puis on associe l'IPP à de la clarithromycine et un nitro-imidazolé tel que le métronidazole pendant les cinq jours suivants. Il ressort d'une méta-analyse qu'une éradication d'*H. pylori* était obtenue chez davantage de patients après la thérapie séquentielle qu'après la triple thérapie. La méta-analyse combinait les résultats de 10 RCT auprès de 2.747 patients *H. pylori*-positifs n'ayant pas encore reçu de traitement auparavant. Le degré d'éradication était de 93,4% après la thérapie séquentielle contre 76,9% après la triple thérapie classique, avec une réduction du

risque absolu de 16% (IC à 95% - 14 à 19%). Il n'y avait pas de différence au niveau de l'observance thérapeutique: 97,4% en cas de thérapie séquentielle contre 96,8% en cas de thérapie standard. Toutes les études étaient réalisées en Italie, une seule était menée en double aveugle, et il y avait des indices de biais de publication^{34,35}. La thérapie séquentielle a l'inconvénient de laisser moins de possibilités de traitement des patients après échec thérapeutique, ceux-ci ayant déjà pris trois antibiotiques. Le fait de devoir suivre un régime plus complexe peut constituer un autre inconvénient, bien que les études n'aient trouvé aucune différence dans l'observance thérapeutique comparé à la triple thérapie. Le traitement séquentiel ne peut pas être effectué chez les patients allergiques à la pénicilline.

- d. La lévofloxacine est parfois utilisée en association à un IPP et à l'amoxicilline lorsque la thérapie standard échoue. En raison de la problématique de la résistance, et vu que cet antibiotique tient une place importante dans le traitement des infections des voies respiratoires inférieures, il doit être réservé aux patients ulcéreux chez lesquels une éradication standard a échoué^{34,40}.

4.4. Stratégie à suivre après endoscopie négative

Tant les études réalisées chez les patients atteints d'une dyspepsie fonctionnelle (douleurs ou ballonnements au niveau de l'estomac sans anomalies à l'endoscopie) que les études réalisées chez les patients atteints d'un reflux négatif à l'endoscopie (ENRD) sont discutées.

4.4.1. Prise en charge non médicamenteuse

Chez les patients atteints d'une dyspepsie fonctionnelle, des interventions psychothérapeutiques ont fait l'objet d'études, à savoir la thérapie cognitive, l'hypnothérapie, la thérapie psychodynamique et la thérapie de relaxation appliquée¹². Pour chacune de ces thérapies, une RCT a été réalisée qui montre dans chaque cas une diminution significative des symptômes de dyspepsie, comparé au groupe-témoin. Les auteurs d'une revue systématique concluent que davantage d'études sont nécessaires pour pouvoir se prononcer définitivement quant à l'effet de la psychothérapie en cas de dyspepsie fonctionnelle^a.

- a. Les quatre études ont été traitées séparément car les données ne permettaient pas de méta-analyse⁴¹. Une étude réalisée auprès de 103 patients a constaté une amélioration significative après 12 à 52 semaines au niveau des critères d'évaluation liés à la douleur, suite à une thérapie de relaxation, comparé à un groupe-témoin. Une étude (n=50) a trouvé un bénéfice significatif après 1 an avec la thérapie cognitive par rapport à un groupe-témoin, concernant les critères d'évaluation « douleurs épigastriques », « nausées » et « ballonnements ». Une étude réalisée auprès de 73 patients a comparé la thérapie psychodynamique avec une thérapie de soutien et a trouvé significativement moins de cas de dyspepsie dans le premier groupe après 12 semaines de traitement. Une étude réalisée auprès de 126 patients a comparé les effets des interventions suivantes pendant 16 semaines: l'hypnothérapie, une combinaison de thérapie de soutien et de placebo, la ranitidine à 2 x 150 mg/j. Dans le groupe ayant reçu l'hypnothérapie, les symptômes s'étaient améliorés chez 59% des patients, contre 41% (p=0.057) dans le groupe ayant reçu la thérapie de soutien + les médicaments placebo, et contre 33% (p=0.01) dans le groupe ayant pris de la ranitidine. Après le suivi de 40 semaines, les symptômes s'étaient améliorés chez respectivement 73%, 34% (p<0.02) et 43% (p<0.01) des patients. Il y avait également moins de consultations dans le groupe traité par l'hypnothérapie et aucun patient ne prenait des médicaments, comparé à 82% dans le groupe ayant reçu une thérapie de soutien et 90% dans le groupe ayant reçu de la ranitidine^{12,42}.

4.4.2. Prise en charge médicamenteuse

◆ TRAITEMENT DES SYMPTOMES

Médicaments vs. placebo

Gastroprocinétiques

Parmi les gastroprocinétiques disponibles en Belgique, seuls le cisapride et le dompéridone ont fait l'objet d'études randomisées auprès de patients atteints d'une *dyspepsie fonctionnelle*. En moyenne, l'état de 57% des patients s'améliore après l'administration d'un gastroprocinétique, contre 47% avec placebo^a. Les résultats doivent être interprétés avec la prudence requise, vu qu'il pourrait y avoir des biais de publication et que la plupart des études présentent des insuffisances méthodologiques⁴⁴. Trois études sur quatre ont examiné le cisapride, qui n'est plus utilisé dans la dyspepsie fonctionnelle en raison de ses effets indésirables graves⁴³. Concernant le dompéridone, une seule étude de petite taille est disponible, qui montre un effet positif sur la sensation de satiété^b.

- a. La revue systématique incluait 19 études portant au total sur 3.178 patients, la durée des études était de 3 à 12 semaines⁴⁴.
- b. L'étude a étudié l'effet de 4 semaines de dompéridone (3 x 10 mg/j) chez 40 patients atteints de dyspepsie chronique et dont la vidange gastrique était ralentie^{12,44}. Dans le groupe « dompéridone », les symptômes n'avaient pas changé ou s'étaient aggravés chez 35% des patients, contre 80% dans le groupe placebo (risque relatif=0,44; IC à 95% - 0,23 à 0,83).

Bien que le métoclopramide soit souvent prescrit en cas de dyspepsie fonctionnelle, les études randomisées étayant cette indication font défaut¹².

Une revue systématique concernant le traitement de patients atteints d'un *reflux négatif à l'endoscopie*, n'a pas trouvé d'études contrôlées par placebo sur les gastroprocinétiques²⁸.

Antacides

Bien que les antacides soient souvent utilisés, il n'existe pas de preuves quant à leur efficacité en cas de *dyspepsie fonctionnelle*¹³. Une revue systématique de la littérature mentionne 1 RCT portant sur 109 patients, ne pouvant pas démontrer d'effet significatif pour un traitement par des antacides pendant six semaines (37% de cas améliorés) par rapport au placebo (38% de cas améliorés)^{13,42}.

On n'a trouvé aucune étude contrôlée par placebo menée auprès de patients présentant un *reflux négatif à l'endoscopie*²⁸.

Antihistaminiques H₂

Il ressort d'une revue systématique qu'en moyenne l'état de 54% des patients atteints d'une *dyspepsie fonctionnelle* s'améliore après l'administration d'un antihistaminique H₂ contre 40% avec le placebo^a. Les études sont dans l'ensemble de moins bonne qualité que les études sur les IPP⁴².

Selon une revue systématique concernant le traitement de patients atteints d'un *reflux négatif à l'endoscopie*, un nombre plus important de patients était exempt de pyrosis avec les antihistaminiques H₂ qu'avec le placebo, mais la revue n'a pas trouvé de bénéfice significatif pour ce qui est de l'amélioration générale des symptômes⁹.

- a. La méta-analyse incluait 12 RCT portant au total sur 2.183 patients (durée des études: de 2 à 6 semaines) atteints d'une « dyspepsie non ulcéreuse », par laquelle on entend des symptômes dyspeptiques avec endoscopie ou radiographie négative et exclusion d'autres atteintes organiques et de l'usage d'AINS⁴². Les études menées auprès de patients exclusivement atteints de reflux ou de pyrosis, n'ont pas été incluses dans la revue. Les symptômes s'amélioraient plus souvent avec les antihistaminiques H₂ qu'avec le placebo (réduction de risque relatif pour le critère d'évaluation "pas d'amélioration" = 23% (IC à 95% - 8% à 35%)⁴².
- b. Deux études (n=514) ont rapporté le nombre de patients atteints de pyrosis, avec un RR=0,84 (IC à 95% - 0,74 à 0,95). Il n'y avait pas de bénéfice concernant le risque relatif pour le critère d'évaluation "amélioration générale des symptômes" (RR pour « pas d'amélioration » = 0,41 (IC à 95% - 0,13 à 1,33)²⁸.

IPP

Il ressort d'une revue systématique chez des patients atteints d'une *dyspepsie fonctionnelle* que 34% en moyenne des patients réagissent favorablement à un traitement par un IPP, contre 25% avec placebo^a. La plupart des études qui ont examiné un IPP ont rapporté le nombre de patients guéris (à savoir les patients qui n'avaient plus de symptômes dyspeptiques ou qui n'avaient que des symptômes dyspeptiques minimaux) à la fin du traitement. La réponse était par conséquent moins importante que dans les études portant sur l'effet des antacides et des antihistaminiques H₂, ces dernières ayant relevé dans la plupart des cas le nombre de patients présentant une amélioration des symptômes⁴². Une dose standard d'IPP n'a pas plus d'effet qu'une faible dose⁴².

Une revue systématique réalisée chez des patients atteints d'un *reflux négatif à l'endoscopie*, a montré un nombre plus important de patients exempts de pyrosis après un traitement par IPP par rapport au placebo (risque relatif de 0,69)^b.

Chez des volontaires asymptomatiques, l'arrêt d'un traitement par un IPP après deux mois d'administration provoque un rebond de la sécrétion acide gastrique. Davantage d'études dans une population représentative sont nécessaires pour se prononcer au sujet de cette constatation potentiellement importante^{57,60}.

- a. La méta-analyse incluait 10 RCT portant au total sur 3.347 patients (durée des études de 2 à 8 semaines)⁴². Les IPP étudiés étaient l'oméprazole (6 études), le lansoprazole (3 études) et l'ésoméprazole (1 étude). La RRR avec les IPP par rapport au placebo était de 13% (IC à 95% - 4% à 20%). Six études (2.032 patients) ont comparé une faible dose à une dose standard et n'ont trouvé aucune différence (RRR dose standard vs faible dose = 2%; IC à 95% - 4 à 8%).

- b. Sept RCT contrôlées par placebo, portant au total sur 2.345 patients, ont étudié des IPP (principalement l'oméprazole) et ont trouvé un risque relatif de 0,69 (IC à 95% - 0,62 à 0,78) concernant la présence de pyrosis, comparé au placebo²⁸. Cinq RCT ont rapporté le critère d'évaluation "amélioration générale des symptômes" (RR pour « pas d'amélioration » = 0,61 (IC à 95% - 0,54 à 0,69).

Sucralfate

Dans les quelques études disponibles, réalisées auprès de patients atteints d'une *dyspepsie fonctionnelle*, aucun effet significatif ne peut être démontré pour le sucralfate⁴².

On n'a trouvé aucune étude menée auprès de patients présentant un *reflux négatif à l'endoscopie*.

Misoprostol

Le misoprostol est peu documenté chez les patients atteints d'une *dyspepsie fonctionnelle* et les conclusions des études disponibles sont contradictoires⁴².

On n'a trouvé aucune étude menée auprès de patients présentant un *reflux négatif à l'endoscopie*.

Antidépresseurs

Les antidépresseurs tricycliques sont parfois prescrits en cas de *dyspepsie fonctionnelle*, en raison de leurs effets anticholinergiques et analgésiques, généralement à plus faible dose que dans la dépression¹². Les preuves que l'amitriptyline est susceptible de diminuer les symptômes dyspeptiques sont limitées. L'effet des ISRS en cas de dyspepsie fonctionnelle n'a pas été étudié, et aucun effet ne pouvait être démontré pour la venlafaxine dans une étude contrôlée par placebo^{3,12}.

- a. Deux études de petite taille, une étude ouverte chez 27 patients et une étude croisée contrôlée par placebo chez 7 patients, ont étudié l'amitriptyline (30 à 50 mg/j) pendant quatre semaines, et ont trouvé un effet sur les symptômes significativement supérieur, comparé au placebo ou à un groupe-témoin sans traitement⁵³. Une étude contrôlée par placebo auprès de 160 patients n'a pas trouvé d'effet avec la venlafaxine: le nombre de patients sans symptômes après 8 semaines de traitement avec la venlafaxine était de 37% contre 39% avec le placebo, après 20 semaines: de 42% contre 41%⁵³.

On n'a trouvé aucune étude menée auprès de patients présentant un *reflux négatif à l'endoscopie*.

Phytothérapie

L'effet de la phytothérapie en cas de *dyspepsie fonctionnelle* a été discuté dans une revue systématique de la littérature. Parmi les préparations à base de plantes étudiées, on compte la chélidoine (*Chelidonium majus*), le curcuma (*Curcuma xanthorrhiza / domestica*), la poudre de bananes (*Musa ssp.*), l'amla (*Witthania somnifera*) et un produit associant la menthe poivrée (*Mentha piperita*) au carvi (*Carum carvi*). A chaque fois, un effet statistiquement significatif a été trouvé sur les symptômes dyspeptiques. La plupart des études étaient de faible qualité (spécification et qualité des produits, diagnostic, définition des critères d'évaluation), portaient sur un nombre limité de patients et avaient un suivi de courte durée (entre 7 jours et 8 semaines). En outre, des biais de publication ne sont pas à exclure. Les préparations étudiées semblent avoir peu d'effets indésirables dans les études, bien qu'il y ait des rapports d'hépatotoxicité suite à l'usage de chélidoine⁵⁴. Quelques études ont étudié une préparation associant 9 extraits de plantes: une étude en double aveugle, contrôlée par placebo et portant sur 315 patients, a constaté une amélioration des symptômes statistiquement significative, après respectivement quatre et huit semaines¹². La pertinence clinique de l'effet trouvé peut être remise en question⁵³. L'association contient e.a. l'extrait de la chélidoine⁵³.

On n'a trouvé aucune étude menée auprès de patients présentant un *reflux négatif à l'endoscopie*.

Médicaments comparés entre eux

Antihistaminiques H₂ vs gastroprokinétiques

Des quelques études réalisées auprès de patients atteints d'une *dyspepsie fonctionnelle*, il ne ressort aucune différence d'effet entre les antihistaminiques H₂ et les gastroprokinétiques⁴². Le seul agent gastroprokinétique étudié était le cisapride, qui ne peut plus être utilisé en Belgique dans la dyspepsie fonctionnelle en raison d'effets indésirables potentiellement graves. Il n'y a pas de comparaisons avec les autres gastroprokinétiques disponibles en Belgique. Les antihistaminiques H₂ étudiés sont la nazitidine (non disponible en Belgique) et la ranitidine.

On n'a trouvé aucune étude menée auprès de patients présentant un *reflux négatif à l'endoscopie*.

Antihistaminiques H₂ vs antacides

Une revue systématique n'a trouvé qu'une seule étude randomisée, portant sur 104 patients atteints d'une *dyspepsie fonctionnelle*. Aucune différence n'en est ressortie quant au nombre de patients dont l'état s'était amélioré après un traitement de deux semaines par la cimétidine, par rapport à un traitement par un antacide⁴².

On n'a trouvé aucune étude menée auprès de patients présentant un *reflux négatif à l'endoscopie*.

Antihistaminiques H₂ vs sucralfate

Une RCT ouverte ayant comparé la ranitidine au sucralfate chez 100 patients atteints d'une *dyspepsie fonctionnelle*, a constaté que le risque de présenter encore des symptômes moyens ou sévères à la fin du traitement, était significativement plus élevé avec la ranitidine qu'avec le sucralfate⁴². Cette constatation est en contradiction avec l'absence d'effet du sucralfate dans des études contrôlées par placebo, et doit être confirmée dans des études complémentaires.

On n'a trouvé aucune étude menée auprès de patients présentant un *reflux négatif à l'endoscopie*.

Antihistaminiques H₂ vs IPP

Une seule étude randomisée comparant des IPP à des antihistaminiques H₂ en cas de *dyspepsie fonctionnelle* est disponible. Aucune différence significative ne pouvait être démontrée quant au nombre de patients guéris après 2 semaines de traitement par la ranitidine, par rapport à l'oméprazole^a.

Les études ayant comparé les antihistaminiques H₂ aux IPP chez des patients atteints d'un *reflux négatif à l'endoscopie*, ont montré un nombre significativement plus important de patients exempts de pyrosis après un traitement par IPP, par rapport aux antihistaminiques H₂^b.

- a. La RCT a étudié la ranitidine à 150 mg/j par rapport à l'oméprazole à 10 ou 20 mg/j (comparé au placebo) chez 792 patients présentant une endoscopie négative. La réduction du risque relatif dans le nombre de patients qui n'étaient pas encore sans symptômes après deux semaines de traitement par l'oméprazole, comparé à la ranitidine, était de 7% (IC à 95% - 3% à 16%)⁴².
- b. Quatre RCT (n=960) ont comparé des IPP (l'oméprazole à 10 ou 20 mg ou le pantoprazole à 40 mg) à des antihistaminiques H₂ (la nizatidine à 2 x 150 mg, la cimétidine à 4 x 400 mg, la ranitidine à 2 x 150 mg ou la famotidine à 2 x 20 mg) concernant le critère d'évaluation « pyrosis », et ont trouvé un risque relatif de 0,78 (IC à 95% - 0,62 à 0,97). Les IPP étaient également supérieurs aux antihistaminiques H₂ en ce qui concerne l'amélioration générale des symptômes (RR pour « pas d'amélioration » = 0,82; IC à 95% - 0,73 à 0,93)⁶¹.

IPP entre eux

On n'a trouvé aucune étude menée auprès de patients présentant une *dyspepsie fonctionnelle*.

Des études comparatives menées auprès de patients atteints d'un *reflux négatif à l'endoscopie*, ne montrent pas de différence entre l'ésoméprazole et l'oméprazole⁴⁵. Après quatre semaines de traitement par l'oméprazole à 20 mg, le pourcentage de patients ne présentant plus de pyrosis était de 58 à 68%, contre 57 à 70% avec l'ésoméprazole à 20 ou 40 mg^a.

- a. Trois RCT ont comparé un traitement de quatre semaines par l'ésoméprazole avec un traitement par l'oméprazole chez des patients dont le trouble prédominant était un pyrosis mais qui ne montraient pas de lésions à l'endoscopie. Le critère d'évaluation primaire était le pourcentage de patients délivrés du pyrosis⁴⁵.
 - 1 étude (n=1282) a comparé l'ésoméprazole à 40 mg et l'ésoméprazole à 20 mg avec l'oméprazole à 20 mg et a trouvé des pourcentages de réussite de respectivement 57, 61 et 58% (non significatif)
 - 1 étude (n=693) a comparé l'ésoméprazole à 40 mg et l'oméprazole à 20 mg et a trouvé des pourcentages de réussite de respectivement 70 et 68% (non significatif)
 - 1 étude (n=670) a comparé l'ésoméprazole à 20 mg et l'oméprazole à 20 mg et a trouvé des pourcentages de réussite de respectivement 62 et 60% (non significatif)

◆ ERADICATION D' H.PYLORI

Eradication d'*H. pylori* vs. placebo

Il ressort d'études randomisées que les avantages d'une éradication d'*H. pylori* dans le traitement des symptômes sont moins importants en cas de *dyspepsie fonctionnelle* qu'en cas d'ulcère peptique: pour obtenir une amélioration des symptômes chez 1 patient supplémentaire, 14 patients présentant une dyspepsie fonctionnelle et une infection à *H. pylori* avérée, doivent recevoir une thérapie d'éradication^a.

Aucune étude n'a été trouvée concernant l'effet de l'éradication sur les symptômes à plus long terme, au-delà d'1 an. L'hypothèse selon laquelle l'éradication d'*H. pylori* augmente le risque d'œsophagite, n'est pas corroborée par des études randomisées⁴⁶.

Il ressort d'études épidémiologiques que le risque de développer un ulcère peptique en présence d'*H. pylori* s'élève à 10 - 15%^{17,32}. L'éradication chez des patients *H. pylori*-positifs sans ulcère avéré, pourrait avoir l'avantage de diminuer le risque de développer un ulcère dans les années qui suivent⁴⁷. Dans trois des quatre études ayant étudié cette hypothèse, on a constaté, 12 mois après l'éradication, un risque plus faible d'ulcère endoscopique, comparé au placebo^b. Il n'y a pas de données concernant l'effet préventif de l'éradication sur le développement d'un ulcère peptique à plus long terme. L'*H. pylori* s'est également avéré être un facteur de risque du cancer gastrique: le risque est de 1%, soit six à huit fois plus élevé que chez les patients sans *H. pylori*^{17,32}. L'effet préventif de l'éradication de l'*H. pylori* sur le développement du cancer gastrique n'est pas prouvé pour le moment⁴⁷.

Les effets indésirables les plus courants de l'éradication sont la diarrhée et des troubles du goût⁴⁶. Une colite pseudo-membraneuse peut survenir occasionnellement⁴⁷.

- a. Une méta-analyse de 17 études (3.566 patients, durée des études entre 3 et 12 mois) a constaté une réduction du risque relatif de la dyspepsie de 10% (IC à 95% - 6 à 14%) dans le groupe « éradication d'*H. pylori* », comparé au placebo⁴⁶. La réponse moyenne (c'est-à-dire le nombre de patients sans symptômes ou avec de légers symptômes) était de 29% dans le groupe placebo contre 36% dans le groupe « éradication d'*H. pylori* ». Dans les analyses de sous-groupe, une réponse similaire a été trouvée chez les patients présentant des symptômes "ulcer-like" et chez les patients présentant des symptômes "dysmotility-like". Deux études ont non seulement évalué l'effet sur les symptômes, mais ont également examiné la possibilité d'une différence entre la thérapie d'éradication et le placebo quant à l'incidence d'œsophagite après 12 mois. Le pourcentage de patients avec œsophagite après éradication, comparé au placebo, était respectivement de 6% et de 3% (RRR=2,07, IC à 95% - 0,94 à 4,56). Deux autres études menées avec le même objectif, n'étaient pas davantage en mesure de démontrer un risque significativement accru d'œsophagite après éradication⁴⁶.
- b. Quatre études ont rapporté les résultats d'un examen endoscopique après 12 mois, afin de vérifier si les patients ne présentaient plus d'ulcères⁴⁶. Dans le groupe placebo, respectivement 4%, 5%, 0% et 7,5% des patients ont développé un ulcère gastro-duodénal; dans le groupe « éradication », respectivement 0,6%, 2%, 2% et 2,5%.

On n'a trouvé aucune étude menée auprès de patients présentant un *reflux négatif à l'endoscopie*.

Eradication d'H. pylori vs. traitement des symptômes après endoscopie négative

Parmi les trois études ayant comparé l'éradication d'*H. pylori* à un simple traitement des symptômes (antihistaminiques H₂, sucralfate ou l'association ranitidine+métoclopramide) chez des patients atteints d'une *dyspepsie fonctionnelle* et ayant une infection à *H. pylori* avérée, deux études ont trouvé une différence d'effet significative sur les symptômes de dyspepsie, à l'avantage de la thérapie d'éradication. La plus grande étude ne révélait cependant pas de différence significative. L'avantage de l'éradication sur les symptômes n'est donc pas démontré de manière convaincante^a. Aucune étude comparative avec des IPP n'a été trouvée.

- a. Toutes les études ont étudié la triple thérapie avec le bismuth (sous-citrate ou sous-nitrate)⁴⁶. En Belgique, seuls le sous-nitrate et le sous-gallate de bismuth sont disponibles (en magistrale).
 - 1 étude (n=41, durée 8 semaines) a comparé la triple thérapie (sous-citrate de bismuth + amoxicilline + métronidazole) avec l'administration d'antihistaminiques H₂ (produit non mentionné) pendant 2 mois. La différence de score moyenne au niveau du score symptomatologique (range de 0 à 10) était de 1,7 (IC à 95% - 0,65 à 2,75), en faveur de la thérapie d'éradication⁴⁹.
 - 1 étude (n=62, durée 3 mois) a comparé la triple thérapie (sous-citrate de bismuth + tétracycline + métronidazole) avec l'administration de sucralfate pendant 4 semaines. Le nombre de patients sans symptômes après 3 mois était de 81% dans le groupe ayant bénéficié de la thérapie d'éradication, contre 33% dans le groupe ayant pris du sucralfate⁴⁸.
 - 1 étude (n=157, durée 4 semaines) a comparé la triple thérapie (sous-nitrate de bismuth + métronidazole + amoxicilline) avec l'association « ranitidine + métoclopramide ». A la fin de l'étude, 27,4% des patients étaient presque ou entièrement délivrés des symptômes après la thérapie d'éradication, contre 19,2% dans le groupe-témoin (p=0,26, non significatif).

On n'a trouvé aucune étude menée auprès de patients présentant un *reflux négatif à l'endoscopie*.

4.4.3. Traitement d'entretien ou traitement en cas de symptômes uniquement?

◆ TRAITEMENT D'ENTRETIEN VS PLACEBO

On n'a trouvé aucune étude concernant le traitement d'entretien en cas de *dyspepsie fonctionnelle*.

Une revue systématique portant sur des patients atteints d'un *reflux négatif à l'endoscopie* mentionne 2 RCT concernant le traitement d'entretien versus placebo, l'une d'elles avec du cisapride à 10 ou 20 mg (n=118) et l'autre avec de l'oméprazole à 10 mg (n=495).

La prise de cisapride ne donnait pas de bénéfice quant à la rémission des symptômes: après 24 semaines de traitement, 59,8% des patients dans les groupes traités au cisapride présentaient encore des symptômes, contre 69,4% dans le groupe placebo (non significatif).

Pour l'oméprazole, on a cependant observé un bénéfice: après 24 semaines, 18,6% des patients présentaient encore des symptômes, contre 47% dans le groupe placebo⁵.

◆ TRAITEMENT SUR DEMANDE ("ON DEMAND") VS PLACEBO

En cas d'administration "on demand", le traitement médicamenteux est réinstauré dès que les troubles récidivent et il est poursuivi aussi longtemps que nécessaire pour obtenir un contrôle suffisant des symptômes⁵⁰.

On n'a trouvé aucune étude concernant le traitement sur demande en cas de *dyspepsie fonctionnelle*.

Une revue systématique a examiné l'efficacité de la thérapie "on demand" chez des patients atteints d'un *reflux négatif à l'endoscopie*^{51,52}. Les IPP administrés "on demand", étaient plus efficaces que le placebo chez ces patients^a.

- a. Quatre études (n=1919) ont comparé la prise "on demand" d'un IPP (oméprazole à 10 ou 20 mg, ésoméprazole à 20 ou 40 mg, raboprazole à 10 mg) avec un placebo, chez des patients atteints d'un reflux négatif à l'endoscopie, pendant six mois. Les patients prenant des médicaments actifs "on demand" étaient davantage disposés à poursuivre le traitement que les patients traités par le placebo « on demand »⁵².

◆ TRAITEMENT SUR DEMANDE ("ON DEMAND") VS TRAITEMENT CONTINU

On n'a trouvé aucune étude concernant le traitement sur demande en cas de *dyspepsie fonctionnelle*.

Selon les résultats d'1 étude (n=622), l'administration "on demand" d'IPP était au moins aussi efficace qu'un traitement en continu par des IPP chez des patients atteints d'un *reflux négatif à l'endoscopie*; respectivement 93% et 88% des patients désiraient poursuivre le traitement⁵⁰.

5. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement

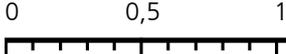
	Effets indésirables	Contre-indications /Précautions	
antihistaminiques H ₂	<p>Souvent (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diarrhée - Douleur musculaire, fatigue, vertiges - Eruptions cutanées - Gynécomastie réversible, associée ou non à une hyperprolactinémie, surtout lors d'un traitement prolongé par la cimétidine. <p>Rarement (0,01-0,1%), mais grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Néphrite interstitielle, perturbation des tests hépatiques, pancréatite (réversible) 	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gastrite atrophique étant donné que l'achlorhydrie est encore aggravée. <p>Précautions</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'utilisation d'inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique peut soulager la douleur en cas de malignité et dès lors en retarder le diagnostic. - En cas d'insuffisance rénale, les doses des antihistaminiques H₂ doivent être réduites. - A utiliser avec prudence en cas de grossesse et d'allaitement. - L'utilisation prolongée peut être associée à un risque accru de carence en vitamine B12, d'infections intestinales et de pneumonie. 	-
inhibiteurs de la pompe à protons	<p>Souvent (1-10%):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, mal à l'estomac et flatulence. - Somnolence, troubles du sommeil, vertiges, céphalées et paresthésies. <p>Parfois (0,1-1%), mais grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elévation des taux de transaminases - Problèmes auditifs <p>Parfois (0,01-0,1%), mais grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réactions d'hypersensibilité (urticairique, choc anaphylactique) - Confusion, hallucinations chez les personnes âgées et les patients gravement malades. 	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gastrite atrophique étant donné que l'achlorhydrie est encore aggravée. <p>Précautions</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'utilisation d'inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique peut soulager la douleur en cas de malignité et dès lors en retarder le diagnostic. - A utiliser avec prudence en cas d'insuffisance hépatique, de grossesse et d'allaitement. - L'utilisation prolongée peut être associée à un risque accru de fractures ostéoporotiques, de carence en vitamine B12, d'infections intestinales et de pneumonie. - Des cas de troubles électrolytiques et de troubles neuromusculaires graves ont été décrits en cas d'utilisation prolongée d'oméprazole. - Des cas de dysfonction érectile ont été décrits lors de l'instauration de l'oméprazole. 	-

antacides	<ul style="list-style-type: none"> - L'hydrogénocarbonate de sodium est présent dans un grand nombre d'associations. Des doses élevées prises régulièrement peuvent entraîner de l'alcalose avec une alcalinisation permanente dans l'urine, ce qui peut augmenter le risque de calculs rénaux. - Le carbonate de calcium peut être responsable d'alcalose et d'excrétion urinaire augmentée de calcium. Les sels calciques formés dans l'intestin peuvent entraîner de la constipation. - L'hydroxyde de magnésium a des propriétés laxatives. L'insuffisance rénale peut entraîner une rétention de magnésium qui se manifeste par des troubles neuromusculaires ou cardio-vasculaires. - L'algedrate (hydroxyde d'aluminium) peut entraîner dans l'intestin la formation de phosphates d'aluminium insolubles avec risque d'hypophosphatémie et d'ostéomalacie. Malgré sa faible résorption, une accumulation de l'aluminium est toutefois possible en cas d'insuffisance rénale, avec encéphalopathie, ostéodystrophie et anémie. L'aluminium peut causer de la constipation. 	<p>Contra-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Algedrate: hypophosphatémie <p>Précautions</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'apport de sodium lors de l'administration d'hydrogénocarbonate de sodium peut poser des problèmes en cas d'hypertension, d'insuffisance cardiaque et dans certaines affections rénales. - Algedrate: insuffisance rénale 	-
dompéridone, métoclopramide	<p><i>tous les deux</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyperprolactinémie, rarement responsable de galactorrhée ou d'impuissance. - Crampes abdominales ou diarrhée : rare. - Somnolence <p><i>métoclopramide</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptômes extrapyramidaux : en cas de doses élevées. - Dyskinésie tardive lors de traitements prolongés, surtout chez les personnes âgées. - Syndrome neuroleptique malin (très rare) 	<p>Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> - Situations où la stimulation de la motilité gastrique pourrait être nocive, comme en cas d'hémorragie gastro-intestinale, d'obstruction mécanique ou de perforation <p><i>dompéridone</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - prolactinome - troubles de la fonction hépatique <p><i>métoclopramide</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Epilepsie. - Dyskinésie tardive lors d'antécédents de prise d'antipsychotiques. <p>Précautions</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grossesse et allaitement : peu de données sur le dompéridone ; le métoclopramide est probablement un médicament sûr. 	-

Ce tableau reprend uniquement les effets indésirables, contre-indications et interactions fréquents et sévères. Pour des listes scientifiques et à des sources spécialisées.

Sources: les notices des médicaments, Répertoire Commenté des Médicaments, Farmacotherapeutisch Kompas, Martindale

6. Comparaison des prix des médicaments utilisés dans la prise en charge des troubles

Produit / dose journalière ¹	Nom déposé / dosage	 Prix public pour 1 Ticket modérateur ordinaires ^{2,3,5}
euro		
 0 0,5 1		
ANTI-HISTAMINIQUES H₂		
cimétidine 4x200 mg	Cimetidine EG compr. à 200 mg Cimetidine, Sandoz compr. (efferv.) à 200 mg	 
ranitidine 2x150 mg	Ranitidine EG, Ranitidine Mylan, Ranitidine Sandoz, Docraniti, Ranitidine-Ratiopharm, Ranitimed, Zantac, Gastran, Ranitidine Teva, compr (efferv.) à 150 mg	 
INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS		
ésoméprazole 20 mg	Nexiam compr. à 20 mg	
lansoprazole 15 mg	Lansoprazole-Ratio, Lansoprazole Teva, Lansoprazol Sandoz, Lansoprazol Apotex, Lansoprazole EG, Lansoprazole Mylan, Doc Lansoprazole, caps. à 15 mg Dakar caps. à 15 mg	 
oméprazole 20 mg	Omeprazol Teva, Sedacid, Docomeptra, Omeprazole-Ratiopharm, Omeprazole Mylan, Omeprazole EG, Omeprazol Apotex, Omeprazol Sandoz, Omeprazole Ranbaxy, Omeprazole Far, Losec compr. / caps. à 20 mg	 
pantoprazole 20 mg	Doc Pantoprazol, Pantoprazole Teva, Pantoprazole Mylan, Pantoprazol Sandoz, Pantoprazole EG, Pantoprazol Apotex, Pantomed, Zurcamed, Pantozol, Zurcale compr. à 20 mg	 

rabéprazole	10 mg	Pariet	compr. à 10 mg	
-------------	-------	--------	----------------	---

GASTROPROCINETIQUES

dompéridone ⁴	3x20 mg	Zilium, Domperitop, Domperidon Mylan, Domperidon Teva, Docdomperi, Domperidone EG, Oroperidys, Domperidone EG	compr. à 10 mg	
		Motilium	compr. / compr. fondant / gran. efferv. / sol.	
métoclopramide ⁴	3x10 mg	Metoclopramide EG, Docmetoclo	caps. / sol.	
		Dibertil, Primperan, Primperan	compr. / sol.	

ANTACIDES⁶

	Gastricalm	compr. à croquer ou à sucer	
	Gastriphar	susp.	
	Gaviscon	compr. à croquer Citron/Menthe	
	Gaviscon	poudre	
	Gaviscon	susp.	
	Gaviscon	susp. Menthe	
	Gaviscon	susp. Advance	

	Gaviscon	susp. Advance Menthe	
	Maalox	compr. à croquer ou à sucer	
	Maalox	susp.	
	Maalox	susp. (sach.)	
	Maalox	compr. à croquer ou à sucer Forte	
	Maalox	susp. Forte	
	Maalox	susp. Forte (sach.)	
	Maglid	compr. à croquer ou à sucer	
	Magnésie Plus	compr. à sucer	
	Neutroses	compr. à croquer	
	Rennie	compr. à sucer sans sucre	
	Rennie	susp. Algin Liquid	
	Restofit	poeder (sach.)	
	Syngel	susp.	
		euro	

1. Dose maximale journalière telle que recommandée dans le Répertoire Commenté des Médicaments 2010; particulièrement pour les antihistaminiques H₂ et "traitement des symptômes de reflux" pour les inhibiteurs de la pompe à protons.
2. Pour le calcul des prix, le plus grand conditionnement remboursable par spécialité a été sélectionné. Seulement les remboursements pour "reflux gastro-oesophagien" ou "dyspepsie de reflux" ont été repris. Pour les détails à propos des conditions de remboursement voir le site Web du CBIP.
3. Pour les produits pour lesquels il existe plusieurs spécialités, la moyenne des spécialités dans la catégorie "bon marché" et la moyenne dans la catégorie "bon marché" est chaque fois donnée. La classification 'spécialités dans la catégorie « bon marché »' et 'spécialités dans la catégorie « bon marché »' repose sur les données du site Web www.cbip.be (situation au 1er décembre 2010). Pour plus d'informations sur les données voir le site Web du CBIP.
4. En ce qui concerne les spécialités à base de dompéridone et de métoclopramide, la classification "médicament de référence" et la classification "spécialités faisant partie de la catégorie "bon marché" et "spécialités ne faisant pas partie de la catégorie « bon marché »" sont utilisées.
5. Source des prix: site Web du CBIP (www.cbip.be: prix novembre 2010)
6. Compte tenu de la diversité importante pour ce qui est de la posologie et des formes galéniques des antacides, les préparations à base de calcium sont considérées comme des médicaments de référence. Base de calcul: 4 fois par jour la dose maximale recommandée (voir notice), sauf si cette posologie dépassait la dose journalière maximale recommandée est utilisée.

Références

1. Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD001961. DOI: 10.1002/14651858.CD001961.pub2.
2. Thomson ABR, Barkun AN, Armstrong D, et al. The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment – Prompt Endoscopy (CADET-PE) study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1481-91.
3. NICE. Dyspepsia: managing dyspepsia in adults in primary care. North of England Dyspepsia Guideline Development Group, August 2004. www.nice.org.uk
4. Moayyedi P, Delaney B. GORD in adults. *BMJ Clin Evid* [online] 2008 [cited august]. <http://clinicalevidence.bmj.com>
5. Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD003245. DOI: 10.1002/14651858.CD003245.pub2.
6. Compus. Evidence for PPI use in gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and peptic ulcer disease: Scientific report. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Volume 1, Issue 2, March 2007.
7. SIGN. Dyspepsia. A national clinical guideline. March 2003. www.sign.ac.uk
8. Reflux gastro-oesophagien chez les adultes (hors prise en charge chirurgicale). *La Revue Prescrire* 2008, Idées-Forces tirées de la revue *Prescrire* jusqu'au n° 291.
9. Kahrilas PJ. Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1700-7.
10. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle. *Folia Pharmacotherapeutica* 2007;34:13-4.
11. Saad RJ. Review: prokinetics, histamine H₂ receptor antagonists, antimuscarinics, and proton pump inhibitors improve global symptoms in non-ulcer dyspepsia. *Evid Based Med* 2007;12:79. Comment on: Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD001960.
12. Lacy BE, Cash BD. A 32-year-old woman with chronic abdominal pain. *JAMA* 2008;299:555-65.
13. CKS. Dyspepsia – proven non-ulcer. *Clinical Knowledge Summaries*. June 2008. www.cks.library.nhs.uk
14. Zagari RM. Clinical review. Investigating dyspepsia. *BMJ* 2008;337:682-6.
15. CKS. Dyspepsia – unidentified cause. *Clinical Knowledge Summaries*. June 2008. www.cks.library.nhs.uk
16. Therapie der Dyspepsie (I). *Arznei-Telegramm* 2008;39:82-5.
17. Numans ME, De Wit NJ, Dirven JAM, et al. NHG-standaard maagklachten (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2003;46:690-700. <http://nhg.artsennet.nl>
18. Longstreth GF. Functional dyspepsia – managing the conundrum. *N Engl J Med* 2006;354:791-3.
19. Kjeldsen HC, Bech M, Christensen B. Cost-effectiveness analysis of two management strategies for dyspepsia. *Int J Technol Assess Health Care* 2007;23:376-84.
20. Jarbol DE, Kragstrup J, Stovring H, et al. Proton pump inhibitor or testing for *Helicobacter pylori* as the first step for patients presenting with dyspepsia? A cluster-randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1200-8.
21. Delaney BC, Qurne M, Moayyedi P, et al. *Helicobacter pylori* test and treat versus proton pump inhibitor in initial management of dyspepsia in primary care: multicentre randomised controlled trial (MRC-CUBE trial). *BMJ* 2008;336:651-4.
22. Talley NJ. Review: prompt endoscopy is not a cost effective strategy for initial management of dyspepsia. *Evid Based Med* 2005;10:185. Comment on Ford AC, Qume M, Moayyedi P, et al. *Helicobacter pylori* "test and treat" or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;128:1838-44.
23. Lassen AT, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. *Helicobacter pylori* test and eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: 6,7 year follow-up of a randomised trial. *Gut* 2004;53:1758-63.
24. Ford AC, Qume M, Moayyedi P, et al. *Helicobacter pylori* "test and treat" or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology* 2005;128:1838-44.
25. infoPOEM Test and eradicate is best for dyspepsia after six years. *BMJ* 2005;330, May 14. Comment on: Lassen AT, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. *Helicobacter pylori* test and eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: 6,7 year follow-up of a randomised trial. *Gut* 2004;53:1758-63.
26. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO en Nederlands Huisartsengenootschap NHG. Multidisciplinaire richtlijn maagklachten. CBO 2004. www.cbo.nl
27. Wani S, Sharma P. Review: sparse evidence supports lifestyle modification for reducing symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Evid Based Med* 2006;11:150. Comment on: Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006;166:965-71.
28. van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD002095. DOI: 10.1002/14651858.CD002095.pub3.
29. Numans ME, van Driel M. Traitement de la dyspepsie H. pylori négative. *Minerva* 2006;5:98-100. Comment on: Veldhuyzen van Zanten SJO, Chiba N, Armstrong D, et al. A randomized trial comparing omeprazole, ranitidine, cisapride, or placebo in *Helicobacter pylori* negative, primary care patients with dyspepsia: The CADET-HN Study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1477-88.

30. Centre for Reviews and Dissemination. Comment on: Veldhuyzen van Zanten SJ, Chiba N, Armstrong D, et al. A randomized trial comparing omeprazole, ranitidine, cisapride, or placebo in Helicobacter pylori negative, primary care patients with dyspepsia: the CADET-HN Study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1477-88. www.crd.york.ac.uk
31. Asante MA, Mendall M, Patel P, et al. A randomized trial of endoscopy vs. no endoscopy in the management of seronegative Helicobacter pylori dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:983-9.
32. Ford A, McNulty C, Delaney B, Moayyedi P. Helicobacter pylori infection. *BMJ Clin Evid* [online] 2008 [cited august]. <http://clinicalevidence.bmj.com>
33. Chiba N, Veldhuyzen SJO, Sinclair P, et al. Treating Helicobacter pylori infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment – Helicobacter pylori positive (CADET-Hp) randomised controlled trial. *BMJ* 2002;324:1012-6.
34. Fuccio L. Clinical review. Treatment of Helicobacter pylori infection. *BMJ* 2008;337:746-50.
35. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: Sequential therapy appears superior to standard therapy for Helicobacter pylori infection in patients naive to treatment. *Ann Intern Med* 2008;148:923-31.
36. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Eradication de l'Helicobacter pylori. *Folia Pharmacotherapeutica*, in press.
37. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, et al. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor-based triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Ann Intern Med* 2007;147:553-62.
38. Fischbach LA, Van Zanten SV, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-Helicobacter pylori quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1071-82.
39. Moayyedi P. Sequential regimens for Helicobacter pylori eradication. *Lancet* 2007;370:1010-2.
40. Vakil N, Vaira D. Sequential therapy for Helicobacter pylori: time to consider making the switch? *JAMA* 2008;300:1346-7.
41. Soo S, Moayyedi P, Deeks J, Delaney B, Lewis M, Forman D. Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD002301. DOI: 10.1002/14651858.CD002301.pub4.
42. Hypnotherapy for functional gastrointestinal disorders. *Drug Ther Bull* 2005;43:45-8.
43. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Prescription et délivrance du cisapride soumises à de nouvelles conditions à partir du 1^{er} janvier 2005. *Folia Pharmacotherapeutica* 2005;32:17.
44. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD001960. DOI: 10.1002/14651858.CD001960.pub3.
45. Chiba N. Esomeprazole was not better than omeprazole for resolving heartburn in endoscopy-negative reflux disease. *ACP Journal Club* 2005;142:6. Comment on: Armstrong D, Talley NJ, Kauritsen K et al. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:413-21.
46. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, Oakes R, Wilson S, Roalfe A, Bennett C, Forman D. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD002096. DOI: 10.1002/14651858.CD002096.pub4.
47. Should H. pylori be eradicated in non-ulcer dyspepsia? *Drug Ther Bull* 2002;40:23-4.
48. Dhali GK, Garg PK, Sharma MP. Role of anti-Helicobacter pylori treatment in H. pylori-positive and cytoprotective drugs in H. pylori-negative, non-ulcer dyspepsia: results of a randomised, double-blind, controlled trial in Asian Indians. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:523-8.
49. Sheu BS, Lin CY, Lin XZ, et al. Long-term outcome of triple therapy in Helicobacter pylori-related nonulcer dyspepsia: a prospective controlled assessment. *Am J Gastroenterol* 1996;91:441-7.
50. Van de Casteele M. Reflux gastro-oesophagien: IPP en continu ou à la demande? *Minerva* 2008;7:28-9. Comment on: Pace F, Tonini M, Pallotta S, et al. Systematic review: maintenance treatment of gastro-oesophageal reflux disease with proton pump inhibitors taken 'on demand'. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:195-204.
51. Moayyedi P, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006;367:2086-100.
52. Zacny J, Zamakhshary M, Sketris I, et al. Systematic review: the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H₂-receptor antagonists or proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1299-312.
53. Therapie der Dyspepsie (II). *Arznei-Telegramm* 2008;39:95-7.
54. Locke GR. Review: herbal medicinal products seem to be effective and safe in nonulcer dyspepsia. *Evid Based Med* 2003;8:153. Comment on: Thompson CJ, Ernst E. Systematic review: herbal medicinal products for non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1689-99.
55. Talley NJ. Step-up and step-down treatment strategies did not differ for symptom relief at 6 months in new onset dyspepsia. *Evid Based Med* 2009;14:114. Comment on: van Marrewijk CJ et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H₂-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:215.
56. van Marrewijk CJ, Mujakovic C, Fransen GA, et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H₂-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:215.
57. Anonymous. Behandeling van gastro-oesofageale reflux en dyspepsie met H₂-receptorblokkerende geneesmiddelen en protonpompremmers. *Geneesmiddelenbulletin* 2009;43:37-43.

58. Bjorkman DJ. What is the optimal approach to managing dyspepsia? *Journal Watch Gastroenterology* February 6, 2009. Comment on: Duggan AE et al. Clinical trial: a randomized trial of early endoscopy, Helicobacter pylori testing and empirical therapy for the management of dyspepsia in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:55 and van Marrewijk CJ et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H₂-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): A primary-care-based randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:215.
59. Brett AS. Four approaches to dyspepsia. *Journal Watch General Medicine* March 3, 2009. Comment on: Duggan AE et al. Clinical trial: a randomized trial of early endoscopy, Helicobacter pylori testing and empirical therapy for the management of dyspepsia in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:55.
60. Brett AS. Rebound symptoms after stopping PPIs. *Journal Watch General Medicine* July 14, 2009. Comment on: Reimer C et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009;137:80. and McColl KEL and Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. *Gastroenterology* 2009;137:20.
61. van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD002095. DOI: 10.1002/14651858.CD002095.pub3.
62. Bjorkman DJ. Triple or quadruple therapy for Helicobacter pylori infection? *JWatch Gastroenterology* March 12, 2010. Commentary on: Luther J et al. Empiric quadruple vs. triple therapy (for primary treatment of Helicobacter pylori infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol* 2010;105:65.
63. Bjorkman DJ. H. pylori eradication and risk for gastric cancer. *JWatch* October 9, 2009. Commentary on: Fuccio L et al. Meta-analysis: Can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009;151:121.