

LES CRITÈRES D'UTILISATION OPTIMALE CONCERNANT LES INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS (IPP)

**Document préparé par
le Comité de revue de l'utilisation des médicaments**

**En collaboration avec
le Conseil consultatif de pharmacologie**

Octobre 2002

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	3
RAPPEL DU MANDAT	4
MÉTHODOLOGIE	6
CONSIDÉRATIONS SPÉCIALES	7
1. TRAITEMENT DE LA DYSPEPSIE	8
1.1 TRAITEMENT DE LA DYSPEPSIE NON EXPLORÉE	8
1.1.1 <i>Dyspepsie non explorée dont les manifestations principales miment celles du reflux gastro-œsophagien.....</i>	8
1.1.2 <i>Dyspepsie non explorée dont les manifestations principales ne miment pas celles du reflux gastro-œsophagien</i>	9
1.2 TRAITEMENT DE LA DYSPEPSIE FONCTIONNELLE.....	11
2. ÉRADICATION DE <i>HELICOBACTER PYLORI</i> (<i>H. PYLORI</i>)	12
2.1 L'ÉRADICATION EST RECOMMANDÉE EN PRÉSENCE D'UNE INFECTION CONNUE À <i>H. PYLORI</i>	12
2.1.1 <i>Traitement initial</i>	12
2.1.2 <i>Persistance ou récurrence de l'infection</i>	12
3. TRAITEMENT DU REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN.....	13
3.1 TRAITEMENT DU REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN EXPLORÉ.....	13
3.1.1 <i>Absence d'œsophagite par reflux à l'exploration ou œsophagite non sévère par reflux (atteinte mineure de la muqueuse)</i>	13
3.1.2 <i>Œsophagite sévère par reflux (pertes de substances circonférentielles)</i>	14
3.1.3 <i>Œsophagite par reflux compliquée (sténose, ulcère, hémorragie, œsophage de Barrett)</i>	15
3.1.4 <i>Soulagement des manifestations atypiques extradigestives, lorsque l'imputabilité est fortement suspectée.....</i>	15
4. TRAITEMENT DE L'ULCÈRE GASTRO-DUODÉNAL	16
4.1 TRAITEMENT DE L'ULCÈRE GASTRO-DUODÉNAL EN POUSSÉE ÉVOLUTIVE.....	16
4.1.1 <i>Résultat positif au test de <i>H. pylori</i>.....</i>	16
4.1.2 <i>Résultat négatif au test de <i>H. pylori</i>.....</i>	16
4.1.3 <i>Ulcère gastro-duodéal lié à la prise d'AINS</i>	17
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	18

REMERCIEMENTS

Les membres du Comité de revue de l'utilisation des médicaments (CRUM) tiennent à remercier M^{me} Chantale Lessard, consultante en recherches évaluative et pharmacoéconomique, pour son apport dans l'élaboration, la réalisation et la rédaction du présent document. Les membres du CRUM remercient aussi les experts consultés MM. Pierre Paré, médecin spécialiste en gastro-entérologie, et Michel Cauchon, médecin omnipraticien, pour leur collaboration, de même que M^{me} Louise Roberge, médecin omnipraticien, pour ses commentaires.

Les membres remercient également M^{me} Carole Chamberland, de la permanence du Conseil consultatif de pharmacologie (CCP), M^{me} Marie-Claude Poulin du Réseau de revue d'utilisation des médicaments (RRUM) ainsi que M^{me} Nancy Lajeunesse, du secrétariat du CRUM pour leur collaboration à diverses étapes de la production de ce document.

RAPPEL DU MANDAT

Conformément au *Plan d'action relatif à l'utilisation optimale des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) dans le cadre du Régime général d'assurance médicaments du Québec*, officialisé par la signature d'une entente de partenariat entre le Ministre de la Santé et des Services sociaux et les compagnies pharmaceutiques concernées, le CRUM a été appelé à adapter des critères d'utilisation des IPP en collaboration avec le CCP. La section 4 du plan d'action, *Critères d'utilisation optimale concernant les IPP*, se lit comme suit :

« Conformément à la demande du ministre d'État à la Santé et aux Services sociaux, le CCP a élaboré des critères pour la classe des IPP, en tenant compte des plus récentes données scientifiques. Les critères élaborés par le CCP doivent constituer l'assise des mesures d'optimisation du présent plan d'action.

Le CRUM adaptera ces critères, en collaboration avec le CCP, en vue d'une utilisation optimale dans un contexte clinique, dans le traitement des maladies visées.

Dans son adaptation des critères, le CRUM s'appuiera sur des éléments de la médecine basée sur les données probantes (*Evidence-based medicine*) concernant les IPP, dans la mesure où ils sont cohérents avec les critères élaborés par le CCP et qu'ils tiennent compte des notions de coût-efficacité reflétées dans ces mêmes critères. Ces derniers seront présentés au Comité de gestion.

Les critères élaborés par le CCP sont :

- Pour le traitement en première intention d'une complication confirmée de reflux gastro-oesophagien (oesophagite érosive grave, oesophagite de Barrett, oesophagite ulcéralive, oesophagite avec saignement ou fissure) ou d'un cancer du tractus gastro-intestinal haut;
- Pour le traitement en première intention du reflux gastro-oesophagien grave (durée maximale de l'autorisation initiale de six mois);
- Pour le traitement du reflux gastro-oesophagien léger à modéré chez les personnes qui n'ont pas répondu à un traitement par un anti-H₂ d'une durée d'au moins quatre semaines (la durée du traitement initial avec un IPP ne devra pas être de plus de six mois, après quoi une réévaluation sera nécessaire pour la poursuite du traitement);
- Pour le traitement d'une récurrence de reflux gastro-oesophagien confirmé par endoscopie ou lorsque la personne n'a pas répondu à un traitement par un anti-H₂;
- Pour le traitement des ulcères gastro-duodénaux positifs au *H. pylori* documenté par sérologie, par un test respiratoire à l'urée ou par endoscopie en association avec un traitement antibiotique reconnu (durée maximale de l'autorisation de sept jours);

- Pour le retraitement d'ulcères gastro-duodénaux positifs au *H. pylori* lorsque la récurrence ou la persistance sont documentées par un test respiratoire à l'urée ou par endoscopie en association avec un traitement antibiotique reconnu (durée maximale de l'autorisation de quatorze jours);
- Pour le traitement des ulcères peptiques chez les personnes avec des complications confirmées par endoscopie (perforation, obstruction, ulcère de grande taille ou saignement gastro-intestinal);
- Dans les cas d'ulcères induits par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :
- Pour le traitement de l'ulcère lorsque l'AINS doit être poursuivi;
- Pour la prophylaxie des ulcères induits par les AINS chez les personnes qui souffrent de complications d'ulcères (perforation ou saignement récurrent) ou qui sont à risque d'avoir des complications (maladie cardiovasculaire, maladie ulcéreuse active ou passée, coagulopathie);
- Pour le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison ou d'autres conditions d'hypersécrétion pathologique confirmées par endoscopie;
- Chez les personnes allergiques ou intolérantes aux anti-H₂. »

MÉTHODOLOGIE

La recherche systématique dans les bases de données bibliographiques informatisées a porté sur la période allant de 1966 à 2002. La liste des articles scientifiques examinés a été figée en date du 30 septembre 2002.

Voici les bases de données bibliographiques informatisées qui ont été consultées :

- Medline;
- Collaboration Cochrane;
- *NHS (National Health Services) Centre for Reviews and Dissemination (NHSCR)*.

La stratégie de recherche était fondée sur les mots-clés suivants : *proton pump inhibitor, omeprazole, rabeprazole, esomeprazole, pantoprazole, lansoprazole, histamine receptor antagonist, cimetidine, ranitidine, famotidine, outcome research, review, literature, meta-analysis, evidence-based, economic, evaluation, cost, cost-effectiveness, cost-utility, cost-benefit, pharmacoeconomics, health economics*.

La recherche sur les sites Web de la Collaboration Cochrane et du NHSCRD a permis d'identifier des rapports d'évaluations des IPP (données probantes) réalisés par diverses Agences d'évaluation des technologies de santé (*Health Technology Assessment*) de renommées internationales.

Les listes de référence figurant à la fin des comptes rendus d'articles scientifiques identifiées (examens systématiques de la documentation, rapports d'évaluations des technologies de la santé, évaluations économiques ou autres types d'articles) ont été dépouillées pour mener une recherche de proche en proche. Finalement, des experts en gastro-entérologie et en clinique ont été consultés.

CONSIDÉRATIONS SPÉCIALES

Ce document ne constitue pas un guide de pratique pour les conditions cliniques présentées. Par ailleurs, les prises de position reflètent les données probantes sur l'efficacité clinique et sur l'efficience (coût-efficacité) des IPP disponibles en date du 1^{er} octobre 2002. Elles ne représentent pas nécessairement la position de chacune des personnes consultées.

Les dosages des différents IPP disponibles au Québec n'ont pas fait l'objet d'évaluation dans le cadre de ce document. Les cliniciens doivent se référer aux dosages recommandés pour les indications reconnues à la monographie de chaque produit.

Les IPP sont le traitement de première intention à vie du syndrome de Zollinger-Ellison ou d'autres conditions d'hypersécrétion pathologique confirmées par endoscopie.^[32]

1. TRAITEMENT DE LA DYSPEPSIE

1.1 TRAITEMENT DE LA DYSPEPSIE NON EXPLORÉE

Le traitement d'entretien à raison d'une prise journalière d'IPP ne devrait normalement pas être utilisé sans que le diagnostic clinique ne soit confirmé.^[36]

1.1.1 Dyspepsie non explorée dont les manifestations principales¹ miment celles du reflux gastro-œsophagien^[10,11,12,13,24,31,50,55,57,58,60]

Il n'existe pas de lien entre la gravité des symptômes et la présence d'atteinte organique de sorte que le but initial de la thérapie est de soulager les symptômes en vue de l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes.^[58]

Dans le cadre de tout traitement d'entretien, il faut viser une dose d'IPP qui permette un contrôle adéquat des symptômes et la réduction du risque de récurrences.^[12,24,36] On parle alors d'une dose adaptée. Toutefois, il n'est pas souhaitable de remplacer un traitement initial ou d'entretien par antagoniste des récepteurs H₂ par un IPP (ou vice et versa) si un soulagement des symptômes est observé.^[44,55] Le traitement d'entretien est d'autant plus efficace que l'impact sur la qualité de vie des patients est important.^[20,21]

Il est important de noter que lorsque les symptômes sont présents moins de trois jours par semaine, les mesures non pharmacologiques, les antiacides, les alginates et les antagonistes des récepteurs H₂ en vente libre en pharmacie sont recommandés.^[24,55,]

1.1.1.1 Lorsque les symptômes sont présents 3 jours ou plus par semaine, qu'ils sont d'intensité légère à modérée et qu'ils interfèrent avec les activités de la vie quotidienne ou que, plus important encore, les patients jugent que les symptômes ont un impact léger à modéré sur leur qualité de vie^[23,24,59]

Traitement initial

- Les antagonistes des récepteurs H₂ d'une durée d'au moins 4 semaines constituent le traitement de première intention; lorsque les symptômes n'ont pas répondu à ce traitement, les IPP constituent le traitement de deuxième intention pendant 4 à 8 semaines^[10,13,14,16,22,23,24,29,36,39,49,58,60]

1. Symptômes tels que le pyrosis ou les régurgitations acides. Ces symptômes peuvent permettre un diagnostic clinique de reflux gastro-œsophagien.^[12,16,22,24,31,49,58,59]

Traitement d'entretien

- Traitement de première intention, lorsque les symptômes ont été soulagés par un traitement initial de deuxième intention par un IPP : IPP, traitement intermittent à doses adaptées^[23,36]

1.1.1.2 *Lorsque les symptômes sont présents 3 jours ou plus par semaine, qu'ils sont d'intensité sévère et qu'ils interfèrent avec les activités de la vie quotidienne ou que, plus important encore, les patients jugent que les symptômes ont un impact important sur leur qualité de vie*^[23,24,59]

Traitement initial

- Traitement de première intention : IPP pendant 4 à 8 semaines^[14,16,23-25,29,36,39,55,58]

Traitement d'entretien

- Traitement de première intention : IPP, traitement régulier à doses adaptées^[23,36]

1.1.2 **Dyspepsie non explorée dont les manifestations principales² ne miment pas celles du reflux gastro-œsophagien**^[7,10,11,13,24,31,46,50,58,60]

1.1.2.1 *Résultat positif au test de H. pylori*

- Éradication de *H. pylori*^[3,7,8,10,11,13,24,27,33,41,46,58,60]
(se référer à la section 2)

1.1.2.2 *Résultat négatif au test de H. pylori ou lorsqu'il n'est pas possible de faire un test de H. pylori*

- Les antagonistes des récepteurs H₂ d'une durée d'au moins 4 semaines constituent le traitement de première intention; lorsque les symptômes n'ont pas répondu à ce traitement, les IPP constituent le traitement de deuxième intention pendant 4 à 8 semaines.^[3,13,58]

2. Douleurs ou malaises épigastriques pouvant inclure des symptômes tels que ballonnements, éructations excessives, nausées, satiété précoce, sensation de digestion lente ou anormale.^[13,24,31,58]

1.1.2.3 *Dyspepsie liée à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*

- Chez les personnes à faible risque³ d'avoir des événements indésirables graves gastro-intestinaux, les antagonistes des récepteurs H₂ d'une durée d'au moins 4 semaines constituent le traitement de première intention; lorsque les symptômes n'ont pas répondu à ce traitement et que la prise d'AINS ne peut être interrompue, les IPP constituent le traitement de deuxième intention pendant 4 à 8 semaines ^[26,47]
- Prophylaxie de la dyspepsie chez les personnes à haut risque⁴ d'avoir des événements indésirables gastro-intestinaux;
- Traitement en première intention : IPP, en concomitance avec la prise d'AINS^[7,24,26,32,36,41,45,47,58]

3. Les personnes à faible risque ne présentent aucun des facteurs de risque décrits à la note 4.

4. Les personnes à haut risque sont celles qui ont un des facteurs de risque suivants : histoire de complications d'ulcère, anticoagulothérapie concomitante, âge de 75 ans et plus ou corticothérapie orale concomitante; ou encore, deux des facteurs de risque suivant : utilisation de plusieurs AINS en concomitance, fortes doses d'AINS, âge de 60 à 74 ans, histoire de maladie cardiovasculaire.^[7,24,26,47]

1.2 TRAITEMENT DE LA DYSPEPSIE FONCTIONNELLE⁵

Le traitement de la dyspepsie fonctionnelle (ou non ulcéreuse) est une des indications reconnues à la monographie de certains IPP. Les symptômes de la dyspepsie fonctionnelle peuvent toutefois être d'origines variées. De ce fait, ces symptômes ne devraient donc pas être traités avec des IPP sur une base régulière.^[3,10,16,36,41,48,50] Il est d'ailleurs peu probable que les IPP soient efficaces dans le traitement à long terme de la dyspepsie fonctionnelle.^[10,50]

5. La dyspepsie fonctionnelle se définit par la présence de symptômes dyspeptiques (malaises ou douleurs épigastriques) persistants ou récurrents pendant 12 semaines ou plus durant les douze derniers mois et par l'absence de maladie organique pouvant expliquer la condition après exploration (endoscopie digestive haute, par pH-métrie œsophagienne ou par repas baryté).^[10,12,22,34,58]

2. ÉRADICATION DE *HELICOBACTER PYLORI* (*H. PYLORI*)

2.1 L'ÉRADICATION EST RECOMMANDÉE EN PRÉSENCE D'UNE INFECTION CONNUE À *H. PYLORI*^[7,27,33]

2.1.1 Traitement initial

- Traitement de première intention : trithérapie pendant 7 jours^[2,7-11,13,15,18,24,27,31-33,35,37,41,42,46,53,58]

Les schémas thérapeutiques les plus fortement recommandés sont : un IPP (bid) en association avec l'amoxicilline et la clarithromycine ou avec le métronidazole et la clarithromycine.^[2,7,8,9,13,15,18,24,27,31,33,37,41,42,46,53,54,58]

2.1.2 Persistance ou récurrence de l'infection

- Trithérapie ou quadrithérapie pendant 14 jours^[24,27,33,58]

Les schémas thérapeutiques les plus fortement recommandés sont : un IPP en association avec deux antibiotiques différents de ceux du premier essai de trithérapie ou un IPP (bid) en association avec le bismuth, le métronidazole et la tétracycline.^[24,27,33,58]

6. La première occurrence de l'infection peut être documentée par un test respiratoire à l'urée (premier choix), par sérologie ou par histologie. La persistance et la récurrence de l'infection peuvent être documentées par un test respiratoire à l'urée ou par histologie.^[24,58]

3. TRAITEMENT DU REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN

3.1 TRAITEMENT DU REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN EXPLORÉ⁷

Il n'existe pas de lien entre la gravité des symptômes et la présence d'atteinte organique de sorte que le but initial de la thérapie est de soulager les symptômes en vue de l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes.^[22,58]

Dans le cadre de tout traitement d'entretien, il faut viser une dose d'IPP qui permette un contrôle adéquat des symptômes et la réduction du risque de récurrences des symptômes.^[12,24,36] On parle alors d'une dose adaptée. Toutefois, il n'est pas souhaitable de remplacer un traitement initial ou d'entretien d'antagoniste des récepteurs H₂ par un IPP (ou vice et versa) si un soulagement des symptômes est observé.^[44,55] Le traitement d'entretien est d'autant plus efficace que l'impact sur la qualité de vie des patients est important.^[20,21]

3.1.1 Absence d'œsophagite par reflux à l'exploration ou œsophagite non sévère par reflux (atteinte mineure de la muqueuse)⁸

3.1.1.1 Lorsque les symptômes sont d'intensité légère à modérée et qu'ils interfèrent avec les activités de la vie quotidienne ou que, plus important encore, les patients jugent que les symptômes ont un impact léger à modéré sur leur qualité de vie^[7,20,21,24,36]

Traitement initial

- Les antagonistes des récepteurs H₂ d'une durée d'au moins 4 semaines constituent le traitement de première intention; lorsque les symptômes n'ont pas répondu à ce traitement, les IPP constituent le traitement de deuxième intention pendant 4 à 8 semaines.^[12,16,22,24,32,34,36,51,52,57]

Traitement d'entretien

- Traitement de première intention, lorsque les symptômes ont été soulagés par un traitement de deuxième intention par un IPP : IPP, traitement intermittent à doses adaptées^[7,20,21,36]

7. Diagnostic confirmé par endoscopie digestive haute ou par pH-métrie œsophagienne.^[12,22,24,34]

8. Correspondant aux grades I et II de Savary-Miller et aux grades A et B de Los Angeles.^[12,32,34]

3.1.1.2 *Lorsque les symptômes sont d'intensité sévère et qu'ils interfèrent avec les activités de la vie quotidienne ou que, plus important encore, les patients jugent que les symptômes ont un impact important sur leur qualité de vie*^[7,20,21,24,36]

Traitement initial

- Traitement de première intention : IPP pendant 4 à 8 semaines^[16,24,36,55]

Traitement d'entretien

- Traitement de première intention : IPP, traitement régulier à doses adaptées^[7,20,21,36]

3.1.2 Œsophagite sévère par reflux (pertes de substances circonférentielles)⁹

Traitement initial

- Traitement de première intention: IPP pendant 4 à 8 semaines^[5-7,12,22,24,32,34,40,51]

Traitement d'entretien

- Traitement de première intention : IPP, traitement régulier à doses adaptées^[7,12,17,20,21,24,32,34,36,40,55]

9. Correspondant aux grades III et IV de Savary-Miller et aux grades C et D de Los Angeles.^[12,32,34]

3.1.3 Œsophagite par reflux compliquée (sténose, ulcère, hémorragie, œsophage de Barrett)

Traitement initial

- Traitement de première intention : IPP pendant 8 semaines^[7,22,32,34,36]

Traitement d'entretien

- Traitement de première intention : IPP, traitement régulier à doses adaptées^[7,32,34,36]

3.1.4 Soulagement des manifestations atypiques extradiigestives¹⁰, lorsque l'imputabilité est fortement suspectée

Traitement initial

- Traitement de première intention : IPP pendant 4 à 8 semaines^[22,32,34]

Traitement d'entretien

- Traitement de première intention, lorsque les récurrences sont très espacées à l'arrêt du traitement : IPP, traitement intermittent à doses adaptées^[32]
- En cas de rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement : IPP, traitement régulier à doses adaptées^[32]

10. Symptômes atypiques œsophagiques, pulmonaires ou oto-rhino-laryngologiques. Aucune étude n'a démontré l'efficacité des IPP chez les personnes suivies en soins primaires présentant des manifestations extradiigestives. La consultation est donc recommandée.^[22,24,32,34]

4. TRAITEMENT DE L'ULCÈRE GASTRO-DUODÉNAL

4.1 TRAITEMENT DE L'ULCÈRE GASTRO-DUODÉNAL EN POUSSÉE ÉVOLUTIVE¹¹

4.1.1 Résultat positif au test de *H. pylori*

4.1.1.1 Ulcères duodéal et gastrique

- Éradication de *H. pylori*^[2,7-9,18,24,27,31-33,36-38,41,46,53,54,56]
(se référer à la section 2)

4.1.2 Résultat négatif au test de *H. pylori*

4.1.2.1 Ulcère duodéal

- Traitement en première intention : IPP pendant 4 à 8 semaines^[7,8,28,32,36,37]

4.1.2.2 Ulcère gastrique

- Traitement en première intention : IPP pendant 6 à 12 semaines^[7,8,32,36,37]

4.1.2.3 Complications confirmées d'ulcère gastro-duodéal (hémorragie digestive, perforation)

- Traitement en première intention : IPP bid pendant 8 semaines^[32]

11. Diagnostic confirmé par endoscopie digestive haute ou par repas baryté.^[10,24]

4.1.3. Ulcère gastro-duodéal lié à la prise d'AINS

4.1.3.1 Ulcère en poussée évolutive

- Traitement en première intention, particulièrement lorsque la prise d'AINS ne peut être interrompue : IPP pendant 8 semaines^[7,24,26,36,47,58]

4.1.3.2 Prophylaxie de l'ulcère gastro-duodéal lié à la prise d'AINS

4.1.3.2.1 Prophylaxie primaire de l'ulcère chez les personnes à haut risque¹² d'avoir des évènements indésirables gastro-intestinaux

- Traitement en première intention : IPP, en concomitance avec la prise d'AINS^[7,24,26,32,36,41,45,47,58]

4.1.3.2.2 Prophylaxie secondaire de l'ulcère chez les personnes avec une histoire d'ulcère lié à la prise d'AINS

- Traitement en première intention : IPP, en concomitance avec la prise d'AINS^[7,24,26,32,36,41,45,47,58]

12. Les personnes à haut risque sont celles qui ont un des facteurs de risque suivants : histoire de complications d'ulcère, anticoagulothérapie concomitante, âge de 75 ans et plus ou corticothérapie orale concomitante; ou encore, deux des facteurs de risque suivant : utilisation de plusieurs AINS en concomitance, fortes doses d'AINS, âge de 60 à 74 ans, histoire de maladie cardiovasculaire.^[7,24,26,47]

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Agréus L, Svärdsuss K, Talley NJ, Jones MP, Tibblin G. Natural history of gastroesophageal reflux disease and functional abdominal disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2905-14.
2. Agro K, Blackhouse G, Goeree R, Willan AR, Huang JQ, Hunt RH, *et al.* Cost effectiveness in Canada of a multidrug prepackaged regimen (Hp-PAC[®]) for *Helicobacter pylori* eradication. *Pharmacoeconomics* 2001;19:831-43.
3. American Gastroenterological Association (AGA). American gastroenterological association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;114:579-81.
4. Bashford JNR, Norwood J, Chapman SR. Why are patients prescribed proton pump inhibitors? Retrospective analysis of link between morbidity and prescribing in the General Practice Research Database. *BMJ* 1998; 317:452-6.
5. Bloom BS. Cost and quality effects of treating erosive oesophagitis. A re-evaluation. *Pharmacoeconomics* 1995;8:139-46.
6. Bloom BS, Hillman AL, LaMont B, Liss C, Schwartz JS, Stever GJ. Omeprazole or ranitidine plus metoclopramide for patients with severe erosive oesophagitis. A cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 1995;8:343-9.
7. Byrne MF, Murray FE. Formulary management of proton pump inhibitors. *Pharmacoeconomics* 1999;16:225-46.
8. Bursey F, Crowley M, Janes C, Turner CJ. Cost analysis of a provincial drug program to guide the treatment of upper gastrointestinal disorders. *CMAJ* 2000;162:817-23.
9. Calvet X, Gené E, López T, Gisbert JP. What is the optimal length of proton pump inhibitor-based triple therapies for *H. pylori*? A cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1067-76.
10. Delaney B, Moayyedi P, Deeks J, Innes M, Soo S, Barton P, *et al.* The management of dyspepsia: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2000;4(39). Southampton: The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment, 2000. Disponible à <http://www.ncchta.org/fullmono/mon439.pdf> (Consulté le 14 septembre 2002)
11. Delaney BC, Innes MA, Deeks J, Wilson S, Cooner MK, Moayyedi P, *et al.* Initial management strategies for dyspepsia (Cochrane Review). Dans : *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.

12. Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, *et al.* An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut* 1999;44(suppl 2):S1-16.
13. Duggan AK. Modelling different approaches to the management of upper gastrointestinal disease. *Pharmacoeconomics* 1998;14(suppl 2):25-37.
14. Eggleston A, Wigerinck A, Huijghebaert S, Dubois D, Haycox A. Cost effectiveness of treatment for gastro-oesophageal reflux disease in clinical practice: a clinical database analysis. *Gut* 1998;42:13-6.
15. Fairman KA, Motheral BR. Helicobacter pylori eradication in clinical practice: retreatment rates and costs of competing regimens. *Ann Pharmacother* 2000;34:721-8.
16. Gerson LB, Robbins AS, Garber A, Hornberger J, Triadafilopoulos G. A cost-effectiveness analysis of prescribing strategies in the management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:395-407.
17. Goeree R, O'Brien B, Hunt R, Blackhouse G, Willan A, Watson J. Economic evaluation of long term management strategies for erosive oesophagitis. *Pharmacoeconomics* 1999;16:679-97.
18. Goh KL, Cutler A, Chua AB, Ding RP, Kandasami P, Mazlam MZ, *et al.* Optimal treatment for duodenal ulcer disease: a cost-decision analysis in Malaysian patients. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:32-8.
19. Graham DY, Smith L, Patterson DJ. Why do apparently healthy people use antacid tablets? *Am J Gastroenterol* 1983;78:257-60.
20. Harris RA, Kuppermann M, Richter JE. Prevention of recurrences of erosive reflux esophagitis: a cost-effectiveness analysis of maintenance proton pump inhibition. *Am J Med* 1997a;102:78-88.
21. Harris RA, Kuppermann M, Richter JE. Proton pump inhibitors or histamine-2 receptor antagonists for the prevention of recurrences of erosive reflux esophagitis: a cost-effectiveness analysis. *Am J Gastroenterol* 1997b;92:2179-87.
22. Henry JP, Lenaerts A, Ligny G. Diagnostic et traitement du reflux gastro-œsophagien de l'adulte : les orientations suggérées par les consensus français et belge. *Rev Med Brux* 2001;1:27-32.
23. Heudebert GR, Centor RM, Klapow JC, Marks R, Johnson L, Wilcox CM. What is heartburn worth? A cost-utility analysis of management strategies. *J Gen Intern Med* 2000;15:175-82.

24. Holbrook AM (Chair) for Ontario GI Therapy Review Panel. Ontario guidelines for peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux. Toronto. First edition. Queen's printer of Ontario, 2000. Disponible à <http://www.opot.org/guidelines/pudgr.pdf> (Consulté le 12 septembre 2002)
25. Howden CW, Henning JM, Huang B, Lukasik N, Freston JW. Management of heartburn in a large, randomized, community-based study: comparison of four therapeutics strategies. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1704-10.
26. Hunt RH, Barkun AN, Baron D, Bombardier C, Bursey FR, Marshall JR, *et al.* Recommendations for the appropriate use of anti-inflammatory drugs in the era of the coxibs: defining the role of gastroprotective agents. *Can J Gastroenterol* 2002;16:231-40.
27. Hunt RH, Fallone CA, Thomson ABR, and the Canadian Helicobacter Study Group. Canadian Helicobacter pylori consensus conference update: infections in adults. *Can J Gastroenterol* 1999;13:213-7.
28. Jönsson B, Drummond MF, Stålhammar NO. Cost-effectiveness of omeprazole and ranitidine in the treatment of duodenal ulcer. *Pharmacoeconomics* 1994;5(suppl 3):44-55.
29. Kaplan-Machlis B, Spiegler GE, Zodet MW, Revicki DA. Effectiveness and costs of omeprazole vs ranitidine for treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease in primary care clinics in West Virginia. *Arch Fam Med* 2000;9:624-30.
30. Kleinman L, McIntosh E, Ryan M, Schmier J, Crawley J, Locke GR 3rd, *et al.* Willingness to pay for complete symptom relief of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 2002;162:1361-6.
31. Louw JA, Pinkney-Atkinson V. Diagnosis and management of dyspepsia – clinical guideline, 1999. Dyspepsia Working Group, South African Medical Association, South African Gastroenterology Society Working Group. *S Afr Med J* 1999;89(8 Pt 2):897-903.
32. Lucas LM, Gerrity MA, Anderson T. A practice-based approach for converting from proton pump inhibitors to less costly therapy. *Eff Clin Pract* 2001;4:263-70.
33. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin APS, Jones R, Axon A, *et al.* Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
34. Moraes-Filho JPP, Ceconello I, Gama-Rodrigues J, de Paula Castro L, Henry MA, Meneghelli UG, *et al.* Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol* 2002;97:241-8.

35. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). Dans : The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
36. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of proton pump inhibitors (PPI) in the treatment of dyspepsia. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2000. Disponible à <http://www.nice.org.uk/article.asp?a=3587> (Consulté le 11 septembre 2002)
37. O'Brien B, Goeree R, Hunt R, Wilkinson J, Levine M, Willan A. Analyse coût-efficacité des traitements de remplacement dans la prise en charge à long terme de l'ulcère gastro-duodéal. Ottawa : Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCÉTS), 1996.
38. O'Brien B, Goerre R, Mohamed AH, Hunt R. Cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication for the long-term management of duodenal ulcer in Canada. *Arch Intern Med* 1995;155:1958-64.
39. Ofman JJ, Dorn GH, Fennerty MB, Fass R. The clinical and economic impact of competing management strategies for gastro-intestinal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:261-73.
40. Ofman JJ, Yamashita BD, Siddique RM, Larson LR, Willian MK. Cost effectiveness of rabeprazole versus generic ranitidine for symptom resolution in patients with erosive esophagitis. *Am J Manag Care* 2000;6:905-16.
41. Ostman J, Agenas I, Brun J, Elwin CE, Engstrand L, Johansson S, *et al.* Stomach pain – evidence-based methods in the diagnosis and treatment of dyspepsia. Summary and conclusions. Stockholm: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU), 2000. Disponible à <http://www.sbu.se/admin/Docs/PUB/582/dyspsumslut.html> (Consulté le 15 septembre 2002)
42. Penston JG, McColl KEL. Eradication of *Helicobacter pylori*: an objective assessment of current therapies. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:223-43.
43. Pollock K, Grime J. Strategies for reducing the prescribing of proton pump inhibitors (PPIs): patient self-regulation of treatment may be an under-exploited resource. *Soc Sci Med* 2000;51:1827-39.
44. Raisch DW, Klaurens LM, Hayden C, Malagon I, Pulliam G, Fass R. Impact of a formulary change in proton pump inhibitors on health care costs and patients' symptoms. *Dig Dis Sci* 2001;46:1533-9.

45. Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dube C, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Cochrane Review). Dans : The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
46. Scottish Health Purchasing Information Centre (SHPIC). Dyspepsia, peptic ulcer and *Helicobacter pylori*. Summary. Southampton: Scottish Health Purchasing Information Centre (SHPIC), 1996. Disponible à <http://www.nhsconfed.org/Scotland/shpic/doc02.htm> (Consulté le 15 septembre 2002)
47. Schoenfeld P, Kimmey MB, Scheiman J, Bjorkman D, Laine L. Review article: nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal complications – guidelines for prevention and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1273-85.
48. Shiau JY, Shukla VK, Dubé C. The efficacy of proton pump inhibitors in adults with functional dyspepsia. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA), 2002. Technology report no.22.
49. Sonnenberg A, Inadomi JM, Becker LA. Economic analysis of step-wise treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1003-1013.
50. Soo S, Moayyedi P, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). Dans : The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
51. Sridhar S, Huang J, O'Brien BJ, Hunt RH. Clinical economics review: cost-effectiveness of treatment alternatives for gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:865-73.
52. Stålhammar NO, Carlsson J, Peacock R, Müller-Lissner S, Bigard MA, Porro GB, *et al.* Cost effectiveness of omeprazole and ranitidine in intermittent treatment of symptomatic gastro-oesophageal reflux disease. *Pharmacoeconomics* 1999;16(5 Pt 1):483-97.
53. Taylor JL, Zagari M, Murphy K, Freston JW. Pharmacoeconomic comparison of treatments for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med* 1997;157:87-97.
54. Tennwall GR, Norinder A, Ohlin B. Cost effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication therapies in patients with duodenal ulcer. An analysis of triple therapy versus two dual therapy alternatives. *Pharmacoeconomics* 1999;16:297-306.
55. Thomson ABR, Chiba N, Armstrong D, Tougas G, Hunt RH. The second Canadian gastroesophageal reflux disease consensus: moving forward to new concepts. *Can J Gastroenterol* 1998;12:551-6.

56. Vakil N, Fennerty MB. Cost-effectiveness of treatment regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1996;91:239-45.
57. 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 Review). Dans : *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
58. Veldhuyzen van Zanten SJO, Flook N, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Bradette M, *et al.* An evidence-based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of *Helicobacter pylori*. Canadian Dyspepsia Working Group. *CMAJ* 2000;162(12 suppl):S3-23.
59. Wahlqvist P. Symptoms of gastroesophageal reflux disease, perceived productivity, and health-related quality of life. *Am J Gastroenterol* 2001;96(8 suppl):S57-61.
60. Whitaker MJ. Consensus guidelines for evaluating and treating patients with upper gastrointestinal symptoms in the primary care setting. *Pharmacoeconomics* 1998;14(suppl 2):5-10.