

Principes d'usage optimal des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Mars 2010



Québec 

REMERCIEMENTS

Les membres du Conseil du médicament tiennent à remercier M^{me} Céline Dupont, pharmacienne, pour son apport à la rédaction des documents antérieurs ayant servi à la préparation du présent document, de même que pour son engagement dans le groupe d'experts. Les membres du Conseil remercient également chacun des experts consultés, à savoir : M. Marc Bradette et M. Pierre Paré, médecins spécialistes en gastroentérologie, ainsi que M. Claude Guimond, médecin omnipraticien et directeur adjoint à la formation professionnelle continue de la Fédération des médecins omnipraticiens, pour leur participation au groupe d'experts et leurs commentaires qui ont permis d'élaborer les aspects du volet clinique des principes d'usage optimal.

Sont également remerciés les membres de la permanence suivants pour leur collaboration à diverses étapes de la production de ce document : M. Dan Cooper, pharmacoeconomiste; M^{me} Anne Fortin, pharmacienne responsable du projet; M^{me} Sonia Lantin, directrice scientifique du suivi et de l'usage optimal, M^{me} Alice Ndayegamiye, coordonnatrice du secteur de l'optimisation ainsi que madame Micheline Paquin, technicienne en documentation et M. Michel Cauchon, omnipraticien pour la révision du présent document.

On peut obtenir des renseignements sur le présent rapport en communiquant avec la Conseil :

Conseil du médicament

Édifice Iberville I, 1^{er} étage, bureau 100
1195, avenue Lavigerie
Québec (Québec) G1V 4N3

Téléphone : 418 644-8103

Télécopieur : 418 644-8120

Courriel : cdm@cdm.gouv.qc.ca

Site web : www.cdm.gouv.qc.ca

On peut obtenir ce document en version électronique à partir de ce site web.

Afin de faciliter la lecture de ce texte, le masculin est utilisé pour désigner à la fois les genres masculin et féminin.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2009
Bibliothèque et Archives Canada, 2009
ISBN 978-2-550-56777-6 (version imprimée)
ISBN 978-2-550-56778-3 (version PDF)

Toute reproduction totale ou partielle du présent document est autorisée à condition que la source soit citée.

© Gouvernement du Québec

AVANT-PROPOS

En 2002, conformément à la demande du ministre d'État à la Santé et aux Services sociaux, le Conseil consultatif de pharmacologie (CCP) a élaboré des critères pour la classe des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en tenant compte des plus récentes données scientifiques. Les critères élaborés par le CCP devaient constituer l'assise des mesures d'optimisation du Plan d'action relatif à l'utilisation optimale des IPP au sein du Régime général d'assurance médicaments du Québec. À cet effet, le Comité de revue d'utilisation des médicaments (CRUM) a reçu comme mandat d'adapter les critères, en vue d'une utilisation optimale dans un contexte clinique, pour le traitement des maladies visées.

En 2009, le Conseil du médicament, ci-après appelé le Conseil, a procédé à l'élaboration des principes d'usage optimal des IPP. Ces principes sont dictés par les critères du CCP et du CRUM élaborés en 2002 ainsi que par des travaux réalisés en 2006-2007 par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). De plus, une revue de la littérature récente non considérée par l'ACMTS, s'échelonnant de janvier 2006 à décembre 2008, a permis de mettre en lumière les plus récentes données probantes sur l'usage des IPP dans le traitement de la dyspepsie non explorée avec ou sans prédominance de symptômes de reflux gastro-œsophagien (RGO), de la dyspepsie explorée sans prédominance de symptômes de RGO (soit l'ulcère gastroduodénal induit ou non par *Helicobacter pylori*, soit les complications de l'ulcère gastroduodénal) de même que pour le traitement des manifestations extradiigestives atypiques.

Cette version des principes d'usage optimal des IPP constitue à la fois une mise à jour et une adaptation des critères d'usage optimal. Ainsi, elle s'appuie sur des éléments de la médecine basée sur les données probantes concernant les IPP. Le Conseil a tenu à prendre en considération non seulement les données cliniques sur l'efficacité des IPP pour diverses manifestations digestives et extradiigestives, mais aussi les données pharmacoéconomiques. Toutefois, ce document ne traite pas systématiquement des interactions médicamenteuses et des risques associés à leur utilisation à long terme. Le clinicien demeure seul juge à ces propos. Également, dans cette démarche, le Conseil s'est appuyé sur un comité d'experts en gastro-entérologie où siégeaient deux spécialistes du domaine, un omnipraticien et une pharmacienne, afin de dégager les principes cliniques d'usage optimal des IPP. Cette combinaison de données probantes a permis au Conseil de proposer des principes d'usage optimal des IPP respectant sa définition de l'usage optimal que voici :

Usage qui maximise les bienfaits et réduit les risques pour la santé de la population en tenant compte des diverses options possibles, des coûts et des ressources disponibles, des valeurs des patients et des valeurs sociales.

Par ailleurs, bien que le document traite de l'usage optimal des IPP, celui-ci ne pourrait être complet sans faire référence aux autres traitements disponibles pour traiter les troubles digestifs supérieurs en général. Ainsi, de façon à refléter le continuum de traitements de ces manifestations digestives, une courte section sera consacrée à la place des antagonistes des récepteurs H₂ (anti-H₂), antiacides et des alginate dans le traitement de ces manifestations.

Objectifs

Le présent document vise à présenter des principes d'usage optimal des IPP pour les indications suivantes, liée à la prise en charge en première ligne de :

- la dyspepsie non explorée avec ou sans prédominance de symptômes de RGO;
- la dyspepsie non explorée liée à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'acide acétylsalicylique (AAS);
- la dyspepsie explorée sans prédominance de symptômes de RGO;
- les manifestations extradiigestives atypiques.

Rappelons que ce document constitue un cadre de référence situant l'usage optimal des IPP. Ces principes sont présentés à titre indicatif et ne remplacent pas le jugement du clinicien.

Méthodologie

Pour l'élaboration des critères d'usage optimal des IPP de 2002, la recherche systématique effectuée dans les bases de données bibliographiques informatisées portait sur la période de 1966 à 2002. La mise à jour de ces critères, débutée en 2007, a été basée sur le rapport intitulé *Données probantes sur l'utilisation des IPP en présence de reflux gastro-œsophagien, de dyspepsie et d'ulcère gastroduodénal*⁽²⁾ produit par l'ACMTS en mars de la même année. La qualité des publications retenues a été évaluée par deux réviseurs indépendants : la grille SIGN a été utilisée pour évaluer la qualité méthodologique des études cliniques et la grille AMSTAR a servi afin de réviser les revues systématiques⁽²⁾.

Ensuite, une revue de la littérature récente, s'échelonnant de janvier 2006 à décembre 2008, non considérée par l'ACMTS et sans appréciation systématique de la qualité méthodologique des études a été réalisée. Celle-ci a permis de mettre en lumière les plus récentes évidences sur l'usage des IPP dans le traitement de la dyspepsie non explorée avec ou sans prédominance de symptômes de RGO, de la dyspepsie non explorée liée à la prise d'AINS ou d'AAS et de la dyspepsie explorée sans prédominance de symptômes de RGO (soit l'ulcère gastroduodénal induit ou non par *Helicobacter pylori*, et les complications de l'ulcère gastroduodénal) ainsi que les manifestations extradiigestives atypiques.

Afin de pouvoir réaliser la mise à jour des critères du CCP et du CRUM, une recherche a été effectuée dans les bases de données bibliographiques informatisées suivantes : Medline, Collaboration Cochrane, NICE, Embase. La stratégie de recherche était fondée sur les termes suivants : *GERD or GORD, dyspepsia, peptic ulcer, Helicobacter pylori, anti-ulcer agents, omeprazole, proton pump inhibitors, stomach ulcer, Helicobacter infections, extraesophageal manifestations of GERD, laryngopharyngeal reflux (LPR), clinical trial, consensus development conference or consensus guidelines, NIH or controlled clinical trial or guideline or meta analysis or multicenter study or practice guideline or randomized controlled trial or "review", humans and all adult (19 plus years)*.

Pour les aspects pharmacoéconomiques du traitement de la dyspepsie non explorée avec ou sans prédominance de symptômes de RGO et de la prophylaxie de la dyspepsie liée à la prise d'AINS, le Conseil a basé son analyse sur les modèles économiques et les conclusions du rapport sur la thérapie optimale produit en avril 2007 par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)⁽³⁾.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	I
1. INTRODUCTION.....	3
1.1. Vue d'ensemble de l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons au Québec	3
1.2. Traitement initial de la dyspepsie	4
2. USAGE DES IPP DANS LA DYSPEPSIE	5
2.1. Dyspepsie non explorée avec prédominance de symptômes de RGO	5
2.2. Dyspepsie non explorée sans prédominance de symptômes de RGO	5
2.3. Dyspepsie non explorée liée à la prise d'AINS ou d'AAS.....	5
2.4. Dyspepsie explorée sans prédominance de symptômes de RGO	6
2.4.1. Ulcère gastroduodéal	6
2.4.2. Complications de l'ulcère gastroduodéal liées ou non à la prise d'AINS ou d'AAS.....	8
3. MANIFESTATIONS EXTRADIGESTIVES ATYPIQUES.....	9
3.1. Pneumologie.....	9
3.2. Otorhinolaryngologie (ORL).....	9
3.3. Douleurs thoraciques non cardiaques	9
4. ASPECTS PHARMACÉCONOMIQUES ASSOCIÉS À L'USAGE DES IPP	11
4.1. Dyspepsie non explorée avec ou sans prédominance de symptômes de RGO.....	11
4.1.1. Dyspepsie non explorée sans prédominance de symptômes de RGO	11
4.1.2. Dyspepsie non explorée avec prédominance de symptômes de RGO (aigreurs modérées ou intenses).....	11
4.2. Prophylaxie de la dyspepsie liée à la prise d'AINS.....	11
5. CONCLUSION	13
5.1. Messages clés	14
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	15
GLOSSAIRE.....	21

1. INTRODUCTION

1.1. Vue d'ensemble de l'usage des inhibiteurs de la pompe à protons au Québec

L'usage des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) augmente sans cesse depuis plusieurs années au Québec, comme le démontrent les deux graphiques suivants dont les données ont été extrapolées à partir des banques du régime public de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). La clientèle représentée englobe les adhérentsⁱ, les prestataires d'une aide financière de dernier recours ainsi que les personnes âgées. Bien que l'on observe une diminution ponctuelle de l'usage des IPP en 2005 (figure 2), il n'en demeure pas moins que depuis 1996, le recours aux IPP affiche une croissance continue pour atteindre des coûts de plus de 250 millions de dollars en 2008 pour la portion publique du Régime général d'assurance médicaments. Cette somme représente approximativement 7 % de la dépense totale en médicaments pour le Québec. Parallèlement, le recours aux antagonistes des récepteurs H₂ (anti-H₂) suit la tendance inverse, avec une diminution soutenue pour la même période. Il faut toutefois considérer que certains anti-H₂ à dose réduite sont offerts en vente libre depuis 1997.

Figure 1 Pourcentage d'ordonnances et d'utilisateurs d'IPP et d'anti-H₂

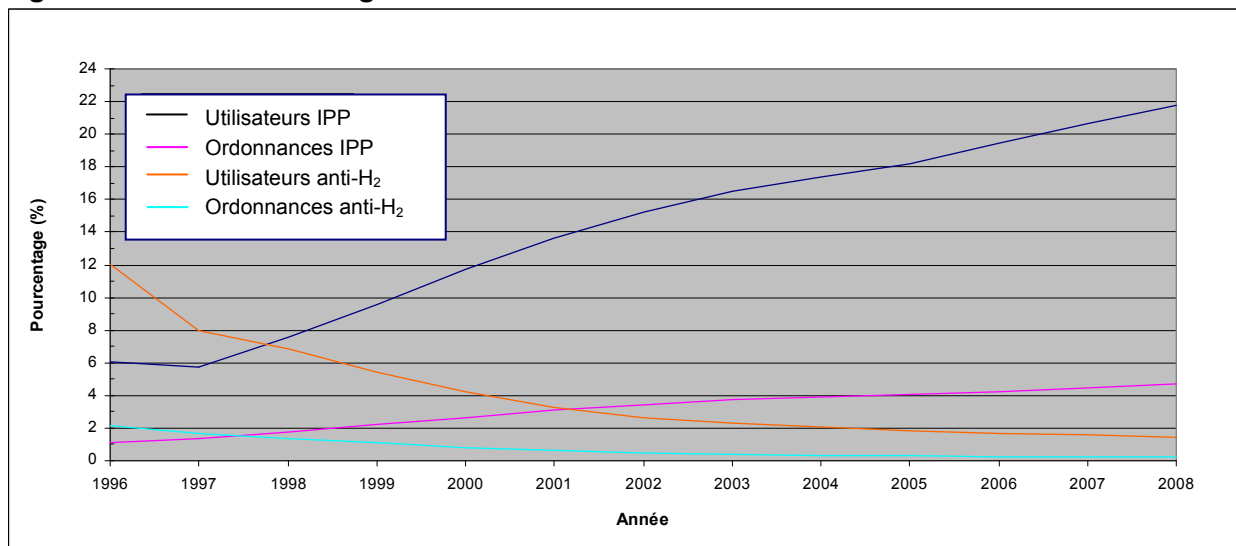
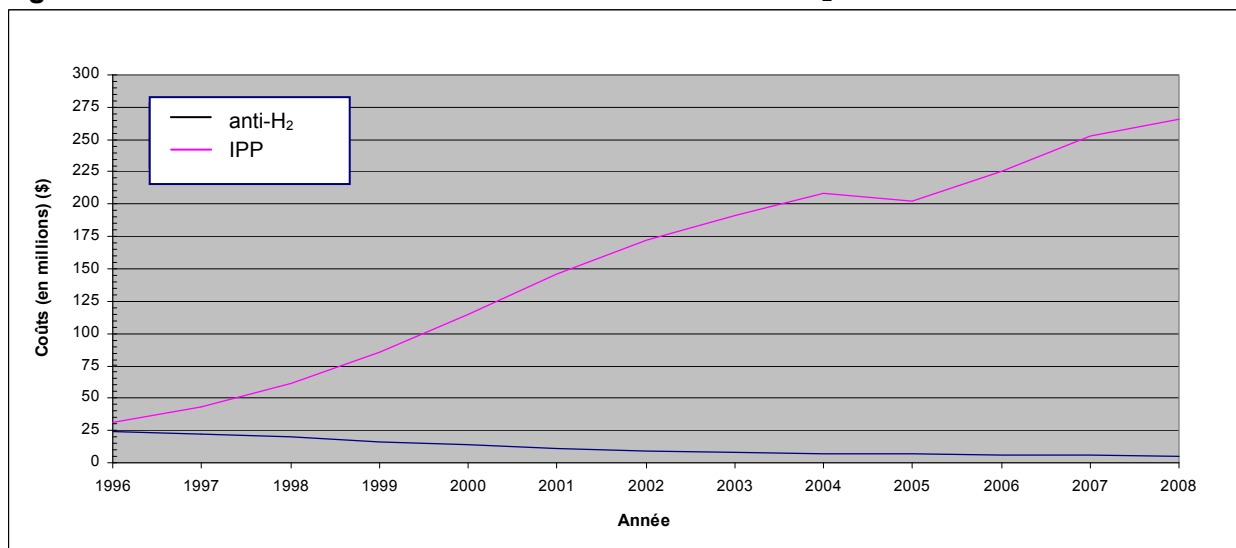


Figure 2 Coût d'utilisation total des IPP et des anti-H₂



i. Adhérents : personnes n'ayant pas accès à l'assurance privée mais qui sont inscrites au régime d'assurance médicaments du Québec.

Ces données rappellent l'importance de mettre à jour les critères d'usage optimal des IPP en les modulant sous forme de principes d'usage optimal. Ainsi, sur avis de la Table de concertation du médicament, le Conseil a procédé à la mise à jour des critères afin qu'ils puissent être utilisés comme pierre angulaire d'une série d'interventions visant l'usage optimal des IPP au Québec.

1.2. Traitement initial de la dyspepsie

Cette section fait un survol des différents traitements existants, autres que les IPP, pour traiter la dyspepsie. Le traitement de la dyspepsie est surtout basé sur une évaluation de la durée, de la fréquence ainsi que de l'intensité des symptômes digestifs et du niveau d'inconfort manifesté par le patient. Dans le rapport de mars 2007 sur la thérapie optimale des IPP de l'ACMTS⁽²⁾, le terme *dyspepsie* englobe un groupe hétérogène de symptômes (comme une douleur ou une gêne dans la partie supérieure de l'abdomen). Telle que définie dans ce rapport, la dyspepsie est une affection fortement répandue au Canada (prévalence de 29 %)⁽⁴⁾ qui altère considérablement la qualité de vie des personnes qui en sont victimes. On estime que 7 % environ de la pratique du médecin de famille canadien moyen est consacrée à la prise en charge de la dyspepsie⁽⁵⁾.

Lorsque les symptômes sont présents moins de trois jours par semaine et qu'il n'y a aucune atteinte de la qualité de vie, les antiacides et les antagonistes des récepteurs H₂ constituent un traitement de première ligne recommandé⁽⁶⁻⁸⁾.

Dans une méta-analyse de Tran et collaborateurs, plusieurs études ont démontré que certains patients peuvent obtenir un soulagement complet du reflux par l'utilisation d'antagonistes des récepteurs H₂ suite à un traitement de deux à quatre semaines. D'autres études ont constaté une tendance à l'amélioration des symptômes avec des antiacides ainsi qu'une amélioration significative de ceux-ci avec l'association alginates/antiacides. Comparativement au placebo, le bénéfice en valeur absolue des anti-H₂ est de 10 % à 12 % par rapport à celui des antiacides seuls qui est de 8 %. Le terme *bénéfice* utilisé fait référence à un pourcentage de personnes ayant noté une amélioration significative de leurs symptômes. Cependant, cette amélioration était mesurée différemment selon les études.⁽⁹⁾

Traitement de la dyspepsie : symptômes présents < 3 jours par semaine

Lorsque les symptômes sont peu fréquents (< 3 jours par semaine), les mesures non pharmacologiques, les antiacides et les antagonistes des récepteurs H₂ pendant deux à quatre semaines constituent un traitement de première ligne recommandé.

Si pour une durée de trois jours ou plus par semaine, il y a présence de symptômes digestifs d'intensité légère à modérée évaluée selon le degré d'inconfort du patient^(7, 10, 11), l'administration d'un antagoniste des récepteurs H₂ pour une période d'au moins quatre semaines constitue le traitement à considérer^(7, 10, 12-22).

Traitement de la dyspepsie : symptômes légers à modérés présents ≥ 3 jours par semaine

En présence de symptômes d'intensité légère à modérée qui sont présents ≥ 3 jours par semaine, les antagonistes des récepteurs H₂ pendant au moins quatre semaines, constituent un traitement de première ligne à considérer. Il faut vérifier la période d'utilisation et les doses utilisées afin de maximiser leur efficacité.

Les prochaines sections traitent des principes d'usage optimal des IPP pour le traitement de la dyspepsie non explorée avec ou sans prédominance de symptômes de RGO, de la dyspepsie non explorée liée à la prise d'AINS ou d'AAS et de la dyspepsie explorée sans prédominance de symptômes de RGO. De plus, une section est réservée aux considérations liées à l'usage des IPP dans le traitement des manifestations extradiigestives atypiques.

2. USAGE DES IPP DANS LA DYSPESIE

En s'appuyant sur les données cliniques probantes, le comité d'experts mis en place par le Conseil accorde une place importante aux IPP dans les indications cliniques stipulées dans les principes d'usage optimal qui suivent. La posologie habituelle est d'une prise par jour et suffit pour assurer le traitement des principales conditions⁽²⁾. Il n'y a pas de différence majeure sur le plan clinique entre les divers IPP dans le traitement de la dyspepsie non explorée avec ou sans prédominance de RGO^(9, 23-29).

Globalement, les différents IPP (ésoméprazole, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole et rabéprazole) sont d'une efficacité clinique équivalente.

2.1. Dyspepsie non explorée avec prédominance de symptômes de RGO

Tel que mentionné par l'ACMTS dans son rapport de mars 2007 sur la thérapie optimale des IPP, le RGO se définit de la façon suivante : « Le passage dans l'œsophage d'une partie du contenu gastrique acide. Les symptômes du RGO sont les brûlures d'estomac (pyrosis) et la régurgitation acide, quoique de nombreux patients éprouvent plusieurs symptômes à la fois⁽³⁰⁾. Au Canada, le RGO est la maladie acidopeptique dont la prévalence est la plus élevée et un facteur important d'altération de la qualité de vie lié à la santé⁽³¹⁾. »

Les études cliniques démontrent que, lorsque les symptômes de RGO (comme le pyrosis et les régurgitations acides) sont présents trois jours ou plus par semaine, qu'ils sont jugés d'intensité modérée à sévère par le patient en fonction de son degré d'inconfort⁽⁶⁾, lorsqu'ils interfèrent avec les activités de la vie quotidienne ou qu'ils ont des répercussions importantes sur leur qualité de vie^(7, 10, 11), les IPP constituent le traitement recommandé durant quatre à huit semaines ou jusqu'à la disparition des symptômes^(7, 11-21, 32). Lorsque les symptômes ont été soulagés par un traitement initial avec un IPP, on poursuit avec un traitement individualisé^(8, 12, 21, 22, 32-43).

Sur la base des données cliniques probantes analysées, le Conseil retient le principe d'usage suivant pour le traitement de la dyspepsie non explorée avec prédominance de symptômes de RGO :

Dyspepsie non explorée avec prédominance de symptômes de RGO ≥ 3 jours par semaine

Un traitement avec un IPP DIE est recommandé durant quatre semaines. Lorsque les symptômes ont été soulagés par un traitement initial avec un IPP, on poursuit avec un traitement individualisé.

2.2. Dyspepsie non explorée sans prédominance de symptômes de RGO

Selon les lignes directrices du NICE⁽¹⁸⁾, du guide américain de l'American College of Gastroenterology⁽⁴⁴⁾ ainsi que du Consensus canadien de 2004 sur la dyspepsie⁽³¹⁾, les stratégies initiales de traitement pour la dyspepsie non explorée sans prédominance de symptômes de RGO seraient d'entamer un traitement empirique avec un IPP ou de rechercher la présence d'*Helicobacter pylori* et de traiter en conséquence s'il y a lieu.

Dyspepsie non explorée sans prédominance de symptômes de RGO

Selon le jugement du clinicien, deux stratégies initiales de traitement sont à privilégier, soit rechercher *Helicobacter pylori* ou entamer un traitement empirique avec un IPP durant quatre semaines et réévaluer le patient par la suite.

2.3. Dyspepsie non explorée liée à la prise d'AINS ou d'AAS

Il est très important de distinguer l'approche de la dyspepsie secondaire liée à la prise d'anti-inflammatoires et de la prophylaxie. Dans le cas d'un traitement empirique de la dyspepsie secondaire liée à la prise d'anti-inflammatoires, les données cliniques probantes permettent au Conseil de recommander soit un anti-H₂, soit un IPP à dose standard durant quatre à huit semaines lorsque la prise d'AINS ou d'AAS ne peut être évitée ou interrompue^(21, 41, 45-49). Sur la base des données cliniques probantes analysées, le Conseil retient les principes d'usage suivants pour le traitement empirique de la dyspepsie liée à la prise d'AINS et d'AAS :

Dyspepsie secondaire liée à la prise d'AINS ou d'AAS

Lorsqu'il y a présence de symptômes de dyspepsie liée à la prise d'AINS ou d'AAS, on recommande un traitement avec un anti-H₂ ou un IPP DIE à dose standard en concomitance avec la prise d'AINS.

Cependant, si on parle de la prophylaxie de l'ulcère et de ses complications chez un patient à risque, à ce moment-là, les anti-H₂ n'ont aucunement leur place à l'exception de la famotidine à haute dose⁽⁵⁰⁾. Pour la prophylaxie chez les personnes à risque modéré ou élevé d'avoir des événements gastro-intestinaux indésirables, un traitement avec un IPP à dose standard ou avec le misoprostol (200 µg QID) en concomitance avec la prise d'AINS ou d'AAS est recommandé^(7, 21, 41, 45, 49, 51-55).

Prophylaxie liée à la prise d'AINS ou d'AAS avec ou sans dyspepsie

Chez les personnes à risque modéré ou élevéⁱⁱ de complications gastro-intestinales, une prophylaxie avec un IPP DIE ou le misoprostol est recommandée pour la durée de la prise de l'ensemble des AINS.

2.4. Dyspepsie explorée sans prédominance de symptômes de RGO

2.4.1. Ulcère gastroduodénal

Dans le rapport de 2007 de l'ACMTS⁽²⁾ sur la thérapie optimale des IPP, l'ulcère gastroduodénal est défini de la façon suivante : « L'ulcère gastroduodénal est une affection du tube digestif supérieur caractérisée par des érosions ou des ulcérations de la paroi gastrique ou duodénale⁽²¹⁾. L'ulcération de la muqueuse observée dans les cas d'ulcères gastroduodénaux est provoquée par des altérations des mécanismes de défense normaux de la muqueuse et, dans certains cas, par une hypersécrétion d'acide. On estime que l'incidence à vie de cette affection se chiffre à 10 % chez l'homme et à 4 % chez la femme⁽⁵⁶⁾. Les patients peuvent ressentir une douleur dans l'abdomen et éprouver d'autres symptômes digestifs, tels que les brûlures d'estomac, les nausées, les vomissements, les éructations et le ballonnement. Il n'en demeure pas moins que certains patients restent asymptomatiques. Les hémorragies, les perforations et l'occlusion du tube digestif supérieur sont des complications gravissimes des ulcères gastroduodénaux qui frappent un faible pourcentage des patients qui en sont victimes⁽²¹⁾. Les deux grands responsables des ulcères gastroduodénaux sont les infections à *H. pylori* et l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui provoquent des lésions de la muqueuse par l'entremise de divers mécanismes⁽⁵⁶⁾. »

ii. Les personnes à risque modéré présentent trois des facteurs de risque suivants ou plus : patients de plus de 65 ans et de moins de 75 ans, antécédents d'ulcus non compliqué des voies digestives hautes, présence de comorbidités, prise de médicaments concomitants (clopidogrel, stéroïdes *per os*, inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS)), prise de plus d'un AINS (y compris l'AAS). Les personnes à risque élevé sont celles qui ont 75 ans ou plus, des antécédents d'ulcus compliqué (hémorragie digestive ou perforation) ou qui prennent de la warfarine. (Extrait de l'édition 2009 de l'*Algorithme d'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)* élaboré par le Conseil du médicament, la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec et la Fédération des médecins spécialistes du Québec).

2.4.1.1. Ulcère induit par *Helicobacter pylori*

Les données cliniques probantes montrent que la trithérapie durant sept jours^(21, 36, 55, 57-60) est le traitement initial de l'éradication de *Helicobacter pylori*. 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^(21, 36, 41, 55, 57-67). La trithérapie ou la quadrithérapie est recommandée durant 14 jours^(21, 58) lorsqu'il y a persistance ou récurrence de l'infection. 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^(62, 65, 68-71).

Sur la base des données cliniques probantes analysées, le Conseil retient le principe d'usage suivant pour le traitement initial et la persistance ou la récurrence de l'ulcère induit par *Helicobacter pylori* :

Traitement initial de l'ulcère induit par *Helicobacter pylori*

Trithérapie (y compris un IPP BID) durant 7 jours.

Traitement de l'ulcère induit par *Helicobacter pylori* n'ayant pas répondu au premier traitement

Quadrithérapie (y compris un IPP BID) ou trithérapie (y compris un IPP BID) durant 14 jours.

2.4.1.2. Ulcère non induit par *Helicobacter pylori*

Les données cliniques probantes démontrent que l'ulcère gastrique devrait être traité initialement avec un IPP durant 6 à 12 semaines^(18, 53, 59, 72, 73) tandis que l'ulcère duodénal devrait être traité avec un IPP durant 4 à 8 semaines^(18, 21, 53, 59, 73, 74).

Sur la base des données cliniques probantes analysées, le Conseil retient les principes d'usage suivants pour le traitement initial de l'ulcère gastrique ou duodénal non induit par *Helicobacter pylori* :

Traitement initial de l'ulcère gastrique non induit par *Helicobacter pylori*

IPP DIE durant 6 à 12 semaines.

Traitement initial de l'ulcère duodénal non induit par *Helicobacter pylori*

IPP DIE durant 4 à 8 semaines.

2.4.1.3. Ulcère induit par les AINS ou l'AAS

Lors de la présence d'un ulcère induit par les AINS ou l'AAS, il faut également envisager les possibilités suivantes :

(1) Interrompre le traitement si possible;

(2) Si le traitement avec l'AINS ne peut être interrompu :

- changer l'AINS non sélectif pour un autre AINS non sélectif de famille différente (référencer ce changement) en y associant un IPP durant la période où le patient prend un AINS;
- changer l'AINS non sélectif contre un inhibiteur de la COX-2 en y associant un IPP durant la période où le patient prend un AINS.

Traitement de l'ulcère induit par les AINS ou l' AAS

Associer un IPP DIE durant la prise de l'AINS.

2.4.2. Complications de l'ulcère gastroduodénal liées ou non à la prise d'AINS ou d'AAS

Les données cliniques probantes montrent que les complications confirmées d'ulcère gastroduodénal (hémorragie digestive, perforation) devraient être traitées initialement avec un IPP⁽⁵³⁾.

Sur la base de ces données, le Conseil retient le principe d'usage suivant pour le traitement des complications de l'ulcère gastroduodénal non induit par *Helicobacter pylori* :

Traitement des complications confirmées d'ulcère gastroduodénal

IPP DIE durant 8 semaines.

3. MANIFESTATIONS EXTRADIGESTIVES ATYPIQUES

3.1. Pneumologie

Malgré une forte prévalence de RGO asymptomatique chez les patients dont l'asthme est mal contrôlé, les IPP sont inefficaces pour atténuer les symptômes et il est peu probable que le RGO puisse en être la cause^(75, 76). Les IPP sont inefficaces pour apaiser une toux chronique non-spécifique, qu'il y ait RGO ou non⁽⁷⁷⁾.

Pneumologie

Il n'y a pas de preuves actuellement dans la littérature qui démontrent que les IPP peuvent soulager l'asthme.

3.2. Otorhinolaryngologie (ORL)

L'évidence scientifique actuelle demeure insuffisante pour soutenir que les IPP seraient plus efficaces que le placebo pour améliorer ou parvenir à la résolution des symptômes laryngés ou pharyngés présumés être associés au RGO⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾.

Otorhinolaryngologie

À ce jour, les bénéfices de traitement par un IPP ne sont pas clairement démontrés.

3.3. Douleurs thoraciques non cardiaques

L'usage d'un IPP en présence de douleurs thoraciques non cardiaques (DTNC) peut être envisagé comme essai thérapeutique lorsque le risque cardiovasculaire est écarté par l'investigation cardiaque qui est de mise^(80, 81).

Douleurs thoraciques non cardiaques

La prescription d'un IPP durant 4 semaines en présence de douleurs thoraciques non cardiaques constitue un essai thérapeutique.

4. ASPECTS PHARMACOÉCONOMIQUES ASSOCIÉS À L'USAGE DES IPP

L'usage des IPP pour le traitement de la dyspepsie non explorée avec ou sans prédominance de symptômes de RGO ainsi que pour la prophylaxie de la dyspepsie liée à la prise d'AINS a fait l'objet d'une analyse pharmacoéconomique. Comme il est mentionné à la section 1.2 (méthodologie), le Conseil a basé son analyse sur les modèles économiques et les conclusions du rapport du ACMTS⁽³⁾ sur la thérapie optimale. Cette évaluation ne porte que sur les indications précédemment mentionnées et seules les versions d'IPP les moins coûteuses, offertes à 1,25 \$ par jour, ont fait l'objet de l'étude. Les versions plus coûteuses n'ont donc pas fait partie de l'analyse.

4.1. Dyspepsie non explorée avec ou sans prédominance de symptômes de RGO

4.1.1. Dyspepsie non explorée sans prédominance de symptômes de RGO

En comparaison avec les anti-H₂ à dose standard, les IPP à dose standard, offerts à un coût égal ou inférieur à 1,25 \$ par jour, représentent le choix optimal pour la prise en charge initiale de la dyspepsie. En effet, les anti-H₂ sont dominés par les IPP, c'est-à-dire qu'ils sont plus coûteux et procurent un peu moins de bénéfices. Le traitement empirique avec un IPP durant quatre semaines est l'option efficiente de traitement la moins coûteuse. Un test de dépistage de *Helicobacter pylori* suivi d'un traitement approprié selon le résultat (éradication si le test est positif ou traitement empirique si le test se révèle négatif) s'avère aussi une option jugée coût-efficace. Les bénéfices cliniques associés à cette option sont possiblement supérieurs à ceux d'un traitement empirique, mais le coût du traitement est plus élevé. Le ratio coût-utilité différentiel de l'option de traitement avec le test de dépistage en comparaison avec le traitement empirique est de 10 000 \$ par année de vie gagnée, ajustée par la qualité (QALY). Le traitement empirique est l'option la plus rentable lorsque la volonté de payer du décideur est inférieure à 25 000 \$/QALY gagnée⁽³⁾. Les différences d'efficacité modélisées sont très faibles, ce qui limite la portée des conclusions.

4.1.2. Dyspepsie non explorée avec prédominance de symptômes de RGO (aigreurs modérées ou intenses)

En comparaison avec les anti-H₂ à dose standard, les IPP à dose standard, offerts à un coût inférieur ou égal à 1,25 \$ par jour, représentent le choix optimal pour le traitement de maintien du RGO non exploré. Les stratégies de traitement avec un anti-H₂ sont dominées par les IPP. Le traitement ponctuel avec un IPP (c'est-à-dire sur demande à dose standard) est l'option efficiente la moins coûteuse et la plus rentable lorsque la volonté de payer du décideur est inférieure à 28 000 \$/QALY gagnée. Un traitement de maintien en continu représente aussi une option jugée coût-efficace. Les bénéfices cliniques sont supérieurs à ceux d'un traitement ponctuel, mais le coût du traitement est plus élevé. Le ratio coût-utilité différentiel de l'option de traitement de maintien en continu en comparaison avec le traitement ponctuel est de 28 000 \$/QALY gagnée⁽³⁾. Les différences d'efficacité modélisées sont très faibles, ce qui limite la portée des conclusions.

4.2. Prophylaxie de la dyspepsie liée à la prise d'AINS

Pour la prophylaxie des complications gastro-intestinales liées à la prise d'AINS, les IPP à dose standard, offerts à un coût inférieur ou égal à 1,25 \$ par jour, représentent le choix optimal en comparaison avec le misoprostol et les anti-H₂ à double dose chez la population à risque modéré ou sévère. Le ratio coût-utilité différentiel de l'option de traitement avec un IPP en comparaison avec l'absence de prophylaxie est de 64 000 \$/QALY gagnée. Il s'agit de l'option la plus rentable lorsque la volonté de payer du décideur est plus grande que 52 000 \$/QALY gagnée⁽³⁾. L'absence de prophylaxie est l'option efficiente de traitement la moins coûteuse et la plus rentable lorsque la volonté de payer du décideur est inférieure à 52 000 \$/QALY gagnée. Ces estimés sont obtenus chez des populations hétérogènes présentant des risques variés d'ulcère liés aux AINS. C'est pourquoi la

gastroprotection avec un IPP est sans doute une option plus efficiente lorsque seuls les individus à risque modéré ou élevé de complications sont ciblés⁽³⁾. Par ailleurs, cette analyse comporte certaines limites. Notamment, elle repose sur une population de patients ayant pris des AINS durant plus de trois semaines. Aussi, les inhibiteurs de la COX-2 et l'AAS ne font pas l'objet de l'évaluation. Finalement, les différences d'efficacité modélisées sont très faibles, ce qui limite la portée des conclusions⁽³⁾.

5. CONCLUSION

En somme, les IPP représentent, à certaines conditions, des options de traitement jugées coût-efficaces pour le traitement de la dyspepsie non explorée avec ou sans prédominance de symptômes de RGO, ainsi que pour la prophylaxie de la dyspepsie liée à la prise d'AINS. Ces constats portent sur les versions d'IPP les moins coûteuses qui figurent actuellement sur la *Liste de médicaments* (tableau 1). Ainsi, les principes d'usage optimal des IPP proposés par le Conseil permettent un usage coût-efficace des ressources.

Tableau 1 - Posologie et coûts comparatifs des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Dénomination commune Nom commercial	Posologie habituelle	Coût unitaire
IPP pour lesquels une version générique est offerte		
Oméprazole (base ou magnésien) Apo-Oméprazole ^{MC} (capsule) Losec ^{MC} (capsule) Ratio-Oméprazole ^{MC} (comprimé) Sandoz Oméprazole ^{MC} (capsule) Losec ^{MC} (comprimé)	20 mg DIE	1,10 \$ ou 2,20 \$
Pantoprazole sodique Co Pantoprazole ^{MC} Novo-Pantoprazole ^{MC} Ran-Pantoprazole ^{MC} Apo-Pantoprazole ^{MC} Gen-Pantoprazole ^{MC} Pms-Pantoprazole ^{MC} Ratio-Pantoprazole ^{MC} Riva-Pantoprazole ^{MC} Sandoz Pantoprazole ^{MC} Pantoloc ^{MC}	40 mg DIE	0,98 \$ ou 1,98 \$
Rabéprazole sodique 20 mg Novo-Rabéprazole EC ^{MC} Pms-Rabéprazole EC ^{MC} Ran-Rabéprazole ^{MC} Sandoz Rabéprazole ^{MC} Pariet ^{MC} 10 ou 20 mg	20 mg DIE	0,65 \$ ou 1,30 \$
IPP pour lesquels aucune version générique n'est actuellement offerte		
Esoméprazole (magnésium trihydraté) Nexium ^{MC} 20 ou 40 mg	40 mg DIE	2,10 \$
Lansoprazole Prevacid ^{MC} 15 ou 30 mg Prevacid FasTab ^{MC} 15 ou 30 mg	30 mg DIE	2,00 \$

5.1. Messages à retenir

- Lorsqu'il y a dyspepsie avec prédominance de symptômes de RGO (soit le pyrosis ou les régurgitations acides) et que les symptômes sont présents moins de trois jours par semaine, les mesures non pharmacologiques, les antiacides (seuls ou en association avec les alginates) et les antagonistes des récepteurs H₂ en vente libre constituent le traitement de première ligne recommandé.
- Chez les patients atteints de dyspepsie qui répondent bien aux antagonistes des récepteurs H₂, il n'y a pas lieu de modifier le traitement.
- Lorsqu'il y a dyspepsie avec prédominance de symptômes de RGO (soit le pyrosis ou les régurgitations acides) et que les symptômes sont présents trois jours ou plus par semaine, les IPP devraient être utilisés jusqu'à la disparition des symptômes. Par la suite, une réévaluation après quatre semaines est nécessaire et assurera un usage optimal des IPP.
- Globalement, les différents IPP sont d'une efficacité clinique équivalente.
- La posologie des IPP suffisante pour assurer le traitement et le soulagement des symptômes pour la plupart des indications est une prise uni-quotidienne (administrée 30 minutes avant le déjeuner).
- Une trithérapie (soit la prise de deux antibiotiques et d'un IPP (BID) durant sept jours) est suffisante pour éradiquer *Helicobacter pylori*.
- Aspects pharmacoéconomiques : les versions les moins coûteuses d'IPP constituent une option de traitement jugée coût-efficace lorsqu'elles sont utilisées selon les principes d'usage optimal proposés. Dans ce contexte, les IPP offerts à 1,30 \$ ou moinsⁱⁱⁱ devraient être recommandés pour le soulagement de la dyspepsie non explorée avec ou sans prédominance de symptômes de RGO et pour la prophylaxie de la dyspepsie liée à la prise d'AINS.

iii. Bien que seules les versions d'IPP les moins coûteuses, offertes à 1,25 \$ par jour, ont fait l'objet des analyses, le Conseil considère aussi le Pariet^{MC} à 1,30 \$ comme une option de traitement coût-efficace pour le soulagement de la dyspepsie non explorée avec ou sans prédominance de symptômes de RGO et pour la prophylaxie de la dyspepsie liée à la prise d'AINS.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. van Marrewijk CJ, Mujakovic S, Fransen GA, Numans ME, de Wit NJ, Muris JW, 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 Jan 17;373(9659):215-25.
2. ACMTS. Données probantes sur l'utilisation des IPP en présence de reflux gastro-oesophagien de dyspepsie et d'ulcère gastroduodéal : rapport scientifique. Rapport sur la thérapie optimale. SCPUOM. 2007;1(2).
3. ACMTS. Le traitement de la dyspepsie et des aigreurs liées au reflux gastro-oesophagien ainsi que la prévention des complications gastro-intestinales causées par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Modèles économiques et conclusions. SCPUOM. 2007;1(3).
4. Tougas G, Chen Y, Hwang P, Liu MM, Eggleston A. Prevalence and impact of upper gastrointestinal symptoms in the Canadian population: findings from the DIGEST study. Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study. *Am J Gastroenterol*. 1999 Oct;94(10):2845-54.
5. Chiba N, Bernard L, O'Brien BJ, Goeree R, Hunt RH. A Canadian physician survey of dyspepsia management. *Can J Gastroenterol*. 1998 Jan-Feb;12(1):83-90.
6. Armstrong D, Veldhuyzen van Zanten SJ, Barkun AN, Chiba N, Thomson AB, Smyth S, et al. Heartburn-dominant, uninvestigated dyspepsia: a comparison of 'PPI-start' and 'H2-RA-start' management strategies in primary care--the CADET-HR Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 May 15;21(10):1189-202.
7. Holbrook AM, Ontario GI Therapy Review Panel. Ontario guidelines for peptic ulcer disease and gastrophageal reflux. Toronto: Queen's Printer of Ontario;2000.
8. Thomson AB, Chiba N, Armstrong D, Tougas G, Hunt RH. The Second Canadian Gastroesophageal Reflux Disease Consensus: moving forward to new concepts. *Can J Gastroenterol*. 1998 Nov-Dec;12(8):551-6.
9. Tran T, Lowry AM, El-Serag HB. Meta-analysis: the efficacy of over-the-counter gastro-oesophageal reflux disease therapies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jan 15;25(2):143-53.
10. 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 Mar;15(3):175-82.
11. Wahlqvist P. Symptoms of gastroesophageal reflux disease, perceived productivity, and health-related quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2001 Aug;96(8 Suppl):S57-61.
12. Delaney BC, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD001961.
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 Jan;42(1):13-6.

15. 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 Feb;95(2):395-407.
16. Henry JP, Lenaerts A, Ligny G. Diagnostic et traitement du reflux gastro-oesophagien de l'adulte : les orientations suggérées par les consensus français et belge *Rev Med Brux*. 2001 Feb;22(1):27-32.
17. 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 Jul;9(7):624-30.
18. NICE. Dyspepsia : managing dyspepsia in adults in primary care. Londres NICE2005.
19. Ofman JJ, Dorn GH, Fennerty MB, Fass R. The clinical and economic impact of competing management strategies for gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Feb;16(2):261-73.
20. Sonnenberg A, Inadomi JM, Becker LA. Economic analysis of step-wise treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Aug;13(8):1003-13.
21. Veldhuyzen van Zanten SJ, 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 Jun 13;162(12 Suppl):S3-23.
22. 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.
23. Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B, Gabryelewicz A, Bell NE, Humphries TJ. Double-blind comparison [correction of Double-blind, placebo-controlled comparison] of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. The European Rabeprazole Study Group. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Jan;13(1):49-57.
24. Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD003245.
25. Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 Nov;15(11):1729-36.
26. McDonagh MS, Carson S. Drug class review on proton pump inhibitors: final report update 3. Portland, OR: Oregon Health & Science University2005.
27. McQuaid KR, Laine L. Early heartburn relief with proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jun;3(6):553-63.
28. Vakil N, Fennerty MB. Direct comparative trials of the efficacy of proton pump inhibitors in the management of gastro-oesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Sep 15;18(6):559-68.

29. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Xia HH, Wong WM, Lam SK, et al. Head-to-head comparison of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors in the treatment of erosive esophagitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2005 Jul 14;11(26):4067-77.
30. Thomson AB, Barkun AN, Armstrong D, Chiba N, White RJ, Daniels S, 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 Jun 15;17(12):1481-91.
31. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, Fass R, et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults - update 2004. *Can J Gastroenterol*. 2005 Jan;19(1):15-35.
32. Howden CW, Henning JM, Huang B, Lukasik N, Freston JW. Management of heartburn in a large, randomized, community-based study: comparison of four therapeutic strategies. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jun;96(6):1704-10.
33. Bigard MA, Genestin E. Treatment of patients with heartburn without endoscopic evaluation: on-demand treatment after effective continuous administration of lansoprazole 15 mg. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Oct 1;22(7):635-43.
34. Delaney B, Moayyedi P, Deeks J, Innes M, Soo S, Barton P, et al. The management of dyspepsia: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2000;4(39):iii-v, 1-189.
35. Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report *Gut*. 1999;44(suppl. 2):s1-s16.
36. Dyspepsia Working Group, South African Medical Association, South African Gastroenterology Society Working Group. Diagnosis and management of dyspepsia--clinical guideline, 1999. *S Afr Med J*. 1999 Aug;89(8 Pt 2):897-903.
37. Hansen AN, Bergheim R, Fagertun H, Lund H, Moum B. A randomised prospective study comparing the effectiveness of esomeprazole treatment strategies in clinical practice for 6 months in the management of patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Int J Clin Pract*. 2005;59(6):665-71.
38. Hansen AN, Wahlqvist P, Jorgensen E, Bergheim R, Fagertun H, Lund H, et al. Six-month management of patients following treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms -- a Norwegian randomized, prospective study comparing the costs and effectiveness of esomeprazole and ranitidine treatment strategies in a general medical practitioners setting. *Int J Clin Pract*. 2005 Jun;59(6):655-64.
39. Maton PN, Orlando R, Joelsson B. Efficacy of omeprazole versus ranitidine for symptomatic treatment of poorly responsive acid reflux disease-a prospective, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Jun;13(6):819-26.
40. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD001960.
41. Newcastle Guidelines Development and Research Unit. Dyspepsia : management of dyspepsia in adults in primary care (guide de pratique clinique factuelle). Londres: NICE2005.

42. Talley NJ, Moore MG, Sprogis A, Katelaris P. Randomised controlled trial of pantoprazole versus ranitidine for the treatment of uninvestigated heartburn in primary care. *Med J Aust.* 2002 Oct 21;177(8):423-7.
43. 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 Syst Rev.* 2006;3:CD002095.
44. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2005 Jan;100(1):190-200.
45. ACCF/ACC/AHA. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation.* 2008 Oct 28;118(18):1894-909.
46. Rostom A, Dubé C, Jolicoeur E, Boucher M, Joyce J. Gastro-duodenal ulcers associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a systematic review of preventive pharmacological interventions. Ottawa, ON: CCOHTA2003.
47. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, van Rensburg CJ, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. *N Engl J Med.* 1998 Mar 12;338(11):719-26.
48. Agrawal NM, Campbell DR, Safdi MA, Lukasik NL, Huang B, Haber MM. Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers: results of a double-blind, randomized, multicenter study. NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group. *Arch Intern Med.* 2000 May 22;160(10):1455-61.
49. 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 Apr;16(4):231-40.
50. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, Swannell AJ, Trye PN, Cottrell J, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1996 May 30;334(22):1435-9.
51. Goldstein JL, Johanson JF, Hawkey CJ, Suchower LJ, Brown KA. Clinical trial: healing of NSAID-associated gastric ulcers in patients continuing NSAID therapy - a randomized study comparing ranitidine with esomeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Oct 15;26(8):1101-11.
52. Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *Bmj.* 2004 Oct 23;329(7472):948.
53. Lucas LM, Gerrity MS, Anderson T. A practice-based approach for converting from proton pump inhibitors to less costly therapy. *Eff Clin Pract.* 2001 Nov-Dec;4(6):263-70.
54. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(4):CD002296.

55. von Holstein CS, Agréus L, Johnsson EF, Lindberg G, Loof L, Norlund A, et al. Dyspepsia and gastro-oesophageal reflux - a systematic review. Stockholm: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)2007.
56. Berardi RR. Peptic ulcer disease. In: DiPiro JT, editor. Pharmacotherapy : a pathophysiologic approach. 5th ed. New York: McGraw-Hill Medical Pub. Division; 2002. p. 603-24.
57. Fairman KA, Motheral BR. Helicobacter pylori eradication in clinical practice: retreatment rates and costs of competing regimens. *Ann Pharmacother*. 2000 Jun;34(6):721-8.
58. Hunt RH, Fallone CA, Thomson AB. Canadian Helicobacter pylori Consensus Conference update: infections in adults. Canadian Helicobacter Study Group. *Can J Gastroenterol*. 1999 Apr;13(3):213-7.
59. 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 gastroduodénal. Ottawa: OCCETS1996.
60. Penston JG, McColl KE. Eradication of Helicobacter pylori: an objective assessment of current therapies. *Br J Clin Pharmacol*. 1997 Mar;43(3):223-43.
61. Calvet X, Garcia N, Lopez T, Gisbert JP, Gene E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000 May;14(5):603-9.
62. Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol*. 2007 Aug;102(8):1808-25.
63. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Ann Intern Med*. 2007 Oct 16;147(8):553-62.
64. Gisbert JP, Pajares JM. Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Apr 1;21(7):795-804.
65. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007 Jun;56(6):772-81.
66. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD002096.
67. Vallve M, Vergara M, Gisbert JP, Calvet X. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Jun;16(6):1149-56.
68. Rodgers C, van Zanten SV. A meta-analysis of the success rate of Helicobacter pylori therapy in Canada. *Can J Gastroenterol*. 2007 May;21(5):295-300.
69. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Aug 1;26(3):343-57.

70. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Jan 1;23(1):35-44.
71. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006 Mar;101(3):488-96.
72. 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 Mar 21;162(6):817-23.
73. Byrne MF, Murray FE. Formulary management of proton pump inhibitors. *Pharmacoeconomics.* 1999;16:225-46.
74. Jonsson B, Drummong MF, Stalhammar NO. Cost-effectiveness of omeprazole and ranitidine in the treatment of duodenal ulcer. *Pharmacoeconomics.* 1994;5(suppl. 3):44-55.
75. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(2):CD001496.
76. Mastronarde JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med.* 2009 Apr 9;360(15):1487-99.
77. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):CD004823.
78. Gatta L, Vaira D, Sorrenti G, Zucchini S, Sama C, Vakil N. Meta-analysis: the efficacy of proton pump inhibitors for laryngeal symptoms attributed to gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Feb 15;25(4):385-92.
79. Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, Steward DL, Noordzij JP, Wo JM, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2006 Nov;101(11):2646-54.
80. Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, Talley NJ. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol.* 2005 Jun;100(6):1226-32.
81. Wong WM, Fass R. Extraesophageal and atypical manifestations of GERD. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Sep;19 Suppl 3:S33-43.

GLOSSAIRE^{iv}

1. **Année de vie ajustée par la qualité (QALY)** : mesure du résultat sur le plan de la santé, qui associe l'effet de l'intervention sur la durée de la vie à celui sur la qualité de vie (résultat habituellement exprimé en utilité); mesure courante du résultat lors d'une analyse coût - utilité.
2. **Dyspepsie** : syndrome se manifestant par une douleur ou une gêne épigastrique qui prendrait naissance dans le tube digestif supérieur et dont les symptômes prédominants sont le pyrosis accompagné ou non de régurgitations acides, les éructations excessives, le ballonnement, les nausées, la sensation de digestion ralentie ou anormale et l'atteinte rapide de la satiété ou les brûlures d'estomac.
3. **Globus** : terme technique employé pour désigner une sensation de boule dans la gorge.
4. **Pyrosis** : terme technique employé pour désigner une brûlure rétro-sternale qui remonte vers la gorge.
5. **Ratio coût-utilité différentiel** : ratio entre la différence de coûts de l'intervention et de la solution de rechange et la différence des résultats exprimés en année de vie ajustée par la qualité (QALY).
6. **Reflux gastro-œsophagien (RGO)** : reflux du contenu de l'estomac dans l'œsophage causant des symptômes suffisamment graves pour altérer la qualité de vie ou l'œsophage lui-même. Les symptômes typiques du RGO sont le pyrosis et les régurgitations acides. Les symptômes atypiques du RGO sont des symptômes otorhinolaryngologiques, pulmonaires ou cardiaques.
7. **Symptômes légers** : symptômes présents moins de trois jours par semaine, de faible intensité et dont les effets à long terme sur les activités quotidiennes ou la qualité de vie liée à la santé sont négligeables.
8. **Symptômes sévères** : symptômes présents trois jours ou plus par semaine, intenses ou prolongés et qui ont d'importantes répercussions sur les activités quotidiennes ou la qualité de vie liée à la santé.
9. **Traitement individualisé** : traitement adapté au besoin du patient à la dose et à la fréquence les plus faibles pour maintenir un soulagement des symptômes et assurer son confort.
 - **traitement intermittent** : prise quotidienne de médicaments durant une période prédéterminée pour faire disparaître les symptômes et qui est rendue nécessaire à la suite de la réapparition des symptômes ou de la récurrence d'une maladie.
 - **traitement en continu** : traitement prolongé administré pour la prévention primaire ou secondaire de la maladie.

iv. La majorité des définitions mentionnées ici sont inspirées du rapport scientifique de mars 2007 de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé intitulé *Données probantes sur l'utilisation des IPP en présence de reflux gastro-œsophagien, de dyspepsie et d'ulcère gastroduodéal*².

