

Prise en charge des troubles gastriques

Février 2009

Table des matières

Messages essentiels.....	2
Résumé et conclusions	3
1. Définition et épidémiologie.....	7
2. Evolution naturelle – objectifs du traitement	9
3. Critères d'évaluation pertinents lors de l'évaluation du traitement.	10
4. La prise en charge des troubles gastriques	10
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?	10
4.1.1. Traitement d'essai empirique vs. endoscopie.....	10
4.1.2. Traitement d'essai empirique vs. éradication d'H. pylori (approche "test and treat")	11
4.1.3. Eradication d'H. pylori (approche "test and treat") vs. endoscopie ..	13
4.2. Options en cas de traitement d'essai empirique	14
4.2.1. Prise en charge non médicamenteuse	14
4.2.2. Prise en charge médicamenteuse	15
4.3. Stratégie à suivre après le test H. pylori	18
4.3.1. Stratégie à suivre chez les patients H. pylori-négatifs.....	18
4.3.2. Stratégie à suivre chez les patients H. pylori-positifs	19
4.4. Stratégie à suivre après endoscopie négative.....	22
4.4.1. Prise en charge non médicamenteuse	22
4.4.2. Prise en charge médicamenteuse	23
4.4.3. Traitement d'entretien ou traitement en cas de symptômes uniquement?	30
5. Effets indésirables, contre-indications et interactions cliniquement pertinentes ..	32
6. Comparaison des prix des médicaments utilisés dans la prise en charge des troubles gastriques	34
Références.....	38

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 duodénal, 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 duodénal 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 H₂ 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 H₂ 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 H₂, 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 H₂ 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 H₂ 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 H₂. 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 H₂, 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 gastroprocinétiques 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 gastroprocinétiques 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 hématomèse, 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 conseillée¹⁴.

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 H_2 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 gastroprocinétique (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 récidive 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).

4.2. 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 H₂ 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 H₂ 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 H₂, 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 H₂, 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 H₂

Les rares données disponibles dans les études ne démontrent pas une différence d'efficacité entre les antacides et les antihistaminiques H₂. 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 H₂ 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 épigastriques^a.

- 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 (+ alginates) 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+alginates" (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 (+ alginates) 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.

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 placebo³.

- 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 H_2 , 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.

- 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 seul:
 - 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.

◆ 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 ($\geq 80\%$) qu'avec la triple thérapie classique³⁴.
- 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 cependant 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. Davantage d'études sont nécessaires dans plusieurs pays avant de pouvoir

recommander ce traitement^{34,39}. Aucune étude en double aveugle n'a été menée jusqu'à présent hors de l'Italie⁴⁰.

- 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 symptômes^b.

- 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'amélioreraient 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)⁹.

- 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'ésooméprazole (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 la 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^{9,12}.

- 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'amlā (*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)²⁸.

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 de 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-duodéal; 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 pertinentes

Effets indésirables	Contre-indications /Précautions	Interactions
<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. 	<ul style="list-style-type: none"> - Etant donné la diminution de l'acidité gastrique, la résorption d'autres médicaments peut être modifiée, p.ex. diminution de la résorption du kétoconazole et de l'itraconazole. - Cimétidine: inhibition de différentes isoenzymes CYP avec ralentissement du métabolisme hépatique de plusieurs médicaments, p.ex. des antagonistes de la vitamine K, de certaines benzodiazépines, de certains β-bloquants, de la phényroïne et de la théophylline. - Les autres antihistaminiques H₂: pas d'inhibition cliniquement significative du métabolisme d'autres médicaments.
<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"> - Élévation des taux de transaminases - Problèmes auditifs <p>Parfois (0,01-0,1%), mais grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réactions d'hypersensibilité (urticatoire, 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. 	<ul style="list-style-type: none"> - Etant donné la diminution de l'acidité gastrique, la résorption d'autres médicaments peut être modifiée, p.ex. diminution de la résorption du kétoconazole et de l'itraconazole. - Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des substrats de plusieurs isoenzymes CYP avec possibilité d'interactions. D'un point de vue clinique, l'inhibition du CYP2C19 par l'oméprazole et l'ésoméprazole paraît importante, avec ralentissement du métabolisme de médicaments métabolisés par le CYP2C19.
inhibiteurs de la pompe à protons		

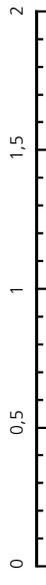
<p>antécides</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'hydrogencarbonate de sodium est présent dans un grand nombre d'associations. Des doses élevées prises régulièrement peuvent entraîner de l'alcalose avec une alcalinisation permanente dans l'urine, ce qui peut augmenter le risque de calculs rénaux. - 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>Contre-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'hydrogencarbonate de sodium peut poser des problèmes en cas d'hypertension, d'insuffisance cardiaque et dans certaines affections rénales. - Algedrate: insuffisance rénale 	<ul style="list-style-type: none"> - Modification de la résorption d'autres médicaments soit par modification du pH gastrique (p.ex. diminution de la résorption du kétoconazole), soit par formation de complexes non résorbables (p.ex. avec les tétracyclines, la digoxine). Un intervalle de 1 à 2 heures entre la prise d'un antacide et d'autres médicaments est indiqué. - Avec le bicarbonate de sodium, modification de l'excrétion urinaire d'autres médicaments par alcalinisation des urines.
<p>dompéridone, métoclopramide</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypoprolactinémie, 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 avec des 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"> - Grossesse et allaitement - 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. 	<ul style="list-style-type: none"> - L'action du métoclopramide et de l'alizapride est contrebalancée par des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques. - Les gastroprokinétiques peuvent, en raison de l'accélération de la vidange gastrique, diminuer la vitesse de résorption de certains médicaments (p.ex. dioxine), et d'autre part accélérer la résorption d'autres médicaments au niveau du duodénum (p.ex. acide acétylsalicylique, ciclosporine, paracétamol). - L'association à un antipsychotique ou à un antiparkinsonien n'est pas indiquée.

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

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

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

Produit / dose journalière ¹	Nom déposé / dosage	 <p>Prix public pour 1 jour de traitement^{2,3,5} Ticket modérateur pour 1 jour de traitement pour les assurés ordinaires^{2,3,5}</p>
---	---------------------	--



ANTI-HISTAMINIQUES H₂

cimetidine 4x200 mg	Cimetidine EG compr. à 200 mg	
ranitidine 2x150 mg	Cimetidine Teva, Doccimet, Cimetidine Sandoz, Nuardin compr. (efferv.) à 200 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 Teva, Doc Lansoprazole, Lansoprazol Sandoz, Lansoprazol Topgen, Lansoprazole EG, Lansoprazole Mylan, Lansoprazole-Ratio Dakar caps. à 15 mg	
oméprazole 20 mg	Losec, Logastric compr. Mups à 20 mg Sedacid, Omeprazol Teva, Omeprazol Sandoz, Omeprazol Topgen, Omeprazole-Ratiopharm, Omeprazole Mylan, Docomepra, Omeprazol EG compr. / caps. à 20 mg	

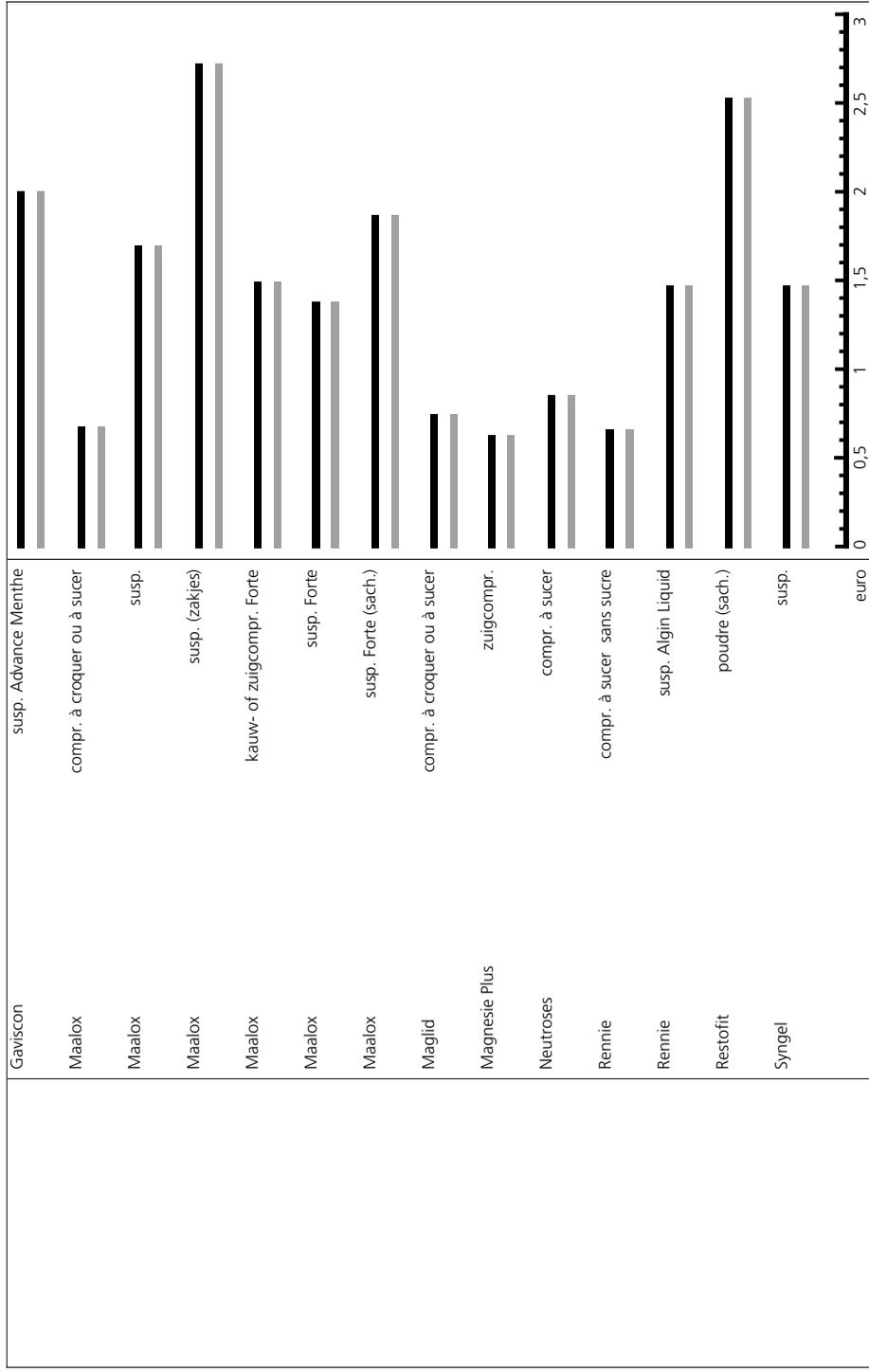
pantoprazole	20 mg	Pantozol, Zurcale	compr. à 20 mg	
rabéprazole	10 mg	Pariet	compr. à 10 mg	

GASTROPROGINETIQUES

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



1. Dose maximale journalière telle que recommandée dans le Répertoire Commenté des Médicaments 2009; **particulièrement pour les indications "pyrosis" pour les anthistaminiques 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 les indications "plaintes de maladie de reflux gastro-oesophagien" ou "dyspepsie de reflux" ont été repris. Pour les détails à propos des conditions de remboursement: voir www.inami.be et www.cbip.be.
3. Pour les produits pour lesquels il existe plusieurs spécialités, la moyenne des spécialités dans la catégorie "bon marché", et la moyenne des spécialités qui ne font pas partie de la catégorie "bon marché", est chaque fois donnée. La classification "spécialités dans la catégorie « bon marché »" et "spécialités qui ne font pas partie de la catégorie « bon marché »" repose sur les données du site Web www.cbip.be (situation au 1er décembre 2008). Pour plus d'informations sur les médicaments « bon marché », voir « Bon à savoir » d'octobre 2005 sur 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 "générique" est utilisée étant donné que la classification "spécialités faisant partie de la catégorie "bon marché" et "spécialités ne faisant pas partie de la catégorie « bon marché »" n'était pas d'application.
5. Source des prix: site Web du CBIP (www.cbip.be; prix novembre 2008)
6. Compte tenu de la diversité importante pour ce qui est de la posologie et des formes galéniques des antacides, les préparations disponibles sont difficilement comparables. **Base de calcul: 4 fois par jour la dose maximale recommandée (voir notice), sauf si cette posologie dépassait la dose journalière maximale recommandée; dans ce cas, cette 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.