

Bureau de dépôt :
8500 Kortrijk 1, 2e Afd.

Supplément "Folia Pharmacotherapeutica"
Volume 31 - Numéro 9 – Septembre 2004

**RÉUNION
DE
CONSENSUS**

15 mai 2003

**L'usage adéquat des
inhibiteurs d'acide dans le
reflux gastro-œsophagien
et la dyspepsie**

**Institut national d'assurance maladie-invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

Promoteur

Monsieur F. VANDENBROUCKE, Ministre des Affaires sociales

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Président: M. VERMEYLEN

Vice-président: G. VERPOOTEN

Secrétaire: H. BEYERS

Membres: P. BAEYENS, M. BAUVAL, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DETIEGE, A. DUFOUR, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, H. SCHAUTTEET, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, L. VAN BORTEL, O. VAN DE VLOED, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

Comité d'organisation

Président: G. VERPOOTEN

Secrétaire: H. BEYERS (INAMI)

Expert: M. HIELE

Membres: M. BOUTSEN, P. CHEVALIER, C. de GALOCSY, J.-P. MULLIER, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, O. VAN DE VLOED, J. VOISEY

INAMI: M. DE FALLEUR, A. DE SWAEF, A. MENSAERT

Groupe bibliographique

Centre Universitaire de Médecine Générale – Université Catholique de Louvain -
Bruxelles

Projekt Farmaka - Gand

Préparation pratique

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion de Pharmanet, Service des
Soins de Santé, INAMI

Éditeur responsable : J. DE COCK, INAMI, avenue de Tervuren 211, 1150 Bruxelles

Institut national d'assurance maladie-invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

RÉUNION DE CONSENSUS

**L'usage adéquat des inhibiteurs d'acide
dans le reflux gastro-œsophagien et la
dyspepsie**

RAPPORT DU JURY

Bruxelles, le 15 mai 2003

1. INTRODUCTION

Le jeudi 15 mai 2003, une réunion de consensus a été organisée par l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) concernant l'utilisation des médicaments. Le sujet portait sur "L'usage adéquat des inhibiteurs d'acide dans le reflux gastro-œsophagien et la dyspepsie".

La situation financière de l'assurance soins de santé impose une réflexion critique sur le bon usage des médicaments disponibles en particulier sur l'usage des inhibiteurs d'acide.

Les plaintes suite à un reflux ou une dyspepsie ne constituent pas une menace pour la vie dans la plupart des cas, mais peuvent avoir une influence considérable sur la qualité de vie. On peut donc parler d'un traitement de confort.

Il existe une nette différence, aussi bien au niveau de la présentation et de la gravité des plaintes de reflux que du coût entre les agents pharmaceutiques disponibles pour leur traitement.

C'est dans cette optique que des stratégies «step-up» et «step-down» ont été proposées. Aucune preuve n'a pu être avancée en faveur de l'une des deux stratégies. Cependant, certaines recommandations peuvent être formulées.

Il appartient au Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments d'organiser de telles réunions de consensus deux fois par an. Les réunions de consensus visent à évaluer les pratiques médicales en matière de médicaments dans un domaine thérapeutique particulier et à formuler des recommandations à l'intention de tous les médecins prescripteurs. Cette réunion de consensus est la neuvième.

L'INAMI organise ces réunions de consensus selon une certaine méthodologie. Un jury multidisciplinaire dresse les directives en réponse aux questions posées. A cet

effet, le jury se base d'une part sur l'analyse d'une large bibliographie élaborée par un groupe indépendant. Toutes les méta-analyses et revues systématiques pertinentes sont étudiées sur le plan de la qualité méthodologique en deux étapes. Des critères minimaux, tels que la stratégie de recherche systématique, la mention des sources et l'utilisation d'études randomisées, font fonction de filtres. Les études retenues ont été triées selon leur qualité méthodologique sur base de critères bien admis.

D'autre part, une présentation publique de rapports d'experts a résumé l'état des connaissances actuelles, celle-ci était suivie d'un débat démocratique dans lequel chaque participant (jury et public) a eu la possibilité de résumer son point de vue.

L'objectif de la réunion de consensus consiste à aboutir à une description pour une pratique médicale correcte en ce qui concerne :

- le diagnostic (endoscopie) ;
- le traitement médical ;
- la place du traitement empirique ;
- le traitement chirurgical comme alternative ;
- la prévention des complications gastriques et intestinales à l'aide d'AINS.

Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire (**texte court**). Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus, en l'occurrence l'INAMI ou le Ministère des Affaires sociales.

Le **texte complet (long)** des conclusions, l'étude systématique de la littérature et les textes des experts peuvent être demandés auprès de M. Herman Beyers, INAMI, avenue de Tervuren 211, 1150 Bruxelles (n° de fax (02)739 77 11, e-mail herman.beyers@INAMI.fgov.be). Le texte complet peut être consulté également sur le site Internet de l'INAMI (www.inami.fgov.be : "Dispensateurs de soins – médecins – données Pharmanet – réunions de consensus").

Définitions

Dyspepsie

La dyspepsie n'est pas une affection, mais un syndrome constitué par un groupe de symptômes liés à des douleurs ou à des gênes épigastriques chroniques ou récurrentes (critères de Rome I) en relation avec la digestion.

Pyrosis ou brûlant

Le pyrosis (heartburn) est une sensation de brûlure qui apparaît dans la région épigastrique et irradie vers le sternum et la gorge. Il constitue le symptôme typique de reflux.

La persistance (plus de 2 jours par semaine, pendant 6 mois) est généralement la conséquence d'un reflux gastro-œsophagien. L'absence de pyrosis rend ce diagnostic beaucoup moins probable sans toutefois l'exclure.

Le reflux gastro-œsophagien

Il s'agit d'une affection qui se caractérise par la présence de symptômes chroniques de pyrosis avec ou sans régurgitation, associés ou non à des lésions muqueuses.

Elle résulte d'un reflux anormal du contenu de l'estomac dans l'œsophage.

Elle peut également s'accompagner de plaintes atypiques telles qu'enrouement, asthme, quintes de toux ou douleur rétrosternale atypique.

Les plaintes de reflux sont qualifiées de graves si elles surviennent pendant plus de 2 jours par semaine et ce pendant 6 mois. Dans ce cas, elles interfèrent négativement avec la qualité de vie, surtout si elles perturbent les activités quotidiennes.

Maladie de reflux gastro-œsophagien récidivante

On en parlera lorsque le pyrosis réapparaît dans les semaines ou mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Œsophage de Barrett

L'œsophage de Barrett est un diagnostic histologique caractérisé par le remplacement de l'épithélium œsophagien par une muqueuse ectopique le plus souvent intestinale (métaplasie intestinale) dans l'œsophage distal. Sous sa forme classique, cette anomalie est observable à l'endoscopie sous forme de muqueuse circulaire et érythémateuse s'étendant au départ du cardia sur au moins 3 cm dans l'œsophage distal. Il existe des formes plus atypiques où la muqueuse de Barrett s'étend sur un segment plus court ou sous forme d'îlots muqueux isolés.

Abréviations utilisées

IF	Intervalle de fiabilité
Anti-H ₂	Antagonistes des récepteurs H ₂
Hp	Helicobacter pylori
RGO	Reflux gastro-œsophagien
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
RCT	Randomised controlled trial
ECR	Essais cliniques randomisés

2. COMPOSITION DU JURY

Le jury était composé comme suit :

Représentants des médecins

Jean-Claude Debongnie (spécialiste)
Martine De Vos (spécialiste)
Jacques Marin (médecin généraliste)
Jean-Paul Mullier (spécialiste) Président
Veronique Verhoeven (médecin généraliste)
Bea Vermeyen (médecin généraliste) Vice-Président

Représentants des organismes assureurs

Marcella De Smedt
Brigitte Van Rompaey

Représentants des pharmaciens

Luc Collard
Jo Swartenbroekx

Représentant des infirmiers

Sabine Luyckx

Représentant des diététiciens

Chris Provoost

Représentant du public

Jan Etienne

Secrétaire pendant les réunions du jury des 15 et 16 mai 2003

André De Swaef

Pour élaborer ses directives, le jury a utilisé les niveaux de preuves scientifiques suivants :

Niveau de preuve I a : 1 ou plusieurs méta-analyses de qualité suffisante, plusieurs ECR (Essais Cliniques Randomisés) de qualité suffisante.

Niveau de preuve I b : 1 ECR de qualité suffisante.

Niveau de preuve II : des méta-analyses ou ECR de qualité insuffisante ou avec des résultats contradictoires, études autres que ECR (cohortes, cas-témoins, séries de cas) sur la base de l'évaluation de la qualité des données par le jury ou les experts.

Niveau de preuve III : opinions d'experts fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.

3. CONCLUSIONS

Après l'analyse des données de la littérature et des exposés des experts présentés à la réunion de consensus du 15 mai 2003, le jury, après délibération propose les conclusions reprises ci-après.

3.1. Le traitement empirique en cas de dyspepsie : A qui s'adresse-t-il ?

a) Introduction

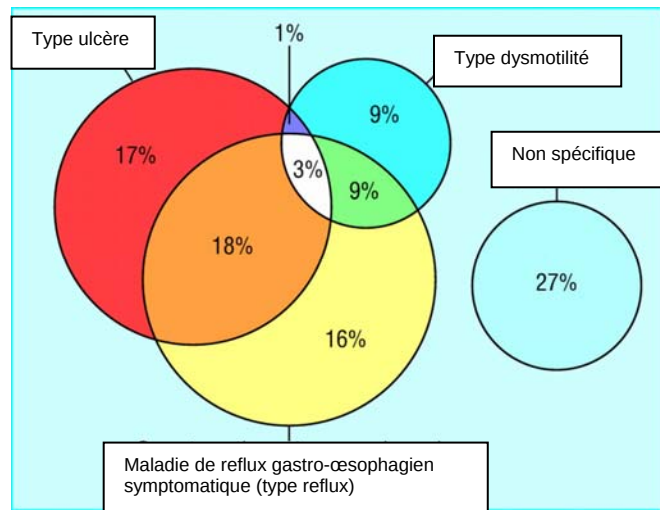
La dyspepsie n'est pas une affection, mais un syndrome constitué par un groupe de symptômes liés à des douleurs ou à des gênes épigastriques chroniques ou récurrentes (critères de Rome I) en relation avec la digestion.

En fonction des plaintes, on distingue trois sous-groupes cliniques différents de dyspepsie (non investiguée) :

- la dyspepsie de type ulcéreuse, dont la plainte principale est la douleur épigastrique, souvent provoquée ou soulagée par des repas ;
- la dyspepsie de type reflux, dont la plainte principale est le pyrosis ;
- la dyspepsie de type dysmotilité, caractérisée par des nausées, une sensation de ballonnement et une satiété précoce.

Il existe un important chevauchement entre les différents groupes (schéma 1). Un grand nombre de patients ne peut pas être classés dans un seul groupe. L'utilité de cette classification doit être nuancée quant à sa valeur prédictive d'une éventuelle lésion endoscopique (ulcère, œsophagite).

Schéma 1 : Symptômes de la dyspepsie.



Un traitement empirique peut être proposé, sans autre mise au point diagnostique, uniquement sous les conditions suivantes :

- chez les patients âgés de moins de 50 ans ;
- chez les patients présentant des plaintes de type reflux ; ou des plaintes de type ulcère (en tenant compte de la possibilité d'infection par l'Hp, voir "test-and-treat") ;
- et surtout en l'absence de symptômes d'alarme (cf. point 3.2.b ci-dessous).

b) Stratégies de traitement

b.1. Traitement d'essai avec IPP

Le traitement empirique avec IPP est à envisager principalement en cas de plaintes de type reflux. Ce traitement doit être de courte durée : maximum 4 semaines.

Une dose standard réduite de moitié est aussi efficace qu'une dose complète chez ces patients.

Ce traitement diminue significativement le nombre d'endoscopies.

Un nombre important de patients ne rechutent pas.

L'endoscopie est indiquée en cas de résolution insuffisante ou de récurrence des plaintes.

Le risque est très faible qu'un traitement empirique de courte durée *chez de jeunes patients présentant des plaintes modérées* ne retarde un éventuel diagnostic de cancer.

En cas de plaintes de type dysmotilité, un traitement aux inhibiteurs d'acides a peu d'intérêt.

Devant une modification ou une aggravation des plaintes, il y a lieu de procéder à une nouvelle évaluation du patient.

Après amélioration symptomatique, le traitement d'épreuve ne peut être poursuivi « à la demande », qu'après qu'une endoscopie ait été réalisée.

b.2. Stratégie step-up en cas de plaintes de type reflux

Cette approche empirique consiste à traiter par étape les patients symptomatiques éligibles pour ce traitement par les mesures les moins agressives et les moins coûteuses en première intention, en réservant les traitements plus onéreux qu'aux échecs des premières mesures thérapeutiques.

Etape 1 : Mesures hygiéniques et diététiques

Il semble utile de responsabiliser le patient et de souligner l'importance d'une hygiène de vie et de mesures diététiques adaptées même si l'efficacité de toutes les mesures n'est pas formellement démontrée :

- Diminution de la consommation de graisses ;
- Eviter certaines denrées alimentaires telles que le chocolat, la menthe, le café, les oignons et l'ail ainsi que les boissons alcoolisées et gazeuses (celles-ci diminueraient le tonus du sphincter gastro-œsophagien) ;
- Ne plus manger pendant les deux ou trois heures qui précèdent le coucher ;

- Perte de poids en cas de surcharge pondérale ;
- Arrêt du tabagisme ;
- Petits repas ;
- élévation de la tête du lit.

Etape 2 : H₂RA

Entamer le traitement sans endoscopie avec une dose complète d'anti-H₂ pendant deux mois maximum. Les anti-H₂ améliorent les plaintes chez 50 à 70% des patients. Ce traitement est fiable et présente très peu d'effets secondaires.

Si aucune amélioration n'est constatée après 2 semaines, on peut recourir à l'IPP.

Etape 3 : IPP

Commencer par une demi-dose pendant deux semaines.

Au besoin, la dose peut être augmentée à une dose complète.

Ce traitement empirique est proposé pendant un mois maximum.

Si après un mois, les symptômes sont contrôlés, le traitement est arrêté.

En cas de récurrence ou de persistance des plaintes, une endoscopie est indiquée.

b.3. Stratégie en cas de plaintes de type ulcère

Devant une suspicion d'ulcère, deux options d'efficacité équivalente peuvent être proposées : soit l'endoscopie d'emblée, soit le traitement empirique par IPP associé à l'éradication Hp ensuite si le test Hp se révèle positif.

Test-and-treat:

Bon nombre de patients présentant une dyspepsie non investiguée sont atteints d'un ulcère gastrique ou duodénal et doivent être soignés par IPP associé à l'éradication de l'Hp. Chez les jeunes patients présentant des plaintes de type ulcère, une stratégie test-and-treat peut être proposée. Cette dernière consiste en un test non invasif pour l'Hp (de préférence un test respiratoire à l'urée), suivi d'un traitement d'éradication si le test se révèle positif.

L'éradication de l'Hp comporte peu, voire aucun désavantage, même en l'absence d'ulcère. Au contraire, elle diminuerait même le risque de cancer gastrique à long terme.

3.2. Le traitement empirique en cas de dyspepsie : à qui ne s'adresse-t-il pas ?

a) Pas de traitement empirique

Les patients **âgés de plus de 50 ans** doivent être soumis d'emblée à une endoscopie, principalement en cas de plaintes d'apparition récente.

En présence de **symptômes d'alarme**, pas de traitement empirique, une endoscopie doit être promptement réalisée.

En cas de réponse insuffisante ou de récurrence, avant un **deuxième** traitement l'endoscopie est indiquée.

b) Symptômes d'alarme

Les symptômes d'alarme, isolés ou associés à des symptômes typiques ou atypiques de reflux gastro-œsophagien, nécessitent toujours un examen complémentaire, à savoir une endoscopie haute.

Tableau 1 : Symptômes d'alarme pour les plaintes de dyspepsie

- Perte de poids (inexpliquée)
- Anémie ferriprive
- Hémorragie GI : hématemèse, melaena
- Dysphagie
- Odynophagie (déglutition douloureuse)
- Vomissements répétés
- Masse épigastrique palpable

c) Recommandations

Lorsqu'un traitement empirique en cas de dyspepsie n'est pas recommandé, une **endoscopie** doit être effectuée.

L'endoscopie a en effet l'avantage de fournir simultanément :

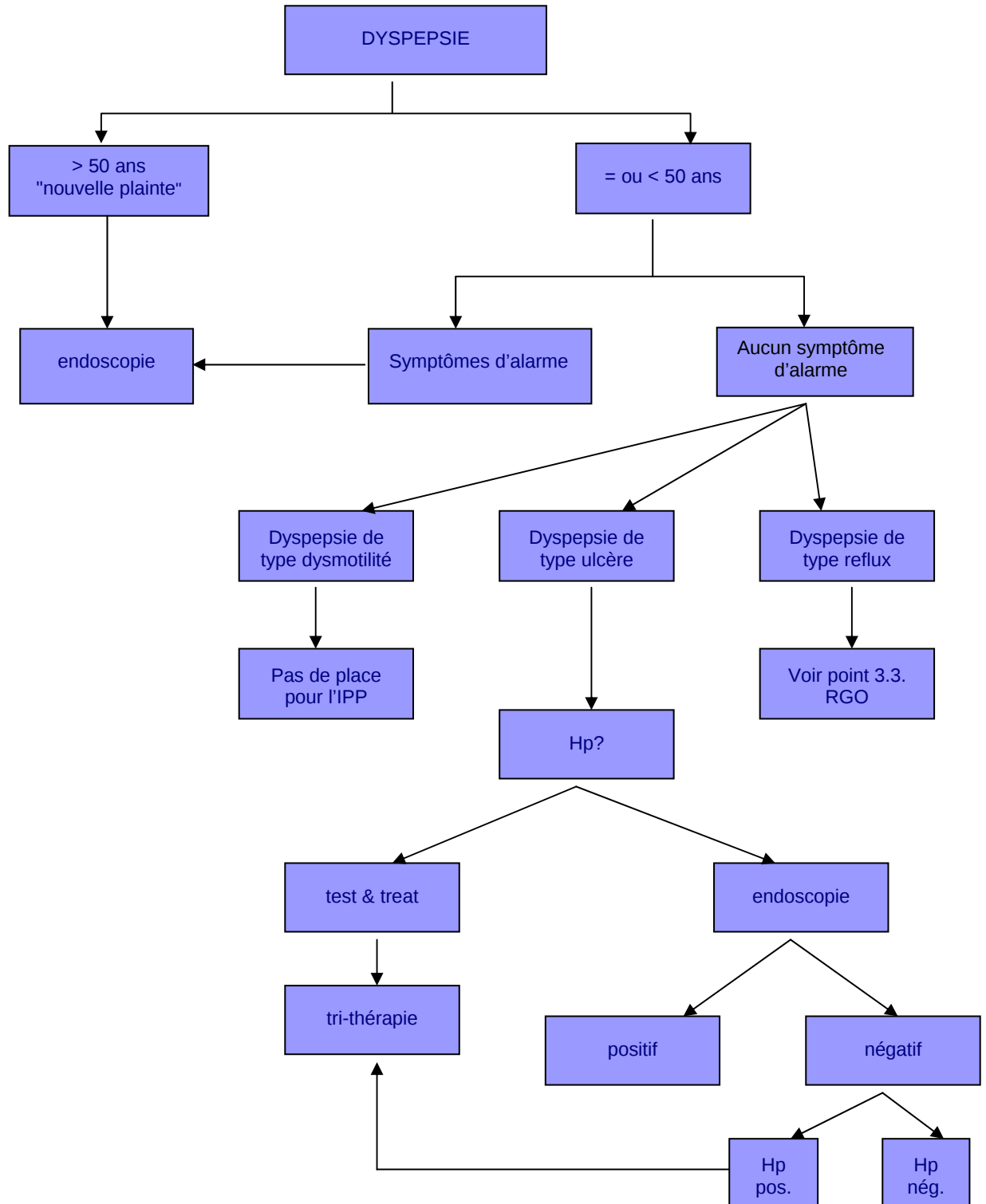
- Le diagnostic d'œsophagite ;
- L'évaluation de la gravité des anomalies et du risque de complications (telles que sténose ou métaplasie de Barrett) ;
- L'identification des facteurs prédisposant ou associés (comme une hernie hiatale ou un cardia béant) ;
- La possibilité de déceler des affections associées (comme des ulcères gastro-duodénaux et des néoplasies œso-gastriques).

NB

1/ L'endoscopie présente une faible sensibilité dans les cas de reflux gastro-œsophagien pathologique (absence d'œsophagite dans plus de 50%). L'endoscopie ne permet pas non plus de confirmer le lien entre l'image clinique et une éventuelle maladie de reflux (surtout pour les formes atypiques de reflux gastro-œsophagien).

2/ On parle de dyspepsie fonctionnelle lorsque le patient présente des plaintes telles que décrites plus haut et qu' aucune anomalie n'a été constatée à l'endoscopie. La dyspepsie fonctionnelle est donc **un diagnostic d'exclusion** posé après endoscopie.

Schéma 2 : Dyspepsie.



3.3. Reflux gastro-œsophagien

a) Le rôle de l'endoscopie

En cas de plaintes de reflux, les recommandations pour la réalisation d'une endoscopie sont identiques à celles faites pour la dyspepsie (cf. 3.2, page 11) en ce qui concerne le diagnostic. L'endoscopie est également indiquée pour surveiller la maladie de reflux.

a.1. En cas de symptômes d'alarme

Les symptômes d'alarme (voir tableau 1, p. 11) imposent toujours une endoscopie prompte puisqu'ils peuvent révéler des complications voire un cancer.

a.2. Premier épisode de reflux gastro-œsophagien

En l'absence de symptômes d'alarme, une endoscopie d'emblée est indiquée chez :

- les patients **de plus** de 50 ans, l'incidence de malignités gastriques ou œsophagiennes y est plus élevée ;
- les patients **de moins** de 50 ans :
 - chez lesquels l'amélioration est jugée insuffisante après traitement empirique ;
 - en cas de plaintes répétées avec une évolution vers une chronicité en vue d'évaluer la gravité de l'œsophagite et les facteurs prédictifs de complications ou d'amélioration.
 - Chez les patients très anxieux en raison du caractère rassurant du diagnostic endoscopique capable d'exclure des pathologies graves. Le résultat même négatif d'une endoscopie a un effet favorable sur la qualité de vie du patient qui s'est rassuré et consommera moins de médicaments et consultera moins souvent son médecin.

Même remarque concernant l'endoscopie : cf. 3.2.c, page 11.

a.3. Reflux gastro-œsophagien récidivant

Si elle n'a pas été réalisée auparavant, l'endoscopie est indiquée en cas de reflux gastro-œsophagien récidivant pour :

- confirmer le diagnostic d'œsophagite et en évaluer la gravité ;
- exclure une pathologie associée ;
- rechercher une muqueuse de Barrett.

PS: Fenêtre thérapeutique

Le diagnostic correct et le pronostic exact ne sont possibles que lorsque la médication avant l'endoscopie est arrêtée provisoirement. Cette fenêtre thérapeutique doit être au minimum de quatre semaines.

Cette fenêtre est également conseillée pour la détection d'une éventuelle infection concomitante à *Helicobacter pylori* (dans ce cas, une période de 2 semaines suffit). Elle n'est pas nécessaire pour les contrôles ultérieurs, et même déconseillée pour le suivi d'un œsophage de Barrett ainsi que pour la détection de dysplasie. Dans ce cas, il est préférable de procéder à l'examen sous inhibiteurs d'acide.

b) Classification du reflux gastro-œsophagien sur la base des résultats endoscopiques

La "Los Angeles Classification" est la classification la plus utilisée pour l'œsophagite dans la littérature. Il est également recommandé de l'appliquer dans la pratique.

Grade A	Une ou plusieurs «lésion(s) muqueuse(s)», inférieure(s) ou égale(s) à 5mm.
Grade B	Au moins une «lésion muqueuse» de plus de 5mm mais qui ne passe pas d'un sommet à l'autre d'un plissement muqueux.
Grade C	Au moins une «lésion muqueuse» qui dépasse deux ou plusieurs plissements muqueux mais non circonférentielle.
Grade D	«lésion muqueuse » circonférentielle

Le grade O a été ajouté récemment. Il correspond à une anamnèse typique de reflux sans lésions muqueuses détectables à l'endoscopie.

La majorité des patients souffrant de reflux présentent un grade 0-A-B lors d'une endoscopie, tandis que les formes graves (C-D) n'ont été constatées que dans 5 à 15% des cas.

La muqueuse de Barrett n'est décelée que chez 10% des patients.

c) Suivi endoscopique

Grade 0-A-B (bas grade)

Le risque de complications est faible. Sans modifications du tableau clinique, un contrôle tous les 5 ans suffit pour suivre une éventuelle évolution vers une forme plus grave.

Un contrôle plus précoce n'est utile qu'en cas de changement des symptômes et que s'il existe des facteurs de risque de lésions plus graves (âge supérieur à 65 ans, tabagisme, consommation d'alcool).

Grade C-D

Un contrôle endoscopique après 3 à 12 mois de traitement est conseillé afin de

confirmer l'amélioration ou la guérison des lésions. En cas de résultat thérapeutique favorable et de traitement soutenu, un contrôle de suivi tous les trois ans est probablement suffisant.

Lors d'une endoscopie, des biopsies doivent toujours être effectuées en vue d'exclure l'œsophage de Barrett ou toute autre pathologie.

L'œsophage de Barrett

L'œsophage de Barrett est une situation pré-néoplasique présentant un risque de dégénérescence estimé entre 0,5 et 1% l'an. Il n'est pas réduit par un traitement médicamenteux ou chirurgical du reflux. Par conséquent, un suivi endoscopique itératif est requis. Chaque contrôle exige au minimum quatre biopsies (une dans chaque quadrant) tous les 2 cm sur toute la longueur de la muqueuse de Barrett en vue d'exclure la dysplasie.

La fréquence des contrôles est fonction de la présence ou de la sévérité de la dysplasie.

- En l'absence de dysplasie lors de 2 endoscopies successives, l'endoscopie de contrôle tous les trois ans suffit.
- En présence de dysplasie de grade peu élevé : endoscopie annuelle jusqu'à disparition de la dysplasie.
- En présence de dysplasie de grade élevé, confirmée, après un traitement maximal aux inhibiteurs d'acide, plusieurs options sont possibles :
 - suivi endoscopique intensif avec biopsies répétées (principalement au niveau des irrégularités muqueuses et après coloration vitale) tous les trois mois en raison du risque de dégénérescence ultérieure ;
 - œsophagectomie, en raison du risque élevé de malignité associée.

La résection muqueuse (mucosectomie endoscopique) des lésions nodulaires ou dysplasiques est encore au stade de l'investigation et exige, à l'instar du traitement thermique de la muqueuse de Barrett avec dysplasie (laser ou thérapie photodynamique) avec régénérescence de l'épithélium, des évaluations à long terme avant de pouvoir être recommandée.

d) Traitement

d.1. But

Le reflux gastro-œsophagien se manifeste donc sous des formes très diverses : de plaintes sporadiques entrecoupées de longues périodes de rémission intermédiaires à la gêne continue, de violentes poussées de courte durée aux longues périodes de gêne moins grave.

Cette diversité des plaintes a bien entendu des conséquences pour le traitement qui doit être adapté aux besoins du patient. Le meilleur traitement peut différer individuellement et consistera en la plus petite dose possible avec une fréquence d'administration du médicament la plus basse possible pour offrir un confort et une sécurité maximale pour le patient.

Le reflux gastro-œsophagien constitue le plus souvent une affection chronique. Après l'arrêt du traitement initial, les plaintes récidivent chez 50 à 80 % des patients. Un traitement d'entretien est donc souvent nécessaire.

Vu que 20 à 50% des patients ne récidivent pas, il est intéressant d'identifier ce groupe de patients. Sur le plan santé publique on sait en effet que c'est le traitement d'entretien qui est responsable des coûts énormes des inhibiteurs de la pompe à protons.

Autres constatations importantes :

- Il n'existe aucun lien positif entre les constatations endoscopiques et les symptômes.
- Les antécédents psychosociaux du patient jouent un rôle important dans cette affection.
- Un effet placebo important a été constaté dans de nombreux RCT.

Les stratégies **step-up** et **step-down** ont pour objectif d'offrir le traitement le plus efficace et le plus sûr au prix le plus acceptable. Outre la guérison des lésions, la prévention des complications et le contrôle des symptômes, la qualité de vie et les pertes économiques liées à l'absentéisme doivent également être prises en compte.

Il n'existe que quelques études qui établissent une comparaison entre les avantages et les inconvénients des deux stratégies, sans présenter un réel avantage en faveur de l'une d'entre elles. Il s'agit principalement de modèles pharmaco-économiques fortement dépendants des conditions locales.

d.2. Stratégie step-up qui consiste en un traitement par étape (des mesures les moins coûteuses aux médicaments les plus onéreux en fonction de la réponse clinique).

Pour qui ?

La stratégie step-up peut s'appliquer dans le cadre d'un traitement empirique sous les conditions suivantes :

- chez les patients âgés de moins de 50 ans ;
- présentant des plaintes de type reflux ;
- en l'absence de symptômes d'alarme.

Elle peut également être envisagée en cas d'œsophagite de grade O-A-B.

Etape 1 : Mesures hygiéniques et diététiques

Voir plus haut.

Etape 2 : H₂RA

On peut entamer le traitement sans endoscopie avec une dose complète d'anti-H₂ pendant deux mois maximum. Ce traitement induira une amélioration des plaintes chez 50 – 70 % des patients. Le traitement est sans risque et très rarement accompagné d'effets secondaires. Si aucune amélioration n'est constatée après 2 semaines, on peut recourir aux l'IPP.

Etape 3 : IPP

Une demi-dose pendant deux semaines augmenter si nécessaire à une dose complète.

Ce traitement empirique est proposé pendant un mois maximum.

Si après un mois, les symptômes sont contrôlés, le traitement est arrêté.

En cas de récurrence ou de persistance des plaintes, une endoscopie doit être proposée.

d.3. Stratégie step-down : commencer d'emblée par une dose complète du médicament le plus efficace et réduire par étapes vers les doses ou les médicaments plus faibles jusqu'à la dose la plus faible offrant une réponse satisfaisante. Ici aussi, il faut prendre en considération l'arrêt complet du traitement.

Pour qui ?

La stratégie step-down peut être conseillée pour le traitement d'une œsophagite de grade O, A ou B et éventuellement pour les grades C et D, pour autant que cela soit possible. Elle n'est pas indiquée en traitement empirique.

Œsophagite de grade 0-A-B

Il est conseillé de l'entamer avec des IPP à dose standard.

La médication est arrêtée après 4 à 8 semaines de traitement. Entre 20 et 50 % des patients ne récidivent pas. Il est difficile d'identifier ce groupe qui ne nécessitera pas de traitement continu a priori.

En cas de récurrence, le traitement recommence en fonction de la nature et de la fréquence des plaintes. Différentes stratégies sont proposées :

- Dose standard d'IPP ;
- Demi-dose d'IPP ;
- IPP "à la demande" ;
- Anti-H₂ éventuellement bien que de bonnes études dans la littérature font défaut pour juger l'efficacité des anti-H₂ au long cours dans le cadre du traitement d'entretien.

Le dosage et la fréquence d'administration les plus petits possibles peuvent varier fortement. L'objectif est d'obtenir un contrôle des symptômes complet. La guérison endoscopique n'est pas nécessaire.
En cas d'amélioration symptomatique, le traitement empirique peut être poursuivi "à la demande".

Aucune différence d'efficacité n'a été démontrée entre les différents IPP.

Lors de la stratégie «à la demande», le traitement n'est pris que lors de l'apparition des plaintes.

Œsophagite de grade C-D

En raison du risque de complications et de la gravité du reflux, un traitement d'entretien avec une dose complète d'IPP est conseillé.

Pour cette pathologie, les IPP sont plus efficaces que les anti-H₂.

Peu d'études traitent de l'efficacité de demi-doses en cas d'œsophagite sévère. La supériorité d'une dose standard par rapport à une demi-dose a été démontrée pour l'oméprazole, le pantoprazole, la lansoprazole et l'ésoméprazole.

Le traitement «à la demande» ne semble pas indiqué.

En cas de lésions ou de symptômes persistants, la dose peut être doublée, même si sa supériorité n'a pu être démontrée que pour l'oméprazole, fût-ce avec une évidence assez faible.

Les IPP sont fiables, même à long terme.

Des effets indésirables tels que diarrhée, nausée, douleurs abdominales et céphalées sont extrêmement rares.

La preuve n'a pas été établie qu'un traitement continu avec inhibiteurs d'acide permette d'éviter la transformation néoplasique en muqueuse de Barrett. Une grande vigilance reste donc de mise.

Schéma 3 : algorithme RGO premier épisode

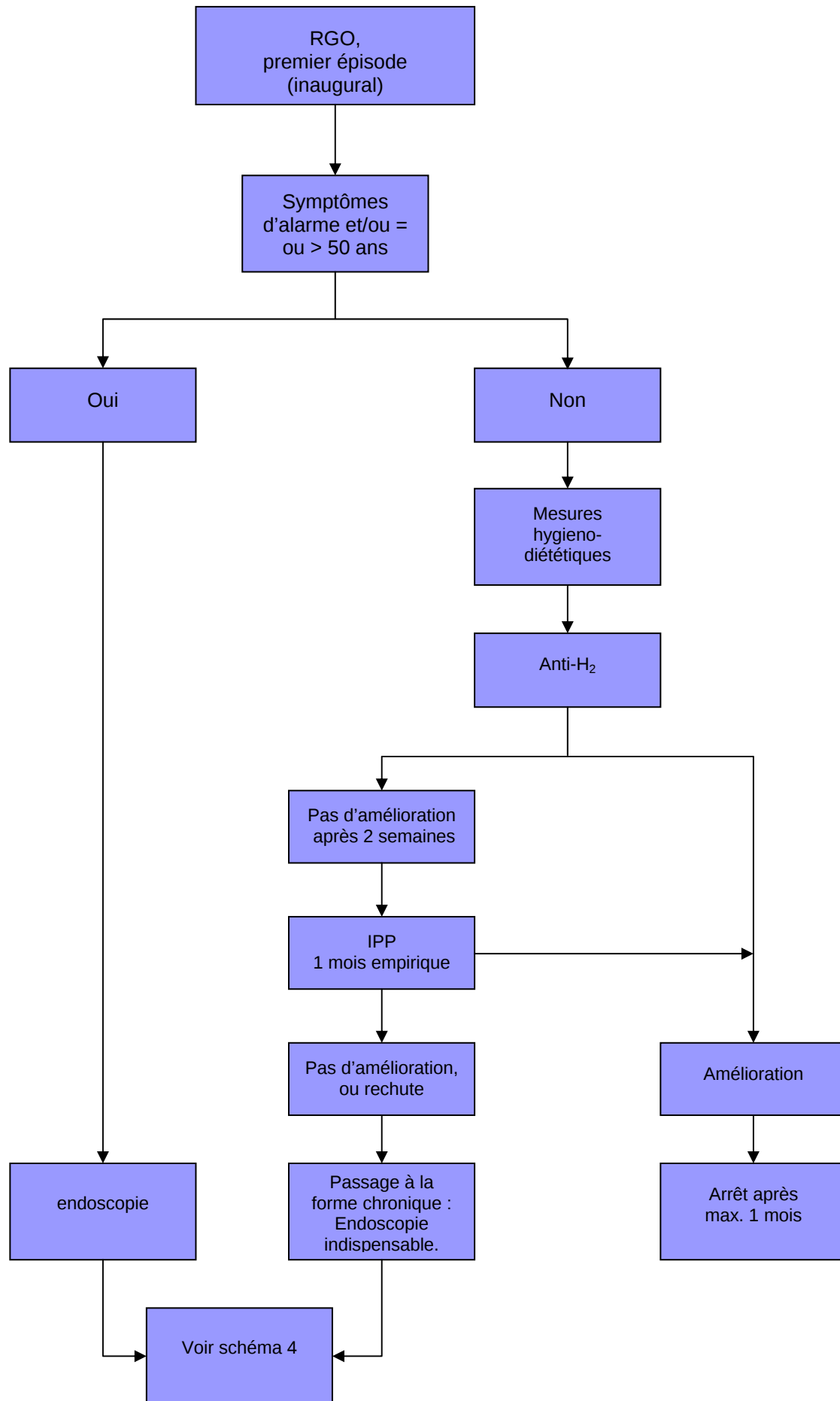
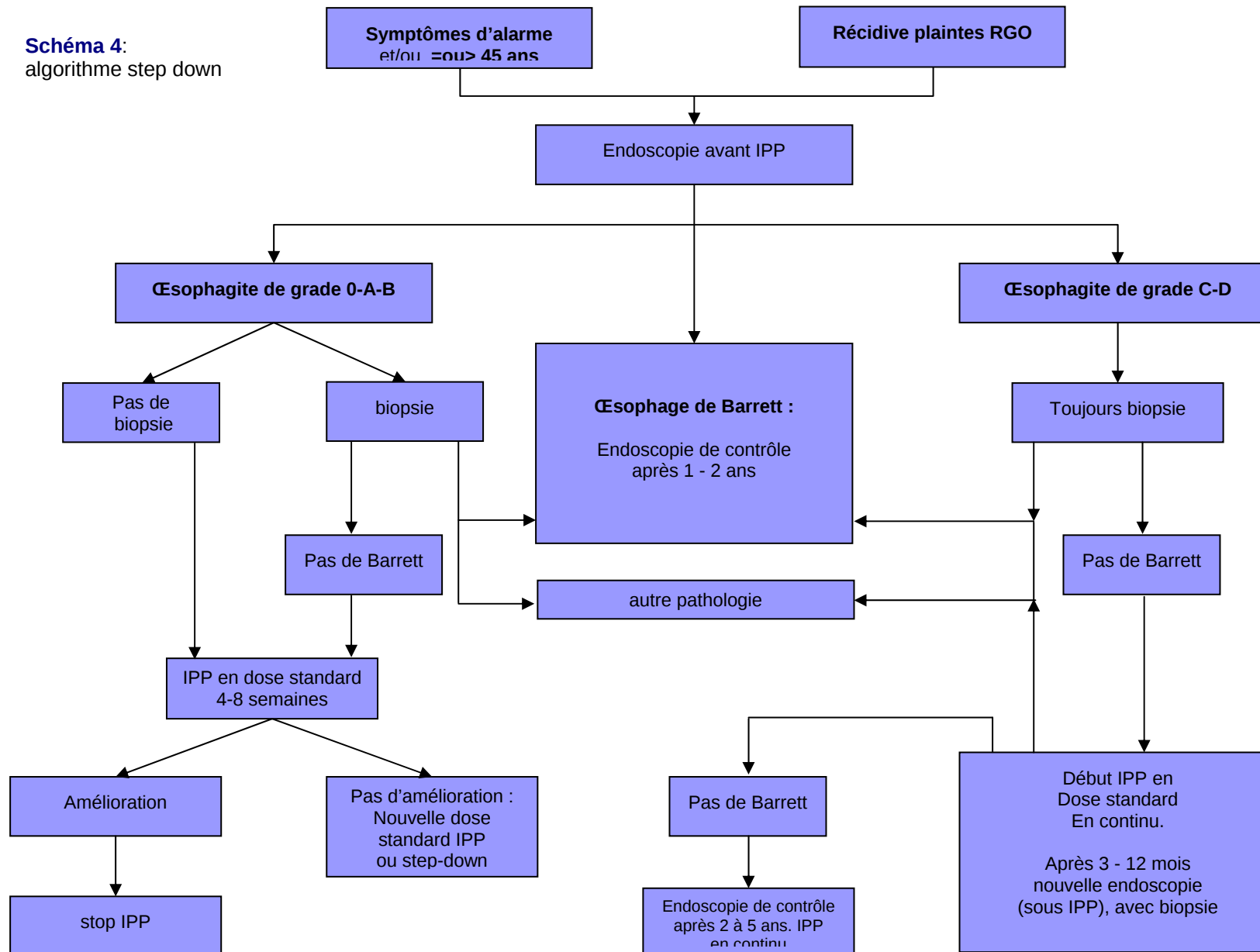


Schéma 4:
algorithme step down



3.4. Traitement chirurgical du reflux gastro-œsophagien

a) *L'intervention de Nissen*

La fundoplicature de Nissen vise à corriger le défaut de fermeture du sphincter œsophagien inférieur. L'intervention est actuellement pratiquement toujours effectuée par voie laparoscopique.

Les résultats à court terme sont excellents (90%) auprès des patients présentant des plaintes typiques de pyrosis qui réagissent bien au traitement médicamenteux. Les résultats observés auprès des patients présentant des plaintes atypiques sont nettement moins bons (56%).

Les résultats à long terme tant sur le plan thérapeutique que financier sont nettement moins bien connus du fait de l'absence d'études de qualité.

Dans 2 % des cas, les plaintes s'aggravent après l'intervention.

Le taux de mortalité est très faible (0,08 à 0,8%), mais plus élevé que sous médication.

b) *Traitements endoscopiques*

- *Plicature de la jonction gastro-œsophagienne (Endocinch)*

Un pli (valvule) est créé à hauteur du sphincter œsophagien inférieur.

- *Technique de Stretta*

La radiofréquence entraîne la formation d'une fibrose dans le sphincter œsophagien inférieur.

- *Implantation d'un biopolymère (Enteryx)*

Des biopolymères non dégradables sont injectés dans le sphincter œsophagien inférieur et se figent en prenant une consistance spongieuse.

c) *Réflexions*

- L'expérience de ces techniques est très limitée. Les données relatives aux résultats à long terme ne sont pas disponibles.
- Les études de qualité pour la comparaison avec d'autres stratégies de traitement font défaut.
- La technique de Stretta révèle un taux de morbidité élevé (8%).
- La technique de Stretta et l'implantation de biopolymère sont irréversibles.
- Les techniques endoscopiques ne sont acceptables que dans le cadre d'essais contrôlés effectués dans des centres spécialisés.

3.5. Protection gastrique lors de l'usage d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) entraînent souvent des effets gastro-intestinaux indésirables qui vont de plaintes de dyspepsie à un ulcère entraînant des complications telles que des hémorragies ou des perforations en passant par des érosions et un ulcère gastro-duodéal. Ces complications constituent un problème de santé important.

Des lésions endoscopiques sont constatées chez 15 à 30% des patients qui prennent des AINS de façon régulière. Des complications gastro-intestinales graves sont nettement plus rares.

La détection précoce d'un ulcère comportant des risques de complications est rendue difficile par l'absence de relation entre les plaintes et les anomalies objectivées. Des lésions sont constatées chez seulement 40% des patients présentant des plaintes, tandis que seuls 40 % des patients souffrant d'un ulcère à la suite d'une prise d'AINS présentent des plaintes.

Le risque de complications graves d'ulcère sur prise d'AINS est environ 3 fois supérieur à un groupe contrôle qui ne prend pas d'AINS.

Le risque absolu de complications graves varie entre 1 et 2% par année. Compte tenu de l'usage très fréquent d'AINS, cela représente tout de même une morbidité et une mortalité non négligeable.

a) Facteurs de risque

- **L'âge** constitue le facteur de risque le plus important. Au-delà de 55 ans, le risque de complications graves augmente de façon plus ou moins linéaire. Chez les personnes de plus de 80 ans, le risque est environ 10 fois plus élevé que chez les personnes de moins de 50 ans.
- Le risque de complications est environ 4,8 x plus élevé en présence d'**antécédents** d'ulcère avec ou sans complications.
- L'usage simultané des AINS et des **anticoagulants oraux** augmente le risque d'hémorragie gastro-intestinale d'un facteur 13 par rapport aux patients ne prenant aucune de ces deux classes de médicaments.
- La prise de doses importantes de **corticostéroïdes** augmente légèrement le risque de complications gastro-intestinales (risque relatif = 2,1), mais en la combinant avec des AINS, le risque est nettement plus élevé (risque relatif = 8,5).
- Tous les AINS traditionnels présentent un risque accru d'effets gastro-intestinaux indésirables, mais il y a des différences en fonction des propriétés anti-inflammatoires de la molécule et du dosage. En principe, plus la dose d'AINS prise est forte, plus le risque de complications est élevé. L'ibuprofène

constitue la préparation la plus sûre. Le piroxicam est associé au risque le plus élevé. Même l'acide acétylsalicylique à faible dose, comme utilisé dans la prophylaxie cardio-vasculaire, augmente le risque d'hémorragies gastro-intestinales. Seuls les AINS COX-2 sélectifs présentent un risque moins élevé d'ulcère gastro-intestinal et de complications.

- Une **comorbidité**, cardio-vasculaire, augmente également le risque de complications gastro-intestinales.
- Le rôle d'**Helicobacter pylori** dans le développement d'ulcères liés à la prise d'AINS reste controversé.
- En cas de présence simultanée d'*Helicobacter pylori* et d'AINS, le risque d'un ulcère hémorragique est toutefois 6,1 plus élevé qu'en l'absence de ces deux facteurs de risque.

b) Recommandations lors de la prescription d'AINS

- Il y a lieu de limiter l'usage des AINS. S'ils s'avèrent nécessaires, le choix doit se porter sur les médicaments comportant la plus faible toxicité et aux doses efficaces les plus basses possibles.
- Chez les patients à risque pour qui les AINS sont nécessaires, une co-thérapie avec un protecteur gastrique est vivement conseillée.
- Une co-thérapie avec anti-H₂ en double dose réduit le nombre d'ulcères duodénaux de 75% et le nombre d'ulcères gastriques de 50 %.
- On ne dispose pas de données relatives à un éventuel effet préventif des antagonistes des récepteurs H₂ sur les complications ulcéreuses.
- Une co-thérapie à base de misoprostol réduit le nombre d'ulcères gastriques et duodénaux de 75 % en moyenne.
- Le misoprostol réduit également le nombre de complications ulcéreuses de moitié. Le misoprostol présente comme désavantage l'apparition fréquente d'effets indésirables tels que des nausées, diarrhées et douleurs abdominales.
- Une co-thérapie à base d'IPP en dose standard est aussi efficace que le misoprostol et que les antagonistes des récepteurs H₂ en double dose pour la prévention des ulcères et des complications ulcéreuses. Les IPP entraînent peu, voire pas, d'effets indésirables. Ils constituent donc le meilleur choix.

c) Autres formes galéniques et antiacides

D'autres formes galéniques de l'AINS, telles que les suppositoires, comprimés entériques ou formes d'administration parentérales, n'offrent aucune protection contre les effets gastro-intestinaux indésirables.

Les antiacides à base d'alginates, d'hydroxyde de magnésium, de carbonate de calcium ou de bicarbonate de sodium n'ont pas d'utilité prouvée dans la prévention des ulcères liés à la prise d'AINS.