



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercrèdi 9 juillet 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Réévaluation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) 2020 (CT EVAL-493) – Examen – Réévaluation classe thérapeutique (CT EVAL)

Monsieur le Professeur Bigard rejoint la visioconférence.

M^{me} le P^r DEGOS.- Nous accueillons Marc-André Bigard. Merci beaucoup de nous rejoindre pour un sujet ô combien important pour tous les gastro-entérologues qui est la réévaluation de tous les IPP ! Vous avez fourni un énorme travail en collaboration avec [REDACTED] qui va nous exposer brièvement la situation du problème et ensuite nous vous laisserons la parole pour compléter et analyser les résultats.

La Commission siège sans liens.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Le sujet est la réévaluation des inhibiteurs de la pompe à protons, remboursables en France. Cela fait suite à une saisine de la Direction de la Sécurité sociale.

Pour cette présentation, nous allons revenir sur le contexte, le périmètre et les objectifs de cette réévaluation ; un rappel des IPP actuellement commercialisés en France, les dci notamment ; un rappel très général des indications et des conditions de prise en charge actuelles de ces médicaments.

Ensuite, nous passerons en revue très rapidement les données d'efficacité actualisées chez l'adulte et de l'enfant, puis nous parlerons du profil de tolérance des inhibiteurs de la pompe à protons ; nous avons distingué les événements indésirables liés ou possiblement liés aux IPP des événements indésirables démontrés comme dus aux IPP.

Nous parlerons des données d'utilisation en France disponibles depuis 2009 et enfin de la stratégie thérapeutique.

Contexte, périmètre et objectifs

Cette saisine de la DSS s'est faite dans un contexte de « *large utilisation en France des IPP et d'un possible mésusage [...] avec des risques sanitaires importants* ».

Le mésusage identifié en France l'a été dès 2009 ; la Commission s'était d'ailleurs chargée à l'époque de réévaluer le SMR de ces médicaments et il est toujours présent en 2015 – nous le verrons ultérieurement avec l'enquête nationale réalisée par l'ANSM.

Contrairement à 2009, la réévaluation concerne l'ensemble des indications des IPP remboursables en France, tant chez l'adulte que chez l'enfant – c'est nouveau -, et tant par voie orale que par voie injectable – c'est également nouveau.

Nous avons fait un focus sur un des usages répandus hors AMM, l'utilisation en cardiologie.

Les attentes de la Direction de la Sécurité Sociale pour cette évaluation étaient que la Commission se prononce sur le SMR, notamment avec un focus sur sécurité d'emploi et la place dans la stratégie thérapeutique. Ensuite, des axes sont envisagés sur l'amélioration des pratiques avec des questions posées sur l'éventuelle promotion de doses les plus basses possible, de traitements les plus courts possible, sous-entendu éventuellement plus courts et à doses plus faibles que ce que préconise l'AMM.

Le courrier de la DSS évoquait l'option d'une durée de remboursement limitée chez l'adulte pour certaines indications et demandait son avis à la Commission.

Enfin en filigrane, il est attendu une actualisation de la fiche « bon usage des médicaments de la classe des IPP » qui date de 2009 et qui doit faire l'objet d'une mise à jour dans tous les cas.

Je ne vais pas égrainer toute la liste des spécialités puisque cela risque d'être long. Nous parlons de la classe pharmacothérapeutique – c'est assez homogène donc je peux parler de classe sans arrière-pensées – de 5 substances actives commercialisées en France :

- L'oméprazole : MOPRAL, ZOLTUM ;
- L'ésoméprazole qui est un patrimoine de l'oméprazole chimique : INEXIUM ;
- Le lansoprazole : LANZOR, OGAST, OGASTORO ;
- Le pantoprazole : EUPANTOL, IMPOMP ;
- Le rabéprazole : PARIET

et l'ensemble de leurs génériques ; depuis 2009, tous les IPP ont des génériques.

L'ésoméprazole et l'oméprazole, essentiellement, disposent d'une forme injectable et ont fait également l'objet d'une recherche bibliographique et d'une analyse des données.

Indications, conditions actuelles de prise en charge en France

Monsieur Bigard pourra détailler davantage et répondre à vos questions, mais nous pouvons considérer qu'il existe 2 grandes catégories d'indications pour ces produits :

- Les ulcères gastro-duodénaux avec le traitement et la prévention des récurrences. L'ulcère peut être lié à *Helicobacter pylori* ou non ; il peut être provoqué par des traitements, par exemple un usage continu et justifié d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. On peut avoir aussi des

hémorragies digestives liées à un ulcère, le syndrome de Zollinger-Ellison que nous avons également classé là aussi.

- Le traitement et la prévention des récurrences de reflux gastro-œsophagiens. La définition n'est pas si simple, mais nous avons bien insisté sur le fait qu'il s'agissait de RGO symptomatiques, associés ou non à une œsophagite mise en évidence par une endoscopie.

Ce sont les indications globalement chez l'adulte. Chez l'enfant, nous retrouvons le traitement des ulcères, notamment en cas d'infections à *Helicobacter pylori* et le traitement du reflux œsophagien symptomatique avec ou sans œsophagite.

Les formes injectables sont globalement indiquées lorsque la voie orale est impossible, tout simplement.

Ces produits sont actuellement inscrits sur la liste II des spécialités, ce qui signifie qu'elles peuvent être renouvelées sauf indication contraire du prescripteur. Elles sont remboursées à 65 %, agréées aux collectivités selon les présentations dans les indications de l'AMM chez l'adulte et chez l'enfant selon la présentation concernée.

Les AMM ne sont pas forcément très homogènes et parfois certains produits ont une indication et d'autres pas ; ce n'est pas forcément justifié d'ailleurs. La présentation se veut globale : nous avons considéré la classe des IPP et nous avons passé en revue les données, notamment pour l'efficacité dans ces grands groupes d'indications.

Actualisation des données d'efficacité

Les laboratoires ont constitué des dossiers de réévaluation et nous avons fait une recherche bibliographique complémentaire qui a rapporté environ 500 articles différents. Parmi eux, nous en avons lu attentivement, nous avons éliminé les autres, nous en avons gardé 200, et 100 à 130 sont référencés dans le document. Cela vous donne une idée du travail à réaliser.

En 2019, la conclusion de la Commission était qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité attendue entre les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte dans les indications et aux posologies de l'AMM.

En 2020 – je vous renvoie pour les détails sur les différentes études qui ont été exposées sur le document préparatoire, l'argumentaire, et sur rapport de Monsieur Bigard – de manière très synthétique, nous pouvons dire que chez l'adulte, dans les indications de l'AMM, les données nouvelles ne nous permettent d'attendre une différence entre IPP en termes d'efficacité, et ce en se basant sur les essais cliniques randomisés, les données de meilleur niveau de preuve. En particulier chez l'adulte, nous nous sommes basés sur une recherche de différence d'efficacité entre les IPP. L'efficacité contre placebo avait été actée dès 2009 et nous n'avons pas de raisons

de la remettre en cause aujourd'hui. Si nous avons trouvé une étude contre placebo particulièrement importante, nous en aurions discuté, d'ailleurs certaines ressortent dans les méta-analyses. Toutefois, notre préoccupation était de vérifier qu'en 2020 nous pouvions toujours dire qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité cliniquement pertinente attendue entre les IPP.

Chez les enfants, les nourrissons et les jeunes enfants en sachant qu'aucun IPP n'a l'AMM en France à de 1 an, la recherche bibliographique a été un peu plus large, toujours depuis 2009. Nous avons pris un peu ce que nous trouvions tout en gardant les études de meilleur niveau de preuve. Dans les ulcères, nous n'avons pas trouvé de données depuis 2009. Pour le reflux gastro-œsophagien, nous avons trouvé un certain nombre d'études, principalement dans le gastro-œsophagien symptomatique sans œsophagite.

Il ressort de cette revue que la définition du reflux est peu consensuelle et varie selon les études, de même que le choix de critères de jugement ; un travail rapporté dans l'argumentaire le met bien en exergue. Nous notons également la faible taille des effectifs. Souvent, nous avons des études sans randomisation, des résultats discordants. Finalement, nous avons assez peu de données solides en pédiatrie pour documenter l'efficacité, notamment dans le reflux gastro-œsophagien.

Concernant les données hors AMM, parmi les experts ayant travaillé sur le sujet, nous avons bénéficié de l'aide du Professeur Daubert qui a travaillé sur l'utilisation des IPP pour prévenir les complications digestives sous antiplaquetaires et anticoagulants. Il s'agit d'une pratique hors AMM observée et par l'enquête d'utilisation de l'ANSM de 2015. Je laisserai Monsieur Daubert présenter son rapport, néanmoins nous disposons d'une étude très récente, l'étude COMPASS, comparative, randomisée ayant comparé le pantoprazole à la dose de 40 mg/jour – dose tout à fait correcte – au placebo chez des patients qui recevaient le rivaroxaban, un anticoagulant d'action directe, ou l'aspirine, ou uniquement du rivaroxaban ou l'aspirine.

C'est un résultat important puisqu'il ne montre pas d'intérêt du pantoprazole dans cette étude pour prévenir ces complications.

M. le Pr BIGARD.- Chez des patients à risque.

██████████, pour la HAS.- Tout à fait.

Dans son rapport, Monsieur Bigard a passé en revue les utilisations hors AMM, pas seulement en pédiatrie donc je vais passer.

Actualisation des données relatives au profil de tolérance des IPP

En 2009, nous n'avions pas de différence attendue en termes de tolérance sur les IPP ; nous reprenions essentiellement les informations contenues dans les RCP.

Cette fois-ci, nous avons travaillé en élargissant un peu le spectre de la recherche. D'une part, nous nous sommes intéressés aux effets ou événements indésirables – on ne sait pas trop la différence dans le RCP – déjà décrits au RCP. Nous avons passé en revue la littérature et simplement référencé les travaux confirmant qu'il y avait bien effets ou événements indésirables pour ces événements - les fractures osseuses ou les infections pour ne citer que celles-là.

Nous avons également décidé d'aller au-delà du RCP et de rechercher d'éventuels événements indésirables, voire d'effets indésirables suffisamment graves pour avoir un impact sur la Santé publique. Tout un paragraphe passe en revue, notamment la surmortalité éventuellement sous IPP, le risque de démence ou de troubles cognitifs, le risque de rebond à l'arrêt d'IPP, le risque d'effets indésirables cardiovasculaires, le risque de cancer... Tous ces événements ont fait l'objet d'une revue attentive des données de la littérature.

Il s'agissait de deux axes : données décrites ou données non décrites au RCP.

Par ailleurs, nous avons été moins *screenants* pour les études prises en compte. Nous avons bien sûr tenu compte des essais cliniques contrôlés randomisés qui sont importants en l'espèce et de leur méta-analyse, mais également des études observationnelles, notamment lorsqu'elles disposaient d'un groupe contrôle, malgré l'absence de randomisation, dans la mesure où des techniques peuvent être utilisées pour rendre les conclusions plus solides, néanmoins sans jamais pouvoir conclure de façon certaine à la causalité. Avec ces préambules, il ressort qu'en 2020 nous avons de nombreuses publications depuis 2009 mettant en évidence l'existence d'un lien entre la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons et plusieurs risques d'événements indésirables graves, voire un risque augmenté de décès. La seule difficulté, mais elle est de taille, c'est que la relation causale n'est pas établie. Ce n'est pas seulement l'évaluateur ou le Professeur Bigard qui le dit, ce sont aussi les auteurs de ces publications. Certains de ces événements sont rapportés dans le RCP, d'autres pas.

Nous disposons également de résultats d'essais randomisés plutôt rassurants, notamment ceux de l'étude COMPASS qui avait un volet « tolérance » ; nous les détaillerons si vous le souhaitez. Après 3 ans de suivi médian, en comparaison au placebo, il n'est pas noté de surmortalité et nous ne voyons quasiment aucun des effets ou événements indésirables que nous craignons plus fréquents dans le groupe recevant le pantoprazole. Cela sous-entend que nous avons un effet de classe pour pouvoir l'étendre à tous les IPP. Bien sûr, l'étude est contrôlée et randomisée ; elle a aussi des limites, mais elle est assez solide et nous paraît extrêmement rassurante.

Au total, nous pouvons considérer qu'aujourd'hui :

- Il n'y a toujours pas de différence de profil de tolérance entre IPP ;
- Il n'y aurait pas de « risques sanitaires importants » établis, y compris après plusieurs années d'utilisation, au moins 3 ans, notamment au regard de l'étude COMPASS ;

- S'il existe des risques graves qui n'ont pas pu être mis en évidence parce que les études manquaient de puissance, par exemple, d'après les informations dont nous disposons, ces signaux sont tout de même de faible intensité ; lorsqu'on ajuste, on voit bien que les risques relatifs chutent drastiquement et ne sont pas très inquiétants.

Par contre, la revue de la littérature a confirmé qu'il existait bien un risque d'interaction médicamenteuse qu'il fallait prendre en compte, en particulier chez les sujets fragiles et polymédiqués. D'ailleurs, les études observationnelles mettent bien en évidence que la population majoritairement exposée aux IPP est composée précisément de sujets très âgés, assez fragiles parce qu'ils ont des comorbidités, qu'ils sont polymédiqués. Par conséquent, ce point est à prendre en compte. Par ailleurs, le rapport-bénéfice/risque n'est pas établi si on a un usage massif au long cours ou hors AMM.

Données d'utilisation

Pour l'analyse des données d'utilisation, nous disposons de plusieurs sources : l'enquête réalisée par l'ANSM publiée en 2019 ; il s'agit d'une vaste enquête observationnelle dont l'objectif était de décrire l'utilisation des IPP en ville sur prescription médicale à partir des données du système national des données de santé. Le suivi a duré 1 an chez les utilisateurs incidents ; il est plutôt intéressant d'avoir cette étude.

Nous disposons également d'un rapport de l'Assurance maladie de 2019 – je crois qu'il en existe un encore plus récent et les laboratoires nous ont également fourni des données. De notre côté, nous avons également réalisé une petite enquête ; je vous dirais en rapidement la raison pour laquelle nous l'avons faite.

Les résultats principaux du rapport de l'ANSM sont les suivantes :

15,8 millions de patients, environ un quart de la population française avait reçu un IPP sur prescription médicale. La prescription étant le fait d'un médecin généraliste le plus souvent, en ville.

Près de la moitié de ces patients étaient des utilisateurs incidents, soit 7,8 millions de patients.

Les IPP les plus prescrits étaient l'oméprazole, l'ésoméprazole et le pantoprazole.

La durée moyenne de traitements en primoprescription variait, notamment selon l'âge. La durée moyenne était de 41 jours, mais elle était plus élevée chez les sujets de plus de 65 ans pour qui elle était de 65 jours. Pour la dernière slide, je remettrai en perspective ces durées avec les durées reconnues par l'AMM ; a priori, c'est plus long que ce qui est recommandé dès à présent.

Lorsque le traitement était prolongé au-delà de 6 mois, 310 000 utilisateurs incidents repérés, soit 4 %. Chez les patients de plus de 65 ans, l'incidence était de 10 %, ce qui est tout de même plus élevé.

Concernant les motifs de traitement, nous avons des réserves sur cette partie puisque vous savez qu'il est difficile de retracer le motif de prescriptions. Cependant, d'après cette enquête, le motif de prescription qui ressort très fréquemment est la prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS prescrites au long cours. Nous sommes dans le champ de l'AMM, cependant celle-ci précise que seuls les patients à risque doivent bénéficier de ce traitement. Cela semble ne pas être le cas d'après l'enquête d'utilisation donc on est dans une situation hors AMM pour une part assez massive d'utilisation.

Environ 30 % d'utilisation pour lesquels il était très compliqué de retracer le motif de prescription. Le rapport évoque probablement la prescription dans le reflux gastro-œsophagien et si la prescription était au long cours, le RG n'avait pas été objectivé par la réalisation d'une endoscopie digestive haute recommandée chez les sujets âgés. A priori, cette prescription était faite sans que cet élément de contrôle soit mis en œuvre.

Les données de l'Assurance maladie sont bien sûr cohérentes avec le rapport de l'enquête ANSM, mais j'ai extrait simplement 2 éléments. La fréquence d'utilisation des IPP était élevée selon les données de l'Assurance maladie rapportées chez les femmes enceintes, chez les enfants et chez les personnes les plus âgées, notamment au long cours. Il faut souligner également que près de 1 patient sur 5 avait un traitement au long cours d'après les données de l'ANSM.

Ensuite, nous avons les données fournies par les laboratoires. Certains d'entre eux ont fait des études ad hoc d'utilisation. Globalement, ces données confirment les résultats que je vous ai présentés précédemment avec une utilisation massive, des traitements parfois au long cours, des associations hors AMM, notamment avec des antiagrégants plaquettaires sans qu'il y ait la notion de prescription d'AINS - on est bien en cardiologie et pas dans une indication où des AINS au long cours sont prescrits.

Tous les laboratoires qui commercialisent les médicaments princeps insistent sur le fait que le volume de prescriptions n'était pas le fait des princeps. Cela nous a interpellés et ma collègue Stéphanie Leclerc a réalisé un travail supplémentaire sur bases de données depuis 2016, c'est-à-dire après l'enquête réalisée en 2015 par l'ANSM, sur l'évolution des ventes et les prescriptions pour la classe des IPP d'une part, et par DCI, d'autre part. Il en ressort qu'il n'y a pas d'inscription donc ce qui était vrai en 2015 l'est toujours en 2020.

D'après ces données, le traitement qui arrive en tête est l'ésoméprazole puis le pantoprazol, mais on ne retrouve plus l'oméprazole.

Le volume des ventes est porté très largement par les génériques. Je vous épargne les courbes que Stéphanie a élaborées, mais nous voyons clairement que la prescription est portée par les spécialités génériques.

Place dans la stratégie thérapeutique

Vous devrez discuter de la place dans la stratégie thérapeutique des IPP. La place des IPP est-elle maintenue dans les indications de l'AMM ? A priori, les IPP restent bien des médicaments de 1^{ère} intention – je vous laisse conclure.

Concernant le mésusage, la question qui nous est posée est de savoir comment enrayer le mésusage. Premier axe, c'est le respect des indications AMM et des posologies des AMM qui sont assez précises. Cela sous-entendrait une actualisation des RCP, notamment pour les infections à *Helicobacter pylori* ; les posologies préconisées ne sont plus du tout les bonnes.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela fait presque une demi-heure que tu parles et il serait bien que tu termines.

[REDACTED], pour la HAS.- La question de la RTU est posée en cardiologie. Faut-il faire une RTU pour encadrer la prescription hors AMM en cardiologie ? Faut-il limiter la durée du traitement ?

Les durées de traitement actuellement préconisées sont :

- 4 à 8 semaines pour un RGO, notamment lorsqu'il y a une œsophagie,
- 10 à 14 jours pour les ulcères gastro-duodénaux (cela peut aller jusqu'à 8 semaines s'il n'y a pas d'infection à *Helicobacter pylori*).

Bien sûr, des prescriptions à long terme sont justifiées et prévues par les RCP dans :

- Le reflux ;
- Les ulcères gastro-duodénaux ;
- Tant que le patient a des facteurs de risque ;
- Le syndrome de Zollinger-Ellison.

M^{me} le P^r DEGOS.- Merci. C'est un énorme travail et vous avez fait un bel effort de synthèse et la présentation était très claire.

Je vais donner la parole à Marc-André Bigard, gastro-entérologue d'adulte et qui va nous donner son avis.

M. le P^r BIGARD.- Tout d'abord je voudrais remercier la Commission de m'avoir trouvé une occupation pendant la période de confinement, qui était de lire tous ces articles. Merci.

J'ai fait un rapport, évidemment de clinicien. On sait bien depuis très longtemps que 70 % des patients ayant un IPP n'ont pas véritablement d'indication à prendre cet IPP. D'ailleurs, lorsqu'on demande aux patients pourquoi ils en prennent, dans 90 % des cas, ils ne le savent pas et lorsqu'on interroge les médecins, souvent ils ne le savent pas non plus. Ils renouvellent les ordonnances très souvent chez les gens âgés. Par exemple si le patient a 3 ou 4 médicaments, il

Il y a toujours un IPP, quel que soit le médicament. On a l'impression que les IPP vont peut-être faciliter la tolérance digestive de médicaments, même s'ils ne sont pas gastro-toxiques.

Ma première question a été de savoir dans quelles situations la prescription d'IPP est plutôt motivée. Il y a les situations où il y a une AMM, le reflux gastro-œsophagien. Sachant que l'on différencie assez souvent dans les RCP le reflux gastro-œsophagien symptomatique, bien sûr, mais avec ou sans œsophagite. Or actuellement, dans la majeure partie des cas, les patients n'ont pas d'endoscopie. Un patient ayant une symptomatologie évoquant un reflux – un pyrosis, des épigastralgies postprandiales, des régurgitations -, il va avoir un IPP et souvent, dans le RCP, on va dire : prenez un IPP à demi-dose. Ce n'est pas bien puisque si on prend un traitement, autant le faire correctement avec une dose normale, une dose standard pour voir si c'est efficace ou pas. Sinon, au bout de 6 ou 8 semaines, le patient dit que cela ne fonctionne pas bien et nous ne savons pas si le patient est un échec ou si la dose est simplement trop faible. Une demi-dose n'est pas tellement indiquée de façon symptomatique parce que l'on traite les gens de façon symptomatique.

On va réserver les endoscopies aux échecs des traitements, souvent ; le patient n'est pas soulagé. Il va voir son docteur et cela ne va pas mieux ; donc le docteur lui dit que l'on va faire une endoscopie, mais comme il a 8 semaines d'IPP en général il n'y a jamais rien en endoscopie. Les très rares cas, on va trouver une lésion, c'est éventuellement un cancer si le patient a une dysphagie à laquelle on n'a pas prêté attention ; on le voit de temps en temps. On ne sait pas si le patient avait une œsophagite qui a guéri ou si n'en avait pas.

L'œsophagite signe le reflux lorsque l'on a une œsophagite claire et nette, et pas simplement une petite (*incompris*) du bas œsophage parce qu'on voit bien que les endoscopistes ont l'œsophagite facile. S'il y a une œsophagite claire et nette, le reflux est certain. Quand il n'y a pas d'œsophagite, on ne sait pas s'il y a un reflux, si c'est quelque chose de fonctionnel ou si le patient a vraiment un reflux. Ce n'est pas si simple de différencier un reflux et on s'aperçoit, par exemple, que les IPP fonctionnent très très bien lorsqu'il y a une œsophagite, 80 % de succès au minimum. Quand il y a un reflux sans œsophagite, mais avec une réalité du reflux établi par une pHmétrie, on a les mêmes résultats. Par contre, si on prend un reflux simplement clinique, les résultats sont beaucoup moins bons et pas forcément différents d'un placebo.

Le reflux est une bonne indication, mais ce n'est pas facile en médecine générale d'être certain de ce reflux. Quand il y a une muqueuse de Barrett, c'est-à-dire une endobrachyoesophage, on fait un traitement au long cours, mais on ne sait pas trop pourquoi. Souvent, les patients sont asymptomatiques, c'est pour cette raison qu'ils ont développé un œsophage de Barrett et on pense que cela peut peut-être réduire le risque de transformation néoplasique, mais ce n'est vraiment pas certain ; il vaut mieux surveiller les patients, mais ils ont souvent un traitement au très long cours dans le cas d'œsophagites.

La revue de la littérature ne nous a rien apporté de bien neuf sauf sur la dose de 40 mg d'ésoméprazole qui est une dose marketing qui a été enregistrée il y a une vingtaine d'années maintenant et qui ne repose sur rien. Le NICE l'a remis en dose standard à 20 mg sachant qu'il n'y a pas de demi-dose en France en comprimé, et la double dose est de 40 mg. On nous explique que l'ésoméprazole est l'isomère optique de l'oméprazole, que le métabolisme hépatique est un peu différent et plutôt meilleur dans le sens où plus de molécules arrivent à l'estomac. Par conséquent, on ne comprend pas pourquoi doubler la dose si c'est plutôt meilleur. De toute façon, à la fin, c'est de l'oméprazole donc ce n'est pas du tout un composé proche de l'oméprazole, c'est de l'oméprazole. La dose de 40 mg n'a pas de justification.

Dans mon rapport, je vous ai fait le temps passé avec un pH gastrique supérieur à 4 et on s'aperçoit que l'oméprazole 10 mg est très mauvais parce qu'il y a une très grande variation interindividuelle. Les autres sont tous à peu près pareils pour les doses correspondantes de l'ésoméprazole 2, le pantoprazol 20 mg... On se retrouve à peu près la moitié du temps avec un pH supérieur à 4. Donc contrairement à ce que les gens croient, il y a encore de l'acide par moment, notamment la nuit.

Cela fonctionne parce que c'est moins acide, parce que cela réduit la taille de la poche acide. Cela réduit parce que cela marche bien surtout la journée et cela contrôle bien les épisodes de reflux postprandial. Par contre, les IPP contrôlent assez mal les épisodes nocturnes.

Cette chirurgie a eu un grand succès il y a quelques années lorsque les chirurgiens ont commencé à faire de la recherche laparoscopique. On nous reste à opérer les patients qui ont des régurgitations importantes. Cela peut arriver chez des gens jeunes, par exemple : ils se penchent en avant, ils ont le contenu de l'estomac dans la bouche ; ils prennent des IPP, le contenu n'est plus acide donc c'est moins désagréable, mais c'est tout de même ennuyeux d'en avoir plein les dents. Dans ces conditions-là, il n'y a que la chirurgie qui peut les soulager, mais c'est rare.

Ce qui a amené beaucoup de prescriptions c'est la manifestation extradiigestive du reflux. Là, on a tout eu : les douleurs thoraciques non cardiaques, les manifestations laryngées, de laryngites par reflux. Nous parlons de choses qui sont isolées parce qu'on peut avoir des manifestations laryngées parce qu'il y a un reflux évident, un pyrosis, une régurgitation. Il peut y avoir des manifestations laryngées sans pyrosis, sans aucun symptôme évocateur de reflux. Cela a été créé par un ORL américain qui a décrit cette entité, qui a fait un score, qui a montré les aspects laryngoscopiques, et cela ne repose sur rien. Cela a été démonté le jour où les gens ont pris ce score extrêmement précis en 10 points et ils ont fait des examens de gens strictement normaux et il y en avait autant qui avaient un score élevé que les gens qui se plaignaient.

L'asthme, les érosions dentaires, la toux chronique ; c'est pareil, la toux chronique n'est pas une bonne indication.

Bizarrement, on s'est dit que comme cela ne marchait pas dans toutes ces manifestations, on abandonnait. Non, on n'abandonne pas, c'est que l'on n'en donne pas assez donc on est arrivé à des doubles doses : 80 mg/jour d'ésoméprazole, 160 mg... enfin n'importe quoi ! Toujours avec un échec. On a dit que la dose n'était peut-être pas suffisante et le temps n'est pas suffisant donc au lieu de donner 8 semaines, 12 semaines, on va donner 6 mois.

C'est vraiment des patients qui ont eu beaucoup de traitements alors qu'ils devraient avoir un bilan physiologique par pHmétrie, et en général, il n'y a pas de reflux et on le dit aux patients, et on évite surtout un geste chirurgical parce que certains patients, persuadés qu'ils ont un reflux, veulent aller à la chirurgie.

Les ulcères gastro-duodénaux, il faut rectifier les AMM parce que nous ne sommes plus du tout dans ces schémas de trithérapie où il y avait 30 % de succès. Je crois que ce n'est plus un problème, actuellement ; les ulcères non H.pylori diminuent beaucoup et les ulcères médicamenteux augmentent beaucoup avec les AINS, notamment avec des complications puisque l'on peut avoir une complication sans avoir de symptômes auparavant. Dans ces cas-là, on est efficaces pour la prévention. Il faut faire ce traitement de H.pylori ; lorsqu'on n'a pas de H.pylori et pas d'AINS, seuls les IPP peuvent donner cela. Souvent, il faut les poursuivre pendant un temps prolongé.

Les AINS, rien de neuf : ils diminuent le risque d'hémorragie. Si on peut ne pas arrêter le traitement, il faut poursuivre les IPP tant que le patient a un AINS. Il n'y a pas de nouvelles choses, mais c'est tout de même important.

Il y a beaucoup de littérature sur les hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse parce qu'on a voulu se servir des IPP en pré-endoscopie en disant que l'on diminuera peut-être le risque de récurrence si on commence tout de suite, en post-endoscopie. L'INEXIUM a décroché une AMM avec des doses importantes : 80 mg en bolus puis 8 mg/heure pendant 72 heures. Des études ont montré ensuite que les IPP par voie orale avaient à peu près les mêmes résultats lorsqu'on mettait des doses multiples. La tendance actuelle est de traiter par une dose élevée au départ puis de repasser par voie orale dès que les patients peuvent avaler les médicaments, c'est-à-dire au bout de 24 heures et le patient a eu une hémostase.

Beaucoup de prescriptions n'ont pas d'AMM. La dyslexie est probablement une des grandes causes de prescription : les médecins, quand des gens se plaignent de symptômes au-dessus de l'ombilic à peu près, quels que soient ces symptômes, vont donner des IPP. Lorsqu'il n'y a pas de reflux, on a la classification de Rome qui parle de dyspepsie avec 2 grands syndromes : le syndrome de douleurs épigastriques, une douleur pseudo-ulcéreuse, et le syndrome de détresse postprandiale, le ballonnement postprandial. Les gens mangent et après les repas, ils ont des ballonnements, ils rotent, ils ne se sentent pas bien, parfois il faut qu'ils s'allongent. Il y a 2 tableaux schématiquement un peu différents.

Le tableau de douleur épigastrique se rapproche probablement assez bien du reflux parce qu'on sait bien que le reflux ne donne pas forcément un pyrosis, c'est-à-dire une brûlure rétrosternale ascendante, mais peut donner une douleur localisée ; elle semble assez sensible aux IPP. Par contre, le syndrome de détresse postprandiale c'est-à-dire les ballonnements, les éructations, des choses comme cela, cela n'a aucun intérêt de donner un IPP.

Le problème, c'est que les médecins n'ont aucune alternative thérapeutique ; ils ne savent pas quoi donner. Aux États-Unis, ils donnent assez souvent des antidépresseurs quand ils voient que les patients sont très gênés. Je ne suis pas sûr que ce soit une très bonne chose, c'est un peu comme dans la colopathie fonctionnelle. Le médecin généraliste a un patient qui a des symptômes, il lui donne un IPP parce qu'il sait grosso modo que ce n'est pas très toxique ; ce n'est peut-être pas efficace, mais il faut que le patient sorte avec une ordonnance en France et on lui donne ça. Beaucoup de patients reçoivent cela pendant 2 mois et puis s'ils ont un certain effet, ils le reprennent par moment ; souvent, le patient va gérer son traitement. D'autant que dans la dyspepsie il y a souvent un peu de reflux puisque c'est une maladie motrice qui démarre à l'œsophage et se termine à l'anus et l'on ne peut pas différencier la dyspepsie de la colopathie, de symptômes œsophagiens, du reflux. Tout cela s'intrique à un moment ou à un autre donc les IPP peuvent être utiles à un certain moment où les symptômes du reflux sont plus dominants. Il y a un rapport pour la prévention des lésions muqueuses pour les antiagrégants et les anticoagulants donc je ne vais pas détailler.

Les autres situations rares, mais qui donnent des IPP parce que c'est dans leur interrogation. La prévalence de l'œsophagite à éosinophilie a augmenté probablement pour des causes allergiques, mais on a actuellement le choix entre budésonide et les IPP qui ont une efficacité à peu près similaire. La budésonide, il faut faire des préparations magistrales parce qu'il n'y en a pas en préparation œsophagienne, en préparation visqueuse – je crois qu'il y en a une en discussion. Actuellement, il est souvent recommandé, notamment par la Société de gastro-entérologie, de commencer par un IPP parce que c'est plus simple, puis de réserver le budésonide en préparation magistrale en 2^{ème} intention.

La chirurgie bariatrique : des patients vont être sous IPP. Lorsque vous faites une *sleeve* gastrectomie, vous avez un reflux automatique parce que vous perdez le système sphinctérien. Ces patients peuvent être sous IPP à vie, même si on a réduit un peu la muqueuse qui sécrète de l'acide.

Les lésions gastro-duodénales au cours de la cirrhose : il y avait beaucoup d'essais sur la prévention des ruptures de varices œsophagiennes, la prévention des saignements par gastropathie hypertensive. Sincèrement, il n'y a rien de bien évident. Souvent, on donne à tort ou à raison parce qu'il y a de gros ulcères après sclérothérapie ou ligatures élastiques de varices cardiales ; ce sont des ulcères assez volumineux. Des médecins vont donner quelques jours d'IPP, mais ce n'est pas ce qui va faire couler la Sécurité sociale. Il peut y avoir des risques particuliers dans cette population.

La pathologie pancréatique, c'est pour augmenter l'efficacité de l'opothérapie dans les mucoviscidoses, la chirurgie pancréatique, la pancréatite chronique lorsque le résultat n'est pas suffisant, on réduit l'acidité pour réduire l'inactivation des extraits pancréatiques.

Des indications aux IPP sont quasi systématiques dans le syndrome du grêle court ; évidemment, ce n'est pas fréquent, mais il y a une hyper sécrétion acide donc ces patients sont en IPP.

La maladie de Crohn, lorsqu'il y a un gastroduodéal ou de gros ulcères, c'est à but symptomatique, mais les gastro semi-endoscopiques, lorsque cela fuit autour de la sonde, c'est bien d'avoir un liquide moins acide.

En soins intensifs, c'est par voie intraveineuse. Je me suis un peu renseigné ; j'ai notamment téléphoné au Président du CU qui est assez reconnu. Il m'a dit que cela n'était plus du tout un problème, qu'ils ne s'en servaient quasiment plus, que leur seul problème était que lorsque les patients arrivaient en réanimation et avaient des IPP, ils pouvaient les arrêter parce qu'ils n'en avaient plus besoin parce qu'ils ont fait des progrès et que cela ne saignait plus beaucoup. Pourtant, il y a pas mal de papiers. Donc c'est une place sûrement réduite.

Quand est-ce vraiment approprié ? Scarpignato, un pharmacologue italien de renom, a fait une enquête avec des scénarios cliniques au nom de 3 sociétés. Le panel d'experts n'est pas composé uniquement d'experts italiens ; ce sont des experts mondialement reconnus de nombreux pays. Il leur a soumis des scénarios cliniques et ils ont revu 500 papiers.

Ils jugent le traitement IPP approprié au long cours, ils mettent notamment le traitement antiplaquettaire chez les patients à haut risque de complications et les traitements non appropriés, c'est-à-dire les patients sous corticothérapie sans AINS, la prévention d'une gastropathie hypertensive, la pancréatite aiguë. Ils ont essayé de ranger un peu tout cela.

Le problème du risque : j'ai commencé cette réévaluation avec [REDACTED] en ayant lu ces dernières années des tonnes de papiers sur le risque, y compris d'en prescrire : attention, les IPP font ceci, les IPP font cela. J'en ai beaucoup prescrit dans ma vie et je ne m'étais jamais aperçus de tout cela, mais peut-être qu'avec l'histoire du MÉDIATOR, on peut prescrire et ne pas s'apercevoir qu'on fait du mal donc j'ai regardé un peu tous ces papiers.

J'ai fait un graphique de l'évolution de la consommation des IPP aux USA et du nombre d'articles rapportant des effets indésirables. La consommation a augmenté puis maintenant elle diminue un peu, mais le nombre d'articles a colossalement augmenté. C'est d'ailleurs toujours à peu près la même chose : l'article se consacre à un effet, par exemple les troubles de la mémoire ou les effets rénaux, les insuffisances rénales, en disant que les articles précédents n'étaient pas convaincants, pas probants donc on a fait une meilleure étude et ils trouvent ou ne trouvent pas une association. S'il n'y en a pas, ils disent qu'il y a peut-être une association, mais que l'étude

n'est pas très bonne : notre étude n'est pas parfaite donc il faudrait faire un essai randomisé dont nous savons bien qu'il n'arrivera strictement jamais.

Heureusement pour nous, cet essai COMPASS nous a vraiment un peu sauvé la vie parce que c'est un essai auprès de 18 000 patients. Ce ne sont pas des patients à risque important, mais ce sont tout de même des patients d'une soixantaine d'années qui ont une maladie cardiovasculaire stable. Surtout, ils ont randomisé, soit pour le traitement par rivaroxaban/aspirine ou rivaroxaban ou aspirines seuls, donc il y avait 3 bras. Ils ont également randomisé pantoprazole vs placebo et cela pour 3 ans, certains patients jusqu'à 5 ans.

Ils ont regardé systématiquement – c'était prévu dans l'essai – un certain nombre d'effets indésirables qu'ils pouvaient attendre d'après la revue de la littérature : les pneumonies, ils n'ont rien trouvé ; les infections à Clostridioides difficile, les fractures, la gastrite atrophique, les néphropathies chroniques, la démence, les maladies cardiovasculaires, les cancers, les hospitalisations et la mortalité de toutes causes, et ils n'ont strictement rien trouvé.

Les infections à Clostridioides difficile, il y a eu très peu d'événements donc nous ne pouvons pas être certains qu'il n'y a pas de risque, mais de toute façon, ce serait tout de même les néphropathies chroniques, la démence, les maladies cardiovasculaires, les cancers, les hospitalisations et la mortalité de toutes causes. Il y a eu très peu d'événements. On ne peut être certain qu'il n'y a pas de risques, mais 1 cas ferait un NNT d'environ 300 par an pour avoir une infection supplémentaire.

Le seul cas où il y avait un risque un peu plus élevé, 1,4 % vs 1 %, c'étaient les affections intestinales. C'est très différent des infections à Clostridioides difficile parce que c'est surtout après une antibiothérapie. On va rompre l'équilibre entre les microbes qui sont dans l'intestin, donc c'est soit une antibiothérapie soit une maladie qui permet de rompre cela. Tandis que les infections digestives sont surtout des infections par des aliments contaminés donc, c'est complètement différent. Les aliments contaminés, on se dit que si on prend un IPP, on a peut-être un peu moins d'acide dans l'estomac donc la barrière que fait l'estomac par l'acide est peut-être moins efficace. On comprend que l'on puisse avoir un petit surcroît d'infections intestinales. Des infections à Clostridioides difficile, il n'est pas évident de dire pourquoi il y a cela.

2 autres études randomisées ne sont pas centrées sur IPP ou pas, mais cela revient à peu près au même mais c'est chirurgie ou IPP. Ces études étaient pilotées par Jean-Claude Galmiche à Nantes sur 300 patients suivis 12 ans et 500 patients suivis 5 ans. Les événements indésirables étaient bien sûr recherchés systématiquement tous les 6 mois, mais surtout, ils avaient mesuré la vitamine B12 et de la vitamine D, parce que certains papiers disent que c'est plus faible, mais il n'y a aucune différence. Quelqu'un qui prend 12 ans d'IPP sur 800 patients ou qui n'en prend pas et qui n'a pas de différence de vitamine B12 ou de vitamine D, je pense que c'est assez rassurant.

J'ai repris le tableau réalisé par l'Association américaine de gastro-entérologie qui fait le point sur toutes les choses et nous voyons qu'il n'y a rien de vraiment significatif. Depuis il y a eu d'autres papiers en 2020 et il y en a un que j'ai pris pour vous montrer les biais.

En avril 2020, ils se sont intéressés à l'augmentation de lithiase urinaire qui semble avoir été signalée il y a une vingtaine d'années. Ils ont pris une population de 485 000 patients. Ils ont regardé le risque de lithiase urinaire dans l'emploi des IPP ; il était plus élevé : le risque ratio non ajusté était de 1,74. Quand ils l'ont ajusté sur certaines covariables assez banales – l'âge, des choses comme cela –, il était de 1,46. Lorsqu'ils ont couplé un score de propension, il était de 1,11. Les auteurs disent eux-mêmes que chaque fois qu'on se rapproche de populations comparables, on se rapproche de 1. C'est intéressant et on s'aperçoit que dans toutes les études, les patients prenant des IPP sont plus âgés, plus fragiles, prennent plus de médicaments et ont plus de comorbidités. C'est pour cette raison que je ne crois pas beaucoup à la surmortalité sous IPP, à la différence de [REDACTED] qui m'a fait peur depuis 3 mois en me disant que si. Peut-on réduire la consommation d'IPP ? Sûrement ; ce serait une bonne chose. Si on n'en a pas besoin, même si le risque est très, très, très, très faible ce n'est pas une bonne chose. Mais comment le faire ? Ce n'est pas évident parce que les IPP ont l'image de médicaments efficaces pour les patients. Des patients qui ont un reflux, on leur donne cela et personnellement, j'ai des patients qui m'ont dit que c'était miraculeux ; en 48 heures, ils n'ont plus de symptômes. Pour les médecins, c'est tout de même efficace.

Après, dire qu'il suffit d'arrêter puis de reprendre quand cela ne va pas, ce n'est pas une bonne place parce qu'il faut 3 ou 5 jours pour qu'il soit optimal. Si vous êtes malade le week-end parce que vous picolez plus le samedi soir, il vaut mieux commencer à prendre des IPP le mercredi ; il ne faut pas les prendre le samedi soir ou le dimanche matin ; cela ne fonctionnera pas bien. Une méta-analyse de Cochrane qui montre qu'ils augmentent le risque de perte de contrôle symptomatique. Cela diminue un peu le nombre de comprimés, mais réduit la satisfaction des patients, alors que les médecins veulent que les patients soient satisfaits.

Dans le cadre du trouble-tout que constitue la dyspepsie, c'est le problème d'absence d'alternatives thérapeutiques qui fait que les médecins vont prescrire cela.

Dans le cas des AINS, j'en ai discuté avec des chirurgiens orthopédiques : leurs ordonnances sont prêtes : ils mettent une immobilisation et ils donnent un IPP avec AINS. Ils disent qu'ils donnent cela à des jeunes qui ont encore des douleurs, seulement un mois. Cela n'a jamais été efficace, mais cela se fait un peu systématiquement.

Les médicaments antiplaquettaires, je ne me prononcerai pas.

Ce n'est pas simple, et quand on voit ce qui a été fait au Canada : ils ont réduit les durées de remboursement, mais celles-ci sont restées tout de même assez longues - 6 mois, 1 an, 1 an

renouvelable... Pour la dyspepsie, les médecins peuvent prescrire 1 an, et les premiers bilans semblent assez négatifs. Il y a un effet au début, une baisse et puis c'est reparti comme en 40.

M^{me} le P^r DEGOS.- Merci beaucoup. Nous avons eu une vue très complète et vaste du problème des troubles fonctionnels auxquels sont confrontés les gastro-entérologues.

M. le P^r BIGARD.- Et les médecins généralistes.

M^{me} le P^r DEGOS.- Il y a le problème spécifique du reflux gastro-œsophagien en pédiatrie. Patrick Niaudet va nous faire une présentation rapide qui sera complétée par Jean-Christophe Mercier.

M. le D^r NIAUDET.- Je me suis un peu fait aider par Olivier Goulet, gastro-entérologue aux enfants malades pour réfléchir à ce problème.

On peut dire que les prescriptions d'IPP sont en forte augmentation chez l'enfant. Ils sont devenus l'arme absolue du reflux gastro-œsophagien du nouveau-né et du nourrisson. On peut dire que l'on est passé du bavoir brodé par la grand-mère au bavoir chimique du bébé de ce siècle – sans commentaires.

La symptomatologie entre régurgitation et reflux gastro-œsophagien avec vomissements alimentaires, malaises, douleurs, retards de croissance, doit être correctement analysée. Pour des raisons d'inquiétude de l'œsophagite évoluant éventuellement vers une sténose, il y a souvent un excès d'importance donné aux régurgitations qui sont quasi-physiologiques chez le tout-petit, mais souvent assimilées à un reflux gastro-œsophagien. Or ce reflux pathologique ne peut être affirmé que par une PHmétrie, et une œsophagite par une fibroscopie. Afin d'éviter des examens invasifs et coûteux, et pour répondre aux attentes des parents qui sont inquiets, beaucoup de praticiens ont le réflexe IPP plutôt, éventuellement, que l'épaississement des biberons. 5 essais randomisés ayant comparé IPP et placebo pendant 2 à 4 semaines chez les nourrissons ont été publiés ; aucun n'a trouvé de réduction des symptômes.

Un problème supplémentaire de la prise en charge du reflux gastro-œsophagien est la disparition quasi complète des drogues prokinétiques, retirées en raison de cas rapportés de trouble du rythme cardiaque. Les IPP sont donc devenus souvent la seule arme face à un reflux gastro-œsophagien suspecté.

Une source d'erreur d'analyse clinique et de réponse thérapeutique concerne le tableau de la colique du nourrisson souvent rapporté à tort à un reflux gastro-œsophagien et traité par IPP.

En perturbant la première ligne de défense spécifique que représente la barrière acide et gastrique, les IPP peuvent eux-mêmes être à l'origine de perturbations du microbiote intestinal qui s'installe progressivement pouvant être perturbé par des antibiotiques ou des IPP. Cela a des conséquences potentielles à moyen et long terme comme l'obésité, l'infection communautaire, une maladie auto-immune, la maladie de Crohn.

Après 1 an, en cas de symptômes œsophagiens typiques, un traitement conservateur est d'abord proposé. Lorsque les symptômes sont inquiétants à type de dysphagie, de perte de poids, d'hématémèse en plus des brûlures rétrosternales, une endoscopie est indiquée.

Plusieurs études ouvertes ou randomisées ayant comparé les IPP à un placebo chez des enfants avec ou sans œsophagite ont montré que l'amélioration des symptômes survient au cours des 2 à 4 premières semaines de traitement et que cette durée de traitement est suffisante comme test diagnostique. Les dernières recommandations des Sociétés nord-américaine et européenne de gastro-entérologie pédiatrique proposent un traitement par IPP d'une durée initiale de 8 à 12 semaines comme test de diagnostic. En l'absence d'amélioration, le traitement doit être interrompu. En cas d'amélioration, la réévaluation doit être refaite régulièrement pour juger de la nécessité de la poursuite du traitement.

Au total, nous insistons sur la fréquence exagérée de diagnostics et de traitements du reflux gastro chez les nouveau-nés et nourrissons, la prescription démesurée des IPP quand on sait qu'il y a un coût financier et que cela expose aux anomalies d'implantation du microbiote intestinal dans sa phase initiale.

M^{me} le P^r DEGOS.- Merci, Patrick.

Jean-Christophe, as-tu quelque chose à ajouter à ce qu'a dit Patrick ou est-ce que tu acquiesces à tout ce qu'il a dit ?

M. le P^r MERCIER.- Je ne peux être que d'accord avec ce que dit Patrick. Je voulais juste vous donner quelques éclairages pour montrer l'ampleur quantitative du problème.

Chez le nouveau-né, une étude publiée en 2016 dans Pediatrics montre que chez 2 316 prématurés, traités dans 30 centres à côté du Children's Hospital de Philadelphie, un tiers de ces prématurés reçoivent des IPP. La chose la plus extraordinaire c'est que plus ils sont nés prématurés, plus ils ont un traitement prolongé, jusqu'à 3 ans de traitement. C'est absolument invraisemblable alors que tout ceci n'est documenté sur aucun élément objectif.

Le deuxième point sur lequel je souhaiterais insister, c'est que nos amis pneumologues, en particulier avec différents experts, ont mis dans les organigrammes d'exploration de l'asthme du petit enfant le fait d'éliminer des reflux gastro-œsophagiens. Par conséquent, il y a une espèce d'augmentation considérable de traitements par IPP alors qu'il n'y a aucune preuve. Des experts tout à fait remarquables, tels que Andrew Bush, ont essayé de dénoncer cette logique implacable que l'IPP était peut-être la solution d'un asthme mal contrôlé.

Troisième point sur lequel je veux insister, c'est le fait que les définitions et les critères d'évaluation du RGO sont multiples. Une étude a été faite par une papasse du reflux – Pediatrics 2017 – dans laquelle 2 410 publications ont été analysées : 46 articles ont été retenus ; 26 études

ont défini le RGO en utilisant 25 définitions différentes ; le RGO pathologique est défini dans 46 des études utilisant un total de 23 interventions. Bref ! aucune de ces études n'est reproductible et au fond, nous partions sur un paysage passablement problématique.

C'est la raison pour laquelle – Patrick a eu la gentillesse de citer ce papier – les sociétés américaines et européennes de gastro-entérologie pédiatrique les recommandations de 2009 en 2018. Par conséquent, tout un organigramme a été validé, certes par des conférences d'experts où la place des IPP n'est que dans un traitement d'épreuve qui doit être limité au maximum à 3 mois, et en cas d'échec, il convient de référer ces enfants à des spécialistes qui vont faire une endoscopie, une pHmètrie et donc vont analyser le problème.

Le vrai problème est celui des définitions d'un paysage qui a été extrêmement complexifié au fur et à mesure des publications et il faut revenir dans une logique, dans un arbre décisionnel. Cet arbre décisionnel nous est offert pour ces recommandations qui citent les centres de référence. Je souhaite bonne chance à celui qui voudrait analyser le paysage chez les enfants.

Véritablement, nous avons un cadre qui permet d'avancer sur ce problème et le problème majuscule – comme le disait le Professeur Bigard – est qu'il y a finalement une dilution des indications ; après tout, la dyspepsie relevait aussi bien des IPP, et après tout, si cela ne fait pas de bien, cela ne peut pas faire de mal. En réalité, il va avoir été un peu plus strict dans l'utilisation de ces IPP.

J'espère que la sortie de Commission de transparence va y contribuer.

M^{me} le P^r DEGOS. – Jean-Claude Daubert, le problème spécifique des IPP de personnes sous anticoagulants a déjà été bien revu par le Professeur Bigard ; avez-vous des choses à rajouter ?

M. le P^r DAUBERT. – Les cardiologues ont pendant longtemps été friands d'IPP en routine dans leurs prescriptions d'antiagrégants plaquettaire, en particulier de double antiagrégation plaquettaire.

Je voudrais revoir rapidement avec vous de quelles preuves nous disposons pour ou contre un usage de routine. Les preuves sont aujourd'hui assez fortes puisque nous disposons de 3 ECR, de plusieurs méta-analyses et d'études de cohorte. J'insisterai surtout sur les 3 ECR.

L'étude COGENT

Cette étude a été réalisée chez des patients coronariens avec indication de double plaquettaire, randomisés pour recevoir du clopidogrel en combinaison avec l'oméprazole ou un placebo en plus de l'aspirine. L'étude avait 2 critères principaux :

- 1 critère gastro-intestinal composite associant saignements manifestes ou occultes, ulcères ou érosions gastro-duodénales symptomatiques, obstruction ou perforation ;

- 1 critère cardiovasculaire que l'on pourrait qualifier de sécurité associant décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, besoin de revascularisation ou enfin accident vasculaire cérébral.

Cette étude, planifiée pour inclure 5 000 patients, a malheureusement été interrompue prématurément par manque de ressources. Au total, 3 873 patients ont pu être analysés. 16 mois, les taux d'événements gastro-intestinaux primaires et d'hémorragies gastro-duodénales manifestes étaient significativement réduits dans le bras oméprazole avec des hazard ratios respectivement de 0,34 et 0,13, mais la réduction du risque absolu était finalement assez modeste : 1,8 % dans le groupe oméprazole et 2,9 % dans le groupe placebo.

L'étude OBERON

Cette étude a comparé l'ésoméprazole 20 mg ou 40 mg *versus* placebo chez 2 426 patients à risque d'ulcère duodéal : plus de 65 ans, antécédent d'ulcère peptique, etc.

Les patients étaient traités, soit par aspirine seule, 75 mg à 125 mg par jour, en prévention cardiovasculaire secondaire.

Le critère primaire était le risque de nouvel ulcère peptique diagnostiqué par fibroscopie à 26 semaines. La réduction du risque absolu était de 6,5 % avec l'ésoméprazole 20 mg et 5,9 % avec l'ésoméprazole 40 mg ; réduction significative. La conclusion des auteurs était qu'un traitement par ésoméprazole 40 mg ou 20 mg réduisait le risque de survenue d'ulcères gastro-duodénaux chez les patients à risque de développer un ulcère et qui prennent de l'aspirine à faible dose.

L'étude COMPASS

Nous avons déjà parlé de cette étude à plusieurs reprises au cours cette session. On connaît bien son versant gastro-protecteur parce qu'on l'a évaluée il y a quelques mois pour son versant primaire, son versant cardiovasculaire.

Cette étude a comparé 3 régimes antithrombotiques : rivaroxaban 10 mg par jour, rivaroxaban 2,5 X 2 plus aspirine, ou aspirine seule chez 18 000 patients avec une maladie coronarienne stable ou une artériopathie périphérique.

Il s'agissait d'une population à faible risque, en particulier le taux d'antécédent d'ulcères peptiques n'était que de 3 %.

Une seconde randomisation a été réalisée à l'intérieur de chaque groupe : pantoprazole 40 mg *versus* placebo. Les critères de jugement étaient les mêmes que dans l'étude COGENT - je ne les rappelle pas.

Au terme d'un suivi moyen de 23 mois, il n'a pas été observé de différences pour le critère composite primaire avec un hazard ratio à 0,88, mais il a été observé une réduction significative des saignements sur lésion gastro-duodénale avec un hazard ratio à 0,52.

La réduction du risque absolu était toutefois minime et les auteurs ont calculé un NNT à 992 patients pour prévenir 1 hémorragie gastro-duodénale.

L'analyse de sous-groupes n'a pas montré d'interaction significative avec le type de traitement antithrombotique.

La conclusion des auteurs était qu'il n'y a pas de bénéfice à administrer systématiquement un traitement par IPP aux patients atteints de maladies cardiovasculaires stables, jugés à faible risque d'événements gastro-intestinaux et nécessitant un traitement anticoagulant ou l'aspirine. Je passe sur les méta-analyses qui n'apportent rien d'utile, rien de supplémentaire. Parmi les études observationnelles, je voudrais citer la cohorte danoise qui regroupe 46 301 patients traités par double antiagrégation plaquettaire après un infarctus du myocarde.

Le taux de co-prescriptions d'un IPP était moins élevé qu'attendu ; sur des pratiques anciennes, on attendait des taux beaucoup plus élevés. Dans cette étude observationnelle, il n'était que de 35 %.

À 1 an, l'usage d'IPP était associé à une réduction significative du risque relatif d'hémorragie gastro-duodénale correspondant à une faible réduction du risque absolu : 0,44 %.

En conclusion, des données concordantes suggérant qu'une gastro-protection par IPP chez les patients en prévention cardiovasculaire secondaire, traités par double agrégation plaquettaire ou aspirine seule, réduit le risque d'événements gastro-intestinaux, en particulier d'hémorragie gastro-duodénale. Le bénéfice modeste n'est observé que chez les patients à haut risque gastro-duodénal et il n'existe pas de bénéfice démontré en utilisation de routine chez les patients à bas risque.

Je pense que ces études apportent une réponse assez claire à la question posée : oui, il y a certainement un surrisque chez les patients à haut risque, soumis à une double agrégation plaquettaire ; non en routine.

M^{me} le P^r DEGOS.- Merci beaucoup. Nous nous retrouvons avec un champ très vaste. Si nous essayons de résumer, la dose est de 20 mg ou 40 mg, mais pas plus.

M. le P^r BIGARD.- Pour l'oméprazole. Le tableau du NICE est vraiment bien.

M^{me} le P^r DEGOS.- Nous prendrons le tableau du NICE.

Le RCO, nous avons vu toutes les difficultés qu'il y avait pour le diagnostic. Il faut savoir si on le traite, il faut le traiter correctement et probablement ne pas donner le traitement pendant trop longtemps.

L'ulcère à *Helicobacter Pylori* a diminué à l'heure actuelle ; le problème est l'ulcère à AINS qui est malheureusement assez fréquent.

Vous avez complètement détaillé toutes les autres causes un peu plus compliquées.
En pédiatrie, chez l'enfant, j'ai bien compris que c'était devenu le traitement dès qu'un enfant commençait à cracher.

M. le P^r BIGARD.- En pédiatrie, j'ai bien connu le problème du prépuisid parce que je suis battu à l'Agence du médicament pour qu'il soit retiré parce que, d'une part, les études n'étaient pas bonnes, et on n'a jamais démontré son efficacité, d'autre part, il y avait une certaine toxicité. Les pédiatres ont été extrêmement orphelins du prépuisid parce qu'en plus, le mécanisme d'action qu'on leur vendait – ce n'était pas du tout cela en fait – était que les contractions étaient plus fortes, l'estomac se vidait plus vite. Cela leur plaisait, cela remplaçait le bavoir, mais lorsqu'on l'a retiré, il n'y avait plus que les IPP.

M^{me} le P^r DEGOS.- Ils ne s'en privent pas.

M. le P^r BIGARD.- Et ils ne s'en privent pas !

M^{me} le P^r DEGOS.- De ce que disaient nos deux pédiatres, j'ai retenu que la durée doit être limitée et qu'il y a probablement un risque dans la constitution du microbiote intestinal. Du point de vue cardiovasculaire, il n'y a pas de bénéfice démontré sauf chez les patients à haut risque qui auraient une double anticoagulation.

M. le P^r MERCIER.- Je pense également fournir le tableau dans les posologies pédiatriques qui est un document validé.

M. le P^r BIGARD.- Les modifications du microbiote sont surtout liées à l'antibiothérapie. C'est une bombe atomique pour les microbiotes ; les IPP, non.

M^{me} le P^r DEGOS.- Nous parlons des IPP.

M. le D^r NIAUDET.- Probablement aussi les IPP parce que le PH acide n'est tout de même pas très bon pour certaines bactéries ; cela pourrait également jouer.

M^{me} le P^r DEGOS.- Le sujet n'est pas le microbiote. Nous restons sur les IPP.

M. le D^r NIAUDET.- Je peux vous envoyer de la documentation dessus.

M^{me} le P^r DEGOS.- D'accord, vous le ferez.

Quels sont les sujets sur lesquels nous devons encore discuter ?

M. le P^r CLANET.- Comment définissez-vous un patient à haut risque d'ulcère gastro-duodéal par rapport au traitement anticoagulant ? Avez-vous des critères ?

M. le P^r BIGARD.- C'est toujours la même chose, c'est au-dessus de 65 ans et l'antécédent d'ulcère.

M. le D^r BLONDON.- Je voulais faire le point sur ce dossier en soulignant d'abord l'énorme travail de [REDACTED] et du SEM sur la très grosse masse de données qui ont été regardées depuis le précédent avis de 2009.

Pour ce qui est de l'efficacité des IPP, comme l'a dit Monsieur Bigard, ils sont maintenant utilisés depuis plus de 30 ans. À leur arrivée, ils ont constitué une indiscutable avancée thérapeutique et ils ont maintenant un usage bien stabilisé dans leurs différentes indications, celles qui sont reconnues par l'AMM ainsi que quelques-unes qui ne le sont pas.

Les analyses que nous avons eues depuis notre avis de 2009 ne montrent pas de modifications par rapport à ce qui était déjà connu, à mon avis, que ce soit en termes d'efficacité, mais pas non plus en termes de différence significative. C'était une des questions qui nous étaient posées, à dose équivalente du moins, entre les différents IPP.

Le point sur lequel j'aimerais revenir concerne les événements indésirables et les nouveaux signaux qui peuvent apparaître. Cela me paraît être un point méritant sur lequel s'arrêter un peu. Initialement, il est vrai que j'avais la même impression que Monsieur Bigard qui était qu'avec 30 ans de recul et une prescription très, très large et très abondante, nous avons finalement des signaux très, très favorables sur la sécurité de ces traitements et que les événements indésirables ou effets indésirables connus étaient rares et de faible gravité. Cela a été conforté par la récente étude prospective sur 18 000 patients randomisés sur 3 ans.

Il existe tout de même quelques signaux qui méritent que nous nous y arrêtions. Il y a eu des signaux sur des études rétrospectives très, très contradictoires avec des risques cognitifs, rénaux, rhumatologiques, jamais confirmés dans les études prospectives. Je pense que nous pouvons ne pas nous y attarder.

En revanche, 2 études ont été réalisées par le même auteur, mais sur des populations un peu différentes. Ce sont des études rétrospectives sur de très, très, très grandes bases de données, plusieurs dizaines de milliers de patients ont été appareillés avec ajustement. Elles suggèrent une surmortalité dans le groupe de patients traités par IPP. Je pense que nous ne pouvons pas complètement passer cela sous silence.

Ces études sont critiquables puisqu'elles ont comparé des patients traités par IPP à des patients traités par anti-H2, alors qu'il s'agit probablement de populations très différentes. Malgré l'ajustement qui a été fait dans ces études, il persiste sans doute un biais résiduel. Cependant, je crois qu'il faut tout de même garder à l'esprit ce signal, de même que certaines études, certaines méta-analyses ayant confirmé un surrisque de masse dans les études cardiovasculaires.

Si nous n'avons de certitude vis-à-vis de ces signaux, je crois que cela renforce l'idée que si le bénéfice/risque de ces traitements est indiscutablement en faveur dans les bonnes indications, il faut rester attentif dans les indications qui sont moins bonnes.

Ces indications moins bonnes sont forcément fréquentes : un quart des Français prennent des IPP, mais il est peu probable qu'un quart des Français aient un RGO sévère ou un ulcère gastro-duodénal. À mon sens, cela ne ressort pas des études, mais c'est de la pratique clinique. Il existe 2 types principaux de mésusage des IPP : l'un est le RGO mélangé à la dyspepsie parce que comme le disait Monsieur Bigard, en pratique clinique, on ne voit pas bien la différence des symptômes digestifs facilement par IPP, probablement à tort.

Surtout le deuxième gros poste de mésusage que nous voyons en pratique clinique, est la coprescription systématique des IPP, notamment de la part des cardiologues, avec de l'aspirine faible dose, voire avec des antiagrégants plaquettaires sans qu'il y ait d'aspirine à titre de gastro-protection et par analogie avec les AINS alors qu'il n'y a aucune indication pour le faire. Monsieur Daubert a rappelé l'étude COMPASS, publiée en début d'année dans la revue Gastroenterology, qui tranche probablement la question. Cette étude de plus de 17 000 patients confirme effectivement qu'il n'y a pas de surrisque d'événements cardiovasculaires chez les patients traités par placebo par rapport à ceux traités par pantoprazole en association avec l'aspirine en l'occurrence.

Cette étude, comme toutes les autres, montre un petit bénéfice en termes de prévention d'hémorragies digestives, mais avec un nombre de sujets à traiter qui approche les 1 000, ce qui fait qu'en routine, il n'y a pas de bénéfice à le donner. C'est un point très important parce que c'est sur un poste de mésusage majeur. Je pense qu'il faut probablement le rediscuter avec les Sociétés savantes de cardiologie puisque les recommandations des Sociétés savantes de cardiologie sont ambiguës vis-à-vis de cette prescription.

M^{me} le P^r DEGOS.- Quand on dit « problème de mésusage », je crois qu'il est dans les projets du service du bon usage du médicament de reprendre ces différentes questions parce que nous n'allons pas, nous, énumérer tous les mésusages ; ce n'est pas possible dans le cadre de notre travail actuel.

M. le D^r BLONDON.- Il y en a 2.

M. le D^r THIERRY.- J'aurais une Question aux experts et à la HAS sur la stratégie. Il y a au moins 2 médicaments dont l'oméprazole 20 mg en vente libre sans ordonnance. Il faut en tenir compte, et peut-être qu'un volet communication avec les patients serait à développer dans l'approche.

M^{me} le P^r DEGOS.- Ce n'est pas non plus dans le rôle de la Commission, mais cela fait partie des choses qu'il va falloir noter, effectivement.

M. le P^r BIGARD.- C'est très peu vendu parce que c'est cher.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans la saisine, il est demandé de faire une fiche de bon usage et en effet il est vrai que c'est un mésusage assez caractérisé que vous êtes en train de discuter. Il me semble qu'un gros travail est à faire sur cette fiche de bon usage, notamment en impliquant les patients. Nous pourrions vous proposer de répondre aux questions de la Commission de Transparence, notamment le SMR de toutes ces molécules et de leur place dans la stratégie thérapeutique, et peut-être, en effet, annoncer dans l'avis que vous allez traiter cela dans une fiche de bon usage. Ce sera l'occasion de peut-être mettre en place des travaux collaboratifs avec les patients ou autres pour faire une fiche au plus proche des besoins et des attentes pour gérer cela le mieux possible.

M^{me} le P^r DEGOS.- Là, notre question, c'est SMR/ASMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- SMR seulement.

M^{me} le P^r DEGOS.- Je pense que nous avons fait le tour de la question. Je vous remercie. Merci à Monsieur Bigard de l'énorme travail que vous avez fait. J'espère qu'on ne nous reconfinera pas pour que vous n'ayez plus à travailler là-dessus.

Nous allons essayer maintenant de voter les SMR/ASMR qui nous sont demandées. Merci beaucoup et à bientôt.

Monsieur le Professeur Bigard quitte la vidéoconférence.

Mathilde, devons-nous prendre tous les médicaments les uns après les autres ?

M. le P^r MERCIER.- En pédiatrie, aucun IPP n'a été comparé de façon directe avec un autre. Par conséquent, il me semble un peu difficile – je ne sais pas si nous pouvons le faire – de séparer un IPP d'un autre. C'est finalement la classe.

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est ce que nous allons vous proposer, mais en dissociant, c'est-à-dire de voter d'abord l'adulte pour l'ensemble des IPP parce qu'il y a vraiment un effet de classe. Rien dans les données ne permet de différencier aussi bien en termes d'efficacité que de tolérance un IPP d'un autre.

Nous proposerions donc de voter sur l'ensemble des IPP, spécialité princeps et générique chez l'adulte sur le maintien du SMR important dans l'ensemble des indications de l'AMM ; dans un deuxième temps, de voter chez l'enfant sur le maintien du SMR important, toujours dans l'ensemble des indications de l'AMM puisque nous ne prononçons que sur les indications de l'AMM.

M^{me} le P^r DEGOS.- Et d'annoncer la fiche BUM et d'y travailler après.

M. le D^r BLONDON.- Il faudrait peut-être demander à ce que les indications de l'AMM et les RCP soient harmonisées entre les différents IPP, notamment si nous les votons globalement. Il est probable que pour des raisons historiques, les indications soient un peu différentes de l'un à l'autre et sans justifications dans la littérature.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Tout à fait ; nous avons pris le point. Il est prévu, comme vous l'avez fait par le passé, d'adresser un courrier à l'ANSM pour bien les alerter sur le fait que vous avez noté des différences en termes d'indications AMM pour les différentes spécialités et que vous souhaitez une harmonisation des indications. Nous allons faire un courrier à l'ANSM.

M^{me} le P^r DEGOS.- Chez l'adulte, l'ensemble des IPP ont à l'heure actuelle un SMR important. Pouvons-nous voter pour le maintien de ce SMR pour l'ensemble des IPP ?

M. le D^r KOUZAN.- Nous ne détaillons pas indication par indication de l'AMM ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Toutes les indications de l'AMM, que ce soit le RGO ou l'ulcère, ont actuellement un SMR important.

M^{me} le P^r DEGOS.- Nous n'allons pas repasser toutes les indications les unes après les autres. Chez l'adulte, l'ensemble des IPP, nous votons le maintien ou le non-maintien du SMR important.

Il est procédé au vote par appel nominal.

Maintien du SMR important chez l'adulte dans toutes les indications : 15 voix

Nous passons à l'enfant pour lequel il y a un SMR important pour les IPP chez l'enfant.

[REDACTED], pour la HAS.- Contrairement à l'adulte, tous les IPP n'ont pas l'indication chez l'enfant, donc je pense qu'il faut voter le maintien du SMR important pour les IPP indiqués chez l'enfant dans les indications de l'AMM.

M. le P^r MERCIER.- La question qui se pose est de savoir s'il ne faut pas dissocier le nouveau-né, pour lequel l'évidence pour utiliser les IPP est extrêmement ténue, d'autres indications telles que l'ulcère gastro-duodénal, la suspicion d'infection à *Helicobacter pylori* ou l'hémorragie digestive pour lesquelles cela ne se discute pas.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Il n'y a pas d'AMM avant 1 an.

M^{me} le P^r DEGOS.- C'est à partir de 1 an qu'il y a un AMM. Le reflux a priori n'est pas dans l'indication.

M. le P^r MERCIER.- Cela facilite les choses !

M^{me} le P^r DEGOS.- Pour les IPP qui ont l'AMM chez l'enfant, qui est pour le maintien du SMR important ?

Il est procédé au vote par appel nominal.

Maintien du SMR important chez l'enfant : 15 voix

Il reste à rédiger la fiche BUM ; ce sera fait dans le courant des semaines qui viennent avec l'aide des experts qui ont beaucoup travaillé sur ce sujet, que ce soit en pédiatrie ou en cardiologie, et avec l'aide du rapport de Marc-André Bigard.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je vais préciser la suite des choses.

Vous avez voté le SMR et c'est vrai qu'il y a un gros enjeu sur la fiche BUM au regard de tout ce que vous avez expliqué. Les fiches BUM passent par la CT, mais elles relèvent d'une validation par le Collège. Le 22 juillet 2020, nous pourrions peut-être vous présenter une note de cadrage pour la fiche de mésusage avant d'adopter l'avis. Cela nous donnerait le temps de rectifier les choses et être bien sûrs que tout s'imbrique bien, à la fois la fiche BUM et l'adoption du projet d'avis.

M^{me} le P^r DEGOS.- Si nous pouvons déjà élaborer une partie de la fiche BUM pour l'adoption du projet, cela aiderait.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour réaliser la fiche de mésusage, il y a un enjeu d'associer les patients, les médecins généralistes et peut-être les Sociétés savantes.

M^{me} le P^r DEGOS.- Cela ne pourra pas se faire pour le 22 juillet 2020.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est pour cette raison que je vous parlais d'un cadrage, c'est-à-dire une méthode : comment allons-nous faire pour réaliser la fiche BUM ?

M^{me} le P^r DEGOS.- Si nous pouvons le faire pour le 22 juillet 2020 avec un petit schéma de plan d'action, ce serait bien, mais il ne faut pas essayer de faire plus.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, c'est trop lourd.

M^{me} le P^r DEGOS.- Trop lourd.

[REDACTED], pour la HAS.- Concernant l'utilisation identifiée par l'ANSM, probablement pas avec l'aspirine, en cardiologie, c'est un usage hors AMM. Je n'ai pas bien compris la position de la Commission : en pratique, vous considérez que nous dénonçons cette pratique ou pas ? Si nous ne la dénonçons pas, j'ai compris que c'était chez les patients à haut risque, mais sans les définir.

M^{me} le P^r DEGOS.- Ils ont été définis par l'étude COMPASS et Jean-Claude Daubert les a bien détaillés.

M. le P^r DAUBERT.- Monsieur Bigard aussi et surtout.

M. le P^r CLANET.- J'ai posé la question tout à l'heure.

M. le P^r DAUBERT.- Ce sont les patients de plus de 65 ans ayant un antécédent d'ulcère gastro-duodéal ou une histoire d'*Helicobacter pylori*. C'est comme cela que cela a été défini dans la littérature, bien sûr dans l'étude COMPASS, mais également dans toutes les études qui ont précédé, en particulier l'étude OBERON.

[REDACTED], pour la HAS.- Cela ne concerne que la double antiagrégation plaquettaire ou cela concerne les antiagrégants plaquettares, y compris l'aspirine seule ?

M. le P^r DAUBERT.- Cela ne concerne pas les anti p2y12 seuls, cela discute en cas d'aspirine seule, et cela concerne essentiellement les doubles antiagrégations plaquettares. Sachant que la durée d'étape qui était très longue jusqu'à présent, puisqu'elle était montée jusqu'à 2 ans à une certaine époque puis réduite à 1 an, est maintenant de plus en plus réduite et on est 2 mois. On continue, en général, avec un seul antiagrégant plaquettaire, qui est plutôt un anti p2y12, que l'aspirine. C'est pour une période très courte de 2 mois suivants soit un syndrome coronaire aigu, soit une angioplastie transluminale.

M^{me} le P^r DEGOS.- C'est absolument clair. Il nous reste à préciser les modalités de rédaction de la fiche BUM.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire