

LES IPP AU TRÈS LONG COURS : le problème est-il uniquement économique ?

M. VANMEERBEEK (1), E. LOUIS (2)

RÉSUMÉ : Les inhibiteurs de la pompe à protons sont parmi les molécules les plus souvent prescrites en Belgique en raison de la grande prévalence du reflux gastro-œsophagien pathologique et de l'impact négatif de cette pathologie sur la qualité de vie des patients. L'efficacité des inhibiteurs de la pompe à protons en traitement initial et en traitement d'entretien est nettement supérieure à celle des inhibiteurs des récepteurs H2. Leur quasi-innocuité à long terme est établie. Le traitement empirique pour des symptômes aigus chez un patient de moins de 50 ans sans signe d'alarme se justifie, mais une endoscopie de diagnostic devrait toujours être pratiquée avant de démarrer un traitement chronique. Le traitement des œsophagites de bas grade peut faire appel à des doses variables ou intermittentes. Dans les œsophagites de haut grade, le traitement continu à pleine dose est recommandé. L'alternative chirurgicale doit se discuter au cas par cas avec le patient. L'efficacité est du même ordre de grandeur et le coût à charge de la société également. Les traitements endoscopiques ne sont pas encore assez évalués pour constituer une alternative valable. Les mesures hygiéno-diététiques restent utiles en complément. Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des molécules coûteuses dont la prescription se justifie en bonne connaissance des doses recommandées et en choisissant les molécules les plus efficaces.

MOTS-CLÉS : *Reflux gastro-œsophagien - Brûlant - Inhibiteurs de la pompe à proton - Traitement au long cours - Pharmacoeconomie*

PPI VERY LONG-TERM TREATMENT: IS THE PROBLEM ONLY ECONOMIC ?

SUMMARY : Proton pump inhibitors are among the most prescribed drugs in Belgium, due to the high prevalence of gastro-oesophageal reflux disease and significant impairment of health-related well-being. Short-term and long-term efficacy is superior to that of H2-receptor antagonists. Long-term safety is established. Empirical short-term treatment of symptomatic patients under 50 years of age without alarm signs is acceptable, but endoscopic investigation should always be performed before starting a long-term treatment. Doses for management of low-grade oesophagitis may be tailored to the patient's response. Continuous maintenance of full-dose is recommended for high grade oesophagitis. Surgical alternative is to be discussed with patients. Efficacy and mean cost for insurance plans are comparable. Endoscopic procedures are not yet sufficiently evaluated to be considered. Simple lifestyle advice is still useful. The burden of proton pump inhibitors cost is acceptable if they are prescribed at adequate doses. Cost-effective drugs should be chosen first.

KEYWORDS : *Gastroesophageal reflux - Heartburn - Proton pump inhibitors - Long-term care - Pharmacoeconomics*

INTRODUCTION

Depuis plusieurs années, les médecins belges sont soumis à des normes de prescription restrictives pour les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Ces molécules, largement prescrites, sont coûteuses, tant pour le patient que pour la collectivité : en Belgique et en 2003, tous médecins confondus, elles occupaient la 7^{ème} place en nombre de doses prescrites et la 2^{ème} place en coût (1). Elles représentent une dépense de 15 euros à 50 euros par mois/patient de traitement. La réglementation en vigueur pour leur prise en charge par la sécurité sociale pourrait laisser penser que leur utilisation au long cours est déconseillée, voire dangereuse. Qu'en est-il exactement ?

ÉPIDÉMIOLOGIE

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) touche un pourcentage important de la population; il s'agit d'une entité multifactorielle faisant intervenir majoritairement des troubles fonctionnels

gastro-œsophagiens. C'est une maladie chronique et l'approche thérapeutique doit tenir compte de cette réalité. S'il n'est pas toujours symptomatique, les plaintes de certains patients peuvent s'étaler sur plusieurs décades et influencer négativement leur qualité de vie. Le RGO est un phénomène physiologique présent chez tout le monde. Le reflux gastro-œsophagien pathologique (ou maladie du reflux gastro-œsophagien) a été clairement défini : «il concerne tous les patients qui sont exposés au risque de complications organiques du RGO ou qui présentent une altération significative de leur qualité de vie liée aux symptômes de reflux après avoir été correctement rassurés sur la nature bénigne de leur problème» (2). Il n'y a pas de corrélation stricte entre l'intensité des symptômes et l'importance des lésions d'œsophagite détectables à l'endoscopie. A peu près la moitié des patients souffrant de reflux gastro-œsophagien présentent des lésions d'œsophagite. Ces lésions sont, le plus souvent légères, (grades 0, A ou B de la classification de Los Angeles). L'existence de lésions plus sévères, (confluentes ou circonférentielles du bas œsophage – grades C et D de la classification de Los Angeles), ou d'un œsophage de Barrett (lésion pré-néoplasique), ne concerne que 10 à 20 % des reflueurs. Au total, si entre 20 et 40 % de la population peut avoir des signes de RGO occasionnels (28 % en Belgique), on estime la prévalence du reflux pathologique à 20 % et l'incidence à 0,5 % par an. La prévalence

(1) Chargé de Cours, Département de Médecine générale, Université de Liège.

(2) Collaborateur scientifique du FNRS, Hépatogastroentérologie, CHU Sart Tilman, Liège.

de l'œsophagite peptique est évaluée à environ 10 % et celle de lésions sévères ou précancéreuses entre 1 et 3 % (3, 4). Avec de tels chiffres, on comprend que l'impact économique du traitement soit considérable.

OBJECTIFS

L'enjeu du traitement est multiple. Pour les patients symptomatiques présentant des lésions de bas grade liées au reflux, il s'agit essentiellement de normaliser la qualité de vie. Pour les patients présentant des lésions sévères ou précancéreuses, il s'agit d'éviter le développement des complications (hémorragie, sténose peptique, adénocarcinome du bas œsophage,...) par une cicatrisation des lésions et un contrôle endoscopique adéquat. Si l'intérêt médical du second objectif saute aux yeux, celui du premier n'est pas moins important car les définitions modernes de la santé intègrent la notion de qualité de vie. L'impact important sur la productivité des patients peut justifier d'un point de vue pharmaco-économique la prise en charge des patients symptomatiques (5).

LE TRAITEMENT PAR IPP EST-IL VRAIMENT SI EFFICACE ?

Plusieurs traitements peuvent être proposés aux patients symptomatiques : le traitement médicamenteux par inhibiteurs des récepteurs H2 (anti-H2) ou par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), la fundoplicature selon Nissen par voie laparoscopique, le traitement endoscopique du reflux. Sur le plan médicamenteux, bien qu'il n'y ait pas d'hypersécrétion acide dans le RGO, ce sont les inhibiteurs de la sécrétion acide qui se sont montrés les plus efficaces, et d'autant plus que leur capacité d'inhibition est puissante. Les traitements chirurgicaux ou endoscopiques, quant à eux, visent à restaurer une barrière anti-reflux adéquate à la jonction œso-gastrique. Leur mécanisme d'action est toutefois plus complexe et incomplètement élucidé.

Les études démontrant la grande efficacité des IPP tant dans la prise en charge initiale que dans le traitement d'entretien ne font que confirmer le choix des patients (6). En traitement initial, on estime le nombre de patients asymptomatiques après 4 semaines de traitement à 30 % sous anti-H2, 65 % sous dose normale d'IPP et 76 % sous double dose d'IPP. Malgré la différence de prix, on estime le traitement aigu moins coûteux sous IPP que sous anti-H2 en raison de la rapidité de l'amélioration (7). Le taux de rechute à 3 mois est le plus bas sous

IPP à dose normale avec 8,6 %, suivi par les IPP à dose réduite avec 16,6 %, puis les anti-H2 avec 27,4 % et l'absence de traitement avec 50,6 % (8); 20 à 30 % des patients seulement auront une rémission prolongée sans traitement. En raison de la tachyphylaxie qu'ils suscitent rapidement, le recours aux anti-H2 ne peut être utilisé que de façon intermittente (9). Leur utilisation au long cours entraîne un taux de rechute de 60 à 70 % en un an.

Si le traitement par IPP permet généralement une guérison endoscopique en un à deux mois dans les cas d'œsophagite de grade A et B, soit les plus fréquents, la disparition complète des symptômes peut être plus difficile à obtenir. Ceci est dû à plusieurs choses. Tout d'abord, certains patients souffrent d'hypersensibilité œsophagienne : cela signifie qu'un reflux gastro-œsophagien minime, acide ou non acide, et même gazeux (éructations) peut entraîner des symptômes, parfois intenses. Ensuite, certains patients souffrent de troubles moteurs ou sensitifs œsophagiens dont les symptômes peuvent être similaires à ceux du reflux. Enfin, les symptômes ORL ou respiratoires liés au reflux peuvent être lents à s'améliorer. Il faut toutefois signaler que, pour ces symptômes atypiques, la réaction de causalité avec le reflux est souvent douteuse et difficile à démontrer.

ASPECTS PRATIQUES DU TRAITEMENT CHRONIQUE

INDICATIONS

Si la place du traitement empirique pour une symptomatologie aiguë de RGO, chez un patient de moins de 50 ans et sans symptômes d'alarme, est actuellement unanimement reconnue, la mise en route d'un traitement chronique devrait toujours être basée sur un diagnostic endoscopique. Il est en effet important de confirmer, le diagnostic (des pathologies telles que l'ulcère gastro-duodéal ou le cancer gastrique ou duodéal peuvent donner une symptomatologie identique) et d'évaluer l'importance des lésions. De ce dernier paramètre dépend la stratégie de traitement chronique.

En Belgique, la suppression de la nécessité d'un diagnostic endoscopique avant mise en route d'un traitement chronique entre les années 2002 et 2005 a entraîné une véritable explosion des coûts liés aux anti-sécrétoires (x 2,82 entre 1997 et 2005). Cette augmentation était, entre autres liée à la prescription prolongée d'IPP génériques, souvent à hautes doses, dans des indications inappropriées. Cette dérive a

entraîné une modification de la réglementation en juillet 2005 visant, d'une part, à une meilleure adéquation entre les recommandations internationales et la situation belge et, d'autre part, à un meilleur contrôle des coûts.

Pour les patients porteurs d'une œsophagite de grade C ou D, le traitement ininterrompu est largement recommandé (7, 10).

Le traitement des œsophagites de grade A et B est moins bien codifié. S'il repose largement sur les IPP, le traitement continu à dose pleine, à dose réduite (step down) ou discontinu, sont des options valables et à adapter à chaque patient (4, 7, 11). Certains auteurs ne préconisent la prolongation de la prescription, qu'en cas de récurrence symptomatique, et insistent, sur le nombre limité de renouvellements et l'encouragement des patients au step down, ou à l'essai d'arrêt de traitement, quitte à reprendre un anti-acide classique ou un alginiate en automédication (12).

Sous réserve d'interactions médicamenteuses à discuter au cas par cas, les patients très âgés ne devraient pas recevoir un traitement différent des adultes jeunes (12). Il est possible que la dose nécessaire au maintien du résultat clinique augmente avec les années (4).

COMPLICATIONS DU TRAITEMENT CHRONIQUE PAR IPP

L'inhibition de la pompe à proton, et l'achlorhydrie qui en résulte, ont fait craindre il y a quelques années une malabsorption du fer et de la vitamine B12 et un risque accru d'infection entérique (13). L'expérience clinique accumulée n'a pas confirmé ces craintes (4). Bien qu'il existe, dans la littérature, quelques cas rapportés de carence en vitamine B12 potentiellement liés à l'utilisation chronique d'IPP (14), et qu'une étude cas-contrôle récente suggère un risque légèrement accru de colite à *Clostridium difficile* (15), ces problèmes restent anecdotiques comparés au bénéfice thérapeutique.

Le rôle de *H. pylori* dans le RGO est mal compris. Depuis 20 ans que sa prévalence diminue, le cancer gastrique est en recul mais la prévalence du RGO augmente. Le risque de transformation d'une gastrite en gastrite atrophique, facteur favorisant l'adénocarcinome gastrique, est surtout patent chez les patients infectés par *H. pylori*. Il est donc recommandé de dépister et traiter adéquatement ces porteurs (10, 16). L'impact d'un traitement inhibiteur de la sécrétion acide prolongé sur ce processus a été largement discuté, mais n'est pas clairement défini (17).

DIFFICULTÉ D'ARRÊT DU TRAITEMENT

Les rechutes symptomatiques à l'arrêt du traitement par IPP, peuvent être attribuées à l'histoire naturelle de la maladie, mais peuvent aussi être corrélées, au rebond de sécrétion acide observé dans les semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement prolongé; ceci est toujours sujet à controverses (13, 18).

ALTERNATIVES AU TRAITEMENT CHRONIQUE PAR IPP

La décision d'un traitement chronique par IPP doit être mise en balance avec le bénéfice thérapeutique des autres options de traitement chronique, essentiellement la chirurgie, les nouveaux traitements endoscopiques du RGO et les mesures hygiéno-diététiques.

LA CHIRURGIE

La fundoplicature selon Nissen se pratique habituellement sous laparoscopie, de façon à réduire les douleurs post-opératoires et le temps moyen d'hospitalisation. Si le résultat à long terme sur les symptômes est jugé similaire à celui du traitement médical, la chirurgie du reflux est associée à une morbidité opératoire immédiate et post-opératoire au long cours : dysphagie, flatulence, etc. Le résultat final est opérateur-dépendant (7, 13).

Le coût de ce traitement est généralement évalué au même ordre de grandeur que le traitement médical. Une étude médico-économique récente menée au Royaume-Uni, et donc, dans le cadre du NHS (19), a tenté de préciser la structure des coûts respectifs et leur évolution dans le temps. D'un point de vue strictement économique, la fundoplicature requiert un investissement de départ important. Comparé à la prescription d'IPP, cet investissement est rattrapé en huit ans dans les conditions de l'étude, soit absence de ré-opération et taux faible de prise d'IPP dans le groupe opéré. Au-delà de ces modélisations, les résultats d'une étude au long cours comparant la fundoplicature laparoscopique à un traitement médicamenteux chronique sont fortement attendus.

Actuellement, l'option chirurgicale devrait toujours être discutée avec le patients en cas de RGO chronique invalidant. Le choix final dépend d'une discussion entre le patient et les médecins.

LES TRAITEMENTS ENDOSCOPIQUES

Plus récemment proposés, ils n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité à long terme.

Malgré des résultats préliminaires intéressants, le développement de certains d'entre eux (injection intra-cardiale d'Enteryx®) a été stoppé par la FDA en raison de complications sévères. Le taux de réussite, de même que celui des complications possibles est opérateur-dépendant. Face à l'efficacité et la bonne tolérance des traitements par IPP, d'une part, et chirurgicaux, d'autre part, il est peu probable que ces traitements endoscopiques trouvent à court et moyen terme de larges applications, même si des indications limitées peuvent exister. Actuellement l'utilisation de telles techniques en dehors d'essais contrôlés est déconseillée et, probablement, non éthique.

LES MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

Les mesures hygiéno-diététiques gardent leur importance : adaptation du rythme des repas, perte de poids en cas d'obésité, réduction de l'alcool et de la cigarette, élimination des médicaments susceptibles de provoquer les symptômes (les AINS sont associés à l'œsophagite). Elles sont rarement suffisantes seules, et doivent être associées à un autre traitement. De toutes les mesures proposées, seule la surélévation de la tête du lit a une efficacité démontrée (4, 6, 11).

ET LE COÛT ?

Une étude canadienne (8) a comparé en 2002 le prix de sept stratégies différentes de traitement médicamenteux du RGO à des indices de qualité de vie (Quality Adjusted Life Year – QALY). Le prix des médicaments et des consultations ont été pris en compte.

La stratégie la moins chère (815 \$ canadiens (CAD) par an), soit la prescription intermittente d'anti-H2 (ranitidine, 2 x 150 mg/jour pendant 4 à 8 semaines puis reprise en cas de rechute symptomatique), s'avère aussi être la moins efficace. Le traitement continu par IPP (oméprazole, 20 mg/jour) a le coût le plus élevé par année (1.334 CAD/an) mais le taux de rechute et de semaines symptomatiques le plus bas, le QALY le plus élevé. Entre les deux, la stratégie step down des IPP (4 semaines à 20 mg/jour d'oméprazole et traitement d'entretien à 10 mg/jour) est presque aussi efficace que la précédente, et un peu moins coûteuse (1.286 CAD/an).

En utilisant le seuil de 50.000 CAD par QALY, le traitement optimal serait la stratégie associant les IPP (4 semaines à 20 mg d'oméprazole/jour) pour la résolution des symptômes et les anti-H2 en continu (ranitidine 2 x 150 mg/jour) pour la prévention des rechutes. La

courbe d'augmentation du prix du traitement en fonction de l'amélioration du QALY se relève nettement, dès qu'on quitte les stratégies utilisant les anti-H2 ou celle utilisant les IPP de façon intermittente. Le choix d'une stratégie dépend donc du prix que la société est d'accord de payer pour le traitement.

Dans les différentes options, les objectifs médicaux (contrôle optimal des symptômes et normalisation de la qualité de vie) doivent être bien distingués des objectifs purement économiques ou pharmaco-économiques. Les stratégies à base de traitement IPP continus sont les plus efficaces, mais aussi les plus coûteuses en coût direct. Sur le plan pharmaco-économique, il n'y a pas d'étude en temps réel disponible et les données actuelles proviennent essentiellement de modélisations. Plus les modèles intègrent les coûts indirects (absentéisme au travail, etc.), plus les solutions optimales sur le plan pharmaco-économique se rapprochent des solutions donnant un contrôle optimal des symptômes. Chez bon nombre de patients toutefois, un excellent compromis est obtenu par l'utilisation d'IPP à demi-dose ou de façon intermittente, ou à la demande.

En Belgique, moyennant d'une part, un critère d'inclusion endoscopique et non clinique et, d'autre part, un engagement du prescripteur à essayer la stratégie step down, les deux stratégies les plus coûteuses (IPP continu et step down), mais aussi les plus efficaces, sont prises en charge par la sécurité sociale.

CONCLUSION

Le problème est-il uniquement économique nous demandions-nous en commençant cet article ? La réponse est largement positive.

De phénomène clinique secondaire il y a une vingtaine d'années, le RGO est actuellement reconnu comme une maladie chronique très répandue et ayant un impact négatif important sur la qualité de vie. Vu la disponibilité et le nombre de traitements disponibles, il est raisonnable de penser que, dans notre société, plus personne ne devrait en souffrir.

Parmi les traitements disponibles, les IPP apportent à la fois une grande efficacité et une quasi innocuité. Leur rythme de prescription peut s'adapter aux besoins des patients et l'évaluation de ces derniers dépend plus de l'acte intellectuel posé durant la consultation que des actes techniques, l'endoscopie restant toutefois essentielle avant de démarrer un traitement chronique chez ces patients.

Leur coût pour la collectivité doit être placé dans le contexte global de la prise en charge : coût des consultations, des examens techniques, des traitements alternatifs, risque de l'auto-médication, coûts indirects liés à l'altération de la qualité de vie et la diminution de productivité des patients non traités. Chaque médecin, doit néanmoins, se poser la question du prix de son ordonnance, chaque fois qu'il la rédige, et considérer au sein des IPP les molécules les plus efficaces. De réels calculs de coût-efficacité doivent être réalisés, et le résultat de ceux-ci dépend notamment du coût des IPP génériques. Le prix de ces derniers (2 à 10 fois supérieur en Belgique, comparé à d'autres pays) pourrait encore baisser.

BIBLIOGRAPHIE

1. http://inami.fgov.be/drug/fr/pharmanet/_pharmaceutica1-tables/pdf/2003_/tables2003.pdf consulté le 29/1/2006.
2. Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al.— An evidence-based appraisal of reflux management. *The Genval workshop report. Gut*, 1999, **44**, S1-S16.
3. Louis E, De Looze D, Deprez P, et al.— Heartburn in Belgium: prevalence, impact on daily life, and utilization of medical resources. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002, **14**, 279-284.
4. Locke GR— 3rd. Current Medical Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Thorac Surg Clin*, 2005, **15**, 369-375.
5. Wahlqvist P.— Symptoms of Gastroesophageal reflux disease, perceived productivity, and health-related quality of life. *Am J Gastroenterol*, 2001, **96**, S57-S61.
6. Lehtola J.— Heartburn; reflux œsophagitis. EBM Guidelines 2005. www.ebm-guidelines.com, consulté le 8/1/06.
7. Dent J.— Management of reflux disease. *Gut*, 2002, **50**, 67-71.
8. Goeree R, O'Brien BJ, Blackhouse G, et al.— Cost-effectiveness and cost-utility of long-term management strategies for heartburn. *Value Health*. 2002, **5**, 312-328.
9. Howden C.— Tough-to-treat gastro-œsophageal reflux disease patients: who are they and how to treat? *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, **21**, 11-14.
10. Dent J, Talley J.— Overview : initial and long-term management of gastro-œsophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, **17**, 53-57.
11. Reflux gastro-œsophagien de l'adulte : «diagnostic et traitement». Conférence de consensus SNFGE, Paris, 21-22/1/1999. <http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/0C-Conferences-consensus/CC-reflux-1999/CC-reflux-1999.pdf>, consulté le 8/1/06.
12. Dyspepsia.— Management of dyspepsia in adults in primary care. Clinical Guideline 17. NICE, aug. 04, révisé jun. 05. <http://www.nice.org.uk/pdf/CG017quickrefguide.pdf>, consulté le 8/1/06.
13. Metz D.— Managing Gastroesophageal Reflux Disease for the lifetime of the patient : evaluating the long-term options. *Am J Med*, 2004, **117**, 49S-55S.
14. Ruscin JM, Page RL, Valuck RJ.— Vitamin B12 deficiency associated with histamine(2)-receptor antagonists and proton-pump inhibitor. *Ann Pharmacother* 2002, **36**, 812-816.
15. Cunningham R, Dale B, Undy B, Gaunt N.— Proton pump inhibitors as a risk factor for clostridium difficile diarrhoea. *J Hosp Infect*, 2003, **54**, 243-245.
16. Hungin AP, Rubin GP, O'Flanagan H.— Long-term prescribing of proton pump inhibitors in general practice. *Br J Gen Pract*, 1999, **49**, 451-453.
17. Lamberts R, Brunner G, Solcia E.— Effects of very long (up to 10 years) proton pump blockade on human gastric mucosa. *Digestion*, 2001, **64**, 205-213.
18. Fossmark R, Johnsen G, Johanessen E, Waldum HL.— Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, **21**, 149-154.
19. Cookson R, Flood C, Koo B, et al.— Short-term cost effectiveness and long-term cost analysis comparing Nissen fundoplication with proton-pump inhibitors maintenance for gastro-œsophageal reflux disease. *Br J Surg*, 2005, **92**, 700-706.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. Marc Vanmeerbeek, DUMG, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique.
email : marc.vanmeerbeek@ulg.ac.be