



INAMI

Réunion de consensus - 31 mai 2018

L'usage rationnel des Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en cas de pathologie gastro-œsophagienne non ulcéreuse (ulcère gastroduodéal exclu)



RÉSUMÉ DE L'ANALYSE
DE LA LITTÉRATURE

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE
MALADIE-INVALIDITÉ
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**
Comité d'évaluation des pratiques
médicales en matière de médicaments

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-
EN INVALIDITEITSVERZEKERING
DIENST GENEESKUNDIGE VERZORGING**
Comité voor de evaluatie van de
medische praktijk inzake geneesmiddelen

L'usage rationnel des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) dans les maladies gastro-oesophagales (ulcères gastro-duodénaux exclus)

Revue systématique de la
littérature: document de
synthèse

Réunion de consensus

31 May 2018

Auditoire Lippens (Bibliothèque royale)

Bruxelles

Cette revue de la littérature a été effectuée par la vzw Farmaka asbl sous la supervision d'un comité de lecture.

Chercheurs

Chercheur principal:

Natasja Mortier MD, *vzw BCFI asbl*

Autres chercheurs:

Abdelbari Baitar, MSc. , *vzw BCFI asbl*

Bérengère COUNESON, *PharmD, vzw BCFI asbl*

Comité de lecture

Alain Van Meerhaeghe MD, PHD, Prof (Umons)

Louis Ferrant MD (UA)

Gilles Henrard MD (Ulg)

Michel Vanhaeverbeek MD, Em. Prof (ULB)

Tim Vanuytsel MD, PHD, Prof (KUL)

Soutien administratif et IT

Stijn Dumon, *vzw BCFI asbl*

Traduction

vzw BCFI asbl

Table des matières

TABLE DES MATIÈRES	3
1 ABRÉVIATIONS	6
2 MÉTHODOLOGIE	7
2.1 INTRODUCTION	7
2.2 QUESTIONS POSÉES AU JURY	7
2.3 MISSION DU GROUPE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE.....	9
2.3.1 <i>Populations</i>	9
2.3.2 <i>Interventions</i>	9
2.3.3 <i>Critères de jugement</i>	10
2.3.4 <i>Questions de recherche spécifiques</i>	10
2.3.4.1 Effets indésirables.....	10
2.3.4.2 Interactions médicamenteuses.....	10
2.3.4.3 Gastroprotection avec un IPP	10
2.3.4.4 Déprescription.....	11
2.3.5 <i>Type d'études</i>	11
2.3.6 <i>Guides de pratique clinique</i>	12
2.4 STRATÉGIE DE RECHERCHE	13
2.4.1 <i>Principes de la recherche systématique</i>	13
2.4.2 <i>Documents de base</i>	13
2.4.3 <i>Détails de la stratégie de recherche</i>	15
2.5 PROCÉDURE DE SÉLECTION	15
2.6 ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES PREUVES DISPONIBLES.....	15
2.7 RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES ÉTUDES.....	19
3 RÉFLEXIONS CRITIQUES DU COMITÉ DE LECTURE ET DU GROUPE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	20
3.1 REMARQUES GÉNÉRALES.....	20
3.1.1 <i>Définitions</i>	20
3.1.2 <i>Dyspepsie</i>	20
3.1.3 <i>Reflux, RGO et oesophagite</i>	20
3.1.4 <i>Population</i>	21
3.1.5 <i>Comparaisons</i>	21
3.1.6 <i>Critères de jugement</i>	21
3.1.7 <i>Problèmes avec le design des études</i>	22
3.2 REMARQUES SUR CERTAINS CHAPITRES SPÉCIFIQUES	22
3.2.1 <i>Guides de pratique clinique</i>	22
3.2.2 <i>Dyspepsie</i>	22
3.2.3 <i>Reflux</i>	23
3.2.4 <i>Oesophagite</i>	23
3.2.5 <i>Barrett</i>	23
3.2.6 <i>Déprescription</i>	23
3.2.7 <i>Gastroprotection</i>	23
3.2.8 <i>Effets indésirables</i>	23
3.3 CERTAINS PROBLÈMES MÉTHODOLOGIQUES EXPLIQUÉS.....	24
3.3.1 <i>Statistiquement significatif versus cliniquement pertinent</i>	24
3.3.2 <i>Méta-analyses</i>	25

4	GUIDES DE PRATIQUE – RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	26
4.1	GUIDES DE PRATIQUE SÉLECTIONNÉS.....	26
4.2	RECOMMANDATIONS DES GPC.....	27
4.3	INTERVENTIONS POUR LA DYSPEPSIE.....	27
4.4	INTERVENTIONS POUR LE RGO.....	28
4.5	INTERVENTIONS POUR L'ŒSOPHAGITE.....	30
4.6	INTERVENTIONS POUR L'ŒSOPHAGE DE BARRETT.....	30
4.7	GASTROPROTECTION.....	31
4.8	DÉPRESCRIRE LES IPP.....	32
4.9	RECOMMANDATIONS CONCERNANT LES EFFETS INDÉSIRABLES.....	32
5	DYSPEPSIE. RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	34
5.1	IPP VS PLACEBO.....	34
5.2	IPP VS CHANGEMENT DE STYLE DE VIE.....	35
5.3	IPP VS ANTIACIDES.....	35
5.4	IPP VS ANTI H ₂	35
5.5	IPP VS PROKINÉTIQUES.....	36
5.6	TRAITEMENT IPP S'INTENSIFIANT (STEP-UP) OU SE RÉDUISANT (STEP-DOWN).....	37
6	RGO. RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	39
6.1	IPP VS PLACEBO.....	39
6.2	IPP VS CHANGEMENT DE STYLE DE VIE.....	40
6.3	IPP VS ANTIACIDES.....	40
6.4	IPP VS ANTI H ₂	41
6.5	IPP VS PROKINÉTIQUES.....	42
6.6	IPP VS CHIRURGIE.....	43
6.6.1	<i>Fundoplicature par laparoscopie vs IPP.....</i>	<i>43</i>
6.7	IPP VS PROCÉDURES ENDOSCOPIQUES.....	45
6.7.1	<i>Fundoplicature transorale sans incision vs IPP.....</i>	<i>45</i>
6.7.2	<i>Procédure Stretta vs IPP.....</i>	<i>46</i>
6.8	IPP EN CONTINU VS IPP À LA DEMANDE.....	47
6.9	IPP VS IPP.....	49
6.9.1	<i>Pantoprazole vs esoméprazole.....</i>	<i>49</i>
6.9.2	<i>Rabéprazole vs esoméprazole.....</i>	<i>52</i>
6.9.3	<i>Lansoprazole vs esoméprazole.....</i>	<i>54</i>
6.9.4	<i>Esoméprazole vs oméprazole.....</i>	<i>55</i>
7	ŒSOPHAGITE PAR REFLUX. RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	57
7.1	IPP VS PLACEBO.....	57
7.1.1	<i>Pantoprazole vs placebo.....</i>	<i>57</i>
7.1.2	<i>Lansoprazole vs placebo.....</i>	<i>57</i>
7.2	IPP VS CHANGEMENT DE STYLE DE VIE.....	58
7.3	IPP VS ANTIACIDES.....	58
7.4	IPP VS ANTI H ₂	59
7.4.1	<i>Lansoprazole vs ranitidine.....</i>	<i>59</i>
7.4.2	<i>Pantoprazole vs ranitidine.....</i>	<i>59</i>
7.5	IPP VS IPP.....	61
7.5.1	<i>Esoméprazole vs lansoprazole.....</i>	<i>61</i>
7.5.2	<i>Rabéprazole vs esoméprazole.....</i>	<i>63</i>
7.5.3	<i>Oméprazole vs pantoprazole.....</i>	<i>64</i>
7.5.4	<i>Pantoprazole vs esoméprazole.....</i>	<i>64</i>

7.5.5	<i>Esoméprazole vs oméprazole</i>	67
7.5.6	<i>Lansoprazole vs oméprazole</i>	69
7.5.7	<i>Rabéprazole vs oméprazole</i>	69
8	ŒSOPHAGE DE BARRETT. RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	72
8.1	IPP VS PLACEBO.....	72
8.2	IPP VS CHANGEMENT DE STYLE DE VIE.....	72
8.3	IPP VS ANTIACIDES.....	72
8.4	IPP VS ANTI H ₂	72
8.5	IPP VS TRAITEMENTS ENDOSCOPIQUES.....	73
8.6	IPP VS CHIRURGIE.....	73
8.7	IPP VS IPP.....	75
9	DÉPRESCRIPTION. RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS.	76
9.1	IPP À LA DEMANDE VS EN CONTINU.....	76
9.2	ARRÊT SOUDAIN VS MAINTIEN DU TRAITEMENT PAR IPP.....	77
10	GASTROPROTECTION. RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS.	79
10.1	AINS NON SÉLECTIF (Y COMPRIS ASPIRINE) VS AINS NON SÉLECTIF (Y COMPRIS ASPIRINE) + IPP.....	79
10.2	AINS COX-2 SÉLECTIFS +IPP VS AINS COX-2 SÉLECTIFS.....	80
10.3	ASPIRINE + IPP VS ASPIRINE.....	81
10.4	IPP VS PAS D'IPP POUR LA PRÉVENTION DES SAIGNEMENTS GI CHEZ LES PATIENTS SOUS CLOPIDOGREL.....	83
11	EFFETS INDÉSIRABLES RARES. RÉSUMÉS ET CONCLUSIONS.	84
11.1	EFFETS INDÉSIRABLES CARDIOVASCULAIRES.....	84
11.1.1	<i>IPP vs absence d'IPP</i>	84
11.1.2	<i>Aspirine + IPP vs aspirine</i>	85
11.1.3	<i>Clopidogrel/double antiagrégation plaquettaire & IPP vs clopidogrel/DAP</i>	86
11.2	DÉMENCE.....	90
11.3	PNEUMONIE EXTRA-HOSPITALIÈRE.....	91
11.4	EFFETS INDÉSIRABLES RÉNAUX.....	92
11.5	INFECTIONS GASTRO-INTESTINALES.....	93
11.5.1	<i>Infections par clostridium difficile</i>	93
11.5.2	<i>Autres infections gastro-intestinales</i>	93
11.6	CANCER GASTRIQUE.....	95
11.7	FRACTURES.....	96
12	INTERACTIONS	97
12.1	EFFETS SUR L'ABSORPTION INTESTINALE.....	97
12.2	EFFETS DES IPP SUR LA MÉTABOLISATION ET L'EXCRÉTION.....	97
13	RÉFÉRENCES	99

1 Abréviations

AE	adverse events
AIN	statistically significant
AKI	acute interstitial nephritis
AR	absolute risk
ARD	absolute risk difference
ARR	absolute risk reduction
ASA	Acetylsalicylic acid
BE	Barrett's oesophagus
CI	confidence interval
CKD	acute kidney injury
CO	cross-over
CV	Cardiovascular
DB	double blind
eGFR	estimated glomerular filtration rate
ENRD	Endoscopy-negative reflux disease
ESRD	chronic kidney disease
FD	Functional dyspepsia
GI	Gastro-intestinal
GORD, GERD	Gastro-(o)esophageal reflux disease
ANTI H2	H2 receptor antagonist
HR	hazard ratio
ITT	intention to treat analysis
LS MD	Least-squares mean difference
MA	meta-analysis
MCID	minimal clinically important difference
MD	Mean difference
mITT	modified intention to treat
n	number of patients
N	number of studies
NA	not applicable
NERD	Non-erosive reflux disease
NR	not reported
NS	not statistically significant
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug
NT	no statistical test
OL	open label
OR	odds ratio
OTC	end-stage renal disease
PG	parallel group
PO	primary outcome
PPI	proton pump inhibitor
QoL	Over the counter
RCT	randomized controlled trial
RDQ	Reflux Disease Questionnaire
RR	relative risk
SB	single blind
SMD	Standardized mean difference
SS	statistically significant
TIF	Transoral incisionless fundoplication

Table 1

2 Méthodologie

2.1 Introduction

Cette revue systématique de la littérature a été effectuée en préparation de la conférence de consensus “**The rational use of proton pump inhibitors (PPIs) in gastro-oesophageal diseases (with the exclusion of gastroduodenal ulcer disease)**”, qui aura lieu le 31 mai 2018.

2.2 Questions posées au jury

Les questions posées au jury, telles qu'elles ont été formulées par le comité organisateur de l'INAMI, sont les suivantes :

1. Chez un adulte, en cas de dyspepsie **sans** reflux cliniquement typique, quelle est la balance bénéfices/risques d'un traitement par IPP (bénéfice clinique potentiel versus autres traitements médicamenteux (anti H₂, antiacides) et/ou mesures d'hygiène de vie ?
2. Chez un adulte, en cas de dyspepsie **avec** reflux cliniquement typique (pyrosis et/ou régurgitation), quelle est la balance bénéfices/risques d'un traitement par IPP (bénéfice clinique potentiel) versus autres traitements médicamenteux (anti H₂, antiacides) et/ou mesures d'hygiène de vie ?
3. Chez un adulte, en cas de dyspepsie **avec** reflux cliniquement typique et **œsophagite documentée** (et stadifiée), quelle est la balance bénéfices/risques d'un traitement par IPP (bénéfice clinique potentiel) versus autres traitements médicamenteux (anti H₂, antiacides) et/ou mesures d'hygiène de vie ?
4. En cas d'œsophage de Barrett, quelle est la balance bénéfices/risques des IPP (bénéfice clinique potentiel) versus absence de traitement médicamenteux, autres traitements médicamenteux (anti H₂, antiacides), traitement endoscopique ou chirurgical et/ou mesures d'hygiène de vie, en fonction des caractéristiques endoscopiques/histologiques ?
5. Parmi les effets indésirables recensés pour les différents IPP, quels sont ceux qui sont certains ou incertains ? Quelle est leur fréquence ? Existe-t-il des groupes plus à risque ?
Note : un expert documentera la relation possible entre le mécanisme d'action des IPP et les effets indésirables observés.
6. Quelles sont les interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec les différents IPP ? (clopidogrel, aspirine, etc..).
7. Faut-il prescrire un IPP en cas de prise d'AINS (y compris aspirine) :
 - de manière systématique (pour tout type de patient)
 - en fonction des caractéristiques du patient
 - pour toute durée et/ou dose de prise (aiguë, intermittente, chronique) ?
8. Comment réduire et stopper un traitement (déprescription) d'IPP ?
9. Existe-t-il des différences cliniquement pertinentes entre les différents IPP à dose équivalente à préciser) ?

Table 2

Pour les membres du jury: les réponses à ces questions se trouvent dans les chapitres suivants de ce document :

Question	Chapitres
question 1	chapitre 5 (détails: chapitre 14)
question 2	chapitre 6 (détails: chapitre 15)
question 3	chapitre 6 et 7 (détails: chapitres 15 et 16)
question 4	chapitre 8 (détails: chapitre 17)
question 5	chapitre 11 (détails: chapitre 20)
question 6	chapitre 12
question 7	chapitre 10 (détails: chapitre 19)
question 8	chapitre 9 (détails: chapitre 18)
question 9	chapitre 6, 7, and 10 (détails: chapitres 15, 16 and 19)

Table 3

2.3 Mission du groupe de recherche bibliographique

Le comité organisateur a spécifié comme suit la mission pour la recherche de la littérature :

2.3.1 Populations

Les populations suivantes doivent être évaluées :

- Patients adultes avec
 - Dyspepsie, sans symptômes de reflux typiques (y compris la dyspepsie fonctionnelle et la dyspepsie non investiguée)
 - Symptômes de reflux (y compris RGO et pyrosis non investigués)
 - Œsophagite documentée
 - Œsophage de Barrett

Les enfants et les femmes enceintes sont exclus.

2.3.2 Interventions

Les médicaments ci-dessous, disponibles en Belgique, sont à étudier:

Proton pump inhibitors (PPI)
Esoméprazole Lansoprazole Oméprazole Pantoprazole Rabéprazole

Table 4: IPPs disponibles en Belgique

Ils seront comparés avec :

- Placebo
- Adaptation du style de vie
- Antiacides
- Antihistaminiques H₂ (Anti H₂)
- Prokinétiques
- Traitement endoscopique
- Chirurgie

Anti H ₂	Prokinétiques
Cimétidine Ranitidine	Alizapride Dompéridone Métoclopramide

Table 5: Anti H₂ et prokinétiques disponibles en Belgique

2.3.3 Critères de jugement

Les critères de jugement suivants sont à rapporter:

Efficacité
Échelles de scores de symptômes validées Qualité de vie ("Quality of Life ou QoL) pH gastrique Guérison endoscopique (pour l'œsophagite et Barrett) Évolution histologique (pour Barrett)
Sécurité
Total des effets indésirables Effets indésirables rares (voir 1.3.4.1)

Table 6

2.3.4 Questions de recherche spécifiques

Le comité organisateur a demandé que la revue de la littérature se concentre sur les questions de recherche ci-dessous.

2.3.4.1 Effets indésirables

Information issue d'études randomisées contrôlées (RCT), méta-analyses (MA) de RCTs et d'études observationnelles et larges études observationnelles (de cohorte).

Se concentrer sur les effets indésirables rares suivants:

- Événements cardiovasculaires
- Infections gastro-intestinale (Clostridium, Campylobacter et Salmonelle)
- Pneumonie extrahospitalière
- Fractures
- Insuffisance rénale aiguë et chronique
- Démence
- Cancer de l'estomac

2.3.4.2 Interactions médicamenteuses

Information issue des guides de pratique clinique (GPC), du CBIP, et du « Guide des Interactions » de la Revue Prescrire.

Sujet:

- Interactions cliniquement significatives avec les IPP
- Se concentrer spécifiquement sur l'efficacité/sécurité du clopidogrel ou de l'acide acétylsalicylique (AAS) combiné à un IPP

2.3.4.3 Gastroprotection avec un IPP

Information issue des guides de pratique clinique (GPC) et de RCTs.

Sujet:

- Une gastroprotection est-elle nécessaire en cas de prescription d'un AINS (y compris d'un COXIB ou d'AAS à haute dose) ?
- Une gastroprotection est-elle nécessaire en cas de prescription de clopidogrel et/ou d'AAS à faible dose ?

Critères de jugement: saignements gastriques, complications gastriques

2.3.4.4 *Déprescription*

Information issue de GPC et de RCTs.

Sujet:

- Comment déprescrire un IPP?

Critères de jugement: % de participants arrêtant ou diminuant leur IPP, complications gastriques

2.3.5 *Type d'études*

Nous examinerons des méta-analyses (MA), des synthèses méthodiques (SM), des RCT et des études observationnelles (de cohorte).

Les études doivent satisfaire à certains critères pour être incluses dans notre revue.

Méta-analyses et synthèses méthodiques

- La question de recherche correspond à celle de la présente revue de la littérature
- Recherche systématique dans plusieurs banques de données
- Résultats rapportés de manière systématique
- Inclusion d'études randomisées contrôlées (ou d'études observationnelles pour certaines questions de recherche)
- Les critères de jugement cliniquement pertinents (qui correspondent à nos critères sélectionnés) sont rapportés
- Uniquement des comparaisons directes (pas de méta-analyses en réseau)

RCT

- Mise en aveugle: les études ouvertes ne sont pas incluses
 - Durée minimum d'un mois
 - Nombre minimum de participants : 40 par bras d'étude. Pour des études comportant plusieurs groupes de traitement, nous considérons le nombre de participants dans les comparaisons pertinentes pour notre recherche.
 - Essais de phase III (pas d'essais de phase II)
 - Des analyses en sous-groupes post hoc sont exclues, sauf pour les comparaisons entre différents IPPs.
-
- **Études observationnelles (de cohorte)**
 - Études de **cohorte** prospectives ou rétrospectives
 - Suivi de minimum 1000 personnes-années

Autres sources pour la sécurité et le dosage

- Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP), *Folia Pharmacotherapeutica*
- Guidelines (Guides de pratique clinique, GPC)
- La Revue Prescrire: *Guide des interactions*

Certaines publications seront exclues pour des raisons pratiques :

- Publications non disponibles dans des bibliothèques belges
- Publications en langues autres que le néerlandais, le français, l'allemand et l'anglais
- Études non publiées

2.3.6 Guides de pratique clinique

Les guides de pratique clinique (GPC) ont été sélectionnés et approuvés en concertation avec le comité organisateur, sur base de leur pertinence pour la situation belge et de certains critères de qualité:

- Date de publication : uniquement les GPC à partir de 2013 sont sélectionnés.
- Évaluation de la qualité : uniquement les GPC qui font état des niveaux de preuve et de recommandation sont sélectionnés
- Synthèse méthodique : le GPC doit reposer sur une bonne recherche et une revue systématique de la littérature.

Pour évaluer la rigueur d'élaboration des guides de pratique clinique, les GPC recevront un score pour le domaine 'Rigueur d'élaboration' (Rigour of development), selon la Grille Agree II. De plus amples informations sont disponibles sur <http://www.agreetrust.org/>.¹

Ce Tableau résume les éléments évalués dans ce domaine selon la Grille Agree II.¹

No.	Description of the item
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Table 7: Éléments évalués par le domaine 'Rigueur d'élaboration' de la grille Agree II.

Les scores des domaines sont calculés en additionnant tous les scores des éléments individuels du domaine et en traduisant le résultat en pourcentage du score maximal pour ce domaine. Le score du domaine 'Rigueur d'élaboration' peut être employé pour évaluer le processus utilisé pour la collecte et la synthèse des preuves, les méthodes pour formuler les recommandations et les mettre à jour,

tout en faisant preuve de prudence lors de l'interprétation, car l'attribution de ce score est également subjective et le score résultant est dès lors potentiellement contestable.

Dans la rubrique sur les GPC, les scores des domaines sont mentionnés pour chaque guide de pratique clinique, tels qu'ils sont évalués par le groupe de recherche bibliographique.

Le groupe de recherche bibliographique indiquera en outre si le GPC a été réalisé de concert avec d'autres groupes intéressés (autres professionnels de la santé, pharmaciens, personnel infirmier... ou représentants des patients) et si ces GPC s'adressent également à ces groupes.

Les similarités et les divergences entre les GPC seront signalées.

2.4 Stratégie de recherche

2.4.1 Principes de la recherche systématique

Les RCT, méta-analyses et synthèses méthodiques pertinentes ont été recherché(e)s à l'aide d'une approche par paliers.

- Au départ, nous avons recherché les synthèses méthodiques de grande envergure de producteurs fiables d'informations EBM (NICE, AHRQ, the Cochrane Library, TRIPP database) qui répondent à certaines ou à toutes nos questions de recherche. Une ou plusieurs synthèses méthodiques ont alors été sélectionnées comme document de base. Toutes les références de publications pertinentes ont été recherchées manuellement à partir de ces sources.
- Dans un deuxième temps, nous avons recherché de façon systématique les études contrôlées et randomisées (RCT), les méta-analyses et les synthèses méthodiques (et parfois les études observationnelles), parues après la date de recherche dans nos synthèses méthodiques sélectionnées, **jusqu'au 1^{er} janvier 2018**.

Les Guides de pratique clinique ont été recherchés au départ des liens vers les 'evidence-based guidelines' disponibles sur le site web de la vzw Farmaka asbl (www.farmaka.be) et sur le site web du CEBAM (www.cebam.be). Ces sites comportent des liens vers les guides de pratique nationaux et internationaux les plus consultés, ainsi que des liens vers les 'moteurs de recherche de guides de pratique' comme la National Guideline Clearinghouse et G-I-N.

2.4.2 Documents de base

Nous n'avons pas pu identifier de documents de base utiles pour les sujets du Reflux Gastro-oesophagien (**RGO** ou **GORD** en anglais) et de **l'oesophagite**. Nous avons donc cherché sans date de recherche de départ. Comme il y a un chevauchement avec les sujets **dyspepsie** et **l'oesophage de Barrett**, les quatre sujets ont été inclus dans cette recherche (voir appendice 1 dans le document complet pour la stratégie de recherche complète).

Les synthèses méthodiques suivantes ont été sélectionnées comme documents de base et points de départ pour retrouver les publications pertinentes :

Pour la déprescription

Boghossian TA, Rashid FJ, Thompson W, Welch V, Moayyedi P, Rojas-Fernandez C, et al. Deprescribing versus continuation of chronic proton pump inhibitor use in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2017;3: Cd011969.

Pour la gastroprotection

Tran-Duy A, Vanmolkot FH, Joore MA, Hoes AW, Stehouwer CD. Should patients prescribed long-term low-dose aspirin receive proton pump inhibitors? A systematic review and meta-analysis. International journal of clinical practice 2015;69: 1088-111.

Effets indésirables: Démence

Batchelor R, Gilmartin JF, Kemp W, Hopper I, Liew D. Dementia, cognitive impairment and proton pump inhibitor therapy: A systematic review. Journal of gastroenterology and hepatology 2017;32: 1426-35.

Effets indésirables: Fractures

Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 2016;27: 339-47.

Effets indésirables: Pneumonie extra-hospitalière

Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. PloS one 2015;10: e0128004.

Effets indésirables: infection par Clostridium

Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of Clostridium difficile infection: Systematic review and meta-analysis. World journal of gastroenterology 2017;23: 6500-15.

Effets indésirables: infections par Salmonelle ou Campylobacter

Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. Alimentary pharmacology & therapeutics 2011;34: 1269-81.

Effets indésirables: insuffisance rénale aiguë ou chronique

Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Koyratkoson K, Chaisai C, Noppakun K, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2017.

Effets indésirables: Cancer gastrique

Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CD. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2016;14: 1706-19.e5.

Pour toutes ces questions de recherche, une chaîne de recherche a été développée pour chercher dans Medline via Pubmed depuis la date de recherche du document de base sélectionné jusqu'au **1er janvier 2018**. Si aucun document de base n'a pu être retrouvé, une recherche sans date initiale a été effectuée dans Medline.

2.4.3 Détails de la stratégie de recherche

Tous les détails des stratégies de recherche se trouvent décrits dans l'Appendice 1 du document complet.

2.5 Procédure de sélection

Deux chercheurs ont sélectionné les références pertinentes, indépendamment l'un de l'autre. Les différences d'opinion ont été résolues par consensus après discussion. Une première sélection des références a été effectuée sur base du titre et de l'abstract (résumé). Lorsque le titre et le résumé ne suffisaient pas pour prendre une décision, l'article a été lu dans sa totalité pour décider de son inclusion ou de son exclusion.

Le chapitre 1.1.2 mentionne les critères d'inclusion et d'exclusion des différents types d'études, notamment les populations, interventions, critères de jugement et critères d'étude pertinents. La liste des articles exclus après lecture du texte intégral se trouve dans l'Appendice 2 du document complet.

2.6 Évaluation de la qualité des preuves disponibles

Nous avons fait appel au système GRADE pour évaluer la qualité des preuves disponibles. Dans d'autres systèmes utilisant des 'niveaux de preuve', une méta-analyse est souvent considérée comme le niveau de preuve le plus élevé. Par contre, le système GRADE n'évalue que la qualité des études originales. La sommation ou non des résultats dans une méta-analyse n'a pas d'influence sur la qualité des preuves.

Le système GRADE est centré sur les critères de jugement. Ce qui signifie que la qualité des preuves est évaluée pour chaque critère de jugement, dans chaque étude.

Le système GRADE évalue les éléments suivants :

Study design	+ 4	RCT	
	+ 2	Observational	
	+ 1	Expert opinion	
Study quality	- 1	Serious limitation to study quality	
	- 2	Very serious limitation to study quality	
Consistency	- 1	Important inconsistency	
Directness	- 1	Some uncertainty about directness	
	- 2	Major uncertainty about directness	
Imprecision	- 1	Imprecise or sparse data	
Publication bias	- 1	High probability of publication bias	
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM	4	HIGH quality of evidence	
	3	MODERATE quality of evidence	
	2	LOW quality of evidence	
	1	VERY LOW quality of evidence	

Table 8. Éléments évalués par le système GRADE

Le critère 'biais de publication' n'a pas été évalué dans cette revue de la littérature.

Nous avons respecté la méthode de travail suivante lors de l'évaluation des différents critères :

Concept de l'étude

Des RCT et des études observationnelles sont incluses dans cette revue de la littérature. Au départ, les RCT reçoivent un score de qualité de preuve élevé (4 points), les études observationnelles un score de qualité de preuve faible (2 points). Des points peuvent être soustraits pour des éléments dont on juge qu'ils comportent un risque élevé de biais.

Qualité de l'étude

Nous avons tenu compte des critères suivants pour évaluer la qualité méthodologique des RCT :

- **Randomisation** : Si la méthode utilisée pour générer la séquence de randomisation était décrite, était-elle adéquate (table de nombres aléatoires, créée par ordinateur, pile ou face...) ou inadéquate (alternance, date de naissance, matricule hospitalier...) ?

- **Secret de l'attribution** : Si la méthode d'attribution était décrite, était-elle dissimulée de manière adéquate (répartition centrale...) ou inadéquate (programme ouvert, enveloppes non scellées...) ?
- **Mise en aveugle** : Qui a été mis en aveugle (en insu) ? Participants/personnel/évaluateurs. Si la méthode de mise en aveugle était décrite, était-elle adéquate (placebo identique, placebo actif...) ou inadéquate (comparaison entre comprimé et injection sans double placebo...) ?
- **Données manquantes pour les critères de jugement** : Suivi, description des exclusions et des abandons, ITT
- **Notification sélective des critères de jugement**

Si une méta-analyse ou une synthèse méthodique est utilisée, la qualité des études incluses était évaluée. L'évaluation GRADE ne prend pas en compte la qualité de la méta-analyse ou de la synthèse méthodique, mais uniquement la qualité des RCT incluses dans la méta-analyse ou la synthèse méthodique.

Application dans GRADE :

Des points étaient retirés si l'un des critères ci-dessus était considéré comme induisant un risque de biais élevé pour un critère de jugement donné.

Par exemple :

- La non-mise en aveugle des participants ne diminue pas la validité des résultats lors de la prise en compte du critère de jugement 'mortalité', mais réduira la validité lors de la prise en compte d'un critère de jugement subjectif comme la douleur. Un point sera donc retiré pour le critère de jugement 'douleur'.
- Un taux de suivi faible en l'absence d'analyse en ITT augmentera le risque de biais. Le cas échéant, un point sera soustrait.

Concordance

Une bonne 'concordance' signifie que plusieurs études obtiennent un résultat comparable ou concordant. La concordance ne peut être évaluée si une seule étude est disponible. Ce fait sera mentionné dans le rapport de synthèse comme 'NA' (non applicable).

La concordance est appréciée par le groupe de recherche bibliographique et le comité de lecture sur base de l'ensemble des études disponibles. Pour ce faire, les critères suivants sont pris en compte :

- La signification statistique
- La direction de l'effet si la signification statistique n'est pas atteinte. Par exemple, si un effet statistiquement significatif est atteint dans 3 études et ne l'est pas dans 2 autres, mais avec un résultat non significatif dans le même sens que les autres résultats, ces résultats sont considérés comme concordants.
- La pertinence clinique : si 3 études montrent un résultat non significatif, alors qu'une quatrième étude montre un résultat statistiquement significatif mais sans pertinence clinique, ces résultats sont considérés comme concordants.
- Pour des méta-analyses : hétérogénéité statistique.

Caractère direct

Le caractère direct reflète la possibilité de généraliser les données d'une étude vers la population réellement concernée (validité externe). Des points peuvent être soustraits si la population d'étude, l'intervention en question et le groupe témoin ou les critères de jugement étudiés ne sont pas pertinents. Un point est également retiré en cas de comparaisons indirectes.

Imprécision

Un point peut être retiré pour imprécision si l'intervalle de confiance à 95% englobe le point de dommages évaluables ET le point de bénéfices évaluables (par exemple RR IC à 95% de $\leq 0,5$ à $\geq 1,5$).

Considérations supplémentaires pour les études observationnelles

Pour les études observationnelles, si aucun point n'est déduit pour un risque de biais dans une des catégories ci-dessus, un point peut être ajouté s'il y a une large ampleur de l'effet (donc un rapport de cotes élevé), s'il existe des preuves d'un gradient dose-effet ou (très rarement) si une évaluation de tous les facteurs de confusion plausibles ou autres risques de biais augmentent notre confiance dans l'effet estimé.

Application de GRADE lorsqu'il existe plusieurs études pour un seul critère de jugement :

Des points sont uniquement retirés si les problèmes méthodologiques ont un impact important sur le résultat. Aucun point n'est déduit si une petite étude de mauvaise qualité confirme les résultats de deux grandes études de bonne qualité.

De plus amples informations sont disponibles sur le site web du groupe de travail GRADE : <http://www.gradeworkinggroup.org>

2.7 Résumé des résultats des études

Le rapport complet comprend, par question de recherche :

- Un résumé (exhaustif) des guides de pratique sélectionnés
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau synoptique et de texte, avec une évaluation de la qualité des preuves retrouvées selon une version adaptée du système GRADE (en anglais).
- Les tableaux des preuves (en anglais) des synthèses méthodiques ou des RCT sur lesquels reposent les réponses aux questions de recherche.

Le rapport de synthèse comprend, par question de recherche

- Un résumé (abrégé) des guides de pratique sélectionnés
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau synoptique et de texte, avec une évaluation de la qualité des preuves retrouvées selon une version adaptée du système GRADE.

Les conclusions ont été débattues et adaptées dans des discussions entre les auteurs de la recherche de littérature et le comité de lecture du groupe de recherche bibliographique.

3 Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique

3.1 Remarques générales

3.1.1 Définitions

Les deux premières questions du jury font une différence entre la dyspepsie sans symptômes de reflux typiques et la dyspepsie avec symptômes de reflux typiques, tels que le pyrosis et la régurgitation.

Dans les études comme dans la pratique, cette distinction n'est pas toujours évidente, car les symptômes se recoupent souvent et les patients sont classifiés de façons différentes.

3.1.2 Dyspepsie

La définition de la dyspepsie n'est pas universelle et a changé au fil du temps. Au départ la dyspepsie était définie comme n'importe quel symptôme imputable aux voies digestives supérieures, mais la définition est devenue plus spécifique ces dernières années afin d'exclure les symptômes typiques du reflux (1).

Les études incluses dans ce rapport emploient différentes définitions de la dyspepsie, qui comprennent parfois les patients avec pyrosis. Il n'était pas possible d'analyser séparément la dyspepsie chez les patients sans symptômes de reflux typiques. Le chapitre "dyspepsie" de ce document rapportera donc des études qui incluent des patients atteints de dyspepsie selon différentes définitions.

Il est également important de noter la différence entre la dyspepsie comme symptôme et la dyspepsie fonctionnelle (DF ou functional dyspepsia (FD) en anglais). La DF est diagnostiquée par exclusion, une fois que tous les symptômes ont été examinés et qu'il n'y a pas de preuves d'une maladie organique qui expliquerait ces symptômes.

3.1.3 Reflux, RGO et oesophagite

Il n'y a pas que la dyspepsie qui est difficile à diagnostiquer précisément. Dans les chapitres « reflux » et « oesophagite », des groupes de patients distincts sont étudiés, et ils sont différents pour chaque étude.

Le chapitre « RGO » se penche sur des patients avec des symptômes de reflux typiques mais non investigués, ainsi que sur des patients avec symptômes de reflux et avec un diagnostic formel (la plupart du temps via endoscopie des voies gastrointestinales supérieures). Ce dernier groupe peut encore être divisé en patients avec endoscopie normale (pathologie de reflux non-érosive ou NERD en anglais) et patients avec des lésions érosives (oesophagite érosive). Toutes ces nuances tombent sous le terme « RGO ».

Le chapitre « oesophagite » ne contient que les études qui se sont focalisées sur les patients avec reflux oesophagien érosif.

3.1.4 Population

Certaines études ont une phase de pré-inclusion de plusieurs semaines voire de plusieurs mois. Les patients qui ne répondent pas ou seulement partiellement à un IPP pourraient avoir été exclus avant randomisation. Les groupes de patients ont donc été sélectionnés de façon à inclure des patients avec une réponse maximale aux IPP. Cela peut diminuer l'applicabilité des résultats pour une population dans des conditions réelles.

Les comorbidités sérieuses et problèmes gastro-intestinaux préalables sont souvent une cause d'exclusion. Les patients dans les études sont en général en meilleure santé que les patients présentant les mêmes symptômes dans la population réelle.

Beaucoup de patients âgés prennent des IPP de façon chronique. Les personnes âgées sont généralement exclues des études sur la dyspepsie fonctionnelle et le RGO. La plupart des études incluent des patients âgés de 18 à 70 ans, avec un âge moyen de 45 à 50 ans. Par contre, les personnes âgées sont bien représentées dans les études sur la gastroprotection et dans les études de cohorte étudiant des critères de jugement de sécurité.

3.1.5 Comparaisons

Une des questions au jury porte sur l'existence de différences importantes entre IPP à dose équivalente. L'équivalence des doses n'est pas définissable d'emblée.

Les dosages recommandés dans les guides de pratiques, ceux employés dans les études comparant deux IPP, et le potentiel d'augmentation du pH gastrique (tel que défini par Kirchheiner 2009 (2)) ne se correspondent pas entièrement.

PPI	Relative potency (compared to omeprazole)	Standard dose
Pantoprazole	0.23	40 mg once daily
Lansoprazole	0.90	30 mg once daily
Omeprazole	1.00	20 mg once daily
Esomeprazole	1.60	20 mg once daily
Rabeprazole	1.82	20 mg once daily

Table 9: potentiels relatifs d'abaissement du pH gastrique de différents IPP, d'après Kirchheiner 2009 et les doses standards recommandées de différents IPP pour le RGO, d'après le GPC NICE 2014

Par exemple, l'esoméprazole a un potentiel d'augmentation du pH gastrique relatif de 1.6 comparé à l'oméprazole. On pourrait donc s'attendre que l'esoméprazole, à dose inférieure, soit aussi puissant que l'oméprazole. Cependant dans le guide de pratique NICE 2014 (3), une dose de 20 mg d'esoméprazole est considérée comme équivalente à une dose de 20 mg d'oméprazole. Dans certaines études, une dose de 40 mg/j d'esoméprazole est considérée comme équivalente à 20 mg d'oméprazole par jour, ce qui donne un avantage à l'esoméprazole dans cette étude.

3.1.6 Critères de jugement

Nombre de RCT ne rapportent qu'une valeur p, sans estimations ponctuelles ou intervalles de confiance, ce qui rend la pertinence clinique difficile à apprécier.

La dyspepsie et les symptômes de reflux sont des plaintes qui ne peuvent pas être mesurées objectivement. Il y a beaucoup de façons d'enregistrer et de rapporter la présence et la sévérité des

symptômes, et il n'est pas simple de les comparer. Il y a de multiples échelles de symptômes disponibles, mais de nouveau, la façon adéquate de les comparer n'est pas claire. Parfois des sous-échelles sont rapportées, mais on ne sait pas toujours si elles sont validées.

La manière dont les méta-analyses ont sommé les résultats des différents critères de jugement n'est pas spécifiée.

Beaucoup d'études n'ont pas rapporté les effets indésirables ou ne les ont pas rapportés de façon adéquate.

3.1.7 Problèmes avec le design des études

Presque toutes les études sont financées par l'industrie. Surtout dans les comparaisons de molécules entre elles ; cela peut entraîner un biais.

La durée des études est souvent relativement courte ; une durée de 4 à 8 semaines est assez courante. Ce n'est pas nécessairement une erreur de l'étude, car il est prévu que beaucoup d'interventions soient limitées dans le temps. Cependant beaucoup de patients en conditions réelles prennent des IPP pour des périodes bien plus longues. Il n'est pas clair si le bénéfice des IPP sur les symptômes persiste sur le long terme.

3.2 Remarques sur certains chapitres spécifiques

3.2.1 Guides de pratique clinique

Les GPC sur la dyspepsie et la dyspepsie fonctionnelle recommandent de tester la présence d'un H. pylori et, si la bactérie est présente, de passer par une thérapie d'éradication après les changements de style de vie. Le sujet de l'H. pylori ne fait pas partie des questions posées au jury, nous n'avons donc pas recherché d'études évaluant la place de l'éradication du H. pylori dans le cadre de la dyspepsie. Sa détection et éradication sont un pilier des GPC et de la pratique clinique de beaucoup de médecins, et son absence dans la présente revue peut donc constituer une limite. Pour plus d'informations sur le rôle du test H. pylori et de l'éradication dans la dyspepsie, veuillez vous référer aux GPC.

En cas de symptômes de dyspepsie résistants au traitement par IPP, le guide de pratique ACG/CAG DYSPEPSIA 2017 recommande entre autres d'essayer un traitement avec un antidépresseur tricyclique, ou si le traitement médicamenteux échoue, un traitement psychologique. Nous n'avons pas effectué de recherche sur la place des antidépresseurs tricycliques ou sur l'effet du traitement psychologique dans la dyspepsie (fonctionnelle).

3.2.2 Dyspepsie

La méta-analyse Cochrane de Pinto-Sanchez 2017 (4), qui comparait des IPP à un placebo, aux anti H₂ et aux prokinétiques n'incluait que des patients avec une dyspepsie fonctionnelle.

Les participants de la RCT de Van Marrewijk 2009(5), étude où un traitement d'intensité croissante (step-up) était comparé à un traitement avec réduction progressive (step-down), étaient principalement des patients qui s'étaient présentés en première ligne de soin avec une apparition

nouvelle de symptômes de dyspepsie. Aucun d'entre eux n'avait été formellement diagnostiqué par endoscopie.

Il s'agit donc de deux groupes de patients distincts, souci déjà mentionné ci-dessus.

Le Comité de Lecture a émis des réserves sur la surconsommation d'IPP, en particulier en cas de dyspepsie et de dyspepsie fonctionnelle. Le rôle des IPP devrait être mieux étudié dans la dyspepsie (fonctionnelle), au vu les larges effets placebo, ainsi que du manque de certitude que la dyspepsie est causée par une surproduction d'acide.

3.2.3 Reflux

Dans ce chapitre, une méta-analyse somme des groupes de patients mixtes. Certaines études incluent de patients avec des symptômes de reflux non investigués, certaines études des patients avec un RGO non-érosif, et d'autres des patients avec un RGO érosif.

3.2.4 Oesophagite

En cas d'oesophagite suite au RGO, il est important de faire la différence entre la thérapie nécessaire pour guérir l'oesophagite à proprement parler et la thérapie de maintenance (jusqu'à 12 mois dans les études).

3.2.5 Barrett

Nous n'avons pas trouvé de RCT comparant des IPP à un placebo pour l'oesophage de Barrett. Cela rend le rôle des IPP dans la prévention de la progression vers un cancer de l'oesophage difficile à évaluer.

3.2.6 Déprescription

Nous n'avons pas trouvé d'études sur le sevrage par paliers avant l'arrêt des IPP qui correspondaient à nos critères d'inclusion.

3.2.7 Gastroprotection

La méta-analyse qui analyse la gastroprotection des IPP en cas de traitement par AINS non-sélectifs y inclut l'aspirine.

Certaines des études incluses ont été menées chez des patients qui prennent une combinaison d'aspirine et de clopidogrel. Le risque de complication gastro-intestinale et l'effet protecteur de l'IPP peut être affecté par un des ou par les deux médicaments.

La plupart des RCT et toutes les études ou les patients recevaient des inhibiteurs COX2 spécifiques incluait des patients à haut risque de complications gastro-intestinales (par exemple des patients avec un antécédent d'ulcère peptique). Il n'est pas possible d'extrapoler les résultats de ces études chez toutes les personnes prenant des AINS, de l'aspirine ou du clopidogrel.

Comme beaucoup d'études incluait des patients en prévention secondaire cardiovasculaire médicamenteuse, l'âge moyen et la limite supérieure de l'âge des participants dans ces études sont plus élevés que dans celles sur la dyspepsie ou le RGO.

3.2.8 Effets indésirables

Une sélection des effets indésirables possibles a été effectuée dans cette revue. Il existe cependant une suspicion sur le rôle que les IPP pourraient jouer dans la survenue de certains autres effets

indésirables, comme les déficiences en micronutriments (fer, vitamine B12, avec anémie possible à la clé), péritonite bactérienne spontanée, rhabdomyolyse, etc (6). Il n'existe momentanément pas suffisamment de preuves pour beaucoup de ces effets indésirables.

Il est difficile de formuler des conclusions sur les effets indésirables sur base de RCT, car ce type d'études est en général conçu de façon à minimiser les effets indésirables.

De même, certains effets indésirables sont rares. Plus ils sont rares, plus les études doivent être longues et les groupes importants pour pouvoir identifier une différence entre un groupe actif et un groupe placebo.

Afin d'évaluer ces effets indésirables rares, nous avons inclus des études observationnelles (de cohorte). Une étude observationnelle ne peut pas prouver de lien de cause à effet, elle peut simplement établir un lien d'association entre le traitement et un critère de jugement spécifique. La qualité de l'évidence GRADE pour ces études est LOW (bas) par défaut, mais elle peut être améliorée ou au contraire diminuée d'après certains critères.

Les résultats des études observationnelles sont très sensibles aux biais cachés. Les résultats sont en général ajustés en fonction des facteurs de confusion, mais tous ne sont pas connus ou mesurés.

Les critères de Bradford-Hill (7) peuvent être employés pour évaluer la probabilité qu'une association est causale. L'information est cependant incomplète ou n'a pas été rapportée dans les études pour beaucoup de ces critères. De plus, la validité et la faisabilité de certains des critères de Hill sont sujettes à débat (8).

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Strength of association2. Consistency3. Specificity4. Temporality5. Biological gradient6. Plausibility7. Coherence8. Experiment9. Analogy |
|--|

Table 10: Critères Bradford-Hill pour la causalité

3.3 Certains problèmes méthodologiques expliqués

3.3.1 Statistiquement significatif versus cliniquement pertinent

Une étude peut montrer la non-infériorité ou la supériorité d'un certain médicament, comparé à un autre traitement. En général une estimation ponctuelle et un intervalle de confiance sont donnés.

L'intervalle de confiance permet d'estimer la précision ou l'imprécision de l'estimation et de la fourchette dans laquelle l'effet véritable se trouve probablement (9). Il est important de se rendre compte que le véritable effet peut se trouver n'importe où dans cet intervalle de confiance. Le score GRADE reflète à quel point nous sommes confiants que cette estimation reflète l'effet véritable et c'est de cette façon que les résultats sont rapportés dans ce document.

La pertinence clinique d'une différence donnée dans une étude (l'effet se traduira par un effet perceptible pour le patient) est une autre affaire. Certains auteurs ont tenté de proposer des seuils pour la pertinence clinique. L'estimation ponctuelle et l'intervalle de confiance (limite supérieure et inférieure) sont ensuite comparés à ce seuil. Pour les critères de jugements forts, une réduction de risque relative de 25% est en général proposée. Ce sera la tâche du jury de considérer les résultats des études quant à leur pertinence clinique.

3.3.2 Méta-analyses

Nous rapportons beaucoup de méta-analyses. Bien qu'une méta-analyse permette une estimation ponctuelle plus robuste qu'une RCT individuelle, il faut rester prudent quand on interprète les résultats. Les résultats d'études cliniquement hétérogènes sont souvent sommés. On somme parfois des RCT qui emploient différents critères diagnostiques (par ex. reflux confirmé par endoscopie vs reflux non-investigué), différentes définitions des critères de jugement (par ex. « amélioration des symptômes »), qui incluent des populations différentes, ainsi que des RCT de qualité méthodologique variée. Il est difficile de généraliser ces résultats sommés pour l'entièreté de la population.

4 Guides de pratique – Résumé et conclusions

4.1 Guides de pratique sélectionnés

La table ci-dessous liste les guides de pratiques sélectionnés et leurs abréviations utilisées dans ce rapport.

Abbréviation	Guideline
NICE GORD 2014(3)	NICE. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. NICE Clinical guideline. 2014
ACG/CAG Dyspepsia 2017(1)	Moayyedi, P. ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia. The American Journal of gastroenterology. 2017
GORD 2013(10)	Katz, P. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. The American Journal of Gastroenterology. 2013
ACG Barrett 2016(11)	Shaheen, N. ACG clinical guideline: diagnosis and management of Barrett's Esophagus. The American Journal of Gastroenterology. 2016
Australia Barrett 2015(12)	Whiteman, D. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2015
British society Barrett 2014(13)	Fitzgerald, R. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. BMJ. 2014
Deprescribing 2017(14)	Farrell, B. Deprescribing proton pump inhibitors. Canadian Family Physician. 2017
Long-term PPI 2017(15)	Freedberg, D. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 2017
NICE NSAID 2015(16)*	NICE. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. Key therapeutic topic. 2015
NICE rhumatoid arthritis 2009(17)*	NICE. Rheumatoid arthritis in adults: management. Clinical guideline. 2009
NICE ostéoarthrite 2014(18)*	NICE. Osteoarthritis: care and management. Clinical guideline. 2014

Table 11: Guides de pratique sélectionnés et leurs abréviations

* A la demande du comité d'organisation ces guides de pratique ont été utilisés uniquement pour leurs recommandations sur les IPP pour la protection gastrique dans le cadre de la prise d'AINS à long terme. Comme aucun de ces GPC n'a effectué de recherche systématique de la littérature et qu'aucune évidence ou raison n'est proposée pour ces recommandations, nous n'avons pas analysé leur méthodologie. Les recommandations qui proviennent de ces guides de pratique peuvent être considérées comme des avis d'experts.

4.2 Recommandations des GPC

4.3 Interventions pour la dyspepsie

Deux GPC formulent des recommandations pour le traitement de la dyspepsie (NICE GORD 2014 et ACG/CAG DYSPEPSIA 2017).

Les deux font une différence entre la dyspepsie non investiguée et la dyspepsie fonctionnelle.

Dyspepsie non investiguée:

NICE GORD 2014 recommande de conseiller le patient sur des changements de style de vie, notamment:

- Une alimentation saine
- Perdre du poids
- Arrêter de fumer
- éviter les facteurs déclencheurs
- élever la tête de lit
- prendre le repas principal de la journée longtemps avant de se coucher

Les deux recommandent l'approche "test et traitement" pour l'*Helicobacter pylori*.

Les deux recommandent un traitement empirique avec un IPP:

- ACG/CAG: si les tests *H. pylori* sont négatifs ou si l'éradication n'améliore pas les symptômes
- NICE recommande un traitement empirique d'IPP à pleine dose pendant 4 semaines, avec ou sans test pour détecter l'*Helicobacter*.

Si les symptômes sont récurrents, NICE GORD 2014 recommande de diminuer l'IPP à la dose effective la plus basse possible ou d'utiliser une stratégie à la demande

Si les symptômes sont résistants au traitement par IPP, les guides de pratique recommandent des stratégies divergentes:

- NICE GORD 2014 recommande de tenter un traitement par anti H₂.
- ACG/CAG DYSPEPSIA 2017 recommande d'essayer soit un antidépresseur tricyclique, soit un prokinétique, et si ces traitements échouent, de proposer un soutien psychologique

Dyspepsie fonctionnelle:

NICE GORD 2014 recommande de conseiller le patient sur des changements de style de vie, notamment:

- Une alimentation saine
- Perdre du poids
- Arrêter de fumer
- éviter les facteurs déclencheurs
- élever la tête de lit
- Prendre le repas principal de la journée longtemps avant de se coucher

Les deux GPC recommandent de tester la présence d'*Helicobacter pylori*, et de l'éradiquer si celui-ci est présent.

Si l'éradication de *H. pylori* n'a pas été fructueuse, ou s'il n'y avait pas d'*H. pylori* :

- NICE GORD 2014 recommande de proposer soit un IPP à faible dose, soit un anti H₂ pendant 4 semaines ;
- ACG/CAG recommande un traitement par IPP

Si les symptômes persistent ou réapparaissent :

- NICE GORD 2014 recommande un IPP ou un anti H₂ à la dose effective la plus basse possible ou une prise à la demande. NICE GORD 2014 suggère également qu'il peut être approprié de retourner à un auto-traitement à base d'antiacides ou d'alginates.

Si les symptômes ne s'améliorent pas avec une thérapie par IPP :

- ACG/CAG DYSPEPSIA 2017 recommande de proposer un antidépresseur tricyclique. Si cela n'améliore pas la situation, des prokinétiques peuvent être proposés. Si aucune thérapie médicale n'apporte de soulagement, une aide psychologique peut être proposée.

ACG/CAG DYSPEPSIA 2017 n'a pas mentionné de durée pour les traitements.

4.4 Interventions pour le RGO

Trois guides de pratiques formulent des recommandations pour le RGO et les symptômes de reflux (NICE GORD 2014, GORD 2013, Long-term PPI 2017).

Deux guides de pratiques recommandent des changements de style de vie (NICE GORD 2014 , GORD 2013)

Les deux recommandent de:

- Perdre du poids
- Élever la tête de lit
- Prendre le repas principal de la journée longtemps avant de se coucher

En plus de cela, NICE GORD 2014 recommande de:

- Manger sainement
- Arrêter de fumer
- Éviter les facteurs déclencheurs connus, alors que GORD 2013 recommande d'éviter habituellement les facteurs déclencheurs (généraux).

Un IPP est recommandé durant 4 à 8 semaines par un GPC (NICE GORD 2014), pendant 8 semaines par une autre (GORD 2013).

Si les symptômes reviennent après un traitement par IPP:

- Trois GPC (NICE GORD 2014, GORD 2013, Long-term PPI 2017) recommandent une thérapie de maintenance par IPP à la dose la plus faible possible, ou à la demande
- Un GPC (Long-term 2017) recommande de référer le patient afin d'exclure un problème fonctionnel avant d'envisager un traitement par IPP à vie.

Si la réponse aux IPP est partielle, un GPC (GORD 2013) recommande:

- De prendre des IPP deux fois par jour plutôt qu'une;
- De changer d'IPP;
- De changer vers ou d'ajouter un anti H₂.

S'il n'y a pas de réponse aux IPP;

- NICE recommande d'essayer un anti H₂;
- GORD 2013 recommande de référer le patient afin d'exclure d'autres causes.

Si les IPP sont effectifs mais mal ou non tolérés, ou si le patient ne désire pas prendre des IPP en continu:

- Une chirurgie antireflux est recommandée par deux GPC (NICE GORD 2014, GORD 2013)

4.5 Interventions pour l'œsophagite

Trois guides de pratique formulent des recommandations pour l'œsophagite (NICE GORD 2014, GORD 2013, Long-term PPI 2017).

Deux guides de pratiques recommandent des changements de style de vie (NICE GORD 2014, GORD 2013)

Les deux recommandent de:

- Perdre du poids
- Élever la tête de lit
- Prendre le repas principal de la journée longtemps avant de se coucher

En plus de cela, NICE GORD 2014 recommande de:

- Manger sainement
- Arrêter de fumer
- Éviter les facteurs déclencheurs connus, alors que GORD 2013 recommande d'éviter habituellement les facteurs déclencheurs (généraux).

Un IPP est recommandé pendant 8 semaines par deux GPC, afin de permettre la guérison (NICE GORD 2014, GORD 2013).

Si la réponse aux IPP est partielle, un GPC (GORD 2013) recommande:

- Prendre des IPP deux fois par jour plutôt qu'une;

S'il n'y a pas de réponse aux IPP :

- NICE recommande de soit continuer le même IPP à double dose, soit de passer à un autre IPP (dose standard ou double).
- Gord 2013 recommande de référer le patient afin d'exclure d'autres causes

Une thérapie de maintenance sur le long terme est recommandée par trois GPC (NICE GORD 2014 , GORD 2013, Long-term 2017).

4.6 Interventions pour l'œsophage de Barrett

Note : nous avons cherché des recommandations sur le rôle des IPP dans le traitement de l'œsophage de Barrett, et des informations sur la comparaison d'un IPP avec d'autres traitements.

Nous n'avons pas cherché de recommandations sur la surveillance ou le traitement spécialisé (par ex. traitement endoscopique, chirurgie). Pour plus d'information sur ces traitements, veuillez vous référer aux guides de pratique complets.

Quatre GPC mentionnent l'usage des IPP dans le traitement de l'œsophage de Barrett (Australia Barrett 2015, British Society Barrett 2014, Long-term PPI 2017, ACG BARRETT 2016).

Trois GPC recommandent un IPP pour le traitement symptomatique des symptômes de reflux (Australia Barrett 2015, British Society Barrett 2014, Long-term PPI 2017).

Deux GPC recommandent un IPP à long terme afin d'éviter la progression cancéreuse (ACG BARRETT 2016, Long-term PPI 2017).

Deux GPC mentionnent spécifiquement qu'il n'y a pas assez de preuves pour recommander l'usage d'un IPP comme chimioprévention (Australia Barrett 2015, British Society Barrett 2014).

4.7 Gastroprotection

Quatre GPC recommandent de prescrire un IPP aux personnes sous AINS, pendant la durée du traitement par AINS (Long-term PPI 2017, NICE Rheumatoid arthritis 2009, NICE Osteoarthritis 2014, NICE NSAID 2015).

Un GPC recommande un IPP pour les patients à haut risque de saignements ulcéreux suite aux AINS, mais ne spécifie pas comment déterminer si un patient a un risque élevé de saignements (Long-term PPI 2017).

Le GPC NICE recommande:

- De co-prescrire un IPP chez les patients avec une arthrite rhumatoïde ou une ostéoarthrite et prenant un AINS
- De considérer la prescription d'un IPP chez les patients qui prennent des AINS pour des douleurs lombaires

Nous n'avons pas trouvé de recommandations sur l'usage des IPP en cas de traitement par clopidogrel ou aspirine à faible dose.

4.8 Déprescrire les IPP

Trois GPC mentionnent la déprescription des IPP (NICE GORD 2014, Deprescribing 2017, Long-term PPI 2017)

Deux de ces GPC mentionnent que la déprescription est indiquée pour les patients souffrant de dyspepsie (NICE GORD 2014, Deprescribing 2017), de RGO léger à modéré (NICE GORD 2014, Deprescribing 2017) ou d'une œsophagite guérie (Deprescribing 2017).

Trois GPC recommandent de diminuer la dose d'IPP quand ils sont prescrits au long terme (NICE GORD 2014, Deprescribing 2017, Long-term PPI 2017).

Un GPC (NICE GORD 2014) recommande de diminuer progressivement :

- Employer la dose effective la plus basse;
- Ensuite passer à un emploi à la demande;
- Puis retourner à un auto-traitement par antiacides ou alginates.

Un GPC recommande de soit diminuer la dose, soit d'utiliser une stratégie "à la demande" (Deprescribing 2017).

Les anti H₂ sont suggérés comme une alternative aux IPP dans un GPC (Deprescribing 2017).

4.9 Recommandations concernant les effets indésirables

Deux GPC font des recommandations concernant les effets indésirables des IPP (GORD 2013 and Long term PPI 2017).

Un GPC recommande de changer d'IPP en cas d'effets indésirables (GORD 2013), l'autre GPC ne le recommande pas (Long-term PPI 2017).

Un GPC (GORD 2013) recommande d'employer les IPP avec prudence pour:

- Les personnes à risque d'infection au Clostridium Difficile
- Les patients souffrant d'ostéoporose et à risque accru de fracture de la hanche

Une GPC (GORD 2013) recommande de ne pas modifier le traitement par IPP chez :

- Les patients souffrant d'ostéoporose (sans risque accru de fracture de la hanche)

- Les personnes sous clopidogrel

Un GPC recommande d'éviter l'usage habituel de probiotiques, de calcium supplémentaire, de vitamine B12 ou de magnésium administrés afin d'éviter les risques des IPP à long terme (Long-term 2017)

Un GPC recommande d'éviter de mesurer habituellement la densité minérale osseuse, la créatinine sérique, le magnésium ou la B12 chez les personnes sous IPP à long terme (Long-term 2017)

5 Dyspepsie. Résumé et conclusions

5.1 IPP vs placebo

PPI vs placebo in dyspepsia			
Bibliography: Cochrane Pinto-Sanchez 2017(4), including Blum 2000(19), Bolling-Sternevald 2002(20), Catapani 2015(21), Farup 1999(22), Fletcher 2011(23), Gerson 2005(24), Hengels 1998(25), Iwakiri 2013(26), Majewski 2016(27), Peura 2004(28), Suzuki 2013(29), Talley 1998a(30), Talley 1998b(30), Talley 2007(31), Tominaga 2010(32), Tominaga 2010(32), Van Zanten 2006(33), Wong 2002(34)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Global symptoms of dyspepsia Using the most stringent definition of "not symptom-free"	6172 (18 studies) 2 weeks-6 months	PPI: 2811/ 4079 Placebo: 1552/2093 RR 0.88 (95%CI 0.82 to 0.94) SS in favour of PPI	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 (8 studies did not meet our inclusion criteria for duration or sample size; risk of incomplete outcome data in 6 studies) Consistency: -1 (inconsistency between studies) Directness: ok Imprecision: ok
Quality of Life	1177 (2 studies) 4 weeks 453 (1 study) 4 weeks	<u>Psychological General Well-being Index</u> MD 0.54 (95%CI -1.55 to 2.63) NS <u>36-Item Short Form</u> MD -1.11 (95%CI -5.32 to 3.10) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI includes both appreciable harm and benefit)
Adverse events	2693 (6 studies) 2 weeks-8 weeks	PPI: 264/1909 Placebo: 133/784 RR 0.99 (0.73 to 1.33) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (3 studies did not meet our inclusion criteria for duration or sample size; risk of incomplete outcome data in two studies) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Table 12

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché des RCT comparant un IPP à un placebo chez des patients diagnostiqués comme souffrant d'une dyspepsie fonctionnelle.

18 RCT ont été trouvées. La durée des RCT variait de 2 semaines à 6 mois.

Huit des études ne remplissaient pas nos critères d'inclusion (notamment en ce qui concerne la durée et la taille de l'échantillon). La mise en aveugle dans une RCT était peu claire. Dans six études il

y avait un risque incertain à élevé de non concordance dans les résultats rapportés. Ces problèmes peuvent entraîner un biais et limitent notre confiance dans ces résultats.

Le traitement par IPP a entraîné **moins de symptômes globaux de dyspepsie** que le traitement placebo.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **qualité de vie** entre le traitement par IPP et le placebo.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **effets indésirables** entre le traitement par IPP et le placebo.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

5.2 IPP vs changement de style de vie

Nous n'avons pas trouvé d'études comparant un traitement par IPP avec des interventions sur le style de vie qui remplissaient nos critères d'inclusion.

5.3 IPP vs antiacides

Nous n'avons pas trouvé d'études comparant un traitement par IPP avec des antiacides qui remplissaient nos critères d'inclusion.

5.4 IPP vs anti H2

PPI vs ANTI H2 in dyspepsia			
Bibliography: Cochrane Pinto-Sanchez 2017(4), including Blum 2000(19), Dillon 2004(35)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Global symptoms of dyspepsia Using the most stringent definition of "not symptom-free"	740 (2 studies) 2 weeks-8 weeks	PPI: 314/468 ANTI H2: 201/272 RR 0.88 (95%CI 0.74 to 1.04) NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -2 (one study very short duration, one study with very limited information and unclear to high risk of bias) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events	589	PPI: 57/395	⊕⊕⊕⊕ LOW

	(1 study) 2 weeks	ANTI H2: 29/194 RR 0.97 (95%CI 0.64 to 1.46) NS	Study quality: -1 (study did not meet our inclusion criteria for duration) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI includes both appreciable benefit and harm)
--	----------------------	---	---

Table 13

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché des RCT comparant des IPP aux ANTI H2 chez des patients diagnostiqués comme souffrant d'une dyspepsie fonctionnelle.

2 RCT ont été trouvées. La durée des RCT variait de 2 semaines à 8 semaines.

Une des études avait une durée très courte (2 semaines). Il n'y avait que très peu d'informations concernant l'autre étude, car il n'y avait que l'*abstract* de disponible. Ces problèmes peuvent entraîner un biais et limitent notre confiance en ces résultats.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **symptômes globaux de dyspepsie** entre les IPP et les ANTI H2.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes d'**effets indésirables** entre les IPP et les ANTI H2.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

5.5 IPP vs prokinétiques

PPI vs prokinetics in dyspepsia			
Bibliography: Cochrane Pinto-Sanchez 2017(4), including Hsu 2011(36), Jiang 2011(37), Jung 2016(38), Kamiya 2017(39), Li 2003(40)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Global symptoms of dyspepsia Using the most stringent definition of "not symptom-free"	1033 (5 studies) 2 weeks -4 weeks	PPI: 272/520 Prokinetics: 298/513 RR 0.89 (0.81 to 0.99) SS in favour of PPI	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -2 (3 very short studies, one open label) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Quality of Life	262 (1 study)	MD -0.50 (-4.42 to 3.42) NS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: ok Consistency: NA

Nepean Dyspepsia index MCID: 10 points	4 weeks		Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events	1033 (5 studies) 2 weeks -4 weeks	PPI: 64/520 Prokinetics: 58/513 RR 1.09 (0.79 to 1.49) NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -2 (3 very short studies, one open label) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI includes both appreciable benefit and harm)

Table 14

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché des RCT comparant un IPP à un prokinétique chez des patients diagnostiqués comme souffrant d'une dyspepsie fonctionnelle.

5 RCT ont été trouvées. La durée des RCT variait de 2 semaines à 4 semaines. Trois de ces études étaient de très courte durée (2 semaines). Une étude était en ouvert. Ces problèmes peuvent entraîner un biais et limitent notre confiance en ces résultats.

Le traitement par IPP a entraîné **moins de symptômes globaux de dyspepsie** que le traitement par prokinétiques.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **qualité de vie** entre le traitement par IPP et par prokinétiques.

GRADE: qualité de preuve ELEVEE

Nous avons une confiance élevée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes d'**effets indésirables** entre le traitement par IPP et par prokinétiques.

GRADE: qualité de preuve ELEVEE

Nous avons une confiance élevée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

5.6 Traitement IPP s'intensifiant (step-up) ou se réduisant (step-down)

Step up versus step-down in dyspepsia			
Bibliography: van Marrewijk 2009 DIAMOND(5)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Treatment success Defined as adequate symptom relief at 6 months, indicated by	645 (1 study) 6 months	Step-up : 238/332 Step-down : 219/313 OR 0.92 (95%CI 0.7 to 1.3) p=0.63	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (modified ITT) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

a "yes" or "no" answer.		NS	
Quality of Life (Worsened) (EuroQoL-5D)	545 (1 study) 6 months	Step-up : 36/325 Step-down : 41/220 p=0.53 NS	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -1 (large proportion of participants did not complete QoL questionnaire and were not analysed – large imbalance between groups) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
Adverse events	664 (1 study) 6 months	Step-up : 94/341 Step-down : 93/323 p=0.73 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)

Table 15

Dans cette RCT en double aveugle, un traitement step-up a été comparé à un traitement step-down chez 664 patients avec une dyspepsie nouvellement apparue (traitement step-up : d'abord un antiacide, ensuite un ANTI H2 si les symptômes étaient insuffisamment contrôlés, ensuite un IPP si l'ANTI H2 était insuffisant ; traitement step-down : d'abord un IPP, ensuite anti H₂, ensuite antiacide).

L'âge moyen était de 55 ans, 35% des patients testés positifs pour le H. pylori. Les patients n'ont pas subi de diagnostic endoscopique avant le début de l'étude. Le suivi était de 6 mois.

L'interprétation de ces résultats est quelque peu limitée, car seuls les patients qui avaient des données pour les critères de jugement à 6 mois ont été inclus dans l'analyse.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **réussite du traitement** entre l'approche s'intensifiant et l'approche se réduisant.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **qualité de vie** entre l'approche step-up et l'approche step-down.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes d'**effets indésirables** entre l'approche step-up et l'approche step-down.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

6 RGO. Résumé et conclusions

6.1 IPP vs placebo

PPI vs placebo in non-erosive reflux disease			
Bibliography: Zhang 2013(41), including Bytzer 2004(42), Fass 2009(43), Kahrilas 2005(44), Kinoshita 2011(45), Lind 1997(46), Lind 1999(47), Miner 2002(48), Richter 2000(49), Talley 2001(50), Talley 2002(51), Uemura 2008(52)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Rate of symptomatic relief	5416 (11 studies) 4 weeks- 6 months	PPI: 1546/3287 placebo: 573/2129 RR 1.90 (1.57 to 2.30) SS in favour of PPI	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (inadequate reporting of allocation concealment in 11 and unclear randomisation method in 10 studies) Consistency: -1 (high heterogeneity $I^2=84\%$) Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events	4150 (8 studies) 4 weeks- 6 months	PPI: 530/2494 placebo: 404/1656 RR 1.00 (0.90 to 1.12) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (inadequate reporting of allocation concealment in 8 and unclear randomisation method in 7 studies) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Table 16

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché des RCT comparant un IPP à un placebo chez des patients diagnostiqués comme souffrant d'une maladie de reflux non-érosive.

11 RCT ont été trouvées. La durée des RCT variait de 4 semaines à 6 mois.

Aucune de ces 11 RCT n'a mentionné le respect du secret d'attribution et 10 d'entre elles ne rapportaient pas clairement la méthode de randomisation. Ces problèmes peuvent entraîner un biais et limitent notre confiance en ces résultats.

Le traitement par IPP a entraîné **un plus haut taux de soulagement des symptômes** que le traitement placebo.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes d'**effets indésirables** entre le traitement par IPP et le placebo.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

6.2 IPP vs changement de style de vie

Nous n'avons pas trouvé d'études comparant un traitement par IPP avec des interventions sur le style de vie qui remplissaient nos critères d'inclusion.

6.3 IPP vs antiacides

Alginates versus PPI in non-erosive GORD			
Bibliography: Chiu 2013(53)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Percentage of patients achieving adequate heartburn or regurgitation relief* *defined as no more than 1 day of mild heartburn or regurgitation episodes in the last 7 days	195 (1 study) 4 weeks	Sodium alginate: 49/92 Omeprazole: 46/91 MD 2.7% (95%CI -11.9% to 17.4%) p=0.175 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (wide confidence interval)
Change from baseline of the Reflux Disease Questionnaire total score	195 (1 study) 4 weeks	Sodium alginate: -12.4 SD 8.4 Omeprazole: -11.4 SD 9.8 p= 0.487 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
Adverse events	195 (1 study) 4 weeks	Sodium alginate: 5.4% Omeprazole: 5.5% No severe adverse events reported NT	Not applicable

Table 17

Dans cette RCT en double aveugle, une suspension orale d'alginate sodique (3x/jour) a été comparée à l'oméprazole (20 mg 1x/j) chez 195 patients avec un RGO non-érosif.

L'âge moyen était de 47 ans, 20,5% des patients testés positifs pour le H. pylori. Les patients ont subi un diagnostic endoscopique avant le début de l'étude. La durée du suivi était de 4 semaines.

Il n'y avait pas de remarques méthodologiques importantes pour cette étude.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **pourcentage** de patients **soulagés adéquatement de leur pyrosis ou régurgitation** entre l'alginat sodique et l'oméprazole.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **modification par rapport à la valeur de base du Reflux Disease Questionnaire** entre l'alginat sodique et l'oméprazole.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

6.4 IPP vs anti H₂

PPI vs ANTI H2 in non-erosive reflux disease			
Bibliography: Zhang 2013(41), including Armstrong 2001(54), Fujiwara 2005(55), Juul-Hansen 2009(56), Kobeissy 2012(57), Nakamura 2010(58), Richter 2000(49), Talley 2002(59)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Rate of symptomatic relief	1678 (6 studies) 4 weeks - 6months	PPI: 350/834 ANTI H2: 219/844 RR 1.63 (1.42 to 1.87) SS in favour of PPI	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (2 RCTs too small; 3 with inadequate allocation concealment; 2 with unclear randomisation and blinding) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events	565 (3 studies) 4 weeks- 6 months	PPI: 120/287 ANTI H2: 126/278 RR 0.93 (0.87 to 1.11) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (1 RCT too small; 2 with inadequate allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Table 18

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT comparant un IPP à un anti H₂ chez des patients diagnostiqués comme souffrant d'une maladie de reflux non-érosive.

Sept RCT ont été trouvées. La durée des RCT variait de 4 semaines à 6 mois.

3 RCT ne remplissaient pas nos critères d'inclusion (notamment en ce qui concerne la taille de l'échantillon). Aucune de ces études n'a adéquatement mentionné le respect du secret d'attribution, et la plupart ne rapportaient pas clairement la méthode de randomisation. Ces problèmes peuvent entraîner un biais et limitent notre confiance en ces résultats.

Le traitement par IPP a entraîné un **plus haut taux de soulagement des symptômes** que le traitement par anti H₂.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes d'**effets indésirables** entre le traitement par IPP et par anti H₂.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

6.5 IPP vs prokinétiques

PPI vs prokinetic in reflux symptoms or in endoscopy-negative reflux disease			
Bibliography: Cochrane Sigterman 2013(60), including Galmiche 1997(61), Hatlebakk 1999(62)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Heartburn remission (empirical treatment)	747 (2 studies) 4 to 8 weeks	PPI: 151/446 (33.9%) Prokinetic: 179/301 (59.5%) RR 0.53 (0.32 to 0.87) SS in favour of PPI	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (insufficient information about allocation concealment, and unclear risk of selective reporting in 2 RCTs) Consistency: -1 (high heterogeneity I ² =87%) Directness: ok Imprecision: ok
Heartburn remission (endoscopy negative reflux disease)	302 (1 study) 4 weeks	PPI: 80/206 Prokinetic: 52/96 RR 0.72 (0.56 to 0.92) SS in favour of PPI	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (insufficient information about allocation concealment, unclear risk of selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Table 19

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT comparant un IPP à un prokinétique chez des patients avec des symptômes de reflux ou une maladie de reflux non-érosive (confirmée par endoscopie).

Les participants devaient provenir soit d'un groupe avec un traitement empirique (pas d'endoscopie lors de l'attribution) ou d'un groupe où l'endoscopie n'avait pas trouvé de reflux (pas de signe d'œsophagite érosive).

2 RCT ont été trouvées. La durée des RCT variait de 4 à 8 semaines.

Deux RCT ne rapportaient pas assez d'informations à propos du respect du secret d'attribution et avaient un risque non défini de non concordance dans les résultats rapportés.

Le traitement empirique par IPP a entraîné plus de **rémissions du pyrosis** comparés au traitement empirique avec un prokinétique chez de patients avec des symptômes de reflux.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Le traitement empirique par IPP a entraîné plus de **rémissions du pyrosis** comparés au traitement empirique avec un prokinétique chez de patients avec une maladie de reflux non-érosive confirmée par endoscopie.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

6.6 IPP vs chirurgie

6.6.1 Fundoplicature par laparoscopie vs IPP

Laparoscopic fundoplication surgery versus medical management for GORD			
Bibliography: Garg 2015(63), including Anvari 2011(64), Grant 2008(65), Lundell 2008(66), Mahon 2005(67).			
RCT Galmiche 2011(68)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Estimated remission rates(PO) (5 years) defined for surgery group as need for additional medical treatment; for PPI group as insufficient symptom control even after 2 dose escalations	554 (1 study) 5 years	surgery: 85% PPI: 92% p=0.048 SS in favour of PPI	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (>20% drop-out, open label) Consistency: ok Directness: -1 (3 month run-in; only responders to esomeprazole were randomized) Imprecision: ok
Health-related QoL (<1 year)	605 (3 studies) 1 to 3 years	SMD 0.14 (-0.02 to 0.30) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (>20% drop-out in 2 RCTs, open label) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Health-related QoL (1-5 years)	323 (2 studies) 1 to 3 years	SMD 0.03 (-0.19 to 0.24) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (>20% drop-out in 1 RCT, open label) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
GORD-specific QoL (< 1 year)	1160 (4 studies) 1 to 3 years	SMD 0.58 (0.46 to 0.70) SS in favour of surgery	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2(>20% drop-out in 2 RCTs, unclear allocation concealment/randomization in 2 RCTs, open label) Consistency: ok Directness: ok Imprecision:ok

GORD-specific QoL (1-5 years)	994 (3 studies) 1 to 3 years	SMD 0.28 (-0.27 to 0.84) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -2 (>20% drop-out in 1 RCT, unclear allocation concealment/randomization in 1 RCT, open label) Consistency: -1 (high heterogeneity: I ² =94%) Directness: ok Imprecision: ok
Serious adverse events	637 (2 studies) 3 years	Laparoscopic fundoplication: 60/331 Medical management: 38/306 RR 1.46 (1.01 to 2.11) SS in favour of medical management	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality: -2 (>20% drop-out in 1 RCT, unclear allocation concealment/randomization in 1 RCT, open label) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events	83 (1 study) 3 years	Laparoscopic fundoplication: 7/43 Medical management: 0/40 RR 13.98 (0.82 to 237.07) NS	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW Study quality: -2 (>20% drop-out in small study, open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (very large CI)

Table 20

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT comparant un traitement médicamenteux à une fundoplicature par laparoscopie chez des patients avec un RGO.

4 RCT ont été trouvées. La durée des RCT variait de 1 an à 3 ans.

Nous rapportons aussi, séparément, les résultats pour le critère de jugement principal après 5 ans de suivi de la RCT de Galmiche 2011 (68) (étude LOTUS). Une autre publication de cette étude qui rapportait les résultats après 3 ans a été incluse dans la revue systématique.

Toutes les RCT étaient en ouvert. Nous avons inclus ces études malgré le fait qu'elles étaient en ouvert, car une des interventions était une chirurgie et la mise en aveugle est fort compliquée dans ces situations. Cela dit, la possibilité de mettre en aveugle une étude avec un bras chirurgical existe (par exemple en prévoyant une opération). Nous avons donc diminué le score GRADE.

Trois RCT avaient un taux d'abandon de plus de 20% vers la fin de l'étude. Le respect du secret d'attribution et la randomisation n'était pas clairement rapportés dans 2 RCTs. Ces problèmes peuvent entraîner un biais et limitent notre confiance dans ces résultats.

Le traitement par IPP a entraîné un **plus haut taux de rémission** qu'une chirurgie antireflux par laparoscopie.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence** statistiquement significative en termes de **qualité de vie liée à la sante (<1 an après)** entre un IPP et une fundoplicature laparoscopique.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence** statistiquement significative en termes de **qualité de vie liée à la sante (1 à 5 ans après)** entre un IPP et une fundoplicature laparoscopique.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Le traitement par IPP a entraîné une **qualité de vie liée au RGO plus basse** qu'une chirurgie antireflux par laparoscopie.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence** statistiquement significative en termes de **qualité de vie liée au RGO (1 à 5 ans après)** entre un IPP et une fundoplicature laparoscopique.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Le traitement par IPP a entraîné **moins d'effets indésirables graves** qu'une chirurgie antireflux par laparoscopie.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes effets indésirables entre le traitement par IPP et une chirurgie antireflux par laparoscopie.

GRADE: qualité de preuve TRES FAIBLE

Nous avons une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

6.7 IPP vs procédures endoscopiques

6.7.1 Fundoplicature transorale sans incision vs IPP

Transoral incisionless fundoplication versus PPI in GORD			
Bibliography: Hunter 2015(Hunter, Kahrilas et al. 2015)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Elimination of troublesome regurgitation (RDQ)	129 (1 study) 6 months	TIF/placebo: 58/87 Sham/PPI: 19/42 p=0.023 SS in favour of transoral incisionless fundoplication	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (severely unbalanced drop-out) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Percent total time pH<4 intraoesophageal acid exposure	129 (1 study) 6 months	TIF/placebo: -2.9% Sham/PPI: +0.3% p=0.003 SS in favour of transoral incisionless fundoplication	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (severely unbalanced drop-out) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Significant adverse events	129 (1 study) 6 months	TIF/placebo: 7/87 (8%) Sham/PPI: 1/42 (2.4%) NT	Not applicable

Table 21

Dans cette RCT en double aveugle l'oméprazole 40mg/j (et une fausse chirurgie) a été comparé à une fundoplicature transorale sans incision (plus placebo) chez 129 patients avec un RGO et présentant des régurgitations gênantes malgré le traitement par IPP.

L'âge médian était de 52 à 55 ans. Les patients ont eu un diagnostic endoscopique du RGO avant le début de l'étude. Le pourcentage de patients testés positifs au H. pylori n'est pas connu. La durée du suivi était de 6 mois.

L'interprétation des résultats est limitée par les taux d'abandons fort différents entre les groupes. 11,5% du groupe recevant la fundoplicature transorale abandonna l'étude, comparé à 31% du groupe sous IPP.

La fundoplicature transorale sans incision a entraîné **plus d'éliminations des troubles de la régurgitation** que le traitement par IPP.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

La fundoplicature transorale sans incision a diminué le **temps** pendant lequel le **pH intra-oesophagien était <4** que le traitement par IPP.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

6.7.2 Procédure Stretta vs IPP

Nous n'avons pas trouvé d'études comparant un traitement par IPP avec la procédure Stretta qui remplissaient nos critères d'inclusion.

6.8 IPP en continu vs IPP à la demande

Continuous PPI vs on demand PPI in GORD			
Bibliography: Ip(69), including Szucs 2009(70), Sjosted 2005(71), Morgan 2007(72), Bour 2005(73), Pace 2005(74)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
% of patients without symptoms (heartburn and regurgitation)	1935 (1 study) 6 months	Esomeprazole 20 mg 1x/day: 86% Esomeprazole 20 mg on demand: 80% p<0.01 SS in favour of once daily PPI	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -2 (open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Overall symptomatic relapse	477 (1 study) 6 months	Esomeprazole 20 mg 1x/day: 5.0% Esomeprazole 20 mg on demand: 5.7% p=0.77 NS	⊕⊕⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (open label) Consistency: NA Directness: ok; reflux oesophagitis Imprecision: -1; unable to assess
% of heartburn-free days	268 (1 study) 6 months	Rabeprazole 20 mg 1x/day: 90.3% Rabeprazole 20 mg on demand: 64.6% p<0.0001 SS in favour of once daily PPI	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -2 (open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
% of patients with symptom relief	152 (1 study) 6 months	Rabeprazole 10 mg 1x/day: 86.4% Rabeprazole 10 mg on demand: 74.6% p=0.065 NS	⊕⊕⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1; unable to assess
QoLRAD Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QoLRAD) 25 items questionnaire of five dimensions with each item scored on a 7-grade Likert scale; lower values indicate more severe impact on daily functioning.	6017 (1 study) 6 months	Esomeprazole 20 mg 1x/day Esomeprazole 20 mg on demand p<0.0001 SS in favour of once daily PPI	⊕⊕⊕⊖ LOW Study quality: -2 (open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

QoL Patient assessment of upper gastrointestinal disorders – quality of life questionnaire (PAGIQOL): 30-item questionnaire about the quality of life. The range for total PAGIQOL is 0-5, with lower scores indicating better health.	268 (1 study) 6 months	Rabeprazole 20 mg 1x/day Rabeprazole 20 mg on demand p<0.05 SS in favour of once daily PPI	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (open label) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
% of patients in endoscopic remission	477 (1 study) 6 months	Esomeprazole 20 mg 1x/day: 81% Esomeprazole 20 mg on demand: 58% p<0.0001 SS in favour of once daily PPI	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: Consistency: NA Directness: reflux oesophagitis Imprecision: ok

Table 22

Cette revue systématique sans méta-analyse a cherché les RCT comparant l'efficacité de différentes stratégies de traitement des adultes avec RGO.

5 RCT comparant l'usage continu (quotidien) des IPP avec un usage à la demande ont été trouvées. Toutes ces RCT ont duré 6 mois.

Toutes étaient en ouvert et financées par l'industrie pharmaceutique. Ceci peut entraîner un biais et limite notre confiance en ces résultats.

Une étude incluait les patients avec une œsophagite par reflux confirmée par endoscopie. Les quatre autres études incluaient des patients avec RGO ou symptômes de RGO.

Le traitement par IPP en continu a entraîné **un taux plus élevé de patients sans symptômes** que le traitement par IPP à la demande.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **récurrence des symptômes** entre le traitement par IPP continu et à la demande.

GRADE: qualité de preuve très FAIBLE

Nous avons une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Le traitement par IPP en continu a entraîné **une proportion plus élevée de jours sans pyrosis** que le traitement par IPP à la demande.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **proportion de patients sans symptômes** entre le traitement par IPP continu et à la demande.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Le traitement par IPP en continu a entraîné **un plus haut score sur le questionnaire QoLRAD** que le traitement par IPP à la demande.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Le traitement par IPP a entraîné **une plus haute qualité de vie** que le traitement par IPP à la demande.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Le traitement par IPP en continu a entraîné **une plus grande proportion de patients en rémission endoscopique** que le traitement par IPP à la demande.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

6.9 IPP vs IPP

6.9.1 Pantoprazole vs esoméprazole

Pantoprazole vs esomeprazole in GORD			
Bibliography: Ip(69), including Goh 2007(75), Labenz 2009a(76), Labenz 2009b(77), Glatzel 2007(78), Bardhan 2007(79), Vcec 2006(80)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Mean sum score of GI symptoms Symptoms included heartburn, acid regurgitation, dysphagia, epigastric pain/discomfort, retrosternal tightness, burping/ belching,	1316 (1 study) 6 months	Pantoprazole 20 mg: 0.1 Esomeprazole 20 mg: 0.1 NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (unclear randomization and allocation concealment, industry sponsor) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

nausea/vomiting, fullness, lower abdominal pain, and flatulence. The intensity of symptoms was scored as none (0), mild (1), moderate (2), and severe (3) by investigators.			
Heartburn resolution	3151 (1 study) 4 weeks	Pantoprazole 40 mg: 66.9% Esomeprazole 40 mg: 72.5% OR 1.31 (1.12 to 1.54) p=0.0008 SS in favour of esomeprazole	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (unclear randomization and allocation concealment, industry sponsor) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Heartburn relapse	2766 (1 study) 4 weeks	Pantoprazole 20 mg: 17.4% Esomeprazole 20 mg: 9.8% More relapse in pantoprazole NT	Not applicable
Median 3-day mean ReQuest GI score ReQuest-GI comprises 4 dimensions of acid complaints, upper abdominal stomach complaints, lower abdominal/digestive complaints and nausea. Each dimension's score is a product of its intensity and frequency. The ReQuest-GI score is sum of the weighted scores of its four dimensions.	585 (1 study) 4 weeks	Pantoprazole 40 mg: 0.24 Esomeprazole 40 mg: 0.31 Pantoprazole non-inferior to esomeprazole	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 (industry sponsor) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Rate of symptom relief	582 (1 study) 12 weeks	Pantoprazole 40 mg: 79% Esomeprazole 40 mg: 77% TD 2% (-4.7 to 8.8) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (industry sponsor) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Heartburn-free days	180 (1 study) 8 weeks	Pantoprazole 40 mg: 69.8% Esomeprazole 40 mg: 70.2% NT "Similar"	Not applicable

Endoscopic healing	582 (1 study) 12 weeks	Pantoprazole 40 mg: 91% Esomeprazole 40 mg: 88% TD 2% (-1.75, 8.27) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (industry sponsor) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Endoscopic healing	180 (1 study) 8 weeks	Pantoprazole 40 mg: 91.1% Esomeprazole 40 mg: 92.2% NT "Similar"	Not applicable

Table 23

Cette revue systématique sans méta-analyse a cherché les RCT comparant l'efficacité de différentes stratégies de traitement des adultes avec RGO.

6 RCT qui comparaient le pantoprazole à l'esoméprazole ont été trouvées. La durée des RCT variait de 4 semaines à 6 mois.

Toutes les RCT incluaient des patients avec une œsophagite par reflux confirmée par endoscopie, grade LA de A à D.

Dans 5 RCT, l'esoméprazole à 40 mg 1x/jour était comparé au pantoprazole 40 mg 1x/j. Dans une RCT, l'esoméprazole était dosé à 20 mg 1x/j et comparé au pantoprazole 20 mg 1x/j.

5 RCT étaient financées par l'industrie. Le respect du secret d'attribution et la randomisation étaient peu clairs dans 4 RCT. Ces problèmes peuvent entraîner un biais et limitent notre confiance en ces résultats.

Il n'y avait **pas de différence** statistiquement significative en termes de **moyenne des scores totaux de symptômes GI** entre esoméprazole et pantoprazole.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Le traitement par esoméprazole a entraîné **plus de résolution du pyrosis** que le pantoprazole.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Le pantoprazole était **non-inférieur** à l'oméprazole sur le **score ReQuest GI médian à 3 jours**

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **taux de disparition des symptômes** entre l'esoméprazole et le pantoprazole

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **guérison endoscopique** entre l'esoméprazole et le pantoprazole

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

6.9.2 Rabéprazole vs esoméprazole

Rabéprazole vs esoméprazole in GORD			
Bibliography: Ip(69), including Eggleston 2009(81), Fock 2005(82)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Complete resolution of heartburn	1392 (1 study) 4 weeks	Rabéprazole: 58.4% Esomeprazole: 20 mg 60.6% Esomeprazole 40 mg: 64.4% p=0.184 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (unclear alloc concealment, sponsored by industry) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
Complete resolution of regurgitation	1392 (1 study) 4 weeks	Rabéprazole: 60.6% Esomeprazole: 20 mg 60.1% Esomeprazole 40 mg: 60.3% p=0.363 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (unclear alloc concealment, sponsored by industry) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
Time to first 24-hour heartburn and regurgitation-free interval	134 (1 study) 4 weeks	Rabéprazole 10 mg Esomeprazole 20 mg NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (unclear alloc concealment, sponsored by industry) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
Resolution of heartburn	134 (1 study) 4 weeks	Rabéprazole: 8.5 days Esomeprazole: 9 days p=0.265 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (unclear alloc concealment, sponsored by industry) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
Resolution of acid regurgitation	134 (1 study) 4 weeks	Rabéprazole: 6 days Esomeprazole: 7.5 days p=0.405 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (unclear alloc concealment, sponsored by industry) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
QoL (SF-36) SF-36 contains 8	1392 (1 study) 4 weeks	Rabéprazole 20 mg Esomeprazole 20 mg Esomeprazole 40 mg	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (unclear alloc concealment, sponsored by industry)

scales and 2 summary scores with a range of scores from 0 -100; higher scores indicate better functioning and well-being.	NS	Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
---	----	---

Table 24

Cette revue systématique sans méta-analyse a cherché les RCT comparant l'efficacité de différentes stratégies de traitement des adultes avec RGO.

2 RCT ont été trouvées qui comparaient le rabéprazole à l'esoméprazole. La durée de ces RCT était de 4 semaines.

Une RCT était effectuée chez des patients qui se présentait chez leur médecin avec des symptômes de RGO, l'autre incluait des patients avec une maladie de reflux non-érosive, confirmée par endoscopie (classification LA degré 0).

Les deux RCTs comparaient 20 mg de rabéprazole 1x/j avec 20 mg d'esoméprazole 1x/j.

Les deux RCTs étaient financées par l'industrie pharmaceutique, et étaient peu claires concernant le respect du secret d'attribution. Ceci peut entraîner un biais et limite notre confiance en ces résultats.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **résolution complète du pyrosis** entre le rabéprazole et l'esoméprazole.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **résolution complète de la régurgitation** entre le rabéprazole et l'esoméprazole.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **temps écoulé jusqu'aux premières 24 heures sans pyrosis ou régurgitation** entre le rabéprazole et l'esoméprazole.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **résolution du pyrosis** entre le rabéprazole et l'esoméprazole.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **résolution de la régurgitation d'acide** entre le rabéprazole et l'esoméprazole.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **qualité de vie** entre le rabéprazole et l'esoméprazole.

GRADE: *qualité de preuve FAIBLE*

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

6.9.3 Lansoprazole vs esoméprazole

Lansoprazole vs esomeprazole in GORD			
Bibliography: Ip(69), including Fass 2006(83)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
% of heartburn-free days	328 (1 study) 8 weeks	Lansoprazole: 57.5% Esomeprazole: 54.4% LS MD -3.1 (-9.02 to 2.87) esomeprazole is non-inferior to lansoprazole	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (industry-sponsored) Consistency: NA Directness: -1 (persistent symptoms on lansoprazole) Imprecision: ok
% of epigastric pain free days	328 (1 study) 8 weeks	Lansoprazole: 66.9% Esomeprazole: 65% LS MD -1.9 (-7.27 to 3.41) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (industry-sponsored) Consistency: NA Directness: -1 (persistent symptoms on lansoprazole) Imprecision: ok
% of acid regurgitation-free days	328 (1 study) 8 weeks	Lansoprazole: 65.3 % Esomeprazole: 60.3% LS MD -5 (-10.41 to 10.40) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (industry-sponsored) Consistency: NA Directness: -1 (persistent symptoms on lansoprazole) Imprecision: -1 (wide confidence interval)

Table 25

Cette revue systématique sans méta-analyse a cherché les RCT comparant l'efficacité de différentes stratégies de traitement des adultes avec RGO.

Une RCT a été trouvée qui comparait le lansoprazole à l'esoméprazole. La durée de cette RCT était de 8 semaines.

Cette RCT a été effectuée chez des patients avec des symptômes de pyrosis persistants malgré 30 mg de lansoprazole 1x/j.

L'étude comparait 30mg de lansoprazole 2X/jour avec l'esoméprazole 40 mg 1x/jour.

Elle était financée par l'industrie. Ceci peut entraîner un biais et limite notre confiance en ces résultats.

L'esoméprazole était **non-inférieur** au lansoprazole en termes de **pourcentage de jours sans pyrosis**.

GRADE: qualité de preuve TRES FAIBLE

Nous avons une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **pourcentage de jours sans douleurs épigastriques** entre le lansoprazole et l'esoméprazole.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **pourcentage de jours sans régurgitations** entre l'esoméprazole et le lansoprazole.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

6.9.4 Esoméprazole vs oméprazole

Omeprazole vs esomeprazole in GORD			
Bibliography: Teng 2015(84), including Armstrong 2004(85)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Resolution of heartburn *defined as no days with heartburn episodes during the last 7 days before day 28	2645 (3 studies) 4 weeks	<u>Study A</u> Esomeprazole 40mg: 56.7 % Esomeprazole 20mg: 60.5 % Omeprazole 20mg: 58.1 %	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (unclear allocation concealment and randomization, industry-sponsored) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
		NS	
		<u>Study B</u> Esomeprazole 40mg: 70.3 % Omeprazole: 20mg: 67.9 %	
		<u>Study C</u> Esomeprazole 20mg: 61.9 % Omeprazole 20mg: 59.6 %	
		NS	

Table 26

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT comparant l'esoméprazole à l'oméprazole chez des patients adultes diagnostiqués comme souffrant d'un RGO.

Une publication a été trouvée, elle rapporte 3 RCTs avec un design identique. La durée de ces RCT était de 4 semaines.

Ces RCT ont inclus des patients avec une maladie de reflux non-érosive, confirmée par endoscopie. Dans une étude, une dose de 20 mg d'esoméprazole 1x/jour était comparée à une dose de 20 mg d'oméprazole 1x/j ; une autre comparait 40 mg d'esoméprazole 1x/j avec 20 mg d'oméprazole 1x/jour ; une autre 20 mg et 40 mg d'esoméprazole 1x/j avec 20 mg d'oméprazole 1x/j.

Ces RCT ne rapportaient pas clairement le respect du secret d'attribution ni la méthode de randomisation. De plus, elles étaient financées par l'industrie. Ces problèmes peuvent entraîner un biais et limitent notre confiance en ces résultats.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **termes de résolution du pyrosis** entre l'esoméprazole et l'oméprazole.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

7 Oesophagite par reflux. Résumé et conclusions

7.1 IPP vs placebo

7.1.1 Pantoprazole vs placebo

Pantoprazole vs placebo in severe reflux oesophagitis			
Bibliography: NICE 2014(3), including Richter 2000(86)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Endoscopy-confirmed healing	153 (1 study) 8 weeks	Pantoprazole 20 mg: 45/65 (69%) Pantoprazole 40 mg: 51/60 (85.7%) Placebo: 2/28 (5.9%) pantoprazole 20 mg or 40 mg vs placebo p<0.001 SS in favour of pantoprazole	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (unclear allocation concealment, randomization, industry-sponsored) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Table 27

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT comparant un IPP à un placebo chez des patients avec un reflux érosif sévère confirmé par endoscopie (classification de Los Angeles grade C ou D ; classification Savary-Miller grade 3 ou 4).

1 RCT a été trouvée qui comparait le pantoprazole à un placebo pour la guérison de l'œsophagite sévère. L'étude avait un suivi de 8 semaines.

Le pantoprazole 20 ou 40 mg 1x/j était comparé avec un placebo.

Cette RCT ne rapportait pas clairement le respect du secret d'attribution ni la méthode de randomisation. De plus, elle était financée par l'industrie. Ces problèmes peuvent entraîner un biais et limitent notre confiance en ces résultats.

Le traitement par pantoprazole a entraîné **plus de guérisons confirmées par endoscopie** que le placebo.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

7.1.2 Lansoprazole vs placebo

Lansoprazole vs placebo in severe reflux oesophagitis
Bibliography: NICE 2014(3), including Robinson 1996(87)

Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Patients remaining in remission after 12 months' treatment	98 (1 study) 12 months	<u>patients with grade 3 erosive oesophagitis:</u> Lansoprazole: 43/55 (78.8%) Placebo: 8/31 (26.5%) NT <u>patients with grade 4 erosive oesophagitis:</u> Lansoprazole: 9/12 (76.5%) placebo: 0 NT	Not applicable

Table 28

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT comparant un IPP à un placebo chez des patients avec un reflux érosif sévère confirmé par endoscopie (classification de Los Angeles grade C ou D ; classification Savary-Miller grade 3 ou 4).

1 RCT a été trouvée qui comparait le lansoprazole à un placebo dans la guérison de l'œsophagite sévère. L'étude avait un suivi de 12 mois.

Le lansoprazole 15 ou 30 mg 1x/j était comparé avec un placebo.

Cette revue systématique n'évaluait que des patients avec des œsophagites érosives de grade C ou D, avec comme conséquence un taille d'échantillon très réduite pour la méta-analyse.

Il y avait une proportion plus élevée de patients toujours en rémission après 12 mois de traitement par lansoprazole chez les patients avec œsophagite érosive de grade 3 ou 4, mais il n'y a pas eu de tests statistiques.

Pour cette raison, il n'y a pas d'évaluation GRADE.

7.2 IPP vs changement de style de vie

Nous n'avons pas trouvé d'études comparant un traitement par IPP avec des interventions sur le style de vie qui remplissaient nos critères d'inclusion.

7.3 IPP vs antiacides

Nous n'avons pas trouvé d'études comparant un traitement par IPP avec des antiacides qui remplissaient nos critères d'inclusion.

7.4 IPP vs anti H₂

7.4.1 Lansoprazole vs ranitidine

Lansoprazole vs ANTI H₂ in severe reflux oesophagitis			
Bibliography: NICE 2014(3); including Jansen 1999(88), Robinson 1995(89)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Endoscopy confirmed healing rates	161 (2 studies) 8 weeks	<u>Jansen 1999</u> lansoprazole: 10/11 (91%) ranitidine: 7/16 (44%) NT <u>Robinson 1995</u> lansoprazole: 48/63 (76.8%) ranitidine: 46/71 (64.2%) NT	Not applicable

Table 29

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT comparant un IPP à un placebo chez des patients avec un reflux érosif sévère confirmé par endoscopie (classification de Los Angeles grade C ou D ; classification Savary-Miller grade 3 ou 4).

2 RCT ont été trouvées qui comparaient le lansoprazole à la ranitidine dans la guérison de l'œsophagite sévère. La durée des RCT était de 8 semaines.

Une étude comparait 30mg de lansoprazole 1X/jour avec la ranitidine 150 mg 2x/jour, l'autre avec la ranitidine 300 mg 2x/j.

Cette revue systématique n'évaluait que des patients avec des œsophagites érosives de grade C ou D, avec comme conséquence un taille d'échantillon très réduite pour la méta-analyse.

Il y avait une proportion plus élevée de patients en rémission confirmée par endoscopie avec le lansoprazole qu'avec la ranitidine chez les patients avec œsophagite érosive de grade 3 ou 4, mais il n'y a pas eu de tests statistiques.

Pour cette raison, il n'y a pas d'évaluation GRADE.

7.4.2 Pantoprazole vs ranitidine

Pantoprazole vs ANTI H₂ in severe reflux oesophagitis			
Bibliography: NICE 2014(3), including Koop 1995(90), Meneghelli 2002(91), Metz 2003(92), Richter 2004(93)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)

Endoscopy-confirmed healing rates	92 (2 studies) 8 weeks	<u>Koop 1995</u> pantoprazole: 17/30 (56%) ranitidine: 9/14 (63%)	Not applicable
after 4 weeks' treatment		<u>Meneghelli 2002</u> pantoprazole: 20/24 (82%) ranitidine: 10/24 (43%)	
% of patients remaining in remission	83 (1 study) 12 months	Pantoprazole 20 mg: 15/23 (64.3%) Pantoprazole 40 mg: 16/26 (62.1%) ranitidine: 3/34 (9.3%)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (very small sample size, unclear allocation concealment, unclear randomization, industry-sponsored) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
after 12 months' treatment		pantoprazole (20 or 40 mg) versus ranitidine: p<0.001 SS in favour of pantoprazole	
Endoscopy-confirmed maintenance of healing (no relapse of erosive oesophagitis)	76 (1 study) 12 months	Pantoprazole 20 mg: 17/31 (53.6%) Pantoprazole 40 mg: 14/19 (71.1%) ranitidine: 5/26 (19.6%)	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (very small sample size, industry-sponsored) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
within 12 months of start of maintenance therapy		pantoprazole 20 mg versus ranitidine: p<0.05 SS in favour of pantoprazole 20 mg pantoprazole 40 mg versus ranitidine: p<0.01 SS in favour of pantoprazole 40 mg	

Table 30

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT comparant un IPP à un anti H₂ chez des patients avec un reflux érosif sévère confirmé par endoscopie (classification de Los Angeles grade C ou D ; classification Savary-Miller grade 3 ou 4).

4 RCT ont été trouvées qui comparaient le pantoprazole à la ranitidine. La durée des RCT variait de 8 semaines à 12 mois.

Deux RCT comparaient le pantoprazole 40 mg 1x/j avec la ranitidine 150 mg 2x/j dans la guérison de l'œsophagite par reflux. Les deux autres évaluaient la thérapie de maintenance pour l'œsophagite par reflux, et comparaient le pantoprazole 20 ou 40 mg 1x/j à la ranitidine 150 mg 2x/j.

Cette revue systématique n'évaluait que des patients avec des œsophagites érosives de grade 3 ou 4, avec comme conséquence un taille d'échantillon très réduite pour la méta-analyse. De plus, une RCT

ne rapportait pas clairement le respect du secret d'attribution ni la méthode de randomisation, et toutes étaient financées par l'industrie. Ces problèmes peuvent entraîner un biais et limitent notre confiance en ces résultats.

Le traitement par pantoprazole a entraîné une **plus haute proportion des patients maintenus en rémission** que la ranitidine.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Le traitement par pantoprazole a entraîné un **plus grand maintien de la guérison** comparé à la ranitidine.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

7.5 IPP vs IPP

7.5.1 Esoméprazole vs lansoprazole

Esomeprazole vs lansoprazole in severe reflux oesophagitis			
Bibliography: NICE 2014(3), including Fennerty 2005(94), Castell 2002(95), DeVault 2006(96), Lauritsen 2003(97)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Endoscopy-confirmed healing	6240 (2 studies) 8 weeks	<u>After 8 weeks</u> <u>Fennerty 2005</u> Esomeprazole : 77.5% Lansoprazole: 73.3% P=0.099 NS <u>Castell 2002</u> Esomeprazole : 552/640 (86%) Lansoprazole: 477/646 (74%) NT	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: ok Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
% of patients remaining in remission After 6 months treatment	468 (2 studies) 6 months	<u>DeVault 2006</u> Esomeprazole : 96/121 (79.3%) Lansoprazole: 91/131 (69.5%) P not reported NT	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (1 RCT with unbalanced and large drop-out, both industry-sponsored) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)

Lauritsen 2003

Esomeprazole : 87/114 (76%)

Lansoprazole: 60/102 (59%)

P<0.01

SS in favour of esomeprazole

Table 31

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT évaluant l'efficacité clinique des IPP chez des adultes avec un reflux érosif sévère confirmé par endoscopie (classification de Los Angeles grade C ou D ; classification Savary-Miller grade 3 ou 4).

4 RCT ont été trouvées qui comparaient l'esoméprazole au lansoprazole. La durée des RCT variait de 8 semaines à 6 mois.

Deux RCT comparaient l'esoméprazole 40 mg 1x/j avec le lansoprazole 30 mg 1x/j dans la guérison de l'œsophagite par reflux. Les deux autres évaluaient la thérapie de maintenance pour l'œsophagite par reflux, et comparaient l'esoméprazole 20 mg 1x/j au lansoprazole 15 mg 1x/j.

Une RCT avait un taux d'abandon de 18%, qui était en outre inégalement réparti (plus d'abandons dans le groupe lansoprazole). Les 4 RCT étaient financées par l'industrie et par la même firme. Ceci peut entraîner un biais et limite notre confiance en ces résultats.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **guérison confirmée per endoscopie** entre l'esoméprazole et le lansoprazole.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Le traitement par esoméprazole a entraîné **une plus haute proportion de patients maintenus en rémission** que le traitement par lansoprazole.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

7.5.2 Rabéprazole vs esoméprazole

Rabéprazole vs esoméprazole in severe reflux oesophagitis			
Bibliography: NICE 2014(3), including Laine 2011(98)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Endoscopy-confirmed healing	2120 (2 studies) 8 weeks	<p><u>After 8 weeks</u></p> <p><u>Laine 2001a</u></p> <p>Rabéprazole: 80.0% Esomeprazole: 75.0%</p> <p>95% CI for the difference between treatment groups: 0 to 10.0% Rabéprazole is non-inferior to esomeprazole</p> <p><u>Laine 2001b</u></p> <p>Rabéprazole: 77.5% Esomeprazole: 78.4%</p> <p>95% CI for the difference between treatment groups: -5.9 to 4.0% Rabéprazole is non-inferior to esomeprazole</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ HIGH</p> <p>Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>

Table 32

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT évaluant l'efficacité clinique des IPP chez des adultes avec un reflux érosif sévère confirmé par endoscopie (classification de Los Angeles grade C ou D ; classification Savary-Miller grade 3 ou 4).

2 RCT qui comparaient l'esoméprazole au rabéprazole ont été trouvées (design des deux études identiques, rapportées dans une seule publication). La durée des RCT était de 8 semaines.

Les deux RCTs comparaient l'esoméprazole 40 mg 1x/j avec le rabéprazole (à diffusion prolongée) 50 mg 1x/j .

Le traitement par rabéprazole était **non-inférieur** au traitement par esoméprazole pour la **guérison confirmée par endoscopie**.

GRADE: qualité de preuve ELEVÉE

Nous avons une confiance élevée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

7.5.3 Oméprazole vs pantoprazole

Omeprazole vs pantoprazole in severe reflux oesophagitis			
Bibliography: NICE 2014(3), including Mossner 1995(99)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Proportion of patients with endoscopy-confirmed healing At 4 weeks	58 (1 study) 4 weeks	Pantoprazole: 21/36 (59%) Omeprazole: 12/22 (53%) P>0.05 NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (very small sample size, unclear allocation concealment) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)

Table 33

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT évaluant l'efficacité clinique des IPP chez des adultes avec un reflux érosif sévère confirmé par endoscopie (classification de Los Angeles grade C ou D ; classification Savary-Miller grade 3 ou 4).

1 RCT a été trouvée qui comparait l'oméprazole au pantoprazole. La durée de l'étude était de 4 semaines.

Le pantoprazole 40 mg 1x/j était comparé à l'oméprazole 20 mg 1X/j.

Cette revue systématique n'évaluait que des patients avec des œsophagites érosives de grade 3 ou 4, avec comme conséquence un taille d'échantillon très réduite pour la méta-analyse.

De plus, le respect du secret d'attribution n'était pas clair. Ceci peut entraîner un biais et limite notre confiance en ces résultats.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **proportion de patients avec guérison confirmée par endoscopie** entre l'oméprazole et le pantoprazole.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

7.5.4 Pantoprazole vs esoméprazole

Pantoprazole vs esomeprazole in reflux oesophagitis			
Bibliography: NICE 2014(3), including Gillissen 2004(100)			
and Moraes-Filho 2014 (101)			
Outcomes	N° of participants	Results	Quality of the evidence

	(studies) Follow up		(GRADE)
Proportion of patients with endoscopy-confirmed healing at 4 weeks	593 (1 study) 8 weeks	<u>at 4 weeks</u> pantoprazole: 208/284 (73.2%) esomeprazole: 211/279 (75.6%) NS non-inferior	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (industry-sponsored) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
Proportion of patients with endoscopy-confirmed healing at 8 weeks	593 (1 study) 8 weeks	<u>at 8 weeks</u> pantoprazole: 246/284 (86.6%) esomeprazole: 253/279 (90.7%) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (industry-sponsored) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)
Proportion of patients with endoscopy-confirmed healing at 10 weeks	37 (1 study) 10 weeks	<u>at 10 weeks</u> Pantoprazole: 12/18 (67%) Esomeprazole: 9/19 (45%) NT	not applicable
% patients in complete remission* at 4 weeks *defined as endoscopic healing AND symptom relief	593 (1 study) 8 weeks	<u>at 4 weeks</u> pantoprazole: 170/278 (61.2%) esomeprazole: 165/270 (61.1%) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (industry-sponsored) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: 1 (unable to assess)
% patients in complete remission* at 8 weeks *defined as endoscopic healing AND symptom relief	593 (1 study) 8 weeks	<u>at 8 weeks</u> pantoprazole: 224/276 (81.2%) esomeprazole: 210/267 (78.7%) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (industry-sponsored) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: 1 (unable to assess)
Symptom relief* at 4 weeks *defined as ReQuest-GI score <1.73 on the last 3 days	593 (1 study) 8 weeks	<u>at 4 weeks</u> pantoprazole: 230/273 (84.2%) esomeprazole: 211/263 (80.2%) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (industry-sponsored) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: 1 (unable to assess)

Symptom relief* at 8 weeks *defined as ReQuest-GI score <1.73 on the last 3 days	593 (1 study) 8 weeks	at 8 weeks pantoprazole: 252/275 (91.6%) esomeprazole: 227/264 (86.0%) SS p=0.0370	⊕⊕⊖⊖ MODERATE Study quality: -1 (industry-sponsored) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events	593 (1 study) 8 weeks	pantoprazole: 95/290 (32.8%) esomeprazole: 104/288 (36.1%) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (industry-sponsored) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unable to assess)

Table 34

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT évaluant l'efficacité clinique des IPP chez des adultes avec un reflux érosif sévère confirmé par endoscopie (classification de Los Angeles grade C ou D ; classification Savary-Miller grade 3 ou 4).

1 RCT a été trouvée qui comparait l'esoméprazole au pantoprazole. La durée de l'étude était de 10 semaines.

Le pantoprazole 40 mg 1x/j était comparé à l'esoméprazole 40 mg 1X/j.

Cette revue systématique n'évaluait que des patients avec des œsophagites érosives de grade 3 ou 4, avec comme conséquence un taille d'échantillon très réduite pour la méta-analyse.

De plus, les taux d'abandons n'étaient pas semblables entre les deux groupes et l'étude était financée par l'industrie. Ceci peut entraîner un biais et limite notre confiance en ces résultats.

Le traitement par pantoprazole a entraîné une **plus grande proportion de patients avec guérison confirmée par endoscopie** après 10 semaines, chez des patients avec œsophagite par reflux de stade 3 ou 4, mais il n'y a pas eu de tests statistiques.

Pour cette raison, il n'y a pas non plus d'évaluation GRADE.

Nous avons trouvé une RCT supplémentaire, publiée après la date de fin de la recherche de la revue systématique.

Dans cette RCT en double aveugle, le pantoprazole 40 mg 1x/j a été comparé à l'esoméprazole 40 mg 1x/j chez 593 patients avec une œsophagite érosive, confirmée par endoscopie (Degré LA de A à D). L'âge moyen était 43 ans. La durée du suivi était de 4 semaines pour tous les patients, avec 4 semaines supplémentaires pour les patients qui ne répondaient pas à la thérapie.

L'interprétation de ces résultats est limitée par l'absence de mention d'intervalles de confiance pour les résultats de critères de jugements, et le fait que l'étude était financée par l'industrie.

À 4 semaines, le pantoprazole était **non-inférieur** à l'esoméprazole pour la **proportion de patients avec guérison confirmée par endoscopie**.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

À 8 semaines, il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **proportion de patients avec guérison confirmée par endoscopie** entre le pantoprazole et l'esoméprazole.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

À 4 semaines, il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **proportion de patients en rémission complète** entre le pantoprazole et l'esoméprazole.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

À 8 semaines Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **proportion de patients en rémission complète** entre le pantoprazole et l'esoméprazole.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

À 4 semaines , il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **soulagement des symptômes** entre le pantoprazole et l'esoméprazole.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

À 8 semaines, le traitement par pantoprazole a entraîné **plus de soulagement des symptômes** que l'esoméprazole.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes d'**effets indésirables** entre le traitement par pantoprazole et celui par esoméprazole.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

7.5.5 Esoméprazole vs oméprazole

Esomeprazole versus omeprazole in reflux oesophagitis			
Bibliography: Teng 2015(84), including Chen 2005(102), Kahrilas 2000(103), Lightdale 2006(104), Richter 2001(105), Schmitt 2006(106), Zheng 2009(107)			
H.pylori studies: Anagnostopoulos 2004(108), Choi 2007(109), Sheu 2005(110), Miehlke 2003(111), Subei 2007(112), Tulassay 2000(113), Veldhuyzen 2000(114), Veldhuyzen 2003(115)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)

Oesophagitis healing rates at week 8	6892 (6 studies) 8 weeks	Esomeprazole 40 or 20mg Omeprazole 20 mg	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (one study small sample size, 4 sponsored by same firm, 5 unclear risk incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		RR 1.06 (1.03 to 1.10) SS in favour of esomeprazole	
Oesophagitis healing rates at week 4	5533 (3 studies) 8 weeks	Esomeprazole 40 or 20mg Omeprazole 20 mg	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (all sponsored by same firm, unclear risk incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
		RR 1.12 (1.05 to 1.19) SS in favour of esomeprazole	
Adverse effects	9200 (14 studies) 1 to 8 weeks	Esomeprazole vs omeprazole NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (several studies did not meet our inclusion criteria) Consistency: ok Directness: -1 (mix of patients with reflux oesophagitis with 8-week therapy and H. pylori infection patients with 1-week PPI therapy) Imprecision: -1 unable to assess

Table 35

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT comparant l'esoméprazole à l'oméprazole chez des adultes avec œsophagite par reflux.

6 RCT ont été trouvées. Toutes avaient un suivi de 8 semaines.

Dans 4 RCT, une dose de 40mg d'esoméprazole 1x/j était comparée à une dose de 20 mg d'oméprazole 1x/j.

Dans 1 RCT, une dose de 20 mg d'esoméprazole 1x/j était comparée à une dose de 20 mg d'oméprazole 1x/j.

Dans la dernière, les deux doses d'esoméprazole étaient comparées à 20 g d'oméprazole 1x/j.

Une RCT avait un échantillon de très petite taille et ne remplissait pas nos critères d'inclusion. Quatre étaient financées par l'industrie et par la même firme. Dans cinq RCT, le risque de non concordance dans les résultats rapportés n'était pas clair. Ces problèmes peuvent entraîner un biais et limitent notre confiance en ces résultats.

Pour le critère de jugement "effets indésirables", 14 RCT ont été analysées. Dans 8 de ces RCT les patients étaient sous thérapie d'éradication du H. pylori.

À 8 semaines, le traitement par esoméprazole a entraîné **plus de guérisons d'œsophagite** que le traitement par oméprazole.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

À 4 semaines, le traitement par esoméprazole a entraîné **plus de guérisons d'œsophagite** que le traitement par oméprazole.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes d'**effets indésirables** entre le traitement par esoméprazole et celui par oméprazole.

GRADE: qualité de preuve TRES FAIBLE

Nous avons une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

7.5.6 Lansoprazole vs oméprazole

Lansoprazole vs omeprazole in severe reflux oesophagitis			
Bibliography: NICE 2014(3)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Endoscopy-confirmed healing	82 (1 study) 8 weeks	Lansoprazole: 26/37 (70%) Omeprazole 27/38 (71%) NT	Not applicable

Table 36

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT évaluant l'efficacité clinique des IPP chez des adultes avec un reflux érosif sévère confirmé par endoscopie (classification de Los Angeles grade C ou D ; classification Savary-Miller grade 3 ou 4).

1 RCT a été trouvée qui comparait l'oméprazole au lansoprazole. La durée de l'étude était de 8 semaines.

30mg de lansoprazole 1x/j était comparé à 20 mg d'oméprazole 1x/j.

Cette revue systématique n'évaluait que des patients avec des œsophagites érosives de grade 3 ou 4, avec comme conséquence un taille d'échantillon très réduite pour la méta-analyse. Ceci peut entraîner un biais et limite notre confiance en ces résultats.

La proportion des guérisons confirmées par endoscopie était similaire entre le lansoprazole et l'oméprazole, mais il n'y a pas eu de tests statistiques.

Pour cette raison, il n'y a pas d'évaluation GRADE.

7.5.7 Rabéprazole vs oméprazole

Rabéprazole vs omeprazole in reflux oesophagitis			
Bibliography: Xia 2013(116), including Dekkers 1999(117), Delchier 2000(118), Adachi 2003(119), Pace 2005(120), Bytzer 2006(121), Pilotto 2007(122)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Endoscopic relief rates	1178 (5 studies) 8 weeks	Rabéprazole vs omeprazole RR 1.02 (0.99 to 1.05) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (1 RCT small sample size, 1 open label) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Heartburn relief rates	1628 (4 studies) 1 to 8 weeks	Rabéprazole vs omeprazole RR 1.13 (1.03 to 1.25) SS in favour of rabéprazole p= 0.012	⊕⊕⊖⊖ VERY LOW Study quality: -2 (1 RCT short duration, 1 open label, 1 with unclear allocation conc and randomization method) Consistency: -1 (heterogeneity I ² >70%) Directness: ok Imprecision: ok
Adverse events	1126 (3 studies) 1 to 8 weeks	Rabéprazole vs omeprazole RR 1.06 (0.83 to 1.34) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2(1 RCT short duration, 1 with unclear allocation conc and randomization method) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Table 37

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT comparant le rabéprazole à l'oméprazole chez des adultes avec RGO érosif.

6 RCT ont été trouvées. La durée des RCT variait de 1 à 8 semaines.

Dans toutes les RCT, une dose de 20 mg de rabéprazole était comparée à une dose de 20 mg d'oméprazole.

3 RCT ne remplissaient pas nos critères d'inclusion : une avait une taille d'échantillon très réduite, une autre une durée très courte, et la dernière était en ouvert. Une des RCT restantes ne rapportait pas clairement le respect du secret d'attribution ni la méthode de randomisation. Ces problèmes peuvent entraîner un biais et limitent notre confiance en ces résultats.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **taux de guérison endoscopique** entre le rabéprazole et l'oméprazole.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Le traitement par rabéprazole a entraîné **plus de soulagement du pyrosis** que le traitement par oméprazole.

GRADE: qualité de preuve TRES FAIBLE

Nous avons une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes d'**effets indésirables** entre le traitement par rabéprazole et par oméprazole.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

8 Œsophage de Barrett. Résumé et conclusions

8.1 IPP vs placebo

Nous n'avons pas trouvé d'études comparant un traitement par IPP avec un placebo qui remplissaient nos critères d'inclusion.

8.2 IPP vs changement de style de vie

Nous n'avons pas trouvé d'études comparant un traitement par IPP avec des interventions sur le style de vie qui remplissaient nos critères d'inclusion.

8.3 IPP vs antiacides

Nous n'avons pas trouvé d'études comparant un traitement par IPP avec des antiacides qui remplissaient nos critères d'inclusion.

8.4 IPP vs anti H₂

PPI vs ANTI H₂ in Barrett's oesophagus			
Bibliography: Rees 2010(123), including Caldwell 1996(124), Weinstein 1996(125), Peters 1999(126)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Reduction in length (cm) of Barrett's oesophagus	163 (3 studies) 12 months	Mean Difference -0.42 (-1.65, 0.82) NS	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW Study quality: -2 (2 from 3 studies published as abstract only) Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: -1 (sparse data)
Reduction in area (%) of Barrett's oesophagus	143 (2 studies) 12 months	Mean Difference 4.06 (0.08, 8.04) SS, favours omeprazole	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW Study quality: -2 (1 from 2 studies published as abstract only) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (sparse data)

Table 38

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT comparant un IPP (oméprazole) à un anti H₂ (cimétidine ou ranitidine) chez des patients avec un œsophage de Barrett.

3 RCT ont été trouvées qui évaluaient la réduction de la longueur de l'œsophage de Barrett à 12 mois.

Il n'y avait pas de RCT qui évaluaient le risque d'adénocarcinome de l'œsophage ou de dysplasie de haut degré.

Pour 2 RCT nous n'avons retrouvé que des abstracts. Ceci peut entraîner un biais et limite notre confiance en ces résultats.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **réduction de la longueur de l'œsophage de Barrett** entre les IPP et les ANTI H2.

GRADE: qualité de preuve TRES FAIBLE

Nous avons une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Le traitement par IPP a entraîné **une plus forte réduction de la surface de muqueuse de Barrett** que les ANTI H2.

GRADE: qualité de preuve TRES FAIBLE

Nous avons une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

8.5 IPP vs traitements endoscopiques

Nous n'avons pas trouvé d'études comparant un traitement par IPP avec un traitement endoscopique qui remplissaient nos critères d'inclusion.

8.6 IPP vs chirurgie

Antireflux surgery vs PPI in Barrett's oesophagus			
Bibliography: Rees 2010(123) discusses Parrilla P et al. 2003(127)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Any reduction/reversal of Barrett's oesophagus/dysplasia	101 (1 study) 12 months	2/53 vs 2/40 OR 0.75 (0.10-5.53) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (incomplete outcome data: unclear) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)
Progression to cancer	101 (1 study) 5 years or latest possible time point	2/53 vs 2/40 OR 0.75 (0.10-5.53) NS (as reported by cochrane) Correction: 1/203 patient years (0.5% per year) vs 1/129 patient years (0.8% years); NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (incomplete outcome data: unclear) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (sparse data)
Any complication	101 (1 study)	1/58 vs 0/43 OR 2.27 (0.09-57.07) NS	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (incomplete outcome data: unclear) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -2 (low number of events, wide CI)

Complete eradication of Barrett's oesophagus at 12 months	101 (1 study)	0/53 vs 0/40	NA
Developing de novo dysplasia	101 (1 study)	3/58 vs 8/43 OR 0.22 (0.05-0.88) SS; favours surgery	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (incomplete outcome data: unclear, inconsistent reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Complete eradication of dysplasia	101 (1 study) 5 years	5/58 vs 3/43 OR 1.26 (0.28-5.58) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (incomplete outcome data: unclear) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)

Table 39

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT comparant une chirurgie antireflux (Fundoplicature de Nissen) aux IPP (anti H₂/IPP) chez les patients avec un œsophage de Barrett.

1 RCT a été trouvée avec un suivi médian de 6 ans (fourchette de 1 à 18 ans) pour les patients ayant eu une chirurgie, et de 5 ans (fourchette de 1 à 18) pour ceux sous IPP/ anti H₂.

L'interprétation de ces résultats est compliquée car les patients dans le groupe avec suppression médicamenteuse de l'acidité gastrique recevaient de la ranitidine depuis 1982, qui fut ensuite remplacée par de l'oméprazole en 1992. De plus, avant 1997 seuls les patients avec un segment d'une longueur de plus de 3 cm étaient inclus. 9 des 56 patients (16%) ayant eu une chirurgie ont été exclus suite à une récurrence du reflux (détecté par monitoring du pH), puisque cela impliquait un échec de la chirurgie. Il y avait également certaines non concordances dans la manière de rapporter la méta-analyse (Rees 2010) et la publication originale (Parrilla 2003).

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **réduction / inversion de l'œsophage de Barrett / de la dysplasie** entre la chirurgie et le traitement par anti H₂/IPP

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **progression cancéreuse** entre la chirurgie et le traitement par anti H₂/IPP.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes de **complications** entre la chirurgie et le traitement par anti H₂/IPP.

GRADE: qualité de preuve TRES FAIBLE

Nous avons une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

La chirurgie a montré un nombre moindre **de patients progressant vers une dysplasie de novo** que le traitement par anti H₂ / IPP.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en termes d'**éradication complète de la dysplasie à 5 ans** entre la chirurgie et le traitement par anti H₂/IPP.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

8.7 IPP vs IPP

Nous n'avons pas trouvé d'études comparant des IPP entre eux qui remplissaient nos critères d'inclusion.

9 Déprescription. Résumé et conclusions.

9.1 IPP à la demande vs en continu

Deprescribing PPI : on-demand use vs continued use			
Bibliography: Boghossian et al. 2017, including Bour 2005(128), Janssen 2005(129), Morgan 2007(72), Van der Velden 2010(130), Bayerdörffer 2016(131)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up (FU)	Results	Quality of the evidence (GRADE) (as judged by Cochrane authors)
Lack of symptom control	1653 (4 studies) FU: 6 months (in one study 13 weeks)	16.3% vs 9.2% RR 1.71 (95%CI 1.31 to 2.21); SS in favour of continued dose	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (high risk of detection bias and attrition bias) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide confidence intervals and summary statistic close to the line of no effect)
Pill use (pills/week)	1152 (3 studies) FU: 6 months	Mean difference : -3.79 (-4.73, -2.84); SS in favour of deprescribing	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (high risk of detection bias and attrition bias) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
Adverse drug withdrawal events – oesophagitis (endoscopic findings)	598 (1 study) FU: 6 months	5.0% vs 0.0% RR 30.59 (95%CI 1.84 to 508.91); SS in favour of continued dose	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 (high risk of detection bias and attrition bias) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide confidence intervals and summary statistic close to the line of no effect)
Participant satisfaction (unwillingness to continue or inadequate symptom relief)	1653 (5 studies) FU: 6 months (in one study 13 weeks)	15.8% vs 8.8% RR 1.82 (95%CI 1.26 to 2.65); SS in favour of continued dose	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW Study quality: -1 (high risk of detection and attrition bias) Consistency: ok Directness: -1 (poor methods of satisfaction used (willingness to continue or “inadequate relief”)). Imprecision: -1 (wide confidence intervals and summary statistic close to the line of no effect)

Table 40

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT comparant une déprescription des IPP (avec usage à la demande) au maintien du traitement (usage en continu) chez des patients sous IPP.

5 RCT ont été trouvées, avec au total 1653 patients inclus. La durée des RCT variait de 13 semaines à 6 mois.

Il y avait plusieurs problèmes méthodologiques, concernant notamment la qualité des études, la relation des preuves observées dans l'échantillon versus la population globale, et la précision des résultats dans les RCT incluses. Ceci peut entraîner un biais et limite notre confiance en ces résultats.

La déprescription des IPP (traitement à la demande) a entraîné un nombre **plus élevé de patients avec des symptômes non contrôlés** que le maintien du traitement.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

La déprescription des IPP (traitement à la demande) a entraîné **moins de consommation de médicaments** que le maintien du traitement.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

La déprescription des IPP (traitement à la demande) a entraîné **un risque accru d'œsophagite** comparé au maintien du traitement.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

La déprescription des IPP (traitement à la demande) a entraîné **un niveau de satisfaction des participants inférieur** versus maintien du traitement.

GRADE: qualité de preuve TRES FAIBLE

Nous avons une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

9.2 Arrêt soudain vs maintien du traitement par IPP

Deprescribing PPI : abrupt stop vs continued use			
Bibliography: Boghossian et al. 2017, including Pilotto 2003(132)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up (FU)	Results	Quality of the evidence (GRADE) (as judged by Cochrane authors)
Lack of symptom control	105 (1 study) FU: 6 months	67.9% vs 22.4% RR 3.02 (95%CI 1.74 to 5.24); SS in favour of continued dose	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW Study quality: -2 (high risk of detection and attrition bias) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide confidence intervals, small number of participants and events)
Adverse drug withdrawal events – esophagitis (endoscopic findings)	105 (1 study) FU: 6 months	69.6% vs 6.09% RR 3.41 (95%CI 1.91 to 6.09); SS in favour of continued dose	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW Study quality: -2 (high risk of detection and attrition bias) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide confidence

Table 41

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT comparant une déprescription des IPP (avec usage à la demande) au maintien du traitement (usage en continu) chez des patients sous IPP.

1 RCT a été trouvée, avec 105 patients inclus. La durée de l'étude était de 6 mois.

Il y avait plusieurs problèmes méthodologiques, concernant notamment la qualité des études, la relation des preuves observées dans l'échantillon versus la population globale, et la précision des résultats. Ceci peut entraîner un biais et limite notre confiance en ces résultats.

La déprescription des IPP (traitement à la demande) a entraîné **un nombre plus élevé de patients avec des symptômes non contrôlés** que le maintien du traitement.

GRADE: qualité de preuve TRES FAIBLE

Nous avons une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

La déprescription des IPP (traitement à la demande) a entraîné **un risque accru d'œsophagite** comparé au maintien du traitement.

GRADE: qualité de preuve TRES FAIBLE

Nous avons une confiance très faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

10 Gastroprotection. Résumé et conclusions.

10.1 AINS non sélectif (y compris aspirine) vs AINS non sélectif (y compris aspirine) + IPP

Nonselective NSAID (including aspirin) + PPI vs nonselective NSAID (including aspirin)			
Bibliography: Yuan 2016 (133), including Cullen 1998(134), Ekstrom 1996(135), Goldstein 2010a(136), Goldstein 2010b(136), Graham 2002(137), Hawkey 1998(138), Lai 2002(139), Lai 2003(140), Li 2009(141), Scheiman 2011(142), Sugano 2012(143), Xie 2013(144), Yeomans 2008(145), Yuan 2010(146)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Ulcer complications bleeding, perforation and obstruction	5695 (12 studies) 4 to 26 weeks	NSAID + PPI: 10/3418 NSAID: 36/2277 RR 0.23 (0.12 to 0.44) SS in favour of NSAID+ PPI	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (3 RCTs too small, unclear allocation and/or randomisation methods in 5 RCTs, most studies sponsored by industry) Consistency: ok Directness: ok, but mix of NSAID use for musculoskeletal conditions and aspirin for cardiovascular prevention (presumably low dose) Imprecision: ok
Symptomatic ulcers	852 (5 studies) 8 to 52 weeks	NSAID + PPI: 6/427 NSAID: 60/425 RR 0.11 (0.05 to 0.24) SS in favour of NSAID+ PPI	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (1 RCT too small, 3 RCTs with unclear allocation and/or randomisation methods, most studies sponsored by industry) Consistency: ok Directness: ok, but mix of NSAID use for musculoskeletal conditions and aspirin for cardiovascular prevention (presumably low dose) Imprecision: ok

Table 42

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT comparant le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux entre des patients sous AINS non sélectifs (y compris aspirine) et ceux sous AINS (sélectifs ou non) plus gastroprotection (IPP, anti H₂, misoprostol).

14 RCT ont été trouvées qui comparaient des patients sous AINS non sélectifs avec ou sans IPP. La durée des RCT variait de 4 semaines à 52 semaines.

3 RCT avaient un échantillon de très petite taille (<40 participants par bras). La plupart des études étaient financées par l'industrie. 6 études ne décrivaient pas clairement la randomisation ou le respect du secret d'attribution. Ceci peut entraîner un biais et limite notre confiance en ces résultats.

Il est important de noter que les auteurs de cette revue systématique ont inclus des RCT portant sur des patients sous aspirine pour la prévention cardiovasculaire (donc sans doute à faible dose).

Le traitement par AINS non sélectifs + IPP a entraîné **moins de complications ulcéreuses** que le traitement avec AINS non sélectifs seuls.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Le traitement par AINS non sélectifs + IPP a entraîné **moins d'ulcères symptomatiques** que le traitement avec AINS non sélectifs seuls.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

10.2 AINS cox-2 sélectifs +IPP vs AINS cox-2 sélectifs

Selective COX2-inhibitor + PPI vs selective COX2-inhibitor			
Bibliography: Yuan 2016 (133), including Chan 2007(147), Scheiman 2006(148)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Ulcer complications bleeding, perforation and obstruction	673 (2 studies) 26 to 52 weeks	Selective COX-2 inhibitor + PPI: 0/403 Selective COX-2 inhibitor: 14/270 RR 0.06 (0.01 to 0.48) SS in favour of Selective COX-2 inhibitor + PPI	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (industry-sponsored, allocation concealment unclear in both studies) Consistency: ok Directness: ok (NB: specific population: 100% history of peptic ulcer) Imprecision: ok

Table 43

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT comparant le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux entre les patients sous AINS cox-2 sélectifs et ceux sous AINS cox-2 sélectifs plus gastroprotection.

2 RCT ont été trouvées qui comparaient des patients sous AINS cox-2 sélectifs avec ou sans IPP. La durée des RCT variait de 26 semaines à 52 semaines.

Les deux études étaient financées par l'industrie. Dans les deux études, le respect du secret d'attribution n'était pas clair. Ceci peut entraîner un biais et limite notre confiance en ces résultats.

Il est important de noter que tous les participants de ces études avaient eu un ulcère peptique au préalable, et que ces résultats ne peuvent donc pas être extrapolés à tous les patients sous AINS cox-2 sélectifs.

Le traitement par AINS cox-2 sélectifs + IPP a entraîné **moins de complications ulcéreuses** que le traitement avec AINS cox-2 sélectifs uniquement.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

10.3 Aspirine + IPP vs aspirine

Low-dose aspirin vs low-dose aspirin + PPI			
Bibliography: Mo 2013(149), including Bhatt 2010(150, Lai 2002{Lai, 2002 #2293), Ren 2011(151), Scheiman 2011(142), Yeomans 2008(145)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Upper gastrointestinal ulcer	7302 (4 studies) 180 days – 12 months	Low-dose aspirin + PPI: 30/4054 Low-dose aspirin + placebo: 95/3248 RR 0.20 (0.13 to 0.30) SS in favour of Low-dose aspirin + PPI	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 but combined with clopidogrel in 1 study Imprecision: ok
GI Bleeding	7474 (5 studies) 30 days- 12 months	Low-dose aspirin + PPI: 11/4140 Low-dose aspirin + placebo: 43/3334 RR 0.26 (0.14 to 0.49) SS in favour of Low-dose aspirin + PPI	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 but combined with clopidogrel in 2 studies Imprecision: ok

Table 44

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT étudiant l'efficacité des IPP en prévention des effets indésirables gastro-intestinaux (hémorragie, ulcère, perforation ou obstruction) chez des patients sous aspirine à faible dose, comparé à un groupe contrôle.

5 RCT ont été trouvées. La durée des RCT variait de 30 jours à 12 mois.

Il n'y avait pas de remarque méthodologique majeure à propos de ces RCT. Il est cependant important de noter que dans 2 des études les patients inclus étaient sous aspirine et clopidogrel. Il est possible que le risque de complication gastro-intestinale et / ou l'effet protecteur de l'IPP ait été influencé par l'ajout de clopidogrel à l'aspirine.

Le traitement par aspirine + IPP a entraîné **moins d'ulcères gastro-duodénaux supérieurs** que le traitement par aspirine uniquement.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Le traitement par aspirine + IPP a entraîné **moins de saignements gastro-intestinaux** que le traitement par aspirine uniquement.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

Low-dose aspirin vs low-dose aspirin + PPI			
Bibliography: Sugano 2014(152) LAVENDER			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Time to ulcer recurrence	430 (1 study) 48 weeks	HR 0.09 (0.02 to 0.41) p<0.001 SS in favour of esomeprazole	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 (>20% dropout, unbalanced between groups (more dropout in placebo group)) Consistency: NA Directness: ok (NB all patients had a history of peptic ulcer) Imprecision: ok
Adverse events	427 (1 study) 48 weeks	Esomeprazole: 155/214 (72.4%) placebo: 139/213 (65.3%) NT	Not applicable
Severe adverse events	427 (1 study) 48 weeks	Esomeprazole: 7/214 (3.3%) placebo: 10/213 (4.7%) NT	Not applicable

Table 45

Cette RCT en double aveugle a comparé 20 mg d'esoméprazole 1x/j à un placebo chez 430 patients prenant de l'aspirine à faible dose (81 à 314 mg/jour) et avec des antécédents d'ulcères peptiques.

L'âge moyen était de 67 ans, 44,8% des patients testés positifs au H.pylori. Les patients ont eu un diagnostic endoscopique avant le début de l'étude, et les patients avec un ulcère ou une œsophagite active ont été exclus. La durée du suivi était de 72 semaines, mais le critère de jugement principal était mesuré à 48 semaines.

L'interprétation de ces résultats est limitée par le taux d'abandons assez élevé et non équilibré.

Le traitement par esoméprazole a entraîné un **taux de récurrence des ulcères plus bas** que le traitement par placebo, chez des patients sous aspirine à faible dose.

GRADE: qualité de preuve MODEREE

Nous avons une confiance modérée que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

10.4 IPP vs pas d'IPP pour la prévention des saignements GI chez les patients sous clopidogrel

PPI vs no PPI for the prevention of gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel			
Bibliography: Cardoso 2015(153), including Aihara 2012(154), Bhatt 2010(150),Hsu 2012(155)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Gastro-intestinal bleeding	5079 (3 studies) 180 days-1 year	PPI: 5/2533 (0.2%) no PPI: 22/2546 (0.9%) OR 0.24 (0.09 to 0.62) SS in favour of clopidogrel + PPI	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -2 (1 cohort study, 1 abstract) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Table 46

Cette revue systématique et méta-analyse a cherché les RCT et les études observationnelles (avec un suivi de minimum 6 mois) comparant des groupes recevant un IPP en plus du clopidogrel et des groupes sans IPP.

2 RCT et une étude en cohorte ont été trouvées. La durée du suivi variait de 180 jours à 1 an.

Une étude en cohorte était incluse dans l'analyse. Pour une des études, nous ne disposons que d'un abstract. Ceci peut entraîner un biais et limite notre confiance en ces résultats.

Il est également important de noter que les patients inclus étaient sous double traitement antiagrégant, et il est possible que le risque de complication gastro-intestinale et / ou l'effet protecteur de l'IPP ait été influencé par la prise d'aspirine en ajout au clopidogrel.

Le traitement par IPP a entraîné **moins de saignements gastro-intestinaux** chez des patients sous clopidogrel.

GRADE: qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une confiance faible que les résultats de l'étude reflètent l'effet réel.

11 Effets indésirables rares. Résumés et conclusions.

11.1 Effets indésirables cardiovasculaires

Ce chapitre se penche sur le lien entre IPP et effets indésirables cardiovasculaires. Nous analysons deux questions : est-ce que les IPP à eux seuls augmentent le risque d'effets indésirables cardiovasculaires ; et est-ce que la combinaison d'un IPP et d'une thérapie antiplaquettaire augmente ce risque ?

11.1.1 IPP vs absence d'IPP

Nous avons identifié des revues systématiques et des méta-analyses qui analysent le risque d'effets indésirables cardiovasculaires et les IPP. Nous avons choisi une revue systématique récente publiée par Shiraev comme document de base et trouvé des études observationnelles additionnelles.

<i>Risk for cardiovascular adverse events with PPI use – meta-analysis and observational studies</i>				
Bibliography: (156), (157), (158), (159)				
Study	Type	Population	Outcomes	Results
Shiraev 2017	MA of obs studies n = 7	354 446 Some post MI, some on aspirin, some post PCI, some CAD	Mortality	Odds ratio: 1.68 (95% CI: 1.53 – 1.84) SS more mortality with PPI
			Cardiovascular events	Odds ratio: 1.54 (95% CI: 1.11 – 2.13) SS more CV events with PPI
Sehested 2018	Prospective cohort 6 months follow up	214 998 No prior coronary heart disease	Fatal or non-fatal ischemic stroke	adjusted HR: 1.13 (95% CI: 1.08 – 1.19) SS more stroke with PPI
			Fatal or non-fatal MI	adj HR: 1.31 (95% CI: 1.23 – 1.39) SS more MI with PPI
Wang 2017	Retrospective cohort 4 months follow up	198 146 Stroke naive	Hospitalization due to ischemic stroke	HR: 1.36 (1.14 – 1.62) SS more hospitalization due to stroke with PPI

Yoshihisa 2017	Prospective cohort PSM Follow up mean 995 days (33 months)	1191 78.0% on antiplatelets and / or anticoagulants	Cardiac Mortality	Prematched cohort: HR: 0.488 (95% CI: 0.310 – 0.768) SS less cardiac mortality with PPI Postmatched cohort: HR: 0.528 (95% CI: 0.298 – 0.933) SS less cardiac mortality with PPIs
----------------	--	--	-------------------	--

Table 47

Cette revue systématique et méta-analyse par Shiraev a cherché les études observationnelles qui évaluaient le risque d'effets indésirables cardiovasculaires chez des patients sous IPP, comparé à des patients ne prenant pas d'IPP.

7 études en cohorte ont été trouvées. La durée des études variait de 14 jours à 3 ans.

Aucune de ces études observationnelles n'employait des critères d'inclusion semblables à ceux des autres études. Dans certaines études les patients sous clopidogrel et traitement antiplaquettaire étaient exclus, dans d'autres non. Certaines études rapportaient des critères de jugement composites, et dans certaines, les patients à qui l'on avait prescrit des IPP avaient des caractéristiques différentes de ceux qui n'en prenaient pas. Ceci diminue notre confiance en ces résultats.

Nous avons trouvé 3 études observationnelles supplémentaires comparant le risque d'effets indésirables cardiovasculaires chez des patients sous IPPs, comparé à des patients ne prenant pas d'IPP. Aucune de ces études ne rapportaient les mêmes critères de jugement. Les critères d'inclusion étaient différents. Ceci diminue encore notre confiance en ces résultats.

La qualité de l'évidence est FAIBLE à TRES FAIBLE.

11.1.2 Aspirine + IPP vs aspirine

<i>Risk for cardiovascular adverse events with PPI + ASA use</i>				
Bibliography:				
Study	Type	Population	Outcomes	Results
Fortuna 2016 (160)	Retrospective cohort Mean follow-up 3.1 years	2011 Diagnosis of CAD On ASA On clopidogrel: excluded	MACE (major adverse cardiovascular events)	HR: 1.32 (95% CI: 0.8 – 2.4) NS

			Mortality	HR: 1.33 (0.9 – 1.9) NS
Charlot 2011(161)	Retrospective propensity score matched cohort Follow-up: 1 year	Denmark aspirin treated patients surviving 30 days after a first myocardial infarction clopidogrel excluded	Combined endpoint of CV death, myocardial infarction or stroke	time dependent Cox proportional hazard model: HR: 1.46 (95%CI 1.33 to 1.61; p< 0.001) SS more adverse CV events with PPI propensity score matched model: HR: 1.61 (95%CI 1.45 to 1.79; p<0.001) SS more adverse CV events with PPI

Table 48

Cette étude observationnelle est incluse dans la méta-analyse de Shiraev et al. Elle examine le risque de **MACE** (« *major adverse cardiovascular effects* », risque d'effets indésirables cardiovasculaires majeurs) et de mortalité chez des patients sous aspirine, avec ou sans IPP. Il n'y a pas de différence statistiquement significative.

Charlot 2011 (161) est une étude rétrospective en cohorte avec appariement des scores de propension. Elle rapporte un **risque accru** d'effets indésirables cardiovasculaires (mort pour cause CV, infarctus du myocarde ou AVC) chez les patients avec traitement par IPP prenant de l'aspirine après un premier infarctus du myocarde.

La qualité de l'évidence est FAIBLE à TRES FAIBLE.

11.1.3 Clopidogrel/double antiagrégation plaquettaire & IPP vs clopidogrel/DAP

Le clopidogrel est un antiplaquettaire utilisé dans le traitement des maladies coronariennes. Il est métabolisé par l'enzyme CYP450 (CYP2C19) après quoi il développe ses propriétés anti-agrégantes. Les IPP sont également métabolisés par les enzymes du cytochrome, d'où une interaction potentielle due à l'inhibition compétitive de l'enzyme CYP2C19 par l'IPP et donc une réduction de l'activation du clopidogrel.

Risk for cardiovascular adverse events with PPI use – meta-analysis				
Bibliography: Cardoso 2015 (153)				
Study	Type	Population	Outcomes	Results
Cardoso 2015	SR+MA of observational studies and RCTs	N = 39 Patients: 214 851	All cause mortality	Odds Ratio 1.39 (95% CI 1.19 to 1.61) SS more with PPI
			Myocardial Infarction	Odds Ratio : 1.41 (95% CI 1.20 to 1.65)

				SS more with PPI
			Acute Coronary Syndrome	Odds Ratio : 1.92 (1.23 – 3.00) SS more with PPI
			Cerebrovascular accidents	Odds Ratio: 1.66 (1.40 – 1.97) SS more with PPI
	SR+MA of propensity score matched observational studies and RCT's	N = 7 n = 64 494	Overall Mortality	Odds Ratio: 0.91 (0.58 – 1.40) NS
			Myocardial Infarction	Odds Ratio: 1.05 (0.86 – 1.28) NS
			Acute Coronary Syndrome	Odds Ratio: 0.96 (0.88 – 1.05) NS
			Cerebrovascular accidents	Odds Ratio: 1.47 (0.66 – 3.25) NS

Table 49

<i>Risk for cardiovascular adverse events with PPI + clopidogrel – observational studies</i>				
Bibliography: Ayub 2016 (162), Chandrasekhar 2017 (163), Hsieh 2015 (164), Jackson 2016 (165), Leonard 2015 (166), Zhu 2017 (167)				
Study	Type	Population	Outcomes	Results
Ayub 2016	Retrospective cohort study 720 days mean follow up	n = 740 Post - PCI + DAPT	Adverse CV events	HR: 0.58 (95 % CI 0.39 to 0.88) SS less adverse CV events with PPI
Chandrasekhar 2017	Prospective cohort study 2 year follow up	n = 19 925 DAPT 24% with prior MI	MACE	Adj HR: 1.28 (1.05 – 1.56) NS
			Death	Adj HR: 1.16 (0.86 – 1.58) NS
			MI	Adj HR: 1.19 (0.83 – 1.71) NS
Hsieh 2015	Prospective Propensity score adjusted 1 year follow up	n = 6603 Diabetic patients DAPT + PPI vs DAPT	ACS (after LES)	3 months : Adj HR: 1.45 (0.99 – 2.11) NS 6 months : Adj HR: 1.45 (0.99 – 2.11) NS

				12 months: Adj HR 1.37 (1.09 – 1.71) SS more with PPI
			ACS (after PES)	3 months : Adj HR : 1.72 (1.02 – 2.89) SS more with PPI 6 months: Adj HR: 1.35 (0.89 – 2.04) NS 12 months: Adj HR: 1.33 (0.95 – 1.87) NS
Jackson 2016	Prospective cohort 1 year follow up	n = 11 955 MI patients DAPT	MACE	Adj. HR: 1.38 (1.21 – 1.58) SS more with PPI
Leonard 2015	Prospective cohort Propensity score matched 6 months follow up	n = 325 559 medicaid patients	Hospitalization for ischemic stroke	Esomeprazole vs pantoprazole Adj HR: 0.99 (0.83 – 1.18) NS Lansoprazole vs pantoprazole Adj. HR : 1.05 (0.91 – 1.20) NS Omeprazole vs pantoprazole Adj. HR : 0.98 (0.84 – 1.15) NS Rabeprazole vs pantoprazole Adj. HR : 0.85 (0.63 – 1.13) NS
Zhu 2017	Prospective cohort PSM Follow up: 2 years	7868 Patients post DCI on DAPT	MACE	HR: 0.970 (0.808– 1.165) NS
			All cause death	HR: 0.935 (0.534– 1.634) NS
			MI	HR: 0.904 (0.597– 1.368) NS

Table 50

Nombre de revues systématiques ont été publiées à ce sujet. Nous avons choisi la revue par Cardoso et al. pour sa date de clôture de la recherche, les articles inclus et les analyses séparées des données

des RCT ou des études observationnelles avec appariement des scores de propension, ainsi que les critères de jugement non composites.

Une remarque méthodologique importante est à faire au sujet des scores I^2 , donnés par Cardoso et al. Ces scores reflètent l'hétérogénéité des études sommées. Celle-ci était haute pour la sommation de toutes les études méthodologiques (77%, 79%, 98% et 0% pour les 4 critères de jugement dans les tableaux ci-dessus), mais basse pour les sommations des RCT et études observationnelles avec appariement des scores de propension. Ceci a un impact sur notre interprétation, car cela semble suggérer que le type d'étude et de randomisation (et éventuellement la mise en aveugle) a un effet sur les résultats.

6 études en cohorte supplémentaires ont été trouvées, publiées après la date de fin de la recherche de Cardoso et al. La durée de ces études variait de 6 mois à 2 ans. Il y avait une forte variabilité dans les critères de jugement rapportés. Certains résultats étaient statistiquement significatifs, d'autres non. La variabilité des critères de jugement et l'absence d'une direction de l'effet claire fait qu'il est difficile de formuler une conclusion sur l'influence des IPP sur les critères de jugement cardiovasculaires.

La qualité des preuves est FAIBLE à TRES FAIBLE.

11.2 Démence

Les études qui évaluent l'association entre un IPP et la démence rapportent des données contradictoires.

La revue systématique de 11 études par Batchelor R et al. 2017 (168) montre que la majorité des études rapportent un **risque accru** de démence et de déficience cognitive aiguë en cas d'usage d'IPP. Cependant, les auteurs concluent que l'association entre les IPP et la démence est limitée par les problèmes méthodologiques et les données contradictoires. Toutes les études étaient observationnelles, à l'exception d'une RCT.

L'étude de cohorte basée sur la population de Tai SY et al. 2017 (169) rapporta un **risque accru** de démence chez des patients asiatiques sous IPP. L'âge moyen de cette population était 55 ans, et le suivi moyen de 8 à 9 ans. Dans la discussion des limites de cette étude rétrospective, les auteurs mentionnent le manque de données sur les facteurs confondants potentiels, tel que le tabagisme, le niveau d'éducation et socio-économique.

L'étude de cohorte basée sur la population de Gray SL et al. 2017 n'a **pas** trouvé **d'association significative** entre l'emploi d'un IPP et la démence ou la maladie d'Alzheimer. L'âge moyen de cette population était de 74 ans, et le suivi moyen de 7,5 ans.

Une étude observationnelle longitudinale de Goldstein et al. 2017 (170) a montré un **risque plus bas** de déficience cognitive légère ou de démence avec l'usage continu ou intermittent d'IPP. Cette étude n'était pas faite dans un contexte de première ligne mais dans un le contexte académique tertiaire du « Alzheimer's Disease Center ». L'âge moyen de la population était de 74 ans et sur le nombre de visites annuelles, nous estimons un suivi médian de 3 ans pour les personnes sous IPP en continu, 5 ans pour les personnes avec des IPP en intermittence, et 4 pour ceux ne prenant pas d'IPP.

La qualité de preuve est FAIBLE à TRES FAIBLE.

11.3 Pneumonie extra-hospitalière

La revue systématique et méta-analyse de Lambert 2015 (171) a cherché les études observationnelles étudiant l'association entre IPP et pneumonie extrahospitalière (PEH).

Les auteurs ont identifié 32 études, dont 10 études en cohorte, 17 cas-contrôle et 1 cas-crossover. Les études en cohorte étaient menées dans des populations différentes : certaines chez des patients relativement sains, d'autres chez des patients avec des comorbidités spécifiques ou des facteurs de risque tels que l'asthme ou la BPCO, ou chez les personnes âgées admises en médecine interne.

La méta-analyse a rapporté plus de diagnostics de PEH et plus d'hospitalisations pour PEH chez les personnes sous IPP, comparé à celles sans IPP. Cependant l'hétérogénéité était très élevée ($I^2 = 99,2\%$), ce qui pose la question de savoir si la sommation des résultats était appropriée.

Dans les analyses de sous-groupes, l'association des IPP et de la PEH se maintenait quel que soit l'âge (>65 ou <65) ou la dose d'IPP (faible ou élevée). Par contre, l'association n'était statistiquement significative que pour les traitements de **courte durée** (<1 mois).

Lambert 2015 évaluait également le lien entre un anti H₂ et la PEH ; il n'a pas trouvé d'association statistiquement significative.

Estborn 2015 (172), a conduit une méta-analyse sur des données individuelles des patients de 24 RCT (publiées ou non), provenant de la banque de donnée d'AstraZeneca, et n'a pas trouvé de risque accru de PEH avec l'esoméprazole, versus placebo. Il fait mention d'un risque plus élevé dans le sous-groupe de patients âgés de plus de 65 ans, mais ces données ne sont pas rapportées clairement.

Six études supplémentaires de cohorte, publiées peu de temps après la date de fin de recherche de Lambert 2015 ont été trouvées. Ces études concernent des populations très différentes. Cinq de ces études de cohorte sont basées sur une banque de données Taiwanaise et évaluent le risque de pneumonie chez de patients avec des comorbidités spécifiques.

- Ho 2014 (173) chez des adultes avec *hémorragie intracrânienne non-traumatique*) rapporte **plus de pneumonies** chez les personnes sous IPP, comparé à celles sans IPP.
- Lee 2015(174), chez des patients avec *une BPCO récemment diagnostiquée*, rapporte **plus de pneumonies** chez les personnes sous IPP, comparé à celles sans IPP.
- Chen 2015(175), chez des patients *avec insuffisance rénale chronique*, rapporte **plus de pneumonies** chez les personnes sous IPP, comparé à celles sans IPP.
- Ho 2017(176), chez des patients atteints *de démence*, rapporte **plus de pneumonies** chez les personnes sous IPP, comparé à celles sans IPP.
- Hsu 2017(177), chez les patients avec *un diagnostic récent de RGO*, rapporte **plus de pneumonies** chez les personnes sous IPP, comparé à celles sans IPP.

Une étude de cohorte de Grande-Bretagne (Othman 2016(178)) comparait les patients adultes avec une nouvelle prescription d'IPP et des contrôles par paires et a trouvé plus de pneumonies chez les patients sous IPP. Cette étude employait en outre deux méthodes analytiques pour minimiser l'effet des facteurs confondants, et conclut que le risque de pneumonie peut être entièrement imputable à un risque accru dans la période précédant la prescription d'IPP.

La qualité de preuve est FAIBLE à TRES FAIBLE

11.4 Effets indésirables rénaux

La revue systématique et méta-analyse de Nochaiwong 2017(179) a cherché des études observationnelles qui évaluaient l'association entre l'usage d'IPP et les effets indésirables rénaux, aigus comme chroniques.

9 études de cohorte ont été trouvées, dont 11 cohortes uniques.

La plupart des études étaient menées chez des adultes sans comorbidités ou facteurs de risque, exception faite d'une étude chez des patients gravement malades.

La méta-analyse rapporte **plus de cas de néphrite interstitielle** et **plus de cas d'insuffisance rénale aiguë** ainsi que **plus de cas d'insuffisance rénale chronique** et plus de cas d'**insuffisance rénale terminale** chez les patients sous IPP, comparé à ceux sans.

Elle rapporte également plus de cas d'insuffisance rénale aiguë, d'insuffisance rénale chronique et d'insuffisance rénale terminale chez les personnes sous IPP que chez les personnes sous anti H₂.

Deux études de cohorte supplémentaires ont été trouvées, publiées après la date de clôture de la recherche de Nochaiwong 2017. Ces deux études comparaient les IPP aux anti H₂.

- Comme l'AKI est un facteur de risque pour l'insuffisance rénale chronique, Xie 2017(180) a évalué s'il y avait également une association entre IPP et insuffisance rénale chronique sans évidence que l'insuffisance rénale aiguë joue un rôle. Il rapporte plus d'IRC, plus d'insuffisance rénale terminale chez les personnes sous IPP, comparé aux personnes sous ANTI H₂.
- Klatté 2017(181) rapporte plus de progressions de l'insuffisance rénale chronique (définies comme un doublement de la créatinine) et plus d'insuffisance rénale aiguë chez les personnes sous IPP en comparaison à celles sous anti H₂, mais pas de différence en termes d'insuffisance rénale terminale.

La qualité de preuve est FAIBLE à TRES FAIBLE.

11.5 Infections gastro-intestinales

11.5.1 Infections par clostridium difficile

La revue systématique et méta-analyse de Trifan et al. 2017(182) a trouvé 40 études cas-contrôle et 16 études de cohorte. Les auteurs concluent qu'il y a un risque accru d'infection par Clostridium difficile chez les patients sous thérapie par IPP. Il y avait une hétérogénéité marquée entre les études et des preuves d'un biais de confirmation. D'autres limites sont le manque d'ajustement pour d'importants facteurs confondants (par ex. la comorbidité) et le manque d'information sur la dose et la durée du traitement par IPP.

L'étude de cohorte basée sur la population de Wei L et al. 2017(183) a trouvé une association entre un **risque accru** d'infection par Clostridium difficile et des médicaments antiacides aussi bien en situation hospitalière qu'extrahospitalière. Ils n'ont pas rapporté de résultats séparés pour les IPP et anti H₂. Il n'y a que dans l'analyse pour évaluer un effet dose-réponse que les résultats sont rapportés séparément. Il n'y avait pas d'effet dose-réponse.

Dans leur discussion des limites de l'étude, les auteurs mentionnent les possibles facteurs confondants, comme le manque d'ajustement pour les IPP en délivrance libre, l'usage des AINS, l'information sur le statut tabagique, sur l'alcool, et d'autres facteurs confondants.

La qualité de preuve est FAIBLE à TRES FAIBLE.

11.5.2 Autres infections gastro-intestinales

Sur base d'évaluations cas-contrôles, la revue systématique de Bavishi C et al. 2011(184) conclut que l'usage d'IPP est associé à une **susceptibilité accrue** aux infections par Campylobacter et Salmonella. Certaines études rapportent des résultats pour les gastro-entérites bactériennes, mais pas par pathogène spécifique.

Les auteurs mentionnent que ces études cas-contrôle peuvent avoir été influencées par un « biais dû au contrôle sain ». Les contrôles non sains avaient un taux d'infection similaire à celui des personnes avec un traitement par IPP.

L'étude de cohorte de Brophy S et al. 2013(185) conclut que le taux d'infection majoré est **attribuable aux IPP**. Avant la prescription, les patients sous IPP avaient un taux d'infections par Salmonella ou Campylobacter similaire à ceux qui ne recevaient pas d'IPP pendant la durée de l'étude. Les patients sous IPP et ceux sans IPP voyaient leur taux d'infection par Campylobacter ou Salmonella augmenter avec le temps.

L'étude prospective par Hassing RJ et al. 2016(186) soutient une association entre les IPP et le **risque accru** de gastroentérite bactérienne. En réduisant le risque de biais de sélection et d'information par leur design d'étude, les auteurs ont montré que **le risque accru est plus faible** qu'estimé précédemment. Les auteurs mentionnent comme possibles facteurs confondants : le régime, le manque d'information sur les voyages, la précision du diagnostic et la population plus âgée dans cette étude.

Une étude de Wei L et al. 2017(183) rapporte que les médicaments anti-acides sont associés avec un **risque accru** de gastro-entérite bactérienne, en milieu hospitalier comme en extra-hospitalier. Les résultats pour les IPP et les anti H₂ n'étaient pas rapportés séparément, sauf dans leur évaluation de la relation dose-réponse.

Brophy S et al. 2013(185) et Wei L et al. 2017(183) essayent tous deux de prendre en compte les changements de risque au fil temps, spécialement pour l'exposition aux IPP. Cependant les résultats sont non concordants. Les deux études sont difficiles à comparer à cause des différences pour les techniques d'analyse et la méthode par laquelle est définie « l'exposition aux IPPs ».

La qualité de preuve est FAIBLE à TRES FAIBLE.

11.6 Cancer gastrique

La revue systématique et méta-analyse de Tran-Duy et al. 2016 (187) identifie 3 études rétrospectives qui évaluent le lien entre le cancer gastrique et l'usage des IPP. Ces auteurs concluent qu'il y a un **risque accru** de cancer gastrique. Cependant, ils notent également que cette association peut être biaisée suite au nombre limité d'études et aux possibles facteurs confondants. Par exemple, les études ne contrôlaient pas si les patients étaient testés positifs à l' H. pylori, ni le biais protopathique.

L'étude basée sur la population nationale de Brusselaers et al. 2017 (188) a trouvé un **risque accru** de cancer gastrique chez les usagers d'IPP en traitement de maintenance. Malgré le manque d'information sur certains facteurs confondants, cette étude tente d'en tenir compte en corrigeant pour l'indication et le biais protopathique. Une analyse des patients sous anti H₂ n'a pas trouvé d'association significative avec le cancer gastrique. Le suivi médian de la cohorte IPP était de 4,9 ans.

L'étude basée sur la population de Cheung et al. 2018 (189) a trouvé un **risque accru** de cancer gastrique avec l'usage des IPP chez les patients infectés par H. pylori qui suivaient un traitement d'éradication. De plus, ce risque accru était dépendant de la dose et du temps. Une telle association n'a pas été observée chez les personnes sous anti H₂. L'analyse avait été ajustée afin d'éviter le biais protopathique, mais certains facteurs confondants n'avaient pas été pris en compte. Le suivi médian de la cohorte était de 7,4 ans.

L'analyse rétrospective de sous-groupe par Niikura et al. 2018 (190) a trouvé un risque accru de cancer gastrique suite à l'usage d'IPP chez des patients qui suivaient un traitement d'éradication de l' H. pylori. Une telle observation n'a pas été montrée pour les patients sous anti H₂. Le suivi moyen était de 6,9 ans.

La qualité de preuve est FAIBLE à TRES FAIBLE.

11.7 Fractures

La revue systématique et méta-analyse de Zhou 2016(191) a cherché les études observationnelles qui évaluaient l'association entre l'usage des IPP et le risque de fracture.

18 études ont été trouvées, dont 9 études de cohorte et 9 études cas-contrôles.

La plupart des études étaient menées chez des femmes ménopausées sans comorbidités ou facteurs de risque spécifiques.

La méta-analyse rapporte plus de **fracture de la hanche, vertébrale et de fractures de toutes localisations confondues** chez les personnes avec un traitement par IPP, comparé à celles sans IPP. Aussi bien un traitement de longue durée (>1 an) que de courte durée (<1 an) étaient associés à un risque accru de fractures.

Trois études de cohorte supplémentaires ont été trouvées, publiées après la date de fin de la recherche de la revue systématique. Ces études concernent des populations fort différentes.

- Une étude de cohorte (van der Hoorn 2015(192)) qui évaluait le risque de fractures chez des *femmes âgées* a rapporté une **augmentation statistiquement significative des fractures** chez les personnes sous IPP, comparé à celles sans IPP.
- Une étude de cohorte (Chen 2016(193)) a évalué les *patients atteints de RGO* et sous IPP. Ils étaient comparés à une cohorte de la population générale. Cette étude n'a **pas** trouvé de **différence du nombre de fractures** entre les personnes sous IPP et celles sans IPP.
- Une étude de cohorte (Lin 2018(194)) qui évaluait le risque de fracture chez les patients *avec un diagnostic récent d'AVC* a rapporté une association **statistiquement significative d'augmentation du risque de fracture de la hanche et vertébrale** chez les personnes sous traitement par IPP, comparé à celles sans IPP.

La qualité de preuve est FAIBLE à TRES FAIBLE.

12 Interactions

L'interaction entre les IPP et les autres médicaments peut être divisée en trois catégories : les effets sur l'absorption intestinale des médicaments, les effets dus aux IPPs, et les effets additifs.

12.1 Effets sur l'absorption intestinale

Les IPP augmentent le pH dans l'estomac et peuvent modifier l'absorption de certains médicaments. La plupart des données de la littérature disponibles concernent l'oméprazole (195).

Medication class	Molécules	Effect
Antifungal azole derivatives	<i>Ketoconazole, posaconazole, itraconazole, variconazole</i>	↓ Decreased absorption of the azole derivatives
Vitamines and minerals	<i>Vitamin B12, Iron</i>	↓ Decreased absorption of B12 and iron
Protein kinase inhibitors	<i>Dasatinib, gefitinib, erlotinib, lapatinib, bosutinib, ponatinib, dabrafenib, ibrutinib</i>	↓ Decreased absorption of the protein kinases
Others	<i>Dipyramidole, mycophenolic acid, rilpivirine, ledipasvir, ulipristal, riociguat</i>	↓ Decreased absorption of mentioned molecules
Protease inhibitors	Saquinavir	↑ Heightened intestinal absorption
Integrase inhibitors	Raltegravir	

Table 51

12.2 Effets des IPP sur la métabolisation et l'excrétion

Les IPP sont métabolisés par les enzymes du cytochrome p450, surtout le CYP2C19. La quantité de cette enzyme présent dans le cytochrome p450 varie d'une personne à l'autre. De plus, l'oméprazole (la molécule avec le plus de preuves disponibles) n'est que faiblement inhibitrice du CYP2C19.

Medication class	Molécules	Effect
Antiretrovirals	Atazanavir, fosamprenavir, indinavir, tipranavir,	↓ Less bioavailability (up to 75% for atazanavir)
Anti-aggregants	Clopidogrel, prasugrel	See below
Anti-psychotics	Clozapine	↓ Lower concentrations of clozapine
Antimetabolites	Methotrexate	↑ Higher methothrexate plasma levels due to competition for renal excretion

Table 52

L'interaction entre le clopidogrel et les IPP est celle qui a attiré le plus d'attention. Une multitude d'études ont été publiées à ce sujet (voir également chapitre 11.1 de ce document). Certains guides de pratique mentionnent cet effet mais ne semble pas y attacher beaucoup d'importance (GORD 2013(10)). Un GPC affirme même qu'une RCT a "permis de rassurer : les IPP n'interagissent pas significativement avec le clopidogrel" Freedberg 2017 long term PPI guideline(15)).

Notre propre recherche pour cette revue de la littérature ne nous a pas permis de trouver des preuves convaincantes d'une interaction entre les IPP et le clopidogrel.

13 Références

1. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *The American journal of gastroenterology* 2017;112: 988-1013.
2. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, Klotz U, Meineke I, Seufferlein T, et al. Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH. *European journal of clinical pharmacology* 2009;65: 19-31.
3. NICE. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. NICE Clinical guideline 2014;cg 184.
4. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Hassan A, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;11: Cd011194.
5. van Marrewijk CJ, Mujakovic S, Fransen GA, Numans ME, de Wit NJ, Muris JW, et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H2-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2009;373: 215-25.
6. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology* 2017;153: 35-48.
7. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1965;58: 295-300.
8. Ioannidis JP. Exposure-wide epidemiology: revisiting Bradford Hill. *Statistics in medicine* 2016;35: 1749-62.
9. Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64.
10. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology* 2013;108: 308-28; quiz 29.
11. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB, American College of G. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *The American journal of gastroenterology* 2016;111: 30-50; quiz 1.
12. Whiteman DC, Appleyard M, Bahin FF, Bobryshev YV, Bourke MJ, Brown I, et al. Australian clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2015;30: 804-20.
13. Fitzgerald RC, di Pietro M, Raganath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014;63: 7-42.
14. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 2017;63: 354-64.
15. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152: 706-15.
16. NICE. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. NICE Key therapeutic topic 2015.
17. NICE. Rheumatoid arthritis in adults: management. NICE Clinical guideline 2009.
18. NICE. Osteoarthritis: care and management. NICE Clinical guideline 2014.
19. Blum AL, Arnold R, Stolte M, Fischer M, Koelz HR. Short course acid suppressive treatment for patients with functional dyspepsia: results depend on *Helicobacter pylori* status. The Frosch Study Group. *Gut* 2000;47: 473-80.
20. Bolling-Sternevald E, Lauritsen K, Aalykke C, Havelund T, Knudsen T, Unge P, et al. Effect of Profound Acid Suppression in Functional Dyspepsia: a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2002;37: 1395-402.

21. Catapani W, Guedes FS. A clinical trial assessing the efficacy of a therapeutic encounter versus traditional consultation in the management of functional dyspepsia. *American Journal of Gastroenterology* 2015;110: S751-2.
22. Farup PG, Hovde O, Torp R, Wetterhus S. Patients with functional dyspepsia responding to omeprazole have a characteristic gastro-oesophageal reflux pattern. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1999;34: 575-9.
23. Fletcher J, Derakhshan MH, Jones GR, Wirz AA, McColl KE. BMI is superior to symptoms in predicting response to proton pump inhibitor: randomised trial in patients with upper gastrointestinal symptoms and normal endoscopy. *Gut* 2011;60: 442-8.
24. Gerson LB, Triadafilopoulos G. A prospective study of oesophageal 24-h ambulatory pH monitoring in patients with functional dyspepsia. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2005;37: 87-91.
25. Hengels KJ. Therapeutic efficacy of 15mg lansoprazole mane in 269 patients suffering from non-ulcer dyspepsia (NUD): a multicentre, randomised, double-blind study. *Gut* 1998;43: A89.
26. Iwakiri R, Tominaga K, Furuta K, Inamori M, Furuta T, Masuyama H, et al. Randomised clinical trial: rabeprazole improves symptoms in patients with functional dyspepsia in Japan. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013;38: 729-40.
27. Majewski M, Sarosiek I, Cooper CJ, Wallner G, McCallum RW, Edlavitch SA, et al. Gastric pH and Therapeutic Responses to Exsomeprazole in Patients With Functional Dyspepsia: Potential Clinical Implications. *The American journal of the medical sciences* 2016;352: 582-92.
28. Peura DA, Kovacs TO, Metz DC, Siepmann N, Pilmer BL, Talley NJ. Lansoprazole in the treatment of functional dyspepsia: two double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *The American journal of medicine* 2004;116: 740-8.
29. Suzuki H, Kusunoki H, Kamiya T, Futagami S, Yamaguchi Y, Nishizawa T, et al. Effect of lansoprazole on the epigastric symptoms of functional dyspepsia (ELF study): A multicentre, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *United European gastroenterology journal* 2013;1: 445-52.
30. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Pare P, Duckworth M, Raisanen P, Pap A, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1998;12: 1055-65.
31. Talley NJ, Vakil N, Lauritsen K, van Zanten SV, Flook N, Bolling-Sternevald E, et al. Randomized-controlled trial of esomeprazole in functional dyspepsia patients with epigastric pain or burning: does a 1-week trial of acid suppression predict symptom response? *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007;26: 673-82.
32. Tominaga K. Rabeprazole improves the symptoms of functional dyspepsia-a double-blind randomized placebo-controlled multi-center trial in Japan: The CAESAR study2010.
33. van Zanten SV, Armstrong D, Chiba N, Flook N, White RJ, Chakraborty B, et al. Esomeprazole 40 mg once a day in patients with functional dyspepsia: the randomized, placebo-controlled "ENTER" trial. *The American journal of gastroenterology* 2006;101: 2096-106.
34. Wong WM, Wong BC, Hung WK, Yee YK, Yip AW, Szeto ML, et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of four weeks of lansoprazole for the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients. *Gut* 2002;51: 502-6.
35. Dillon JF, Finch PJ, Baxter G. A comparison of lansoprazole vs ranitidine in the treatment of functional ulcer-like dyspepsia as defined by the Rome II criteria. *Gut* 2004;53: A285.
36. Hsu YC, Liou JM, Yang TH, Hsu WL, Lin HJ, Wu HT, et al. Proton pump inhibitor versus prokinetic therapy in patients with functional dyspepsia: is therapeutic response predicted by Rome III subgroups? *Journal of gastroenterology* 2011;46: 183-90.
37. Jiang Q, Ding X, Zhang S, Wang H, Yu X, Xie S. Comparison of mosapride and pantoprazole in treating functional dyspepsia2011. 547-50 p.

38. Jung HK, Lee KJ, Choi MG, Park H, Lee JS, Rhee PL, et al. Efficacy of DA-9701 (Motilitone) in Functional Dyspepsia Compared to Pantoprazole: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Non-inferiority Study. *Journal of neurogastroenterology and motility* 2016;22: 254-63.
39. Kamiya T, Shikano M, Kubota E, Mizoshita T, Wada T, Tanida S, et al. A multicenter randomized trial comparing rabeprazole and itopride in patients with functional dyspepsia in Japan: the NAGOYA study. *Journal of clinical biochemistry and nutrition* 2017;60: 130-5.
40. Li ZG, X., Yiqi D, Wenhong L, Xiao SD. Low-dose omeprazole treatment of functional dyspepsia. *Chinese Journal of Gastroenterology* 2003;6: 337-9.
41. Zhang JX, Ji MY, Song J, Lei HB, Qiu S, Wang J, et al. Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: a meta-analysis. *World journal of gastroenterology* 2013;19: 8408-19.
42. Bytzer P, Blum A, De Herdt D, Dubois D. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004;20: 181-8.
43. Fass R, Chey WD, Zakko SF, Andhivarothai N, Palmer RN, Perez MC, et al. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with non-erosive reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29: 1261-72.
44. Kahrilas PJ, Miner P, Johanson J, Mao L, Jokubaitis L, Sloan S. Efficacy of rabeprazole in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Digestive diseases and sciences* 2005;50: 2009-18.
45. Kinoshita Y, Ashida K, Hongo M. Randomised clinical trial: a multicentre, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of rabeprazole 5 mg or 10 mg once daily in patients with non-erosive reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;33: 213-24.
46. Lind T, Havelund T, Carlsson R, Anker-Hansen O, Glise H, Hernqvist H, et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1997;32: 974-9.
47. Lind T, Havelund T, Lundell L, Glise H, Lauritsen K, Pedersen SA, et al. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis--a placebo-controlled randomized trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1999;13: 907-14.
48. Miner P, Jr., Orr W, Filippone J, Jokubaitis L, Sloan S. Rabeprazole in nonerosive gastroesophageal reflux disease: a randomized placebo-controlled trial. *The American journal of gastroenterology* 2002;97: 1332-9.
49. Richter JE, Campbell DR, Kahrilas PJ, Huang B, Fludas C. Lansoprazole compared with ranitidine for the treatment of nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Archives of internal medicine* 2000;160: 1803-9.
50. Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala H, Lind T, Moum B, Bang C, et al. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2001;15: 347-54.
51. Talley NJ, Venables TL, Green JR, Armstrong D, O'Kane KP, Giaffer M, et al. Esomeprazole 40 mg and 20 mg is efficacious in the long-term management of patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a placebo-controlled trial of on-demand therapy for 6 months. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2002;14: 857-63.
52. Uemura N, Inokuchi H, Serizawa H, Chikama T, Yamauchi M, Tsuru T, et al. Efficacy and safety of omeprazole in Japanese patients with nonerosive reflux disease. *Journal of gastroenterology* 2008;43: 670-8.
53. Chiu CT, Hsu CM, Wang CC, Chang JJ, Sung CM, Lin CJ, et al. Randomised clinical trial: sodium alginate oral suspension is non-inferior to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive gastroesophageal disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013;38: 1054-64.
54. Armstrong D, Pare P, Pericak D, Pyzyk M. Symptom relief in gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled comparison of pantoprazole and nizatidine in a mixed patient population with erosive esophagitis or endoscopy-negative reflux disease. *The American journal of gastroenterology* 2001;96: 2849-57.

55. Fujiwara Y, Higuchi K, Nebiki H, Chono S, Uno H, Kitada K, et al. Famotidine vs. omeprazole: a prospective randomized multicentre trial to determine efficacy in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;21 Suppl 2: 10-8.
56. Juul-Hansen P, Rydning A. On-demand requirements of patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: H2-blocker vs. proton pump inhibitor. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29: 207-12.
57. Kobeissy AA, Hashash JG, Jamali FR, Skoury AM, Haddad R, El-Samad S, et al. A randomized open-label trial of on-demand rabeprazole vs ranitidine for patients with non-erosive reflux disease. *World journal of gastroenterology* 2012;18: 2390-5.
58. Nakamura K, Akiho H, Ochiai T, Motomura Y, Higuchi N, Okamoto R, et al. Randomized controlled trial: roxatidine vs omeprazole for non-erosive reflux disease. *Hepato-gastroenterology* 2010;57: 497-500.
59. Talley NJ, Moore MG, Sprogis A, Katelaris P. Randomised controlled trial of pantoprazole versus ranitidine for the treatment of uninvestigated heartburn in primary care. *The Medical journal of Australia* 2002;177: 423-7.
60. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013: Cd002095.
61. Galmiche JP, Barthelemy P, Hamelin B. Treating the symptoms of gastro-oesophageal reflux disease: a double-blind comparison of omeprazole and cisapride. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1997;11: 765-73.
62. Hatlebakk JG, Hyggen A, Madsen PH, Walle PO, Schulz T, Mowinckel P, et al. Heartburn treatment in primary care: randomised, double blind study for 8 weeks. *BMJ (Clinical research ed)* 1999;319: 550-3.
63. Garg SK, Gurusamy KS. Laparoscopic fundoplication surgery versus medical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015: Cd003243.
64. Anvari M, Allen C, Marshall J, Armstrong D, Goeree R, Ungar W, et al. A randomized controlled trial of laparoscopic Nissen fundoplication versus proton pump inhibitors for the treatment of patients with chronic gastroesophageal reflux disease (GERD): 3-year outcomes. *Surgical endoscopy* 2011;25: 2547-54.
65. Grant A, Wileman S, Ramsay C, Bojke L, Epstein D, Sculpher M, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of minimal access surgery amongst people with gastro-oesophageal reflux disease - a UK collaborative study. *The REFLUX trial. Health technology assessment (Winchester, England)* 2008;12: 1-181, iii-iv.
66. Lundell L, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Galmiche JP, Hatlebakk J, et al. Comparing laparoscopic antireflux surgery with esomeprazole in the management of patients with chronic gastro-oesophageal reflux disease: a 3-year interim analysis of the LOTUS trial. *Gut* 2008;57: 1207-13.
67. Mahon D, Rhodes M, Decadt B, Hindmarsh A, Lowndes R, Beckingham I, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic Nissen fundoplication compared with proton-pump inhibitors for treatment of chronic gastro-oesophageal reflux. *The British journal of surgery* 2005;92: 695-9.
68. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, Ell C, Fiocca R, Eklund S, et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *Jama* 2011;305: 1969-77.
69. Ip S, Chung M, Moorthy D, Yu WW, Lee J, Chan JA, et al. Comparative Effectiveness of Management Strategies for Gastroesophageal Reflux Disease: Update. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews* 2011.
70. Szucs T, Thalmann C, Michetti P, Beglinger C. Cost analysis of long-term treatment of patients with symptomatic gastroesophageal reflux disease (GERD) with esomeprazole on-demand treatment or esomeprazole continuous treatment: an open, randomized, multicenter study in Switzerland.

Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2009;12: 273-81.

71. Sjostedt S, Befrits R, Sylvan A, Hartho C, Jorgensen L, Carling L, et al. Daily treatment with esomeprazole is superior to that taken on-demand for maintenance of healed erosive oesophagitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;22: 183-91.
72. Morgan DG, O'Mahony MF, O'Mahony WF, Roy J, Camacho F, Dinniwel J, et al. Maintenance treatment of gastroesophageal reflux disease: an evaluation of continuous and on-demand therapy with rabeprazole 20 mg. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2007;21: 820-6.
73. Bour B, Staub JL, Chousterman M, Labayle D, Nalet B, Nouel O, et al. Long-term treatment of gastro-oesophageal reflux disease patients with frequent symptomatic relapses using rabeprazole: on-demand treatment compared with continuous treatment. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;21: 805-12.
74. Pace F, Negrini C, Wiklund I, Rossi C, Savarino V, The Italian One Investigators Study G. Quality of life in acute and maintenance treatment of non-erosive and mild erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;22: 349-56.
75. Goh KL, Benamouzig R, Sander P, Schwan T. Efficacy of pantoprazole 20 mg daily compared with esomeprazole 20 mg daily in the maintenance of healed gastroesophageal reflux disease: a randomized, double-blind comparative trial - the EMANCIPATE study. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2007;19: 205-11.
76. Labenz J, Armstrong D, Zetterstrand S, Eklund S, Leodolter A. Clinical trial: factors associated with resolution of heartburn in patients with reflux oesophagitis--results from the EXPO study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29: 959-66.
77. Labenz J, Armstrong D, Zetterstrand S, Eklund S, Leodolter A. Clinical trial: factors associated with freedom from relapse of heartburn in patients with healed reflux oesophagitis--results from the maintenance phase of the EXPO study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29: 1165-71.
78. Glatzel D, Abdel-Qader M, Gatz G, Pfaffenberger B. Pantoprazole 40 mg is as effective as esomeprazole 40 mg to relieve symptoms of gastroesophageal reflux disease after 4 weeks of treatment and superior regarding the prevention of symptomatic relapse. *Digestion* 2006;74: 145-54.
79. Bardhan KD, Achim A, Riddermann T, Pfaffenberger B. A clinical trial comparing pantoprazole and esomeprazole to explore the concept of achieving 'complete remission' in gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2007;25: 1461-9.
80. Vcev A, Begic I, Ostojic R, Jurcic D, Bozic D, Soldo I, et al. Esomeprazole versus pantoprazole for healing erosive oesophagitis. *Collegium antropologicum* 2006;30: 519-22.
81. Eggleston A, Katelaris PH, Nandurkar S, Thorpe P, Holtmann G. Clinical trial: the treatment of gastro-oesophageal reflux disease in primary care--prospective randomized comparison of rabeprazole 20 mg with esomeprazole 20 and 40 mg. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2009;29: 967-78.
82. Fock KM, Teo EK, Ang TL, Chua TS, Ng TM, Tan YL. Rabeprazole vs esomeprazole in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease: a randomized, double-blind study in urban Asia. *World journal of gastroenterology* 2005;11: 3091-8.
83. Fass R, Sontag SJ, Traxler B, Sostek M. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2006;4: 50-6.
84. Teng M, Khoo AL, Zhao YJ, Lin L, Lim BP, Wu TS, et al. Meta-analysis of the effectiveness of esomeprazole in gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori* infection. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2015;40: 368-75.
85. Armstrong D, Talley NJ, Lauritsen K, Moum B, Lind T, Tunturi-Hihnala H, et al. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004;20: 413-21.

86. Richter JE, Bochenek W. Oral pantoprazole for erosive esophagitis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. Pantoprazole US GERD Study Group. *The American journal of gastroenterology* 2000;95: 3071-80.
87. Robinson M, Lanza F, Avner D, Haber M. Effective maintenance treatment of reflux esophagitis with low-dose lansoprazole. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine* 1996;124: 859-67.
88. Jansen JB, Van Oene JC. Standard-dose lansoprazole is more effective than high-dose ranitidine in achieving endoscopic healing and symptom relief in patients with moderately severe reflux oesophagitis. The Dutch Lansoprazole Study Group. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1999;13: 1611-20.
89. Robinson M, Sahba B, Avner D, Jhala N, Greski-Rose PA, Jennings DE. A comparison of lansoprazole and ranitidine in the treatment of erosive oesophagitis. Multicentre Investigational Group. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1995;9: 25-31.
90. Koop H, Schepp W, Dammann HG, Schneider A, Luhmann R, Classen M. Comparative trial of pantoprazole and ranitidine in the treatment of reflux esophagitis. Results of a German multicenter study. *Journal of clinical gastroenterology* 1995;20: 192-5.
91. Meneghelli UG, Boaventura S, Moraes-Filho JP, Leitao O, Ferrari AP, Almeida JR, et al. Efficacy and tolerability of pantoprazole versus ranitidine in the treatment of reflux esophagitis and the influence of *Helicobacter pylori* infection on healing rate. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus* 2002;15: 50-6.
92. Metz DC, Bochenek WJ. Pantoprazole maintenance therapy prevents relapse of erosive oesophagitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;17: 155-64.
93. Richter JE, Fraga P, Mack M, Sabesin SM, Bochenek W. Prevention of erosive oesophagitis relapse with pantoprazole. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004;20: 567-75.
94. Fennerty MB, Johanson JF, Hwang C, Sostek M. Efficacy of esomeprazole 40 mg vs. lansoprazole 30 mg for healing moderate to severe erosive oesophagitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;21: 455-63.
95. Castell DO, Kahrilas PJ, Richter JE, Vakil NB, Johnson DA, Zuckerman S, et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *The American journal of gastroenterology* 2002;97: 575-83.
96. Devault KR, Johanson JF, Johnson DA, Liu S, Sostek MB. Maintenance of healed erosive esophagitis: a randomized six-month comparison of esomeprazole twenty milligrams with lansoprazole fifteen milligrams. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2006;4: 852-9.
97. Lauritsen K, Deviere J, Bigard MA, Bayerdorffer E, Mozsik G, Murray F, et al. Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;17: 333-41.
98. Laine L, Katz PO, Johnson DA, Ibegbu I, Goldstein MJ, Chou C, et al. Randomised clinical trial: a novel rabeprazole extended release 50 mg formulation vs. esomeprazole 40 mg in healing of moderate-to-severe erosive oesophagitis - the results of two double-blind studies. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;33: 203-12.
99. Mossner J, Holscher AH, Herz R, Schneider A. A double-blind study of pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a multicentre trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1995;9: 321-6.
100. Gillissen A, Beil W, Modlin IM, Gatz G, Hole U. 40 mg pantoprazole and 40 mg esomeprazole are equivalent in the healing of esophageal lesions and relief from gastroesophageal reflux disease-related symptoms. *Journal of clinical gastroenterology* 2004;38: 332-40.
101. Moraes-Filho JP, Pedroso M, Quigley EM. Randomised clinical trial: daily pantoprazole magnesium 40 mg vs. esomeprazole 40 mg for gastro-oesophageal reflux disease, assessed by endoscopy and symptoms. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2014;39: 47-56.
102. Chen CY, Lu CL, Luo JC, Chang FY, Lee SD, Lai YL. Esomeprazole tablet vs omeprazole capsule in treating erosive esophagitis. *World journal of gastroenterology* 2005;11: 3112-7.

103. Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, Schmitt C, Collins DW, Whipple J, et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. The Esomeprazole Study Investigators. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2000;14: 1249-58.
104. Lightdale CJ, Schmitt C, Hwang C, Hamelin B. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of low-dose esomeprazole (20 mg) and standard-dose omeprazole (20 mg) in patients with erosive esophagitis. *Digestive diseases and sciences* 2006;51: 852-7.
105. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *The American journal of gastroenterology* 2001;96: 656-65.
106. Schmitt C, Lightdale CJ, Hwang C, Hamelin B. A multicenter, randomized, double-blind, 8-week comparative trial of standard doses of esomeprazole (40 mg) and omeprazole (20 mg) for the treatment of erosive esophagitis. *Digestive diseases and sciences* 2006;51: 844-50.
107. Zheng RN. Comparative study of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole and esomeprazole for symptom relief in patients with reflux esophagitis. *World journal of gastroenterology* 2009;15: 990-5.
108. Anagnostopoulos GK, Tsiakos S, Margantinis G, Kostopoulos P, Arvanitidis D. Esomeprazole versus omeprazole for the eradication of *Helicobacter pylori* infection: results of a randomized controlled study. *Journal of clinical gastroenterology* 2004;38: 503-6.
109. Choi HS, Park DI, Hwang SJ, Park JS, Kim HJ, Cho YK, et al. Double-Dose, New-Generation Proton Pump Inhibitors Do Not Improve *Helicobacter pylori* Eradication Rate. *Helicobacter* 2007;12: 638-42.
110. Sheu BS, Kao AW, Cheng HC, Hunag SF, Chen TW, Lu CC, et al. Esomeprazole 40 mg twice daily in triple therapy and the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication related to CYP2C19 metabolism. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;21: 283-8.
111. Miehke S, Schneider-Brachert W, Bästlein E, Ebert S, Kirsch C, Haferland C, et al. Esomeprazole-based one-week triple therapy with clarithromycin and metronidazole is effective in eradicating *Helicobacter pylori* in the absence of antimicrobial resistance. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;18: 799-804.
112. Subei IM, Cardona HJ, Bachelet E, Useche E, Arigbabu A, Hammour AA, et al. One week of esomeprazole triple therapy vs 1 week of omeprazole triple therapy plus 3 weeks of omeprazole for duodenal ulcer healing in *Helicobacter pylori*-positive patients. *Digestive diseases and sciences* 2007;52: 1505-12.
113. Tulassay Z, Kryszewski A, Dite P, Kleczkowski D, Rudzinski J, Bartuzi Z, et al. One week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals patients with duodenal ulcer disease. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2001;13: 1457-65.
114. Veldhuyzen Van Zanten S, Lauritsen K, Delchier JC, Labenz J, De Argila CM, Lind T, et al. One-week triple therapy with esomeprazole provides effective eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2000;14: 1605-11.
115. Veldhuyzen Van Zanten S, Machado S, Lee J. One-week triple therapy with esomeprazole, clarithromycin and metronidazole provides effective eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;17: 1381-7.
116. Xia XM, Wang H. Gastroesophageal Reflux Disease Relief in Patients Treated with Rabeprazole 20 mg versus Omeprazole 20 mg: A Meta-Analysis. *Gastroenterology research and practice* 2013;2013: 327571.
117. Dekkers, Beker, Thjodleifsson, Gabryelewicz, Bell, Humphries. Double-blind, placebo-controlled comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 1999;13: 49-57.
118. J.-C. Delchier GCTJH. Rabeprazole, 20 mg Once Daily or 10 mg Twice Daily, Is Equivalent to Omeprazole, 20 mg Once Daily, in the Healing of Erosive Gastroesophageal Reflux Disease. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2000;35: 1245-50.

119. Adachi K, Hashimoto T, Hamamoto N, Hirakawa K, Niigaki M, Miyake T, et al. Symptom relief in patients with reflux esophagitis: Comparative study of omeprazole, lansoprazole, and rabeprazole. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2003;18: 1392-8.
120. Pace F, Annese V, Prada A, Zambelli A, Casalini S, Nardini P, et al. Rabeprazole is equivalent to omeprazole in the treatment of erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Digestive and Liver Disease*;37: 741-50.
121. Bytzer P, Morocutti A, Kennerly P, Ravic M, Miller N, On Behalf Of The Rose Trial I. Effect of rabeprazole and omeprazole on the onset of gastro-oesophageal reflux disease symptom relief during the first seven days of treatment. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2006;41: 1132-40.
122. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, Scarcelli C, D'Ambrosio LP, Paris F, et al. Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients. *World Journal of Gastroenterology : WJG* 2007;13: 4467-72.
123. Rees JRE, Lao-Sirieix P, Wong A, Fitzgerald RC. Treatment for Barrett's oesophagus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010.
124. Caldwell MTP, Byrne PJ, Walsh TN, Hennessey TPJ. A randomized trial on the effect of acid suppression on regression of Barrett's oesophagus. *Gastroenterology* 1996;110: A074.
125. Weinstein WM, Lieberman D, Lewin DN, Weber LJ, Berger ML, Ippoliti A. Omeprazole-induced regression of Barrett's oesophagus: a 2 year randomized controlled double blind trial. *Gastroenterology* 1996;110: A294.
126. Peters FT, Ganesh S, Kuipers EJ, Sluiter WJ, Klinkenberg-Knol EC, Lamers CB, et al. Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment; a randomised double blind study. *Gut* 1999;45: 489-94.
127. Parrilla P, Martinez de Haro LF, Ortiz A, Munitiz V, Molina J, Bermejo J, et al. Long-term results of a randomized prospective study comparing medical and surgical treatment of Barrett's esophagus. *Annals of surgery* 2003;237: 291-8.
128. Bour B, Staub JL, Chousterman M, Labayle D, Nalet B, Nouel O, et al. Long-term treatment of gastro-oesophageal reflux disease patients with frequent symptomatic relapses using rabeprazole: on-demand treatment compared with continuous treatment. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005;21: 805-12.
129. Janssen W, Meier E, Gatz G, Pfaffenberger B. Effects of pantoprazole 20 mg in mildgastroesophageal reflux disease: Once-daily treatment in the acute phase, and comparison of on-demand versus continuous treatment in the long term. *Current therapeutic research, clinical and experimental* 2005;66: 345-63.
130. van der Velden AW, de Wit NJ, Quartero AO, Grobbee DE, Numans ME. Pharmacological dependency in chronic treatment of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled clinical trial. *Digestion* 2010;81: 43-52.
131. Bayerdorffer E, Bigard MA, Weiss W, Mearin F, Rodrigo L, Dominguez Munoz JE, et al. Randomized, multicenter study: on-demand versus continuous maintenance treatment with esomeprazole in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *BMC gastroenterology* 2016;16: 48.
132. Pilotto A, Leandro G, Franceschi M. Short- and long-term therapy for reflux oesophagitis in the elderly: a multi-centre, placebo-controlled study with pantoprazole. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;17: 1399-406.
133. Yuan JQ, Tsoi KK, Yang M, Wang JY, Threapleton DE, Yang ZY, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2016;43: 1262-75.
134. Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, Kogut DG, Peacock RA, Thomson JM, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1998;12: 135-40.
135. Ekstrom P, Carling L, Wetterhus S, Wingren PE, Anker-Hansen O, Lundegardh G, et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous

- non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1996;31: 753-8.
136. Goldstein JL, Hochberg MC, Fort JG, Zhang Y, Hwang C, Sostek M. Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic gastric ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2010;32: 401-13.
137. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, Haber MM, Collis C, Lukasik NL, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Archives of internal medicine* 2002;162: 169-75.
138. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. *The New England journal of medicine* 1998;338: 727-34.
139. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *The New England journal of medicine* 2002;346: 2033-8.
140. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Hui WM, Kwok KF, Wong BC, et al. Lansoprazole reduces ulcer relapse after eradication of *Helicobacter pylori* in nonsteroidal anti-inflammatory drug users--a randomized trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003;18: 829-36.
141. Li XY, Wang L, Yu WW, Lin CS. Preventive effect of esomeprazole on non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced peptic ulcer. *Evaluation and Analysis of Drug-use in Hospitals of China* 2009;9: 917-8.
142. Scheiman JM, Devereaux PJ, Herlitz J, Katelaris PH, Lanas A, Veldhuyzen van Zanten S, et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: a randomised, controlled trial (OBERON). *Heart (British Cardiac Society)* 2011;97: 797-802.
143. Sugano K, Kinoshita Y, Miwa H, Takeuchi T. Randomised clinical trial: esomeprazole for the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related peptic ulcers in Japanese patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2012;36: 115-25.
144. Xie L, Yang XF, Wu Q, Hu Y. Effect observation of proton pump inhibitor on preventing the risk of mucosa lesion in upper digestive tract associated with long-term administration of low-dose aspirin. *J Mod Med Health* 2013;29: 2733-5.
145. Yeomans N, Lanas A, Labenz J, van Zanten SV, van Rensburg C, Racz I, et al. Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin. *The American journal of gastroenterology* 2008;103: 2465-73.
146. Yuan DXL, C.Q., Ma X. Clinical study of esomeprazole on the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced gastroduodenal injury. *The Journal of Practical Medicine* 2010;26: 1816-8.
147. Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet (London, England)* 2007;369: 1621-6.
148. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulassay Z, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *The American journal of gastroenterology* 2006;101: 701-10.
149. Mo C, Sun G, Lu ML, Zhang L, Wang YZ, Sun X, et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World journal of gastroenterology* 2015;21: 5382-92.
150. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 2010;363: 1909-17.

151. Ren YH, Zhao M, Chen YD, Chen L, Liu HB, Wang Y, et al. Omeprazole affects clopidogrel efficacy but not ischemic events in patients with acute coronary syndrome undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Chinese medical journal* 2011;124: 856-61.
152. Sugano K, Choi MG, Lin JT, Goto S, Okada Y, Kinoshita Y, et al. Multinational, double-blind, randomised, placebo-controlled, prospective study of esomeprazole in the prevention of recurrent peptic ulcer in low-dose acetylsalicylic acid users: the LAVENDER study. *Gut* 2014;63: 1061-8.
153. Cardoso RN, Benjo AM, DiNicolantonio JJ, Garcia DC, Macedo FY, El-Hayek G, et al. Incidence of cardiovascular events and gastrointestinal bleeding in patients receiving clopidogrel with and without proton pump inhibitors: an updated meta-analysis. *Open heart* 2015;2: e000248.
154. Aihara H, Sato A, Takeyasu N, Nishina H, Hoshi T, Akiyama D, et al. Effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular events in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: results from the Ibaraki Cardiac Assessment Study Registry. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2012;80: 556-63.
155. Hsu P. Proton pump inhibitor prevents clinically significant upper gastrointestinal events in clopidogrel users with ulcer history. *. Digestive Disease Week* 2012;142: S27.
156. Shiraev TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart, lung & circulation* 2018;27: 443-50.
157. Sehested TSG, Gerds TA, Fosbol EL, Hansen PW, Charlott MG, Carlson N, et al. Long-term use of proton pump inhibitors, dose-response relationship and associated risk of ischemic stroke and myocardial infarction. *Journal of internal medicine* 2018;283: 268-81.
158. Wang YF, Chen YT, Luo JC, Chen TJ, Wu JC, Wang SJ. Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk of First-Time Ischemic Stroke in the General Population: A Nationwide Population-Based Study. *The American journal of gastroenterology* 2017;112: 1084-93.
159. Yoshihisa A, Takiguchi M, Kanno Y, Sato A, Yokokawa T, Miura S, et al. Associations of Acid Suppressive Therapy With Cardiac Mortality in Heart Failure Patients. *Journal of the American Heart Association* 2017;6.
160. Fortuna LA, Pawloski PA, Parker ED, Trower NK, Kottke TE. Proton pump inhibitor use by aspirin-treated coronary artery disease patients is not associated with increased risk of cardiovascular events. *European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy* 2016;2: 13-9.
161. Charlott M, Grove EL, Hansen PR, Olesen JB, Ahlehoff O, Selmer C, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *BMJ (Clinical research ed)* 2011;342.
162. Ayub A, Parkash O, Naeem B, Murtaza D, Khan AH, Jafri W, et al. Proton pump inhibitors and other disease-based factors in the recurrence of adverse cardiovascular events following percutaneous coronary angiography: A long-term cohort. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology* 2016;35: 117-22.
163. Chandrasekhar J, Bansilal S, Baber U, Sartori S, Aquino M, Farhan S, et al. Impact of proton pump inhibitors and dual antiplatelet therapy cessation on outcomes following percutaneous coronary intervention: Results From the PARIS Registry. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 2017;89: E217-e25.
164. Hsieh CF, Huang WF, Chiang YT, Chen CY. Effects of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus after Drug-Eluting Stent Implantation: A Nationwide Cohort Study. *PloS one* 2015;10: e0135915.
165. Jackson LR, 2nd, Peterson ED, McCoy LA, Ju C, Zettler M, Baker BA, et al. Impact of Proton Pump Inhibitor Use on the Comparative Effectiveness and Safety of Prasugrel Versus Clopidogrel: Insights From the Treatment With Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events After Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) Study. *Journal of the American Heart Association* 2016;5.

166. Leonard CE, Bilker WB, Brensinger CM, Flockhart DA, Freeman CP, Kasner SE, et al. Comparative risk of ischemic stroke among users of clopidogrel together with individual proton pump inhibitors. *Stroke* 2015;46: 722-31.
167. Zhu P, Gao Z, Tang XF, Xu JJ, Zhang Y, Gao LJ, et al. Impact of Proton-pump Inhibitors on the Pharmacodynamic Effect and Clinical Outcomes in Patients Receiving Dual Antiplatelet Therapy after Percutaneous Coronary Intervention: A Propensity Score Analysis. *Chinese medical journal* 2017;130: 2899-905.
168. Batchelor R, Gilmartin JF, Kemp W, Hopper I, Liew D. Dementia, cognitive impairment and proton pump inhibitor therapy: A systematic review. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2017;32: 1426-35.
169. Tai SY, Chien CY, Wu DC, Lin KD, Ho BL, Chang YH, et al. Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: A nationwide cohort study in Taiwan. *PloS one* 2017;12: e0171006.
170. Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, Wharton W, Levey AI, Hajjar I. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Journal of the American Geriatrics Society* 2017;65: 1969-74.
171. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2015;10: e0128004.
172. Estborn L, Joelson S. Frequency and time to onset of community-acquired respiratory tract infections in patients receiving esomeprazole: a retrospective analysis of patient-level data in placebo-controlled studies. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2015;42: 607-13.
173. Ho SW, Tsai MC, Teng YH, Yeh YT, Wang YH, Yang SF, et al. Population-based cohort study on the risk of pneumonia in patients with non-traumatic intracranial haemorrhage who use proton pump inhibitors. *BMJ open* 2014;4: e006710.
174. Lee SW, Lien HC, Chang CS, Yeh HZ, Lee TY, Tung CF. The impact of acid-suppressing drugs to the patients with chronic obstructive pulmonary disease: A nationwide, population-based, cohort study. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences* 2015;20: 263-7.
175. Chen CH, Lin HC, Lin HL, Lin YT, Chou JM, Hsu SP, et al. Proton pump inhibitor usage and the associated risk of pneumonia in patients with chronic kidney disease. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2015;48: 390-6.
176. Ho SW, Teng YH, Yang SF, Yeh HW, Wang YH, Chou MC, et al. Association of Proton Pump Inhibitors Usage with Risk of Pneumonia in Dementia Patients. *Journal of the American Geriatrics Society* 2017;65: 1441-7.
177. Hsu WT, Lai CC, Wang YH, Tseng PH, Wang K, Wang CY, et al. Risk of pneumonia in patients with gastroesophageal reflux disease: A population-based cohort study. *PloS one* 2017;12: e0183808.
178. Othman F, Crooks CJ, Card TR. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: population based study. *BMJ (Clinical research ed)* 2016;355: i5813.
179. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Koyratkoson K, Chaisai C, Noppakun K, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2017.
180. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury. *Kidney international* 2017;91: 1482-94.
181. Klatte DCF, Gasparini A, Xu H, de Deco P, Trevisan M, Johansson ALV, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Progression of Chronic Kidney Disease. *Gastroenterology* 2017;153: 702-10.
182. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World journal of gastroenterology* 2017;23: 6500-15.

183. Wei L, Ratnayake L, Phillips G, McGuigan CC, Morant SV, Flynn RW, et al. Acid-suppression medications and bacterial gastroenteritis: a population-based cohort study. *British journal of clinical pharmacology* 2017;83: 1298-308.
184. Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011;34: 1269-81.
185. Brophy S, Jones KH, Rahman MA, Zhou SM, John A, Atkinson MD, et al. Incidence of *Campylobacter* and *Salmonella* infections following first prescription for PPI: a cohort study using routine data. *The American journal of gastroenterology* 2013;108: 1094-100.
186. Hassing RJ, Verbon A, de Visser H, Hofman A, Stricker BH. Proton pump inhibitors and gastroenteritis. *European journal of epidemiology* 2016;31: 1057-63.
187. Tran-Duy A, Spaetgens B, Hoes AW, de Wit NJ, Stehouwer CD. Use of Proton Pump Inhibitors and Risks of Fundic Gland Polyps and Gastric Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2016;14: 1706-19.e5.
188. Brusselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ open* 2017;7: e017739.
189. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut* 2018;67: 28-35.
190. Niikura R, Hayakawa Y, Hirata Y, Yamada A, Fujishiro M, Koike K. Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor of gastric cancer after treatment for *Helicobacter pylori*: a retrospective cohort analysis. *Gut* 2017.
191. Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2016;27: 339-47.
192. van der Hoorn MM, Tett SE, de Vries OJ, Dobson AJ, Peeters GM. The effect of dose and type of proton pump inhibitor use on risk of fractures and osteoporosis treatment in older Australian women: A prospective cohort study. *Bone* 2015;81: 675-82.
193. Chen CH, Lin CL, Kao CH. Gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitor use is associated with an increased risk of osteoporosis: a nationwide population-based analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2016;27: 2117-26.
194. Lin SM, Yang SH, Liang CC, Huang HK. Proton pump inhibitor use and the risk of osteoporosis and fracture in stroke patients: a population-based cohort study. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2018;29: 153-62.
195. Prescire. Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses - Comprendre et décider. *Prescire* 2017.

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Impression : INAMI