

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

CABELGUEN Chloé et SCHNEIDER Clémence

Présentée et soutenue publiquement le 04 Novembre 2021

Revue systématique et méta-analyse de l'efficacité et de la sécurité des antiacides
à base d'alginat de sodium dans le traitement du reflux gastro-œsophagien

Directeur de thèse :

Monsieur MENINI Thibault, Chef de Clinique des Universités, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Président du jury :

Monsieur VORILHON Philippe, Professeur des Universités, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Madame VAILLANT-ROUSSEL Hélène, Maître de Conférences des Universités, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame BEDHOMME Sabrina, Maître de Conférences Associé, UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

SCHNEIDER Clémence et CABELGUEN Chloé

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 04 Novembre 2021

Revue systématique et méta-analyse de l'efficacité et de la sécurité des antiacides
à base d'alginat de sodium dans le traitement du reflux gastro-œsophagien

Directeur de thèse :

Monsieur MENINI Thibault, Chef de Clinique des Universités, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Président du jury :

Monsieur VORILHON Philippe, Professeur des Universités, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Madame VAILLANT-ROUSSEL Hélène, Maître de Conférences des Universités, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame BEDHOMME Sabrina, Maître de Conférences Associé, UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'Auvergne

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE VICE
PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François

UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude -
MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M.	AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M.	LABBE André	Pédiatrie
M.	AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M.	DURIF Franck	Neurologie
M.	BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M.	POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M.	CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme	PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M.	BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique

M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

**PROFESSEURS DE
1ère CLASSE**

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénéréologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie

M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

**PROFESSEURS DE
2ème CLASSE**

Mme	CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme	KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M.	TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M.	CORNELIS François	Génétique
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M.	CANAVESE Federico	Chirurgie Infantile
M.	LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M.	BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M.	BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M.	AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme	BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	ESCHALIER Romain	Cardiologie
M.	MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme	TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M.	DURANDO Xavier	Cancérologie
M.	DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme	FANTINI Maria Livia	Neurologie
M.	SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M.	BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUIEZE Romain	Hématologie
M.	POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M.	SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M.	CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme	MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M.	VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme	BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine générale
M.	CAMBON Benoît	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme	CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme	BOUTELOUP Corinne	Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M.	MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle	GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme	FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle	GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M.	MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme	MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle	VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M.	DELMAS Julien	Bactériologie
Mle	MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M.	OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M.	LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle	COSTE Karen	Pédiatrie
M.	EVARD Bertrand	Immunologie
Mle	AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M.	POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme	CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	LEBRETON Aurélien	Hématologie

**MAITRES DE CONFERENCES DE
2ème CLASSE**

Mme	PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M.	JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M.	BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M.	COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme	SARRET Catherine	Pédiatrie
M.	MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme	NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme	VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle	AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M.	BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle	GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M.	BIDET Yannick	Oncogénétique
M.	MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M.	DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M.	SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M.	GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme	VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme	LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M.	LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme	MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M.	PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M.	TANGUY Gilles	Médecine Générale
M.	BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme	ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme	RICHARD Amélie	Médecine Générale

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur VORILHON Philippe,

Professeur des Universités, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury de thèse et nous vous remercions de l'intérêt porté à notre travail. Nous vous adressons l'expression de notre sincère reconnaissance et l'assurance de notre profond respect.

À Madame le Docteur VAILLANT-ROUSSEL Hélène,

Maître de Conférence des Universités, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Nous vous sommes reconnaissantes de l'honneur fait d'être membre du jury de notre thèse et d'avoir accordé votre attention à ce travail. Nous vous témoignons notre respectueuse considération.

À Madame le Docteur BEDHOMME Sabrina,

Maître de Conférence Associé, UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand

Nous vous prions de recevoir nos sincères remerciements pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Nous vous assurons de notre profonde gratitude.

À Monsieur le Docteur MENINI Thibault,

Chef de Clinique des Universités, UFR de Médecine et des Professions Paramédicales de Clermont-Ferrand

Tous nos remerciements pour votre bienveillance, votre disponibilité, vos précieux conseils et votre bonne humeur permanente ! Nous vous sommes reconnaissantes pour votre immense aide et pour toutes ces heures consacrées à diriger cette recherche. Ce fut un plaisir de travailler avec vous.

À Madame PIÑOL-DOMENECH, *pour votre disponibilité, vos conseils et votre aide précieuse dans la construction de l'équation de recherche.*

REMERCIEMENTS CLÉMENCE

A mes parents, merci d'avoir tout fait pour que j'en sois arrivée là aujourd'hui. Vous avez su croire en moi et m'apporter toute l'affection, l'écoute et le soutien dont j'ai eu besoin pour avancer.

A mes frères Jérémy et Quentin, mes piliers, merci de supporter votre sœur depuis toutes ces années. Votre amour et votre soutien m'est si précieux.

A Antoine, merci de faire partie de ma vie, de m'accompagner et me soutenir avec toujours tant d'amour et de positivité.

Cette thèse marque le début d'une nouvelle page de notre histoire.

A Sylvine ma belle-sœur, pour tes mots toujours juste et ton écoute.

A Papi René et Mamie Josette, merci pour votre bienveillance, votre tendresse et votre réconfort que vous m'apportez à chaque étape de ma vie.

A Papi Jean-Marie et Mamie Lily, qui je le sais, sont très fiers de moi.

A mes petites filleules Adèle et Soso et mes nièces Roxane et Zoé que j'aime tant et qui m'apportent beaucoup.

A ma belle-famille pour leur présence et leur soutien.

A Cybille et Justine, mes copines depuis le début de ce long parcours.

Toujours à mes côtés tout au long de ce chemin. Une si belle amitié.

A Aurélie, Charlotte, Inès, Ophélie, Myriam, Romane, Manon, Julie, Morgane, Fanny, Leila, les copines de médecine avec qui j'aurais vécu des moments difficiles, des doutes, des pleurs, mais aussi tellement de fou rire, de soirées et de bons moments.

Vous êtes exceptionnelles, je vous aime d'amour.

A Chloé, Ma copine si précieuse. Beaucoup de moments passé à tes côtés...

Je suis très heureuse d'avoir pu partager cette thèse et franchir cette étape de vie avec toi.

A notre amitié infaillible.

A June et Carine, la team du SMA avec qui j'ai partagé un semestre très particulier.

Merci pour tous ces bons moments de rigolade passés ensemble.

A tous mes maitres de stage rencontrés durant mon internat.

Merci de m'avoir enseigné et partagé tout votre savoir et d'avoir contribué au médecin que je vais devenir.

REMERCIEMENTS CHLOÉ

À *Papa et Maman*, je vous suis sincèrement reconnaissante de m'avoir toujours soutenue, rassurée et encouragée. Merci pour vos sacrifices et votre soutien inconditionnel tout au long de ce chemin parcouru et d'être toujours là dans les moments qui comptent pour moi. Merci d'avoir tout fait pour que j'en sois arrivée là aujourd'hui car c'est grâce à vous.

À *mon frère et mes sœurs*, sur qui je peux toujours compter. Ce lien qui nous unit m'est si précieux. Merci de m'avoir toujours épaulée, motivée mais aussi supportée. Vous m'êtes indispensables et je vous aime.

Bien sûr, un grand merci à mon beauf préféré, Pin's, pour tous ces moments de taquineries qui ont été de belles bouffées d'air quand il devenait nécessaire de se changer les idées.

À *Théo*, qui est présent et me supporte depuis le début de ces longues études. Merci pour ton écoute, ta patience et surtout pour tout l'amour que tu me donnes au quotidien.

À *mes grands-parents, Papy Théo, Papy Jacques, Mamie Marie et Mamie Andrée*, encore présent ou malheureusement partis trop tôt, j'espère que vous êtes fiers de moi.

À *mes neveux et nièces, Alicia, Maxime, Awenn, Mathilde et Naëlle*, pour toutes les bêtises et l'affection que l'on partage.

Et plus simplement, à *toute ma famille*, leurs attentions et encouragements m'ont accompagnée tout au long de ces années. Même si le temps passe, c'est toujours chouette de se retrouver.

À *Vaiï, Christophe et Taïna*, merci de votre présence, de vos encouragements mais aussi de perfectionner mon français d'année en année.

À *mon Pri et mon Tont*, mes amis de toujours, sur qui je pourrais éternellement compter. Merci pour tous ces merveilleux moments partagés avec vous et les nombreux à venir.

À *ma co-thésarde mais amie avant tout, Clémence*, ses années n'auraient pas été les mêmes sans toi. Merci pour ton amitié sincère et sans faille. Je sais que tu es et seras un médecin remarquable et j'espère partager ta route encore de longues années.

À *mes copines de fac*, pour ces années marquées par votre bonne humeur et votre amitié. Mes études auraient été bien fades sans vous.

Aux *copains non-carabins*, merci de m'avoir permis d'oublier momentanément la médecine.

A *Rémi*, pour tes performances exceptionnelles sur Paint !

À *tous mes maîtres de stage, et à toutes les personnes que j'ai rencontrées durant ces neuf années*, vous qui avez contribué, de près ou de loin, au médecin que je suis aujourd'hui : Merci !

TABLE DES MATIERES

Liste des tableaux et figures	14
Liste des abréviations	15
I- Introduction	16
II- Matériel et Méthode	22
1. Protocole.....	22
2. Sources.....	23
3. Recueil des données	24
4. Critères de jugement	24
4.1. Critère de jugement principal (CJP)	24
4.2. Critères de jugement secondaires (CJS)	25
4.3. Nombre de sujet à traiter (NST) / Nombre nécessaire pour nuire (NNN)	26
5. Analyses statistiques	26
6. Biais	27
7. Gradations des preuves	27
III- Résultats	29
1. Études et population	29
2. Analyses.....	32
2.1. Risque de biais	32
2.2. Efficacité	34
2.3. Sécurité	38
2.4. Données manquantes.....	39
2.5. Autres données.....	39
IV- Discussion	41
1. Les résultats principaux et leur implication majeure.....	41
2. Limites	43
3. Force de notre étude et comparaison avec la littérature	46
4. En pratique.....	48
Conclusion	50
Bibliographie des études incluses dans la revue systématique	51
Références.....	53
Annexes.....	55
SERMENT D'HIPPOCRATE	71

Liste des tableaux et figures

TABLEAUX :

Tableau I : Classification, indication et SMR des antiacides	17
Tableau II : Délivrance et remboursement par l'assurance maladie des antiacides en France en 2019.....	18
Tableau III : Date d'autorisation de mise sur le marché du GAVISCON® selon la forme galénique	20
Tableau IV : Caractéristiques des études	31
Tableau V: Risques de biais selon les études	32
Tableau VI : Risques de biais selon les critères de jugement.....	33
Tableau VII : Qualité des preuves selon GRADE : efficacité (critère de jugement principal) ..	33
Tableau VIII : Qualité des preuves selon GRADE : efficacité (critères de jugement secondaires)	35
Tableau IX : Qualité des preuves selon GRADE : effets secondaires	39

FIGURES :

Figure 1 : Pourcentage des ventes des antiacides en médecine ambulatoire en 2019	18
Figure 2 : Diagramme de flux	30
Figure 3 : Amélioration des symptômes perçue par le patient versus placebo : forest plot...	35
Figure 4 : Nombre de reflux pH-métrique versus placebo : forest plot.....	37
Figure 5 : Pourcentage de temps avec pH<4 versus placebo : forest plot.....	37
Figure 6 : Epigastralgie la journée versus placebo : forest plot	37
Figure 7 : Sécurité globale versus placebo : forest plot	38

Liste des abréviations

AlgNa : Alginate de sodium

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

CJP : Critère de jugement principal

CJS : Critères de jugement secondaires

CT : Commission de la Transparence

DMS : Différence Moyenne Standardisée

ECR : Essais cliniques Contrôlés Randomisés

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

NNH : Number Needed to Harm

NNN : Nombre Nécessaire pour Nuire

NNT : Number Needed to Treat

NST : Nombre de Sujets à Traiter

NR : Non Remboursé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

OTE : Overall Treatment Evaluation

RDQ : Reflux Disease Questionnaire

REB : Reconstruire l'Evidence Base

RGO : Reflux Gastro-Oesophagien

RR : Risques Relatifs

SMD : Standardized Mean Difference

SMR : Service Médical Rendu

I- Introduction

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) désigne le reflux permanent ou intermittent du contenu gastrique vers l'œsophage à travers le hiatus œsophagien.

Le RGO est une des affections digestives les plus fréquemment prises en charge en médecine générale avec une prévalence globale estimée à 31,3 % (5 à 10 % pour un épisode journalier, 30 à 45 % pour un épisode au moins mensuel) (1-3). Ces chiffres sont probablement sous-estimés car même si les symptômes évocateurs du RGO sont principalement le pyrosis, la dyspepsie ou les régurgitations acides et/ou alimentaires, il existe des formes symptomatiques atypiques (toux chronique, douleurs thoraciques ou épigastriques sans pyrosis, érosions dentaires, laryngites, pharyngites ou globus pharyngé) qui ne sont donc pas recensées dans ces études (4).

Le RGO peut considérablement réduire la qualité de vie des patients et comporte un risque d'œsophagite avec de lourdes complications telles que la sténose œsophagienne, l'hémorragie digestive, l'endobrachyœsophage et au stade ultime l'adénocarcinome œsophagien. De ce fait, traiter les patients atteints de RGO présente un intérêt à court et long terme (5). Le RGO constitue donc une préoccupation de santé publique par sa prévalence élevée, son évolution chronique et le recours fréquent aux soins qu'il génère.

Les antiacides sont largement prescrits en soins primaires dans cette indication afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de prévenir le risque de complication. La base de données publique des médicaments (6) et le Martindale (7) recensent une vingtaine de spécialités constituées d'un ou plusieurs principes actifs : alginate de sodium, bicarbonate de sodium ou de potassium, sels d'aluminium, sels de magnésium et carbonate de calcium. Leur

autorisation de mise sur le marché (AMM) repose sur le traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien ou des manifestations douloureuses au cours des affections gastro-duodénales. L'évaluation du service médical rendu (SMR) est faible pour la plupart (Tableau I).

	Principe actif	Indication AMM	SMR	Année	Taux de remboursement
Antiacides à base de sodium	Alginat de sodium – Bicarbonate de sodium	Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien.			
	- GAVISCON® (susp buv)		Faible	2016	15%
	- GAVISCON NOURRISONS® (susp buv)		Important	2016	65%
	- GAVISCONELL® (susp buv)		Non évalué		NR
	- MAALOXREFLUX® (susp buv)		Non évalué		NR
	Alginat de sodium – Bicarbonate de sodium – Carbonate de calcium	Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien			
	- GAVISCON® (cp)		Faible	2016	15%
	- GAVISCONELL® (cp)		Non évalué		NR
Antiacides à base d'aluminium	Alginat de sodium - Bicarbonate de potassium	Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien			
	- GAVISCONPRO® (susp buv)		Faible	2015	NR
	Oxyde d'aluminium hydraté	Traitement symptomatique des affections douloureuses au cours des affections oesogastroduodénales.	Faible	2013	15%
Antiacides à base d'aluminium	Phosphate d'aluminium	Traitement symptomatique des manifestations douloureuses au cours des affections oesogastroduodénales.	Faible	2017	15%
	- PHOSPHALUGEL® (susp buv)				
Association et complexes à base d'aluminium, de calcium et de magnésium	Aluminium hydroxyde - Magnésium hydroxyde	Brûlures d'estomac et remontée acide chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans.			
	- MAALOX® (cp/susp buv)		Non évalué		NR
	- XOLAAM® (cp/susp buv)		Faible	2010	15%
	Oxyde d'aluminium hydraté - Hydroxyde de magnésium - Carbonate de calcium	Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections oesogastroduodénales.			
	- MARGA® (cp)		Non évalué		NR
	Oxyde d'aluminium hydraté - Hydroxyde de magnésium - Phosphate d'aluminium hydraté - Gomme guar enrobée	Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections oesogastroduodénales.			
	- MOXYDAR® (cp/susp buv)	Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien.	Faible	2019	15%
	- NEUTRICID® (susp buv)		Non évalué		NR
	Attapulgit de Mormoiron - Gel d'hydroxyde d'aluminium - Carbonate de magnésium codesséchés	Traitement symptomatique des manifestations douloureuses au cours des affections oesogastroduodénales. Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien.			
	- GASTROPULGITE® (susp buv)		Faible	2018	15%
	Carbonate de calcium – Carbonate de magnésium léger – Kaolin lourd – Trisilicate de magnésium	Traitement symptomatique des douleurs liées aux affections oesogastroduodénales. Météorisme intestinale chez l'adulte.			
	- NEUTROSES® (cp)		Non évalué		NR
	Carbonate de calcium – Carbonate de magnésium léger – Kaolin lourd – Trisilicate de magnésium - Bicarbonate de sodium - Hydroxyde de magnésium - Phosphate tricalcique	Traitement symptomatique des manifestations douloureuses au cours des affections oesogastro-duodénales chez l'adulte.			
	- GASTROPAX® (sol buv)		Non évalué		NR
	Carbonate de calcium – Carbonate de magnésium lourd	Brûlures d'estomac et remontée acide chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans.			
	- RENNIE® (cp)		Non évalué		NR
	Hydrotalcite				
	- RENNIELIQUO® (susp buv)		Non évalué		NR
Autres associations	Monmectite – Hydroxyde d'aluminium – Hydroxyde de magnésium	Traitement symptomatique des manifestations douloureuses au cours des affections oesogastroduodénales.			
	- GELOX® (sups buv)		Faible	2019	15%

cp: comprimé
sol buv: solution buvable
susp buv: suspension buvable

Tableau I : Classification, indication et SMR des antiacides

Le nombre d'antiacides délivré en médecine ambulatoire et soumis à prescription médicale (8) est élevé en France avec près de 18 millions de boîtes vendues en 2019

représentant une base de remboursement de près de 40 millions d’euros dont 12 millions remboursés par l’Assurance Maladie (Tableau II).

Principe actif	Base de remboursement	Nombre de boîtes remboursées	Montant remboursé
Anti-acides à base de sodium	30 256 942 €	15 022 118 €	9 549 943 €
Anti-acides à base d'aluminium	1 161 621 €	355 684 €	329 121 €
Association de sels	3 963 587 €	1 501 827 €	987 772 €
Autres associations	4 141 148 €	883 799 €	995 506 €
	39 523 298 €	17 763 428 €	11 862 342 €

Tableau II : Délivrance et remboursement par l'assurance maladie des antiacides en France en 2019

La classe des antiacides à base d’alginate de sodium (AlgNa) telle que le GAVISCON® et tous ses dérivés, est celle qui est la plus délivrée, représentant 85% des ventes en médecine ambulatoire en 2019 (Figure 1). Il nous a ainsi semblé pertinent de cibler nos travaux de recherche sur cette classe.

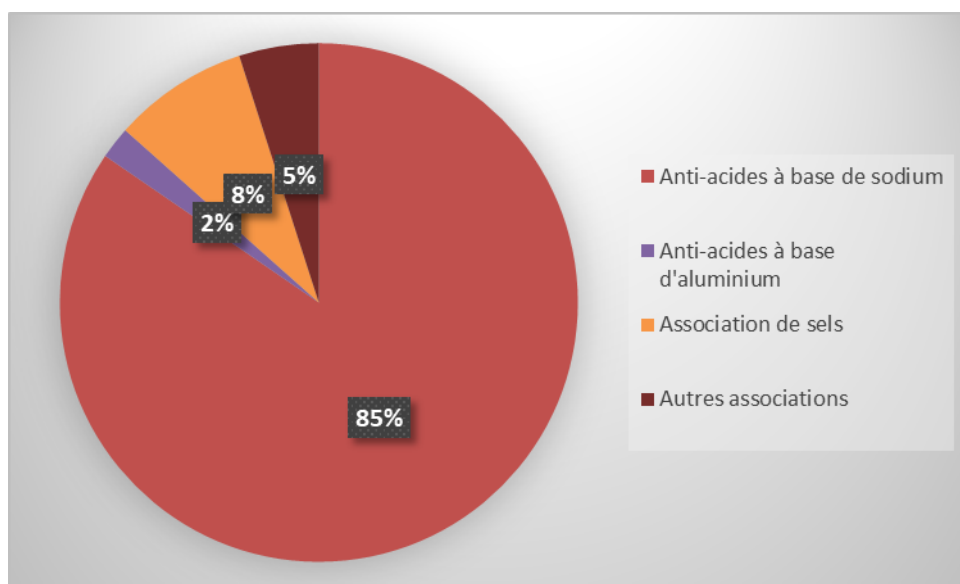


Figure 1 : Pourcentage des ventes des antiacides en médecine ambulatoire en 2019

L'alginate de sodium est constitué de polymères polysaccharidiques naturels non absorbables éliminés par voie digestive. Il réagit avec l'acide gastrique pour former un gel visqueux puissant appelé radeau d'alginate. Son pH est proche de la neutralité et peut flotter sur le contenu gastrique au niveau de la jonction gastro-œsophagienne. La viscosité et la résistance du radeau forment une barrière physique limitant mécaniquement le reflux et réduisant ainsi la fréquence et la durée de l'exposition de l'œsophage aux acides. En cas de reflux, l'alginate adhère à la partie inférieure de l'œsophage le protégeant alors de l'acidité gastrique.

Le bicarbonate de sodium neutralise de façon transitoire l'acide chlorhydrique sécrété par les cellules pariétales dans la lumière de l'estomac en exerçant un effet tampon. L'apport de ces bases permet d'augmenter momentanément le pH gastrique.

Les antiacides d'AlgNa ont donc un début d'action rapide (3 à 15 minutes) mais limité dans le temps (environ 4 heures, correspondant à la vidange gastrique) (9-10).

Ces deux principes actifs, ayant une action synergique, sont souvent associés au sein d'une même formulation afin d'augmenter leur efficacité. Ils constituent un traitement de choix puisque plus de la moitié des RGO, et donc des symptômes associés, surviennent au cours de la période post-prandiale.

Certaines formulations ont été enrichies avec du carbonate de calcium afin d'augmenter la viscosité du radeau de même que sa résistance (11). L'aluminium présent initialement dans le GAVISCON nourrisson® a été retiré par crainte de dysfonctionnements rénaux (w17).

Par leur double action locale chimique et mécanique agissant à la fois sur l'acidité et le reflux, les antiacides d'AlgNa constituent un traitement bien établi du RGO. En effet, en France, leur première autorisation de mise sur le marché (AMM) date de 1979 (12). Par la suite, différentes formes galéniques ont été commercialisées (Tableau III).

Forme galénique	Année de l'AMM
Suspension buvable en flacon	1979
Suspension buvable en sachet	1988
Suspension buvable en flacon pour nourrisson	1994
Comprimé	2005

Tableau III : Date d'autorisation de mise sur le marché du GAVISCON® selon la forme galénique

Ces dernières années, plusieurs essais cliniques randomisés ont évalué l'effet des antiacides chez des patients atteints de RGO. Plusieurs revues systématiques ont été réalisées. Cependant, aucune méta-analyse en notre connaissance n'a pu être effectuée, en raison de données insuffisantes.

De plus, la majorité des critères étudiés était des critères indirects notamment pH-métriques dont l'applicabilité en soins primaires est limitée. En effet, la surveillance du pH œsophagien est une procédure standard utilisée depuis de nombreuses années comme un outil pour évaluer l'effet des médicaments anti-reflux sur l'exposition à l'acide, ce qui en fait une bonne méthode d'évaluation objective. Il est établi qu'un reflux est objectivé si ce dernier entraîne une baisse du pH œsophagien en dessous de 4. Par conséquent, les explorations pH métriques détectent uniquement les reflux acides. Or, chez le nourrisson, la majorité des reflux à l'origine de symptômes du RGO est non acide (13).

Par ailleurs, d'après nos recherches, aucune analyse en sous-catégorie pharmacologique ni d'évaluation de la qualité des preuves n'ont encore été effectuées. Nous avons donc réalisé une revue systématique et méta-analyse des essais contrôlés randomisés

étudiant les antiacides d'AlgNa dans le RGO en intégrant les nouvelles études publiées avec évaluation de la qualité des preuves et analyse en sous-groupe selon les différentes formulations pharmacologiques des antiacides si les données le permettaient.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la balance bénéfices-risques et le niveau de preuve des antiacides d'AlgNa dans le reflux gastro-œsophagien, sur des critères cliniques directs, afin d'apporter au praticien et au patient des informations claires et fiables nécessaires à une décision médicale partagée dans cette indication. Ce travail s'inscrivait dans le cadre du projet Reconstruire l'Evidence Base (REB) (14).

II- Matériel et Méthode

1. Protocole

Nous avons effectué une revue de la littérature et une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés randomisés (ECR) évaluant les antiacides d'AlgNa à partir d'une recherche bibliographique interrogeant les principales bases de données médicales numériques : Medline (via PubMed), Cochrane et Embase.

Les recommandations PRISMA (15) ont été utilisées pour réaliser cette revue. La recherche a été arrêtée au 15 octobre 2020, date de soumission du protocole PROSPERO (Annexe I) sous le numéro 286346 : *Efficacy and safety of antacids*.

Les critères d'inclusion étaient :

- Patients présentant des symptômes cliniques de reflux gastro-œsophagien,
- Essais cliniques contrôlés randomisés (ECR),
- Comparaison des antiacides d'AlgNa versus placebo,
- Publication en langue française ou anglaise,
- Évaluation de l'efficacité et de la sécurité des antiacides d'AlgNa dans le reflux gastro-œsophagien.

Les critères de non-inclusion étaient :

- Patients prématurés,
- Patients souffrants d'ulcère gastro-duodénal ou d'œsophagite sévère (Stades C et D de la classification de Los Angeles ou III et IV de la classification de Savary Miller).

Nous n'avons pas posé de restriction sur le lieu de l'étude (ambulatoire/hospitalier), la posologie ou la galénique des traitements, l'année de publication de l'essai ou encore l'âge des participants.

2. Sources

Notre équation de recherche (Annexe II) pour les bases de données PubMed et Cochrane a été établie par N. Piñol-Domenech, bibliothécaire, référente en méthodologie documentaire de la bibliothèque universitaire de santé de Clermont-Ferrand. Nous avons ciblé nos travaux de recherche sur la classe des antiacides d'AlgNa et avons donc utilisé les termes bicarbonate et alginate. Les autres mots clés de l'équation étaient efficacité et effets secondaires associant l'ensemble des mots synonymes ou équivalents.

L'équation Embase a été établie par les bibliothécaires de la bibliothèque interuniversitaire de santé de Paris à partir de l'équation de PubMed.

Les résultats de ces équations de recherche ont été importés sur la base Zotero. La sélection des articles a été initialement faite selon le titre puis, si besoin, selon le résumé. Les doublons ont été retirés. Les revues ont été incluses et ont permis d'extraire d'autres articles qui n'avaient pas été révélés par l'équation de recherche. Une deuxième sélection a été effectuée sur une lecture complète des articles.

Ce travail a été réalisé de manière indépendante par deux membres de l'équipe (CS et CC). Les discordances dans la sélection des articles ont été discutées entre eux deux et modérées par un troisième membre (TM) si ceci était nécessaire.

3. Recueil des données

Les données extraites des articles incluaient :

- Caractéristiques des populations,
- Détail de l'intervention et conditions du contrôle,
- Méthodologie des études,
- Modes de recrutement,
- Critères de jugement,
- Biais.

4. Critères de jugement

4.1. Critère de jugement principal (CJP)

Le critère de jugement principal (CJP) était défini par l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des antiacides d'AlgNa.

L'évaluation de l'efficacité était basée sur la variation des symptômes cliniques de RGO en termes d'intensité et de fréquence. Les symptômes pouvaient être évalués de façon binaire (absent ou présent) ou continue à partir d'un score combiné.

Le soulagement des symptômes étant le principal objectif du traitement du RGO, les questionnaires destinés aux patients, tels que le Reflux Disease Questionnaire (RDQ), ont été validés pour l'évaluation thérapeutique de la réponse symptomatique (16). De plus, l'état des symptômes autodéclaré est considéré comme aussi fiable que l'évaluation du médecin (w16).

De manière binaire, l'amélioration des symptômes du patient était basée soit sur une diminution du score RDQ au-delà d'un certain seuil (Annexe III) soit sur une amélioration clinique perçue comme bonne ou excellente.

De manière continue, le score combiné utilisait les sous-catégories du score de dimension « RDQ GERD », à savoir les épigastalgies et les régurgitations.

L'évaluation de la sécurité était définie par les effets secondaires tels que les douleurs abdominales ou flatulences, les troubles du transit (constipation, diarrhées), les nausées, céphalées, fièvre ou affections ORL.

4.2. Critères de jugement secondaires (CJS)

Les critères de jugement secondaires (CJS) étaient :

- L'évaluation indépendante de chaque symptôme clinique du RGO (régurgitation, épigastrie et dyspepsie) la journée et la nuit ;
- La sévérité des symptômes (considérés comme non sévères s'ils étaient inexistants ou légers) ;
- Le délai d'amélioration ;
- La variation du reflux de façon pH-métrie (en nombre et en durée avec un pH < 4).

4.3. Nombre de sujet à traiter (NST) / Nombre nécessaire pour nuire (NNN)

Nous avons calculé le nombre de sujets à traiter (NST) ou number needed to treat (NNT), défini par le nombre de personnes à traiter pendant une période déterminée (celle de l'étude) pour guérir ou pour prévenir un cas supplémentaire de la pathologie considérée, c'est-à-dire le nombre de patients à traiter dans les études pour avoir un réel effet (17).

De manière comparative, nous avons cherché à calculer le nombre nécessaire pour nuire (NNN) ou number needed to harm (NNH), c'est-à-dire le nombre de personnes qu'il faut traiter pour observer un évènement négatif (effet indésirable nuisible ou décès) consécutif à l'intervention pendant une période de traitement déterminée (18).

5. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées par TM et nous-même via le logiciel Review Manager version 5.4.

Les caractéristiques de chacune des études analysées dans le cadre de cette méta-analyse ont été résumées et présentées sous la forme de nombres (n) et pourcentages (%) pour les variables binaires et sous la forme de moyennes (m) $\pm$ écarts-types (SD) pour les variables continues.

La taille de l'effet a été exprimée sous forme de Risque Relatif (RR) pour les variables binaires et sous forme de Différence moyenne standardisée (DMS) ou Standardized Mean Difference (SMD) pour les variables continues. Le SMD ou taille d'effet correspond à la différence absolue moyenne du score entre le groupe intervention et le groupe témoin divisée par la déviation standard de toutes les mesures selon l'instrument utilisé (19). Il correspond

donc à l'ampleur de l'effet d'un groupe par rapport à un autre. Elle est considérée comme faible si inférieure à 0,3, moyenne si comprise entre 0,3 et 0,8 et forte si supérieure à 0,8 (20).

L'hétérogénéité statistique entre les essais a été évaluée par l'examen des forest plot, des intervalles de confiance et du test d'hétérogénéité reposant sur le critère le plus couramment utilisé pour mesurer l'importance de l'hétérogénéité entre les études à savoir la statistique I^2 . Les valeurs de I^2 sont comprises entre 0 % et 100 % et sont généralement considérées comme faibles si $I^2 < 50$ %, élevées si $I^2 > 50$ % et $I^2 < 90$ % et très élevées si $I^2 > 90$ % (21).

6. Biais

La qualité méthodologique des articles inclus a été évaluée à l'aide de l'outil *The Revised Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials* (ROB 2) (22) par deux membres de manière indépendante (CS et CC) puis modérée, en cas de discordance, par un troisième membre (TM).

Les éléments analysés étaient définis selon la grille de la Cochrane. Pour chaque domaine, le risque de biais a été évalué comme étant « high », « low » ou « some concerns » s'il y avait des données manquantes pour conclure.

Au vu de l'ancienneté de commercialisation des antiacides et du faible nombre d'articles publiés, nous avons considéré que le biais de publications était intermédiaire.

Certaines données n'ont pas pu être extraites des essais et ont donc été retirées de l'analyse finale.

7. Gradations des preuves

Les critères d'évaluation de la qualité des preuves ont été réalisés à partir des recommandations GRADE (23). Chaque critère inclus dans la méta-analyse a été évalué selon

cinq critères (risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision et publication bias) en trois niveaux (no serious, serious, very serious).

L'analyse de ces critères permettait de classer les critères de jugement en quatre niveaux de qualité : élevée, modérée, faible ou très faible.

III- Résultats

1. Études et population

A partir des équations de recherche, nous avons identifié 253 ECR sur les différentes bases de données. Cinq articles ont été sélectionnés après lecture des quatre revues systématiques incluses initialement dans l'équation de recherche. Nous avons donc recueilli 258 ECR ; 235 ECR ont été exclus, 19 remplissaient les critères d'inclusion.

Sur les 19 ECR inclus dans la revue systématique, 15 ECR ont été considérés éligibles à l'analyse quantitative (w1, w2, w4, w6, w8, w9, w10, w12, w14, w15, w16, w18, w20, w22, w23). Quatre articles ont été exclus après lecture complète : trois par le fait qu'ils ne s'agissaient pas d'essais contrôlés contre placebo et un car les patients ne présentaient pas de symptômes cliniques de RGO.

Les résultats détaillés de la sélection des articles sont présentés dans le diagramme de flux (Figure 2).

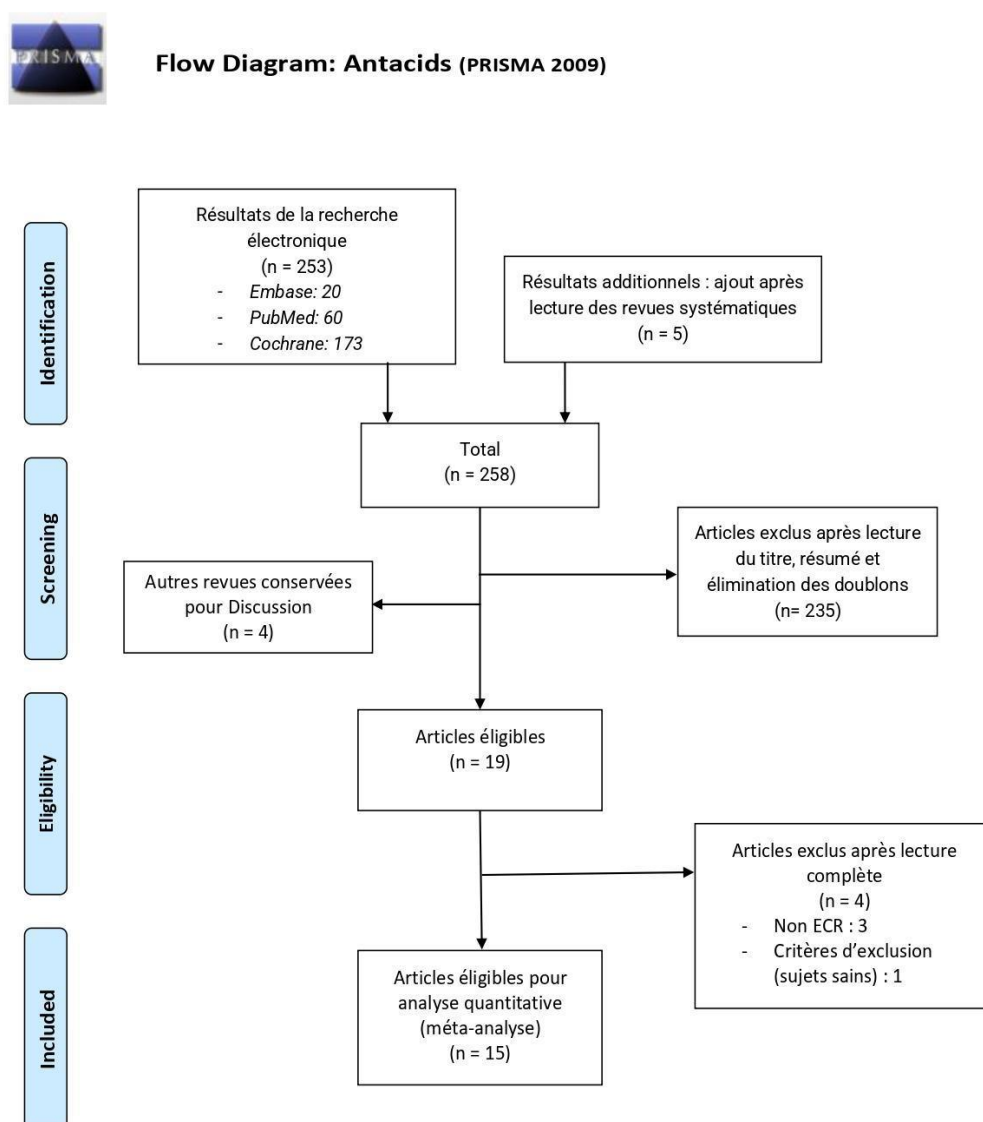
Le nombre total de patients inclus dans notre revue était de 861 patients. Douze articles concernaient des adultes, trois s'intéressaient à des enfants dont deux exclusivement à des nourrissons. La voie d'administration était uniquement orale, sous différentes galéniques (suspension liquide ou comprimé).

Les indications étaient regroupées en symptômes de RGO spontanés ou provoqués par un repas refluxogène diagnostiqué de manière clinique.

Tous les essais ont été réalisés sur des patients ambulatoires dans des centres d'investigation clinique. Huit articles avaient une date de publication antérieure à 2000. Sur

les sept restants, trois ont été publiés entre 2000 et 2010 et quatre entre 2011 et 2019 (dont trois après 2015).

Les caractéristiques des essais inclus sont présentées dans le Tableau IV.



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Figure 2 : Diagramme de flux

Article	Auteur	Etude	Année	Base	Population	Critères d'inclusion	Patients (n)	Âge moyen (année)	Durée de suivi (jours)	Contrôle	Intervention	Galénique	Composition	Nombre de prises	Critère de jugement principal
w1	Barnardo, D. E.	A double-blind controlled trial of 'Gaviscon' in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux	1975	PubMed	Adulte	Symptômes cliniques de RGO (confirmé radiologiquement) ayant amené à consulter un gastro-entérologue	42	-	84	Placebo	GAVISCON*	Cp	AlgNa + BicarNa + Trisilicate Mg + Hydroxyde Alu	4 fois par jour (après les repas principaux et au coucher) pendant 6 semaines	Diminution de la douleur après chaque repas et la nuit selon un questionnaire
w2	Buts, J.P.	Double-blind controlled study on the efficacy of sodium alginate (Gaviscon) in reducing gastroesophageal reflux assessed by 24 h continuous pH monitoring in infants and children	1987	PudMed	Enfants	Symptômes cliniques de RGO	20	-	2	Placebo	GAVISCON*	Susp buv	2000mg AlgNa	3 fois par jour (après chaque repas) pendant 8 jours + 1 sachet/4h durant les 24h de	Nombre total d'épisodes de reflux sur 24 heures
w4	Chatfield, S.	A comparison of the efficacy of the alginate preparation, Gaviscon Advance, with placebo in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease	1999	PubMed	Adulte	Symptômes cliniques de RGO	100	50	28	Placebo	GAVISCON Advance*	Susp buv	1000mg AlgNa + 200mg BicarK + 200mg CaCa	4 fois par jour (après les repas principaux et au coucher) pendant 4 semaines	Impression générale de l'enquêteur sur l'efficacité du traitement à S2 et S4
w6	Del Buono, R.	Effect of Gaviscon Infant on gastro-oesophageal reflux in infants assessed by combined intraluminal impedance/pH	2005	PubMed	Enfant	Symptômes cliniques de RGO (≥3 régurgitations/jour ou ≥50% du repas 1x/jour)	20	0.45	1	Placebo	GAVISCON Infant *	Susp buv	625 mg d'AlgNa + AlgMg	6 administrations aléatoires pendant 24h	Nombre de reflux acide (pH < 4) par heure
w8	Dettmar, P. W.	Rapid onset of effect of sodium alginate on gastro-oesophageal reflux compared with ranitidine and omeprazole, and relationship between symptoms and reflux episodes	2006	Embase	Adulte	Symptômes cliniques de RGO lié à un repas ou une boisson particulière	19	50.7	49	Placebo	GAVISCON Liquid*	Susp buv	Alg Na	1 prise 30 min avant l'enregistrement (4 mesures)	Pourcentage de temps avec pH < 4 et < 5 durant la première heure après le traitement
w9	Lanza, F. L.	Effectiveness of foaming antacid in relieving induced heartburn	1986	PubMed	Adulte	Symptômes cliniques chroniques de RGO (au moins 2x/semaine)	60	36.5	1	Placebo	Foaming antacid	Cp	AlgNa + BicarNa + Hydroxyde Alu + Trisilicate Mg	2 comprimés à J1 et J2	Soulagement du patient (défini par la régression totale des symptômes ou symptômes sans conséquences et ne nécessitant pas d'autres traitements)
w10	Lemaire, V.	Controlled study on the treatment of heartburn with gaviscon	1992	Embase	Adulte	Symptômes de RGO douloureux (≥2x/jour depuis ≥ 1 semaine)	31	-	28	Placebo	GAVISCON*	Susp buv	AlgNa	4 fois par jour (après les repas principaux et au coucher) pendant 4 semaines	Efficacité clinique (nombre d'épisode douloureux et intensité selon EVA) évalué par le médecin et le patient
w12	Miller, S	Comparison of the efficacy and safety of a new aluminium-free paediatric alginate preparation and placebo in infants with recurrent gastro-oesophageal reflux	1999	PubMed	Nourissons	Symptômes cliniques de RGO ou vomissements (≥2x/jour pendant les 2 derniers jours précédant l'étude)	90	0.333	14	Placebo	GAVISCON Infant *	Susp buv	225mg AlgNa + 87,5mg AlgMg	1 ou 2 sachets selon le poids après chaque repas pendant 14 jours	Nombre d'épisodes de vomissements ou de régurgitations
w14	Stanciu, C.	Alginate-antacid in the reduction of gastro-oesophageal reflux	1974	Embase	Adulte	Symptômes cliniques de RGO	60	-	14	Placebo	GAVISCON*	Cp	AlgNa + BicarNa	2 comprimés 4 fois par jour (après les repas principaux et au coucher)	Nombre d'épisode de reflux (pH ≤4) sur 15h
w15	Strugala, V.	A Randomized, controlled, crossover trial to investigate times to onset of the perception of soothing and cooling by over-the-counter heartburn treatments	2010	PubMed	Adulte	Symptômes cliniques de RGO (au moins modéré) après un repas gras	45	35.7	11-35	Placebo	GAVISCON DA*	Susp buv	500 mg AlgNa + 213 mg BicarNa + 325 mg CaCa	Une dose à chacune des 4 visites (2 à 7 jours entre les visites)	Temps pour obtenir un rafraîchissement ou un apaisement (maximum 30min)
w16	Thomas, E.	Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) - a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease	2014	PubMed	Adulte	Symptômes cliniques de RGO (pendant ≥ 3 mois et 5 jours sur les 7 derniers jours)	111	43	7	Placebo	GAVISCON DA*	Cp	250mg AlgNa + 106,5 mg BicarNa + 187,5 mg CaCa	2 comprimés 4 fois par jour (après les repas principaux et au coucher) pendant 7 jours	Diminution des symptômes évaluée via le RDQ
w18	Vardar, R.	Effect of alginate in patients with GERD hiatal hernia matters	2017	PubMed	Adulte	Symptômes cliniques de RGO (≥ 1x/semaine pendant ≥ 6 mois)	50	46	2	Placebo	GAVISCON Advance *	Susp buv	1000mg AlgNa	1 prise 30 minutes après le repas refluxogène sur 2 jours consécutifs	Nombre de reflux à H0 et H1
w20	Washington, N.	Patterns of food and acid reflux in patients with low-grade oesophagitis - the role of an anti-reflux agent	1998	PubMed	Adulte	Patient ayant une oesophagite grade I ou II (prouvé par endoscopie) de la classification Savary Miller	14	49.3	8	Placebo	GAVISCON Liquid*	Susp buv	1000mg AlgNa + 534mg BicarNa + 320mg CaCa	1 prise à J1 et J7	Nombre d'événements par heure
w22	Wilkinson, J.	Randomized clinical trial: a double-blind, placebo-controlled study to assess the clinical efficacy and safety of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) chewable tablets in patients with gastro-oesophageal reflux disease	2019	PubMed	Adulte	RGO diagnostiqué selon les critères de Montréal et RDQ score > 1.5 (intensité au moins modérée au cours des 3 derniers mois et ≥ 5 jours sur 7 durant la semaine avant le dépistage)	427	50	8	Placebo	GAVISCON DA*	Cp	250mg AlgNa + 106,5 mg BicarNa + 187,5 mg CaCa	4 comprimés 4 fois par jour (après les repas principaux et au coucher) pendant 7 jours	Réduction pertinente des symptômes de RGO basé sur une baisse d'au moins 1,5 points du score RDQ
w23	Yuan, Y.	Alginate antacid (Gaviscon DA) chewable tablets reduce esophageal acid exposure in Chinese patients with gastroesophageal reflux disease and heartburn symptoms	2016	PubMed	Adulte	RGO diagnostiqué selon les critères de Montréal (les 2 derniers mois; ≥3 jours par semaine les 3 dernières semaines)	45	40.4	7	Placebo	GAVISCON DA*	Cp	250mg AlgNa + 106,5 mg BicarNa + 187,5 mg CaCa	4 comprimés en une seule prise à chacune des 2 visites et prise de 2 à 4 comprimés jusqu'à 4 fois par jour entre les visites	Pourcentage de temps avec pH < 4 pendant les 4 heures après l'administration

AlgNa: Alginate de sodium
BicarNa: Bicarbonate de sodium
BicarK: Bicarbonate de potassium
CaCa: Carbonate de calcium
Mg: Magnésium
Alu: Aluminium
AlgMg: Alginate de magnésium
GAVISCON DA*: GAVISCON Double Action*
Cp: Comprimé
Susp buv: Suspension buvable

Tableau IV : Caractéristiques des études

2. Analyses

2.1. Risque de biais

2.1.1. Selon les études

L'analyse du risque de biais selon la méthode *Cochrane* (Tableau V) nous a permis de classer les études en trois catégories de risque : « élevé », « faible » ou « incertain ». Nous avons classé six essais en « risque faible » (w8, w9, w15, w20, w22, w23), sept essais étaient jugés en « risque incertain » (w1, w2, w4, w6, w12, w14, w18), et deux en « risque élevé » (w10, w15).

	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
Barnardo 1975	?	+	+	+	+	?
Buts 1987	?	?	+	+	+	?
Chatfield 1999	+	?	+	+	+	?
Del Buono 2005	?	+	+	+	+	?
Dettmar 2006	+	+	+	+	+	+
Lanza 1986	+	+	+	+	+	+
Lemaire 1992	?	-	+	?	?	-
Miller 1999	?	+	+	+	+	?
Stanciu 1974	+	?	+	+	+	?
Strugala 2010	+	+	+	-	+	-
Thomas 2014	+	+	+	+	+	+
Vardar 2017	?	?	+	+	+	?
Washington 1998	+	+	+	+	+	+
Wilkinson 2019	+	+	+	+	+	+
Yuan 2016	+	+	+	+	+	+

Low risk
 Some concerns
 High risk

Tableau V: Risques de biais selon les études

2.1.2. Selon les critères de jugement

Nous avons également réalisé une analyse du risque de biais par critère de jugement évaluant l'efficacité, conformément à la ROB 2 (Annexe IV).

Sur les sept articles étudiant les critères de jugement principaux, qui était l'amélioration des symptômes selon la perception du patient ou selon un score combiné, quatre avaient un « risque faible », deux avaient un « risque incertain » et un avait un « risque élevé ». Concernant les critères de jugement secondaires, ils étaient tous évalués comme ayant un « risque faible » ou « incertain » (Tableau VI).

Outcome	Number of articles	Risk of bias		
		High risk 	Some concerns 	Low risk 
Symptomatology improvment: patient perception	6	1	2	3
Symptomatology improvment: combined score	1			1
Symptomatology improvment: time to improvment	1	1		
Reflux pHmétrique: nombre de reflux	3		1	2
Reflux pHmétrique: temps pH<4	3			3
Heartburn: day	2		1	1
Heartburn: night	1		1	
Regurgitation: day	1			1
Dyspepsia: continu	1			1
Severity: continu	1		1	
Severity binaire	1		1	

Tableau VI : Risques de biais selon les critères de jugement

Quant à la sécurité, sur cinq études analysant les effets secondaires globaux, une (w15) était considérée comme ayant un « risque de biais élevé ». Les autres étaient jugées comme « risque faible » ou « incertain ». Concernant les autres critères de jugement évaluant la sécurité, ils étaient tous évalués comme ayant un « risque faible » ou « incertain », hormis un étudiant les douleurs abdominales et les flatulences (Annexe V).

2.1.3. Selon la population

En dissociant les études selon la population étudiée, parmi les 12 articles s'intéressant aux adultes, deux étaient à « risque élevé » de biais, quatre à « risque incertain » (w1, w4, w14, w18) et six à « risque faible » (w8, w9, w15, w20, w22, w23). Trois de nos études concernaient des enfants ou nourrissons et étaient toutes de « risque incertain » (w2, w6, w12).

2.2. Efficacité

2.2.1. Critère de jugement principal

L'amélioration des symptômes perçue par le patient retrouvait une efficacité des antiacides d'AlgNa statistiquement significative par rapport au placebo : RR = 1,57 [IC95 = 1,38 – 1,78] (Figure 3).

Selon le score combiné, la prise d'antiacides d'AlgNa semblait améliorer les symptômes perçus par le patient de manière statistiquement significative versus placebo avec un SMD à -0,33 [IC95 = -0,52 – -0,14] mais nous n'avons pas pu réaliser de méta-analyse.

La qualité des preuves concernant l'amélioration des symptômes perçue par le patient était jugée comme très faible (Tableau VII).

La valeur du NNT, mesurée pour l'amélioration des symptômes perçue par le patient, était évaluée à quatre. La valeur globale du NNH était mesurée à 28.

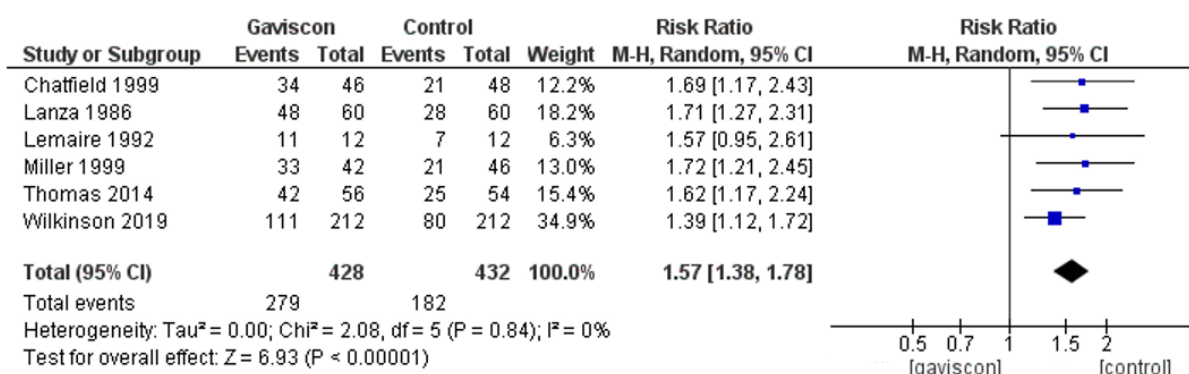


Figure 3 : Amélioration des symptômes perçue par le patient versus placebo : forest plot

Quality assessment							Summary of findings			Quality
							No. of events/No. of patients		RR (95% CI)	
Outcome	Number of studies	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Antacid	Control		
Symptomatology improvement : patient perception (binary)	Seven studies	Very serious risk of bias ^a	No serious inconsistency	No serious indirectness ^b	No serious imprecision	Likely publication bias ^c	290/448	189/452	1.57 [1.38, 1.78]	⊕⊕⊕⊕ Very low

^a According to the RoB2 assessment.

^b Direct clinical criteria, comparing GAVISCON versus placebo, in outpatients

^c Few studies while GAVISCON has been on a market for a long time

Tableau VII : Qualité des preuves selon GRADE : efficacité (critère de jugement principal)

2.2.2. Critères de jugement secondaires

Concernant le nombre de reflux pH-métrique, notre analyse objectivait une efficacité statistiquement significative en faveur des antiacides d'AlgNa avec un SMD à -1,46 [IC95 = -2,21 – -0,71], (Figure 4).

Quant au pourcentage de temps passé avec un pH inférieur à quatre, nos résultats montraient également une efficacité statistiquement significative en faveur des antiacides d'AlgNa avec un SMD à -1,19 [IC95 = -2,09 – -0,29] (Figure 5).

La méta-analyse pour l'analyse indépendante de chaque symptôme clinique du RGO n'a pu être réalisée que pour les épigastalgies survenant la journée. Elle mettait en évidence

une amélioration des épigastralgies après une prise d'antiacides d'AlgNa versus placebo mais n'était pas statistiquement significative avec un SMD à -1,13 [IC95 = -2,86 – 0,59] (Figure 6).

Les autres critères de jugement secondaires définis dans le protocole PROSPERO n'ont pas pu être méta-analysés en raison de données manquantes.

Nous avons toutefois pu constater que la prise d'antiacides d'AlgNa semblait diminuer de manière statistiquement significative les symptômes de dyspepsie, le nombre de régurgitations survenant la journée et d'épigastralgies nocturnes (respectivement SMD = -0,27 IC95 = [-0,46 – -0,08] ; SMD = -0,21 IC95 = [-0,40 – -0,02] ; SMD = -0,60 IC95 = [-1,01 – -0,19]).

Quant aux analyses s'intéressant uniquement à la sévérité des symptômes de RGO, celles-ci objectivaient une diminution de la sévérité des symptômes après une prise d'antiacides d'AlgNa par rapport au placebo, mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

Concernant, le temps nécessaire afin d'obtenir un soulagement ou un apaisement des symptômes, celui-ci s'avérait diminué après la prise d'antiacides d'AlgNa de manière statistiquement significative avec un SMD à -2,50 [IC95 = -3,06 – -1,94].

Toutefois, les preuves étaient de qualité très faible pour toutes les analyses des critères de jugement secondaires (Tableau VIII).

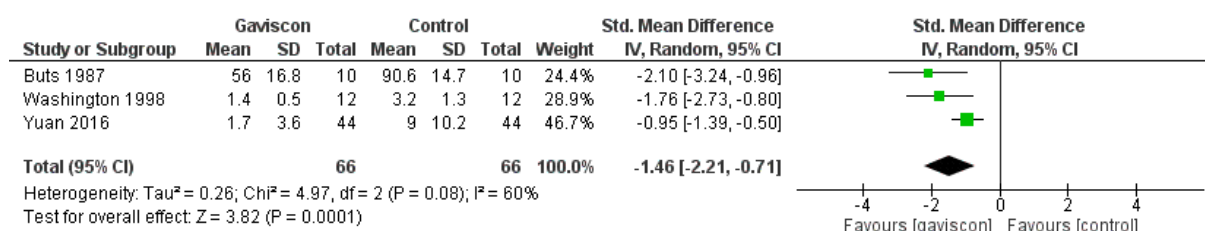


Figure 4 : Nombre de reflux pH-métrieque versus placebo : forest plot

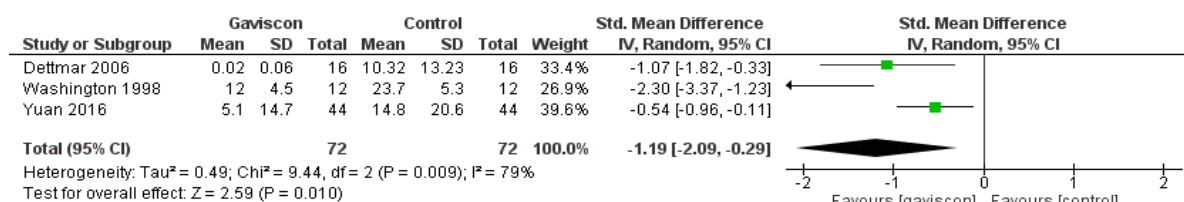


Figure 5 : Pourcentage de temps avec pH<4 versus placebo : forest plot

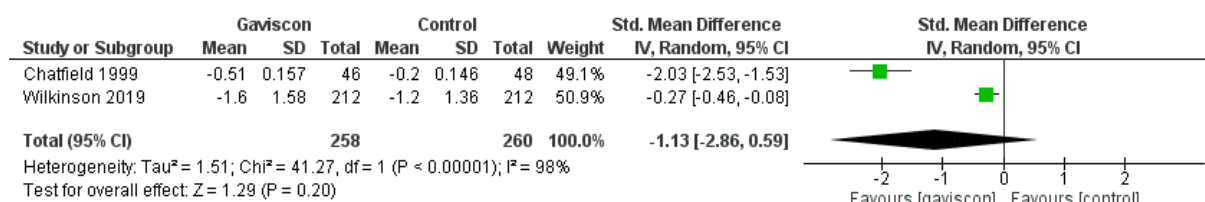


Figure 6 : Epigastralgie la journée versus placebo : forest plot

Quality assessment							Summary of findings			
							No. of events/No. of patients		RR (95% CI)	Quality
Outcome	Number of studies	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Antacid	Control		
Reflux (pH monitoring) : number of reflux	Four studies	Very serious risk of bias ^a	Serious inconsistency ^b	No serious indirectness ^c	No serious imprecision	Likely publication bias ^e	86	86	^f - 1.19 [- 1.78, - 0.61]	⊗ ○ ○ ○ Very low
Reflux (pH monitoring) : time pH < 4	Four studies	No serious risk of bias ^a	Serious inconsistency ^b	No serious indirectness ^c	Serious imprecision ^d	Likely publication bias ^e	92	92	^f - 0.86 [- 1.62, - 0.11]	⊗ ○ ○ ○ Very low
Heartburn: day	Two studies	No serious risk of bias ^a	Very serious inconsistency ^b	No serious indirectness ^c	Serious imprecision ^d	Likely publication bias ^e	258	260	^f - 1.13 [- 2.86, 0.59]	⊗ ○ ○ ○ Very low

^a According to the RoB2 assessment.

^b High I^2 or p not significant

^c Direct clinical criteria, comparing GAVISCON versus placebo, in outpatients

^d Large CI or CI includes 1 if binary criteria or 0 if continuous criteria

^e Few studies while GAVISCON has been on a market for a long time

^f Continuous outcome, therefore no relative effect is given.

Tableau VIII : Qualité des preuves selon GRADE : efficacité
(critères de jugement secondaires)

2.3. Sécurité

Les effets secondaires retrouvés étaient principalement des troubles digestifs comme des douleurs abdominales ou flatulences, des diarrhées, une constipation ou encore des nausées ou vomissements (w12, w15, w16). Certaines études ont relevé des effets à type d'affections ORL (w12, w16) comme des affections buccales (« teething syndrome » ou symptômes de la poussée dentaire, ulcérations buccales ou abcès gingival) ou des rhinopharyngites. Un article recensait la présence de fièvre (w12) et un de céphalées (w16).

L'analyse globale des effets secondaires retrouvait un RR non significatif versus placebo de 0,94 [IC95 = 0,81 – 1,09] (Figure 7). L'analyse spécifique de chaque effet secondaire ne retrouvait pas non plus d'effet significatif (Annexe VI).

La gradation des preuves a permis de mettre en évidence que la qualité des preuves était très faible pour toutes les analyses portant sur les effets secondaires (Tableau IX).

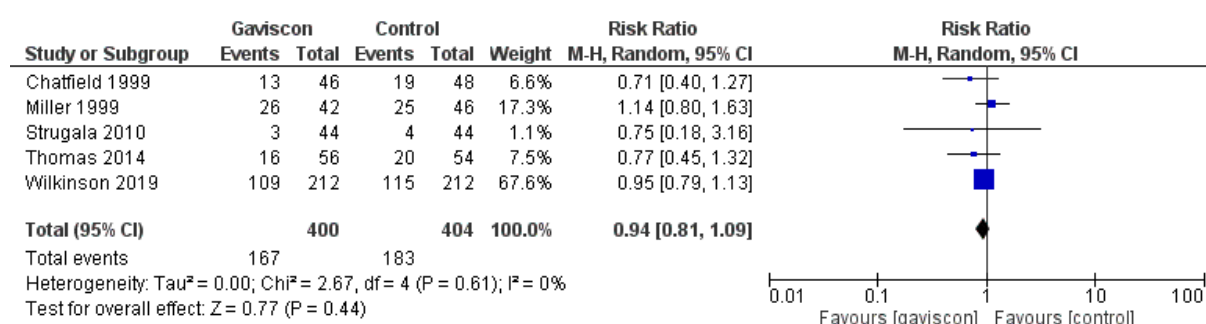


Figure 7 : Sécurité globale versus placebo : forest plot

Quality assessment							Summary of findings			
							No. of events/No. of patients		RR (95% CI)	
Outcome	Number of studies	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Antacid	Control	RR (95% CI)	Quality
Global	Five studies	Very serious risk of bias ^a	Serious inconsistency ^b	No serious indirectness ^c	Serious imprecision ^d	Likely publication bias ^e	167/400	183/404	0.94 [0.81, 1.09]	⊗ O O O Very low
Diarrhea	Two studies	No serious risk of bias ^a	Serious inconsistency ^b	No serious indirectness ^c	Serious imprecision ^d	Likely publication bias ^e	7/42	13/45	0.53 [0.13, 2.17]	⊗ O O O Very low
Nausea/emesis	Two studies	No serious risk of bias ^a	Serious inconsistency ^b	No serious indirectness ^c	Serious imprecision ^d	Likely publication bias ^e	2/42	6/45	0.40 [0.07, 2.43]	⊗ O O O Very low
Abdominal pain/flatulence	Three studies	Very serious risk of bias ^a	Serious inconsistency ^b	No serious indirectness ^c	Serious imprecision ^d	Likely publication bias ^e	4/45	7/49	0.68 [0.20, 2.27]	⊗ O O O Very low
Constipation	Two studies	No serious risk of bias ^a	Serious inconsistency ^b	No serious indirectness ^c	Serious imprecision ^d	Likely publication bias ^e	5/42	1/45	3.80 [0.66, 22.03]	⊗ O O O Very low
Nasopharyngitis	Two studies	No serious risk of bias ^a	Serious inconsistency ^b	No serious indirectness ^c	Serious imprecision ^d	Likely publication bias ^e	9/42	4/45	2.59 [0.89, 7.51]	⊗ O O O Very low
Mouth affection	Two studies	No serious risk of bias ^a	Serious inconsistency ^b	No serious indirectness ^c	Serious imprecision ^d	Likely publication bias ^e	6/42	4/45	1.53 [0.47, 5.00]	⊗ O O O Very low

^a According to the RoB2 assessment.

^b High I² or p not significant

^c Direct clinical criteria, comparing GAVISCON versus placebo, in outpatients

^d CI includes 1 or large CI

^e Few studies while GAVISCON has been on a market for a long time

Tableau IX : Qualité des preuves selon GRADE : effets secondaires

2.4. Données manquantes

Nous avons initialement inclus 15 articles dans notre revue systématique. Néanmoins, l'exploitation des données de quatre articles n'a pas pu être effectuée en raison de données statistiques insuffisantes ou de non-comparabilité des groupes (w1, w6, w14, w18).

En effet, nous ne disposons soit d'aucune donnée d'écart-type (w18) soit uniquement de "range" (w1, w6) ne permettant pas d'inclure et d'analyser cet ensemble de données.

Pour un autre article (w14), nous n'avions pas les données de l'évolution de l'écart-type avant-après l'intervention mais uniquement celles après l'intervention et les populations entre les deux groupes ne semblaient de plus pas comparables.

2.5. Autres données

Nous n'avons pas pu présenter de résultats sur les analyses en sous-catégories pharmacologiques selon les différentes formulations des antiacides d'AlgNa. En effet, nous

n'avions pas de données suffisantes dans chacun des deux groupes afin de pouvoir les méta-analyser. Néanmoins, les résultats allaient dans le même sens que ceux obtenus sans différenciation de formulations.

Par ailleurs, l'un des objectifs cités dans notre protocole d'étude était de réaliser des analyses en sous-catégories selon la population étudiée. Cependant, ceci n'a pas pu être effectué. En effet, trop peu d'articles étudiaient les antiacides d'AlgNa chez les enfants et ceux-ci avaient peu de critères de jugement similaires rendant difficile leur comparaison.

IV- Discussion

1. Les résultats principaux et leur implication majeure

Un des objectifs principaux de notre étude était d'évaluer l'efficacité des antiacides d'AlgNa sur des critères cliniques directs. Selon nos résultats, il semblerait que les antiacides d'AlgNa aient un effet bénéfique sur les symptômes de RGO, en termes d'intensité et de fréquence. En effet, les symptômes cliniques de RGO s'avéraient diminuer aussi bien de manière déclarative qu'à travers des questionnaires utilisant le score RDQ.

Les antiacides d'AlgNa n'ont pas démontré d'efficacité par rapport au placebo sur la diminution des épigastralgies survenant la journée. Cela étant probablement lié à une hétérogénéité des données très élevée. Cependant, l'analyse indépendante de chaque symptôme montrait une tendance à l'efficacité des antiacides d'AlgNa sur les régurgitations diurnes, les épigastralgies nocturnes et la dyspepsie. Néanmoins, la qualité des preuves demeurait très faible et ces critères n'ont pas pu être méta-analysés du fait d'un manque de données.

Cette méta-analyse n'a pas pu apporter de données concluantes concernant la rapidité du mode d'action des antiacides. Toutefois, le temps nécessaire afin d'obtenir un soulagement ou un apaisement des symptômes paraissait considérablement réduit après la prise d'antiacides d'AlgNa par rapport au placebo.

Bien que les critères pH-métriques ne soient pas utilisables en soins primaires, nous les avons analysés en tant que critères secondaires. Les antiacides d'AlgNa réduisent de manière significative le nombre de reflux ainsi que la durée d'exposition de l'œsophage à l'acidité. Ces constatations peuvent expliquer l'efficacité clinique des antiacides d'AlgNa.

Malgré ces observations, l'efficacité des antiacides d'AlgNa était modeste. En effet, la valeur du NNT était de quatre patients afin d'obtenir une amélioration significative des symptômes chez un patient.

Concernant la sécurité des antiacides d'AlgNa, il nous est impossible de conclure sur celle-ci. Les données dans les études étaient très souvent manquantes, ou insuffisantes en vue d'analyses statistiques. Afin d'enrichir cette analyse, nous avons consulté différents sites d'agence du médicament recensant des données de pharmacovigilance, telles que l'*Agence Nationale de Sécurité du Médicament*, l'*European Medicines Agency* et la *Food and Drug Administration*, et la base de données de la revue *Prescrire*, mais nous n'avons pas retrouvé de données concernant la sécurité des antiacides. La majorité des études étant ancienne, ceci peut expliquer que les données concernant la sécurité ne soient pas collectées de façon aussi systématique que les données sur l'efficacité.

Le profil de sécurité des antiacides d'AlgNa apparaissait rassurant avec un NNH calculé à 28. Cependant, ce résultat est à considérer avec précaution puisqu'il a seulement été calculé à partir de cinq articles de notre revue systématique.

L'utilisation des antiacides d'AlgNa semblait donc être utile chez les patients atteints de RGO. Cependant, la qualité des preuves, évaluée à partir des recommandations GRADE était considérée comme très faible, tant pour l'efficacité que la sécurité.

2. Limites

Les critères de jugement des études différaient fréquemment. En effet, l'évaluation des critères n'était pas systématiquement réalisée avec le même score ou au même temps. Nous avons dû regrouper certains critères analogues afin de pouvoir méta-analyser les résultats. Pour permettre de comparer les critères de jugement entre eux, certains critères considérés comme primaires dans notre méta-analyse étaient des critères secondaires dans les études dont nous les avons extraits. De ce fait, la puissance des études, afin de montrer une différence, a pu être diminuée. Ceci explique l'hétérogénéité de nos résultats, statistiquement élevée.

Malgré nos recherches dans les documents annexes, certaines données n'ont pas pu être extraites des études ou imputées à partir des autres données des articles. Nous avons décidé de suivre les recommandations de la *Cochrane* (24) préconisant de ne pas imputer les données manquantes aux moyennes des autres études. Ces études n'ont donc pas pu être inclus dans la méta-analyse.

L'inclusion de patients était, pour la quasi-totalité des études, effectuée sur la base du profil symptomatique seul, sans mesures physiologiques pour confirmer l'association entre les symptômes et l'existence d'un reflux. Ce critère d'inclusion est cohérent avec la pratique clinique. En effet, le RGO est diagnostiqué cliniquement sans pH-métrie et le traitement est introduit sur la base seule des symptômes. Néanmoins, environ la moitié des études de notre méta-analyse (w2, w6, w8, w14, w18, w20, w23) explorait l'efficacité des antiacides au moyen de mesures pH-métriques. La pH-métrie n'étant pas toujours corrélée aux symptômes

cliniques de RGO, l'applicabilité et la pertinence de ces études en médecine générale peuvent donc être remises en question.

Peu d'études avaient des posologies communes et il existait de nombreuses combinaisons de principes actifs. En effet, les formulations des antiacides varient à l'échelle internationale.

L'ensemble des articles étudiait des formulations possédant de l'alginate de sodium permettant ainsi d'évaluer son effet global. Cependant, l'hétérogénéité des autres principes actifs et de leurs posologies entre les différentes études interroge sur la comparabilité de celles-ci.

Nous avions initialement prévu de réaliser des analyses en sous-catégories pharmacologiques. Après concertation avec des pharmacologues de notre université, il s'avèrerait que la différence de formulations des antiacides d'AlgNa s'expliquerait par des différences d'excipients (carbonate de calcium, hydroxyde d'aluminium ou de magnésium) et non de principes actifs. Il nous a donc semblé plus pertinent d'analyser les résultats sans différenciation de formulations afin d'obtenir un effet global sur l'efficacité et la sécurité des antiacides d'AlgNa.

Nous avons également constaté qu'il n'y avait pas de réel consensus entre les articles sur le nombre de prises par jour. Néanmoins, l'efficacité des antiacides d'AlgNa était, pour la majorité, évaluée sur quatre prises par jour : après les repas et au coucher.

Sur l'ensemble des articles analysés, trois portaient sur des enfants ou des nourrissons (w2, w6, w12). Deux d'entre eux (w6, w12) étudiaient le GAVISCON Infant® chez des nourrissons âgés d'au maximum 12 mois. Cette formulation est composée exclusivement

d'alginat de sodium et de magnésium et est donc différente de celle utilisée en France (alginat et bicarbonate de sodium). Le troisième article (w2) portait sur des nourrissons et enfants de moins de 12 ans et étudiait uniquement l'alginat de sodium.

L'un des articles concernant les nourrissons évaluait l'amélioration des symptômes et la sévérité de manière clinique. Nous pouvons donc nous questionner sur la validité de ces résultats puisque ceux-ci étaient évalués par une tierce personne (les parents) (w12).

Des mesures pH-métriques étaient utilisées pour évaluer le RGO pour deux d'entre eux (w2, w6). Cependant, les indices de pH peuvent avoir une applicabilité limitée, étant donné que ces formulations ne contiennent pas de bicarbonate de sodium donc n'agissent pas comme un antiacide pur. Cependant, l'action mécanique de l'alginat de sodium agissant comme une barrière physique peut expliquer son efficacité.

Nous aurions pu penser que le GAVISCON Infant® contenant du magnésium, créerait un effet laxatif en accélérant la vidange gastrique. Cependant nos résultats ne confirment pas cette hypothèse et les données sont insuffisantes pour conclure.

Par ailleurs, les articles étudiant les formulations contenant de l'aluminium n'avaient pas d'analyse de sécurité. Nous n'avons pas retrouvé de données sur les éventuels dysfonctionnements rénaux. En effet, l'aluminium a été retiré en 1999 des formulations GAVISCON Infant® en risque d'une potentielle toxicité rénale (w17).

Nous pourrions nous interroger sur le fait que l'absence de données soit liée à un choix arbitraire des auteurs ou alors à une durée de suivi courte des patients. En effet, les études analysées évaluaient les antiacides d'AlgNa sur une durée maximum de 12 semaines alors que ce risque pourrait potentiellement survenir sur une prise au long court.

3. Force de notre étude et comparaison avec la littérature

Ce travail a permis d'inclure trois études supplémentaires (w18, w22, w23) par rapport aux revues déjà publiées.

La recherche bibliographique a été réalisée à partir d'une équation de recherche générée par une bibliothécaire expérimentée dans cette méthode. Les bases de données interrogées ont été utilisées avec des termes les plus larges possibles afin de ne pas méconnaître certains résultats.

De manière générale, les critères analysés étaient similaires aux critères recueillis dans les précédentes revues publiées. Cependant, dans notre étude, nous avons privilégié les critères cliniques directs comme critères de jugement principaux afin de faciliter leur application en soins primaires.

Les revues précédemment publiées (w11, w17, w19, w21) sur les antiacides ont conclu qu'ils étaient efficaces pour réduire les symptômes post-prandiaux et nocturnes ainsi que les régurgitations chez les patients souffrants de RGO léger à modéré. Ils ne sont, en revanche, pas indiqués chez les patients souffrants d'œsophagite ou de reflux sévères. En effet, leur efficacité n'a pas encore été prouvée sur les lésions endoscopiques. Les analyses pH-métriques ont aussi-montré une décroissance du nombre et de la quantité de reflux. Les résultats de notre revue systématique montrent également une amélioration globale des symptômes cliniques de RGO après la prise d'antiacides d'AlgNa. De manière indépendante, les régurgitations, la dyspepsie et l'épigastrie semblaient améliorées après la prise d'antiacides d'AlgNa par rapport au placebo. Ces dernières constatations sont à confirmer car

la méta-analyse n'était pas possible du fait d'un manque de données. D'autre part, nos conclusions sont similaires sur les données pH-métriques.

Des preuves probantes (w17) révèlent que le GAVISCON Infant® entraîne une amélioration symptomatique significative par diminution du nombre et de la gravité des vomissements chez les nourrissons. Cependant, ces preuves étaient basées principalement sur des études de pH. Ces conclusions ont donc une applicabilité limitée étant donné que le GAVISCON Infant® n'agit intrinsèquement pas comme un antiacide.

Malgré nos travaux, nous n'avons pas pu apporter de données supplémentaires sur des critères cliniques concernant le GAVISCON Infant®. En effet, comme mentionné précédemment, nous n'avons pas pu réaliser de méta-analyse selon la population étudiée. Un seul de nos articles (w12) évaluait l'efficacité clinique du GAVISCON Infant®. D'après cet ECR, celui-ci semblait, selon les parents, améliorer les symptômes cliniques du RGO chez le nourrisson de manière statistiquement significative versus placebo.

En termes de suivi, les revues précédentes incluaient des études avec un suivi à court terme. Les auteurs concluaient que des recherches supplémentaires devraient être effectuées sur un plus long terme. Cependant, aucune des nouvelles études incluses dans notre méta-analyse (w18, w22, w23) n'a permis d'avoir un temps de suivi plus long.

Les revues précédentes n'ont signalé aucun effet secondaire notable. Ces dernières conféraient un profil de sécurité favorable lié à la nature non systémique de l'activité des antiacides. Notre méta-analyse n'a apporté que peu de données supplémentaires de

pharmacovigilance sur les antiacides d'AlgNa y compris concernant de potentiels effets indésirables rénaux pour les formulations contenant de l'aluminium.

Aucune des revues antérieures (w11, w17, w19, w21) n'a cependant réalisé de méta-analyses, du fait d'un manque de données. De plus, il n'a pas été effectué d'évaluation du risque de biais selon chaque critère de jugement, ni de gradation des preuves. Notre travail nous a permis d'évaluer la qualité méthodologique des articles inclus à l'aide du nouvel outil *The Revised Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials* (22). Notre revue a inclus plus d'études à « risque faible » de biais comparativement à une revue précédemment publiée (w17). Nous avons également évalué la qualité des preuves à partir des recommandations GRADE. Notre évaluation de la qualité des preuves était très faible, quel que soit le critère de jugement.

4. En pratique

Bien que notre étude n'ait pas permis d'obtenir des données exploitables sur la sécurité, les effets secondaires recensés semblent peu alarmants. Au vu de ce constat et des risques de complications que peut engendrer un RGO non traité, il paraît approprié d'utiliser et de prescrire les antiacides d'AlgNa en cas de RGO. En revanche, leur indication chez des patients souffrant d'ulcère gastro-duodénale ou d'œsophagite sévère reste à prouver au travers d'études complémentaires.

Nous avons ciblé notre travail de recherche sur la classe des antiacides d'AlgNa car étant la plus utilisée en France (85% des ventes en 2019). Il serait intéressant d'effectuer un travail similaire pour les autres classes d'antiacides avant de les comparer éventuellement entre elles

car il n'existe à ce jour pas de méta-analyse en réseau. Ceci permettrait de comprendre si l'utilisation des antiacides d'AlgNa, en première intention dans le RGO en France, est liée à une efficacité supérieure ou à une méconnaissance des autres classes disponibles sur le marché par les professionnels de santé.

Conclusion

L'utilisation d'antiacides à base d'alginate de sodium chez des patients atteints de RGO semble améliorer les symptômes perçus par le patient.

D'après notre méta-analyse, les antiacides d'AlgNa auraient en effet une efficacité supérieure au placebo statistiquement significative dans l'amélioration des symptômes cliniques du RGO, dans la diminution du nombre de reflux ainsi que dans la durée d'exposition de l'œsophage aux acides. Ils auraient également une efficacité supérieure au placebo statistiquement significative dans les sous-dimensions des symptômes de RGO (dyspepsie, régurgitations diurnes et épigastralgies nocturnes), à l'exception des épigastralgies diurnes. Cependant, ces résultats restent à confirmer car la qualité des preuves est très faible.

Par ailleurs, les données de notre revue systématique montreraient que le temps d'amélioration des symptômes est réduit par rapport au placebo statistiquement significatif mais la qualité des preuves demeure également très faible.

Les effets indésirables déclarés étaient principalement des troubles digestifs sans différence statistiquement significative entre les deux groupes. Le profil de sécurité des antiacides d'AlgNa reste à établir, car insuffisamment étudié. Des études avec un suivi plus long et donc un recueil plus exhaustif des effets indésirables permettraient d'améliorer la qualité des preuves nécessaire à une décision médicale partagée avec le patient.

Clermont-Ferrand, le 24/10/21
Pierre CLAVELOU
Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand, le 24/10/21
Le Président du Jury

UFR de Médecine et des Professions Paramédicales
BP 38 • 28, Place Henri-Dunant
63001 Clermont-Ferrand

Bibliographie des études incluses dans la revue systématique

- w1. Barnardo DE, Lancaster-Smith M, Strickland ID, Wright JT. A double-blind controlled trial of 'Gaviscon' in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux. *Curr Med Res Opin.* janv 1975;3(6):388-91.
- w2. Buts JP, Barudi C, Otte JB. Double-blind controlled study on the efficacy of sodium alginate (Gaviscon) in reducing gastroesophageal reflux assessed by 24 h continuous pH monitoring in infants and children. *Eur J Pediatr.* mars 1987;146(2):156-8.
- w3. Carroccio A, Iacono G, Montalto G, Cavataio F, Soresi M, Notarbartolo A. Domperidone plus magnesium hydroxide and aluminum hydroxide: a valid therapy in children with gastroesophageal reflux. A double-blind randomized study versus placebo. *Scand J Gastroenterol.* avr 1994;29(4):300-4.
- w4. Chatfield S. A comparison of the efficacy of the alginate preparation, Gaviscon Advance, with placebo in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Curr Med Res Opin.* 1999;15(3):152-9.
- w5. Coyle C, Crawford G, Wilkinson J, Thomas S, Bytzer P. Randomised clinical trial: addition of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) to proton pump inhibitor therapy in patients with breakthrough symptoms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(12):1524-1533.
- w6. Del Buono R. Effect of Gaviscon Infant on gastro-oesophageal reflux in infants assessed by combined intraluminal impedance/pH. *Arch Dis Child.* 1 mai 2005;90(5):460-3.
- w7. Dettmar PW, Hampson FC, Taubel J, Lorch U, Johnstone LM, Sykes J, et al. The suppression of gastro-oesophageal reflux by alginates. 2007;9.
- w8. Dettmar PW, Sykes J, Little SL, Bryan J. Rapid onset of effect of sodium alginate on gastro-oesophageal reflux compared with ranitidine and omeprazole, and relationship between symptoms and reflux episodes: Rapid Relief of Gastro-Oesophageal Reflux. *Int J Clin Pract.* 22 févr 2006;60(3):275-83.
- w9. Lanza FL, Smith V, Page-Castell JA, Castell DO. Effectiveness of foaming antacid in relieving induced heartburn. *South Med J.* mars 1986;79(3):327-30.
- w10. Lemaire V. Controlled study on the treatment of heartburn with gaviscon. *Concours Med.* 1992;114(20):1751.
- w11. Mandel KG, Daggy BP, Brodie DA, Jacoby HI. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* juin 2000;14(6):669-90.
- w12. Miller S. Comparison of the Efficacy and Safety of a New Aluminium-free Paediatric Alginate Preparation and Placebo in Infants with Recurrent Gastroesophageal Reflux. *Curr Med Res Opin.* janv 1999;15(3):160-8.

- w13. Reimer C, Lødrup A, Smith G, Wilkinson J, Bytzer P. Randomised clinical trial: alginate (Gaviscon Advance) vs. placebo as add-on therapy in reflux patients with inadequate response to a once daily proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(8):899-909.
- w14. Stanciu C, Bennett JR. Alginate-antacid in the reduction of gastro-oesophageal reflux. *Lancet Lond Engl.* 26 janv 1974;1(7848):109-11.
- w15. Strugala V, Dettmar P, Sarratt K, Sykes J, Berry P, Thomas E. A Randomized, Controlled, Crossover Trial to Investigate Times to Onset of the Perception of Soothing and Cooling by Over-The-Counter Heartburn Treatments. :9.
- w16. Thomas E, Wade A, Crawford G, Jenner B, Levinson N, Wilkinson J. Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) - a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* mars 2014;39(6):595-602.
- w17. Tighe M, Afzal N, Bevan A, Hayen A, Munro A, Beattie R. Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014;(11). Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008550.pub2>
- w18. Vardar R, Keskin M, Valitova E, Bayrakci B, Yildirim E, Bor S. Effect of alginate in patients with GERD hiatal hernia matters. 2018;7.
- w19. Wang Y-K, Hsu W-H, Wang SSW, Lu C-Y, Kuo F-C, Su Y-C, et al. Current Pharmacological Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:983653.
- w20. Washington, Steele, Jackson, Washington, Bush. Patterns of food and acid reflux in patients with low-grade oesophagitis-the role of an anti-reflux agent: FOOD AND ACID REFLUX IN LOW-GRADE OESOPHAGITIS. *Aliment Pharmacol Ther.* janv 1998;12(1):53-8.
- w21. Wesdorp ICE. Oesophagitis and its complications: medical treatment. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1984;19(106):87-97.
- w22. Wilkinson J, Wade A, Thomas SJ, Jenner B, Hodgkinson V, Coyle C. Randomized clinical trial: a double-blind, placebo-controlled study to assess the clinical efficacy and safety of alginate-antacid (Gaviscon Double Action) chewable tablets in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* janv 2019;31(1):86-93.
- w23. Yuan YZ, Fang JY, Zou DW, Levinson N, Jenner B, Wilkinson J. Alginate antacid (Gaviscon DA) chewable tablets reduce esophageal acid exposure in Chinese patients with gastroesophageal reflux disease and heartburn symptoms: Alginate antacid reduces post-meal acid. *J Dig Dis.* nov 2016;17(11):725-34.

Références

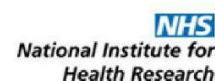
1. Les Conférences de Consensus © SNFGE. Reflux gastro-oesophagien de l'adulte : « Diagnostic et traitement ». 2001;8.
2. Bretagne J-F, Richard-Molard B, Honnorat C, Caekaert A, Barthélemy P. [Gastroesophageal reflux in the French general population : national survey of 8000 adults]. Presse Medicale Paris Fr 1983. janv 2006;35(1 Pt 1):23-31.
3. OMG - Données [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <http://omg.sfm.org/content/donnees/donnees.php>
4. Reflux gastro-œsophagien (RGO) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/reflux-gastro-oesophagien-rgo>
5. Recommandations RGO de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/rgo-de-l-adulte-1661.html>
6. Classification ATC des médicaments [Internet]. VIDAL. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/classification/atc/2265.html>
7. Brayfield A. Martindale: the complete drug reference. 39e éd. 2017.
8. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par classe ATC - Séries labellisées [Internet]. [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/entree-par-theme/medicaments-et-dispositifs-medicaux/medicaments/medicaments>
9. Meslier M. Place du conseil officinal dans la prise en charge du reflux gastro-oesophagien [Internet]. 2014 [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/716/1/2014TOU32099.pdf>
10. Vincent E. Les alginates et leurs applications en pharmacie et en ingénierie. Application à la construction d'un biomatériau. 2018;164.
11. Davies NM, Farr SJ, Kellaway IW, Taylor G, Thomas M. A comparison of the gastric retention of alginate containing tablet formulations with and without the inclusion of excipient calcium ions. Int J Pharmaceut. 1994;105:97-101.
12. HAS. Avis Commission de la Transparence [Internet]. 2011 [cité 31 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/gaviscon_-_ct-_10764.pdf

13. Wenzl TG, Moroder C, Trachterna M, Thomson M, Silny J, Heimann G, et al. Esophageal pH Monitoring and Impedance Measurement: A Comparison of Two Diagnostic Tests for Gastroesophageal Reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mai 2002;34(5):519-23.
14. Boussageon R, Huas C, Rat C, Pouchain D, Renard V, Supper I, et al. Reconstruire l'Evidence Based pour une décision médicale partagée. Evaluation de l'efficacité et de la sécurité des médicaments fondée sur une revue systématique des essais cliniques randomisés et des méta-analyses. *exercer.* 1 janv 2017;90-4.
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Med.* 21 juill 2009;6(7):e1000097.
16. Shaw MJ, Talley NJ, Beebe TJ, Rockwood T, Carlsson R, Adlis S, et al. Initial validation of a diagnostic questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* janv 2001;96(1):52-7.
17. Chevalier P. Nombre de sujets à traiter [Internet]. Minerva Website. 2009 [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <http://www.minerva-ebm.be/fr/article/445>
18. Michiels B. Quid du NNH (Number Needed to Harm) sur la base d'une méta-analyse ? [Internet]. Minerva Website. 2016 [cité 31 août 2021]. Disponible sur: <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/2067>
19. Faraone SV. Interpreting estimates of treatment effects: implications for managed care. *P T Peer-Rev J Formul Manag.* déc 2008;33(12):700-11.
20. Poelman T. Comment interpréter une différence moyenne standardisée (DMS) ? *Minerva.* mai 2014;13(4):51-51.
21. Poelman T. Comment interpréter un funnel plot ? *Minerva.* mars 2014;13(2):25-25.
22. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 28 août 2019;366:l4898.
23. Neumann I, Santesso N, Akl EA, Rind DM, Vandvik PO, Alonso-Coello P, et al. A guide for health professionals to interpret and use recommendations in guidelines developed with the GRADE approach. *J Clin Epidemiol.* 1 avr 2016;72:45-55.
24. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* John Wiley & Sons. 2019

Annexes

Annexe I : Protocole PROSPERO

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination

Systematic review

1. * Review title.

Give the title of the review in English

Efficacy and safety of antacids

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date the systematic review started or is expected to start.

15/10/2020

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

01/01/2022

5. * Stage of review at time of this submission.

Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed. Update this field each time any amendments are made to a published record.

Reviews that have started data extraction (at the time of initial submission) are not eligible for inclusion in PROSPERO. If there is later evidence that incorrect status and/or completion date has been supplied, the published PROSPERO record will be marked as retracted.

This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.

The review has not yet started: No

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	Yes	No
Data analysis	Yes	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

6. * Named contact.

The named contact is the guarantor for the accuracy of the information in the register record. This may be any member of the review team.

Thibault Menini

Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:

Dr Menini

7. * Named contact email.

Give the electronic email address of the named contact.

thibault.menini@uca.fr

8. Named contact address

PLEASE NOTE this information will be published in the PROSPERO record so please do not enter private information, i.e. personal home address

Give the full institutional/organisational postal address for the named contact.

Clermont Auvergne University, 28 Place Henri Dunant, TSA 50500, 63001 Clermont-Ferrand Cedex 1, France

9. Named contact phone number.

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.

+33674202562

10. * Organisational affiliation of the review.

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Clermont Auvergne University

Organisation web address:

<https://www.uca.fr>

11. * Review team members and their organisational affiliations.

Give the personal details and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong.

NOTE: email and country now MUST be entered for each person, unless you are amending a published record.

Ms Chloe Cabelguen. Clermont Auvergne University

Ms Clemence Schneider. Clermont Auvergne University

Dr Thibault Menini. Clermont Auvergne University

12. * Funding sources/sponsors.

Details of the individuals, organizations, groups, companies or other legal entities who have funded or sponsored the review.

None

Grant number(s)
State the funder, grant or award number and the date of award

13. * Conflicts of interest.

List actual or perceived conflicts of interest (financial or academic).

None

None

14. Collaborators.

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members. **NOTE: email and country must be completed for each person, unless you are amending a published record.**

Ms Nathalie Piñol-Domenech. Clermont Auvergne University

Mr Bruno Pereira. CHU Clermont-Ferrand

15. * Review question.

State the review question(s) clearly and precisely. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using PI(E)COS or similar where relevant.

Are the efficacy and safety of antacids proven by randomized controlled trials?

16. * Searches.

State the sources that will be searched (e.g. Medline). Give the search dates, and any restrictions (e.g. language or publication date). Do NOT enter the full search strategy (it may be provided as a link or attachment below.)

The sources will be: Embase, Cochrane Library, PubMed.

All studies in English and in French will be used.

17. URL to search strategy.

Upload a file with your search strategy, or an example of a search strategy for a specific database, (including the keywords) in pdf or word format. In doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

Or provide a URL or link to the strategy. Do NOT provide links to your search **results**.

https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/286346_STRATEGY_20211020.pdf

Do not make this file publicly available until the review is complete

18. * Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied in your systematic review.

Gastroesophageal reflux disease (GERD)

19. * Participants/population.

Specify the participants or populations being studied in the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria: all ages, adults or children, both gender

Exclusion criteria: preterm infants, peptic ulcer or severe esophagitis

20. * Intervention(s), exposure(s).

Give full and clear descriptions or definitions of the interventions or the exposures to be reviewed. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Sodium alginate antacids

21. * Comparator(s)/control.

Where relevant, give details of the alternatives against which the intervention/exposure will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Placebo

22. * Types of study to be included.

Give details of the study designs (e.g. RCT) that are eligible for inclusion in the review. The preferred format includes both inclusion and exclusion criteria. If there are no restrictions on the types of study, this should be stated.

Randomized controlled trials

23. Context.

Give summary details of the setting or other relevant characteristics, which help define the inclusion or exclusion criteria.

24. * Main outcome(s).

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

Efficacy: variation in clinical symptoms of GERD in terms of intensity and frequency

Safety: abdominal pain, transit disorders, nausea, headache, mouth disorders

Measures of effect

Relative risks, standardized mean difference, number needed to treat, number needed to harm

25. * Additional outcome(s).

List the pre-specified additional outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for main outcomes. Where there are no additional outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

Assessment of each clinical symptom of GERD (regurgitation, epigastralgia, dyspepsia), day and night; severity of symptoms, time to improvement, variation of pH-metric reflux

Measures of effect

Relative risks, standardized mean difference, number needed to treat, number needed to harm

26. * Data extraction (selection and coding).

Describe how studies will be selected for inclusion. State what data will be extracted or obtained. State how this will be done and recorded.

Titles and/or abstracts of studies retrieved using the search strategy will be screened independently by two review authors to identify studies that potentially meet the inclusion criteria outlined above. The full text of these potentially eligible studies will be retrieved and independently assessed for eligibility by two review team members (CC and CS). Any disagreement between them over the eligibility of particular studies will be resolved through discussion with a third reviewer (TM). Extracted information will include: study setting; study population and participant demographics and baseline characteristics; details of the intervention and control conditions; study methodology; recruitment and study completion rates; outcomes and times of measurement; indicators of acceptability to users; suggested mechanisms of intervention action; information for assessment of the risk of bias. Two review authors (CC and CS) will extract data independently, discrepancies will be identified and resolved through discussion with a third author (TM).

27. * Risk of bias (quality) assessment.

State which characteristics of the studies will be assessed and/or any formal risk of bias/quality assessment tools that will be used.

Two review authors (CC and CS) will independently assess the risk of bias in included studies using The Revised Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials.

28. * Strategy for data synthesis.

Describe the methods you plan to use to synthesise data. This **must not be generic text** but should be **specific to your review** and describe how the proposed approach will be applied to your data.

If meta-analysis is planned, describe the models to be used, methods to explore statistical heterogeneity, and software package to be used.

A narrative description of the included studies will detail the type of intervention, population characteristics and outcomes. Appropriate effect measures will be used to summarise the effects of the study interventions and may include risk ratios (for dichotomous outcomes) or standardised mean differences (for continuous outcomes). If the data allow, we intend to conduct a meta-analysis. We will use the GRADE system to classify the quality of evidence in one of four levels—high, moderate, low, and very low.

29. * Analysis of subgroups or subsets.

State any planned investigation of 'subgroups'. Be clear and specific about which type of study or participant will be included in each group or covariate investigated. State the planned analytic approach.

Analysis of subgroups will be done: by age, by pharmacological formulation

30. * Type and method of review.

Select the type of review, review method and health area from the lists below.

Type of review

Cost effectiveness	No
Diagnostic	No
Epidemiologic	No
Individual patient data (IPD) meta-analysis	No
Intervention	Yes
Living systematic review	No
Meta-analysis	No
Methodology	No
Narrative synthesis	No
Network meta-analysis	No
Pre-clinical	No
Prevention	No
Prognostic	No
Prospective meta-analysis (PMA)	No

Review of reviews	No
Service delivery	No
Synthesis of qualitative studies	No
Systematic review	Yes
Other	No
Health area of the review	
Alcohol/substance misuse/abuse	No
Blood and immune system	No
Cancer	No
Cardiovascular	No
Care of the elderly	No
Child health	No
Complementary therapies	No
COVID-19	No
Crime and justice	No
Dental	No
Digestive system	Yes
Ear, nose and throat	No
Education	No
Endocrine and metabolic disorders	No
Eye disorders	No
General interest	No
Genetics	No
Health inequalities/health equity	No
Infections and infestations	No
International development	No
Mental health and behavioural conditions	No

Musculoskeletal	No
Neurological	No
Nursing	No
Obstetrics and gynaecology	No
Oral health	No
Palliative care	No
Perioperative care	No
Physiotherapy	No
Pregnancy and childbirth	No
Public health (including social determinants of health)	No
Rehabilitation	No
Respiratory disorders	No
Service delivery	No
Skin disorders	No
Social care	No
Surgery	No
Tropical Medicine	No
Urological	No
Wounds, injuries and accidents	No
Violence and abuse	No

31. Language.

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.

English

There is not an English language summary

32. * Country.

Select the country in which the review is being carried out. For multi-national collaborations select all the countries involved.

France

33. Other registration details.

Name any other organisation where the systematic review title or protocol is registered (e.g. Campbell, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned by them.

If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

34. Reference and/or URL for published protocol.

If the protocol for this review is published provide details (authors, title and journal details, preferably in Vancouver format)

No I do not make this file publicly available until the review is complete

35. Dissemination plans.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

36. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords help PROSPERO users find your review (keywords do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

Antacids; gastroesophageal reflux disease; efficacy; safety; randomized controlled trials

37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

If you are registering an update of an existing review give details of the earlier versions and include a full bibliographic reference, if available.

38. * Current review status.

Update review status when the review is completed and when it is published.

New registrations must be ongoing so this field is not editable for initial submission.

Review_Ongoing

39. Any additional information.

Provide any other information relevant to the registration of this review.

40. Details of final report/publication(s) or preprints if available.

Leave empty until publication details are available OR you have a link to a preprint (NOTE: this field is not editable for initial submission).

List authors, title and journal details preferably in Vancouver format.

Annexe II : Equations de recherche

1- PubMed:

((("sodium bicarbonate"[MH] OR "baking soda"[TW] OR "sodium hydrogen carbonate"[TW] OR "sodium bicarbonate"[TW] OR "sodium hydrogencarbonate"[TW] OR "sodium acid carbonate"[TW] OR "bicarbonate, sodium"[TW] OR "bicarbonate of soda"[TW] OR "sodium bicarbonate-containing product"[TW] OR "nahco3"[TW])) AND ("alginates"[MH] OR "alginate"[TW] OR "alginates"[TW]))

AND

("dose-response relationship, drug"[MH] OR "dose response relationship, drug"[TW] OR "drug dose-response relationship"[TW] OR "drug dose-response relationships"[TW] OR "dose-response relationship, drug"[TW] OR "side effects"[TW] OR efficacy[TW] OR Benefits[TW] OR safety[TW] OR utility[TW] OR efficiency[TW] OR Effectiveness[TW] OR tolerance[TW] OR "administration and dosage"[SH] OR "administration and dosage"[TIAB] OR "adverse effects"[SH] OR "adverse event"[TIAB] OR "adverse effect"[TIAB] OR "adverse effects"[TIAB] OR "pharmacovigilance"[TIAB] OR "undesirable effects"[TIAB] OR "adverse experience"[TIAB] OR "adverse reaction"[TIAB] OR "adverseevent"[TIAB] OR "adverse drug reaction"[TIAB] OR "adverse event reporting"[TIAB] OR "adverse reactions"[TIAB] OR "critical incident reporting system"[TIAB] OR "injurious effects"[TIAB] OR "therapeutic use"[SH] OR "therapeutic use"[TIAB] OR "toxicity"[SH] OR "toxic potential"[TIAB] OR "poisoning"[TIAB] OR "toxic effects"[TIAB] OR "toxicity"[TIAB] OR "toxic effect"[TIAB] OR "intoxication"[TIAB] OR "toxicosis"[TIAB])

AND

randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[TW] OR placebo[TW] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[TW] OR trial[TW]

2- Cochrane:

((("baking soda" OR "sodium hydrogen carbonate" OR "sodium bicarbonate" OR "sodium hydrogencarbonate" OR "sodium acid carbonate" OR "bicarbonate, sodium" OR "bicarbonate of soda" OR "sodium bicarbonate-containing product" OR "nahco3") AND ("alginate" OR "alginates")))

AND

("dose response relationship, drug" OR "drug dose-response relationship" OR "drug dose-response relationships" OR "dose-response relationship, drug" OR "side effects" OR efficacy OR Benefits OR safety OR utility OR efficiency OR Effectiveness OR tolerance OR "administration and dosage" OR "adverse event" OR "adverse effect" OR "adverse effects" OR "pharmacovigilance" OR "undesirable effects" OR "adverse experience" OR "adverse reaction" OR "adverseevent" OR "adverse drug reaction" OR "adverse event reporting" OR "adverse reactions" OR "critical incident reporting system" OR "injurious effects" OR "therapeutic use" OR "toxic potential" OR "poisoning" OR "toxic effects" OR "toxicity" OR "toxic effect" OR "intoxication" OR "toxicosis")

AND

randomized OR placebo OR randomly OR trial

3- Embase:

((('alginic acid'/exp OR alginate*))

AND ('bicarbonate'/exp OR 'baking soda'))

AND (random* OR placebo)

Annexe III : Le Score RDQ (Reflux Disease Questionnaire)

Le RDQ est un questionnaire auto-administré en 12 points. Il est validé pour mesurer et évaluer les symptômes spécifiques du RGO liés aux épigastralgies (brûlures/douleurs rétro-sternales), aux régurgitations (goût acide dans la bouche/ mouvement désagréable de matières remontant de l'estomac) et à la dyspepsie (brûlures/douleurs dans l'estomac supérieur) sur sept jours.

La validité, la fiabilité et la réactivité de cette échelle ont été démontrées.

Ce questionnaire comporte 12 items :

- Quatre items sur la fréquence et la sévérité du goût acide dans la bouche et du mouvement de matières remontant de l'estomac (échelle de régurgitation)
- Quatre items mesurant la fréquence et la sévérité de la douleur ou des brûlures derrière le sternum (échelle d'épigastralgie)
- Quatre items sur la fréquence et la sévérité de la douleur ou des brûlures dans la partie supérieure de l'estomac (échelle de dyspepsie).

Score	Frequency	Intensity/Severity
0	None	None
1	Less than 1 day a week	Very mild
2	1 day a week	Mild
3	2-3 days a week	Moderate
4	4-6 days a week	Moderately severe
5	Daily	Severe

Reflux Disease Questionnaire (RDQ)

Le score de dimension « RDQ GERD » est construit en utilisant uniquement les moyennes des scores de fréquence et de sévérité pour les épigastralgies et les régurgitations, sans prendre en compte la dyspepsie. Cela est réalisé à l'aide d'une échelle de Likerts en six points allant de : 0 = aucun à 5 = quotidien/sévère.

Les scores de sous-dimension de la dyspepsie, des épigastralgies et de la régurgitation sont calculés comme la moyenne de tous les scores de fréquence et d'intensité pour la sous-dimension respective.

Une réponse positive était basée sur une réduction du score RDQ de plus de 1,5 points. Ce seuil a été identifié comme le changement minimal cliniquement pertinent correspondant à une amélioration perçue des symptômes par les patients.

Annexe IV : Risque de biais selon les critères de jugement d'efficacité

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall	
LEMAIRE 1992	GAVISCON	Placebo	Symptomatology improvement: patient perception	?	+	+	?	?	+	Low risk
THOMAS 2014	GAVISCON	Placebo	Symptomatology improvement : patient perception	+	+	+	+	+	+	Some concerns
WILKINSON 2019	GAVISCON	Placebo	Symptomatology improvement: patient perception	+	+	+	+	+	+	High risk
LANZA 1986	GAVISCON	Placebo	Symptomatology improvement: patient perception	+	+	+	+	+	+	
CHATFIELD 1999	GAVISCON	Placebo	Symptomatology improvement: patient perception	+	?	+	+	+	?	
MILLER 1999	GAVISCON	Placebo	Symptomatology improvement: patient perception	?	+	+	+	+	?	
WILKINSON 2019	GAVISCON	Placebo	Symptomatology improvement: combined score	+	+	+	+	+	+	
STRUGALA 2010	GAVISCON	Placebo	Symptomatology improvement: time to improvement	+	+	+	+	+	+	
WASHINGTON 1998	GAVISCON	Placebo	Reflux pHmétrique: nombre de reflux	+	+	+	+	+	+	
YUAN 2016	GAVISCON	Placebo	Reflux pHmétrique: nombre de reflux	+	+	+	+	+	+	
BUTS 1987	GAVISCON	Placebo	Reflux pHmétrique: nombre de reflux	?	?	+	+	+	?	
WASHINGTON 1998	GAVISCON	Placebo	Reflux pHmétrique: temps pH<4	+	+	+	+	+	+	
YUAN 2016	GAVISCON	Placebo	Reflux pHmétrique: temps pH<4	+	+	+	+	+	+	
DETTMAR 2006	GAVISCON	Placebo	Reflux pHmétrique: temps pH<4	+	+	+	+	+	+	
WILKINSON 2019	GAVISCON	Placebo	Heartburn: day	+	+	+	+	+	+	
CHATFIELD 1999	GAVISCON	Placebo	Heartburn: day	+	?	+	+	+	?	
CHATFIELD 1999	GAVISCON	Placebo	Heartburn: night	?	?	+	+	+	?	
WILKINSON 2019	GAVISCON	Placebo	Regurgitation: day	+	+	+	+	+	+	
WILKINSON 2019	GAVISCON	Placebo	Dyspepsia: continu	+	+	+	+	+	+	
CHATFIELD 1999	GAVISCON	Placebo	Severity: continu	+	?	+	+	+	?	
MILLER 1999	GAVISCON	Placebo	Severity binaire	?	+	+	+	+	?	

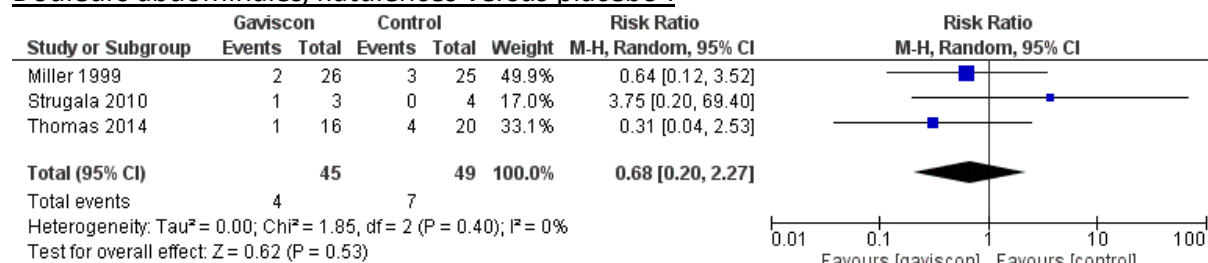
Annexe V : Risque de biais selon les critères de jugement de sécurité

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall	
Chatfield 1999	GAVISCON	Placebo	Adverse effects : totals	+	?	+	+	+	?	+
Miller 1999	GAVISCON	Placebo	Adverse effects: totals	?	+	+	+	+	?	?
Wilkinson A	GAVISCON	Placebo	Adverse effects: totals	+	+	+	+	+	+	+
Thomas 2014	GAVISCON	Placebo	Adverse effects: totals	+	+	+	+	+	+	+
Strugala 2010	GAVISCON	Placebo	Adverse effects: totals	+	+	+	-	+	-	-
Miller 1999	GAVISCON	Placebo	Adverse effects: colic/flatulence/abdominal	?	+	+	+	+	?	?
Thomas 2014	GAVISCON	Placebo	Adverse effects: colic/flatulence/abdominal	+	+	+	+	+	+	+
Strugala 2010	GAVISCON	Placebo	Adverse effects: colic/flatulence/abdominal	+	+	+	-	+	-	-
Thomas 2014	GAVISCON	Placebo	Adverse effects: diarrhea	+	+	+	+	+	+	+
Miller 1999	GAVISCON	Placebo	Adverse effects: diarrhea	?	+	+	+	+	?	?
Thomas 2014	GAVISCON	Placebo	Adverse effects: nausea/emesis	+	+	+	+	+	+	+
Miller 1999	GAVISCON	Placebo	Adverse effects: nausea/ emesis	?	+	+	+	+	?	?
Thomas 2014	GAVISCON	Placebo	Adverse effects: constipation	+	+	+	+	+	+	+
Miller 1999	GAVISCON	Placebo	Adverse effect: constipation	?	+	+	+	+	?	?
THOMAS 2014	GAVISCON	Placebo	Adverse effects: nasopharyngitis	+	+	+	+	+	+	+
Miller 1999	GAVISCON	Placebo	Adverse effects: nasopharyngitis	?	+	+	+	+	?	?
Miller 1999	GAVISCON	Placebo	Adverse effects: mouth affectation	?	+	+	+	+	?	?
Thomas 2014	GAVISCON	Placebo	Adverse effects: mouth affectation	+	+	+	+	+	+	+
Thomas 2014	GAVISCON	Placebo	Adverse effects: headache	+	+	+	+	+	+	+
Miller 1999	GAVISCON	Placebo	Adverse effects: fever	?	+	+	+	+	?	?

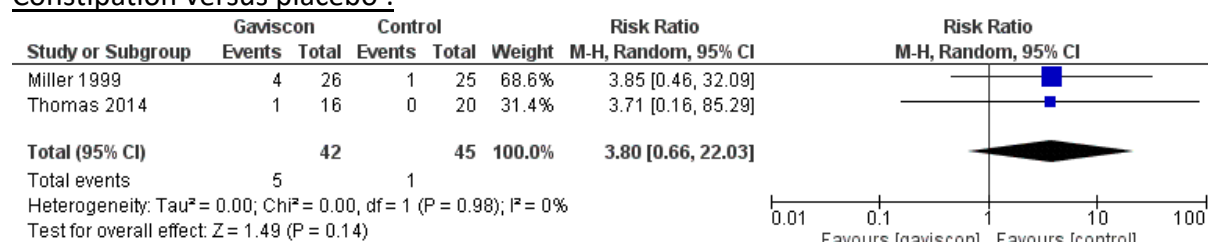
+ Low risk
? Some concerns
- High risk

Annexe VI : Sécurité des antiacides d'AlgNa versus placebo selon les sous-catégories d'effets secondaires (forest plot)

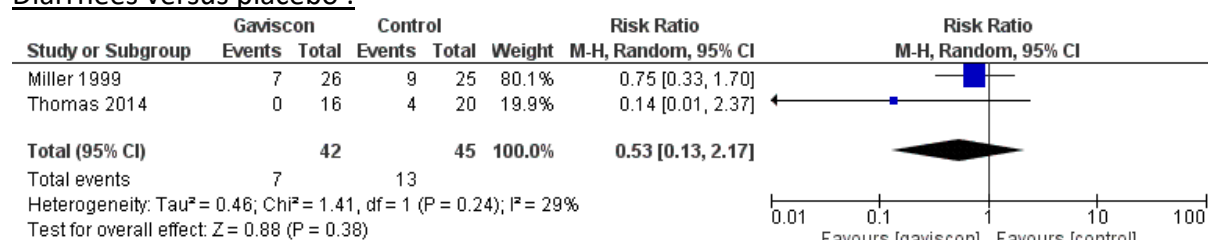
Douleurs abdominales/flatulences versus placebo :



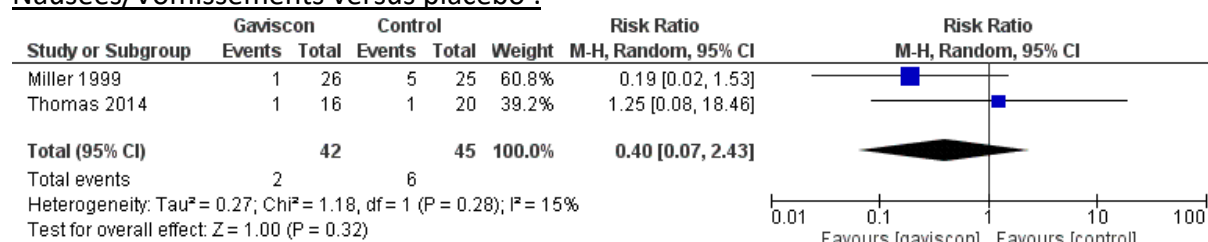
Constipation versus placebo :



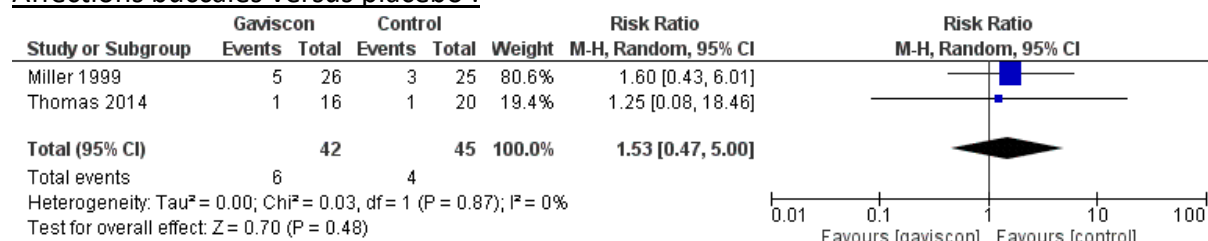
Diarrhées versus placebo :



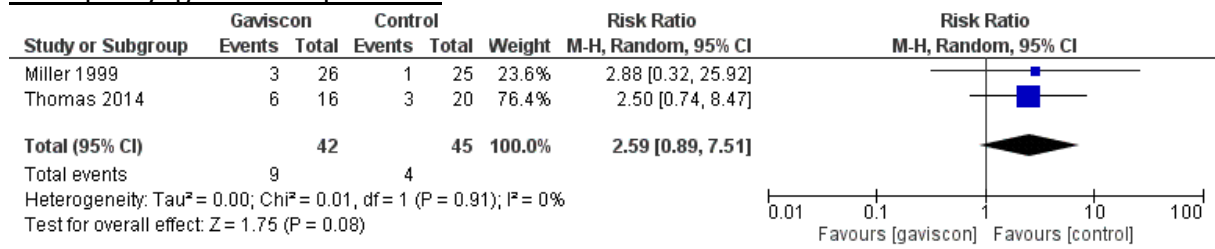
Nausées/Vomissements versus placebo :



Affections buccales versus placebo :



Rhinopharyngite versus placebo :



(Conseil national de l'ordre des médecins)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

CABELGUEN Chloé
SCHNEIDER Clémence

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

CABELGUEN Chloé
SCHNEIDER Clémence

Revue systématique et méta-analyse de l'efficacité et de la sécurité des antiacides à base d'alginates de sodium dans le traitement du reflux gastro- œsophagien

Résumé

Introduction. Le reflux gastro-œsophagien (RGO), par sa prévalence élevée et son évolution chronique, génère un recours fréquent aux soins primaires. Aucune méta-analyse n'a évalué jusqu'à présent l'efficacité et la sécurité des antiacides chez des patients atteints de RGO. L'objectif de cette étude était d'évaluer la balance bénéfices-risques et le niveau de preuve des antiacides d'alginates de sodium (AlgNa), dans le RGO, sur des critères cliniques directs.

Méthodes. Revue systématique des essais cliniques contrôlés randomisés (ECR) évaluant les antiacides d'AlgNa en interrogeant les bases Medline, Cochrane et Embase. Lorsque les données le permettaient, une méta-analyse a été réalisée. Le critère de jugement principal était l'efficacité (évolution symptomatologique perçue ou sur le score du Reflux Disease Questionnaire ou de ses sous-dimensions) et de la sécurité des antiacides. Les critères de jugement secondaires étaient l'évolution de chaque symptôme clinique du RGO, de la sévérité, du délai d'amélioration et de la variation du reflux pH-métrique.

Résultats. Nous avons inclus 15 ECR, publiés entre 1974 et 2019, parmi les 258 identifiés, représentant 861 patients participants. La durée de suivi variait d'un jour à 12 semaines. Douze incluaient des adultes, trois des enfants ou nourrissons. L'amélioration des symptômes perçus par le patient, le nombre de reflux pH-métrique et la durée avec un pH < 4 étaient en faveur des antiacides d'AlgNa (respectivement $RR=1,57$ IC95=[1,38–1,78] ; $SMD=-1,46$ IC95=[-2,21 – -0,71] ; $SMD=-1,19$ IC95=[-2,09 – -0,29]). Les effets indésirables déclarés étaient principalement des troubles digestifs sans différence statistiquement significative entre les deux groupes. La qualité des preuves, d'après GRADE, était considérée comme très faible, tant pour l'efficacité que la sécurité.

Conclusion. L'utilisation d'antiacides à base d'alginates de sodium chez des patients atteints de RGO semble améliorer les symptômes perçus par le patient, avec un profil de sécurité restant à établir.

Mots-clés : « antacids » ; « alginates » ; « sodium bicarbonate » ; « efficacy » ; « safety » ; « randomized controlled trial »