

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

LES ANTISECRETOIRES GASTRIQUES CHEZ L'ADULTE

PRINCIPAUX MESSAGES

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont les antisécrotoires gastriques les plus efficaces. Leur tolérance est bonne mais leur utilisation doit être raisonnée et tenir compte des données actuelles résultant des essais cliniques effectués dans divers domaines de la pathologie digestive haute. La prescription d'IPP ne peut se faire sans endoscopie préalable que dans deux situations cliniques :

- le reflux gastro-œsophagien typique au moins hebdomadaire chez un patient de moins de 60 ans, sans signe d'alarme ;
- en prévention des lésions induites par les AINS chez des malades de plus de 65 ans ou ayant des facteurs de risque.

• RGO

Si les symptômes sont typiques et espacés, sont recommandés à la demande (Grade A) : les antiacides, les alginates, les anti-H₂.

Si les symptômes sont typiques et rapprochés, il est recommandé de prescrire un IPP à demi-dose¹ pendant environ un mois (sauf oméprazole à pleine dose).

En cas d'œsophagite non sévère, les IPP sont recommandés en première intention à demi-dose (sauf oméprazole à pleine dose).

Dans les œsophagites sévères, les IPP sont recommandés en première intention à pleine dose pendant 8 semaines (Grade A).

En cas de rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement, il est recommandé de prescrire un traitement d'entretien par IPP à dose minimale efficace, de façon continue après cicatrisation d'une œsophagite, éventuellement à la demande en l'absence d'œsophagite initiale (Grade A).

Il n'y a pas de preuve de l'efficacité des antisécrotoires dans le soulagement des manifestations extra-digestives isolées telles que les symptômes ORL, la toux chronique, l'asthme, les douleurs thoraciques d'origine non cardiaques (Grade A).

• Lésions induites par les Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

D'une façon générale, les IPP pleine dose ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement des lésions induites par les AINS. A demi-dose, ils ont fait la preuve de leur efficacité en prévention des lésions endoscopiques.²

Le misoprostol (800 µg/j) a fait la preuve de son efficacité en traitement curatif et préventif des ulcères induits par les AINS, mais sa mauvaise tolérance à cette dose en limite l'utilisation.

Il n'y a pas actuellement d'argument suffisant pour recommander l'association systématique d'un antisécrotoire lors de l'utilisation isolée d'aspirine à faible dose (≤ 300 mg) ou d'un autre antiagrégant plaquettaire.

• Dyspepsie

Les antisécrotoires ne sont pas recommandés dans la dyspepsie (Accord professionnel).

• Situations de stress (situation de réanimation)

En dehors de la présence d'au moins deux facteurs de risque (l'intubation et les troubles de la coagulation étant les plus importants), il n'y a pas de justification à prescrire un antisécrotoire dans ces situations (Grade A).

• Hémorragies digestives

¹ Pleine dose = 40 mg d'ésoméprazole, 30 mg de lansoprazole, 20 mg d'oméprazole, 40 mg de pantoprazole, 20 mg de rabéprazole

² Le rabéprazole n'a pas d'AMM dans cette situation.

Les IPP sont les seuls antisécrotoires recommandés dans le traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse, plus particulièrement pour la prévention des récives précoces après hémostase (spontanée ou secondaire à un traitement local endoscopique) (Grade A).

En cas d'hémorragie digestive haute, il n'y a pas d'argument suffisamment fort pour recommander l'utilisation des IPP avant l'endoscopie diagnostique et/ou thérapeutique si celle-ci est faite dans le délai recommandé, c'est-à-dire les 24 premières heures.

- **Schémas d'éradication de *Helicobacter pylori***

	Associations IPP-antibiotiques	Durée du traitement
Traitement de première intention (<u>Grade A</u>)	IPP – clarithromycine - amoxicilline	7 jours
si contre-indication aux β -lactamines :	IPP – clarithromycine - imidazolé	
si contre-indication à la clarithromycine :	IPP – amoxicilline -imidazolé	
Traitement de seconde intention (échec du traitement initial) (<u>Grade B</u>)	IPP – amoxicilline - imidazolé	14 jours

INTRODUCTION

En 2007, les données pharmacologiques et cliniques montrent une supériorité antisécrétoire des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) par rapport aux inhibiteurs des récepteurs H₂ à l'histamine (anti-H₂). Ils sont indiqués en première intention dans le traitement des pathologies liées à l'acide chlorhydrique.

Seront successivement envisagés le rôle des antisécrétoires dans le reflux gastro-œsophagien (RGO), associé ou non à une œsophagite, les ulcères gastro-duodénaux, les lésions digestives hautes induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les lésions digestives induites par l'aspirine faible dose, la dyspepsie, les ulcérations et hémorragies digestives au cours des situations de stress, les hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse, en cas d'éradication de *Helicobacter pylori*.

La prescription d'IPP ne peut se faire sans endoscopie préalable que dans deux situations cliniques : 1- dans le reflux gastro-œsophagien typique au moins hebdomadaire chez un patient de moins de 60 ans, sans signe d'alarme et 2- en prévention des lésions induites par les AINS chez des malades de plus de 65 ans ou ayant des facteurs de risque. Dans les autres circonstances, une endoscopie est nécessaire avant traitement.

1. PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES ANTI-SECRETIOIRES GASTRIQUES

Les antisécrétoires inhibent la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales de l'estomac soit en bloquant l'enzyme H⁺K⁺ATPase responsable de la sécrétion de l'ion H⁺ au pôle apical de la cellule (IPP) soit en bloquant les récepteurs membranaires H₂ à l'histamine au pôle vasculaire (anti-H₂).

L'effet antisécrétoire des anti-H₂ est rapide, bref, d'intensité modérée. L'inhibition sécrétoire est surtout marquée pour la sécrétion acide basale. Le temps avec pH > 4 sur le nycthémère est d'environ 6 heures. Leur effet antisécrétoire diminue lors des traitements continus en raison d'un phénomène de tolérance pharmacodynamique.

Les IPP ont une action antisécrétoire puissante, dose-dépendante, avec un plateau atteint entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour de traitement. L'effet se maintient au même niveau lors des traitements prolongés. Les IPP contrôlent mal l'acidité nocturne. Les IPP maintiennent le pH gastrique au-dessus de 4 pendant 10 à 14 heures sur le nycthémère en fonction des principes actifs et de la posologie utilisée.

Les IPP doivent être administrés en une prise avant le premier repas de la journée pour obtenir un effet antisécrétoire maximal.

La biodisponibilité des IPP administrés par voie orale, bien que moyenne en tout début de traitement, augmente rapidement en cours de traitement permettant un contrôle rapide et efficace de la sécrétion acide. La voie orale est donc recommandée en pratique quotidienne, en dehors des rares cas d'impossibilité.

Les IPP ou les anti-H₂ sont des classes thérapeutiques très bien tolérées. Il n'y a pas d'effet rebond clinique à l'arrêt des traitements prolongés par IPP.

Il est habituel d'utiliser pour les antisécrétoires les termes de pleine dose (ou dose standard) ou de demi-dose pour des motifs de commodité. Les doses correspondantes des anti-H₂ ou des IPP figurent dans le tableau suivant.

	Pleine dose	Demi-dose
Anti-H₂		
Cimétidine	800 mg/j	400 mg/j
Ranitidine	300 mg/j	150 mg/j
Famotidine	40 mg/j	20 mg/j
IPP		
Esoméprazole	40 mg/j	20 mg/j
Lansoprazole	30 mg/j	15 mg/j

Oméprazole	20 mg/j	10 mg/j
Pantoprazole	40 mg/j	20 mg/j
Rabéprazole	20 mg/j	10 mg/j

2. REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN (RGO) ASSOCIE OU NON A UNE OESOPHAGITE

L'association d'antiacides aux IPP n'est pas justifiée, sauf pendant les premiers jours du traitement par IPP, le temps que l'effet antisécrétoire soit maximal.

2.1 DIAGNOSTIC

Chez l'adulte, seul le RGO s'accompagnant de symptômes et/ou de lésions est concerné par ces recommandations.

Le diagnostic de RGO est porté sur les données cliniques si elles sont caractéristiques (pyrosis, régurgitations acides). Il ne peut être que suspecté lorsque les symptômes digestifs sont atypiques ou lorsque les manifestations extra-digestives sont au premier plan.

Indications de l'endoscopie digestive haute avant traitement par IPP :

- symptômes atypiques de RGO ;
- symptômes d'alarme (amaigrissement, dysphagie, hémorragies digestives, anémie) ;
- âge supérieur à 60 ans car il existe une augmentation du risque de découvrir des lésions endoscopiques sévères ou des lésions néoplasiques.

Avant 50 ans, ce risque est faible et ne justifie pas une endoscopie en cas de symptômes typiques de RGO et en l'absence de signe d'alarme.

Entre 50 et 60 ans, il n'y a pas d'attitude consensuelle. L'endoscopie est recommandée en cas de facteurs de risque néoplasique associés (alcool, tabac).

Des mesures posturales (surélévation de la tête du lit) et hygiéno-diététiques (limiter la prise d'alcool...) sont habituellement recommandées. Le traitement du RGO est essentiellement médical, la chirurgie ayant une place très limitée dans la prise en charge.

2.2 TRAITEMENT DU RGO

2.2.1 RGO SANS OESOPHAGITE : TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

L'objectif du traitement est symptomatique.

2.2.1.1 TRAITEMENT INITIAL A COURT TERME

- Si les symptômes sont typiques et espacés (< 1x/semaine), il est recommandé d'utiliser ponctuellement et indifféremment un traitement d'action rapide (Grade A) :

- soit un antiacide,
- soit un alginat,
- soit un anti-H₂ (cimétidine 200-600 mg/j, ranitidine 75-225 mg/j, famotidine 10-20 mg), en 1 à 3 prises par jour.

Les IPP ne sont pas recommandés, car leur effet n'est pas immédiat.

- Si les symptômes sont typiques et rapprochés (une fois par semaine ou plus), il est recommandé de prescrire un IPP demi-dose (sauf oméprazole à pleine dose) (Grade A) habituellement pendant 4 semaines. En cas d'inefficacité, une endoscopie digestive haute doit être réalisée (Accord professionnel).

2.2.1.2 TRAITEMENT A LONG TERME

En cas de rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement chez les patients n'ayant pas d'œsophagite, le retentissement sur la qualité de vie impose un traitement d'entretien par IPP en recherchant la dose minimale efficace (Grade A).

Un traitement par IPP peut être proposé selon une modalité dite « à la demande » (prise quotidienne pendant les périodes symptomatiques) chez des patients sans œsophagite, après un traitement initial efficace par IPP pendant 4 semaines (Grade B).

2.2.2 ŒSOPHAGITE PAR REFLUX

2.2.2.1 TRAITEMENT DE CICATRISATION

En cas d'œsophagite non sévère (cf. annexe 3), l'objectif du traitement est symptomatique. Les IPP sont recommandés en première intention à demi-dose (sauf oméprazole à pleine dose) pendant 4 semaines (Grade A). En cas de persistance des symptômes, il est recommandé de prescrire une pleine dose.

En cas d'œsophagite sévère (circonférentielle), les IPP sont recommandés en première intention à pleine dose en prise quotidienne unique pendant 8 semaines (Grade A). L'intérêt d'une double-dose n'a pas été démontré. Une endoscopie de contrôle est recommandée à la fin du traitement, dans le but de vérifier la cicatrisation des lésions anatomiques (Accord professionnel).

En cas de non cicatrisation et sous réserve d'une bonne observance du traitement, une augmentation de la posologie doit être proposée (Accord professionnel).

2.2.2.2 PREVENTION DES RECIDIVES

- *En cas d'œsophagite non sévère avec rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement, un traitement d'entretien par IPP à dose minimale efficace (demi dose, si possible) est indiqué (Grade A).*

Le traitement à la demande n'est pas indiqué après cicatrisation d'une œsophagite.

- *En cas d'œsophagite sévère*

En raison de la récurrence quasi constante des symptômes et des lésions œsophagiennes à l'arrêt des antisécrotoires, il est recommandé de prescrire au long cours un IPP à dose minimale efficace (à demi-dose si possible) (Grade A).

- *En cas de complications*

La sténose peptique doit être traitée en continu par IPP, à pleine dose (Grade C). En cas de dysphagie associée à la sténose, une dilatation endoscopique doit être associée au traitement médical.

L'endobrachyoesophage symptomatique ou associé à une œsophagite doit être traité par IPP (Grade A). Les formes non symptomatiques et sans œsophagite ne nécessitent pas de traitement. Les antisécrotoires au long cours et la chirurgie ne permettent pas de prévenir l'apparition d'une dysplasie ou d'un cancer. Ces traitements ne modifient donc pas les indications et les modalités de la surveillance endoscopique et histologique.

2.2.3 MANIFESTATIONS EXTRA-DIGESTIVES PREDOMINANTES OU ISOLEES

Il n'y a pas de preuve de l'efficacité des traitements antisécrotoires, quelle que soit la dose utilisée, dans le soulagement des manifestations extra-digestives isolées telles que les symptômes ORL, la toux chronique, l'asthme, les douleurs thoraciques d'origine non cardiaque (Grade A).

La prescription d'IPP comme test diagnostique, n'est pas recommandée (Grade A).

2.2.4 RGO ET GROSSESSE

Une stratégie progressive en commençant par des antiacides est généralement proposée. Les données actuelles suggèrent qu'il n'existe pas de risque foetal lié à l'exposition aux IPP.

3. ULCERE GASTRIQUE ET DUODENAL

L'endoscopie permet d'établir le diagnostic d'ulcère duodénal ou gastrique. La réalisation de biopsies gastriques est un des moyens de recherche d'une infection à *Helicobacter pylori*.

3.1 ULCERE ASSOCIE A UNE INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*

L'éradication de *Helicobacter pylori* permet de modifier l'évolution naturelle de la maladie ulcéreuse en réduisant fortement la fréquence des récurrences et des complications. Elle dispense d'un traitement au long cours par un antisécrétoire (Grade A).

Dans le cas d'une infection à *Helicobacter pylori* associée à :

- un *ulcère duodénal non compliqué* : une tri-thérapie seule pendant 7 jours est suffisante pour le traitement, sauf en cas de poursuite d'un traitement par AINS et/ou anticoagulant et/ou antiagrégant (Grade A) ;
- un *ulcère duodénal compliqué ou un ulcère gastrique non compliqué ou compliqué* : après une tri-thérapie de 7 jours, il est recommandé de poursuivre le traitement par IPP seul à pleine dose, pendant 3 à 7 semaines selon la symptomatologie clinique (douleurs, hémorragies) et/ou la taille de l'ulcère à l'endoscopie (Accord professionnel).
(cf. chapitre 8)

Le contrôle de l'éradication est réalisé par contrôle endoscopique en cas d'ulcère gastrique ou d'ulcère duodénal compliqué et par un test respiratoire dans les autres cas.

Lorsque l'éradication n'a pas été obtenue, il est recommandé de prescrire un traitement continu par IPP (Grade A).

3.2. ULCERE DUODENAL OU GASTRIQUE SANS INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*

3.2.1 ULCERES ASSOCIES A LA PRISE D'UN MEDICAMENT GASTRO-TOXIQUE (PRINCIPALEMENT AINS), QUELLE QUE SOIT LA DUREE DU TRAITEMENT

Le traitement par IPP est prescrit pour une durée de 4 semaines (ulcère duodénal) à 8 semaines (ulcère gastrique). Si la prise d'AINS est indispensable et qu'il ne s'agit pas d'un ulcère compliqué, le traitement par IPP permet de poursuivre le traitement par AINS (Grade A).

3.2.2 ULCERES EN DEHORS DE LA PRISE D'UN MEDICAMENT GASTROTOXIQUE

La cause d'un ulcère gastrique ou duodénal doit être recherchée. Les causes les plus fréquentes sont l'infection à *Helicobacter pylori* et les AINS. Les autres causes possibles relèvent d'une prise en charge spécifique (syndrome de Zollinger-Ellison, maladie de Crohn, cancers...).

Après les 4 semaines initiales de traitement par IPP d'un ulcère duodénal non lié à *Helicobacter pylori* ou aux AINS, la poursuite du traitement doit être discutée. Le traitement au long cours réduit la fréquence des récurrences, des complications hémorragiques et des perforations. Il est recommandé à dose minimale efficace chez les patients ayant présenté des complications ulcéreuses, des récurrences ou des comorbidités sévères (Grade A). Le plus souvent une demi-dose permet au patient de rester asymptomatique.

La durée conseillée du traitement par IPP d'un ulcère gastrique est de 4 à 8 semaines. Elle peut être allongée s'il existe des facteurs qui retardent la cicatrisation, comme le tabagisme ou la grande taille de l'ulcère (≥ 10 mm). Une endoscopie est indispensable d'une part pour s'assurer de la guérison de l'ulcère gastrique et d'autre part pour faire des biopsies de l'ulcère à la recherche d'un cancer méconnu. Aucun IPP n'a d'AMM dans le traitement de prévention des rechutes de l'ulcère gastrique.

Dans les cas des ulcères anastomotiques, le traitement par IPP pourra être poursuivi de façon prolongée.

4. PREVENTION ET TRAITEMENT DES LESIONS DIGESTIVES HAUTES INDUITES PAR LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS (AINS), Y COMPRIS LES ULCERES GASTRO-DUODENaux

4.1 TRAITEMENT DES LESIONS INDUITES PAR LES AINS

Chez les patients présentant des lésions digestives hautes sous AINS et pour lesquelles la poursuite du traitement est justifiée, il est recommandé de traiter par IPP à pleine dose pendant 4 à 8 semaines (sauf ésoméprazole à demi-dose) (Grade A).

En cas d'érosions sous AINS, il n'est pas justifié d'instaurer un traitement antisécrétoire.

Le misoprostol peut être utilisé dans cette indication mais n'est pas recommandé en première intention en raison de sa moins bonne tolérance.

4.2 PREVENTION DES LESIONS INDUITES PAR LES AINS

Les antisécrétoires ont montré une efficacité dans cette indication, mais seul le misoprostol a montré une efficacité dans la prévention des complications ulcéreuses (Grade A). Il n'est pas recommandé de prolonger leur prescription après l'arrêt des AINS.

L'utilisation d'un antisécrétoire ne doit pas dispenser de poser avec précision la question du rapport bénéfice-risque de la prescription d'un AINS.

La première attitude de prévention consiste à prescrire l'AINS choisi à la posologie la plus faible possible et pendant la durée la plus courte. L'association de deux AINS est contre-indiquée.

La prescription d'un antisécrétoire en association aux AINS ne se justifie que dans des situations de risque clairement identifiées :

- plus de 65 ans ;
- antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal, compliqué ou non compliqué. Dans ce cas une infection à *Helicobacter pylori* doit être recherchée et traitée ;
- association à un antiagrégant plaquettaire, notamment l'aspirine à faible dose et le clopidogrel, et/ou les corticoïdes et/ou un anticoagulant (tout en rappelant que ces associations doivent de principe être évitées).

Le misoprostol est efficace lorsqu'il est prescrit à pleine dose (200 μ g x 4/j).

Les IPP seront utilisés à demi-dose (sauf oméprazole pleine dose), il n'y a pas de bénéfice clinique supplémentaire à prescrire une pleine dose (Grade A).

4.3 PREVENTION DES LESIONS DIGESTIVES INDUITES PAR L'ASPIRINE A FAIBLE DOSE (≤ 300 MG/JOUR)

Il n'y a pas actuellement d'argument suffisant pour recommander l'association systématique d'un gastroprotecteur lors de l'utilisation d'aspirine à faible dose (AFD). Les associations AFD-clopidogrel et AFD-AVK augmentent le risque digestif mais il n'y a pas de preuve de l'efficacité des IPP dans ces situations. En revanche chez des patients ayant eu une hémorragie digestive lors d'un traitement par AFD et devant le poursuivre, il est recommandé d'associer systématiquement un IPP, après avoir recherché, et traité si nécessaire, une infection par *Helicobacter pylori* (Grade A).

5. DYSPEPSIE

Le terme de dyspepsie regroupe un ensemble de symptômes situés dans la partie haute de l'abdomen, liés à la prise alimentaire, persistant ou récidivant depuis plus de 3 mois. Si ces symptômes sont associés à des signes d'alarme tels que dysphagie, vomissements, amaigrissement, douleur nocturne, signes d'anémie ou à des facteurs de risque (antécédent d'ulcère ou utilisation d'AINS), une endoscopie doit être pratiquée.

La classification de la dyspepsie en sous-groupes selon les symptômes (pseudo-ulcéreuse, motrice, et non spécifique) ne permet pas actuellement de guider le clinicien dans ses choix thérapeutiques.

La dyspepsie doit être distinguée de la gastrite chronique qui est définie uniquement sur la base de données anatomopathologiques. Il n'existe pas de preuve que la gastrite chronique soit symptomatique. Il en résulte que la découverte d'une gastrite chronique sur des biopsies ne permet pas de tenir cette affection pour responsable des symptômes.

Le bénéfice des IPP dans cette indication s'observe dans le sous-groupe de patients ayant un reflux gastro-oesophagien atypique. Il n'y a pas d'argument suffisant pour valider l'efficacité des antisécrotoires dans les différentes situations recouvrant l'appellation de dyspepsie (Grade B). Aucun antisécrotoire n'a d'AMM dans le traitement de la dyspepsie.

De la même façon, un bénéfice faible de l'éradication de *H. pylori* a été observé chez ces malades. Il n'est donc pas possible actuellement de recommander systématiquement la recherche de *H. pylori* dans cette situation.

6. LESIONS AIGUËS DE STRESS (SITUATION DE REANIMATION)

Aucun médicament n'a l'AMM dans l'indication "traitement préventif des lésions gastroduodénales dans les situations de stress".

Les deux principaux facteurs de risque sont : une intubation avec ventilation mécanique dont la durée prévisible est supérieure à 48 heures et la présence de troubles de la coagulation.

Même en présence de facteurs de risque, les données supportant l'intérêt des antisécrotoires dans cette indication sont quasi inexistantes et, dans ce contexte, il n'est pas possible de recommander préférentiellement l'utilisation d'un IPP ou d'un anti-H₂ (Grade A).

En dehors de la présence de facteurs de risque, il n'y a pas de justification à prescrire un antisécrotoire dans ces situations (Grade A).

7. HEMORRAGIES DIGESTIVES HAUTES D'ORIGINE ULCEREUSE

7.1 TRAITEMENT CURATIF

Seuls les IPP sont recommandés dans le traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse, plus particulièrement pour la prévention des récives précoces après hémostase (spontanée ou secondaire à un traitement local endoscopique) (Grade A).

Dans les hémorragies digestives hautes avec signes endoscopiques de gravité (Forrest 1a à 2b), l'utilisation de fortes doses d'IPP diminue la mortalité (Grade B). Dans cette situation, l'utilisation de fortes doses d'IPP par voie intra-veineuse (bolus puis IV lente) est recommandée à la phase aiguë pendant une durée de 48-72h (Grade B) avec relais par voie orale à pleine dose.

En l'absence de signes endoscopiques de gravité, l'utilisation d'une pleine dose d'IPP, par voie orale si celle-ci est possible, est suffisante. *H. pylori* doit être éradiqué, son éradication diminuant fortement le risque de récive hémorragique à distance.

Si l'endoscopie est faite dans le délai recommandé (avant 24 h), il n'y a pas d'argument suffisamment fort pour recommander l'utilisation des IPP avant l'endoscopie diagnostique et/ou thérapeutique, en cas d'hémorragie digestive haute (Grade B).

7.2 TRAITEMENT PREVENTIF SECONDAIRE

Le traitement par IPP est indiqué chez les patients ayant fait une hémorragie d'origine ulcéreuse sous AINS, si ce traitement ne peut être interrompu (Grade A).

Chez les patients ayant fait une hémorragie digestive haute sous antiagrégant plaquettaire, (si le traitement est justifié) il convient de rechercher et traiter une infection par *H. pylori* et de poursuivre un traitement par IPP pendant la période de traitement par antiagrégant (Grade A).

8. LES ANTISECRETIOIRES DANS LE TRAITEMENT DE L'INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI*

Helicobacter pylori joue un rôle important dans la maladie ulcéreuse gastrique et duodénale. Il est impliqué dans la pathogénie de certains lymphomes gastriques du MALT. Les indications de l'éradication sont limitées à ces maladies.

Associée à d'autres facteurs liés à l'atrophie gastrique, l'infection à *H. pylori* constitue un facteur de risque de cancer gastrique.

Le taux d'infection à *H. pylori* en France est de 10 à 40% et croît avec l'âge, ne dépassant pas 50% dans les tranches d'âge les plus élevées. Cette infection provoque constamment une gastrite histologique.

L'infection chronique à *H. pylori* est le plus souvent asymptomatique ; elle n'induit pas de symptomatologie clinique spécifique.

Les IPP sont les antisécrotoires recommandés en première intention dans l'éradication de *H. pylori* en association avec 2 antibiotiques. Les antisécrotoires ont pour but d'augmenter le pH gastrique pour favoriser l'action des antibiotiques. Les antibiotiques agissent par voie systémique et non locale.

La stratégie proposée tient compte des performances actuelles des traitements, celles-ci pouvant se modifier au cours du temps en fonction de l'évolution des résistances bactériennes aux antibiotiques, notamment à la clarithromycine.

Schémas d'éradication de *Helicobacter pylori*

	Associations IPP-antibiotiques	Durée du traitement
Traitement de première intention (<u>Grade A</u>) :	IPP – clarithromycine - amoxicilline	7 jours
Si contre-indication aux β -lactamines :	IPP – clarithromycine - imidazolé	
Si contre-indication à la clarithromycine :	IPP – amoxicilline - imidazolé	
Traitement de seconde intention (<u>Grade B</u>) (échec du traitement initial)	IPP – amoxicilline - imidazolé	14 jours
Traitement de troisième intention (<u>Grade B</u>)	IPP – amoxicilline - lévofloxacine (hors AMM) ou rifabutine (hors AMM)	10 jours

Les posologies sont citées en annexe 1.

Le choix des antibiotiques sera adapté à l'antibiogramme effectué si une culture est réalisée.

L'association « IPP - clarithromycine - amoxicilline » constitue le schéma thérapeutique de première intention avec environ 70% de succès (Grade A).

Il est conseillé de réserver l'association « IPP - clarithromycine - imidazolé » aux contre-indications aux β -lactamines, car elle comporte deux antibiotiques fréquemment inducteurs de résistance de *Helicobacter pylori* (clarithromycine, métronidazole ou tinidazole).

L'association « IPP - amoxicilline - imidazolé » est proposée en première intention en cas de contre-indication à la clarithromycine ou en seconde intention en cas d'échec du traitement initial, en raison de son taux de succès inférieur à celui de l'association « IPP- clarithromycine - amoxicilline » et de sa moins bonne tolérance (effets indésirables des imidazolés).

Les fluoroquinolones ne pourront être proposées qu'après échec des associations d'antibiotiques recommandées ci-dessus et après avoir testé la sensibilité (lévofloxacine 500 mg/jour en 1 à 2 prises). La rifabutine (300 mg/jour en 1 prise) peut également être proposée en troisième ligne, sans nécessité de tester la sensibilité.

En première intention, la tri-thérapie est généralement prescrite pour une durée de 7 jours en raison :

- de l'absence de preuve d'une efficacité supérieure d'un schéma de 14 jours par rapport à celui de 7 jours ;
- d'une meilleure tolérance et observance d'un traitement antibiotique administré le moins longtemps possible.

En seconde intention après échec de la première cure, il est recommandé d'instaurer une tri-thérapie de 14 jours.

- *Place de la ranitidine*

L'utilisation de la ranitidine est limitée aux contre-indications ou aux exceptionnels cas d'intolérance aux IPP. La durée de traitement sera au minimum de 14 jours en association avec les antibiotiques.

- *L'observance*

Elle est indispensable à l'obtention d'un taux maximal d'éradication (respect des posologies, de la durée de traitement et des deux prises par jour). Les effets indésirables des antibiotiques et la difficulté à prendre un grand nombre de comprimés sont des facteurs limitants. Les malades devront être avertis des effets indésirables possibles : troubles intestinaux (douleurs abdominales, diarrhée, goût métallique dans la bouche...). La recherche par l'interrogatoire d'une allergie à l'un des antibiotiques, en particulier aux β -lactamines, doit être systématique avant la prescription d'amoxicilline.

- *Contrôle de l'éradication*

Compte tenu des taux d'éradication actuels de l'ordre de 70%, il est recommandé de contrôler le succès du traitement d'éradication, soit par recherche anatomopathologique par biopsies perendoscopiques (ulcère compliqué, ulcère gastrique, nécessité de poursuivre le traitement par IPP), soit préférentiellement par un test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 au moins 4 semaines après la fin du traitement (antibiotiques et/ou IPP) (Accord professionnel).

³ Hélikit®

ANNEXE 1**Eradication de *Helicobacter pylori* : molécules disponibles et doses recommandées chez l'adulte****1. Inhibiteurs de la pompe à protons**

Oméprazole	20 mg matin et soir
Lansoprazole	30 mg matin et soir
Pantoprazole	40 mg matin et soir
Esoméprazole	20 mg matin et soir
Rabéprazole	20 mg matin et soir

2. Antibiotiques

Clarithromycine	500 mg matin et soir
Amoxicilline	1 g matin et soir
Métronidazole ou tinidazole	500 mg matin et soir
Lévofloxacine	500 mg matin et soir
Rifabutine	300 mg 1 fois/jour

ANNEXE 2**Classification de Forrest**

	Description	Fréquence (%)
I a	Hémorragie en jet	} 18
I b	Suintement diffus	
II a	Vaisseau visible non hémorragique	17
II b	Caillot adhérent	17
II c	Taches pigmentées	20
III	Cratère à fond propre	42

ANNEXE 3**Classification commune des œsophagites par reflux**

Oesophagite	Grade de Savary-Miller	Définition
Non sévère	1-2	Erythème + érosions sur un pli Lésions érosives et exsudatives confluentes sur plusieurs plis mais non circulaires
Sévère	3	Erosions confluentes et circulaires sans sténose
Complicquée	4	Ulcère chronique ou sténose ou endobrachyoesophage

ANNEXE 4**Place de l'endoscopie dans la prescription d'antisécrotoires gastriques**Situations où l'endoscopie n'est pas recommandée avant la prescription d'antisécrotoires :

- En prévention (AINS, aspirine, situation de stress)
- RGO typique chez le patient < 60 ans
- Dyspepsie chez le patient < 50 ans

Situations où l'endoscopie est recommandée :

- RGO typique chez le patient de plus de 60 ans ou avec signes d'alarme
- RGO chez le patient de 50-60 ans avec facteurs de risque
- Symptomatologie ulcéreuse
- Symptomatologie dyspeptique d'apparition récente chez un patient > 50 ans.

ANNEXE 5

Inhibiteurs de la pompe à protons par voie orale : principales indications et posologies

DCI	Traitement symptomatique du RGO	Œsophagite par RGO	Traitement d'entretien de l'œsophagite par RGO	Eradication de <i>Helicobacter pylori</i>	Traitement des lésions gastro-duodénales dues aux AINS	Prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS chez les sujets à risque
LANSO (15, 30 mg)	15 - 30 mg/j 4 à 6 sem.	30 mg/j 4 à 8 sem.	15 - 30 mg/j	Pendant 7 jours : 2 x 30 mg/j associé à clarithromycine 1 g/j et : - soit amoxicilline 2g/j - soit métronidazole ou tinidazole 1g/j	30 mg/j 4 à 8 sem	15 mg/j
OME (10, 20 mg)	10 - 20 mg/j 4 à 6 sem.	20 mg/j 4 à 8 sem. 40 mg/j en cas d'œsophagite sévère résistante à une cure de 20 mg/j pendant 4 sem	10 - 20 mg/j	Pendant 7 jours : 2 x 20 mg/j associé à clarithromycine 1g/j et : - soit amoxicilline 2 g/j - soit métrodinazole ou tinidazole 1 g/j - puis 20 mg/j pendant 3 semaines en cas d'ulcère duodéal ou 3 à 5 semaines en cas d'ulcère gastrique	20 mg/j 4 à 8 sem.	20 mg/j
ESO (20, 40 mg)	20 mg/j 4 sem - puis à la demande après disparition des symptômes	40 mg/j 4 à 8 sem	20 mg/j	Pendant 7 jours : 2 x 20 mg/j associé à clarithromycine 1g/j et amoxicilline 2 g/j	20 mg/j 4 à 8 sem	20 mg/j
PANTO (20-40 mg)	20 mg/j 2 à 4 sem. - puis à la demande après disparition des symptômes	Œsophagite légère : 20 mg/j 2 à 4 sem. - puis à la demande en fonction des besoins après disparition des symptômes Œsophagite : 40 mg/j 4 à 8 sem	20 mg/j 40 mg/j en cas de récurrence	Pendant 7 jours : 2 x 40 mg/j associé à clarithromycine 1g/j et : - soit métronidazole ou tinidazole 1 g/j - soit amoxicilline 2 g/j ou 2 x 40 mg/j associé à 2 g/j d'amoxicilline et métronidazole ou tinidazole 1 g/j		20 mg/j
RABE (10, 20 mg)	10 mg/j 4 sem. - puis à la demande après disparition des symptômes	20 mg/j 4 à 8 sem.	10 - 20 mg/j	Pendant 7 jours : 2 x 20 mg/j associé à clarithromycine 1g/j et amoxicilline 2 g/j		

DCI : Dénomination Commune Internationale ; LANSO : lansoprazole ; OME : oméprazole ; ESO : ésoméprazole ; PANTO : pantoprazole ; RABE : rabéprazole

Inhibiteurs de la pompe à protons par voie injectable

Esoméprazole (40 mg)	Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale est impossible
Oméprazole (40 mg)	Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale est impossible
Pantoprazole (40 mg)	Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale est impossible

