

Cette recommandation de l'Afssaps actualisait en novembre 2007 la recommandation sur le bon usage des antiulcéreux 1999 de l'Agence du Médicament. La méthodologie d'élaboration de ce texte a suivi les principes de celle de la médecine fondée sur les preuves (HAS). Le groupe de travail a associé des médecins libéraux et des médecins hospitaliers d'origine géographique diverse en France. 240 références d'articles originaux, revues de la littérature ou ouvrages de référence ont été retenues après lecture critique.

# Le traitement antisécrétoire chez l'adulte

## Cinq points-clés pour la pratique

L'objectif de ce travail a été d'actualiser les données sur les modalités optimales de prescription des anti-sécrétoires gastriques et de proposer les recommandations thérapeutiques dans différentes situations. Le texte de l'argumentaire précise que « *l'objectif de ce document n'est pas d'ordre médico-économique* ». Si cette recommandation concerne à la fois le médecin généraliste et le médecin gastroentérologue, les points-clés déclinés ci-dessous sont ceux qui nous ont paru plus particulièrement applicables en soins primaires. L'*encadré 1* précise les situations où la prescription d'antisécrétoires gastriques n'est pas documentée et n'est donc pas recommandée.

### Point-clé 1. Anti-H2 et IPP : effets différents

Les modalités de prescription optimale des 2 classes d'antisécrétoires gastriques, antihistaminiques H2 (anti-H2) et inhibiteurs de pompe à protons (IPP), sont différentes. L'analyse actualisée des données des études montre que ces différences portent non seulement sur la **taille de l'effet** antisécrétoire gastrique mais également sur la **cinétique d'efficacité**.

**Les anti-H2** bloquent la stimulation histaminique des cellules pariétales sécrétant l'acide chlorhydrique de la

muqueuse gastrique, élèvent le pH gastrique au dessus de 4 durant environ 6 heures sur le nyctémère. **Les IPP** bloquent l'enzyme responsable de la sécrétion d'ion H<sup>+</sup> dans la même cellule et élèvent le pH gastrique au dessus de 4 durant environ 10 à 14 heures sur le nyctémère. Cette différence de taille d'effet est habituellement bien connue des prescripteurs

**Les études de cinétique d'effet de l'anti-H2** montrent que l'effet antisécrétoire est de survenue rapide. Cependant, lors d'administration répétée, il tend à diminuer en raison d'un phénomène de tolérance pharmacodynamique. En revanche, **l'effet antisécrétoire d'un IPP** est de survenue moins rapide. L'effet n'est pas maximal immédiatement. Lors d'une administration répétée, l'effet augmente progressivement (du fait d'une amélioration de la biodisponibilité) pour atteindre un plateau à partir du 3<sup>e</sup> ou du 5<sup>e</sup> jour et se maintient ultérieurement lors de traitements prolongés. En résumé, les antiH2 ont un effet antisécrétoire gastrique rapide, les IPP plus lent, mais plus intense et augmentant durant 3 à 5 jours, pour rester stable ultérieurement.

Du fait de l'efficacité antisécrétoire, **la voie orale est recommandée en pratique quotidienne** (en dehors des rares cas d'impossibilité).

Les résultats des essais cliniques ont déterminé deux posologies pour les antisécrétoires gastriques : antiulcéreuse, définie dans les études de cicatrisation, souvent appelée « dose pleine », et efficace dans le traitement des symptômes, « demi-dose » (*tableau 1*).

Tableau 1. Doses usuelles des antisécrétoires dans les essais cliniques.

DCI	Anti-H2 (-tidine)			IPP (-prazole)				
	Cimé-	Rani-	Famo-	Esomé-	Lanso-	Omé-	Panto-	Rabé-
Dose pleine en mg/j (1/2 dose)	800 (400)	400 (200)	40 (20)	40 (20)	30 (15)	20 (10)	40 (20)	20 (10)

Encadré 1.

**La prescription d'antisécrétoires gastriques n'est pas documentée dans les situations suivantes :**

- **Formes atypiques de RGO avec manifestations extra-digestives** (symptômes ORL, toux chronique, asthme, douleurs thoraciques d'origine non cardiaque...) : il n'y a pas de preuve d'efficacité des antisécrétoires, quelle que soit la dose utilisée. Dans cette situation, la prescription d'IPP comme test diagnostique du RGO n'est donc pas recommandée.
- **Dyspepsies** (sensations de malaise ou de gêne abdominale haute survenant en période post-prandiale) : les données ne permettent pas de valider l'efficacité des antisécrétoires. Cette prescription n'est pas recommandée.
- **Lésions aiguës de stress (en situation de réanimation)**
  - En présence de facteurs de risque (intubation avec ventilation mécanique de plus de 48 heures, troubles de la coagulation) les données actuelles sont très réduites. Bien que les réanimateurs utilisent parfois les antisécrétoires, il n'est pas possible de définir de recommandations, ni, en particulier, de recommander préférentiellement un anti-H2 ou un IPP.
  - En l'absence de facteurs de risques, il n'y a pas de justification à prescrire un antisécrétoire.

**Point-clé 2.  
RGO : pas nécessairement de fibroscopie**

**Le reflux gastro-œsophagien (RGO)** ne doit être pris en compte que s'il entraîne des symptômes ou une complication : l'œsophagite de reflux. Le diagnostic de symptômes de RGO est purement clinique lorsqu'ils sont typiques : pyrosis, régurgitations acides augmentés en période post-prandiale ou à l'effort, ou encore en antéflexion ou en décubitus. La fibroscopie digestive haute n'est pas nécessaire en cas de RGO symptomatique typique chez un patient de moins de 50 ans.

**La fibroscopie digestive haute est indiquée d'emblée :**

- en cas de symptômes atypiques ;
- en cas de symptômes d'alarme (amaigrissement, dysphagie, hémorragie digestive, anémie) ;
- chez les patients âgés de plus de 60 ans : le risque de lésions sévères ou néoplasiques est augmenté du fait de

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

**Point-clé 3.  
RGO : traitement symptomatique**

**Le choix thérapeutique dépend du type de symptômes et le cas échéant des lésions observées en endoscopie (tableau 2).**

- **Des mesures posturales** (surélévation de la tête du lit) et **hygiéno-diététiques** (réduction de la prise d'alcool entre autres...) sont recommandées.
  - **Si les symptômes sont typiques mais espacés** (moins de une fois par semaine), il est recommandé d'utiliser ponctuellement, à la demande, **un traitement d'action rapide**, indifféremment antiacide, alginate ou anti-H2, en 1 à 3 prises par jour (**recommandation de grade A**). 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. La posologie recommandée est la demi-dose de la posologie antiulcéreuse, sauf pour l'oméprazole qui doit être prescrit à pleine dose (**recommandation de grade A**). Ce traitement est habituellement poursuivi durant 4 semaines.
  - Si ce traitement est efficace, l'endoscopie de contrôle n'est pas nécessaire.
- En cas d'inefficacité une endoscopie digestive haute doit être réalisée (**accord professionnel**).



Tableau 2. Principales indications et posologies (hors ulcérations muqueuses) des 5 IPP commercialisés en France (données AMM).

	lansoprazole	oméprazole	esoprazole	pantoprazole	rabéprazole
Traitement symptomatique du RGO	15 à 30 mg/j, 4 à 6 semaines	10 à 20 mg/j, 4 à 6 semaines	20 mg/j, 4 semaines, puis à la demande après disparition des symptômes	20 mg/j, 2 à 4 semaines, puis à la demande après disparition des symptômes	10 mg/j, 4 semaines, puis à la demande après disparition des symptômes
Œsophagite par RGO	30 mg/j, 4 à 8 semaines	20 mg/j, 4 à 8 semaines, 40 mg/j en cas d'œsophagite sévère résistante à une cure de 20 mg/j pendant 4 semaines	40 mg/j, 4 à 8 semaines	Œsophagite légère : 20 mg/j 2 à 4 semaines, puis à la demande en fonction des besoins après disparition des symptômes Œsophagite plus sévère : 40 mg/j 4 à 8 semaines	20 mg/j, 4 à 8 semaines
Traitement d'entretien de cette œsophagite	15 à 30 mg/j	10 à 20 mg/j	20 mg/j	20 mg/j, 40 mg/j en cas de récurrence	10 à 20 mg/j
Éradication de <i>Helicobacter pylori</i>	2 × 30 mg/j, 7 jours*	2 × 20 mg/j, 7j* puis 20 mg/j pendant 3 semaines (ulcère duodénal) ou 3 à 5 semaines (ulcère gastrique)	2 × 20 mg/j, 7j*	2 × 40 mg/j, 7j*	2 × 20 mg/j, 7j*
Traitement des lésions gastroduodénales dues aux AINS	30 mg/j, 4 à 8 semaines	20 mg/j, 4 à 8 semaines	20 mg/j, 4 à 8 semaines	–	–
Prévention de ces lésions chez les sujets à risque	15 mg/j	20 mg/j	20 mg/j	20 mg/j	–

\* Associé à l'antibiothérapie adaptée.

– **En cas d'œsophagite non sévère à l'endoscopie** (érythème, érosions non circulaires), le traitement est identique à celui de symptômes typiques et rapprochés : IPP à demi-dose (sauf oméprazole à pleine dose) durant 4 semaines (**recommandation de grade A**). En cas de persistance des symptômes, il est recommandé de prescrire une pleine dose.

– **Si le RGO survient au cours d'une grossesse**, les principes du traitement sont identiques. Une stratégie progressive débutant par les antiacides est généralement proposée. Les données actuelles suggèrent qu'il n'y a pas de risque fœtal lié à l'exposition aux IPP.

## Point-clé 4. Ulcérations de la muqueuse œsophagienne, gastrique ou duodénale : IPP

**Ce traitement a pour objectif la cicatrisation** dans les cas où les diagnostics suivants ont été posés lors de l'endoscopie

pratiquée en raison de l'intensité ou de la persistance de douleurs épigastriques (*tableau 2*) :

- **œsophagite par reflux dans ses « formes sévères »** (érosions muqueuses circulaires ou ulcération chronique ou sténose ou encore endobrachy-œsophage) ;
- **ulcère gastrique ou duodénal** (avec présence ou non d'*Helicobacter pylori*),
- **lésions muqueuses digestives hautes (y compris ulcères) induites par les AINS et lorsque la poursuite du traitement AINS est nécessaire.**

**Dans ces lésions ulcérées de la muqueuse digestive haute, les IPP sont usuellement prescrits à « dose pleine », pour une durée initiale de :**

- 7 jours en cas d'association à une bithérapie antibiotique pour l'éradication de l'*Helicobacter pylori* dans l'ulcère duodénal (**grade A**) ;
- 7 à 8 semaines dans les œsophagites sévères (**grade A**) ;
- 4 à 8 semaines dans les ulcères gastriques selon la symptomatologie clinique et/ou la taille de l'ulcère à l'endoscopie (**accord professionnel**) ;

– 4 à 8 semaines en cas de poursuite de traitement AINS (grade A).

**La conduite du traitement nécessite le plus souvent la coordination avec le spécialiste gastro-entérologue qui pratique la surveillance endoscopique.**

**Dans les hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse**, les IPP sont recommandés, par voie orale ou parfois par voie intraveineuse. Ces traitements sont réalisés dans le cadre de soins intensifs hospitaliers.

## Point-clé 5. Prévention des lésions digestives induites par les gastrotoxiques

### *En prévention des lésions induites par les AINS ou de l'aspirine à dose élevée (plus de 300 mg par jour)*

Les antisécrétoires ont montré une efficacité dans la prévention des lésions muqueuses endoscopiques. Mais seul le misoprostol a montré une efficacité dans la prévention de la survenue de perforation digestive ou d'hémorragie (grade A).

Un traitement par IPP peut être proposé (demi-dose, sauf omeprazole à dose pleine). Il n'y a pas de bénéfice clinique supplémentaire à prescrire une pleine dose (grade A). Il n'est

pas recommandé de prolonger la prescription après l'arrêt des AINS.

Dans tous les cas, l'utilisation d'un antisécrétoire ne doit pas dispenser de poser avec précision la question du rapport bénéfice-risque de l'AINS. Il convient de toujours prescrire l'AINS à la posologie la plus faible possible et pendant la durée la plus courte

La prescription d'un antisécrétoire est justifiée, en association avec un AINS dans les situations de risque identifiées :

- patient de 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 aspirine à faible dose ou clopidogrel, et/ou corticoïdes, et/ou anticoagulant.

### *En prévention des lésions induites par l'aspirine à faible dose ( $\leq 300$ mg/j)*

Il n'y a pas d'argument suffisant pour recommander l'association systématique d'un gastroprotecteur. Les associations de l'aspirine à un antiagrégant ou à un anticoagulant augmentent le risque hémorragique, mais il n'y a pas de preuve d'efficacité des antisécrétoires dans cette situation. En revanche, chez les patients ayant eu une hémorragie digestive lors d'un traitement par aspirine à faible dose et devant le poursuivre, il est recommandé d'associer systématiquement un IPP, après avoir recherché et traité si nécessaire une infection à *Helicobacter pylori* (grade A).

## En résumé : le traitement antisécrétoire chez l'adulte :

- ▶ Les anti-H2 élèvent rapidement le pH gastrique au-dessus de 4 durant environ 6 heures, les IPP plus lentement mais plus intensément durant environ 10 à 14 heures.
- ▶ Le diagnostic de RGO est purement clinique lorsque les symptômes sont typiques. La fibroscopie n'est pas nécessaire dans ce cas chez un patient de moins de 50 ans, sauf symptômes d'alarme ou facteurs de risque néoplasique associés (alcool, tabac). Le choix thérapeutique dépend du type de symptômes et le cas échéant des lésions observées en endoscopie.
- ▶ La présence d'ulcérations de la muqueuse œsophagienne, gastrique ou duodénale indique l'emploi des IPP, à posologie variable selon les indications. L'objectif est la cicatrisation des lésions.
- ▶ Les antisécrétoires ont montré leur efficacité en prévention des lésions induites par les AINS ou l'aspirine à dose élevée. Les 1/2 doses (sauf pour l'oméprazole) sont suffisantes et il n'est pas recommandé de prolonger la prescription après l'arrêt des AINS.
- ▶ Le seul misoprostol a montré une efficacité dans la prévention de la survenue de perforation digestive ou d'hémorragie.
- ▶ Il n'y a aucune preuve d'efficacité des antisécrétoires en prévention des lésions induites par l'aspirine à faible dose. Cependant, chez des patients ayant eu une hémorragie digestive dans ce cas et devant poursuivre ce traitement, il est recommandé d'associer systématiquement un IPP, après avoir recherché et traité si nécessaire une infection à *Helicobacter pylori*.