



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé

## **RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE**

# **LES ANTI-SECRETOIRES GASTRIQUES CHEZ L'ADULTE**

## **ARGUMENTAIRE**

**Novembre 2007**

## **GROUPE DE TRAVAIL**

Pr Marc-André BIGARD, Président du groupe, gastro-entérologue, VANDOEUVRE-LES-NANCY  
Pr Marc BARDOU, gastroentérologue et pharmacologue, Chargé de projet, DIJON  
Dr Nathalie DUMARCET, Responsable du projet, AFSSAPS

Pr Jean-François BRETAGNE, gastro-entérologue, RENNES  
Pr Guillaume CADIOT, gastro-entérologue, REIMS  
Pr Jean-Charles DELCHIER, gastro-entérologue, CRETEIL

Madame Roxanne FORNACCIARI, Afssaps  
Pr Jean-Dominique de KORWIN, gastro-entérologue, NANCY  
Dr François LACONIN, médecin généraliste, ALBENS  
Monsieur Alexandre de LA VOLPILIERE, HAS  
Dr François LIARD, médecin généraliste, SAINT-EPAIN  
Pr Francis MEGRAUD, microbiologiste, BORDEAUX  
Dr Isabelle PELLANNE, Afssaps  
Pr Philippe RUSZNIEWSKI, hépato-gastro-entérologue, CLICHY

## **GROUPE DE LECTURE**

Dr Bernard ACQUART, généraliste, Prouvy  
Dr Jacques BIRGÉ, généraliste, Boulay  
Dr Michel BOURGOIN, généraliste, Gemenos  
Pr Stanislas BRULEY DES VARANNES, gastro-entérologue, Nantes  
Pr Max BUDOWSKI, généraliste, Paris  
Dr Remy CAYLA, gastro-entérologue, Biarritz  
Pr Stanislas CHAUSSADE, gastro-entérologue, Paris  
Dr Claude CLEMENT, généraliste, Servain  
Pr Benoît COFFIN, gastro-entérologue, Colombes  
Dr Vincent DIEBOLT, généraliste, Obernai  
Dr Jacques DOLL, gastro-entérologue, Le Chesnay  
Pr Jean-Louis DUPAS, gastro-entérologue, Amiens  
Dr Jean-Pierre DUPASQUIER, généraliste, Lyon  
Pr Jean-Paul GALMICHE, gastro-entérologue, Nantes  
Dr Charles HAGEGE, gastro-entérologue, Paris  
Dr Philippe HOUCHE, gastro-entérologue, Lille  
Dr Jean-Paul JACQUES, gastro-entérologue, Toulouse  
Dr Jacques JOLY, généraliste, Hestroff  
Dr Jacques LAGARDE, généraliste, L'Isle Jourdain

Dr Dominique LAMARQUE, gastro-entérologue, Paris  
Pr Hervé LAMOULIATTE, gastro-entérologue, Bordeaux  
Dr Didier LANGINIER, généraliste, Mercy Le Bas  
Dr Jean-Louis LEMASSON, généraliste, Castillon La Bataille  
Dr Pierre LEVY, généraliste, Vitry  
Dr Michel MARTIN, généraliste, Montgeron  
Dr Bruno MEYRAND, Saint-Galmier  
Dr Emile OLAYA, généraliste, Annonay  
Dr Alexandre PARIENTE, gastro-entérologue, Pau  
Dr Henri PARTOUCHE, généraliste, Saint-Ouen  
Dr Jacques RAMBAUD, généraliste, Bombas  
Dr Pierre RAZONGLES, généraliste, Toulouse  
Dr Dominique ROUX, médecine interne, Le Bouscat  
Dr René THIBON, généraliste, Nîmes  
Pr Gérard THIEFIN, gastro-entérologue, Reims  
Dr Thierry VALLOT, gastro-entérologue, Paris  
Dr Jean Yves VOGEL, généraliste, Husserenwessering

## **COMITE DE VALIDATION**

Pr CAULIN Charles, Président, thérapeute, Paris  
Pr BERGMANN Jean-François, Vice-Président, thérapeute, Paris  
Pr VITTECOQ Daniel, infectiologue, Paris, Président de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché  
Pr BOUVENOT Gilles, thérapeute, Marseille, Président de la Commission de la Transparence  
Pr CARON Jacques, pharmacologue, Lille, Président de la Commission de Pharmacovigilance  
Pr JOLLIET Pascale, pharmacologue, Nantes, Présidente de la Commission de la Publicité  
Pr AMBROSI Pierre, thérapeute - cardiologue, Marseille  
Mme BALLEREAU Françoise, pharmacien, Nantes  
Pr BANNWARTH Bernard, thérapeute, Bordeaux

Mme DEBRIX Isabelle, pharmacien, Paris  
Dr DESSI Frédéric, neurologue, Bobigny  
Dr GERSON Michel, endocrinologue, Le Havre  
Dr GIRARD Laurence, gériatre, Paris  
Pr GOICHOT Bernard, interniste, Strasbourg  
Dr LARRUMBE Jean-Pierre, généraliste, Velaux  
M. LIEVRE Michel, méthodologiste, Lyon  
Dr MANCERON Véronique, interniste, Colombes  
Dr MONTAGNE Olivier, thérapeute - cardiologue, Créteil  
Pr RICHÉ Christian, pharmacologue, Brest  
Dr SANTANA Pascale, généraliste, Paris  
Dr TEBOUL Patrick, généraliste - urgentiste, Paris  
Dr WONG Olivier, généraliste, Paris

METHODE GENERALE .....	4
INTRODUCTION .....	6
1. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES ANTI-SECRETOIRES .....	6
1.1. ANTI-H <sub>2</sub> .....	7
1.2. INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS .....	7
2. REFLUX GASTRO-OESOPHAGIEN (RGO) ASSOCIE OU NON A UNE OESOPHAGITE .....	8
2.1. INTRODUCTION .....	8
2.2. DIAGNOSTIC .....	9
2.3. BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU TRAITEMENT .....	10
2.4. TRAITEMENT DU RGO ASSOCIE OU NON A UNE OESOPHAGITE .....	10
2.4.1. Objectifs et principes du traitement .....	10
2.4.2. RGO sans oesophagite et traitement symptomatique du reflux .....	11
2.4.3. Oesophagite par reflux .....	15
2.4.4. Manifestations extradigestives prédominantes ou isolées, attribuées au RGO .....	20
2.4.5. IPP versus chirurgie anti-reflux .....	23
2.4.6. RGO pendant la grossesse .....	23
3. ULCERE GASTRO-DUODENAL .....	24
3.1. NECESSITE D'UN DIAGNOSTIC MORPHOLOGIQUE .....	24
3.2. ULCERE ASSOCIE A UNE INFECTION PAR <i>HELICOBACTER PYLORI</i> .....	24
3.3. EN L'ABSENCE D'INFECTION PAR <i>HELICOBACTER PYLORI</i> ET DE PRISE D'AINS .....	25
4. LESIONS DIGESTIVES HAUTES INDUITES PAR LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS .....	27
4.1. INTRODUCTION .....	27
4.2. BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU TRAITEMENT .....	27
4.3. LE MISOPROSTOL .....	27
4.4. LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS .....	28
4.4.1. Cicatrisation et prévention des ulcères liés aux AINS .....	28
4.4.2. Prévention des complications ulcéreuses .....	30
4.4.3. Prévention des récurrences hémorragiques sous AINS .....	30
4.4.4. Prévention et traitement des symptômes induits par les AINS .....	30
4.5. ROLE DE L'ERADICATION D' <i>HELICOBACTER PYLORI</i> DANS LA PREVENTION DES LESIONS INDUITES PAR LES AINS .....	31
5. LESIONS DIGESTIVES INDUITES PAR L'ASPIRINE FAIBLE DOSE .....	32
5.1. INTRODUCTION .....	32
5.2. ROLE DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS ET DE L'ERADICATION DE <i>H. PYLORI</i> DANS LA PREVENTION DES ULCERES ET DES HEMORRAGIES ULCEREUSES .....	33
5.2.1. Prévention des ulcères gastro-duodénaux .....	33
5.2.2. Prévention des complications ulcéreuses .....	33
5.2.3. Prévention des récurrences hémorragiques .....	33
6. DYSPEPSIE .....	35
6.1. INTRODUCTION .....	35
6.2. BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU TRAITEMENT .....	35
6.3. LES ANTISECRETOIRES DANS LA DYSPEPSIE .....	36
7. ULCÉRATIONS ET HÉMORRAGIES DIGESTIVES DANS LES SITUATIONS DE STRESS .....	38
7.1. INTRODUCTION .....	38
7.2. BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU TRAITEMENT .....	39
7.3. TRAITEMENTS DISPONIBLES .....	39
8. HÉMORRAGIES DIGESTIVES HAUTES D'ORIGINE ULCÉREUSE .....	41
9. INFECTION A <i>HELICOBACTER PYLORI</i> .....	42
ANNEXE 1 .....	46
BIBLIOGRAPHIE .....	47

## METHODE GENERALE

Les recommandations de bonne pratique et les références médicales définissent une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qui est utile ou inutile, voire dangereux, de faire dans une situation clinique donnée. Les recommandations de bonne pratique et les références médicales résultent de l'analyse des données actuelles de la science issues de la littérature et prennent en compte les évaluations réalisées pour délivrer l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments concernés.

Le groupe de travail de l'Afssaps a regroupé des experts de compétence, de mode d'exercice (libéral, hospitalo-universitaire ou hospitalier) et d'origine géographique divers, ainsi que des représentants de l'Afssaps et de la HAS. Les experts ont analysé la littérature et rédigé le document sous la direction d'un président de groupe et l'encadrement d'un responsable de projet.

La SOCIETE NATIONALE FRANÇAISE DE GASTRO-ENTEROLOGIE (SNFGE) a été consultée pour proposer des représentants susceptibles de participer à l'élaboration de cette recommandation.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données *Medline*, *Embase*, *Pascal* et *Cochrane*. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise après janvier 1999 pour tenir compte de la précédente version de ces recommandations.

La recherche bibliographique automatisée était basée sur les mots clés suivants :

Histamine H<sub>2</sub> antagonists (toutes dénominations communes incluses) ; Histamine H<sub>2</sub> receptor antagonists (toutes dénominations communes incluses) ; Antacids (toutes dénominations communes incluses) ; Antacid agent (toutes dénominations communes incluses) ; Proton pump inhibitor (toutes dénominations communes incluses) ; Anti-ulcer agents (toutes dénominations communes incluses) ; Prostaglandins (toutes dénominations communes incluses) ; Stomach ulcer ; Duodenal ulcer ; Peptic ulcer ; Peptic ulcer bleeding ; Peptic ulcer hemorrhage ; Gastroesophageal reflux ; Gastritis ; Stress ulcer ; Non-steroidal anti-inflammatory agents adverse effects ; Helicobacter pylori.

Elle a été complétée par une recherche manuelle.

N'ont été retenus que les articles concernant des études comparatives randomisées, des méta-analyses ainsi que quelques articles publiés sous forme de résumés lors de congrès internationaux en 2006-2007.

Au total, 240 références d'articles originaux, revues de la littérature ou ouvrages de référence ont été utilisées pour l'élaboration définitive du texte.

L'argumentaire et les recommandations de ce travail ont été établis par le groupe selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposée par la Haute Autorité de Santé (HAS) (ANAES : Les recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations - 2000). Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (cf. tableau *infra*). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations sont basées sur un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé par le groupe de travail. Le groupe de lecture était composé d'experts de compétence, de mode d'exercice et d'origine géographique divers. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont apprécié la qualité méthodologique et la validité scientifique des propositions, ainsi que la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte.

Le texte a été soumis à l'approbation du Comité de Validation des Recommandations et Références Médicales de l'Afssaps.

### Niveau de preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon la HAS

Niveau de preuve scientifique des études	Force des recommandations (grade)
<b>Niveau 1 :</b> Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
<b>Niveau 2 :</b> Essais comparatifs randomisés de faible puissance Etudes comparatives non randomisées bien menées Etudes de cohorte	B Présomption scientifique
<b>Niveau 3 :</b> Etudes cas-témoin <b>Niveau 4 :</b> Etudes comparatives comportant des biais importants Etudes rétrospectives Séries de cas Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C Faible niveau de preuve scientifique

En cas de données insuffisantes ou incomplètes dans la littérature, ces recommandations ont été fondées sur un accord professionnel fort.

## INTRODUCTION

Des recommandations sur le bon usage des antiulcéreux avaient été élaborées en 1999 par l'Agence du Médicament [1]. Dans le cadre de l'actualisation régulière de ces textes de recommandations de bonne pratique, l'Afssaps a révisé ce texte en fonction des nouvelles données scientifiques et des nouvelles Autorisations de Mise sur le Marché (AMM). L'objectif de ce document n'est pas d'ordre médico-économique.

Les antisécrétoires gastriques ont pour principal effet pharmacologique d'inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales de l'estomac.

Ils agissent soit directement sur l'enzyme située au pôle apical de la cellule et responsable de la sécrétion de l'ion H<sup>+</sup> (inhibiteur de la pompe à protons = IPP) ou indirectement sur les récepteurs membranaires à l'histamine situés au pôle vasculaire de la cellule pariétale (anti-H<sub>2</sub>). Les IPP sont les molécules les plus puissantes et ils constituent actuellement les molécules de choix pour traiter les pathologies liées à l'acide.

Les antisécrétoires possèdent essentiellement des indications dans les maladies où l'acide chlorhydrique joue un rôle.

Seront successivement envisagés le rôle des antisécrétoires dans le reflux gastro-œsophagien, associé ou non à une œsophagite, les ulcères gastroduodénaux, 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.

D'autres situations pouvant motiver la prescription d'antisécrétoires n'ont pas été abordées : le syndrome de Zollinger-Ellison, certaines complications de la chirurgie gastrique (ulcère anastomotique), les gastrites aiguës (lésions histologiques), la prévention du syndrome de Mendelson, les localisations gastroduodénales des maladies inflammatoires intestinales chroniques. Les affections digestives de l'enfant font l'objet de recommandations spécifiques.

Il est important de noter qu'il n'y a pas de place pour la prescription des IPP en dehors des situations identifiées dans ce document.

## 1. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES ANTI-SECRETIOIRES

Le terme d'antisécrétoire sera employé pour les médicaments inhibant la sécrétion d'acide chlorhydrique par l'estomac, c'est-à-dire, les anti-H<sub>2</sub> et les IPP.

L'acide chlorhydrique est sécrété par les cellules pariétales de la muqueuse du corps gastrique qui renferme 75% du total des glandes gastriques. Les cellules pariétales ne forment que 12 à 13% des cellules exocrines du corps gastrique et sécrètent également le facteur intrinsèque. Les autres cellules de ces glandes sécrètent des mucines de même que les glandes de l'antra gastrique (25% du total des glandes). La sécrétion gastrique est de l'ordre de 1 à 1,5 litres par 24 heures. Il existe une sécrétion basale, permanente d'HCl, de l'ordre de 3 à 5 mmol/heure chez l'homme et de 2 à 3 mmol/heure chez la femme.

La sécrétion acide augmente rapidement après le repas pour atteindre 25 à 30 mmol/heure, ce qui est voisin de la sécrétion acide maximale. L'acide gastrique entraîne un rétro-contrôle de la sécrétion acide à mesure que le repas est évacué et que l'estomac redevient très acide. A titre d'exemple, le pH à jeun est voisin de 2, il s'élève à 4,5 après absorption d'un steak à la fin de la 1<sup>ère</sup> heure, puis redescend progressivement pour retrouver son niveau initial entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> heure. La pH-métrie gastrique de 24 heures permet de mesurer le nombre d'heures du nyctémère pendant lesquelles le pH est au-dessus d'une valeur seuil, la valeur la plus étudiée étant le pH 4 [2].

En l'absence de traitement antisécrétoire, le pH est au-dessus de 4 pendant environ 3 à 4 heures par jour (effet neutralisant et tampon des aliments).

L'action pharmacologique des antisécrétoires passe donc uniquement par la réduction de la sécrétion acide. On peut mettre à part le misoprostol, analogue de la prostaglandine E1, qui a une activité antisécrétoire à pleine dose équivalente à celle des anti-H<sub>2</sub>, mais qui augmente également la sécrétion des bicarbonates et des mucines, sans que la part respective des différents effets soit déterminée en thérapeutique. Cette molécule n'est plus que rarement utilisée en raison de ses effets secondaires moteurs (diarrhée, douleurs abdominales). Son effet antisécrétoire est équivalent à celui des anti-H<sub>2</sub>.

Les deux classes thérapeutiques utilisables en pratique sont les anti-H<sub>2</sub> et les IPP.

### **1.1. ANTI-H<sub>2</sub>**

Les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine inhibent la sécrétion acide en bloquant de façon sélective les récepteurs membranaires H<sub>2</sub> à l'histamine situés sur le pôle vasculaire des cellules pariétales. La gastrine, sécrétée par les cellules G antrales, déclenche la sécrétion acide en stimulant la sécrétion d'histamine par les cellules ECL (enterochromaffin-like).

L'inhibition sécrétoire est surtout marquée par la sécrétion acide basale (60 à 90%) mais est moins forte pour la sécrétion stimulée. Le temps avec pH > 4 dans l'estomac est d'environ 6 heures sur le nyctémère et le pH médian est d'environ 2,5 (pH médian physiologique = 1,8).

L'effet antisécrétoire des anti-H<sub>2</sub> est rapide, bref, d'intensité modérée. Quatre anti-H<sub>2</sub> ont été mis sur le marché (cimétidine, ranitidine, famotidine, nizatidine). Il existe des différences pharmacologiques entre ces anti-H<sub>2</sub> sans retentissement sur l'effet thérapeutique.

Un des problèmes majeurs avec les anti-H<sub>2</sub> est l'apparition d'une tolérance pharmacologique avec baisse de l'intensité d'effet en quelques jours.

Les anti-H<sub>2</sub> sont des molécules bien tolérées, leur autorisant un statut de médicament à prescription médicale facultative.

### **1.2. INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS**

La pompe à protons appartient à la famille des enzymes transporteurs d'ions, utilisant la réaction de phosphorylation-déphosphorylation de l'ATP. Les pompes à protons sont situées dans la membrane cytoplasmique des invaginations membranaires formant les canalicules de la cellule pariétale gastrique.

A l'état de repos, les pompes à protons sont situées dans les tubulo-vésicules intracytoplasmiques. A l'état actif, la H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase migre vers les canalicules et échange un ion H<sup>+</sup> avec un ion K<sup>+</sup>. L'ion chlore est sécrété en parallèle pour former la molécule d'HCl.

Les IPP sont des benzimidazolés substitués. Ce sont des mélanges racémiques, à l'exception de l'ésoméprazole constitué de l'isomère S de l'oméprazole.

Les IPP sont des bases faibles qui forment en fait des précurseurs de médicament. Ils se transforment en molécules actives après réaction catalytique en présence d'acide. Le dérivé réactif se lie à la pompe à protons par une liaison covalente, irréversible, ce qui explique l'inhibition spécifique et durable de la sécrétion acide. La reprise de la sécrétion acide nécessite le recrutement d'enzymes inactifs puis la synthèse de nouvelles pompes. La demi-vie plasmatique des IPP est courte, de 1 à 2 heures.

L'effet antisécrétoire augmente lors des premiers jours de prise et atteint son plateau entre le 3<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour. L'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques du médicament est le meilleur facteur prédictif de l'effet antisécrétoire. Les IPP à pleine dose maintiennent le pH intra-gastrique au-dessus de 4 pendant 10 à 14 heures selon les molécules et les dosages. Les IPP contrôlent mal

l'acidité gastrique nocturne mais le faible volume intra-gastrique à ce moment diminue le risque de survenue d'épisode de reflux.

Les IPP doivent être administrés avant le premier repas de la journée pour obtenir un effet maximal, la quantité des pompes à protons étant la plus importante après le jeûne prolongé de la nuit (pour revue voire Sachs G [3]). Il n'existe aucune adaptation posologique en fonction du poids.

Les IPP constituent une classe thérapeutique très bien tolérée aussi bien à court qu'à long terme. Il n'y a pas de phénomène de tolérance et même après un traitement prolongé pendant plusieurs années, la sécrétion acide redevient normale en quelques jours après arrêt des IPP, sans effet rebond cliniquement significatif.

Plus de 500 millions de traitements ont été prescrits dans le monde et aucune augmentation de tumeurs gastriques endocrines ou épithéliales n'a été mise en évidence.

Il n'y a pas de déficit d'absorption de vitamines ou de micronutriments, même en cas de traitement prolongé. Ceci est expliqué par le fait que l'estomac redevient un milieu acide avec  $\text{pH} < 4$  pendant environ la moitié du nyctémère avec un traitement par IPP pleine dose.

Des études récentes ont fait état d'un risque accru d'infections digestives à *Clostridium difficile* [4] et respiratoires [5] chez les sujets sous IPP au long cours. Lors d'un essai clinique visant à comparer les IPP, les anti- $\text{H}_2$  et le sucralfate au placebo dans la prévention des lésions gastriques de stress, il n'a pas été constaté d'augmentation de la prévalence des infections pulmonaires chez les patients traités par IPP par rapport à ceux du groupe placebo [6].

Enfin, une étude rétrospective montre que la comparaison des IPP aux anti- $\text{H}_2$  ne supporte pas l'hypothèse d'un risque accru d'infection pulmonaire chez les patients recevant un IPP et ce bien que leur risque initial d'une telle infection soit plus élevé (en particulier plus de patients étant intubés) [7].

Ces données méritent d'être confirmées par des études prospectives, mais il n'y a pas à l'heure actuelle d'arguments suffisants pour faire une recommandation sur l'utilisation des IPP basée sur le risque d'infections acquises.

Il n'y a pas d'indication des IPP sans endoscopie préalable, en dehors du cas particulier des malades de moins de 60 ans avec signes digestifs de reflux plusieurs fois par semaine, et de la coprescription avec les AINS chez les malades de plus de 65 ans.

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

### **2.1. INTRODUCTION**

Le reflux gastro-œsophagien se définit comme le passage intermittent du contenu gastrique dans l'œsophage, en dehors d'efforts de vomissements. Phénomène physiologique si le reflux est peu fréquent, bref, asymptomatique, survenant essentiellement en période post-prandiale, le RGO est qualifié de pathologique s'il entraîne des symptômes et/ou des lésions. En pHmétrie de 24 heures, on considère que le reflux est physiologique si le bas œsophage est exposé à un  $\text{pH} \leq 4$  pendant moins de 5% du temps, ce qui correspond à environ 1 heure 10 à 1 heure 15 sur le nyctémère.

Le RGO peut s'exprimer par des symptômes dont les plus caractéristiques sont représentés par le pyrosis et/ou les régurgitations acides. Un pyrosis est considéré comme altérant la qualité de vie s'il est fréquent, c'est-à-dire au moins hebdomadaire. La prévalence du pyrosis fréquent est de 8% dans la population adulte française [8]. Le RGO est caractérisé par son évolution chronique et son retentissement sur la qualité de vie mais sans impact sur la durée de vie des sujets atteints.

L'œsophagite par reflux est définie par l'existence de perte de substance de la muqueuse œsophagienne correspondant endoscopiquement à des érosions ou des ulcérations siégeant dans la partie inférieure de l'œsophage, les lésions étant maximales juste au-dessus de la jonction muqueuse œso-gastrique.



L'œsophagite par reflux a une faible tendance à l'aggravation [9, 10] et les lésions sont habituellement maximales dès la première endoscopie [9, 10]. La fréquence de l'œsophagite dans la population est faible, de l'ordre de 2 à 5%. Elle touche de 20 à 40% des sujets présentant un pyrosis au moins hebdomadaire, et dans plus de 90% des cas il s'agit d'œsophagites non sévères [11]. Les lésions d'œsophagite sont souvent plus sévères chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes [12, 13].

L'œsophage de Barrett (métaplasie acquise de la muqueuse malpighienne du bas œsophage également appelée en France endobrachyoœsophage) est rare (1% de la population) mais peut favoriser la survenue d'un adénocarcinome. Le traitement médical n'entraîne pas de régression de la muqueuse de Barrett et l'éradication de celle-ci nécessite d'associer une méthode de destruction physique et un traitement antisécrétoire puissant et prolongé pour obtenir une repousse de la muqueuse malpighienne. Le traitement spécifique de la muqueuse de Barrett ne sera pas envisagé dans ces recommandations.

## **2.2. DIAGNOSTIC**

La démarche diagnostique a été développée dans la conférence de consensus franco-belge sur le RGO de l'adulte de 1999 [14] et dans les précédentes recommandations émises par l'Afssaps la même année.

En cas de symptômes typiques sans signe d'alarme (amaigrissement, dysphagie, hémorragie digestive, anémie) chez un sujet de moins de 60 ans, le traitement médical se fait d'emblée, sans avoir recours à des examens complémentaires.

L'endoscopie œsogastro-duodénale est indiquée en cas d'apparition de symptôme de RGO chez un sujet âgé de plus de 60 ans, en cas de résistance au traitement médical ou de récurrence rapide des symptômes. Chez un sujet ayant un reflux chronique, une endoscopie « une fois dans la vie » peut apporter des renseignements utiles surtout si elle est faite à distance d'un traitement antisécrétoire : présence ou non d'une œsophagite, sévérité de celle-ci, existence d'une hernie hiatale, lésion anatomique favorisant le reflux.

En cas de symptômes extra-digestifs isolés ou prédominants, soupçonnés d'être en rapport avec un RGO, l'endoscopie et la pHmétrie sont utilisées pour affirmer ou infirmer l'existence d'un reflux, notamment en cas d'échec d'un traitement d'épreuve.

En France, la classification de Savary-Miller est la plus utilisée pour grader les œsophagites, bien que cette classification n'ait pas été validée et que l'on ne connaisse pas sa reproductibilité inter-observateurs

**Tableau 1** : Classification de Savary-Miller de l'œsophagite par reflux (non validée)

<b>Grade I</b>	Erythème + érosions sur un pli
<b>Grade II</b>	Lésions érosives et exsudatives confluentes sur plusieurs plis mais non circulaires
<b>Grade III</b>	Erosions confluentes et circulaires sans sténose
<b>Grade IV</b>	Ulcère chronique ou sténose ou endobrachyoesophage
Dans la classification de Savary-Miller-Monnier, l'endobrachyoesophage ne fait pas partie du grade IV, mais constitue un groupe à part, grade V.	

La classification de Los Angeles, mise au point en 1994, est la classification la plus utilisée dans les essais cliniques depuis cette époque. Elle est reproductible et validée (tableau 2).

**Tableau 2** : Classification de Los Angeles de l'œsophagite par reflux (validée pour la concordance interindividuelle) [15].

<b>Grade A</b>	Une ou plusieurs lésions muqueuses de moins de 5 millimètres
<b>Grade B</b>	Une (ou plusieurs) perte de substance > 5 millimètres ne s'étendant pas entre les sommets de deux plis muqueux adjacents
<b>Grade C</b>	Les lésions dépassent plusieurs plis muqueux, mais il n'y a pas encore de perte de substance circulaire
<b>Grade D</b>	Mise en évidence de perte de substance occupant plus de 75% de la circonférence

La conférence de consensus de 1999 a regroupé les divers stades en œsophagites sévères, non sévères et compliquées..

### 2.3. BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU TRAITEMENT

Les symptômes de reflux et les lésions d'œsophagite sont essentiellement dus à l'agression de la muqueuse œsophagienne par l'acide chlorhydrique sécrété par l'estomac. Jouent également un rôle la pepsine (sécrétion chlorhydro-peptique) et éventuellement la trypsine et les sels biliaires en cas de reflux duodéno-gastrique associé [16].

La guérison des lésions d'œsophagite et l'effet favorable sur les symptômes de l'inhibition de la sécrétion acide vont dans le sens du rôle majeur de l'acide [17].

Les faits suivants ont été démontrés :

- il existe une relation significative entre inhibition de la sécrétion acide des 24 heures et taux de cicatrisation des lésions d'œsophagite par reflux après 8 semaines de traitement [18] ;
- le pourcentage de temps avec  $\text{pH} \geq 4$  dans l'estomac est le facteur le mieux corrélé au taux de cicatrisation des œsophagites à 8 semaines [19 , 20].

### 2.4. TRAITEMENT DU RGO ASSOCIE OU NON A UNE OESOPHAGITE

#### 2.4.1. Objectifs et principes du traitement

Les objectifs du traitement sont les suivants :

- le soulagement des symptômes avec un retour à une qualité de vie normale,
- la cicatrisation des lésions, uniquement dans les œsophagites sévères ou compliquées,
- la prévention des récurrences dans les formes symptomatiques à rechutes fréquentes, et les œsophagites sévères ou compliquées.

La conférence de consensus a envisagé les mesures hygiéno-diététiques utiles dans le RGO. Les patients peuvent faire appel à des médicaments de prescription médicale facultative (automédication), le reflux se traduisant par des symptômes bien identifiés par les malades. Sont disponibles en France les antiacides, les surnageants, les anti-H<sub>2</sub>. En cas de recours fréquent à ce type de traitement, il est

conseillé de consulter son médecin généraliste. Les résultats des anti-H<sub>2</sub> ayant été détaillés dans les précédentes recommandations et en l'absence de grandes études nouvelles avec ces molécules, nous envisagerons essentiellement l'utilisation des IPP pour la thérapeutique du RGO.

Tous les IPP disponibles ont été enregistrés pour le traitement à court et à long terme du reflux avec ou sans œsophagite. L'intitulé exact des indications diffère souvent entre les molécules car certaines ont été enregistrées selon une procédure nationale, d'autres l'ayant été dans le cadre d'une procédure européenne de reconnaissance mutuelle, procédure qui impose un intitulé commun à tous les pays européens.

La prise d'IPP est recommandée avant le petit déjeuner. Le travail de Prichard [21] réalisé chez 8 volontaires sains, a montré qu'une dose unique matinale entraînait un effet antisécrétoire plus prononcé qu'une dose unique vespérale [21]. Par contre, chez les patients présentant essentiellement une symptomatologie nocturne, une prise avant le repas du soir est plus efficace pour contrôler les symptômes [22, 23].

La posologie des IPP varie selon la situation clinique. On peut distinguer schématiquement la pleine dose (appelée dose standard dans la littérature anglo-saxonne) correspondant à 20 mg/j d'oméprazole, 30 mg/j de lansoprazole, 40 mg/j de pantoprazole, 20 mg/j de rabéprazole et 40 mg/j d'esoméprazole, et la demi-dose qui correspond à la moitié des doses journalières énumérées ci-dessus.

Les posologies figurant dans les AMM des différentes molécules d'IPP sont rappelées dans le tableau 3.

**Tableau 3 :** Dosages d'utilisation des différents IPP au cours du RGO selon les AMM des différentes molécules

DCI (demi-dose / pleine dose)	Traitement symptomatique du RGO	Œsophagite par RGO	Traitement d'entretien et prévention des récurrences des œsophagites par RGO
<b>Oméprazole (10 / 20mg)</b>	Demi-dose Pleine dose si réponse insuffisante	Pleine dose Pleine dose x 2 si résultat insuffisant	Demi-dose / pleine dose
<b>Lansoprazole (15 / 30mg)</b>	Demi-dose Pleine dose si réponse insuffisante	Pleine dose	Demi-dose Pleine dose si nécessaire
<b>Pantoprazole (20 / 40mg)</b>	Demi-dose	Demi-dose pour les œsophagites « légères » Pleine dose pour les autres œsophagites	Demi-dose Pleine dose si récurrence
<b>Rabéprazole (10 / 20mg)</b>	Demi-dose	Pleine dose	Demi-dose / pleine dose
<b>Esoméprazole (20 / 40mg)</b>	Demi-dose	Pleine dose	Demi-dose

Les situations cliniques au cours du RGO peuvent être regroupées en 3 grands tableaux :

- RGO sans œsophagite et traitement symptomatique du reflux
- œsophagite par reflux
- symptômes extra-digestifs attribués au RGO, isolés ou prédominants.

Le problème de la prise en charge peut se décomposer en deux périodes : prise en charge initiale et à court terme, prise en charge à long terme, le RGO ayant souvent une évolution chronique et récidivante.

#### **2.4.2. RGO sans œsophagite et traitement symptomatique du reflux**

#### **2.4.2.1 – Prise en charge initiale ou à court terme**

On considère que le RGO est une maladie lorsque les épisodes de pyrosis sont au moins hebdomadaires [14]. Si les symptômes sont moins fréquents, les patients ont souvent recours à l'automédication par des antiacides, des alginates ou des anti-H<sub>2</sub>, c'est-à-dire à des médicaments d'action rapide. Les antiacides et les alginates exercent un effet tampon sur l'acidité gastrique de façon quasi instantanée mais leur effet est court en raison de la vidange gastrique.

Les anti-H<sub>2</sub> ont également un effet rapide en quelques dizaines de minutes, mais qui se prolonge de 2 à 4 heures. Ces classes thérapeutiques sont bien adaptées à un traitement épisodique, au coup par coup.

En cas de recours au médecin généraliste, les mêmes médicaments peuvent être prescrits et remboursés. Les preuves de l'efficacité des antiacides pour le soulagement symptomatique à court terme sont faibles et anciennes. Certains essais ont été négatifs [24] tandis que deux essais en cross-over ont montré une supériorité des antiacides sur le placebo [25 , 26].

Les conclusions sur l'emploi des antiacides dans la population générale des sujets avec RGO, qui ne consultent pas et s'automédiquent sont en faveur de l'efficacité des antiacides [27].

Les alginates ont un effet symptomatique supérieur à celui du placebo dans la plupart des essais contrôlés [28].

Les anti-H<sub>2</sub> ont également été montrés efficaces en automédication pour soulager un pyrosis intermittent [29 , 30].

Le problème essentiel est celui des patients présentant un pyrosis fréquent, c'est-à-dire au moins hebdomadaire.

Le traitement symptomatique empirique est prescrit dans deux circonstances :

- tableau clinique évocateur chez un sujet de moins de 60 ans sans nécessité d'endoscopie ;
- endoscopie normale lorsque celle-ci est nécessaire : symptomatologie récidivante, doute diagnostique ou âge supérieur à 60 ans.

Il faut noter que dans ces deux situations, le diagnostic de RGO est probable mais n'est pas étayé par des arguments objectifs (existence d'une œsophagite ou pHmétrie positive).

Ce groupe de patients est potentiellement hétérogène incluant de vrais RGO non érosifs, des patients ayant des troubles fonctionnels digestifs (pyrosis « fonctionnel » souvent associé à des signes de dyspepsie ou de côlon irritable) ainsi que des patients souffrant d'œsophage acido-sensible (pHmétrie des 24 heures normale quantitativement mais forte association des épisodes de reflux pHmétriques aux symptômes du patient). Ce caractère hétérogène des patients explique les résultats moins bons du traitement antisécrétoire en comparaison aux patients atteints d'œsophagite certaine par reflux.

La collaboration Cochrane a effectué une revue des essais évaluant des IPP et des anti-H<sub>2</sub> (ainsi que des prokinétiques) utilisés pour traiter à court terme les symptômes de reflux ou de RGO à endoscopie normale [31]. Cette revue a été actualisée en mars 2006 et a inclus 31 essais ayant inclus 9 457 sujets (15 dans le groupe traitement empirique, 12 dans le groupe endoscopie normale et 4 dans les deux groupes).

Pour le traitement empirique des symptômes de reflux, le critère primaire d'évaluation était la guérison du pyrosis. Le risque relatif (RR) de rémission du pyrosis était de 0,37 (2 essais, IC 95% : 0,32-0,44) pour les IPP en comparaison au placebo et de 0,77 pour les anti-H<sub>2</sub> en comparaison au placebo (2 essais, IC 95% : 0,60-0,99).

Dans les essais comparant le traitement empirique des symptômes par IPP ou par anti-H<sub>2</sub>, les IPP apparaissent plus efficaces que les anti-H<sub>2</sub> (7 essais, RR 0,66 ; IC 95% : 0,60-0,73).

En ce qui concerne le reflux à endoscopie normale, le risque relatif de guérison du pyrosis avec les IPP dans les essais versus placebo est de 0,69 (7 essais, IC 95% : 0,62-0,78) alors qu'il est de 0,84 pour les anti-H<sub>2</sub> (2 essais, IC 95% : 0,74-0,95).

Dans les essais comparant IPP et anti-H<sub>2</sub>, les IPP apparaissent plus efficaces (3 essais, RR 0,78. IC 95% : 0,62-0,97).

Les conclusions de cette revue relèvent que les IPP sont plus efficaces que les anti-H<sub>2</sub> pour soulager le pyrosis des patients traités de façon empirique et des patients ayant un reflux à endoscopie normale, le bénéfice étant plus grand dans la première situation.

La dose efficace d'IPP dans cette situation est généralement la demi-dose à l'exception de l'oméprazole pour lequel la pleine dose semble supérieure à la demi-dose, probablement en raison de la grande variabilité interindividuelle de l'effet antisécrétoire obtenu avec la dose de 10 mg d'oméprazole.

Une étude comparative du lansoprazole aux doses de 15 et 30 mg par jour versus placebo sur 214 patients présentant un reflux non érosif a montré à 8 semaines une amélioration significative sur le pyrosis diurne et nocturne et une diminution significative sur la consommation d'antiacides par rapport au placebo sans différence significative entre les deux doses [32].

Une étude comparative du rabéprazole aux doses de 10 et 20 mg par jour versus placebo chez 203 patients présentant un RGO sans lésion endoscopique œsophagienne a montré à 4 semaines une amélioration significative sur le pyrosis diurne ou nocturne, sans différence entre les deux doses [33].

Trois essais multicentriques randomisés, contrôlés en double aveugle ont comparé : soit ésoméprazole 20 et 40 mg/j et oméprazole 20 mg/j (1 282 patients), soit oméprazole 20 mg/ et ésoméprazole 40 mg/j (693 patients), soit ésoméprazole 20 mg/j et oméprazole 20 mg/j (670 patients) chez des patients présentant un reflux avec endoscopie normale. Le soulagement complet du pyrosis à 4 semaines a été observé dans 60% des cas, sans différence significative entre les différents bras de traitement [34].

Un essai a comparé pantoprazole 20 mg/j et ésoméprazole 20 mg/j chez 529 patients présentant un reflux avec une endoscopie normale. Cette étude a conclu à la non-infériorité du pantoprazole 20 mg pour la vitesse d'apparition du premier soulagement des symptômes évalué à partir d'un score composite [35].

#### **2.4.2.2 – Prise en charge à long terme**

##### 2.4.2.2.1 – Traitement continu

L'oméprazole 10 mg/j a montré une efficacité supérieure au placebo sur la récurrence des symptômes observés chez des patients présentant un RGO sans œsophagite érosive. Dans une étude ayant inclus 495 patients en médecine générale, il y a eu deux fois plus de sorties d'essais pour contrôle symptomatique insuffisant ou toute autre raison dans le groupe placebo que dans le groupe oméprazole (52% vs 27% ; p = 0,0001) [36].

L'ésoméprazole a été comparé au placebo chez 2 156 patients ayant des symptômes de RGO, recrutés en médecine générale. Après un traitement initial de 4 semaines avec ésoméprazole 40 mg/j ayant permis la disparition des symptômes, les patients ont reçu soit ésoméprazole 20 mg/j en continu, soit ésoméprazole 20 mg/j à la demande, soit ranitidine 150 mgx2/j en continu pour une durée de 6 mois. Le pourcentage de patients sans brûlure a été plus élevé avec le traitement continu par ésoméprazole 20 mg/j (72,2%) tandis que seulement 32,5% des malades étaient soulagés avec la ranitidine [37].

#### 2.4.2.2.2 – Traitement intermittent

Un seul essai a testé cette stratégie qui consiste à prescrire un traitement antisécrétoire en cas de rechute symptomatique pour une durée de 2 à 4 semaines. Cet essai a inclus 677 patients dont les 2/3 étaient atteints d'œsophagite légère mais dont 1/3 ne présentait pas d'œsophagite. Les patients recevaient pour des périodes de 2 à 4 semaines le traitement qui les avait initialement soulagés, l'allocation des traitements ayant été faite en double aveugle. Il s'agissait soit de la ranitidine 150 mg x 2/j soit de l'oméprazole 10 mg/j ou 20 mg/j. Dans cet essai d'une durée de 12 mois, 47% des patients ont été suffisamment soulagés avec un traitement intermittent tandis que 24% ont nécessité un traitement continu [38].

#### 2.4.2.2.3 – Traitement à la demande

La possibilité de traiter « à la demande » les patients présentant un RGO symptomatique sans œsophagite, a été introduite dans le paragraphe « posologie et mode d'administration » des résumés des caractéristiques des produits des différents IPP, à l'exception de l'oméprazole.

L'oméprazole avait cependant fait l'objet du premier essai testant cette stratégie thérapeutique qui consiste à demander au patient de prendre une dose d'IPP dès la réapparition des symptômes de reflux puis tous les jours pendant la période douloureuse. Le patient gère donc lui-même son traitement en fonction de l'évolution de ses symptômes.

Dans une étude ayant inclus 424 patients souffrant de pyrosis, sans endoscopie initiale, le taux de rémission des symptômes à 6 mois a été de 83% (IC 95% : 77-89) avec l'oméprazole 20 mg, de 69% (IC 95% : 61-77) avec l'oméprazole 10 mg et de 56% (IC 95% : 46-64) avec le placebo ( $p < 0,01$  pour toutes les différences intergroupes [39].

L'efficacité du traitement à la demande a été prouvée par des essais versus placebo chez des patients sans œsophagite ou présentant un pyrosis non exploré par endoscopie. Les patients étaient initialement soulagés par un traitement de 4 semaines par IPP de façon complète (absence du pyrosis, un seul épisode d'intensité faible les 7 derniers jours).

Le critère d'évaluation est généralement le pourcentage de patients restant dans l'étude, leur pyrosis étant jugé suffisamment contrôlé. Le recours possible à des antiacides explique le fort effet placebo dans ces essais.

Dans une étude sur 203 patients avec pyrosis non exploré, le pourcentage de patients restés dans l'essai à 6 mois a été de 81% dans le groupe lansoprazole 15 mg et de 61% dans le groupe placebo ( $p = 0,003$ ) [40].

Un essai a comparé le rabéprazole 10 mg versus placebo chez 535 patients avec reflux sans œsophagite : 83% de patients ont été soulagés par rabéprazole 10 mg/j pendant 4 semaines. A 6 mois, le taux d'arrêt pour inefficacité a été de 20% dans le groupe placebo et de 6% dans le groupe rabéprazole ( $p < 0,00001$ ) [41].

Un essai a comparé traitement à la demande et traitement continu avec le rabéprazole 10 mg chez 170 patients avec symptômes légers ou modérés (patients sans œsophagite ou avec œsophagite de grade 1 ou 2 selon Savary-Miller). Après traitement initial pendant 4 semaines par rabéprazole 10 mg/j, les patients étaient randomisés. Le soulagement des symptômes n'a pas été statistiquement supérieur dans le groupe traitement continu par rapport au groupe traitement à la demande : 86,4% vs 74,6% -  $p = 0,065$  [42].

Le pantoprazole a été étudié aux doses de 20 ou 40 mg par rapport à un placebo chez 634 patients après traitement initial de 4 semaines par pantoprazole. Un critère composite (utilisant différents items cliniques) était utilisé. Le résultat a été meilleur dans le groupe pantoprazole que dans le groupe placebo sans différence entre les deux dosages [43].

L'ésoméprazole a fait l'objet de deux essais. Un essai a comparé ésoméprazole 20 mg et placebo chez 342 patients asymptomatiques sans œsophagite, soulagés initialement par un traitement IPP

pendant un mois. A 6 mois, le taux d'arrêt pour contrôle symptomatique insuffisant a été plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe ésomeprazole 20 mg : 51% vs 14% ( $p < 0,0001$ ) [44].

Dans une série de 721 patients sans œsophagite soulagée par un traitement initial d'un mois par IPP, les patients ont été randomisés pour recevoir ésomeprazole 20 ou 40 mg ou placebo à la demande. Le taux d'arrêt à 6 mois a été de 42% pour le groupe placebo, 8% et 11% pour les groupes 20 et 40 mg d'ésomeprazole [45].

Les essais contrôlés versus placebo des différents IPP administrés à la demande ont fait l'objet d'une revue générale [41].

- A 6 mois, les taux de rémission dans les bras IPP varient de 85 à 96% si on exclut une étude ayant utilisé l'oméprazole 10 mg avec un succès de 69%
- Les taux de rémission dans les bras placebo varient de 49 à 80%, les plus forts taux ayant été enregistrés dans les essais ayant les plus forts succès du groupe IPP.
- Tous les essais publiés ont enregistré une différence significative entre IPP et placebo.
- Le nombre moyen de prise médicamenteuse par jour varie de 0,26 à 0,43 ce qui représente théoriquement une économie allant de 50 à 70% mais avec une consommation d'antiacides toujours supérieure dans les bras placebo.

Une revue générale des traitements intermittents et à la demande a été publiée, ayant inclus 14 essais avec des schémas très variés et ayant utilisé les anti-H<sub>2</sub> ou les IPP, confirmant l'efficacité des IPP à la demande chez certains patients présentant un RGO non érosif [46].

Pour le traitement du RGO sans œsophagite et le traitement symptomatique des symptômes de reflux :

- à court terme, les IPP ont démontré leur plus grande efficacité par rapport aux anti-H<sub>2</sub> pour le soulagement symptomatique. Une demi-dose est suffisante. Il n'y a pas de différence d'efficacité entre les demi-doses des différents IPP mais la demi-dose d'oméprazole a un effet antisécrétoire variable selon les individus et doit être évitée pour le traitement initial ;
- à long terme, le traitement continu est nécessaire chez les sujets qui rechutent précocement et/ou fréquents. La dose minimale efficace doit être recherchée. Le traitement à la demande est possible chez les patients bons répondeurs à un traitement initial par IPP.

### **2.4.3. Œsophagite par reflux**

#### **2.4.3.1 – Cicatrisation de l'œsophagite par reflux**

Les études publiées utilisent généralement comme critère principal la cicatrisation totale de l'œsophagite, c'est-à-dire la disparition des pertes de substance. Ce critère endoscopique est reproductible. L'évolution symptomatique, essentiellement du pyrosis, est étudiée en critères secondaires. Il a été montré que lorsqu'un patient présente un pyrosis associé à une œsophagite par reflux, la disparition du pyrosis est bien corrélée à la cicatrisation de l'œsophagite lorsqu'un traitement par IPP est utilisé. Par contre avec un traitement anti-H<sub>2</sub>, il n'y a pas de corrélation entre les deux phénomènes, le patient pouvant être soulagé de son pyrosis alors que des lésions d'œsophagite persistent.

La collaboration Cochrane a publié une revue générale du traitement à court terme de l'œsophagite par reflux [47]. Le but de cette méta-analyse était d'évaluer l'efficacité des IPP, des anti H<sub>2</sub>, des prokinétiques, du sucralfate et du placebo pour la cicatrisation de l'œsophagite et le soulagement des symptômes. Cette revue publiée en avril 2007 a inclus les données publiées jusqu'en décembre 2006. Cette revue a inclus 134 essais ayant concerné 35 978 patients.

Les principales conclusions, concernant les antisécrétoires, de cette analyse exhaustive de la littérature sont les suivantes.

Les IPP sont le traitement le plus efficace dans l'œsophagite mais les anti-H<sub>2</sub> sont également supérieurs au placebo. Les prokinétiques seuls ou associés à des antiacides ne sont pas supérieurs au placebo. Les différents IPP à dosages équivalents ne montrent pas de différence significative pour la cicatrisation des œsophagites.

Les principales données chiffrées de cette revue sont les suivantes.

① Essais contre placebo

Anti-H<sub>2</sub> vs placebo (10 essais – 1 241 sujets).

L'œsophagite persistait à 6 semaines dans 59% des cas dans le groupe anti-H<sub>2</sub> et dans 79,7% dans le groupe placebo. La différence était significative en faveur des anti-H<sub>2</sub> avec un RR de 0,74 [IC 95% : 0,66 – 0,84]. Le nombre de patients à traiter pour en cicatrifier un supplémentaire par rapport au placebo (NNT) est de 5 [IC 95% : 3 – 7]. Les anti-H<sub>2</sub> sont également supérieurs au placebo pour le soulagement symptomatique avec un NNT de 5 [IC 95% : 2 – 17]. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant les effets indésirables.

IPP vs placebo (5 essais – 645 participants).

Avec une dose standard d'IPP, l'œsophagite persistait à 8 semaines dans 16,8% des cas dans le groupe IPP et dans 71,7% dans le groupe placebo. La différence était significative en faveur des IPP avec un RR de 0,24 [IC 95% : 0,19 – 0,31] et un NNT de 1,7 [IC 95% : 1,5 – 2,1]. Il y avait également un bénéfice des IPP sur les symptômes avec un NNT de 3 [IC 95% : 2 – 7]. Il n'y avait pas de différence significative concernant les effets indésirables.

② IPP versus anti-H<sub>2</sub> (26 essais – 4 032 participants)

À 4 semaines, il y avait une persistance de l'œsophagite dans 61,5% des cas dans le groupe anti-H<sub>2</sub> et dans 31,5% dans le groupe IPP. La différence était significative en faveur des IPP avec un RR de 0,50 [IC 95% : 0,45 – 0,56] et un NNT de 3 [IC 95% : 3 – 4].

Il y avait un bénéfice symptomatique avec les IPP (RR de persistance des symptômes 0,57 [IC 95% : 0,48 – 0,68] avec un NNT de 4 [IC 95% : 3 – 5]). Il n'y avait pas de différence significative concernant les effets indésirables.

③ Comparaisons entre IPP

Faible dose d'IPP versus dose standard. Une faible dose d'IPP est moins efficace qu'une dose standard (la dose standard étant pour les auteurs un équivalent de 20 mg d'oméprazole) (4 essais – 847 participants). Avec une dose standard, le RR de persistance d'une œsophagite à 4 semaines est de 0,69 [IC 95% : 0,56 – 0,85] avec un NNT de 10 [IC 95% : 6 – 33].

Forte dose d'IPP versus dose standard.

Dans cette méta-analyse, les auteurs ont considéré comme forte dose 40 mg d'oméprazole (dose sans AMM et non commercialisée en France) et 40mg d'ésooméprazole (qui est la pleine dose de l'AMM en France) afin de réduire l'hétérogénéité entre les essais. Ils ont également pris en considération les essais comparant différents dosages de la même molécule. Ils ont revu 12 essais avec 14 190 participants. Une œsophagite persistait à 4 semaines chez 28,3% des patients dans le groupe dose standard d'IPP et dans 22,2% dans le groupe forte dose. La différence était significative avec un RR de 0,87 [IC 95% : 0,76 – 0,99]. Il existait une hétérogénéité entre les essais et l'analyse en sous-groupe montrait que le type d'IPP avait un effet sur les résultats. Les 6 essais (13 288 patients), ayant comparé l'ésooméprazole 40 mg/jour à l'oméprazole 20 mg/jour ou au lansoprazole 30 mg/j ou au pantoprazole 40 mg/j, ont montré un taux de cicatrisation à 8 semaines significativement supérieur pour l'ésooméprazole : RR de persistance de l'œsophagite de 0,67 (IC 95% : 0,50 – 0,89). L'ésooméprazole 40 mg/j est plus efficace que les autres IPP pour la cicatrisation des œsophagites (pas d'essai comparatif avec le rabeprazole).

Le nombre de patients à traiter pour obtenir une cicatrisation supplémentaire à 8 semaines est de 20. Dans 6 autres essais ayant comparé des doses standards à des doses plus élevées d'IPP (en dehors de l'ésooméprazole) il n'y avait pas de différence en terme de cicatrisation (RR 1,00 – IC 95% : 0,80 – 1,25).

Il n'y avait pas de bénéfice des fortes doses pour le soulagement des symptômes (RR de persistance des symptômes à 4 semaines 0,96 – IC 95% : 0,81 – 1,13). Il n'y avait pas de différence significative pour la survenue des effets indésirables.

Dose standard d'oméprazole versus dose standard d'autre IPP.



Il n'y avait pas de différence pour la cicatrisation de l'œsophagite entre oméprazole et rabéprazole (RR 0,92 – IC 95% : 0,52 – 1,62), entre oméprazole et lansoprazole (RR 1,10 – IC 95% : 0,88 – 1,38), entre oméprazole et pantoprazole (RR 1,00 – IC 95% : 0,80 – 1,25). Par contre, il y avait une différence de cicatrisation entre ésoméprazole et oméprazole (RR de persistance de l'œsophagite à 4 semaines 1,19 – IC 95% : 1,02 – 1,39) avec un NNT de 17 (IC 95% : 9 – 100). Il n'y avait pas de différence significative pour le soulagement symptomatique entre ésoméprazole et oméprazole à 4 semaines (RR de persistance avec oméprazole 1,10 – IC 95% : 0,96 – 1,25). Par ailleurs, il n'y avait pas de différence entre lansoprazole et pantoprazole à dose standard (RR 0,95 – IC 95% : 0,65 – 1,38).

Les points suivants peuvent être soulignés à partir de la revue de la Collaboration Cochrane :

- les IPP à dose pleine (dose « standard » de la revue Cochrane) sont les molécules les plus efficaces pour la cicatrisation de l'œsophagite, celle-ci étant obtenue dans 85% des cas à 8 semaines ;
- les IPP à demi-dose sont efficaces, surtout chez les patients présentant une œsophagite non sévère.

Les principaux résultats des IPP pour la cicatrisation des œsophagites, exprimés en NNT versus placebo figurent dans le tableau 4.

**Tableau 4** : RGO : nombre de patients à traiter (NNT) par IPP par rapport à un traitement placebo pour en guérir un supplémentaire\*

Situations cliniques dans le RGO	Nombre de patients à traiter (NNT)
Traitement symptomatique	2
RGO à endoscopie normale	5
Cicatrisation des œsophagites	
- Cicatrisation endoscopique	1,7
- Soulagement symptomatique	3
Prévention des récurrences	
- Endoscopiques	2
- Symptomatiques	2

\* Selon les données de la collaboration Cochrane [31 , 47, 48 ]

#### 2.4.3.2 – Prévention des récurrences d'œsophagite

Le traitement par IPP pendant 4 à 8 semaines étant très efficace pour obtenir la cicatrisation et la disparition des symptômes, un contrôle endoscopique n'est pas nécessaire à l'exception des œsophagites sévères ou compliquées.

L'évolution de l'œsophagite est souvent imprévisible et il est généralement indiqué d'arrêter le traitement et d'observer l'évolution symptomatique.

Dans l'essai de Bardhan [38], 40% des sujets n'ont pas rechuté à un an alors que 2/3 des patients présentaient une œsophagite légère à l'inclusion.

#### 2.4.3.2.1 – Traitement continu

Le traitement continu est indiqué en cas de récurrence symptomatique fréquente et/ou précoce après l'arrêt du traitement de cicatrisation, ainsi qu'en cas d'œsophagite sévère ou compliquée à l'examen endoscopique initial.

Une méta-analyse de la collaboration Cochrane [48] publiée en 2004 a montré que les IPP en traitement continu étaient supérieurs aux anti-H<sub>2</sub> pour maintenir la cicatrisation d'une œsophagite.

- Les auteurs ont séparé les IPP selon la dose employée : dose de cicatrisation correspondant à 20 mg/j d'oméprazole, 30 mg/j de lansoprazole, 40 mg/j de pantoprazole, 20 mg/j de rabéprazole et 20 mg d'ésoméprazole. Cette dernière posologie n'est pas celle de l'AMM pour laquelle 40 mg d'ésoméprazole est une pleine dose (= dose de cicatrisation), et 20 mg une demi-dose (= dose d'entretien). Dans cette méta-analyse, la dose de 10 mg d'ésoméprazole a été retenue comme dose d'entretien pour réduire l'hétérogénéité entre les essais.

- Les IPP « dose de cicatrisation » étaient plus efficaces que le placebo (9 essais – 1 385 participants). Après 26 à 52 semaines, le taux de rechute endoscopique était de 21,7% sous IPP et de 78,8% sous placebo. Le RR de rechute sous IPP était de 0,26 [IC 95% : 0,19 – 0,36] avec un NNT de 1,7 [IC 95% : 1,6 – 1,8] pour éviter une rechute d'œsophagite. Il y avait également un bénéfice des IPP pour maintenir la rémission symptomatique, avec un RR de rechute 0,34 [IC 95% : 0,25 – 0,46] et un NNT de 2. Enfin, il y avait plus d'effets indésirables dans le groupe IPP que dans le groupe placebo avec un RR de 1,32 [IC 95% : 1,15 – 1,52] et un NNT de 7,7 [IC 95% : 5,3 – 14,3] pour un effet indésirable supplémentaire.

- L'analyse des différents effets les plus fréquents rapportés n'a pas montré de différence entre les groupes pour les céphalées, la diarrhée ou les douleurs abdominales.

- La comparaison entre IPP à dose de cicatrisation et anti-H<sub>2</sub> (10 essais – 1 583 participants) a montré un taux de rechute endoscopique de 22,5% sous IPP et de 58,4% sous anti-H<sub>2</sub>, avec des durées d'essais variant de 24 à 52 semaines. Il y avait un bénéfice des IPP avec un RR de rechute de 0,36 [IC 95% : 0,28 – 0,46] et un NNT de 2,5. Il y avait également un bénéfice des IPP pour le maintien de la rémission symptomatique avec un RR de 0,48 [IC 95% : 0,39 – 0,60] et un NNT de 4,3 [IC 95% : 3,4 – 5,9]. Il n'y avait pas de différence pour les effets indésirables globaux mais plus de céphalées sous IPP dans un essai.

- Les IPP demi-dose (incluant ésoméprazole 10 mg/j, qui n'a pas d'AMM en France), ont diminué le risque de récurrence de 54% par rapport au placebo (RR 0,46 [IC 95% : 0,38 – 0,57]) avec un NNT de 2,4. Ils ont également été plus efficaces que les anti-H<sub>2</sub> avec un RR de rechute endoscopique de 0,57 [IC 95% : 0,47 – 0,69] et un NNT de 3,3 [IC 95% : 2,5 – 5,0].

- Les IPP demi-dose sont également plus efficaces pour le maintien de la rémission symptomatique avec un NNT de 3 [IC 95% : 2,2 – 4,8] par rapport au placebo et de 4 [IC 95% : 3,1 – 5,8] par rapport aux anti-H<sub>2</sub>.

- Les anti-H<sub>2</sub> n'étaient pas significativement différents du placebo pour le maintien de la cicatrisation endoscopique (RR 0,57 [IC 95% : 0,32 – 1,01]) mais étaient un peu plus efficaces que le placebo pour le maintien de la rémission symptomatique (RR de rechute 0,78 [IC 95% : 0,68 – 0,88]) avec un NNT très élevé de 12,5 [IC 95% : 8,3 – 25].

- Dans le cas de l'ésoméprazole, la dose de 40 mg n'était pas plus efficace que la dose de 20 mg à 6 mois (RR 0,64 [IC 95% : 0,36 – 1,15]) pour la rechute endoscopique (RR 1,13 [IC 95% : 0,87 – 1,47]) pour la rechute symptomatique.

- Un seul essai dans cette revue générale comportait un suivi de plus d'un an chez 243 patients, les trois bras comparant rabéprazole 20 mg ou 10 mg/j et oméprazole 20 mg/j. Les trois thérapeutiques avaient une efficacité comparable en termes de maintien de la cicatrisation, contrôle symptomatique et effets indésirables, mais seulement 51% des participants avaient terminé l'essai.

Depuis cette méta-analyse, plusieurs essais intéressants ont été publiés [49].

Un essai [49] a inclus 497 patients ayant une œsophagite cicatrisée sous IPP. Ces patients ont été randomisés pour recevoir 10mg/j ou 20mg/j de rabéprazole ou un placebo. Après 5 ans, les taux de rechutes endoscopiques ont été plus faibles dans les groupes rabéprazole : 11% avec 20 mg/j, 23% avec 10 mg/j et 63% sous placebo. Les différences étaient significatives entre rabéprazole et placebo ( $p < 0,001$ ) et entre 10 et 20 mg de rabéprazole ( $p = 0,005$ ). Il n'y a pas eu de différence pour les effets indésirables, le suivi biologique ni les lésions anatomopathologiques de la muqueuse gastrique.

Un essai randomisé en double aveugle [50] a comparé l'efficacité de l'ésoméprazole 20 mg/j et du lansoprazole 15 mg/j chez 1 026 patients ayant présenté une œsophagite de grade C ou D de Los

Angeles, cicatrisée par un traitement de 4 à 8 semaines par ésoméprazole 40 mg ou lansoprazole 30 mg. Le critère principal était la rémission symptomatique et endoscopique. A 6 mois, cette rémission a été obtenue chez 75,9% des patients sous lansoprazole et 84,8% des patients sous ésoméprazole ( $p = 0,0007$  – NNT 10).

Un essai randomisé en double aveugle de Goh [51] a comparé le pantoprazole 20 mg/j à l'ésooméprazole 20 mg/j chez 1 303 patients avec une œsophagite (grades A – D de Los Angeles) cicatrisée par pantoprazole 40 mg/j pendant 4 à 8 semaines. Le critère primaire était une combinaison des données endoscopiques (absence d'œsophagite) et symptomatiques (pyrosis et régurgitations acides absentes ou légères). A 6 mois, les taux de rémission a été de 84% sous pantoprazole et 85% sous ésooméprazole. Les auteurs ont conclut à l'efficacité identique des deux traitements avec une marge de non-infériorité de 5,8%.

Un essai contrôlé en double aveugle de Labenz [52] a comparé l'efficacité de l'ésooméprazole 20 mg/j et du pantoprazole 20 mg/j chez 2 766 patients ayant une œsophagite cicatrisée par ésooméprazole 40 mg/j ou pantoprazole 40 mg/j pendant 4 à 8 semaines. A 6 mois, le taux de patients en rémission symptomatique et endoscopique a été de 87% sous ésooméprazole et 74,9% sous pantoprazole ( $p < 0,0001$  – NNT 9).

La discordance des résultats entre les études de Goh et de Labenz comparant ésooméprazole 20 mg/j et pantoprazole 20 mg/j s'explique probablement par la différence des populations incluses :

- parmi les 1 303 patients inclus dans l'étude de Goh, les œsophagites observées avant la phase de cicatrisation se répartissaient ainsi : grade A = 46%, grade B = 43%, grade C = 9%, grade D = 2% ;
- parmi les 2 766 patients inclus dans l'étude de Labenz, les œsophagites observées avant la phase d'inclusion se répartissaient ainsi : grade A = 32,5%, grade B = 44,5%, grade C = 18,5%, grade D = 4,5% ;
- les œsophagites sévères (grades C et D) représentaient donc 11% des patients dans l'essai de Goh et 23% dans l'essai de Labenz. A noter qu'actuellement, la répartition des œsophagites en France est plus proche de celle de l'essai de Goh que de celle de l'essai de Labenz.

#### 2.4.3.2.2 – Traitement intermittent

Dans l'essai de Bardhan, déjà cité pour le traitement intermittent du RGO sans lésion endoscopique, sur 684 patients, 28% avaient une œsophagite de grade A de Los Angeles, 32% un grade B et 8% un grade C (pas d'œsophagite dans 33% des cas). Au total, 47% des patients ont fini l'étude de 12 mois avec des traitements intermittents (par ranitidine 150 mg x 2/j ou oméprazole 10 ou 20 mg/j) tandis que 24% ont nécessité un traitement continu et que 29% ont arrêté l'étude. Bien qu'il soit dit que le grade de l'œsophagite à l'inclusion n'était pas un facteur pronostic pour rester dans l'étude, on ne connaît pas la proportion de patients avec ou sans œsophagite qui sont restés sous traitement intermittent.

Dans l'essai de Sontag [53] portant sur 406 patients avec œsophagite cicatrisée par 4 à 8 semaines d'oméprazole 40 mg/j, les patients étaient randomisés pour recevoir soit 20 mg d'oméprazole tous les jours, soit 20 mg d'oméprazole 3 jours par semaine (placebo les 4 autres jours), soit un placebo. A 12 mois, l'œsophagite est restée cicatrisée dans 89% des cas avec le traitement continu mais dans seulement 32% avec le traitement intermittent et 25% avec le placebo ( $p < 0,001$  entre traitement continu et traitement intermittent ou placebo).

Ces résultats sont en accord avec ceux de Dent, qui ont montré qu'un traitement journalier par 20 mg d'oméprazole maintenait en rémission endoscopique 89% des sujets après cicatrisation d'une œsophagite, tandis que l'oméprazole 3 jours par semaine (vendredi, samedi, dimanche) ne maintenait la rémission que dans 32% des cas et le placebo dans 25% après un an (159 sujets inclus). La différence entre oméprazole en continu et les autres groupes de traitement était très significative ( $p < 0,001$ ) [54].

Le traitement intermittent, soit par périodes déclenchées par la réapparition de symptômes, soit 3 jours par semaine, n'est donc pas un traitement efficace pour le maintien en rémission des œsophagites.

#### 2.4.3.2.3 – Traitement à la demande

Un essai a comparé l'ésoméprazole 20 mg/j soit en traitement continu, soit en traitement à la demande chez 539 patients après cicatrisation initiale d'une œsophagite (grades A – D de Los Angeles) par ésoméprazole 40 mg/j pendant 4 à 8 semaines. A 6 mois, 81% des patients sous traitement continu ont été en rémission versus seulement 58% des patients traités à la demande ( $p < 0,0001$ ). La différence de rémission a été trouvée pour tous les grades d'œsophagite mais était plus prononcée pour les grades C et D plus sévères.

#### 2.4.3.3. Cas particulier des complications

Les principales complications de l'œsophagite sont les hémorragies sévères par ulcère creusant à la jonction des muqueuses gastrique et œsophagienne, la sténose peptique et l'endo-brachyoesophage.

Les hémorragies sévères par ulcère jonctionnel ont disparu et leur prise en charge ne diffère pas de celle de l'œsophagite sévère.

Les sténoses peptiques sont devenues rares. Le traitement repose sur l'association des dilatations instrumentales en cas de dysphagie à un traitement par IPP pleine dose avec un niveau de preuve satisfaisant malgré le faible nombre d'études contrôlées et randomisées publiées [55].

L'endobrachyoesophage (ou œsophage de Barrett) est défini par le remplacement de l'épithélium malpighien du bas œsophage par un épithélium gastrique avec présence d'une métaplasie intestinale. Son risque principal est la transformation maligne en adénocarcinome avec une étape intermédiaire constituée par la dysplasie de haut grade. L'incidence de cancer est d'environ 1 pour 200 malades-années. Le traitement de l'endobrachyoesophage est basé sur la symptomatologie car les IPP ne font pas régresser ou ne font régresser que très partiellement l'endobrachyoesophage et ne préviennent pas l'évolution vers une dysplasie [56]. La chirurgie de reflux ne prévient pas non plus l'évolution vers l'adénocarcinome comme en témoigne une méta-analyse de 34 essais ou 10 000 malades-années de suivi avec une incidence de 3,8 adénocarcinomes pour 1000 patients-années dans le groupe opéré et de 5,3 dans le groupe traitement médical ( $p = 0,29$ ) [57]. N'est pas envisagé dans ces recommandations le problème du suivi de l'endobrachyoesophage ou de la conduite à tenir en cas de dysplasie.

Le traitement continu par IPP est le moyen le plus efficace pour prévenir les récurrences symptomatiques et endoscopiques de l'œsophagite par reflux.

Une demi-dose est généralement suffisante mais une pleine dose est quelquefois nécessaire chez certains patients avec reflux sévère. Il n'existe pas de différence entre les différents IPP sauf pour la dose de 10 mg d'oméprazole, souvent insuffisante pour maintenir la rémission.

Ni le traitement intermittent (3 jours par semaine ou périodes de 2 à 4 semaines de traitement lors de la récurrence symptomatique), ni le traitement à la demande ne sont des stratégies efficaces pour maintenir en rémission une œsophagite après cicatrisation, les différences avec le traitement continu étant d'autant plus grandes que les œsophagites sont plus sévères.

Les principaux résultats des IPP pour le maintien de la cicatrisation, exprimés en NNT versus placebo figurent dans le tableau 4.

### 2.4.4. Manifestations extradigestives prédominantes ou isolées, attribuées au RGO

#### 2.4.4.1. Généralités

Le RGO est considéré comme pouvant être responsable d'une symptomatologie extradigestive [58].

Les principales manifestations pulmonaires pouvant être associées au RGO sont la toux chronique et l'asthme.

Les symptômes ORL peuvent être oropharyngés (« maux de gorge » chroniques avec sensation de brûlure, de boule dans la gorge qui entraîne un hémorragie fréquent), laryngés (dysphonie chronique avec larynx normal et laryngite postérieure) ou auriculaires (otalgies).

Les douleurs thoraciques possiblement liées au RGO sont d'allure angineuses, constrictives et rétro-sternales. La responsabilité du RGO ne s'envisage qu'après exclusion d'une cause cardiologique.

Pour expliquer la symptomatologie pulmonaire, deux phénomènes ont été évoqués, soit phénomène réflexe à point de départ œsophagien, soit phénomène de micro-aspiration, l'hyperréactivité bronchique étant un élément favorisant. Les symptômes ORL seraient surtout en rapport avec des phénomènes de micro-aspirations atteignant le pharynx. Les symptômes douloureux thoraciques peuvent être liés à un trouble moteur œsophagien induit par le RGO, avec des phénomènes d'hypersensibilité œsophagienne à la distension, à l'osmolarité du bol alimentaire ou à l'acide.

Lorsque ces manifestations extra-digestives sont associées à une symptomatologie digestive évocatrice de RGO, la prise en charge rejoint celle du RGO avec ou sans œsophagite.

Les situations cliniques difficiles mais fréquentes sont représentées par l'existence de symptômes extra-digestifs pouvant être attribués au RGO sans symptôme digestif évocateur ou par la persistance de manifestations extra-digestives après traitement efficace de symptômes digestifs évocateurs de reflux. Pour montrer le lien des symptômes extra-digestifs avec le reflux la pHmétrie œsophagienne de 24 heures a été essentiellement proposée, l'endoscopie étant habituellement normale. Cependant, dans cette situation, la pHmétrie n'a une sensibilité que de 60 à 70% (80 à 100% des cas d'œsophagite). L'utilisation d'indices comme la probabilité d'association symptomatique n'améliore que peu les performances de la pHmétrie. Le test thérapeutique (traitement court par dose élevée d'IPP) n'a pas d'AMM en France et sa sensibilité et sa spécificité sont médiocres. Le médecin est en fait souvent conduit à prescrire un traitement d'épreuve bien qu'aucun antisécroire ne possède d'AMM dans cette situation. Nous envisagerons les données des essais selon les diverses situations cliniques.

#### **2.4.4.2. Toux**

Une méta-analyse récente ayant retrouvé 11 études (3 pédiatriques et 8 adultes, 383 patients) a conclu que, sur les seules 5 études adultes pouvant être incluses et comparant l'utilisation d'un IPP au placebo, il y avait peu d'arguments pour considérer que les IPP aient un intérêt dans la toux chronique associée au RGO [59]. Cette méta-analyse est un mélange de situations très hétérogènes :

- les essais de Ours [60] et de Kiljander [61] sont deux essais randomisés, certes sur un petit nombre de malades, mais avec des malades parfaitement bien sélectionnés selon la démarche recommandée par Irwin et coll et sont tous les deux positifs.
- les essais de Noordzij [62], Havas [63], Eherer [64] ont inclus des malades sélectionnés de façon totalement différente, avec comme critère principal d'évaluation l'existence de manifestations laryngées (la toux n'étant pas le critère principal et le seul critère de jugement) et une laryngite postérieure. Ils sont négatifs, comme tous les autres essais dans cette situation.

Dans l'essai de Noordzij [62], aucune mention n'est faite sur l'exclusion d'une affection pulmonaire, l'existence ou non d'une rhinorrhée postérieure ni le nombre de malade avec une toux. Dans l'étude d'Herer [64], l'évaluation se fait sur un score global des symptômes laryngés,

La place des antisécroires dans la prise en charge de la toux chronique a fait l'objet de recommandations par des sociétés savantes [65, 66]. Dans ces deux revues, les auteurs rappellent la nécessité de suivre une démarche rigoureuse, l'hypothèse d'un RGO ne devant être envisagée qu'après avoir éliminé les deux causes principales de toux chronique : la rhinorrhée et l'asthme ou l'hyperréactivité bronchique. Chez les malades présentant une toux chronique sans symptôme digestif de reflux gastro-œsophagien, la responsabilité du reflux ne doit être envisagée qu'après avoir exclu les principales causes ORL et pulmonaires des toux chroniques.

#### **2.4.4.3. Asthme**

Divers essais, soit non randomisés, soit randomisés versus placebo avec de petits effectifs ont donné des résultats contradictoires.

Un grand essai ayant inclus 770 sujets avec un asthme modéré à sévère persistant malgré un traitement par corticothérapie inhalée, a comparé l'effet de l'ésoméprazole 40 mgx2/j pendant 16 semaines à un traitement placebo [67]. A la fin de la période de traitement, il n'y avait pas d'amélioration significative du débit expiratoire maximal. Le seul sous-groupe qui a profité du traitement par IPP était celui qui incluait des patients souffrant de RGO nocturne et de symptômes respiratoires nocturnes.

#### **2.4.4.4. Manifestations laryngées**

Au début des années 1990 a été élaboré le concept de laryngite par reflux avec une description précise des symptômes et des lésions retrouvées à l'examen laryngoscopique [68]. Malheureusement, ces anomalies laryngoscopiques sont peu spécifiques, retrouvées fréquemment chez des sujets asymptomatiques [69].

Les premiers essais contrôlés randomisés en double aveugle ont donné des résultats négatifs mais ont été critiqués (effectifs insuffisants, posologie d'IPP trop faible, traitement trop court).

L'essai de Vaezi [70] a inclus 146 patients souffrant d'une laryngite par reflux, affirmée sur les données cliniques et laryngoscopiques. Une pHmétrie était pratiquée mais n'influa pas sur l'inclusion et la randomisation. Le traitement était l'ésoméprazole à dose élevée (2x40 mg/j) pendant un temps long (16 semaines) ou un placebo. A l'issue du traitement, il n'y avait aucune différence pour le soulagement symptomatique observé dans 40% des cas entre ésoméprazole et placebo.

Un essai randomisé n'incluant que des patients avec laryngite par reflux associée à une pHmétrie positive n'a montré aucune différence entre placebo et pantoprazole 40 mg/j [71].

Une méta-analyse récente [72] qui a réuni 8 essais randomisés a prouvé qu'il n'y avait pas de différence entre traitement IPP et placebo pour le traitement des manifestations laryngées attribuées au RGO.

Une autre méta-analyse [73] sur 5 essais ayant utilisé les IPP à fortes doses n'a pas montré d'efficacité de cette thérapeutique pour le soulagement des symptômes laryngés attribués au RGO (RR 1,18 – IC 95% 0,81-1,74).

#### **2.4.4.5. Douleurs thoraciques d'origine non cardiaque**

Une méta-analyse publiée en 2005 [74] a inclus 7 études contrôlées (232 patients) et 2 études ouvertes (125 patients).

Deux critères principaux ont été étudiés, l'efficacité du traitement par IPP et la précision du test diagnostique. L'efficacité des IPP a été appréciée à partir des 7 essais contrôlés. En prenant comme critère de réponse la disparition complète des douleurs, le bénéfice des IPP n'a pas été significatif (RR poolé 0,83 – IC 95% 0,66-1,05). Le test diagnostique possédait une sensibilité de 80% (IC 95% 71-87%) et une spécificité de 74% (IC 95% 60-91%) mais 22% des patients avaient une œsophagite alors qu'on sait que les performances de ce test diminuent en l'absence d'œsophagite.

Un essai randomisé publié en 2007 [75] sous forme d'abstract a inclus 599 patients recrutés en médecine générale et souffrant de douleurs thoraciques non expliquées par une cause cardiaque, par un reflux gastro-œsophagien pathologique ou par une affection musculo-squelettique. Une étiologie cardiaque était éliminée par l'anamnèse, l'ECG, le dosage de la troponine ou un test d'effort. Les sujets étaient traités par ésoméprazole 40 mgx2/j ou placebo pendant 4 semaines. Les patients étaient randomisés selon 2 strates : strate 1 avec moins de 2 épisodes de pyrosis ou de régurgitation par semaine, strate 2 avec 2 ou plus de 2 épisodes par semaine. Le critère principal d'évaluation était le soulagement de la douleur thoracique mesurée par une échelle de Likert en 7 points. L'ésoméprazole a été significativement plus efficace que le placebo dans la strate 1 : 38,7% vs 25,5% ( $p = 0,018$ ) mais non différent dans la strate 2 : 27,2% vs 24,2%. Dans une analyse *post-hoc* avec les

2 strates combinées, l'ésooméprazole a été plus efficace que le placebo : 33,1% vs 24,9% (p = 0,035). Cette différence minime n'a pas de signification clinique évidente. Un patient dans le groupe placebo a développé un infarctus myocardique non mortel pendant l'étude.

Il n'y a pas de preuve de l'efficacité des antisécroires 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.

#### **2.4.5. IPP versus chirurgie anti-reflux**

La chirurgie anti-reflux fait appel à diverses techniques basées sur la réalisation d'une fundoplicature sous laparoscopie.

Après un enthousiasme initial en raison du caractère moins agressif que la chirurgie par laparotomie, la chirurgie anti-reflux par laparoscopie connaît actuellement un recul principalement lié aux effets indésirables du geste chirurgical.

L'essai de Spechler [76] a comparé traitement chirurgical et traitement médical non optimal avec un recul de 9 ans (anti-H<sub>2</sub>). Cet essai a eu le mérite de montrer que le traitement chirurgical améliorait les symptômes mais n'empêchait pas la survenue d'une œsophagite et ne protégeait pas de la progression de l'œsophage de Barrett vers l'adénocarcinome.

Lundell [77, 78] a comparé de façon randomisée, le traitement chirurgical par laparotomie à un traitement par oméprazole à dose adaptée. Les patients ont été randomisés en bras traitement médical (154 patients) et bras traitement chirurgical (144 patients). Après 7 ans, 119 patients étaient évaluable dans le bras médical et 99 dans le bras chirurgical. Avec un recul de 7 ans, cet essai montre des résultats globalement équivalents entre les deux stratégies. La dose moyenne d'oméprazole (24mg) n'augmente pas au cours du temps. Cet essai montre surtout que les effets secondaires de la chirurgie (dysphagie, impossibilité de roter ou de vomir, excès de gaz intestinaux) ne s'améliorent pas avec le temps.

Une étude publiée en 2005 [79, 80], a comparé la fundoplicature de Nissen laparoscopique chez 109 patients à un traitement par IPP chez 108 patients, tous ayant une histoire de RGO depuis au moins 6 mois explorée par fibroscopie et pHmétrie. Dans cette étude il était retrouvé que la chirurgie améliorait le score moyen de symptômes gastro-intestinaux ainsi que celui de bien-être général de façon statistiquement plus efficace que ne le faisait le traitement par IPP (ces deux scores moyens passaient de 31,7 et 95,4 respectivement à 37,0 et 106,2 à 12 mois après la chirurgie et de 34,3 et 98,5 à 35,0 et 100,4 respectivement dans le groupe IPP).

Un autre essai [79, 80] a comparé chirurgie laparoscopique par intervention de Nissen (91 patients) et traitement par IPP (92 patients) de façon randomisée. Après 12 mois, les patients sous traitement médical pouvaient opter pour le traitement chirurgical, ce qu'ont fait 54 patients. Les trois groupes de traitement ont eu une amélioration significative de leurs symptômes de reflux. Les patients insuffisamment contrôlés par les IPP ayant opté secondairement pour la chirurgie ont eu une nouvelle amélioration. A noter qu'il a été observé 3,7% de complications per-opératoires majeures et 5,5% de complications opératoires précoces.

La chirurgie est un moyen thérapeutique efficace dans le reflux gastro-oesophagien mais elle est à l'origine de complications quelquefois mortelles et d'effets secondaires gênants, difficiles à traiter et persistant avec 7 ans de recul. Elle est à réserver aux patients présentant des symptômes invalidants de reflux malgré un traitement bien conduit par IPP, ces symptômes étaient essentiellement des régurgitations avec syndrome postural.

#### **2.4.6. RGO pendant la grossesse**

Le pyrosis est un symptôme fréquent pendant la grossesse. Le RGO est secondaire à l'imprégnation hormonale qui diminue la pression du sphincter inférieur de l'œsophage et à l'hyperpression

abdominale provoquée par l'utérus gravide. Ce RGO disparaît immédiatement après l'accouchement. Il peut être invalidant mais est rarement responsable d'œsophagite.

Le traitement fait souvent appel aux antiacides et aux alginates mais chez certaines femmes, ce traitement est insuffisant et un traitement par IPP peut être nécessaire.

Un suivi de 295 grossesses exposées à l'oméprazole (295 dont 233 au cours du premier trimestre), au lansoprazole (62 dont 55 au cours du premier trimestre), ou au pantoprazole (53 dont 47 au cours du premier trimestre) a été comparé au suivi de 868 grossesses non exposées. Les taux d'anomalies congénitales majeures n'a pas été différents entre les groupes exposés (oméprazole 3,6%, lansoprazole 3,9%, pantoprazole 2,1%) et le groupe contrôle (3,8%). Il n'y a pas eu de différence quand l'exposition était limitée au premier trimestre, après exclusion des anomalies génétiques, cytogénétiques ou infectieuses [81].

Il est donc possible d'utiliser les IPP en cas de RGO invalidant, insuffisamment amélioré par les antiacides et les alginates.

### **3. ULCERE GASTRO-DUODENAL**

Les objectifs du traitement de l'ulcère duodénal sont la suppression précoce et complète des symptômes, la cicatrisation complète la plus rapide possible ainsi que la prévention des récurrences et des complications.

#### **3.1. NECESSITE D'UN DIAGNOSTIC MORPHOLOGIQUE**

Le manque de sensibilité et de spécificité des symptômes dans l'ulcère gastroduodénal, l'absence de corrélation entre les symptômes et les lésions morphologiques expliquent que l'on ne peut diagnostiquer un ulcère duodénal ou gastrique en poussée que par un examen morphologique.

L'endoscopie doit être réalisée pour le diagnostic d'ulcère gastroduodénal. Cet examen permet d'apprécier l'état de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum.

La réalisation de biopsies gastriques est, entre autres, un des moyens de rechercher l'existence d'une infection à *H. pylori*. On peut admettre qu'une récurrence douloureuse survenant dans les deux années suivant le diagnostic de l'ulcère permet de retenir comme hautement probable le diagnostic de récurrence d'une poussée ulcéreuse, si le test respiratoire de détection de *H. pylori* reste positif et qu'une endoscopie pour identifier l'ulcère n'est pas nécessaire dans ce cas [82], sauf en cas d'ulcère gastrique initial.

La stratégie du « tester et traiter », c'est-à-dire diagnostic de l'infection à *H. pylori* par un test non invasif (test respiratoire ou sérologique), suivi d'un traitement d'éradication en cas de résultat positif ou d'un traitement par IPP dans l'autre cas, n'a jamais été étudiée en France. Les données acquises à l'étranger ne sont cependant pas extrapolables. Les données d'Europe occidentale n'ont pas montré de résultats très probants. La prévalence basse et décroissante de l'infection à *H. pylori* en France rend cette stratégie probablement peu efficace.

#### **3.2. ULCERE ASSOCIE A UNE INFECTION PAR *HELICOBACTER PYLORI***

Le traitement de l'ulcère diffère en fonction de la présence ou non d'une infection à *H. pylori*. En conséquence, la recherche d'une infection à *H. pylori* doit être réalisée avant le traitement.

L'éradication de *H. pylori* est recommandée qu'il s'agisse ou non de la première poussée ulcéreuse [82, 83].



Plusieurs études concordantes dans l'ulcère duodénal, ainsi qu'une méta-analyse, ont montré qu'un traitement complémentaire par antisécrotoire seul après la phase initiale de traitement d'éradication, n'était pas nécessaire pour obtenir la cicatrisation de l'ulcère chez les malades ne souffrant plus à l'issue de la première phase et en l'absence d'ulcère compliqué [84 , 85 , 86 , 87 , 88].

L'éradication de *H. pylori* réduit fortement la fréquence des récives, le risque de complication et dispense d'un traitement au long cours [82]. Ainsi, le taux de récive ulcéreuse est inférieur à 5 %, alors qu'il est classiquement de 50 à 80 % dans l'année en absence d'éradication [89 , 90 , 91].

Le traitement d'éradication est plus efficace que le traitement antisécrotoire sans éradication pour prévenir la récive hémorragique ulcéreuse [92].

En cas de perforation ulcéreuse duodénale, pylorique ou pré-pylorique, la simple suture chirurgicale et l'éradication de *H. pylori* sont suffisantes pour prévenir les récives ulcéreuses avec ou sans perforation [93].

En cas de traitement d'éradication réussi, la prévention de la récive ulcéreuse se maintient au cours du temps aussi bien en cas d'ulcère duodénal que gastrique [94], dispensant d'un traitement antisécrotoire au long cours [91 , 92]. Cette efficacité à long terme s'explique par la rareté chez l'adulte de la récive de l'infection à *H. pylori* [91].

La récive des symptômes ulcéreux ou dyspeptiques après traitement d'éradication doit faire rechercher en premier lieu un échec du traitement d'éradication, allant souvent de pair avec une récive ulcéreuse, alors que la disparition durable des symptômes est plutôt un bon indicateur du succès de l'éradication [95].

En raison des risques d'échec du traitement d'éradication, estimé à 30 % en France après un traitement de première ligne [96], il est maintenant recommandé de vérifier le succès de ce traitement. Cette vérification doit être réalisée idéalement par un test respiratoire, sauf si l'endoscopie de contrôle est nécessaire, en cas d'ulcère compliqué ou d'ulcère gastrique [82 , 97]. Un seul test respiratoire est actuellement disponible en France, c'est le test Helikit®. Si une nouvelle endoscopie est réalisée, le contrôle d'éradication sera effectué par l'examen des biopsies gastriques [97].

En cas de recherche positive de *H. pylori*, un traitement d'éradication de deuxième ligne est proposé. En cas de recherche négative, la probabilité de récive ulcéreuse est très faible [95], sauf en cas de prise d'AINS. Un reflux gastro-œsophagien peut être à l'origine de la récive symptomatique et nécessiter, le cas échéant, un traitement par antisécrotoire. Cependant, l'augmentation de l'incidence du RGO après traitement d'éradication de *H. pylori* d'un ulcère duodénal n'est pas démontrée [98].

En cas d'échec de l'éradication de *H. pylori* malgré plusieurs lignes de traitement, un traitement au long cours par antisécrotoire à demi-dose est recommandé [82 , 83].

### **3.3. EN L'ABSENCE D'INFECTION PAR HELICOBACTER PYLORI ET DE PRISE D'AINS**

La plupart des ulcères non liés à l'infection à *H. pylori* (35-85%) sont associés aux traitements par AINS/aspirine [99].

La proportion exacte des ulcères ni liés à *H. pylori* ni à la prise d'AINS est difficile à évaluer en raison d'une sous-estimation fréquente de la prise d'AINS, en l'absence de recours à des techniques de laboratoire spécifiques [99]. Une série espagnole a récemment évaluée leurs prévalences à 1,7 % (8/472) des ulcères duodénaux et à 4,1% (8 /193) des ulcères gastriques [100].

Les étiologies particulières de l'ulcère doivent être recherchées après avoir éliminé un résultat faussement négatif des tests diagnostiques (manque de sensibilité éventuellement en rapport avec une prise récente d'antibiotiques ou d'antisécrotoires) et recherché une prise occulte d'AINS : syndrome de Zollinger-Ellison, hypersécrétion acide idiopathique, maladie de Crohn, cancers, infection à *Helicobacter Heilmannii* ou à CMV, gastroentérite à éosinophiles [99].

Dans le cadre de l'ulcère duodénal, le traitement de la phase aiguë repose sur un antisécrétoire, IPP ou anti-H<sub>2</sub>, prescrit à pleine dose pendant une durée de 4 semaines. En cas d'ulcère gastrique, la durée du traitement initial conseillée de 4 à 8 semaines peut être prolongée, s'il existe des facteurs qui retardent la cicatrisation, comme le tabagisme ou la grande taille de l'ulcère (>10 mm).

Le traitement au long cours quotidien, par anti-H<sub>2</sub> à demi-dose ou par IPP à dose adaptée, réduit significativement par rapport à un placebo le taux de récurrence [101, 102, 103]. Il n'existe pas de différence claire entre les deux classes de médicaments, même si des données suggèrent la supériorité des IPP sur les anti-H<sub>2</sub> [104]. Lors des études comparant la cimétidine et la ranitidine, la cimétidine était significativement moins efficace que la ranitidine : 26 à 43 % de récurrences à un an versus 16 à 19 % [105, 106].

La moindre capacité antisécrétoire des IPP, comme des anti-H<sub>2</sub>, en l'absence d'infection à *H. pylori* suggère que leur efficacité antiulcéreuse pourrait être moindre chez les patients non infectés [98]. Cependant dans l'ulcère duodénal, une étude prospective randomisée n'a pas montré après 2 ans de suivi, de différence d'efficacité de l'oméprazole, que les malades soient ou non infectés par *H. pylori* [107].

Le traitement au long cours est justifié chez les malades ayant présenté des complications ou ayant des récurrences et chez les malades présentant un terrain à risque (anticoagulants, tares viscérales).

**Tableau 5** : Taux de cicatrisation de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique [108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115]

Cicatrisation (%)	Ulcère duodénal		Ulcère gastrique	
	2 semaines	4 semaines	4 semaines	8 semaines
IPP	56-82	85-99	59-87	84-99
Ranitidine	40-62	74-89	42-80	80-91
Cimétidine	29-49	58-84	58-73	75
Placebo		20-48	33	53

## 4. LESIONS DIGESTIVES HAUTES INDUITES PAR LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS

### 4.1. INTRODUCTION

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont très fréquemment utilisés pour traiter toute une série de situations se manifestant par des douleurs ou de l'inflammation. Cependant leur utilisation est souvent limitée par des effets indésirables allant pour le tube digestif haut de la simple dyspepsie aux complications ulcéreuses graves susceptibles d'entraîner le décès. La mortalité induite par les complications gastro-intestinales des AINS (aspirine incluse) varie selon les pays de 150 à 450 cas par million de sujets exposés à ces produits [116]. Dans l'étude espagnole, les décès consécutifs aux complications digestives basses (intestinales) étaient six fois moins fréquents que ceux rapportés aux complications digestives hautes [116]. Cependant, d'autres travaux ont montré que les complications intestinales des AINS classiques (naproxène) pouvaient représenter jusqu'à 40 % de l'ensemble des complications digestives [117]. L'incidence des complications ulcéreuses gastro-duodénales (hémorragies, perforation, sténose) observées sous AINS classiques varie de 0,5 à 1,5 p.100 patients-années et de 2 à 4,5 patients-années en incluant les ulcères symptomatiques. Il est admis que les inhibiteurs sélectifs de COX-2 (coxibs) réduisent ces taux d'environ 50 % [118 , 119].

Les facteurs de risque de gastrototoxicité des AINS sont bien connus. Les facteurs majeurs sont représentés par l'âge (> 65 ans, et surtout > 75 ans), les antécédents d'ulcère et de complication ulcéreuse, l'association à un autre médicament (autre AINS, aspirine faible dose, anticoagulant, corticoïdes). Les autres facteurs concernent le type et la dose d'AINS, l'infection par *H. pylori*, la sévérité des facteurs de co-morbidité (polyarthrite rhumatoïde, terrain cardiovasculaire), le tabagisme [120 , 121 , 122].

Il est rappelé que la toxicité des AINS est liée à leur action pharmacologique systémique et n'est pas corrélée à un horaire particulier de prise ou à la voie d'administration.

### 4.2. BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU TRAITEMENT

En inhibant la synthèse des prostaglandines (principalement la prostaglandine E2), les AINS diminuent les mécanismes de défense de la muqueuse gastrique et duodénale (sécrétion de mucus et de bicarbonate, trophicité pariétale) vis-à-vis de l'acide chlorhydrique, d'où le recours aux antisécrétoires pour limiter leur gastrototoxicité.

La gastrototoxicité des AINS est commune à tous les médicaments de cette classe et existe aussi avec l'aspirine à faible dose. Il est bien établi que l'association d'un AINS et de l'aspirine à faible dose majeure de façon synergique le risque de toxicité digestive [123].

Bien qu'une étude ait montré que les anti-H<sub>2</sub> utilisés à dose standard soient à même de réduire le risque d'ulcère duodénal induit par les AINS [124], ils ne diminuent pas le risque d'ulcère gastrique (les plus fréquents sous AINS) et ne sont pas autorisés dans cette indication en France.

### 4.3. LE MISOPROSTOL

L'utilisation d'analogues des prostaglandines, en l'occurrence le misoprostol, a été validée dans la prévention des lésions digestives hautes induites par les AINS.

L'étude MUCOSA, dans laquelle 8 843 patients atteints d'arthrite rhumatoïde et âgés en moyenne de 68 ans ont été inclus pour recevoir soit du misoprostol 200 µg x 4/j, soit un placebo, a montré une réduction de 40% [OR : 0,6 ; 0,36-0,98] de la survenue d'ulcères compliqués par rapport au placebo [125] Dans cette étude, il a été observé 15 cas d'hémorragies digestives hautes dans le groupe

misoprostol contre 23 dans le groupe placebo. Pour les ulcères perforés, ces chiffres étaient de 0 et 7, respectivement.

Une étude plus récente, incluant 537 patients aux antécédents d'ulcère gastrique, a comparé le misoprostol 200 µg x 4/j et le lansoprazole 15 ou 30 mg/j au placebo dans la prévention de la récurrence ulcéreuse [126]. Après 12 semaines de traitement, la proportion de patients indemnes d'ulcère était de 51% dans le groupe placebo, 93% dans le groupe misoprostol, 80% dans le groupe lansoprazole 15 mg et 82% dans le groupe lansoprazole 30 mg. Une proportion significativement plus importante de patients du groupe misoprostol a présenté des effets indésirables responsables d'une moins bonne observance. En tenant compte de l'observance du traitement, misoprostol et lansoprazole ont été considérés équivalents dans cette étude.

Lorsque le misoprostol est utilisé à une dose à laquelle il n'a que peu d'action antisécrétoire (200 µg x 2/j), il a été montré que son efficacité était inférieure à celle du pantoprazole (20 mg/j), avec un taux de rémission endoscopique à 6 mois de 86 % et 95 %, respectivement [127].

Une méta-analyse a confirmé que le misoprostol utilisé seul, à la posologie de 800 µg/j diminuait la prévalence des ulcères compliqués, mais que cette posologie était associée à une forte prévalence d'effets indésirables, et notamment de diarrhée [124].

Cette mauvaise tolérance, avec comme corollaire une mauvaise observance thérapeutique, fait que le misoprostol n'est pas recommandé en première intention dans la prévention des lésions digestives induites par les AINS.

#### **4.4. LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS**

##### **4.4.1. Cicatrisation et prévention des ulcères liés aux AINS**

L'efficacité des inhibiteurs de la pompe à protons dans la prévention des lésions digestives hautes induites par les AINS a été évaluée dans plusieurs grandes études.

Aucune de ces études n'a été consacrée à la prévention primaire des complications ulcéreuses, comme l'avait fait l'étude MUCOSA pour le misoprostol. Les critères de jugement étaient le plus souvent composites, incluant les érosions ou ulcères endoscopiques ainsi que les symptômes tels que la dyspepsie. Il existe également des études de prévention secondaire de la récurrence hémorragique après la survenue d'une première hémorragie ulcéreuse.

L'oméprazole a été comparé à la ranitidine dans l'étude ASTRONAUT [128], incluant 541 patients qui nécessitaient l'utilisation d'AINS en continu à une posologie sub-maximale. À l'inclusion, les patients avaient l'une des atteintes endoscopiques suivante : ulcère  $\geq$  3 mm, plus de 10 érosions dans l'estomac ou le duodénum. Pour cicatriser leurs lésions, les patients ont reçu de l'oméprazole 20 ou 40 mg/j ou de la ranitidine 150 mg x 2 pendant 4 à 8 semaines. Les patients ayant obtenu une cicatrisation à la fin de cette première phase ont été randomisés pour recevoir de l'oméprazole 20 mg/j ou de la ranitidine 150 mg x 2/j pendant 6 mois. Les taux de cicatrisation ont été plus élevés avec l'oméprazole 40 mg et 20 mg qu'avec la ranitidine : 79% et 80% *versus* 63% ( $p < 0.001$  pour oméprazole 20 mg vs. ranitidine et  $p = 0,001$  pour oméprazole 40 mg vs. ranitidine). Il n'y a pas eu de différence entre les deux doses d'oméprazole. Le pourcentage de patients en rémission à 6 mois pour le critère composite endoscopique et symptomatique a été significativement plus élevé dans le groupe oméprazole, soit 72%, que dans le groupe ranitidine 59%.

L'étude OMNIUM [129] publiée la même année, a comparé l'oméprazole 20 (O20) ou 40 mg/j (O40) au misoprostol 200 µg x 2/j (M400). Comme pour ASTRONAUT, le schéma de l'étude OMNIUM comportait une phase de cicatrisation (O20, O40 ou M800) (935 patients) et une phase de maintenance (O20, M400 ou placebo) (732 patients). Les taux de cicatrisation à 8 semaines ont été très proches dans les trois groupes : 76%, 75% et 71% pour O20, O40 et M800, respectivement. Le pourcentage de patients sans récurrence symptomatique et endoscopique à 6 mois a été significativement plus élevé dans les groupes O20 et O40 (61%) que dans le groupe M400 (48%) ( $p = 0.001$ ) et dans les groupes O20, O40 et M400 par rapport au placebo (27%) ( $p < 0.001$ ).

L'infection par *H. pylori* était un facteur associé positivement à l'efficacité du traitement par oméprazole, mais cette analyse était une analyse *post hoc*.

Pour s'affranchir de ce problème, les études ultérieures réalisées avec les IPP n'ont concerné que des sujets *H. pylori* négatifs ou devenus négatifs après traitement d'éradication. Il faut souligner que la dose de misoprostol utilisée lors de la phase de maintenance (400 µg/j) est une dose n'ayant que très peu d'effet antisécrétoire.

Dans une récente étude multicentrique randomisée en double aveugle, l'ésoméprazole s'est révélé supérieur à la ranitidine pour obtenir la cicatrisation d'ulcères gastriques observés chez des patients recevant soit des AINS classiques, soit des coxibs et continuant à prendre leur AINS. Les patients (n=406) avec ulcère gastrique (≥ 5 mm) à l'endoscopie d'inclusion étaient randomisés pour recevoir soit de l'ésoméprazole 40 ou 20 mg/j, soit de la ranitidine 150 mg x 2/j. À la 8<sup>ème</sup> semaine, les taux de cicatrisation ont été respectivement de 91,5%, 88,4% et 74,2% (p<0,01 pour chacune des deux doses comparée à la ranitidine) [130].

Deux études similaires VENUS (Etats-Unis) et PLUTO (reste du monde) dont les résultats ont été poolés dans une même publication [131] ont évalué l'efficacité de l'ésoméprazole dans une population souffrant majoritairement d'arthrose, consommatrice d'AINS incluant les coxibs (30 % environ), non infectée par *H. pylori*, à risque d'ulcère du fait de l'âge supérieur à 60 ans et/ou d'un antécédent d'ulcère gastroduodénal au cours des 5 dernières années [131]. 844 et 585 patients nécessitant la prise quotidienne d'AINS furent randomisés pour recevoir de l'ésoméprazole (20 ou 40 mg) ou un placebo pendant 6 mois.

Dans l'étude VENUS, la proportion de patients ayant développé un ulcère dans les 6 mois était de 20,4% avec le placebo, 5,3% avec l'ésoméprazole 20 mg (p < 0.001) et 4,7% avec l'ésoméprazole 40 mg (p < 0.0001). Dans l'étude PLUTO, ces valeurs étaient respectivement de 12,3%, 5,2% (p = 0,018) et 4,4% (p = 0.007). Une diminution significative du risque a été observée tant avec les AINS classiques (NNT = 9) qu'avec les coxibs (NNT= 6). Il n'y a pas eu de différence d'efficacité entre les doses de 40 mg et 20 mg d'ésoméprazole.

Une étude comparant l'efficacité du lansoprazole à celle du misoprostol dans la prévention de la récurrence d'ulcère gastrique a montré des résultats similaires [126].

Le pantoprazole a été évalué dans une étude en double aveugle contre placebo : 104 patients d'un âge moyen de 59,5 ans, souffrant de polyarthrite ou d'arthrose et nécessitant la prise prolongée d'AINS, ont été randomisés pour recevoir soit 40 mg de pantoprazole (n=70), soit du placebo (n=34), pendant 12 semaines. A l'inclusion, les patients avaient une endoscopie normale ou des lésions minimales (score de Lanza 0,1 ou 2). Le critère de jugement principal était la proportion de patients sans ulcère gastrique ou duodénal à S4 et S12. Seuls 95 patients furent évalués sur le critère de jugement principal, 65 dans le groupe pantoprazole et 30 dans le groupe placebo. La proportion de patients en rémission a été de 82% et 77% à S4 et de 72% et 59% à S12, dans les groupes pantoprazole et placebo, respectivement. Des effets indésirables ont été rapportés dans la même proportion dans les deux groupes. Cette étude n'a pas évalué la dose de 20 mg de pantoprazole [132].

Une étude comparant pantoprazole 20 ou 40 mg/j et oméprazole 20 mg/j a inclus respectivement 196, 199 et 200 patients. Les taux de rémission à 6 mois a été respectivement de : 90, 93 et 89%. Le pantoprazole 20 mg s'est révélé non-inférieur au pantoprazole 40 mg pour prévenir les lésions endoscopiques à 6 mois [133].

#### 4.4.2. Prévention des complications ulcéreuses

Il est rappelé qu'il n'existe pas d'équivalent de l'étude MUCOSA avec les IPP. L'efficacité des IPP pour prévenir les complications ulcéreuses est généralement déduite de leur effet sur la prévention des ulcères gastroduodénaux. Elle est également déduite du résultat d'études épidémiologiques qui indiquent un bénéfice des IPP.

Une étude rétrospective de suivi de première prescription d'AINS ou de coxibs, réalisée au Québec chez 332 491 personnes âgées de plus de 66 ans, a montré que, par rapport au célécoxib, la prise d'AINS classiques engendrait un sur-risque d'hémorragie ulcéreuse avec un odds ratio égal à 2,18 [IC 95 %, 1,82-2,61] alors que l'association d'un IPP à un AINS classique ou au célécoxib présentait un odds ratio de 0,98 [IC 95 % : 0,67-1,45] et 0,69 [IC 95 % : 0,52-0,93], respectivement [119].

Dans une récente étude cas-témoins réalisée en Espagne et incluant 2 777 cas d'hémorragie ulcéreuse, il a été montré que si les patients traités par AINS classiques présentaient bien une augmentation du risque d'hémorragie ulcéreuse [OR ajusté = 5,3 ; IC 95 % : 4,5 – 6,2], ceux recevant une association d'AINS classiques et d'IPP ou du célécoxib seul étaient indemnes de sur-risque [122].

Dans ces deux études épidémiologiques, l'association d'un IPP à un AINS classique conduisait au même risque hémorragique qu'une monothérapie par célécoxib.

#### 4.4.3. Prévention des récives hémorragiques sous AINS

Les IPP ont été évalués dans la prévention de la récive hémorragique chez des patients venant de présenter une complication hémorragique sous AINS et poursuivant leur traitement AINS après cicatrisation de l'ulcère. Ainsi, le groupe de Hong-Kong a comparé le taux de récive hémorragique chez 287 patients *H. pylori* négatifs traités soit par célécoxib 2 x 200 mg/j, soit par diclofénac 150 mg/j associé à l'oméprazole 20 mg/j. Les auteurs ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes, les taux de récive hémorragique à 6 mois étant respectivement de 4,9 % et 6,4 % [134]. Dans le sous-groupe de 222 patients qui pouvaient être évalués endoscopiquement à 6 mois, la proportion de ceux ayant un ulcère asymptomatique ou ayant présenté une récive hémorragique était respectivement de 24,1 % et 32,9 % ( $p = 0,15$ ) [135].

Des résultats similaires ont été observés avec le lansoprazole 30 mg associé au naproxène 750 mg versus célécoxib 200 mg/j pendant 24 semaines dans la prévention de la récive de complications ulcéreuses : respectivement 6,3 % versus 3,7 % [136].

Une étude randomisée en double-aveugle a comparé le célécoxib associé à l'ésoméprazole 20 mg x 2/j au célécoxib seul en prévention de la récive hémorragique chez des patients venant de présenter une complication hémorragique sous AINS et poursuivant un traitement AINS après cicatrisation de l'ulcère. L'incidence cumulée de la récive hémorragique à 13 mois a été significativement moindre dans le groupe célécoxib + ésoméprazole que dans le groupe célécoxib (respectivement 0% vs 8.9%,  $p < 0.001$ ) [137].

Si les deux stratégies coxib seul versus AINS classique + IPP semblent équivalentes pour prévenir les complications digestives hautes, il pourrait en être différemment pour les complications intestinales.

Chez le volontaire sain, il a en effet été montré à l'aide de vidéo-capsules que la proportion de sujets présentant des ulcérations de l'intestin grêle après 2 semaines de traitement était significativement plus élevée chez ceux recevant l'association naproxène-oméprazole 20 mg (55%) que chez ceux recevant du célécoxib (16%) ou un placebo (7%) [138].

#### 4.4.4. Prévention et traitement des symptômes induits par les AINS

Les AINS sont responsables de symptômes digestifs hauts dans 20 à 35% des cas, non corrélés aux lésions de la muqueuse gastro-duodénale. Ces symptômes peuvent motiver l'arrêt du traitement.

Un essai a testé en double aveugle l'oméprazole 20 mg/j versus placebo au cours d'un traitement de 3 mois par AINS chez 175 malades ayant des antécédents d'intolérance aux AINS. Un syndrome dyspeptique est apparu dans 15,3% des cas sous oméprazole et dans 35,6% des cas sous placebo et un ulcère dans respectivement 4,7% et 16,7% des cas [139].

L'ésoméprazole 20 et 40 mg a été comparé au placebo dans 2 essais de méthodologie identique chez 608 et 556 patients recevant un traitement continu par AINS. Les symptômes digestifs hauts étaient évalués par une échelle en 7 points. Après 4 semaines, l'amélioration clinique dans les groupes ésoméprazole a été supérieure à celle observée dans le groupe au placebo, sans différence entre les deux doses d'ésoméprazole [140].

Hawkey a montré que chez les patients répondeurs (c'est-à-dire les patients initialement guéris par un traitement par ésoméprazole), l'effet s'est maintenu lors d'un traitement de 6 mois avec 39,1% de rechute sous placebo, 29,3% et 26,1% sous ésoméprazole 20 et 40 mg/j [141]. En fait l'ésoméprazole est efficace sur les symptômes de reflux et pas sur les douleurs épigastriques ou les signes de dyspepsie motrice [142].

Selon les résultats d'une récente méta-analyse, l'association AINS classique + IPP est supérieure aux coxibs seuls pour réduire le risque de dyspepsie engendrée par les AINS [143].

Aucun IPP n'a d'AMM pour ces indications.

Le misoprostol et les IPP (pleine dose, sauf pour ésoméprazole à demi-dose) ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement des lésions induites par les AINS.

Le misoprostol et les IPP demi-dose (sauf pour oméprazole, qui doit être utilisé à pleine dose) ont fait la preuve de leur efficacité en prévention des lésions induites par les AINS.

L'effet des IPP a été évalué sur la prévention des ulcères endoscopiques ; il n'existe pas d'étude sur la réduction des complications ulcéreuses.

Dans la prévention de la récurrence hémorragique, l'effet des IPP associés aux AINS classiques n'est pas différent de celui des coxibs seuls, mais le risque absolu de complications à un an reste élevé avec les deux stratégies.

Chez les patients à risque très élevé de complications, la stratégie coxib + IPP est significativement plus efficace qu'un coxib seul dans la prévention de la récurrence hémorragique

Tous les IPP ont été étudiés pour le traitement et/ou la prévention des lésions digestives hautes induites par les AINS, à l'exception du rabéprazole.

Aucun IPP n'a d'AMM pour la prévention et le traitement des symptômes induits par les AINS.

#### **4.5. ROLE DE L'ERADICATION D'*HELICOBACTER PYLORI* DANS LA PREVENTION DES LESIONS INDUITES PAR LES AINS**

L'infection par *H. pylori* et la prise d'AINS constituent des facteurs indépendants et synergiques de risque d'ulcères et de complications ulcéreuses [144].

La méta-analyse de Huang [145] publiée en 2002 avait montré que chez les consommateurs d'AINS, l'infection par *H. pylori* augmentait le risque de survenue et de récurrence d'ulcère duodénal et ne modifiait pas le risque d'ulcère gastrique.

Chez les sujets sous AINS, l'infection par *H. pylori* pourrait également constituer un facteur protecteur de la survenue d'hémorragie ulcéreuse gastrique.

Les essais randomisés évaluant le bénéfice de l'éradication de l'infection par *H. pylori* pour prévenir la survenue d'ulcère sous AINS ont fait l'objet d'une méta-analyse récente [146]. Un total de 939 patients (n = 5 essais) ont été inclus dans cette analyse. Selon cette méta-analyse, l'éradication de *H. pylori* permet de réduire le risque d'ulcère sous AINS de plus de 50% (odds ratio 0,43 ; IC 95% : 0,20 – 0,93). Le taux d'ulcère était de 13,3% dans le groupe témoins versus 7,4% dans le groupe de patients éradiqués. Une sous-analyse a permis de conclure à un bénéfice chez les patients naïfs mais pas chez ceux ayant déjà reçu des AINS (odds ratio respectifs de 0,26 et 0,95).

Cependant, dans l'étude de Hong-Kong réalisée chez des patients naïfs, le taux d'ulcères observés après 6 mois de traitement par diclofénac LP 100 mg/j était de 12,1% dans le groupe ayant reçu un traitement d'éradication versus 34,4% dans le groupe placebo, montrant les limites de la stratégie d'éradication seule [147].

Les deux essais contrôlés comparant « éradication de *H. pylori* » versus « traitement IPP » inclus dans la méta-analyse [146] ont conclu à la supériorité du traitement IPP, les taux d'ulcère étant respectivement de 2,6% et 0% (odds ratio : 7,43 [IC 95% 1,27 – 43,6]).

La supériorité du traitement IPP par rapport à l'éradication de *H. pylori* a également été démontrée dans la prévention de la récurrence hémorragique chez des patients ayant fait une complication ulcéreuse sous AINS, et poursuivant un traitement par naproxène 1000 mg/j. Dans cette étude, le taux de récurrence hémorragique à 6 mois a été de 18.8 % chez les patients ayant reçu le traitement d'éradication et de 4.4 % chez ceux traités par oméprazole 20 mg/j [IC 95% 4.4 - 24.4 %] (p=0.005) [148].

Après l'éradication de *H. pylori*, un IPP doit être associé à la poursuite des AINS pour diminuer le risque de récurrence ulcéreuse. La preuve en a été apportée par une étude randomisée en simple aveugle dans laquelle le lansoprazole 30 mg a permis de réduire à 8 semaines le taux de récurrence ulcéreuse (ulcères symptomatiques ou compliqués) : 4.5% [IC 95% : 0-23] versus 42.9% [IC 95% : 22-66] dans le groupe éradication seule (p=0.0025) [149].

Parmi les sujets traités ou à traiter par AINS, il est recommandé de rechercher une infection par *H. pylori* seulement chez ceux ayant présenté un ulcère gastroduodénal ou une complication ulcéreuse. En cas de recherche positive, l'éradication est souhaitable, mais elle ne dispense pas d'un traitement par IPP lorsque le traitement par AINS doit être poursuivi.

## 5. LESIONS DIGESTIVES INDUITES PAR L'ASPIRINE FAIBLE DOSE

### 5.1. INTRODUCTION

La part des antiagrégants plaquettaires et notamment de l'aspirine faible dose dans les hémorragies ulcéreuses ne cesse d'augmenter. Dans une étude écossaise, l'incidence des hémorragies ulcéreuses liées à la prise d'aspirine faible dose est passée entre 1996 et 2002 de 15 à 27 cas p. 100 000 habitants, les valeurs correspondantes pour les autres antiagrégants plaquettaires étant de 4 et 12 p. 100 000 habitants [150].

En France, de 20 à 25 % des hémorragies ulcéreuses sont associées à la prise d'aspirine faible dose [151] et 10 % sont associées à la prise de clopidogrel (une fois sur 3 associé à la prise d'aspirine) [152]. Ceci est la conséquence de l'utilisation de plus en plus large de ces traitements, évaluée en 2005 en France à 2,2 millions traitements-années pour l'aspirine et à 840 000 traitements-années pour le clopidogrel (*données AFSSAPS-GERS*).

Le risque relatif d'hémorragie gastro-intestinale a été évalué à 2,07 [IC 95% : 1,61 -2,66] dans une récente méta-analyse de 22 essais prospectifs de prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire par aspirine faible dose et/ou clopidogrel [153]. Dans cette étude, l'augmentation du risque absolu



annuel d'hémorragie digestive a été de 0,12 % avec l'aspirine versus placebo et il n'y a pas d'étude clopidogrel versus placebo. Il a fallu traiter 769 patients [IC95% : 500-1250] par aspirine pour causer une hémorragie digestive supplémentaire. Comparé au clopidogrel l'aspirine augmente le risque d'hémorragie digestive (mais pas des autres accidents hémorragiques), cependant il faut traiter 833 patients [IC 95% : 357-infini] pour prévenir une hémorragie [153].

Le risque est évalué à 5 cas supplémentaires p.1 000 utilisateurs d'aspirine dans une étude de population anglaise et espagnole [154].

Dans une récente étude cas-témoins européenne incluant 2 813 cas d'hémorragie ulcéreuse, le risque relatif a été jugé plus élevé que dans la méta-analyse sus-citée, égal à 4 [IC 95 % : 3,2 – 4,9] [155].

Parmi les facteurs de risque, on retrouve comme pour les AINS, les antécédents d'ulcère gastroduodénal ou de complications ulcéreuses et l'infection par *H. pylori* pour la localisation duodénale.

Le risque de complications ulcéreuses sous aspirine à faible dose est plus élevé chez les sujets âgés, principalement en raison de l'effet intrinsèque de l'âge sur le risque ulcéreux » [156].

La co-prescription d'AINS augmente le risque de gastrotoxicité de l'aspirine, à un degré moindre avec un coxib qu'avec un AINS classique selon les résultats d'un essai randomisé récent comparant célécoxib et naproxène sur une semaine [157].

La co-prescription de statines pourrait constituer à l'inverse un facteur protecteur des lésions de l'aspirine faible dose [158].

## **5.2. Rôle des inhibiteurs de la pompe à protons et de l'éradication de *H. pylori* dans la prévention des ulcères et des hémorragies ulcéreuses**

### **5.2.1. Prévention des ulcères gastroduodénaux**

La prévalence des ulcères gastroduodénaux observés sous aspirine faible dose a été estimée à 10 % dans une récente étude endoscopique australienne, et leur incidence à 7 % après 3 mois de traitement [159].

Dans une large étude randomisée contrôlée incluant 991 patients âgés de 60 ans ou plus, tous *H. pylori* négatifs et traités par aspirine faible dose (75-325 mg/j), l'ésoméprazole 20 mg a été comparé au placebo dans la prévention des ulcères. À 6 mois, le taux d'ulcère était de 1,6 % dans le groupe ésoméprazole versus 5,4 % dans le groupe placebo, soit une réduction du risque d'ulcère de 70 % ( $p = 0,0007$ ) [160]. Il faut noter que le taux d'ulcères observés dans le groupe placebo est en accord avec les données de l'étude australienne déjà citée [159].

### **5.2.2. Prévention des complications ulcéreuses**

Il n'y a aucune étude de prévention primaire des hémorragies ulcéreuses réalisée avec les IPP.

Plusieurs études de population et notamment l'étude cas-témoins d'Ibanez [155] indiquent que l'association d'IPP permet de diminuer le risque d'hémorragie gastroduodénale secondaire à l'aspirine faible dose seule, l'odds ratio passant de 4,0 à 1,1 (0,5 – 2,6).

Dans une étude cas-contrôle réalisée dans 40 hôpitaux espagnols, les auteurs ont récemment montré que la prise concomitante d'IPP réduisait le risque d'hémorragie ulcéreuse sous aspirine faible dose de 70 % [RR = 0,32 ; IC 95 % : 0,22 – 0,51] [161]. Un bénéfice identique a été observé pour l'association IPP-clopidogrel versus clopidogrel seul (RR = 0,19 ; IC 95 % 0,07 – 0,49).

### **5.2.3. Prévention des récurrences hémorragiques**

Deux études randomisées ont évalué l'effet préventif de l'éradication de *H. pylori* chez des patients traités par aspirine faible dose et ayant présenté un ulcère gastroduodénal hémorragique. La première a comparé l'éradication seule au traitement par oméprazole 20 mg. Elle a montré que les taux de récurrence hémorragique étaient faibles à 6 mois et non différents entre les deux stratégies : respectivement 1,9 % et 0,9 % [148].

Dans la deuxième étude comparant éradication seule et éradication + lansoprazole 30 mg, le taux de récurrence hémorragique à 12 mois a été significativement plus élevé dans le groupe éradication seule : 14,8 % versus 1,6 %. Ce résultat a été largement commenté dans la littérature, car parmi les 10 patients présentant une récurrence de complications ulcéreuses (9 dans le groupe éradication et un dans le groupe lansoprazole), 4 présentaient une récurrence d'infection par *H. pylori* et 2 avaient pris des AINS en plus [162].

Cependant, ces études permettent de conclure que, chez des malades poursuivant l'aspirine faible dose et infectés par *H. pylori*, l'éradication seule ne suffit pas à prévenir totalement les récurrences hémorragiques.

Chez des patients venant de présenter une hémorragie ulcéreuse sous aspirine faible dose, deux études issues du groupe de Hong-Kong ont comparé deux stratégies visant à réduire le risque de récurrence hémorragique : ésoméprazole + aspirine versus clopidogrel. Dans la première étude, le taux de récurrence a été significativement plus élevé à 12 mois dans le groupe clopidogrel que le groupe aspirine 80 mg + ésoméprazole 40 mg (8,6 % versus 0,7 % ( $p = 0,001$ )) [163]. Ce résultat a été confirmé dans une deuxième étude avec l'ésoméprazole 20 mg : 13,6 % versus 0 % ( $p = 0,0019$ ) [164]. Il n'existe pas d'étude dans la littérature comportant un bras clopidogrel-IPP dans le cadre de la prévention des récurrences hémorragiques.

Une seule étude randomisée a suggéré l'efficacité de l'ésoméprazole (demi-dose) dans la prévention des ulcères gastroduodénaux endoscopiques induits par l'aspirine faible dose.

Il n'existe aucune étude prouvant l'efficacité des IPP pour réduire le risque d'hémorragie ulcéreuse sous aspirine faible dose, mais des preuves indirectes du bénéfice existent et reposent sur des données épidémiologiques en population.

L'éradication isolée de *H. pylori* seule ne suffit pas à prévenir le risque de récurrence hémorragique sous aspirine faible dose. Après survenue d'une hémorragie ulcéreuse sous aspirine faible dose, l'association IPP-aspirine faible dose est supérieure au remplacement de l'aspirine par le clopidogrel pour prévenir le risque de récurrence hémorragique.

Il est rappelé que le choix thérapeutique entre l'aspirine et le clopidogrel repose avant tout sur l'efficacité attendue pour l'indication cardiovasculaire.

## **6. DYSPEPSIE**

### **6.1. Introduction**

La dyspepsie est définie par la présence d'une douleur ou d'un inconfort, localisés à l'abdomen supérieur, survenant de façon récurrente, en relation ou non avec la prise alimentaire. Ces symptômes peuvent être isolés ou associés à d'autres troubles digestifs. Selon les critères de Rome III, les symptômes doivent survenir au moins 12 semaines non consécutives au cours de l'année précédente.

Indépendamment de la définition, les causes de la dyspepsie recouvrent la pathologie ulcéreuse, le RGO et la dyspepsie fonctionnelle.

La dyspepsie fonctionnelle ou non-ulcéreuse, situation dans laquelle aucune lésion n'est identifiée pour expliquer la symptomatologie, est la cause la plus fréquente de symptômes dyspeptiques dans les pays industrialisés [165]. Selon les critères utilisés la prévalence de la dyspepsie non ulcéreuse varie de 5 à 15%, alors que celle de la dyspepsie non investiguée est de l'ordre de 10 à 40% [166].

Il s'agit d'une affection qui ne met pas en jeu le pronostic vital et n'est pas associée à une augmentation du risque d'autre maladie, cependant son impact sur les patients et la consommation de soins est importante [167].

Les patients souffrant de dyspepsie sont classés en trois sous-groupes en fonction de leurs symptômes : dyspepsie pseudo-ulcéreuse, dyspepsie motrice et dyspepsie inclassable [168 , 169].

Chez les patients de plus de 55 ans ainsi que chez ceux qui ont des symptômes d'alarme, une endoscopie digestive haute s'impose.

Il n'y a pas de facteur épidémiologique clairement individualisé favorisant l'apparition d'une dyspepsie même si elle est le plus souvent décrite chez des patients de 45-54 ans [170] et qu'il semble exister une plus grande prévalence chez les femmes [171].

La relation entre certains facteurs exogènes et la survenue d'une dyspepsie, comme la consommation d'alcool, la prise d'AINS et l'infection par *H. pylori* ne sera pas discutée dans ce chapitre.

### **6.2. Bases physiopathologiques du traitement**

Le soulagement symptomatique des patients traités pour dyspepsie est difficile à obtenir et ne concerne souvent qu'environ 60% des patients, ce qui est en partie expliqué par le caractère hétérogène de cette affection. Il est donc difficile de cibler un médicament pour un symptôme d'une maladie dont la physiopathologie n'est pas connue. C'est pour cette raison que de nombreuses classes médicamenteuses ont été évaluées dans cette indication, en particulier les antisécrétoires, les promoteurs de la motricité intestinale, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [172].

Les résultats de ces études sont difficiles à interpréter car la définition de la maladie a évolué au cours du temps, la qualité des essais a souvent été faible et il a été montré que la qualité des études influence les résultats [173].

Les bases physiopathologiques du traitement de la dyspepsie par les antisécrétoires n'est pas solide. En effet, il a été montré que bien qu'environ 1/3 des patients ayant une dyspepsie ont un profil de pHmétrie ambulatoire des 24h anormal, ces anomalies ne semblent pas prédire la réponse au traitement par IPP [174].

Ces données sont en accord avec ceux d'une étude publiée précédemment et qui montrait que bien que l'exposition acide duodénale soit plus élevée chez les patients ayant une dyspepsie se manifestant principalement par des nausées et bien que cette exposition acide soit associée avec des

symptômes plus sévères, il n'est pas possible de mettre en évidence une relation directe entre l'exposition acide duodénale et la sévérité des symptômes [175].

### 6.3. Les antisécrétoires dans la dyspepsie

Une étude a évalué la réponse à l'oméprazole chez 792 patients ayant une dyspepsie fonctionnelle non soulagée par une semaine de traitement antiacide. Les patients ont été randomisés pour recevoir, soit un placebo, soit de la ranitidine 150 mg/j, soit de l'oméprazole 10 ou 20 mg/j. L'évolution des symptômes sous l'effet du traitement a été évaluée en fonction du statut *H. pylori*. La proportion de patients considérés en rémission à la fin du traitement par le placebo, la ranitidine 150 mg, ou l'oméprazole 10 mg ou 20 mg était de 42%, 50%, 48%, et 59%, respectivement chez les patients *H. pylori* positifs et 66%, 73%, 64%, et 71% chez les patients *H. pylori* négatifs.

Dans le groupe des patients *H. pylori* positifs le gain thérapeutique par rapport au placebo a été significatif pour l'oméprazole 20 mg : 17,6% [IC95% : 4,2-31,0] ( $p < 0,014$ ) mais pas pour l'oméprazole 10 mg : 6,8%, IC95% : -6,7 - 20,4] ou la ranitidine 150 mg : 8,9% [IC95% -4,2% - 21,9%]. Il n'y a pas eu de gain thérapeutique par rapport au placebo dans le groupe de patients négatifs pour *H. pylori*. La disparition complète des symptômes et l'amélioration de la qualité de vie a été plus fréquentes avec l'oméprazole 20 mg, quel que soit le statut *H. pylori*. Le taux de récurrence symptomatique à 6 mois nécessitant un traitement a été faible (<20%) dans tous les groupes [176].

Plus récemment, l'étude CADET-HN a inclus 512 patients *H. pylori* négatifs ayant des symptômes de dyspepsie d'intensité au moins modérée (> ou =4 sur l'échelle de Likert à 7 points). Les patients étaient randomisés pour recevoir soit de l'oméprazole 20 mg/j, soit de la ranitidine 150 mgx2/j, soit du cisapride 20 mgx2/j, soit un placebo, pendant 4 semaines, suivi par un traitement à la demande pendant 5 mois.

L'efficacité du traitement était évaluée à 4 semaines et 6 mois et définie par des symptômes absents ou minimes (score < ou = 2 sur 7).

A la 4<sup>ème</sup> semaine les taux de succès ont été de : 51% (69/135) dans le groupe oméprazole [IC95% : 43-60], 36% (50/139) dans le groupe ranitidine [IC95% : 28-44], 31% (32/105) dans le groupe cisapride [IC95% : 22-39] et 23% (31/133) dans le groupe placebo [IC95% : 16-31]. L'oméprazole a été significativement supérieur à tous les autres traitements ( $p < 0,05$ ). La proportion de patients répondeurs à la 4<sup>ème</sup> semaine et au 6<sup>ème</sup> mois a été significativement plus importante dans le groupe oméprazole 31% (42/135) [IC95% : 23-39] comparé au cisapride 13% (14/105) [IC95% : 7-20], et placebo 14% (18/133) [IC95% : 8-20] ( $p = 0,001$ ), mais pas à la ranitidine 21% (29/139) [IC95% : 14-27] ( $p = 0,053$ ) [177].

Une étude récente CADET-PE (PE pour prompt endoscopy) a montré que chez 1 040 patients ayant une dyspepsie et ayant eu une endoscopie digestive haute dans les 10 jours suivant la consultation, des anomalies endoscopiques significatives ont été retrouvées chez 58% des patients. Les lésions étaient principalement une œsophagite (43%) et leur nature n'était pas corrélée avec celle du symptôme principal [178]. De plus il a été montré que si les patients avaient des anomalies digestives, celles-ci étaient corrélées avec la réponse au traitement.

Les plus grandes études ayant évalué les IPP dans la prise en charge de la dyspepsie fonctionnelle sont les études CADET-HN, OPERA, BOND, PILOT, ENCORE et lansoprazole [179 , 180 , 181 , 182 , 183, 184].

Dans les études multicentriques BOND et OPERA, 1262 patients ayant une dyspepsie ont été randomisés pour être traités en double aveugle soit par de l'oméprazole 20 ou 10 mg/j soit par un placebo pendant 4 semaines [180 , 182]. Une résolution complète des symptômes a été obtenue chez 38% des patients prenant de l'oméprazole 20 mg/j, 36% chez ceux prenant de l'oméprazole 10 mg/j et 28% des patients sous placebo ( $p = 0,002$  et 0,02, respectivement).

L'étude scandinave PILOT était une étude randomisée en double aveugle, où 197 patients ont reçu soit de l'oméprazole 20 mgx2/j ( $n=100$ ) soit un placebo ( $n=97$ ) [183]. Les patients étaient exclus s'ils avaient une lésion gastro-intestinale connue, une symptomatologie prédominante évocatrice de RGO ou un syndrome de l'intestin irritable, comme l'étaient les patients qui avaient des brûlures épigastriques ou des régurgitations comme unique symptôme. La résolution complète des symptômes

lors du dernier jour de traitement a été obtenue dans 29% des cas sous oméprazole et 17,7% des cas sous placebo [IC 95 : -0.4, -23%] ( $p=0.057$ ).

L'étude ENCORE a évalué les conséquences de la suppression des symptômes chez les patients souffrant de dyspepsie une fois que le traitement était interrompu [181]. Dans cette étude, 567 patients de l'étude OPERA ont été suivis pendant trois mois supplémentaires pendant lesquels le traitement était laissé à la discrétion de l'investigateur. Les patients ayant répondu ont effectué moins de visite chez leur médecin que ceux qui n'avaient pas répondu (1,5 versus 2,0 consultations en moyenne) et ont pris un traitement pendant moins de jours (9 versus 23 jours en moyenne) sur la période de trois mois ( $p < 0,001$  pour les deux items). A l'inclusion dans l'étude ENCORE, la qualité de vie des patients répondeurs de l'étude OPERA était supérieure ( $p < 0,001$ ) à celle des non-répondeurs et cette amélioration a persisté pendant les 3 mois de l'étude ENCORE.

Deux grandes études ont été publiées avec le lansoprazole [179, 184]. Dans l'étude de Jones [179], 213 patients ayant des symptômes de dyspepsie pseudo-RGO ou pseudo-ulcéreuse ont été randomisées pour recevoir du lansoprazole 30 mg/j, et 219 de la ranitidine 150 mgx2/j, pendant 4 semaines. Après 2 semaines de traitement, 55% des patients du groupe lansoprazole et 33% du groupe ranitidine n'ont plus eu de symptômes ( $p = 0,001$ ). A 4 semaines ces valeurs étaient respectivement de 69% et 44% ( $p = 0,001$ ). Dans le groupe lansoprazole à la 4ème semaine, 80% des patients n'avaient plus de brûlures épigastriques dans la journée et 81% plus de douleurs épigastriques comparé à 55% ( $p = 0,001$ ) et 65% ( $p = 0,01$ ) dans le groupe ranitidine.

Peura [184] a comparé l'efficacité du lansoprazole à celle du placebo, lors d'un essai randomisé en double aveugle, dans le soulagement de l'inconfort abdominal chez 921 patients souffrant de dyspepsie avec un inconfort abdominal modéré pendant au moins 30% des jours de la période de screening. Par opposition avec l'étude de Jones [179], aucun des patients de cette étude n'avait un symptôme prédominant suggérant l'existence d'un RGO ou une gastroscopie retrouvant une œsophagite érosive ou ulcérée, une érosion ou un ulcère gastrique ou duodénal. Les patients ont reçu du lansoprazole 15 mg/j ( $n = 305$ ), du lansoprazole 30 mg/j ( $n = 308$ ), ou un placebo ( $n = 308$ ) pendant 8 semaines. A la fin de la 8<sup>ème</sup> semaine, une plus grande réduction moyenne de la proportion de jours avec un inconfort abdominal a été rapportée dans les groupes lansoprazole 15 mg (35%) ou 30 mg (34%) par rapport au groupe placebo (19%) ( $p < 0,001$ ). De la même façon, plus de patients ont décrit un soulagement complet de leurs symptômes dans les groupes lansoprazole 15 mg (44%) ou 30 mg (44%) par rapport au groupe placebo (29%), ( $p < 0,001$ ).

Une grande étude randomisée a évalué le lansoprazole 30 ou 15 mg en le comparant au placebo chez 453 patients chinois [185]. Lors de cet essai, la proportion de patients ayant eu un soulagement symptomatique après 4 semaines de traitement a été respectivement de 23%, 23% et 30%. L'analyse en sous-groupe en fonction du symptôme prédominant n'a pas permis d'identifier les patients à même de bénéficier du traitement par IPP.

L'ésoméprazole a été évalué dans la dyspepsie lors d'un essai randomisé contre placebo chez des patients ayant des symptômes de dyspepsie au moins modérés, définis comme un score symptomatique global (SSG)  $>$  ou  $=$  4 sur une échelle à 7 points. Les patients étaient exclus s'ils avaient des symptômes de brûlure épigastrique ou de régurgitation prédominants.

Après une endoscopie initiale qui devait être normale, les patients ont été randomisés pour recevoir soit de l'ésoméprazole 40 mg/j, soit un placebo pendant 8 semaines.

Sur les 502 patients enrôlés dans l'étude, seuls 224 ont été randomisés, principalement du fait de la découverte de lésions d'œsophagite. Par rapport au groupe placebo, il a été observé dans le groupe ésoméprazole, une plus grande proportion de patients ayant un soulagement symptomatique à 4 semaines mais pas à 8 semaines : à 4 semaines ésoméprazole 50,5% vs. placebo 32,2%,  $p = 0,009$ ; 8 semaines ésoméprazole 55,1% versus placebo 46,1% ( $p = 0,16$ ). Les résultats étaient de même nature selon qu'on s'intéressait à la disparition des symptômes (SSG = 1) ou à leur amélioration (diminution du SSG  $>$  ou  $=$ 2).

Cette étude illustre le bénéfice incertain de l'utilisation des IPP dans la dyspepsie où le principal gain semble être une réponse symptomatique plus rapide, mais pas plus marquée, par rapport au placebo [186].

Des méta-analyses, dont celle de Moayyedi [187], ont conclu qu'il existait très certainement un effet bénéfique des antisécrétoires dans la prise en charge de la dyspepsie. En effet, dans cette méta-analyse les anti- $H_2$  (12 études évaluant 2 183 patients) et les IPP (10 études évaluant 3 347 patients)

étaient tous les deux associés à une réduction du risque relatif (RR) d'avoir des symptômes, respectivement de 23% (IC95% : 8-35] et 13% [IC95% : 4-20]. Malgré tout Moayyedi a conclu que l'effet était faible, nécessitant certainement une prise médicamenteuse prolongée, justifiant des études de tolérance et d'efficacité incluant la dimension économique.

De plus ces méta-analyses ont été critiquées. En effet bien que la plupart d'entre elles semblent mettre en évidence un avantage de 20 à 30% par rapport au placebo, la validité de ces résultats peut être altérée par de nombreux biais de publication ainsi que par des imperfections dans les études incluses. Un des écueils est qu'il y a souvent un mélange de patients, dont certains souffrent d'un RGO sans œsophagite érosive qui répond bien au traitement par IPP. Ceci semble être confirmé par la méta-analyse de Wang [188] qui a retrouvé un effet modeste des IPP dans la dyspepsie fonctionnelle [RRR = 10,3%; IC95% : 2,7-17,3] avec un nombre de patients à traiter de 14,6 (8,7-57,1). Dans cette méta-analyse, l'effet bénéfique n'était retrouvé que chez les patients ayant une dyspepsie fonctionnelle pseudo-ulcéreuse [RR = 12,8%; IC95% : 7,2%-18,1%] ou pseudo RGO [RR = 19,7%; IC95% : 1,8%-34,3%].

## **7. ULCÉRATIONS ET HÉMORRAGIES DIGESTIVES DANS LES SITUATIONS DE STRESS**

### **7.1. INTRODUCTION**

La prévalence des ulcérations gastroduodénales est difficile à préciser mais semble avoir diminué lors des deux dernières décennies. Dans les situations de stress, ces lésions s'observent avec une fréquence plus importante dans certaines situations de réanimation médicale ou chirurgicale et affectent, d'après les données issues d'essais randomisés contre placebo, de 1 à 30% des malades hospitalisés en unités de soins intensifs [6 , 189 , 190]. Dans certains cas, ces lésions se compliquent d'hémorragies digestives macroscopiques ou de perforations qui peuvent être responsables du décès des malades.

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés : intubation de plus de 48 heures, coagulopathie, choc cardiogénique, hypovolémique ou septique, coma neurologique, sepsis abdominal, insuffisance rénale aiguë, antécédent certain d'ulcère gastroduodénal, usage des corticoïdes ou d'AINS [191].

Les deux facteurs de risque de complication les plus importants sont une insuffisance respiratoire nécessitant une intubation de plus de 48 heures et la présence de troubles de l'hémostase, avec des odds ratio respectivement de 15,6 et 4,3 [192]. L'addition de plusieurs de ces facteurs accroît fortement le risque.

La diminution de l'incidence de ces lésions s'explique par l'amélioration de la prise en charge globale de ces patients : correction rapide des désordres métaboliques, sédation, recours précoce à une alimentation entérale. Il n'est pas établi que les mesures prophylactiques médicamenteuses et en particulier l'utilisation d'antiulcéreux soit à l'origine de cette réduction de la fréquence de ces complications.

## 7.2. BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU TRAITEMENT

La physiopathologie des lésions digestives aiguës gastroduodénales et de leurs complications dans les situations de stress est multifactorielle. L'un des facteurs incriminés est l'agression chlorhydropeptique d'une muqueuse fragilisée. L'hypoperfusion splanchnique est un autre facteur incriminé dans la genèse de cette pathologie [193]. En effet il est connu que chez de nombreux patients hospitalisés en unité de soins intensifs, la sécrétion acide est normale. La neutralisation des ions H<sup>+</sup> intraluminaux par les antiacides, l'inhibition de la sécrétion acide par les antisécrotoires et la protection de la muqueuse à un stade précoce des lésions par le sucralfate, sont les trois principales voies thérapeutiques qui ont été évaluées pour réduire la fréquence des lésions gastroduodénales de stress.

## 7.3. TRAITEMENTS DISPONIBLES

Aucun essai n'a permis de conclure de manière définitive à l'efficacité des antiulcéreux pour réduire la fréquence des hémorragies macroscopiques et la mortalité.

Une méta-analyse impliquant les deux groupes et prenant en compte les résultats d'essais publiés a été réalisée [194]. Les essais inclus dans cette nouvelle méta-analyse avaient pour principaux critères de jugement : la survenue d'hémorragies gastro-intestinales significatives, de pneumopathies ou la mortalité. Les résultats de l'analyse ont mis en évidence une prévention des hémorragies gastro-intestinales statistiquement significative avec les anti-H<sub>2</sub> par rapport au placebo (OR : 0,44 ; [IC 95 % : 0,22-0,88]). Cette méta-analyse n'a cependant pas permis de mettre en évidence de différence statistiquement significative en termes de prévention des hémorragies gastro-intestinales entre le sucralfate, les antiacides et les anti-H<sub>2</sub>.

**Tableau 6** : Odds ratio entre les différents traitements préventifs des hémorragies gastroduodénales, des pneumonies et de la mortalité selon la méta-analyse de Cook (63 essais et 7218 patients) [194].

Comparaison	Nombre d'essais	Odds ratio (Intervalle de confiance à 95 %)
<b>Antiacides versus placebo / contrôle</b>		
Hémorragies cliniquement importantes*	3	0,35 (0,09-1,41)
Mortalité	4	1,42 (0,82-2,47)
<b>Anti-H<sub>2</sub> versus placebo / contrôle</b>		
Hémorragies cliniquement importantes*	10	0,44 (0,22-0,88)
Pneumonie	8	1,25 (0,78-2,00)
Mortalité	15	1,15 (0,86-1,53)
<b>Anti-H<sub>2</sub> versus antiacides</b>		
Hémorragies cliniquement importantes*	10	0,86 (0,46-1,59)
Pneumonie	3	1,01 (0,65-1,57)
Mortalité	14	0,89 (0,66-1,21)
<b>Sucralfate versus placebo / contrôle</b>		
Hémorragies cliniquement importantes*	1	1,26 (0,12-12,87)
Pneumonie	2	2,11 (0,82-5,44)
Mortalité	4	1,06 (0,67-1,67)
<b>Sucralfate versus antiacides</b>		
Hémorragies cliniquement importantes*	5	1,49 (0,42-5,27)
Pneumonie	6	0,80 (0,56-1,15)
Mortalité	11	0,73 (0,54-0,97)
<b>Sucralfate versus anti-H<sub>2</sub></b>		

Hémorragies cliniquement importantes*	4	1,28 (0,27-6,11)
Pneumonie	11	0,78 (0,60-1,01)
Mortalité	11	0,83 (0,62-1,09)

\* *Hémorragies cliniquement importantes : saignement important (hématémèse, liquide d'aspiration gastrique sanguinolent, méléna accompagné d'une chute de la pression artérielle de 20 mmHg ou chute de la pression artérielle de 10 mmHg associée à une augmentation de la fréquence cardiaque de 20 battements par minute ou de la nécessité de transfusions).*

Une méta-analyse plus récente réalisée sur des essais cliniques ayant comparé la ranitidine ou le sucralfate au placebo n'a pas retrouvé de bénéfice pour l'un ou l'autre de ces traitements [195].

Afin de préciser les avantages respectifs du sucralfate et de la ranitidine, un essai prospectif a testé leur efficacité sur la prévention de la survenue des pneumonies, des hémorragies cliniquement significatives et la mortalité. L'essai randomisé en double aveugle a comparé le sucralfate (1 g toutes les 6 heures) par voie nasogastrique à la ranitidine (50 mg toutes les 8 heures) par voie intraveineuse chez 1 200 patients en réanimation, requérant une ventilation assistée. Le taux de saignements gastroduodénaux cliniquement significatifs a été moins élevé sous ranitidine que sous sucralfate (RR 0,44 ; [IC 95 % : 0,21 - 0,92]). Aucune différence significative n'a été constatée en ce qui concerne le risque de survenue de pneumopathie (RR sous ranitidine : 1,18 [IC à 95 % = 0,92 - 1,51]) et le taux de mortalité (RR sous ranitidine 1,03 [IC à 95 % : 0,84 - 1,26]) [196]. Il n'y a pas eu de différence en ce qui concerne la durée d'hospitalisation ou la mortalité. Il n'y a pas eu d'évaluation des volumes de sang transfusés.

Un travail réalisé par Levy [197] a comparé, de façon randomisée, chez 67 patients en unité de soins intensifs et considérés à haut risque de saignement digestif, la ranitidine en administration continue ou intermittente et l'oméprazole, 40 mg/j par voie orale ou par sonde nasogastrique. Un saignement cliniquement important est survenu dans 6% des cas dans le groupe oméprazole et dans 31% dans le groupe ranitidine ( $p = 0,013$ ). Ces taux semblent très supérieurs à ce qui est rapporté actuellement. Dans ce travail il n'y avait pas de différence entre les groupes en termes de pneumopathie nosocomiale.

Une étude récente a comparé l'utilisation d'une suspension orale d'oméprazole (178 patients ; 40 mg x2 à J1 et 40 mg/j les jours suivants) à la cimétidine intraveineuse (181 patients ; 300 mg en bolus puis 50 mg/heure par la suite) pour une durée totale pouvant aller jusqu'à 14 jours [198]. Le traitement était ajusté en fonction du pH gastrique mesuré sur le liquide de tubage. Le taux de saignement a été de 4,5% dans le groupe oméprazole et 6,8% dans le groupe cimétidine. Dans cette étude la présence d'un groupe placebo fait cruellement défaut, mais elle a malgré tout conduit la FDA à autoriser l'oméprazole en suspension dans cette indication.

Une étude publiée un an plus tôt avait comparé 3 stratégies thérapeutiques : oméprazole 40 mg IV une fois par jour ( $n=72$ ), famotidine 40 mg deux fois par jour ( $n=71$ ), sucralfate 1 g toutes les 6 heures ( $n=69$ ) et le placebo ( $n=75$ ). Sur les 287 patients évaluable, un saignement significatif en rapport avec un ulcère de stress a été observé chez : 1%, 3%, 4%, et 1%, respectivement ( $p > 0,28$ ). Une pneumopathie nosocomiale est survenue chez : 11%, 10%, 9% et 7% des patients, respectivement ( $p > 0,34$ ) [6].

Le traitement préventif des complications gastroduodénales ne s'adresse qu'aux patients ayant plusieurs facteurs de risque, dont le principal est une ventilation assistée prolongée plus de 48 heures.

Aucun médicament n'a d'AMM dans l'indication "traitement préventif des lésions gastroduodénales dans l'ulcère de stress". Toutefois, le travail de Cook portant sur un nombre important de malades, conforte la pratique professionnelle couramment utilisée dans les services de réanimation et conduit à recommander chez les malades ayant plusieurs facteurs de risque un traitement par antisécrotoires. Il n'y a pas de données pour préciser si l'antisécrotoire doit être un IPP ou un anti-H<sub>2</sub>.

En dehors de la présence de facteurs de risque, il n'y a pas de justification à prescrire un antisécrotoire dans les situations de stress.



## 8. HÉMORRAGIES DIGESTIVES HAUTES D'ORIGINE ULCÉREUSE

Les antisécétoires ont été proposés pour le traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse et surtout pour la prévention des récives précoces après une hémostase spontanée ou provoquée par un traitement local endoscopique.

Les arguments physiopathologiques théoriques de ce traitement sont :

- inhiber l'activation protéolytique du suc gastrique (cet objectif ne peut être atteint qu'en maintenant le pH intra-gastrique au-dessus de 5) ;
- favoriser l'hémostase en protégeant les activités plaquettaires, qui sont altérées à pH acide.

Ces bases physiopathologiques théoriques ont été à l'origine d'essais avec des antisécétoires à posologies souvent élevées.

Plusieurs essais ont été réalisés avec les anti-H<sub>2</sub>.

Une large étude randomisée comparant la famotidine au placebo a inclus 1 005 patients ayant des signes endoscopiques de gravité. Aucun bénéfice du traitement par les anti-H<sub>2</sub> n'a été démontré [199]. Une méta-analyse ayant porté sur 27 études publiées avec les anti-H<sub>2</sub> a suggéré, il y a plus de 20 ans, que les anti-H<sub>2</sub> diminuaient de façon marginale la mortalité et le recours à la chirurgie, en particulier chez les patients ayant un ulcère gastrique [200]. Cette notion a été confirmée par une méta-analyse publiée plus récemment [201].

Deux études contrôlées comparant oméprazole à fortes doses au placebo [202 , 203] sont en faveur d'une efficacité de l'oméprazole administré par voie parentérale (80 mg en bolus initial puis 8 mg/h durant 72 heures suivi d'un traitement par oméprazole 20 mg/j par voie orale) par rapport au placebo. Dans ces études le traitement a permis de réduire le nombre de gestes chirurgicaux d'hémostase, la durée et l'intensité des saignements ainsi que le nombre de transfusions sanguines. Cependant, la mortalité sous oméprazole a été soit comparable [203], soit supérieure [202] à celle du groupe placebo.

D'autre part, une étude publiée en 1997 [204] a montré que l'oméprazole utilisé par voie intraveineuse à forte dose chez des patients à haut risque n'ayant pas bénéficié de traitement endoscopique, diminuait de façon significative le resaignement et le recours à la chirurgie et, de façon non significative, la mortalité (OR 3,1 ; [IC à 95% : 0,4-3,7]).

Deux études publiées il y a quelques années [205 , 206] ont supporté l'intérêt des inhibiteurs de la pompe à protons utilisés en complément du traitement endoscopique par voie orale à forte dose (oméprazole 80 mg/j) dans cette indication.

Il n'existe pas actuellement d'étude clinique comparant les deux modalités d'administration.

Une méta-analyse récente [207] incluant 684 patients issus de 4 études cliniques [202 , 208 , 209 , 210] a suggéré que les IPP utilisés après traitement endoscopique, par voie intraveineuse à forte dose pourraient réduire non seulement le resaignement et le recours à la chirurgie mais également la mortalité (2.7% ; [IC à 95% : 9.2 à 3.8]) chez des patients à haut risque (Forrest Ia à Ib, c'est-à-dire saignement actif, en jet ou en nappe, présence d'un caillot adhérent ou d'un vaisseau visible non hémorragique). Cet effet protecteur devient significatif pour la mortalité lorsque l'étude de Hasselgren [202] est retirée du modèle pour une analyse de sensibilité. En effet, dans cette étude, le taux de mortalité dans le groupe placebo est inhabituellement faible (0.6%).

Ces données sont confirmées par la réactualisation d'une méta-analyse, ayant inclus 24 études avec 4 373 patients, qui montre que chez les patients les plus sévères, c'est-à-dire ceux ayant un saignement actif ou un vaisseau visible, le traitement par IPP réduit la mortalité (OR 0.53 ; [IC à 95% : 0.31-0.91]), ainsi que la récive hémorragique et la chirurgie [211].

Une méta-analyse publiée en 2005 [212] (26 études contrôlées incluant 4 670 patients, 2 317 dans le groupe IPP et 2 353 dans le bras contrôle) apporte des conclusions différentes : celle-ci suggère que si la mortalité spécifique en rapport avec l'hémorragie digestive est diminuée par le traitement par IPP, la mortalité globale pourrait être augmentée, suggérant la possibilité d'un risque lié à l'utilisation des IPP par voie intraveineuse.

Ces différentes publications suggèrent que l'utilisation des IPP doit être recommandée à forte dose (oméprazole ou pantoprazole 80 mg bolus suivi de 8 mg/h pendant 48h à 72h) par voie intraveineuse chez les patients les plus sévères (Forrest Ia à IIb). Ce traitement pourra être maintenu pour une durée de 48 à 72h.

Des données de la littérature portant sur des études réalisées chez des patients asiatiques, suggèrent que les IPP utilisés à forte dose par voie orale pourraient avoir un intérêt dans cette pathologie [204 , 206]. Néanmoins, il n'existe pas de comparaison en face à face des IPP par voie orale et intraveineuse.

Il n'existe pas actuellement de données suffisantes pour recommander l'utilisation d'IPP à forte dose avant l'endoscopie.

En effet, une étude de la Mayo Clinic ayant comparé 57 patients ayant reçu un IPP avant l'endoscopie (et également après) à 109 ne l'ayant reçu qu'après a montré que l'utilisation d'IPP avant l'endoscopie diminuait la proportion de patients ayant un saignement actif au moment de l'endoscopie (33% versus 54%) mais n'affectait pas les taux de récurrence hémorragique, de chirurgie, de mortalité ou d'admission en unité de soins intensifs [213].

Une étude plus récente et de plus grande ampleur confirme ces résultats négatifs en montrant que la perfusion d'oméprazole avant l'endoscopie diminue la proportion de patients ayant un saignement actif au moment de l'endoscopie, ainsi que la durée moyenne d'hospitalisation, mais pas le risque de récurrence hémorragique, de recours à la chirurgie ou celui de décéder dans les trente jours [214].

Cependant la pratique ne colle pas toujours aux données de la littérature puisqu'une étude canadienne publiée en 2004 a montré que la majorité (57%) des patients ayant une hémorragie digestive haute d'origine ulcéreuse avaient reçu un IPP par voie intraveineuse avant l'endoscopie. De plus, la majorité des patients n'ayant pas de lésion digestive à haut risque (56,9%) était maintenue sous IPP IV après l'endoscopie [215], alors qu'il serait préférable d'utiliser la voie orale.

En dehors des ulcères avec signes endoscopiques de gravité, le traitement par antiulcéreux sera entrepris à la posologie habituelle et débuté dès le résultat de l'endoscopie, si celle-ci a mis en évidence une origine ulcéreuse de l'hémorragie.

Comme dans l'ulcère non compliqué d'hémorragie digestive haute, une infection par *Helicobacter pylori* doit être recherchée et éradiquée car l'éradication diminue fortement le risque de récurrence hémorragique à distance de l'accident aigu [216].

L'utilisation d'IPP à la phase aiguë de l'hémorragie digestive haute d'origine ulcéreuse avec signes endoscopiques de gravité se fera préférentiellement par voie IV sous forme d'un bolus suivi d'une perfusion à débit continu. Le nombre de patients à traiter pour éviter une récurrence hémorragique est d'environ 6 patients.

En dehors de cette situation, le traitement sera administré par voie orale à pleine dose.

L'utilisation d'IPP par voie IV avant l'endoscopie semble diminuer le nombre de saignements actifs au moment de l'endoscopie ainsi que la durée moyenne d'hospitalisation mais ne modifie pas pas le risque de récurrence hémorragique, de recours à la chirurgie ou la mortalité.

## **9. INFECTION A *HELICOBACTER PYLORI***

Les antisécrotoires n'ont pas d'action antibactérienne sur *Helicobacter pylori* aux doses thérapeutiques. Ils sont utilisés pour diminuer l'acidité afin de permettre l'action des antibiotiques [217, 218]. Une inhibition importante de la sécrétion acide doit être réalisée et pour ce faire, les IPP à dose élevée sont utilisés.

Les conférences de consensus tenues de par le monde et notamment celle organisée en France en 1995 et révisée en 1999, ont recommandé comme traitement de première intention, l'association d'un IPP à double dose avec la clarithromycine (2 x 500 mg) et l'amoxicilline (2 x 1g) ou un imidazolé, métronidazole ou tinidazole, (2 x 500 mg) durant 7 jours, les antisécrotoires et les antibiotiques étant administrés en deux prises à 12h d'intervalle [219].

La conférence de Maastricht [220] a considéré que la durée de traitement restait une option valide pour la trithérapie avec l'avantage de minimiser les effets secondaires.

L'étude HYPER [221], publiée en 2007, a comparé chez plus de 900 patients, un traitement par oméprazole/amoxicilline/clarithromycine pendant 7 ou 14 jours. L'analyse en ITT ou per protocole (PP) n'a pas mis en évidence de supériorité d'un traitement de 14 jours en termes d'éradication : ITT : 79,7% vs. 81,7% (p = 0,53) ; PP : 83,6% vs. 84,9% (p = 0,71) ; pour 7 jours vs 14 jours.

La place de la ranitidine est limitée aux exceptionnelles contre-indications des IPP, avec une durée de traitement de 14 jours. Il est à noter qu'il n'existe pas d'intolérance connue à l'ensemble des IPP.

Un traitement antisécrotoire préalable au traitement d'éradication ne réduit pas son efficacité [222].

L'efficacité du traitement d'éradication est influencée :

- par sa bonne observance

La prise régulière des médicaments, avec respect des posologies, des durées et des horaires de prises (deux prises quotidiennes) est indispensable à l'obtention d'un taux maximal d'éradication. Les effets indésirables et la difficulté à prendre un grand nombre de comprimés (6 à 12 par jour) sont des facteurs limitant. Des effets indésirables surviennent dans 5 à 20% des cas. Les malades doivent être avertis de leur nature : troubles intestinaux à type de douleurs abdominales, diarrhée, goût métallique dans la bouche (clarithromycine), allergie à l'amoxicilline (une allergie connue est une contre-indication). Des céphalées et des symptômes divers mais bénins à type d'anorexie, nausées, asthénie, ont été rapportés dans un faible pourcentage de cas. Une mauvaise observance est un facteur d'échec de l'éradication [223].

- par la sensibilité de *H. pylori* à la clarithromycine.

Une revue de 20 essais cliniques, réalisés avec la combinaison IPP – amoxicilline – clarithromycine entre 1999 et 2003 dans lesquels la résistance à la clarithromycine a été testée, a montré un taux de succès de 88% si la souche était sensible à la clarithromycine et 18% si la souche était résistante [224].

Pour les essais réalisés avec la combinaison IPP – métronidazole – clarithromycine et en cas de souche sensible au métronidazole, le taux de succès était de 97% si la souche était sensible à la clarithromycine et de 73% si la souche était résistante [224].

Le taux de résistance de *H. pylori* à la clarithromycine en France est en augmentation constante. Lors d'une étude nationale, il était de 14% pour la période 1996-97 et de 18% pour la période 1999-2001 (*Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*). Des études ponctuelles réalisées depuis, ont montré une augmentation de cette résistance. Le dernier consensus européen propose de tester cet antibiotique ou de ne pas l'utiliser si le taux de résistance atteint 15 à 20%, dans la mesure où l'objectif est d'avoir un taux d'éradication supérieur à 80% [220].

Ces résultats expliquent que les taux d'éradication observés sont de l'ordre de 70% et sont en faveur de la recherche de cette résistance avant de prescrire cet antibiotique. Cette recherche peut être réalisée soit par un antibiogramme classique, soit par un test moléculaire. Il est en effet possible de détecter *H. pylori* et de prédire sa sensibilité aux macrolides, soit par une PCR suivie d'une restriction

du fragment amplifié (PCR-RFLP) [225], soit par une PCR en temps-réel suivie d'une analyse de la courbe de fusion des produits d'amplification [226].

La résistance aux imidazolés a un impact moindre sur le succès du traitement, avec une baisse du succès thérapeutique de 25% [224, 227]. De plus les tests utilisables manquent de reproductibilité et pour cette raison, cette recherche n'est pas recommandée en routine [220].

L'efficacité du traitement d'éradication doit être contrôlée. Le test de choix est un test non invasif : le test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13, qui a l'AMM pour cette indication en France depuis 2002 [228]. En cas de nécessité de réaliser une endoscopie, par exemple pour la surveillance d'un ulcère gastrique, la recherche de l'infection à *H. pylori* sera réalisée par un test direct sur biopsies antrales et fundiques. Avant le contrôle, le traitement doit être arrêté depuis 1 à 2 semaines pour les IPP et un mois pour tout traitement antibiotique.

La sérologie ne doit pas être utilisée pour le suivi post-éradication, car le taux d'anticorps reste élevé durant plusieurs mois.

En cas d'échec du traitement d'éradication, un traitement de deuxième intention associant IPP à double dose, amoxicilline (2 x 1g) et imidazolé (2 x 500 mg) sera prescrit durant 14 jours [229].

Le traitement d'éradication recommandé dans certains pays et qui inclut IPP, sels de bismuth, tétracycline et imidazolé (quadruple thérapie) ne peut être prescrit en France qu'avec des sels de bismuth sous forme de préparation magistrale, les spécialités commerciales ayant été retirées du marché en raison du risque de survenue d'encéphalopathie.

Une méta-analyse récente a bien montré que les résistances à la clarithromycine ou au métronidazole, mais pas les deux simultanées, pouvaient être surmontées par les quadruples thérapies, notamment si elles comportent de la clarithromycine et du métronidazole [230, 231].

Ces difficultés ont conduit une équipe italienne à tester le traitement séquentiel comportant amoxicilline 1 g x 2/j + IPP double dose pendant 5 jours suivi de clarithromycine 500 mg x 2/j + tinidazole 500 mg x 2/j + IPP double dose pendant les 5 jours suivants. La revue de 15 essais, tous effectués en Italie a montré un taux d'éradication en ITT de 93,5%. Dans les essais comparant traitement séquentiel et trithérapie standard de 7 jours, les taux d'éradication ont été respectivement de 93,7% et 75,9% ( $p < 0,0001$ ), alors qu'ils étaient de 93,4% et 79,6% en comparaison avec une trithérapie de 10 jours [232].

Devant les difficultés à éradiquer *H. pylori* par les traitements classiques, de nouveaux antibiotiques ont été testés en trithérapie, notamment les nouvelles fluoroquinolones et en particulier la lévofloxacine [233].

Une méta-analyse a comparé la trithérapie incluant de la lévofloxacine à une quadrithérapie avec du sous citrate de bismuth. Le taux d'éradication moyen avec les combinaisons comportant de la lévofloxacine était de 80%. Un traitement de 10 jours était plus efficace qu'un traitement de 7 jours : 81% versus 73% ( $p < 0,01$ ). Cette méta-analyse a montré des taux d'éradication supérieurs dans le groupe lévofloxacine par rapport à la quadrithérapie : 81% versus 70% (OR = 1.80 [IC 95% : 0.94-3.46]). De plus, les traitements à base de lévofloxacine étaient significativement mieux tolérés que la quadrithérapie. Ces auteurs suggèrent donc un traitement de 10 jours à base de lévofloxacine (500 mgx2/jour) dans cette indication [234]. Une autre méta-analyse a donné des résultats similaires [235].

Un autre antibiotique, la rifabutine a également été testé en association avec l'amoxicilline [236, 237].

C'est ainsi, par exemple qu'une étude rapporte les résultats de 130 patients ayant été traités en seconde ligne, après avoir échoué avec une trithérapie standard incluant de la clarithromycine, par une association de rifabutine 150 mg/j, amoxicilline 1 g ou 1,5 g x 3/j. et pantoprazole 80 mg x 3/j. pendant 12 jours [238]. Le taux d'éradication a été de 90.8% à la fois en ITT et PP. La résistance au métronidazole et/ou la clarithromycine n'a pas eu d'impact sur le taux d'éradication. Il a été trouvé une tendance à un taux d'éradication plus élevé en cas de prise de 1,5 g x 2/j. d'amoxicilline par rapport à 1g x 2/j. Les effets indésirables étaient modérés.

La rifabutine ne doit cependant pas être utilisée à grande échelle du fait de la possibilité de sélectionner des résistants de *Mycobacterium tuberculosis*.

D'autre part, une étude a montré, bien qu'elle n'ait inclus que de petits effectifs (deux groupes de 20 patients), que l'antibiothérapie de secours avec la rifabutine serait moins efficace que celle contenant de la lévofloxacine taux d'éradication de 45% et 85%, respectivement [239].

**Tableau 7** : Schémas d'éradication de *Helicobacter pylori*

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

Les doses doivent être fractionnées avec deux prises quotidiennes à environ douze heures d'intervalle.

**ANNEXE 1**  
**INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS par voie orale : INDICATIONS et POSOLOGIES CHEZ L'ADULTE**

Dénomination Commune Internationale	Traitement symptomatique du RGO	Oesophagite par RGO	Traitement d'entretien de l'oesophagite par RGO	Eradication de <i>Helicobacter pylori</i>	Ulcère duodénal évolutif	Ulcère gastrique évolutif	Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal	Traitement des lésions gastro-duodénales dues aux AINS	Prévention des lésions GD dues aux AINS chez les sujets à risque	Syndrome de Zollinger-Ellison
<b>Lansoprazole</b> (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 1 g/j	30 mg/j 2 sem + 2 sem	30 mg/j 4 à 8 sem.	15 mg/j	30 mg/j 4 à 8 sem	15 mg/j	Dose initiale : 60 mg/j
<b>Oméprazole</b> (10, 20 mg)	10 - 20 mg/j 4 à 6 sem.	20 mg/j 4 à 8 sem. 40 mg/j en cas d'oesophagite 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 1 g/j et : - soit amoxicilline 2 g/j - soit métrondazole ou tinidazole 1g/j  - puis 20 mg/j pendant 3 semaines en cas d'ulcère duodénal ou 3 à 5 semaines en cas d'ulcère gastrique	20 mg/j 4 sem.	20 mg/j 4 à 6 sem.	10 mg/j 20 mg/j après échec du traitement par anti-H <sub>2</sub>	20 mg/j 4 à 8 sem.	20 mg/j	Dose initiale : 60 mg/j
<b>Esoméprazole</b> (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 1 g/j et amoxicilline 2 g/j				20 mg/j 4 à 8 sem	20 mg/j	Dose initiale : 80 mg/j
<b>Pantoprazole</b> (20-40 mg)	20 mg/j 2 à 4 sem. - puis à la demande après disparition des symptômes	Oesophagite légère : 20 mg/j 2 à 4 sem. - puis à la demande en fonction des besoins après disparition des symptômes  Oesophagite : 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 ou 2 x 40 mg/j associé à 2 g/j d'amoxicilline et métronidazole ou tinidazole 1 g/j	40 mg/j 4 sem.	40 mg/j 4 à 8 sem.			20 mg/j	Dose initiale : 80 mg/j
<b>Rabéprazole</b> (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	20 mg/j 4 à 8 sem.	20 mg/j 6 à 12 sem.				Dose initiale : 60 mg/j

GD : gastro-duodénale

**Inhibiteurs de la pompe à protons par voie injectable**

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

## BIBLIOGRAPHIE

1. [Anti-ulcer agents. Recommendations and medical references. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale]. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20: 991-1008.
2. Sachs G. Physiology of the parietal cell and therapeutic implications. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 68S-73S.
3. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: the clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 Suppl 2: 2-8.
4. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *Jama* 2005; 294: 2989-2995.
5. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *Jama* 2004; 292: 1955-1960.
6. Kantorova I, Svoboda P, Scheer P, Doubek J, Rehorkova D, Bosakova H, Ochmann J. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 757-761.
7. Mallow S, Rebeck JA, Osler T, Ahern J, Healey MA, Rogers FB. Do proton pump inhibitors increase the incidence of nosocomial pneumonia and related infectious complications when compared with histamine-2 receptor antagonists in critically ill trauma patients? *Curr Surg* 2004; 61: 452-458.
8. Bretagne JF, Richard-Molard B, Honnorat C, Caekaert A, Barthelemy P. [Gastroesophageal reflux in the French general population: national survey of 8000 adults]. *Presse Med* 2006; 35: 23-31.
9. Kuster E, Ros E, Toledo-Pimentel V, Pujol A, Bordas JM, Grande L, Pera C. Predictive factors of the long term outcome in gastro-oesophageal reflux disease: six year follow up of 107 patients. *Gut* 1994; 35: 8-14.
10. Sontag SJ, Sonnenberg A, Schnell TG, Leya J, Metz A. The long-term natural history of gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 398-404.
11. Bommelaer G. [Gastroesophageal reflux in the adult. Definition, epidemiology, natural history]. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: S3-9.
12. Collen MJ, Abdulian JD, Chen YK. Gastroesophageal reflux disease in the elderly: more severe disease that requires aggressive therapy. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1053-1057.
13. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54: 710-717.
14. [Gastroesophageal reflux in adults: diagnosis and treatment. Conclusions of Consensus Conference: long text. Organized by the French National Society of Gastroenterology and Belgian Royal Society of Gastroenterology/Flemish Society of Gastroenterology. French Society of Digestive Surgery. French Society of Digestive Endoscopy. French Society of Pharmacology]. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: 56-65.
15. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche JP, Lundell L, Margulies M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996; 111: 85-92.
16. Cadiot G, Bruhat A, Rigaud D, Coste T, Vuagnat A, Benyedder Y, Vallot T, Le Guludec D, Mignon M. Multivariate analysis of pathophysiological factors in reflux oesophagitis. *Gut* 1997; 40: 167-174.
17. Miner PB, Jr. Review article: physiologic and clinical effects of proton pump inhibitors on non-acidic and acidic gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 Suppl 1: 25-32.
18. Bell NJ, Burget D, Howden CW, Wilkinson J, Hunt RH. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 51 Suppl 1: 59-67.
19. Hunt RH. The relationship between the control of pH and healing and symptom relief in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 1: 3-7.
20. Colin-Jones DG. The role and limitations of H<sub>2</sub>-receptor antagonists in the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 1: 9-14.
21. Prichard PJ, Yeomans ND, Mihaly GW, Jones DB, Buckle PJ, Smallwood RA, Louis WJ. Omeprazole: a study of its inhibition of gastric pH and oral pharmacokinetics after morning or evening dosage. *Gastroenterology* 1985; 88: 64-69.
22. Hendel J, Hendel L, Aggestrup S. Morning or evening dosage of omeprazole for gastro-oesophageal reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 693-697.
23. Pehlivanov ND, Olyae M, Sarosiek I, McCallum RW. Comparison of morning and evening administration of rabeprazole for gastro-oesophageal reflux and nocturnal gastric acid

- breakthrough in patients with reflux disease: a double-blind, cross-over study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 883-890.
24. Graham DY, Patterson DJ. Double-blind comparison of liquid antacid and placebo in the treatment of symptomatic reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 559-563.
  25. Grove O, Bekker C, Jeppe-Hansen MG, Karstoft E, Sanchez G, Axelsson CK, Nielsen HO, Andersen B, Rask-Madsen J. Ranitidine and high-dose antacid in reflux oesophagitis. A randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 457-461.
  26. Weberg R, Berstad A, Lange O, Schultz T, Aubert E. Duodenal ulcer healing with four antacid tablets daily. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 1041-1045.
  27. Graham DY, Smith JL, Patterson DJ. Why do apparently healthy people use antacid tablets? *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 257-260.
  28. Ducrotte P. [Treatment of gastroesophageal reflux: life style-dietetic rules and topical agents]. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: S70-77.
  29. Johnsson F, Roth Y, Damgaard Pedersen NE, Joelsson B. Cimetidine improves GERD symptoms in patients selected by a validated GERD questionnaire. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 81-86.
  30. Simon TJ, Berlin RG, Gardner AH, Stauffer LA, Gould AL, Getson AJ. Self-Directed Treatment of Intermittent Heartburn: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of Antacid and Low Doses of an H(2)-Receptor Antagonist (Famotidine). *Am J Ther* 1995; 2: 304-313.
  31. van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD002095.
  32. Richter JE, Kovacs TO, Greski-Rose PA, Huang section sign B, Fisher R. Lansoprazole in the treatment of heartburn in patients without erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 795-804.
  33. Miner J, P., Orr W, Filippone J, Jokubaitis L, Sloan S. Rabeprazole in nonerosive gastroesophageal reflux disease: A randomized placebo-controlled trial. *American Journal of Gastroenterology* 2002; 97: 1332-1339.
  34. Armstrong D, Talley NJ, Lauritsen K, Moum B, Lind T, Tunturi-Hihnala H, Venables T, Green J, Bigard MA, Mossner J, Junghard O. The role of acid suppression in patients with endoscopy-negative reflux disease: the effect of treatment with esomeprazole or omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 413-421.
  35. Monnikes H, Pfaffenberger B, Gatz G, Hein J, Bardhan KD. Novel measurement of rapid treatment success with ReQuest: first and sustained symptom relief as outcome parameters in patients with endoscopy-negative GERD receiving 20 mg pantoprazole or 20 mg esomeprazole. *Digestion* 2005; 71: 152-158.
  36. Venables TL, Newland RD, Patel AC, Hole J, Copeman MB, Turbitt ML. Maintenance treatment for gastro-oesophageal reflux disease. A placebo-controlled evaluation of 10 milligrams omeprazole once daily in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 627-632.
  37. Norman Hansen A, Bergheim R, Fagertun H, Lund H, Moum B. A randomised prospective study comparing the effectiveness of esomeprazole treatment strategies in clinical practice for 6 months in the management of patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 665-671.
  38. Bardhan KD, Muller-Lissner S, Bigard MA, Bianchi Porro G, Ponce J, Hosie J, Scott M, Weir DG, Gillon KR, Peacock RA, Fulton C. Symptomatic gastro-oesophageal reflux disease: double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. The European Study Group. *Bmj* 1999; 318: 502-507.
  39. Lind T, Havelund T, Lundell L, Glise H, Lauritsen K, Pedersen SA, Anker-Hansen O, Stubberod A, Eriksson G, Carlsson R, Junghard O. On demand therapy with omeprazole for the long-term management of patients with heartburn without oesophagitis--a placebo-controlled randomized trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 907-914.
  40. Bigard MA, Genestin E. Treatment of patients with heartburn without endoscopic evaluation: on-demand treatment after effective continuous administration of lansoprazole 15 mg. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 635-643.
  41. Bytzer P, Blum A, De Herdt D, Dubois D. Six-month trial of on-demand rabeprazole 10 mg maintains symptom relief in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 181-188.



42. Bour B, Staub JL, Chousterman M, Labayle D, Nalet B, Nouel O, Pariente A, Tocque E, Bonnot-Marlier S. Long-term treatment of gastro-oesophageal reflux disease patients with frequent symptomatic relapses using rabeprazole: on-demand treatment compared with continuous treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 805-812.
43. Scholten T, Dekkers CP, Schutze K, Korner T, Bohuschke M, Gatz G. On-demand therapy with pantoprazole 20 mg as effective long-term management of reflux disease in patients with mild GERD: the ORION trial. *Digestion* 2005; 72: 76-85.
44. Talley NJ, Lauritsen K, Tunturi-Hihnala H, Lind T, Moum B, Bang C, Schulz T, Omland TM, Delle M, Junghard O. Esomeprazole 20 mg maintains symptom control in endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a controlled trial of 'on-demand' therapy for 6 months. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 347-354.
45. Talley NJ, Venables TL, Green JR, Armstrong D, O'Kane KP, Giaffer M, Bardhan KD, Carlsson RG, Chen S, Hasselgren GS. Esomeprazole 40 mg and 20 mg is efficacious in the long-term management of patients with endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux disease: a placebo-controlled trial of on-demand therapy for 6 months. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 857-863.
46. Zacny J, Zamakhshary M, Sketris I, Veldhuyzen van Zanten S. Systematic review: the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H2-receptor antagonists or proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1299-1312.
47. Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD003244.
48. Donnellan C, Sharma N, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD003245.
49. Caos A, Breiter J, Perdomo C, Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 193-202.
50. Lauritsen K, Deviere J, Bigard MA, Bayerdorffer E, Mozsik G, Murray F, Kristjansdottir S, Savarino V, Vetvik K, De Freitas D, Orive V, Rodrigo L, Fried M, Morris J, Schneider H, Eklund S, Larko A. Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 Suppl 1: 24; discussion 25-27.
51. Goh KL, Benamouzig R, Sander P, Schwan T. Efficacy of pantoprazole 20 mg daily compared with esomeprazole 20 mg daily in the maintenance of healed gastroesophageal reflux disease: a randomized, double-blind comparative trial - the EMANCIPATE study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 205-211.
52. Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, Katelaris P, Schmidt S, Schutze K, Wallner G, Juergens H, Preiksaitis H, Keeling N, Naucler E, Adler J, Eklund S. Esomeprazole 20 mg vs. pantoprazole 20 mg for maintenance therapy of healed erosive oesophagitis: results from the EXPO study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 803-811.
53. Sontag SJ, Robinson M, Roufail W, Hirschowitz BI, Sabesin SM, Wu WC, Behar J, Peterson WL, Kranz KR, Tarnawski A, Dayal Y, Berman R, Simon TJ. Daily omeprazole surpasses intermittent dosing in preventing relapse of oesophagitis: a US multi-centre double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 373-380.
54. Dent J, Yeomans ND, Mackinnon M, Reed W, Narielvala FM, Hetzel DJ, Solcia E, Shearman DJ. Omeprazole v ranitidine for prevention of relapse in reflux oesophagitis. A controlled double blind trial of their efficacy and safety. *Gut* 1994; 35: 590-598.
55. Zerbib F. [Gastroesophageal reflux in the adult: what are the results of medical treatments? (II)]. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: S255-273.
56. Boyer J. [Treatment of complicated forms of gastroesophageal reflux]. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: S194-201.
57. Ye W, Chow WH, Lagergren J, Yin L, Nyren O. Risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in patients with gastroesophageal reflux diseases and after antireflux surgery. *Gastroenterology* 2001; 121: 1286-1293.
58. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-1920; quiz 1943.

59. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, Connor FL, Gaffney JT, Garske LA. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *Bmj* 2006; 332: 11-17.
60. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, Richter JE. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *The American journal of gastroenterology* 1999; 94: 3131-3138.
61. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. Chronic cough and gastro-oesophageal reflux: a double-blind placebo-controlled study with omeprazole. *Eur Respir J* 2000; 16: 633-638.
62. Noordzij JP, Khidr A, Desper E, Meek RB, Reibel JF, Levine PA. Correlation of pH probe-measured laryngopharyngeal reflux with symptoms and signs of reflux laryngitis. *Laryngoscope* 2002; 112: 2192-2195.
63. Havas TE, Priestley J, Lowinger DSG. A management strategy for vocal process granulomas. *Laryngoscope* 1999; 109: 301-306.
64. Eherer AJ, Habermann W, Hammer HF, Kiesler K, Friedrich G, Krejs G, J. Effect of pantoprazole on the course of reflux-associated laryngitis: a placebo-controlled double-blind crossover study. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2003; 38: 462-467.
65. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, Brown KK, Canning BJ, Chang AB, Diczpinigaitis PV, Eccles R, Glomb WB, Goldstein LB, Graham LM, Hargreave FE, Kvale PA, Lewis SZ, McCool FD, McCrory DC, Prakash UB, Pratter MR, Rosen MJ, Schulman E, Shannon JJ, Smith Hammond C, Tarlo SM. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 1S-23S.
66. Perie S, Abitbol P, Masse G, Mayaud C, Vallot T, Van Amerongen AP. [Diagnostic approach and initial management of cough by general practitioners]. *Rev Pneumol Clin* 2006; 62: 320-329.
67. Kiljander TO, Harding SM, Field SK, Stein MR, Nelson HS, Ekelund J, Illueca M, Beckman O, Sostek MB. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1091-1097.
68. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101: 1-78.
69. Hicks DM, Ours TM, Abelson TI, Vaezi MF, Richter JE. The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. *J Voice* 2002; 16: 564-579.
70. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, Spiegel JR, Iannuzzi RA, Crawley JA, Hwang C, Sostek MB, Shaker R. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *Laryngoscope* 2006; 116: 254-260.
71. Wo JM, Koopman J, Harrell SP, Parker K, Winstead W, Lentsch E. Double-blind, placebo-controlled trial with single-dose pantoprazole for laryngopharyngeal reflux. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1972-1978; quiz 2169.
72. Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, Steward DL, Noordzij JP, Wo JM, Suurna M, Havas T, Howden CW, Vaezi MF. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2646-2654.
73. Gatta L, Vaira D, Sorrenti G, Zucchini S, Sama C, Vakil N. Meta-analysis: the efficacy of proton pump inhibitors for laryngeal symptoms attributed to gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 385-392.
74. Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, Talley NJ. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1226-1232.
75. Flook N, Moayyedi P, Dent J, Talley NJ, Persson T, Karlson BW, Ruth M. Esomeprazole for treatment of unexplained chest pain in primary care : a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Gastroenterology* 2007; 132: A-480.
76. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, Raufman J, P., Sampliner R, Schnell T, Sontag S, Reno V, Z., Young R, Williford W. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: Follow-up of a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2001; 285: 2331-2338.

77. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Liedman B, Hatlebakk JG, Julkonen R, Levander K, Carlsson J, Lamm M, Wiklund I. Continued (5-year) followup of a randomized clinical study comparing antireflux surgery and omeprazole in gastroesophageal reflux disease. *J Am Coll Surg* 2001; 192: 172-179; discussion 179-181.
78. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Hatlebakk JG, Wallin L, Malm A, Sutherland I, Walan A. Seven-year follow-up of a randomized clinical trial comparing proton-pump inhibition with surgical therapy for reflux oesophagitis. *Br J Surg* 2007; 94: 198-203.
79. Mahon D, Rhodes M, Decadt B, Hindmarsh A, Lowndes R, Beckingham I, Koo B, Newcombe RG. Randomized clinical trial of laparoscopic Nissen fundoplication compared with proton-pump inhibitors for treatment of chronic gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 2005; 92: 695-699.
80. Mehta S, Bennett J, Mahon D, Rhodes M. Prospective trial of laparoscopic nissen fundoplication versus proton pump inhibitor therapy for gastroesophageal reflux disease: Seven-year follow-up. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1312-1316; discussion 1316-1317.
81. Diav C, O., Arnon J, Shechtman S, Schaefer C, van T, M.R., Clementi M, De S, M., Robert G, E., Valti E, Malm H, Ornoy A. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005; 21: 269-275.
82. Cadiot G. [Management of complicated and non complicated gastric and duodenal ulcer disease]. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: C34-47.
83. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-180.
84. Goh KL, Navaratnam P, Peh SC, Wong NW, Chuah SY, Rahman NA, Lo YL. *Helicobacter pylori* eradication with short-term therapy leads to duodenal ulcer healing without the need for continued acid suppression therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 421-423.
85. Hsu CC, Lu SN, Changchien CS. One-week low-dose triple therapy without anti-acid treatment has sufficient efficacy on *Helicobacter pylori* eradication and ulcer healing. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1731-1734.
86. Marzio L, Cellini L, Angelucci D. Triple therapy for 7 days vs triple therapy for 7 days plus omeprazole for 21 days in treatment of active duodenal ulcer with *Helicobacter pylori* infection A double blind placebo controlled trial. *Digestive and liver disease* 2003; 35: 20-23.
87. Bochenek WJ, Peters S, Fraga PD, Wang W, Mack ME, Osato MS, El-Zimaity HM, Davis KD, Graham DY. Eradication of *Helicobacter pylori* by 7-day triple-therapy regimens combining pantoprazole with clarithromycin, metronidazole, or amoxicillin in patients with peptic ulcer disease: results of two double-blind, randomized studies. *Helicobacter* 2003; 8: 626-642.
88. Gisbert JP, Pajares JM. Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 795-804.
89. Hentschel E, Brandstatter G, Dragosics B, Hirschl AM, Nemeč H, Schütze K, Taufer M, Wurzer H. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993; 328: 308-312.
90. Liu CC, Lee CL, Chan CC, Tu TC, Liao CC, Wu CH, Chen TK. Maintenance treatment is not necessary after *Helicobacter pylori* eradication and healing of bleeding peptic ulcer: a 5-year prospective, randomized, controlled study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2020-2024.
91. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD003840.
92. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez M, E. Meta-analysis: *Helicobacter pylori* eradication therapy vs antisecretory non-eradication therapy for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2004; 19: 617-629.
93. Rodriguez-Sanjuan JC, Fernandez-Santiago R, Garcia RA, Trugeda S, Seco I, la de Torre F, Naranjo A, Gomez-Fleitas M. Perforated peptic ulcer treated by simple closure and *Helicobacter pylori* eradication. *World J Surg* 2005; 29: 849-852.
94. Befrits R, Sjöstedt S, Tour R, Leijonmarck CE, Hedenborg L, Backman M, Pylori. SUSGfH. Long-term effects of eradication of *Helicobacter pylori* on relapse and histology in gastric ulcer patients: a two-year follow-up study. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2004; 39: 1066-1072.
95. McColl KE, el-Nujumi A, Murray LS, el-Omar EM, Dickson A, Kelman AW, Hilditch TE. Assessment of symptomatic response as predictor of *Helicobacter pylori* status following eradication therapy in patients with ulcer. *Gut* 1998; 42: 618-622.
96. Delchier JC. [How to eradicate *Helicobacter pylori*?]. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: C20-33.

97. De Korwin JD. [Advantages and limitations of diagnostic methods for H. pylori infection]. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 380-390.
98. Laine L, Sugg J. Effect of Helicobacter pylori eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2992-2997.
99. Cadiot G. [What role today for Helicobacter pylori in peptic ulcer?]. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 409-414.
100. Arroyo MT, Forne M, de Argila CM, Feu F, Arenas J, de la Vega J, Garrigues V, Mora F, Castro M, Bujanda L, Cosme A, Castiella A, Gisbert JP, Hervas A, Lanas A. The prevalence of peptic ulcer not related to Helicobacter pylori or non-steroidal anti-inflammatory drug use is negligible in southern Europe. *Helicobacter* 2004; 9: 249-254.
101. Mignon M, Ruszniewski P, Pappo M, Alberola B, Georges D. [Intermittent treatment or preventive treatment of recurrence in duodenal ulcer disease? A controlled, double-blind study with 150 mg ranitidine daily for one year]. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14: 732-738.
102. Wormsley KG. Maintenance therapy for peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1991; 5 Suppl 1: 37-47.
103. Yeomans ND. Management of peptic ulcer disease not related to Helicobacter. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 488-494.
104. Bardhan KD, Crowe J, Thompson RP, Trewby PN, Keeling PN, Weir D, Crouch SL. Lansoprazole is superior to ranitidine as maintenance treatment for the prevention of duodenal ulcer relapse. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 827-832.
105. Kurata JH, Koch GG, Nogawa AN. Comparison of ranitidine and cimetidine ulcer maintenance therapy. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 644-650.
106. Palmer RH, Frank WO, Karlstadt R. Maintenance therapy of duodenal ulcer with H2-receptor antagonists--a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4: 283-294.
107. Bytzer P, Teglbjaerg PS, Group. DUS. Helicobacter pylori-negative duodenal ulcers: prevalence, clinical characteristics, and prognosis--results from a randomized trial with 2-year follow-up. *The American journal of gastroenterology* 2001; 96: 1409-1416.
108. Bate CM, Wilkinson SP, Bradby GV, Bateson MC, Hislop WS, Crowe JP, Willoughby CP, Peers EM, Richardson PD. Randomised, double blind comparison of omeprazole and cimetidine in the treatment of symptomatic gastric ulcer. *Gut* 1989; 30: 1323-1328.
109. Walan A, Bader JP, Classen M, Lamers CB, Piper DW, Rutgersson K, Eriksson S. Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *N Engl J Med* 1989; 320: 69-75.
110. Mulder CJ, Schipper DL. Omeprazole and ranitidine in duodenal ulcer healing. Analysis of comparative clinical trials. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1990; 178: 62-66.
111. Bamberg P, Caswell CM, Frame MH, Lam SK, Wong EC. A meta-analysis comparing the efficacy of omeprazole with H2-receptor antagonists for acute treatment of duodenal ulcer in Asian patients. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7: 577-585.
112. Battaglia G, Di Mario F, Vigneri S, Dal Santo P, Pilotto A, Mazzacca G. Peptic ulcer in the elderly--a double-blind, short-term study comparing nizatidine 300 mg with ranitidine 300 mg. GISU (Interdisciplinary Ulcer Study Group). *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 643-648.
113. Judmaier G, Koelz HR. Comparison of pantoprazole and ranitidine in the treatment of acute duodenal ulcer. Pantoprazole-Duodenal Ulcer-Study Group. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 81-86.
114. Eriksson S, Langstrom G, Rikner L, Carlsson R, Naesdal J. Omeprazole and H2-receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux oesophagitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 467-475.
115. Poynard T, Lemaire M, Agostini H. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing lansoprazole with ranitidine or famotidine in the treatment of acute duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 661-665.
116. Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, Rodrigo L, Balanzo J, Bajador E, Almela P, Navarro JM, Carballo F, Castro M, Quintero E. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1685-1693.
117. Laine L, Connors LG, Reicin A, Hawkey CJ, Burgos-Vargas R, Schnitzer TJ, Yu Q, Bombardier C. Serious lower gastrointestinal clinical events with nonselective NSAID or coxib use. *Gastroenterology* 2003; 124: 288-292.

118. Garcia Rodriguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology* 2007; 132: 498-506.
119. Rahme E, Bardou M, Dasgupta K, Toubouti Y, Ghosn J, Barkun AN. Hospitalization for gastrointestinal bleeding associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs among elderly patients using low-dose aspirin: a retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 265-272.
120. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2093-2099.
121. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology* 2001; 120: 594-606.
122. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006; 55: 1731-1738.
123. Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M, Rawlins M, Vessey M, Wainwright P. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *Bmj* 1995; 310: 827-830.
124. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD002296.
125. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, Geis GS. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123: 241-249.
126. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, Haber MM, Collis C, Lukasik NL, Huang B. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002; 162: 169-175.
127. Stupnicki T, Dietrich K, Gonzalez-Carro P, Straszak A, Terjung A, Thomas KB, Luhmann R, Fischer R. Efficacy and tolerability of pantoprazole compared with misoprostol for the prevention of NSAID-related gastrointestinal lesions and symptoms in rheumatic patients. *Digestion* 2003; 68: 198-208.
128. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, Racz I, Howard JM, van Rensburg CJ, Swannell AJ, Hawkey CJ. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group. N Engl J Med* 1998; 338: 719-726.
129. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, Walker DG, Barkun A, Swannell AJ, Yeomans ND. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group. N Engl J Med* 1998; 338: 727-734.
130. Goldstein JL, Johanson JF, Suchower LJ, Brown KA. Healing of gastric ulcers with esomeprazole versus ranitidine in patients who continued to receive NSAID therapy: a randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2650-2657.
131. Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, Vakil N, Chan FK, Tulassay Z, Rainoldi JL, Szczepanski L, Ung KA, Kleczkowski D, Ahlbom H, Naesdal J, Hawkey C. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 701-710.
132. Bianchi P, G., Lazzaroni M, Imbesi V, Montrone F, Santagada T. Efficacy of pantoprazole in the prevention of peptic ulcers, induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: a prospective, placebo- controlled, double-blind, parallel-group study. *Digestive and liver disease* 2000; 32: 201-208.
133. Regula J, Butruk E, Dekkers CP, de Boer SY, Raps D, Simon L, Terjung A, Thomas KB, Luhmann R, Fischer R. Prevention of NSAID-associated gastrointestinal lesions: a comparison study pantoprazole versus omeprazole. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1747-1755.
134. Chan F, K.L., Hung L, C.T., Suen B, Y., Wu J, C.Y., Lee K, C., Leung V, K.S., Hui A, J., To K, F., Leung W, K., Wong V, W.S., Chung SC, Sydney, Sung J, J.Y. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *The New England journal of medicine* 2002; 347: 2104-2110.

135. Chan F, K.L., Hung L, C.T., Suen B, Y., Wong V, W.S., Hui A, J., Wu J, C.Y., Leung W, K., Lee Y, T., To K, F., Chung SC, Sydney, Sung J, J.Y. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 1038-1043.
136. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Wong WM, Chan AO, Wong J, Lam SK. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med* 2005; 118: 1271-1278.
137. Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, Hui AJ, Leung VK, Lee VW, Lai LH, Wong GL, Chow DK, To KF, Leung WK, Chiu PW, Lee YT, Lau JY, Chan HL, Ng EK, Sung JJ. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 1621-1626.
138. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 133-141.
139. Ekstrom P, Carling L, Wetterhus S, Wingren PE, Anker-Hansen O, Lundegardh G, Thorhallsson E, Unge P. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 753-758.
140. Hawkey C, Talley N, J., Yeomans N, D., Jones R, Sung J, J.Y., Långström G, Naesdal J, Scheiman J, M., Group. NSS. Improvements with esomeprazole in patients with upper gastrointestinal symptoms taking non-steroidal antiinflammatory drugs, including selective COX-2 inhibitors. *The American journal of gastroenterology* 2005; 100: 1028-1036.
141. Hawkey CJ, Talley NJ, Scheiman JM, Jones RH, Langstrom G, Naesdal J, Yeomans ND. Maintenance treatment with esomeprazole following initial relief of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal symptoms: the NASA2 and SPACE2 studies. *Arthritis Res Ther* 2007; 9: R17.
142. Hawkey CJ, Jones RH, Yeomans ND, Scheiman JM, Talley NJ, Goldstein JL, Ahlbom H, Naesdal J. Efficacy of esomeprazole for resolution of symptoms of heartburn and acid regurgitation in continuous users of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 813-821.
143. Spiegel BM, Farid M, Dulai GS, Gralnek IM, Kanwal F. Comparing rates of dyspepsia with Coxibs vs NSAID+PPI: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 448 e427-436.
144. Papatheodoridis GV, Sougioultzis S, Archimandritis AJ. Effects of Helicobacter pylori and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Peptic Ulcer Disease: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 130-142.
145. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14-22.
146. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1411-1418.
147. Chan FK, To KF, Wu JC, Yung MY, Leung WK, Kwok T, Hui Y, Chan HL, Chan CS, Hui E, Woo J, Sung JJ. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 9-13.
148. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, Wu JC, Lau JY, Hui Y, Lai MS, Chan HL, Sung JJ. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with Helicobacter pylori infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344: 967-973.
149. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Hui WM, Kwok KF, Wong BCY, Hu HC, Wong WM, Chan OO, Chan CK. Lansoprazole reduces ulcer relapse after eradication of Helicobacter pylori in nonsteroidal anti-inflammatory drug users--a randomized trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2003; 18: 829-836.
150. Taha AS, Angerson WJ, Knill-Jones RP, Blatchford O. Upper gastrointestinal haemorrhage associated with low-dose aspirin and anti-thrombotic drugs - a 6-year analysis and comparison with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 285-289.
151. Czernichow P, Hochain P, Nousbaum JB, Raymond JM, Rudelli A, Dupas JL, Amouretti M, Gouerou H, Capron MH, Herman H, Colin R. Epidemiology and course of acute upper gastrointestinal haemorrhage in four French geographical areas. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 175-181.

152. Hagege H, Latrive J, Nalet B, Rosa I, Bour B, Gower P, Arpurt J, Denis J, Henrion J, Pariente A, Marek L, l'ANGH. elgHDHd. Prognostic of upper gastrointestinal bleeding :results of a french prospective study including more 3000 patients. *Gastroenterology* 2007; 132: A-496.
153. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006; 119: 624-638.
154. Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Med* 2006; 4: 22.
155. Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 235-242.
156. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2373-2383.
157. Goldstein JL, Lowry SC, Lanza FL, Schwartz HI, Dodge WE. The impact of low-dose aspirin on endoscopic gastric and duodenal ulcer rates in users of a non-selective non-steroidal anti-inflammatory drug or a cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1489-1498.
158. Atar S, Cannon CP, Murphy SA, Rosanio S, Uretsky BF, Birnbaum Y. Statins are associated with lower risk of gastrointestinal bleeding in patients with unstable coronary syndromes: analysis of the Orbofiban in Patients with Unstable coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction 16 (OPUS-TIMI 16) trial. *Am Heart J* 2006; 151: 976 e971-976.
159. Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, Thomson AB, Daneshjoo R, Eriksson B, Appelman-Eszczuk S, Langstrom G, Naesdal J, Serrano P, Singh M, Skelly MM, Hawkey CJ. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 795-801.
160. Yeomans ND, Lanas A, Labenz J, al. e. Prevention of low dose aspirin-associated gastroduodenal ulcers and upper gastrointestinal symptoms in patients receiving esomeprazole 20 Mg per day. *Gastroenterology* 2006; 130: A-81.
161. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Bujanda L, Gomollon F, Forne M, Aleman S, Nicolas D, Feu F, Gonzalez-Perez A, Borda A, Castro M, Poveda MJ, Arenas J. Effect of antisecretory drugs and nitrates on the risk of ulcer bleeding associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents, and anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 507-515.
162. Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong BC, Hui WM, Hu WH, Lau GK, Wong WM, Yuen MF, Chan AO, Lai CL, Wong J. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002; 346: 2033-2038.
163. Chan F, K.L., Ching J, Y.L., Hung L, C.T., Wong V, W.S., Leung V, K.S., Kung N, N.S., Hui A, J., Wu J, C.Y., Leung W, K., Lee V, W.Y., Lee K, K.C., Lee Y, T., Lau J, Y, W, To K, F., Chan H, L.Y., Chung SC, Sydney, Sung J, J.Y. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *The New England journal of medicine* 2005; 352: 238-244.
164. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hung WK, Loo CK, Hu WH, Chan AO, Kwok KF, Fung TT, Wong J, Lam SK. Esomeprazole with aspirin versus clopidogrel for prevention of recurrent gastrointestinal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 860-865.
165. Locke GR, 3rd. Prevalence, incidence and natural history of dyspepsia and functional dyspepsia. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998; 12: 435-442.
166. El-Serag HB, Talley NJ. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 643-654.
167. Haycox A, Einarson T, Eggleston A. The health economic impact of upper gastrointestinal symptoms in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999; 231: 38-47.
168. Holtmann G, Stanghellini V, Talley NJ. Nomenclature of dyspepsia, dyspepsia subgroups and functional dyspepsia: clarifying the concepts. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998; 12: 417-433.
169. Karamanolis G, Caenepeel P, Arts J, Tack J. Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2006; 130: 296-303.
170. Tougas G, Chen Y, Hwang P, Liu MM, Eggleston A. Prevalence and impact of upper gastrointestinal symptoms in the Canadian population: findings from the DIGEST study. Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2845-2854.
171. Shaib Y, El-Serag HB. The prevalence and risk factors of functional dyspepsia in a multiethnic population in the United States. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2210-2216.

172. Monkemuller K, Malfertheiner P. Drug treatment of functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2694-2700.
173. Abraham NS, Moayyedi P, Daniels B, Veldhuyzen V, Zanten, S.J.O. Systematic review: The methodological quality of trials affects estimates of treatment efficacy in functional (non-ulcer) dyspepsia. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2004; 19: 631-641.
174. Gerson LB, Triadafilopoulos G. A prospective study of oesophageal 24-h ambulatory pH monitoring in patients with functional dyspepsia. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 87-91.
175. Lee KJ, Demarchi B, Demedts I, Sifrim D, Raeymaekers P, Tack J. A pilot study on duodenal acid exposure and its relationship to symptoms in functional dyspepsia with prominent nausea. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1765-1773.
176. Blum AL, Arnold R, Stolte M, Fischer M, Koelz HR. Short course acid suppressive treatment for patients with functional dyspepsia: results depend on *Helicobacter pylori* status. The Frosch Study Group. *Gut* 2000; 47: 473-480.
177. Veldhuyzen van Zanten SJ, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Thomson A, Smyth S, Escobedo S, Lee J, Sinclair P. A randomized trial comparing omeprazole, ranitidine, cisapride, or placebo in *Helicobacter pylori* negative, primary care patients with dyspepsia: the CADET-HN Study. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1477-1488.
178. Thomson AB, Barkun AN, Armstrong D, Chiba N, White RJ, Daniels S, Escobedo S, Chakraborty B, Sinclair P, Van Zanten SJ. The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment - Prompt Endoscopy (CADET-PE) study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1481-1491.
179. Jones RH, Baxter G. Lansoprazole 30 mg daily versus ranitidine 150 mg b.d. in the treatment of acid-related dyspepsia in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 541-546.
180. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Pare P, Duckworth M, Raisanen P, Pap A, Kordecki H, Schmid V. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1055-1065.
181. Meineche-Schmidt V, Talley NJ, Pap A, Kordecki H, Schmid V, Ohlsson L, Wahlqvist P, Wiklund I, Bolling-Sternevald E. Impact of functional dyspepsia on quality of life and health care consumption after cessation of antisecretory treatment. A multicentre 3-month follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 566-574.
182. Talley NJ, Lauritsen K. The potential role of acid suppression in functional dyspepsia: the BOND, OPERA, PILOT, and ENCORE studies. *Gut* 2002; 50 Suppl 4: iv36-41.
183. Bolling S, E., Lauritsen K, Aalykke C, Havelund T, Knudsen T, Unge P, Ekström P, Jaup B, Norrby A, Stubberöd A, Melén K, Carlsson R, Jerndal P, Junghard O, Glise H. Effect of profound acid suppression in functional dyspepsia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2002; 37: 1395-1402.
184. Peura DA, Kovacs TO, Metz DC, Siepmann N, Pilmer BL, Talley NJ. Lansoprazole in the treatment of functional dyspepsia: two double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 740-748.
185. Wong WM, Wong BC, Hung WK, Yee YK, Yip AW, Szeto ML, Fung FM, Tong TS, Lai KC, Hu WH, Yuen MF, Lam SK. Double blind, randomised, placebo controlled study of four weeks of lansoprazole for the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients. *Gut* 2002; 51: 502-506.
186. van Zanten SV, Armstrong D, Chiba N, Flook N, White RJ, Chakraborty B, Gasco A. Esomeprazole 40 mg once a day in patients with functional dyspepsia: the randomized, placebo-controlled "ENTER" trial. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2096-2106.
187. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD001960.
188. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Xia HH, Wong WM, Liu XG, Karlberg J, Wong BC. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 178-185; quiz 140.
189. Hanisch EW, Encke A, Naujoks F, Windolf J. A randomized, double-blind trial for stress ulcer prophylaxis shows no evidence of increased pneumonia. *American Journal of Surgery* 1998; 176: 453-457.
190. Faisy C, Guerot E, Diehl JL, Iftimovici E, Fagon JY. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress-ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1306-1313.
191. Spirt MJ. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. *Clin Ther* 2004; 26: 197-213.



192. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, Winton TL, Rutledge F, Todd TJ, Roy P, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 377-381.
193. Martindale RG. Contemporary strategies for the prevention of stress-related mucosal bleeding. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: S11-17.
194. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, Tryba M. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *Jama* 1996; 275: 308-314.
195. Messori A, Trippoli S, Vaiani M, Gorini M, Corrado A. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 321: 1103-1106.
196. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, Peters S, Rutledge F, Griffith L, McLellan A, Wood G, Kirby A. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 791-797.
197. Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ, Ranney JE. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1255-1259.
198. Conrad SA, Gabrielli A, Margolis B, Quartin A, Hata JS, Frank WO, Bagin RG, Rock JA, Hepburn B, Laine L. Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 2005; 33: 760-765.
199. Walt RP, Cottrell J, Mann SG, Freemantle NP, Langman MJ. Continuous intravenous famotidine for haemorrhage from peptic ulcer. *Lancet* 1992; 340: 1058-1062.
200. Collins R, Langman M. Treatment with histamine H2 antagonists in acute upper gastrointestinal hemorrhage. Implications of randomized trials. *N Engl J Med* 1985; 313: 660-666.
201. Levine JE, Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Meta-analysis: the efficacy of intravenous H2-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1137-1142.
202. Hasselgren G, Lind T, Lundell L, Aadland E, Efskind P, Falk A, Hyltander A, Soderlund C, Eriksson S, Fernstrom P. Continuous intravenous infusion of omeprazole in elderly patients with peptic ulcer bleeding. Results of a placebo-controlled multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 328-333.
203. Schaffalitzky de Muckadell OB, Havelund T, Harling H, Boesby S, Snel P, Vreeburg EM, Eriksson S, Fernstrom P, Hasselgren G. Effect of omeprazole on the outcome of endoscopically treated bleeding peptic ulcers. Randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 320-327.
204. Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G, Khan BA, Shah AA, Gulzar GM, Sodi JS. A comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1997; 336: 1054-1058.
205. Javid G, Masoodi I, Zargar SA, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, Gulzar GM, Sodhi JS. Omeprazole as adjuvant therapy to endoscopic combination injection sclerotherapy for treating bleeding peptic ulcer. *Am J Med* 2001; 111: 280-284.
206. Kaviani MJ, Hashemi MR, Kazemifar AR, Roozitalab S, Mostaghni AA, Merat S, Alizadeh-Naini M, Yarmohammadi H. Effect of oral omeprazole in reducing re-bleeding in bleeding peptic ulcers: a prospective, double-blind, randomized, clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 211-216.
207. Bardou M, Toubouti Y, Benhabrou-Brun D, Rahme E, Barkun AN. Meta-analysis: proton-pump inhibition in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 677-686.
208. Goletti O, Sidoti F, Lippolis PV, De Negri F, Cavina E. Omeprazole versus ranitidine plus somatostatin in the treatment of severe gastroduodenal bleeding: a prospective, randomized, controlled trial. *Ital J Gastroenterol* 1994; 26: 72-74.
209. Lin HJ, Lo WC, Lee FY, Perng CL, Tseng GY. A prospective randomized comparative trial showing that omeprazole prevents rebleeding in patients with bleeding peptic ulcer after successful endoscopic therapy. *Arch Intern Med* 1998; 158: 54-58.
210. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC, Chan FK, Ng EK, You JH, Lee CW, Chan AC, Chung SC. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000; 343: 310-316.
211. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD002094.

212. Khuroo MS, Farahat KL, Kagevi IE. Treatment with proton pump inhibitors in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 11-25.
213. Andrews CN, Levy A, Fishman M, Hahn M, Atkinson K, Kwan P, Enns R. Intravenous proton pump inhibitors before endoscopy in bleeding peptic ulcer with high-risk stigmata: a multicentre comparative study. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 667-671.
214. Lau JY, Leung WK, Wu JC, Chan FK, Wong VW, Chiu PW, Lee VW, Lee KK, Cheung FK, Siu P, Ng EK, Sung JJ. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2007; 356: 1631-1640.
215. Enns R, Andrews CN, Fishman M, Hahn M, Atkinson K, Kwan P, Levy A. Description of prescribing practices in patients with upper gastrointestinal bleeding receiving intravenous proton pump inhibitors: a multicentre evaluation. *Can J Gastroenterol* 2004; 18: 567-571.
216. Gisbert JP, Khorrami S, Carballo F, Calvet X, Gene E, Dominguez-Munoz JE. H. pylori eradication therapy vs. antisecretory non-eradication therapy (with or without long-term maintenance antisecretory therapy) for the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD004062.
217. Megraud F. Adjuvant therapy for Helicobacter pylori eradication: role of lansoprazole shown in vitro. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20 Suppl 1: S24-27.
218. Lamouliatte H. Adjuvant therapy for Helicobacter pylori eradication: role of lansoprazole in clinical studies. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20 Suppl 1: S28-31.
219. Lee DH, Park HJ, Song SY, Lee SJ, Choi W, Lee YC, Chung JB, Kang JK, Park IS, Lee YH, Kim HK. Evaluation of therapeutic regimens for the treatment of Helicobacter pylori infection. *Yonsei medical journal* 1996; 37: 270-277.
220. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781.
221. Zagari RM, Bianchi-Porro G, Fiocca R, Gasbarrini G, Roda E, Bazzoli F. Comparison of 1 and 2 weeks of omeprazole, amoxicillin and clarithromycin treatment for Helicobacter pylori eradication: the HYPER Study. *Gut* 2007; 56: 475-479.
222. Adamek RJ, Szymanski C, Pfaffenbach B. Pantoprazole suppresses Helicobacter pylori without affecting cure. *Helicobacter* 1999; 4: 266-271.
223. Wermeille J, Cunningham M, Dederding JP, Girard L, Baumann R, Zelger G, Buri P, Metry JM, Sitavanc R, Gallaz L, Merki H, Godin N. Failure of Helicobacter pylori eradication: is poor compliance the main cause? *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: 216-219.
224. Megraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004; 53: 1374-1384.
225. Versalovic J, Shortridge D, Kibler K, Griffy MV, Beyer J, Flamm RK, Tanaka SK, Graham DY, Go MF. Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in Helicobacter pylori. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 477-480.
226. Oleastro M, Menard A, Santos A, Lamouliatte H, Monteiro L, Barthelemy P, Megraud F. Real-time PCR assay for rapid and accurate detection of point mutations conferring resistance to clarithromycin in Helicobacter pylori. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 397-402.
227. Romano M, Marmo R, Cuomo A, De S, Teresa, Mucherino C, Iovene M, Rosaria, Montella F, Tufano M, Antonietta, Del V, Blanco, Camillo, Nardone G. Pretreatment antimicrobial susceptibility testing is cost saving in the eradication of Helicobacter pylori. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2003; 1: 273-278.
228. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: C-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection -- a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1001-1017.
229. Lamouliatte H, Mégraud F, Delchier JC, Bretagne JF, Courillon M, A., De K, J.D., Fauchère JL, Labigne A, Fléjou JF, Barthelemy P. Second-line treatment for failure to eradicate Helicobacter pylori: A randomized trial comparing four treatment strategies. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2003; 18: 791-797.
230. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 343-357.
231. Lin HJ. Pre-endoscopic PPI therapy reduces recurrent adverse outcomes in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 343-344; author reply 344-345.
232. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for Helicobacter pylori eradication: a pooled-data analysis. *Gut* 2007; 56: 1353-1357.

233. Cammarota G, Cianci R, Cannizzaro O, Cuoco L, Pirozzi G, Gasbarrini A, Armuzzi A, Zocco MA, Santarelli L, Arancio F, Gasbarrini G. Efficacy of two one-week rabeprazole/levofloxacin-based triple therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1339-1343.
234. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Bermejo F, Perez-Aisa A, Ducons J, Fernandez-Bermejo M, Bory F, Cosme A, Benito LM, Lopez-Rivas L, Lamas E, Pabon M, Olivares D. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two *H. pylori* treatment failures. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 243-247.
235. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 488-496.
236. Megraud F. Update on Therapeutic Options for *Helicobacter pylori*-related Diseases. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7: 115-120.
237. Qasim A, Sebastian S, Thornton O, Dobson M, McLoughlin R, Buckley M, O'Connor H, O'Morain C. Rifabutin- and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 91-96.
238. Borody TJ, Pang G, Wettstein AR, Clancy R, Herdman K, Surace R, Llorente R, Ng C. Efficacy and safety of rifabutin-containing 'rescue therapy' for resistant *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 481-488.
239. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Moreno-Otero R, Pajares JM. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1469-1474.