

**THESE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
**MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**STAES Olivier**

Le 21 décembre 2012

**Suivi des recommandations pour le traitement  
prophylactique des hémorragies digestives en réanimation  
au CHU de Toulouse en 2012**

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS

**JURY**

Président	<b>Olivier FOURCADE</b>
1 <sup>er</sup> Assesseur	<b>Vincent MINVILLE</b>
2 <sup>ème</sup> Assesseur	<b>Thomas GEERAERTS</b>
3 <sup>ème</sup> Assesseur	<b>Béatrice RIU POULENC</b>
Membre invité	<b>Pierre COUGOT</b>



## Tableau du personnel

### FACULTES DE MEDECINE DE L'UNIVERSITE PAUL SABATIER

#### *Professeurs honoraires*

M. LAZORTHES G.	Doyen Honoraire
M. PUEL P.	Doyen Honoraire
M. GUIRAUD-CHAUMEIL	Doyen Honoraire
M. LAZORTHES Y.	Doyen Honoraire
M. CHAP H.	Doyen Honoraire
M. COMMANAY	Professeur Honoraire
M. CLAUDX	Professeur Honoraire
M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire
Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire
M. GAYRAL	Professeur Honoraire
M. GEDEON	Professeur Honoraire
M. PASQUIE	Professeur Honoraire
M. RIBAUT	Professeur Honoraire
M. SARRASIN	Professeur Honoraire
M. GAY	Professeur Honoraire
M. DOUSTE-BLAZY L.	Professeur Honoraire
M. ARLET J.	Professeur Honoraire
M. RIBET	Professeur Honoraire
M. MONROZIES	Professeur Honoraire
M. MIGUERES	Professeur Honoraire
M. DALOUS	Professeur Honoraire
M. DUPRE	Professeur Honoraire
M. FABRE J.	Professeur Honoraire
M. FEDOU	Professeur Honoraire
M. LARENG	Professeur Honoraire
M. DUCOS	Professeur Honoraire
M. GALINIER	Professeur Honoraire
M. LACOMME	Professeur Honoraire
M. BASTIDE	Professeur Honoraire
M. COTONAT	Professeur Honoraire
M. DAVID	Professeur Honoraire
Mme DIDIER	Professeur Honoraire
M. GAUBERT	Professeur Honoraire
M. GUILHEM	Professeur Honoraire
Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire
M. BES	Professeur Honoraire
M. BERNADET	Professeur Honoraire
M. GARRIGUES	Professeur Honoraire
M. REGNIER	Professeur Honoraire
M. COMBELLES	Professeur Honoraire
M. REGIS	Professeur Honoraire
M. ARBUS	Professeur Honoraire
M. LARROUY	Professeur Honoraire
M. JUSKIEWENSKI	Professeur Honoraire
M. PUJOL	Professeur Honoraire
M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire
M. RUMEAU	Professeur Honoraire
M. PAGES	Professeur Honoraire
M. BESOMBES	Professeur Honoraire
M. GUIRAUD	Professeur Honoraire
M. SUC	Professeur Honoraire
M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire
M. COSTAGLIOLA	Professeur Honoraire
M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire
M. PONTONNIER	Professeur Honoraire
M. CARTON	Professeur Honoraire
Mme PUEL J.	Professeur Honoraire
M. GOUZI	Professeur Honoraire
M. DUTAU	Professeur Honoraire associé
M. PONTONNIER	Professeur Honoraire
M. PASCAL	Professeur Honoraire
M. MURAT	Professeur Honoraire
M. SALVADOR M.	Professeur Honoraire
M. SOLEILHAVOUP	Professeur Honoraire

M. BONEU	Professeur Honoraire
M. BAYARD	Professeur Honoraire
M. LEOPHONTE	Professeur Honoraire
M. FABIÉ	Professeur Honoraire
M. BARTHE	Professeur Honoraire
M. CABARROT	Professeur Honoraire
M. GHISOLFI	Professeur Honoraire
M. DUFFAUT	Professeur Honoraire
M. ESCAT	Professeur Honoraire
M. ESCANDE	Professeur Honoraire
M. SARRAMON	Professeur Honoraire
M. CARATERO	Professeur Honoraire
M. CONTÉ	Professeur Honoraire
M. ALBAREDE	Professeur Honoraire
M. PRIS	Professeur Honoraire
M. CATHALA	Professeur Honoraire
M. BAZEX	Professeur Honoraire
M. ADER	Professeur Honoraire
M. VIRENQUE	Professeur Honoraire
M. CARLES	Professeur Honoraire
M. LOUVET	Professeur Honoraire
M. BONAFÉ	Professeur Honoraire
M. VAYSSÉ	Professeur Honoraire
M. ESQUERRE	Professeur Honoraire
M. GUITARD	Professeur Honoraire
M. LAZORTHES F.	Professeur Honoraire
M. ROQUE-LATRILLE	Professeur Honoraire
M. CERENE	Professeur Honoraire
M. FOURNIAL	Professeur Honoraire
M. HOFF	Professeur Honoraire
M. REME	Professeur Honoraire
M. FAUVEL	Professeur Honoraire
M. BOCCALON	Professeur Honoraire
M. FREXINOS	Professeur Honoraire
M. CARRIERE	Professeur Honoraire
M. MANSAT M.	Professeur Honoraire
M. ROLLAND	Professeur Honoraire
M. THOUVENOT	Professeur Honoraire
M. CAHUZAC	Professeur Honoraire
M. RIBOT	Professeur Honoraire
M. DELSOL	Professeur Honoraire
Mme ARLET	Professeur Honoraire

#### *Professeurs émérites*

Professeur GHISOLFI
Professeur JUSKIEWENSKI
Professeur LARROUY
Professeur ALBAREDE
Professeur CONTÉ
Professeur MURAT
Professeur MANELFE
Professeur LOUVET
Professeur SOLEILHAVOUP
Professeur SARRAMON
Professeur CARATERO
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL
Professeur COSTAGLIOLA
Professeur JL. ADER
Professeur Y. LAZORTHES
Professeur L. LARENG
Professeur F. JOFFRE
Professeur J. CORBERAND
Professeur B. BONEU
Professeur H. DABERNAT

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN**

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : JP. VINEL

**P.U. - P.H.****Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe**

M. ADOUE D. Médecine Interne, gériatrie  
M. AMAR J. Thérapeutique  
M. ARNE J.L. (C.E) Ophtalmologie  
M. ATTAL M. (C.E) Hématologie  
M. BLANCHER A. Immunologie (option Biologique)  
M. BONNEVIALLE P. Chirurgie Orthopédique et Traumatologie  
M. BOSSAVY J.P. Chirurgie Vasculaire  
M. BROUSSET P. (C.E) Anatomie Pathologique  
M. BUGAT R. (C.E) Cancérologie  
M. CARRIE D. Cardiologie  
M. CHAP H. (C.E) Biochimie  
M. CHAUVEAU D. Néphrologie  
M. CHOLLET F. (C.E) Neurologie  
M. CLANET M. (C.E) Neurologie  
M. DAHAN M. (C.E) Chirurgie Thoracique et Cardiaque  
M. DABERNAT H. Bactériologie-Virologie  
M. DALY-SCHVEITZER N. Cancérologie  
M. DEGUINE O. O. R. L.  
M. DUCOMMUN B. Cancérologie  
M. FERRIERES J. Epidémiologie, Santé Publique  
M. FRAYSSE B. (C.E) O. R. L.  
M. IZOPET J. Bactériologie-Virologie  
M. LANG T. Biostatistique informatique médicale  
M. LANGIN D. Nutrition  
M. LAUQUE D. Médecine Interne  
M. LIBLAU R. Immunologie  
M. MAGNAVAL J.F. Parasitologie  
M. MALAUAUD B. Urologie  
M. MARCHOU B. Maladies Infectieuses  
M. MONROZIES X. Gynécologie Obstétrique  
M. MONTASTRUC J.L. (C.E) Pharmacologie  
M. MOSCOVICI J. Anatomie et Chirurgie Pédiatrique  
Mme MOYAL E. Cancérologie  
Mme NOURHASHEMI F. Gériatrie  
M. OLIVES J.P. Pédiatrie  
M. OSWALD E. Bactériologie-Virologie  
M. PARINAUD J. Biol. du Dévelop. et de la Reprod.  
M. PERRET B. (C.E) Biochimie  
M. POURRAT J. Néphrologie  
M. PRADERE B. Chirurgie Générale  
M. QUERLEU D. (C.E) Cancérologie  
M. RAILHAC J.J. (C.E) Radiologie  
M. RASCOL O. Pharmacologie  
M. RISCHMANN P. (C.E) Urologie  
M. RIVIERE D. Physiologie  
M. SALES DE GAUZY J. Chirurgie infantile  
M. SALLES J.P. Pédiatrie  
M. SERRE G. (C.E) Biologie cellulaire  
M. SIMON J. Biophysique  
M. TELMON N. Médecine légale  
M. TREMOULET Neurochirurgie  
M. M. VINEL J.P. (C.E) Hépato-Gastro-Entérologie  
M. VOIGT J.J. (C.E) Anatomie Pathologique

**P.U. - P.H.****2<sup>ème</sup> classe**

Mme BEYNE-RAUZY O. Médecine Interne  
M. BIRMES Ph. Psychiatrie  
M. BRASSAT D. Neurologie  
M. BUREAU Ch. Hépato-Gastro-Entérologie  
M. CALVAS P. Génétique  
M. CARRERE N. Chirurgie Générale  
Mme CASPER Ch. Pédiatrie  
M. CHAIX Y. Pédiatrie  
M. COGNARD C. Neuroradiologie  
M. DE BOISSEZON X. Médecine Physique et Réadapt Fonctionnelle  
M. FOURCADE O. Anesthésiologie  
M. FOURNIE B. Rhumatologie  
M. FOURNIÉ P. Ophtalmologie  
Mme GENESTAL Réanimation Médicale  
M. Mme LAMANT L. Anatomie Pathologique  
M. LAROCHE M. Rhumatologie  
M. LAUWERS F. Anatomie  
M. LEOBON B. Chirurgie Thoracique et Cardiaque  
M. MANSAT P. Chirurgie Orthopédique  
M. MAZIERES J. Pneumologie  
M. MOLINIER L. Epidémiologie, Santé Publique

M. PAOLI J.R. Chirurgie Maxillo-faciale  
M. PARANT O. Gynécologie Obstétrique  
M. PATHAK A. Pharmacologie  
M. PAUL C. Dermatologie  
M. PAYOUX P. Biophysique  
M. PAYRASTRE B. Hématologie  
M. PORTIER G. Chirurgie Digestive  
M. PERON J.M. Hépato-Gastro-Entérologie  
M. RECHER Ch. Hématologie  
M. RONCALLI J. Cardiologie  
M. SANS N. Radiologie  
M. SOL J-Ch. Neurochirurgie  
Mme WEBER-VIVAT M. Biologie cellulaire

**P.U.**

M. OUSTRIC S. Médecine Générale  
POUTRAIN J.Ch. Professeur Associé de Médecine Générale

**M.C.U. - P.H.**

M. APOIL P. A. Immunologie  
Mme ARNAUD C. Epidémiologie  
M. BIETH E. Génétique  
Mme BONGARD V. Epidémiologie  
Mme CASPAR BAUGUIL S. Nutrition  
Mme CASSAING S. Parasitologie  
Mme CONCINA D. Anesthésie-Réanimation  
M. CONGY N. Immunologie  
M. CORRE J. Hématologie  
M. COULAIS Y. Biophysique  
Mme COURBON Pharmacologie  
Mme DAMASE C. Pharmacologie  
Mme de GLISEZENSKY I. Physiologie  
Mme DELMAS C. Bactériologie Virologie Hygiène  
Mme DE-MAS V. Hématologie  
Mme DUGUET A.M. Médecine Légale  
Mme DULY-BOUHANICK B. Thérapeutique  
M. DUPUI Ph. Physiologie  
Mme FAUVEL J. Biochimie  
Mme FILLAUX J. Parasitologie  
M. GANTET P. Biophysique  
Mme GENNERO I. Biochimie  
M. HAMDI S. Biochimie  
Mme HITZEL A. Biophysique  
M. JALBERT F. Stomato et Maxillo Faciale  
Mme LAPEYRE-MESTRE M. Pharmacologie  
M. LAURENT C. Anatomie Pathologique  
Mme LE TINNIER A. Médecine du travail  
M. LOPEZ R. Anatomie  
M. MONTOYA R. Physiologie  
Mme MOREAU M. Physiologie  
Mme NOGUEIRA M.L. Biologie Cellulaire  
M. PARIENTE J. Neurologie  
M. PILLARD F. Physiologie  
Mme PRERE M.F. Bactériologie Virologie  
Mme PUISSANT B. Immunologie  
Mme RAGAB J. Biochimie  
Mme RAYMOND S. Bactériologie Virologie Hygiène  
Mme SABOURDY F. Biochimie  
Mme SAUNE K. Bactériologie Virologie  
M. SOLER V. Ophtalmologie  
Mme SOMMET A. Pharmacologie  
M. TAFANI J.A. Biophysique  
Mlle TREMOLLIÈRES F. Biologie du développement  
M. TRICOIRE J.L. Anatomie et Chirurgie Orthopédique  
M. VINCENT C. Biologie Cellulaire

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133 route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. ROUGE

### **P.U. - P.H.**

#### **Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe**

M. ABBAL M. Immunologie  
M. ALRIC L. Médecine Interne  
M. ARLET Ph. (C.E) Médecine Interne  
M. ARNAL J.F. Physiologie  
Mme BERRY I. Biophysique  
M. BOUTAULT F. (C.E) Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
M. BUSCAIL L. Hépato-Gastro-Entérologie  
M. CANTAGREL A. Rhumatologie  
M. CARON Ph. Endocrinologie  
M. CHAMONTIN B. (C.E) Thérapeutique  
M. CHAVOIN J.P. (C.E) Chirurgie Plastique et Reconstructive  
M. CHIRON Ph. Chirurgie Orthopédique et Traumatologique  
Mlle DELISLE M.B. (C.E) Anatomie Pathologie  
M. DIDIER A. Pneumologie  
M. DURAND D. (C.E) Néphrologie  
M. ESCOURROU J. (C.E) Hépato-Gastro-Entérologie  
M. FOURTANIER G. (C.E) Chirurgie Digestive  
M. GALINIER M. Cardiologie  
M. GERAUD G. Neurologie  
M. GLOCK Y. Chirurgie cardio-Vasculaire  
M. GRAND A. (C.E) Epidémiol. Eco. De la Santé et Prévention  
Mme HANAIRE H. Endocrinologie  
M. LAGARRIGUE J. (C.E) Neurochirurgie  
M. LARRUE V. Neurologie  
M. LAURENT G. (C.E) Hématologie  
M. LEVADE T. Biochimie  
M. MALECAZE F. (C.E) Ophtalmologie  
Mme MARTY N. Bactériologie Virologie Hygiène  
M. MASSIP P. Maladies Infectieuses  
M. MAZIERES B. Rhumatologie  
M. PESSEY J.J. (C.E) O. R. L.  
M. PLANTE P. Urologie  
M. PUGET J. (C.E) Chirurgie Orthopédique et Traumatologique  
M. RAYNAUD J-Ph. Psychiatrie Infantile  
M. REME J.M. Gynécologie-Obstétrique  
M. RITZ P. Nutrition  
M. ROCHE H. (C.E) Cancérologie  
M. ROSTAING L. Néphrologie  
M. ROLLAND Y. Gériatrie  
M. ROUX F.E. Neurochirurgie  
M. SAILLER L. Médecine Interne  
M. SELVES J. Anatomie Pathologique  
M. SOULAT J.M. Médecine du Travail  
M. TACK I. Physiologie  
M. VAYSSIERE Ch. Gynécologie Obstétrique  
M. VERGEZ S. O. R. L.  
Mme URO-COSTE E. Anatomie Pathologique

Dr VIDAL M. Professeur Associé de Médecine Générale  
Dr MARMET Th. Professeur Associé en Soins Palliatifs  
Dr NIEZBORALA M. Professeur Associé de Médecine du Travail

### **M.C.U. - P.H.**

Mme ABRAVANEL F. Bactériol. Virologie Hygiène  
Mme ARCHAMBAUD M. Bactériol. Virologie Hygiène  
M. BES J.C. Histologie-Embryologie  
Mme BROUCHET-GOMEZ A. Anatomie Pathologique  
M. CAMBUS J.P. Hématologie  
Mme CANTERO A. Biochimie  
Mme CARFAGNA L. Pédiatrie  
Mme CASSOL E. Biophysique  
Mme CAUSSE E. Biochimie  
Mme CLAVE D. Bactériologie Virologie  
M. CLAVEL C. Biologie Cellulaire  
Mme COLLIN L. Cytologie  
M. DE BOISSEZON X. Médecine Physique et Réadaptation  
M. DEDOUIT F. Médecine Légale  
M. DE GRAEVE J.S. Biochimie  
M. DELOBEL P. Maladies Infectieuses  
M. DELPLA P.A. Médecine légale  
Mme ESQUIROL Y. Médecine du travail

M. ROUGE D. (C.E) Médecine Légale  
M. ROUSSEAU H. Radiologie  
M. SALVAYRE R. (C.E) Biochimie  
M. SAMII E K. (C.E) Anesthésiologie Réanimation  
M. SCHMITT L. (C.E) Psychiatrie  
M. SENARD J.M. Pharmacologie  
M. SERRANO E. O. R. L.  
M. SOULIE M. Urologie  
M. SUC B. Chirurgie Digestive  
Mme TAUBER M.T. Pédiatrie  
M. VELLAS B. (C.E) Gériatrie

### **P.U. - P.H.**

#### **2<sup>ème</sup> classe**

M. ACAR Ph. Pédiatrie  
Mme ANDRIEU S. Epidémiologie  
M. BERRY A. Parasitologie  
M. BONNEVILLE F. Radiologie  
M. BROUCHET L. Chir. Thoracique et cardio-vasculaire  
M. BUJAN L. Uro-Andrologie  
Mme BURA-RIVIERE A. Médecine vasculaire  
M. CHABANON G. Bactériologie Virologie  
M. CHAYNES P. Anatomie  
M. CHAUFOUR X. Chirurgie Vasculaire  
M. CONSTANTIN A. Rhumatologie  
M. COURBON Biophysique  
Mme COURTADE SAIDI M. Histologie Embryologie  
M. DAMBRIN C. Chirurgie Thoracique et cardio-vasculaire  
M. DECRAMER S. Pédiatrie  
M. DELABESSE E. Hématologie  
M. DELORD JP. Cancérologie  
M. ELBAZ M. Cardiologie  
M. GALINIER Ph. Chirurgie Infantile  
M. GOURDY P. Endocrinologie  
M. GROLLEAU RAOUX J.L. Chirurgie plastique  
Mme GUIMBAUD R. Cancérologie  
M. KAMAR N. Néphrologie  
M. LEGUEVAQUE P. Chirurgie Générale et Gynécologique  
M. MARQUE Ph. Médecine Physique et Réadaptation  
Mme MAZEREUEW J. Dermatologie  
M. MINVILLE V. Anesthésiologie réanimation  
M. OTAL Ph. Radiologie  
Mme ESCOURROU G. Anatomie Pathologique  
Mme GALINIER A. Nutrition  
Mme GARDETTE V. Epidémiologie  
Mme GRARE M. Bactériologie Virologie Hygiène  
Mme GUILBEAU-FRUGIER C. Anatomie Pathologique  
M. HUYGHE E. Urologie  
Mme INGUENEAU C. Biochimie  
M. LAHARRAGUE P. Hématologie  
M. LAPRIE Anne Cancérologie  
M. LEANDRI R. Biologie de dével. et de la reproduction  
M. MARCHEIX B. Chirurgie cardio-vasculaire  
M. MARQUES B. Histologie-Embryologie  
Mme MAUPAS F. Biochimie  
M. MIEUSSET R. Biologie de dével. et de la reproduction  
Mme M'RINI C. Physiologie  
M. MUSCARI F. Chirurgie Digestive  
Mme PERIQUET B. Nutrition  
Mme PRADDAUDE F. Physiologie  
M. PRADERE J. Biophysique  
M. RAMI J. Physiologie  
M. RIMAILHO J. Anatomie et Chirurgie Générale  
M. RONGIERES M. Anatomie – Chirurgie Orthopédique  
M. TKACZUK J. Immunologie  
M. VALLET P. Physiologie  
Mme VEZZOSI D. Endocrinologie  
M. VICTOR G. Biophysique

### **M.C.U.**

M. BISMUTH S. Médecine Générale

### **Maitres de Conférences Associés de Médecine Générale**

Dr MESTHÉ P. Dr ESCOURROU B.  
Dr STILLMUNKES Dr BISMUTH M.

## Remerciements

*A notre jury,*

**Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE,**

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse.

Vous m'avez accompagné lors de mon parcours d'interne d'anesthésie-réanimation.

Je vous exprime mes sincères remerciements pour votre disponibilité, pour m'avoir soutenu dans mes moments difficiles et pour avoir compris mes choix.

**Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE,**

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Vous avez accepté avec beaucoup d'amabilité de faire partie de notre jury, soyez remercié de l'attention que vous avez portée à notre travail.

**Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS,**

Professeur en Anesthésie-Réanimation

Vous êtes à l'origine de ce travail.

Nous tenons à vous exprimer notre plus grande reconnaissance pour votre encadrement dans ce travail, vos conseils et votre disponibilité.

Pour l'énergie et le temps que vous y avez consacré malgré une activité hospitalo-universitaire chargée.

Pour votre constante disponibilité, votre accueil chaleureux, et votre relecture attentive...

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

**Madame le Docteur RIU POULENC Béatrice,**

Docteur en Anesthésie-Réanimation

Merci pour le savoir que tu m'as transmis en passant dans le service de réanimation.

Ton amabilité et ta compétence ont toujours suscité en moi une grande admiration.

Qu'il me soit permis de te témoigner ma reconnaissance et mon grand estime.

**Monsieur le Docteur COUGOT Pierre,**

Docteur en Anesthésie-Réanimation

Tous mes remerciements pour avoir accepté de faire partie de ce jury et avoir porté sur ce travail un avis éclairé, je vous en suis infiniment reconnaissant.

*A nos futurs collègues,*

Merci à tous **les médecins** anesthésistes réanimateurs croisés pendant ces cinq années d'internat, merci pour votre disponibilité et vos enseignements, ceci toujours dans une excellente ambiance. Je retiendrai une phrase de l'un d'entre eux qui disait : « il n'est pas besoin d'être triste pour être sérieux ».

**Aux infirmiers** anesthésistes et de réanimation avec qui j'ai eu la chance de travailler. Merci à tous ceux qui m'ont aidé avec bienveillance à faire mes premiers pas dans cette spécialité technique, diversifiée et complexe. Merci d'être aujourd'hui des partenaires précieux et bien souvent d'une aide inestimable.

*A tous les membres de ma famille,*

**A toi**, mon petit bébé, pour ton amour et l'énergie dépensée à m'aider et me motiver dans ce long travail. Ton soutien a été le plus grand réconfort, merci d'avoir été patiente et d'être toujours restée calme. Tu as su guider mes choix avec justesse tout en respectant mes souhaits. Pour notre bonheur qui se prépare...

**A mes Parents**, sans qui je ne serais aujourd'hui, ni qui je suis, ni où je suis...

Vous m'avez toujours offert les meilleures conditions pour que je puisse faire les meilleurs choix sans jamais faire pression. Vous m'avez encouragé à chaque pas de ma vie et entouré d'un amour inconditionnel. Je sais que je peux compter sur votre soutien quoi qu'il puisse arriver, et c'est essentiel. Vous m'avez donné confiance en moi. Même éloignés, vous avez toujours été là et votre soutien m'est très précieux.

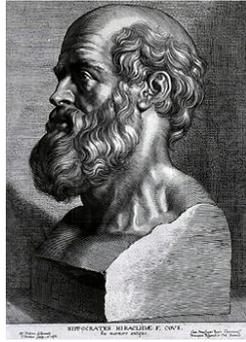
**A ma sœur** pour ton amour et tes encouragements mais aussi à Jean-Yves, Maureen et Lilou pour leur affection et leur soutien.

**A ma belle famille**, pour votre soutien, votre compréhension et votre accueil chaleureux. Je sais maintenant qu'il y a une vie à côté de la médecine. Surtout ne changez rien.

**A tous mes co-internes, amis** de route et de voisinage, sans qui tous les moments passés auraient été bien différents.

A tous ceux que j'ai oublié de citer, en espérant qu'ils ne me retirent pas leur affection pour autant...

*A TOUS, je vous remercie et vous dédie cette thèse*



## SERMENT

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

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

## Abréviations

<b>AFSSAPS</b>	–	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
<b>AMM</b>	–	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	–	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>CHU</b>	–	Centre Hospitalier Universitaire
<b>FDR</b>	–	Facteur de Risque
<b>HAS</b>	–	Haute Autorité de Santé
<b>IGS</b>	–	Indice de Gravité Simplifié
<b>INR</b>	–	International Normalized Ratio
<b>IPP</b>	–	Inhibiteur de la Pompe à Protons
<b>PA<sub>s</sub></b>	–	Pression Artérielle Systolique
<b>PAVM</b>	–	Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique
<b>PEEP</b>	–	Pression Expiratoire Positive
<b>SC</b>	–	Surface Corporelle
<b>TCA</b>	–	Temps de Céphaline Activé
<b>UGD</b>	–	Ulcère Gastroduodéal

## Table des matières

<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>10</b>
<b>1. RESUME.....</b>	<b>10</b>
<b>2. ABSTRACT .....</b>	<b>12</b>
<b>3. INTRODUCTION.....</b>	<b>13</b>
3.1. PREVENTION MEDICAMENTEUSE .....	16
3.2. PREVENTION NON MEDICAMENTEUSE .....	18
3.3. ROLE DE LA NUTRITION .....	18
<b>4. MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>20</b>
4.1. TYPE ET PERIODE D’ETUDE.....	20
4.2. LIEU DE L’ETUDE.....	20
4.3. CRITERES D’INCLUSION .....	20
4.4. CRITERES D’EXCLUSION .....	20
4.5. RECUEIL DES DONNEES.....	20
4.6. ANALYSE STATISTIQUE .....	21
<b>5. RESULTATS .....</b>	<b>22</b>
<b>6. DISCUSSION .....</b>	<b>25</b>
6.1. CHOIX DU TRAITEMENT PREVENTIF.....	26
6.2. FACTEURS DE RISQUE .....	27
6.3. EFFETS SECONDAIRES.....	28
6.4. COUT DU TRAITEMENT .....	29
6.5. PNEUMOPATHIES NOSOCOMIALES .....	29
6.6. ROLE DE LA NUTRITION ENTERALE.....	30
<b>7. CONCLUSION.....</b>	<b>31</b>
<b>8. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>33</b>
<b>9. ANNEXES.....</b>	<b>36</b>
N°1 MODIFICATIONS DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE AU COURS DE L’AGRESSION SEVERE .....	37
N°2 MECANISMES DE DEFENSE DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE .....	38
N°3 FICHE DE RECUEIL DES DONNEES .....	39
N°4 IGS II.....	39
N°5 RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE : LES ANTI-SECRETOIRES CHEZ L’ADULTE – AFSSAPS .....	42
N°6 RECOMMANDATIONS DU POLE DIGESTIF DU CHU DE TOULOUSE SUR LE BON USAGE DES IPP .....	55

## 1. Résumé

**Objectif :** Le séjour en réanimation peut être responsable de lésions digestives entraînant une surmortalité. Le but de cette étude était d'étudier le taux d'observance des recommandations de bonne pratique émises par l'AFSSAPS sur la prescription d'un traitement prophylactique de l'ulcère de stress en réanimation par antisécrétoires gastriques, dans différents services de réanimation du CHU de Toulouse.

**Patients, matériel et méthodes :** Étude prospective observationnelle menée sur une période de 4 mois, de mai à août 2012, sans procédure écrite de prescription du traitement prophylactique de l'ulcère de stress afin de ne pas influencer les habitudes de prescription des équipes soignantes. Les prescriptions de 308 patients de réanimation polyvalente et de réanimation neurochirurgicale ont été analysées.

**Résultats :** 63 % des patients de réanimation ont bénéficié d'un traitement prophylactique de l'ulcère de stress mais pour plus de 53 % des patients, ce traitement n'était pas justifié. En effet, l'AFSSAPS recommande l'association de 2 facteurs de risque pour initier ce traitement préventif. Parmi les facteurs de risque les plus souvent retrouvés, on notait une intubation avec une durée de ventilation prévisible de plus de 48 heures dans 80 % des cas, un traumatisme crânien grave et un état de choc dans respectivement 39 et 37 % des cas. 13 patients ont présenté une hémorragie digestive au cours de leur hospitalisation avec réalisation d'une endoscopie digestive haute et instauration d'un traitement par Inhibiteur de la Pompe à Protons (IPP) à dose curative. Parmi les patients non traités préventivement, plus de 94 % d'entre eux étaient alimentés par voie entérale.

**Conclusion :** Les recommandations de l'AFSSAPS encadrant la prescription d'un traitement antisécrétoire gastrique ne sont que peu suivies, avec une sur-prescription importante d'inhibiteur de la pompe à protons. Dans la prévention de l'ulcère de stress en réanimation, l'évaluation de la pertinence d'un tel traitement doit être quotidienne au sein des services de réanimation du CHU de Toulouse, d'autant plus que leur coût et leurs effets secondaires ne sont pas négligeables.

**Mots Clés :** Réanimation, Ulcères de Stress, Hémorragie digestive Haute, Traitement Prophylactique, Antisécrétoires, Nutrition Entérale

## 2. Abstract

**Objective** : The Intensive Care Units (ICU) stay may be responsible for gastrointestinal lesions causing excess death rate. The purpose of this study was to investigate the rate of observance of the AFSSAPS clinical practice guidelines for the prescription of a prophylactic treatment for stress ulcer by anti-acid drugs in the Toulouse teaching hospital ICUs.

**Patients, materials and methods** : Prospective observational study conducted in a 4 months period from May to August 2012, without any written procedure of the prophylactic treatment of stress ulcer in order not to influence the team practice. The prescriptions of 308 patients admitted in ICU were analyzed.

**Results** : 63 % of patients received a prophylactic treatment for stress ulcer but for more than 53 % of them, this treatment was not justified according to the AFSSAPS guidelines. Indeed, AFSSAPS recommends the combination of two risk factors to introduce this preventive treatment. Among the most commonly found risk factors, intubation with a predictable duration of mechanical ventilation for more than 48 hours was found in 80 % of cases, severe head trauma and shock in 39 % and 37 %. Thirteen patients have presented a gastrointestinal bleeding during the hospitalization with achievement of an upper gastrointestinal endoscopy and initiation of a treatment by proton pump inhibitor at curative dose. Among the patient that did not received preventive treatment, 94 % were enterally fed.

**Conclusion** : The AFSSAPS guidelines for the prescription of gastric antisecretory treatment are poorly followed with an important over-prescription of proton pump inhibitor. In the stress ulcer prevention in intensive care units, the assessment of the relevance of such a treatment should be carefully and daily checked as the cost and side effects of these drugs are not negligible.

**Keywords** : Intensive Care Units, Stress Ulcer, Upper Gastrointestinal Bleeding, Prophylactic Treatment, Antisecretory, Enteral Nutrition

### 3. Introduction

L'association d'une hémorragie et d'une ulcération gastroduodénale a été décrite pour la première fois en 1823. Chez les patients de réanimation, les lésions digestives sont fréquentes du fait d'un déséquilibre entre les facteurs d'agression de la muqueuse (sécrétion acide, reflux biliaire) et les facteurs de protection (mucus, ions bicarbonates). L'incidence des lésions digestives dites "de stress" est de 22 % à l'admission et jusqu'à 89 % au troisième jour en l'absence de traitement préventif <sup>[1]</sup>. Il s'agit le plus souvent de lésions gastriques dans 50 à 75 % (fundus et corps de l'estomac), moins souvent duodénales (10 à 30 %) ou œsophagiennes (0 à 35 %) selon les études <sup>[1, 2]</sup>. Il s'agit de pétéchies, d'érosions ou d'ulcérations. Si ces lésions digestives sont le plus souvent asymptomatiques, elles peuvent être responsables d'un saignement occulte, d'un saignement cliniquement évident voire d'un saignement important (entraînant transfusion sanguine) <sup>[3]</sup>. L'incidence des hémorragies digestives hautes en réanimation se situe actuellement entre 0,2 et 2%. Elles s'accompagnent d'une surmortalité, puisque dans l'étude de Cook *et al.*, la mortalité était de 48,5 % chez les patients ayant présenté une hémorragie digestive haute contre 9,1 % dans une population de malades de gravité équivalente et n'ayant pas présenté d'hémorragie digestive <sup>[2]</sup>.

La muqueuse gastrique normale est composée d'un épithélium à renouvellement rapide (Annexe n°1). Ce renouvellement cellulaire est dépendant du flux sanguin muqueux. Au-dessus de l'épithélium se trouve une couche de cellules "pycnotiques" éliminées progressivement avec le flux digestif. Les cellules gastriques produisent des ions bicarbonates ( $\text{HCO}_3^-$ ) et les composants du mucus. Le mucus est essentiellement formé de glycoprotéines et renferme lui-même des ions bicarbonates. La sécrétion de mucus et de bicarbonate dépend du flux sanguin gastrique et de la stimulation par certaines prostaglandines. Ce gel muqueux représente la première barrière contre les agressions.

Les facteurs d'agression de la muqueuse gastrique sont représentés essentiellement par l'acide chlorhydrique sécrété par les cellules fundiques et par la pepsine sécrétée sous forme de pepsinogène par les cellules principales fundiques. Il existe, en situation normale, un équilibre entre les facteurs de défense et les facteurs d'agression. Il existe de plus une neutralité constante au sein de l'ensemble de la couche muqueuse dans son ensemble. En cas d'agression, cet équilibre est rompu. Les facteurs de protection sont altérés et les facteurs d'agression sont majorés.

L'hypersécrétion acide gastrique est fréquente chez les malades de réanimation. Elle est secondaire à la sécrétion accrue de gastrine par les cellules G antrales. La pepsine dont la sécrétion est augmentée au cours des agressions sévères peut aussi être un facteur d'agression en présence d'un pH optimal de 1,8 dans la lumière gastrique. L'altération des défenses de la muqueuse gastrique va favoriser la rétrodiffusion des ions  $H^+$  dans la muqueuse entraînant ainsi une perte de substance épithéliale dès que le pH au niveau de la lamina propria passe de 6,7 à 6,5.

Il existe de plus fréquemment un reflux biliaire, lui aussi toxique pour la muqueuse gastrique et œsophagienne. Ce reflux biliaire stimule la sécrétion de gastrine et favorise la rétrodiffusion des ions  $H^+$ .

Chez les malades sévèrement agressés, il existe fréquemment une réduction du flux sanguin. L'hypoperfusion splanchnique joue un rôle majeur dans la pathogénie des lésions de stress en réanimation. De ce fait un ralentissement du renouvellement cellulaire ainsi qu'une diminution de la production de bicarbonates et de mucus, apparaissent rapidement après le début de l'agression. Cette situation potentialise les effets néfastes de l'hyperacidité gastrique. Cette réduction du flux sanguin muqueux peut être absolue ou relative notamment lors du sepsis où il existe une augmentation de la consommation d'oxygène au niveau splanchnique et hépatique. Par ailleurs, des anomalies de régulation de la microcirculation muqueuse sous la dépendance du NO produit par la NO synthase inductible aggravent l'hypoxie tissulaire. Il en résulte des phénomènes ischémiques muqueux avec diminution du renouvellement cellulaire et diminution de la synthèse de bicarbonates et de mucus. L'hypoxie muqueuse favorise l'acidose muqueuse, la production de radicaux libres et l'activation de phospholipases et de protéases. Ce phénomène contribue à la lésion épithéliale. Il existe le plus souvent une vasodilatation réactionnelle à la rétrodiffusion des ions  $H^+$  qui tente de réduire l'effet des phénomènes ischémiques. Une diminution significative du débit sanguin viscéral peut se produire même lorsque la circulation systémique est maintenue ; les mesures conventionnelles de l'oxygénation des tissus systémiques peuvent ainsi ne pas refléter fidèlement l'oxygénation régionale gastro-intestinale <sup>[4]</sup> (Annexe n°2). Après rétablissement d'un flux splanchnique normal (phase de récupération du choc), des phénomènes inflammatoires de reperfusion (afflux de cellules de l'inflammation) peuvent encore aggraver les lésions gastriques <sup>[5]</sup>.

La ventilation mécanique peut également influencer sur l'hémodynamique systémique. Un niveau de Pression Expiratoire Positive (PEEP) élevé ainsi que de hauts volumes de ventilation

diminuent le retour veineux et réduisent la précharge, qui à son tour peut réduire le débit cardiaque <sup>[5]</sup> et entraîner une hypoperfusion splanchnique. De plus la PEEP favorise l'activité plasmatique rénine-angiotensine-aldostérone, ainsi que la libération de catécholamines, qui contribuent également à l'hypoperfusion splanchnique <sup>[7]</sup>.

Malgré ces données montrant que la PEEP peut influencer négativement le débit sanguin, l'effet de la PEEP sur le saignement dans le cadre des lésions de stress en réanimation demeure inconnu.

Si le traitement prophylactique de l'ulcère de stress permet de diminuer significativement le risque d'hémorragie digestive haute en réanimation, il peut avoir un coût non négligeable et il peut être responsable d'effets secondaires (pneumopathies nosocomiales, néphrite tubulo-interstitielle, ostéoporose). Seules quelques études ont permis de distinguer des facteurs de risque indépendants permettant de définir des populations à haut risque d'ulcère de stress.

L'étude canadienne de Cook *et al.*, sur plus de 2200 patients de réanimation dont 50 % environ en période postopératoire de chirurgie cardiaque a permis de montrer que les 2 facteurs de risque de complication les plus importants sont une insuffisance respiratoire définie par une ventilation mécanique d'au moins 48 heures (odds ratio = 15,6) et une coagulopathie définie par un taux de plaquettes inférieur à 50 000 mm<sup>3</sup> ou un international normalized ratio (INR) supérieur à 1,5 ou un temps de céphaline activé (TCA) supérieur à 2,5 fois le témoin (odds ratio = 4,3) étaient les deux facteurs de risque de complication indépendants les plus importants en analyse multivariée <sup>[2, 8, 9]</sup>.

Les facteurs de risque (FDR) associés à une augmentation du risque d'ulcère de stress sont résumés dans le tableau 1. La prescription d'un traitement prophylactique n'est recommandée que dans les situations de stress associant deux de ces facteurs. Le pôle digestif du CHU de Toulouse a également émis un formulaire de recommandations sur le bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons à la disponibilité des différents médecins prescripteurs (Annexe n°6).

### **FDR majeurs** <sup>[2]</sup>

- intubation dont la durée prévisible est supérieure à 48 heures
- présence de troubles de la coagulation (Plaquettes < 50 000/mm<sup>3</sup>, INR > 1,5, TP < 50%)

### **FDR mineurs** <sup>[8, 10, 11]</sup>

- choc (cardiogénique, hypovolémique ou septique avec PAs < 80 mmHg)
- insuffisance rénale aiguë (Clairance de la créatinine < 40 mL/min)
- insuffisance hépatocellulaire (ASAT > 500 UI/L ou bilirubine totale > 8,8 mg/dL)
- coma neurologique/traumatisme médullaire
- corticoïdes à haute dose (équivalent à > 250 mg d'hydrocortisone/jour)
- antécédent d'ulcère gastroduodénal (UGD)
- brûlure > 35% de surface corporelle (SC)
- chirurgie majeure > 4 heures

*Tableau 1. Facteurs de risque d'ulcère de stress en réanimation*

Des traitements préventifs permettent de diminuer significativement l'incidence de ces lésions, mais ils peuvent avoir un coût conséquent et être responsables d'effets secondaires non négligeables. Différents facteurs de risque ont été identifiés permettant de limiter leur prescription.

### **3.1. Prévention médicamenteuse**

On distingue 5 familles d'anti-ulcéreux :

**Les antiacides** neutralisent l'acidité gastrique intraluminale et réduisent les lésions muqueuses secondaires au reflux biliaire. En théorie, les antiacides stimuleraient la synthèse des prostaglandines dans la muqueuse gastrique, augmenteraient donc la sécrétion d'ions bicarbonates et amélioreraient le flux sanguin muqueux. L'effet antiacide de ces produits est bref (30 à 60 minutes). A l'arrêt du traitement il peut exister une augmentation de la sécrétion d'acide gastrique par effet rebond lié à une augmentation de la production de gastrine. Plusieurs antiacides existent : bicarbonate de sodium, hydroxyde d'aluminium et de magnésium (Gelox<sup>®</sup>, Maalox<sup>®</sup>...), phosphate d'aluminium (Phosphalugel<sup>®</sup>).

**Le sucralfate** (Kéal<sup>®</sup>, Ulcar<sup>®</sup>) est un sel d'aluminium qui tapisse pendant plusieurs heures la muqueuse digestive après ingestion orale. Il a donc une action antiacide, mais il agit surtout en fixant la pepsine et les sels biliaires. De plus, il stimule localement la synthèse de bicarbonates et de prostaglandines. Enfin, des études récentes ont montré que le sucralfate augmentait la sécrétion de l'épidermal growth factor (EGF) et ainsi favoriserait le renouvellement cellulaire épithélial. Le sucralfate est dépourvu d'activité antisécrétoire.

**Le misoprostol** (Cytotec<sup>®</sup>) est un antisécrétoire, analogue de la prostaglandine E<sub>1</sub>, qui agit en activant les récepteurs aux prostaglandines des cellules pariétales de la muqueuse gastrique et en stimulant la production du mucus et la sécrétion de bicarbonates (effet cytoprotecteur).

**Les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine** ou anti-H<sub>2</sub> (Ranitidine, Cimétidine) inhibent directement la sécrétion des ions H<sup>+</sup>. Ils entraînent donc une augmentation du pH intraluminal gastrique au-delà de 4, réduisant ainsi l'activité de la pepsine.

L'effet antisécrétoire des anti-H<sub>2</sub> est rapide, bref, d'intensité modérée. L'inhibition sécrétoire est surtout marquée pour la sécrétion acide basale. Le temps avec pH > 4 sur le nyctémère est d'environ 6 heures. Leur effet antisécrétoire diminue lors des traitements continus en raison d'un phénomène de tolérance pharmacodynamique. Par ailleurs un effet rebond de l'acidité gastrique à l'arrêt du traitement a été observé.

**Les inhibiteurs de la pompe à protons** (IPP) sont les plus puissants inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique. Des données expérimentales à partir de modèles animaux d'hémorragie de stress montrent l'efficacité préventive supérieure des IPP en particulier par rapport aux anti-H<sub>2</sub>. Leur action antisécrétoire est dose-dépendante, avec un plateau atteint entre le troisième et le cinquième jour de traitement. L'effet se maintient au même niveau lors des traitements prolongés. Les IPP contrôlent mal l'acidité nocturne. Les IPP maintiennent le pH gastrique au-dessus de 4 pendant 10 à 14 heures sur le nyctémère en fonction des principes actifs et de la posologie utilisée. Les IPP sont arrivés sur le marché des antisécrétoires en 1987 et ont rapidement détrôné les prescriptions d'anti-H<sub>2</sub>. Il existe actuellement 5 molécules disponibles sur le marché (Esomeprazole, Lansoprazole, Oméprazole, Pantoprazole, Rabréprazole). Il n'a pas été démontré de différence d'efficacité clinique entre les différents IPP disponibles sur le marché.

### 3.2. Prévention non médicamenteuse

Etant donné le rôle prépondérant du flux sanguin gastrique dans la genèse de lésions de stress, le traitement des troubles hémodynamiques fait partie de la prévention des ulcères de stress. Aucun essai n'a comparé l'efficacité des différents médicaments vasoactifs pour la prévention des hémorragies hautes de stress en réanimation. Cependant, il est démontré que l'association noradrénaline-dobutamine est la plus efficace pour augmenter le flux sanguin splanchnique et réduire l'acidose intramuqueuse gastrique<sup>[12]</sup>.

### 3.3. Rôle de la nutrition

Chez les patients de réanimation, une altération de la fonction intestinale est très fréquente. Elle se traduit par une augmentation de la perméabilité intestinale et des phénomènes de translocation bactérienne. La nutrition entérale s'inscrit parmi les moyens d'action possible pour prévenir ou limiter ce dysfonctionnement intestinal. En plus d'un apport nutritionnel par voie intestinale, elle contribuerait au maintien ou à la restauration de la trophicité et de la fonctionnalité intestinale d'une part, par un apport local de substrats énergétiques et, d'autre part, par des effets trophiques indirects induits par la sécrétion des hormones gastro-intestinales et la stimulation du flux splanchnique.

Il existe de nombreux arguments indirects ou reposant sur les études animales pour penser qu'une nutrition entérale continue bien conduite pourrait réduire le risque d'hémorragie digestive haute en réanimation<sup>[13]</sup>.

En 2010, une méta-analyse de Marik regroupant 17 études et plus de 1836 patients a montré que la nutrition entérale assurait une protection adéquate contre l'ulcère de stress mais que lorsque qu'elle était associée à un traitement préventif, on observait une augmentation du nombre de pneumopathies et par conséquent une augmentation de la mortalité<sup>[14]</sup>. En pratique, de nombreuses équipes proposent de ne pas utiliser de prévention médicamenteuse lorsqu'une nutrition entérale gastrique est débutée. Cependant, aucune étude randomisée contrôlée ne confirme définitivement cette hypothèse.

En revanche, la nutrition parentérale exclusive n'aurait pas d'effet préventif.

Des recommandations ont ainsi été émises en 2007 (reprises en 2009) par les sociétés savantes pour la prescription des traitements préventifs de ces lésions digestives en réanimation (**HAS/AFSSAPS/ANSM**)<sup>[15, 16]</sup> (Annexe n°5) :

- Aucun médicament n'a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication « traitement préventif des lésions gastroduodénales dans les situations de stress ».

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

- Même en présence de facteurs de risque, les données supportant l'intérêt des anti sécrétoires dans cette indication sont quasi inexistantes et, dans ce contexte, il n'est pas possible de recommander préférentiellement l'utilisation d'un IPP ou d'un anti-H<sub>2</sub> (Grade A).

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

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

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

Le but de cette étude était d'étudier le taux d'observance des recommandations de bonne pratique émises par l'AFSSAPS en 2007 sur la prescription d'un traitement prophylactique des lésions digestives « de stress » chez l'adulte par antisécétoires gastriques, dans différents services de réanimation du centre hospitalier universitaire (CHU) de Toulouse, sur une période de quatre mois.

## **4. Matériel et méthodes**

### **4.1. Type et période d'étude**

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive, observationnelle menée au CHU de Toulouse sur une période de 4 mois du 14 mai au 17 août 2012.

Pendant la période de l'étude, aucune procédure écrite n'encadrerait la prescription de la prophylaxie de l'ulcère de stress. Les équipes médicales étaient prévenues la veille de mon passage dans le service afin de ne pas modifier leurs habitudes de prescription.

### **4.2. Lieu de l'étude**

Notre étude s'est déroulée dans les deux services de réanimation polyvalente et les deux services de réanimation neurochirurgicale de l'hôpital Purpan et de l'hôpital Rangueil du CHU de Toulouse, soit au total 4 services de réanimation.

### **4.3. Critères d'inclusion**

Tous les patients hospitalisés dans ces différents services étaient inclus.

### **4.4. Critères d'exclusion**

Les patients dont le motif d'admission en réanimation était une hémorragie digestive étaient exclus ainsi que les enfants entre 0 et 15 ans et 3 mois.

### **4.5. Recueil des données**

Les données ont été recueillies à partir du registre d'hospitalisation du service, des dossiers des patients hospitalisés qui contenaient l'observation d'entrée des patients avec les mises à jour quotidiennes (effectuées par les internes ou les médecins de garde), des fiches de prescriptions et de surveillance journalières et enfin des résultats des examens paracliniques

réalisés. Une fiche récapitulative (Annexe n°3) a été dressée afin de recueillir les données disponibles pour chaque patient.

Les différents motifs d'hospitalisation ont été regroupés dans des groupes homogènes ne prenant en compte que l'aspect jugé le plus important du tableau clinique (diagnostic principal).

Nous avons considéré que l'absence de prévention chez les patients ne présentant pas de facteur de risque était une recommandation suivie correctement. Dans une approche plus « libérale » des recommandations de l'HAS, nous avons considéré que la présence de deux facteurs de risque de lésions digestives de stress était un critère pour introduire une prévention.

#### **4.6. Analyse statistique**

L'analyse statistique a été purement descriptive et effectuée avec le logiciel Excel. Les données ont été exprimées en moyennes et écart-types ou pourcentages.

## 5. Résultats

Sur la période d'étude de 4 mois entre mai et août 2012, les prescriptions de 308 patients ont été analysées.

L'âge moyen était de 54 ans ( $\pm 18,2$ ), avec des extrêmes de 17 et 76 ans.

Il y avait 175 hommes et 133 femmes, soit un sex-ratio de 1,32.

L'indice de gravité simplifié (IGS II) moyen déterminé au cours des 24 heures qui suivaient l'admission était de 39,6 ( $\pm 17,9$ ).

Les données démographiques sont présentées dans les tableaux 2 et 3.

<b>Motifs d'admission en réanimation</b>	<b>Nombre de cas (n)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Détresse respiratoire aiguë/Pathologie respiratoire	63	20,5
Pathologies cardiovasculaires	45	14,6
Sepsis et choc septique	42	11,0
Traumatisme crânien grave/trauma médullaire	34	11,7
Intoxications	32	10,4
Surveillance post opératoire	31	10,1
Atteinte neurologique	28	9,1
Polytraumatisme	19	6,2
Atteinte rénale et troubles métaboliques graves	10	3,2
Hémorragie cliniquement importante	3	1,0
Pathologies obstétricales	1	0,3
<b>Total</b>	<b>308</b>	<b>100 %</b>
Sexe (H/F)	175 / 133	57 / 43
Age moyen	54 ans $\pm$ 18,2	
IGS II moyen	39,6 $\pm$ 17,9	

**Tableau 2.** Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation

Le motif principal d'admission dans les différents services de réanimation était les pathologies respiratoires avec 63 patients soit 20,5 % des hospitalisations avec dans la grande majorité des cas un tableau de détresse respiratoire aiguë nécessitant une intubation oro-trachéale. Les pathologies neurologiques, neurovasculaires (accident vasculaire cérébral, hémorragie intraparenchymateuse, hémorragie méningée) et neurotraumatiques (traumatisme crânien grave et/ou médullaire) arrivaient en deuxième position avec un peu plus de 20 % des motifs d'admission (62 patients). Les pathologies cardio-vasculaires ont concerné 45 patients soit près de 14,6 % des admissions et pour 47 % d'entre eux, il s'agissait d'un arrêt cardiorespiratoire récupéré. Venaient ensuite les pathologies infectieuses, les intoxications (volontaires ou involontaires) et les post-opératoires de chirurgie programmée (neurochirurgie, chirurgie digestive, maxillo-faciale, urologique ou cardio-vasculaire) dans respectivement 11, 10,4 et 10,1 % des hospitalisations. A noter que le polytraumatisé ne représentait que 6,2 % des hospitalisations pendant cette période de 4 mois. Trois patients étaient admis pour un tableau de choc hémorragique d'origine extra-digestive (plaie vasculaire post-traumatique et phlébotomie) et qu'une patiente d'obstétrique a été hospitalisée pour une éclampsie.

Dans notre étude, 63 % des patients (194 patients) étaient traités de manière prophylactique pour l'ulcère de stress en réanimation par un antisécrétoire. Dans 100 % des cas il s'agissait d'un inhibiteur de la pompe à protons type oméprazole (MOPRAL<sup>®</sup>, AstraZeneca) ou ésoméprazole (INEXIUM<sup>®</sup>, AstraZeneca). Dans la grande majorité des cas, les équipes médicales avaient recours à la voie intraveineuse.

La répartition des patients selon leurs facteurs de risque est présentée dans le tableau 3.

	<i>n</i>	%
<b>Traitement prophylactique</b>	<b>194</b>	<b>63</b>
≥ 2 facteurs de risque	90	46,4
<i>Intubation ≥ 48h</i>	72	80
<i>Glasgow ≤ 8 ou traumatisme médullaire</i>	35	38,9
<i>Choc (PAs &lt; 80 mmHg)</i>	33	36,7
<i>Plaquettes &lt; 50 000/mm<sup>3</sup>, INR &gt; 1,5, TP &lt; 50 %</i>	21	23,3
<i>Clairance créatinine &lt; 40 ml/min</i>	19	21,1
<i>Hydrocortisone &gt; 250 mg/j</i>	14	15,6
<i>Chirurgie &gt; 4 heures</i>	13	14,4
<i>ASAT &gt; 500 UI/l ou Bilirubine totale &gt; 8.8 mg/dl</i>	8	8,9
<i>Antécédents d'UGD</i>	7	7,8
<i>Brûlure &gt; 35 % de SC</i>	0	0
< 2 facteurs de risque	104	53,6
<b>Absence de traitement préventif</b>	<b>101</b>	<b>32,8</b>
<i>Nutrition entérale</i>	95	94,1
<i>&lt; 2 facteurs de risque</i>	58	57,4
<b>Traitement curatif</b>	<b>13</b>	<b>4,2</b>

**Tableau 3.** Répartition des patients selon les FDR de lésions de stress

Les recommandations émises par les sociétés savantes pour la prescription des traitements prophylactiques des lésions digestives en réanimation étaient suivies dans seulement 46,4 % des cas puisque parmi les patients traités préventivement, seulement 90 d'entre eux étaient exposés à plus de deux facteurs de risque (FDR).

Les FDR les plus souvent rencontrés étaient dans 80 % des cas l'intubation orotrachéale avec une durée de ventilation mécanique supérieure à 48 heures, le traumatisme crânien grave ou médullaire dans 39 %, l'instabilité hémodynamique avec état de choc dans 37 %, les troubles de la coagulation (un taux de plaquettes inférieurs à 50 000/mm<sup>3</sup>, un taux de prothrombine (TP) inférieur à 50 % ou INR (International Normalized Ratio) supérieur à 1,5 dans 23 %.

19 patients, soit 21 % de la population traitée préventivement, présentaient comme FDR une insuffisance rénale définie par une clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min. Associée aux désordres métaboliques graves (hyperkaliémie), ils ne représentaient que 3,2 % des motifs

d'hospitalisation en unité de réanimation. Ils compliquaient le plus souvent la pathologie initiale et nécessitaient le recours à une hémodiafiltration continue.

A noter que certains FDR n'ont pas été retrouvés dans notre étude comme les brûlures cutanées étendues à plus de 35 % de la surface corporelle (SC) et que d'autres ne sont que très peu représentés comme les antécédents d'ulcère gastro-duodéal (UGD) et les troubles hépatiques graves (ASAT > 500 UI/l ou bilirubine totale > 8,8 mg/dl).

Sur les 194 patients traités préventivement, 104 étaient exposés à moins de 2 FDR. Le plus souvent, le traitement prophylactique par antisécrétoire était initié dès les premières 24 heures d'hospitalisation. Ainsi les recommandations n'étaient pas suivies dans près de 54 % des cas.

101 patients de réanimation ne bénéficiaient d'aucun traitement prophylactique de l'ulcère de stress. Chez 95 % des patients non traités, une nutrition entérale standard, à débit continu, par sonde naso ou orogastrique était entreprise. L'apport énergétique quotidien était de 25 à 35 kcal/kg (calories totales, apport protéique inclus).

Les patients admis en réanimation pour hémorragie digestive haute étaient systématiquement exclus de notre étude. 13 des patients inclus ont présenté au cours de leur hospitalisation un tableau d'hémorragie digestive ou un saignement occulte ayant nécessité la réalisation d'une endoscopie et l'instauration d'un traitement par IPP à dose curative. L'incidence des hémorragies digestives hautes au sein des services de réanimation du CHU de Toulouse était de 4,2 % sur cette période de 4 mois. Sur ces 13 patients :

- 4 patients (31%) cirrhotiques sous IPP ont présenté un tableau d'hémorragie digestive sur rupture de varices œsophagiennes ou lésions gastriques d'hypertension portale,
- 3 patients (23%) présentant plus de 2 FDR n'étaient pas traités préventivement alors qu'ils étaient alimentés exclusivement par voie parentérale,
- 2 patients (15%) n'étaient pas traités préventivement alors qu'ils présentaient plus de 2 FDR,
- 2 patients (15%) qui présentaient plus de 2 FDR ont vu leurs IPP arrêtés prématurément alors que l'alimentation entérale n'était pas bien conduite (vomissements),
- 1 patient (8%) présentant moins de 2 FDR était traité préventivement,
- 1 patient (8%) a présenté une lésion érosive sur sonde naso-gastrique rigide.

Aucun patient n'a présenté d'hémorragie digestive haute alors qu'il était traité préventivement selon les recommandations de l'HAS.

## 6. Discussion

Si l'hospitalisation en service de réanimation traduit la gravité de l'état de santé des patients, elle ne justifie pas à elle seule la prescription d'un traitement prophylactique de l'ulcère de stress. De nombreux travaux ont permis de déterminer les facteurs de risque d'hémorragie digestive en réanimation. Les hautes autorités de santé ont ainsi établi des recommandations de prescription d'un tel traitement. Dans notre étude observationnelle au sein des services de réanimation polyvalente et de réanimation neurochirurgicale, sur une période de 4 mois, ces recommandations n'étaient pas suivies dans plus de 50 % des cas si on considérait la présence minimale de deux FDR pour initier un traitement préventif, avec une sur-prescription importante d'inhibiteur de la pompe à protons. La réévaluation de la pertinence d'un tel traitement doit être quotidienne. Étant donné la très faible incidence actuelle des hémorragies de stress en réanimation, il ne s'agit plus d'un problème prioritaire. La généralisation de la nutrition entérale, l'amélioration des techniques de réanimation permettent de sélectionner les malades qui vont saigner mais dont la gravité générale fait que leur pronostic est souvent catastrophique avec ou sans complication hémorragique. Il s'agit là plus d'une stratégie de prise en charge globale du malade de réanimation qu'un problème de prévention spécifique. Si une étude chinoise (1093 patients brûlés) réalisée en 2007 a montré une incidence des saignements de 3,2% <sup>[17]</sup>, celle-ci tend à diminuer et se situe actuellement entre 0,2 et 2 % selon les données de la littérature. Au CHU de Toulouse sur cette même période l'incidence a été de 4,2 %.

### 6.1. Choix du traitement préventif

Dans notre étude, les patients traités préventivement l'étaient à 100 % par un IPP. La grande majorité des essais cliniques portant sur la prévention des lésions de stress en réanimation comparaient les anti-H<sub>2</sub> au placebo. Les IPP sont les plus puissants inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique. Des données expérimentales à partir de modèles animaux d'hémorragie de stress montrent l'efficacité préventive des IPP en particulier par rapport aux anti-H<sub>2</sub>. Afin de comparer l'efficacité des traitements antisécrétoires – IPP vs anti-H<sub>2</sub> – dans la prophylaxie d'ulcère de stress dans l'unité de soins intensifs, les chercheurs ont réalisé une revue systématique de la littérature ainsi qu'une méta-analyse de sept études. Seuls les essais contrôlés randomisés comparant directement les deux classes d'agents étaient retenus et tous

les patients inclus étaient hospitalisés dans un service de réanimation médicale ou chirurgicale. Dans l'analyse groupée de 936 patients, les chercheurs n'ont trouvé aucune différence significative entre les IPP et les anti-H<sub>2</sub> dans l'incidence des hémorragies digestives haute secondaire à des lésions de stress. Bien qu'il y ait une tendance à de meilleurs résultats avec les IPP (6 % versus 31 %,  $p < 0,05$ ), ces résultats sont principalement attribuables à une seule étude <sup>[18]</sup>. Cependant, les deux groupes n'étaient pas complètement comparables puisque le nombre de facteurs de risque était en moyenne de 2,7 dans le groupe ranitidine et 1,9 dans le groupe oméprazole ( $p < 0,05$ ). Les résultats regroupés des six autres études n'ont montré aucune tendance en faveur des deux agents. De même, quand on examine sur une base individuelle, les seules études qui ont favorisé les IPP ont été publiées avant les années 2000 et étaient de qualité méthodologique faible, telle que déterminée par le score de Jadad. Les analyses de sous-groupes n'ont également montré aucune différence dans les résultats cliniques entre les agents et ce quelle que soit leur voie d'administration <sup>[19]</sup>.

Malgré la supériorité des IPP dans la réduction de la sécrétion acide gastrique, l'absence de preuve clinique et leur coût ne permettent pas de les recommander en première intention dans la prévention des hémorragies de stress. Ainsi pour l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM qui remplace l'AFSSAPS depuis le 1er mai 2012) les données supportant l'intérêt des antisécrétoires dans cette indication sont quasi inexistantes. Ainsi, une lecture stricte des recommandations conclut qu'aucun patient de réanimation n'a d'indication stricte au traitement préventif des lésions digestives de stress et que finalement les IPP sont seulement recommandés dans le traitement curatif des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse. Cependant une approche plus libérale peut conclure à l'indication d'une prévention en présence de facteurs de risque importants.

## 6.2. Facteurs de risque

Si l'intubation orotrachéale avec une durée de ventilation mécanique supérieure à 48 heures constitue le FDR majeur de lésions digestives liées au stress et qu'il est systématiquement retrouvé dans toutes les études y compris la nôtre, la répartition des autres FDR apparaît ici différentes. Les troubles de la coagulation (Plaquettes  $< 50\ 000/\text{mm}^3$ , INR  $> 1,5$  ou TP  $< 50\ %$ ) ne sont retrouvés que chez 23 % des patients traités préventivement alors que dans l'étude de Cook *et al.*, ils sont associés aux FDR majeurs (31 % des patients qui avaient l'un ou

l'autre de ces FDR ont présenté des saignements cliniquement importants) [2]. De même, certaines catégories sont sous-représentées voire non représentées comme les brûlures étendues à plus de 35 % de la surface corporelle (SC) du fait de la non inclusion des patients de certains services de réanimation (chirurgie cardio-vasculaire et le service des grands-brûlés) pourvoyeurs de lésions de stress. Un grand nombre d'étude sur la détermination des FDR de lésions digestives de stress ont été conduites au sein de ces différents services [13, 17, 20].

Si le profil précis du malade devant recevoir une prophylaxie n'est pas connu, en revanche celui qui ne doit pas en recevoir apparaît plus clairement : patient qui n'a pas de défaillance viscérale grave, qui n'est pas sous ventilation mécanique ou qui n'a pas de coagulopathie.

### 6.3. Effets secondaires

Les IPP sont métabolisés par les cytochromes (CYP) P450 hépatiques. Des interactions médicamenteuses peuvent avoir lieu entre les IPP et d'autres médicaments éliminés par cette même voie. Les IPP provoquent aussi des interactions médicamenteuses du fait qu'ils inhibent différents cytochromes, particulièrement le 2C19. L'oméprazole est l'IPP ayant le potentiel d'interactions le plus élevé. Des interactions ont été notées entre ce principe actif et la phénytoïne, la warfarine, la quinidine, la cyclosporine, le diazépam, l'amoxicilline ou encore la clarithromycine. Tout comme l'oméprazole, l'esoméprazole inhibe le CYP2C19 mais aucune interaction médicamenteuse significative n'a été démontrée entre cet IPP et la warfarine, la phénytoïne, la quinidine, la clarithromycine ou l'amoxicilline. Une interaction est par contre notée entre l'esoméprazole et le diazépam qui voit son métabolisme diminuer de 45% lorsque la prise est concomitante. Le pantoprazole est un IPP qui a une affinité plus faible pour les cytochromes, ce qui signifie que son potentiel d'interactions médicamenteuses est plus faible.

La prise d'IPP peut augmenter l'incidence de diarrhées associées à *Clostridium difficile* [21]. Enfin, parmi les effets indésirables non liés à la durée de traitement, plusieurs cas de néphrite interstitielle aiguë ont été rapportés avec les IPP, souvent associés à des manifestations extra rénales d'hypersensibilité.

#### 6.4. Coût du traitement

Si le traitement prophylactique de l'ulcère de stress permet de diminuer significativement l'incidence de ces lésions, il peut être responsable d'effets secondaires non négligeables et avoir un coût conséquent. Il est bien établi que baser la prescription d'IPP à partir de recommandations validées permet de réduire la consommation de ces médicaments.

Le coût du traitement par antiacides semble équivalent à celui des anti-H<sub>2</sub> mais 3 à 4 fois plus important que celui du sucralfate, lorsque l'on évalue le coût direct du traitement et ses conséquences cliniques [22]. Dans une étude récente évaluant l'impact économique et pratique des recommandations pour la prévention des hémorragies en réanimation, les auteurs ont calculé le coût d'un traitement journalier par sucralfate à 1,9 euro contre 5,42 euros pour la ranitidine [23]. Wohlt *et al.* ont montré que 80 % des traitements préventifs de l'ulcère de stress étaient reconduits en sortie de réanimation et que dans 60 % des cas, ceux-ci n'étaient pas justifiés. Le pourcentage de patients gravement malades sortis de l'hôpital avec une prescription inappropriée d'antisécrétoires était de 24,4 % [24]. Limiter les indications des IPP est certes important, comme l'est tout autant la gestion de l'arrêt du traitement.

#### 6.5. Pneumopathies nosocomiales

L'autre question de la méta-analyse de Lin était de savoir si chaque agent était associé à un risque significativement plus élevé de pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM). L'élévation du pH intragastrique entraîne indiscutablement la colonisation par les bactéries à Gram négatif du liquide gastrique. L'inhalation par voie rétrograde de ces bactéries pourrait favoriser la survenue de pneumopathies nosocomiales.

Dans cette méta-analyse, il n'y avait pas de différence significative ni aucune tendance en faveur de l'un des agents en termes d'incidence des pneumopathies ou de taux de mortalité. Lin *et al.* notent que leurs résultats sont cohérents avec ceux des dernières revues de la littérature [19].

En 2011, une étude rétrospective portant sur 851 patients hospitalisés entre 2003 et 2010 dans un service de réanimation montre une réduction significative de l'incidence des pneumopathies nosocomiales dans le groupe sans prévention antiulcéreuse contre le groupe avec IPP ( $p < 0,01$ ) et suggère que l'utilisation des IPP à visée préventive devrait être proscrite chez les patients de réanimation ventilés [25].

Les résultats de la littérature restent cependant contradictoires [26, 27, 28]. Une des explications est la difficulté de faire le diagnostic de pneumopathies nosocomiales chez les malades de réanimation, en particulier lorsqu'ils sont sous ventilation mécanique et reçoivent des antibiotiques. De plus, la physiopathologie des pneumopathies nosocomiales chez les malades sous prophylaxie n'est pas clairement connue. La contamination à partir de l'estomac est discutée.

## 6.6. Rôle de la nutrition entérale

Il existe de nombreux arguments indirects ou reposant sur les études animales pour penser qu'une nutrition entérale continue bien conduite pourrait réduire le risque d'hémorragie digestive haute en réanimation. L'effet cytoprotecteur des mélanges nutritifs est lié à l'apport d'énergie directement au niveau de la muqueuse gastrique, naturellement pauvre en glycogène et à la neutralisation des ions acides libres. Elle n'empêche pas l'aggravation de lésions préexistantes ou la survenue de nouvelles lésions. Dans une analyse rétrospective de données recueillies de façon prospective et portant sur une cohorte de 526 patients gravement brûlés, Raff *et al.* ont démontré qu'une nutrition entérale débutée précocement (dans les 12 heures post-traumatiques) était plus efficace dans la prévention des hémorragies digestives hautes que la cimétidine et les antiacides (3,3% vs 8,3%,  $p < 0.05$ ) [13]. La majorité des équipes médicales du CHU de Toulouse (Purpan et Rangueil) arrête le traitement prophylactique de l'ulcère de stress une fois l'alimentation entérale bien conduite même si plus de deux facteurs de risque sont associés. Ainsi 94 % des patients non traités de notre étude étaient alimentés.

En 2010, une méta-analyse de Marik regroupant 17 études et plus de 1836 patients a montré que la nutrition entérale assurait une protection adéquate contre l'ulcère de stress mais que lorsque qu'elle était associée à un traitement préventif, on observait une augmentation du nombre de pneumopathies et par conséquent une augmentation de la mortalité (odds ratio : 1,89 ; intervalle de confiance : 1,04 à 3,44 ;  $p = 0,04$ ,  $I^2 = 0\%$ ) [14]. Toutefois, étant donné qu'aucune étude clinique prospective n'a testé l'influence de la nutrition entérale sur le risque de lésions digestives liées au stress, ces résultats doivent être interprétés avec une certaine prudence. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer les résultats de cette méta-analyse.

## 7. Conclusion

Thèse soutenue par Olivier STAES

### **Suivi des recommandations pour le traitement prophylactique des hémorragies digestives en réanimation au CHU de Toulouse en 2012**

Des lésions œsophagiennes et gastroduodénales apparaissent dans 40 à 100% des cas au cours du séjour en réanimation. Ces lésions se compliquent parfois d'hémorragie digestive extériorisée, voire grave, et sont alors associées à une augmentation de la mortalité d'un facteur cinq et à un surcoût hospitalier important. Cependant, l'incidence de ces hémorragies dites de stress est en diminution constante, sans doute en raison d'une meilleure efficacité du traitement des défaillances viscérales organiques, de nutrition et ne constitue plus un problème prioritaire de prévention spécifique. Des mesures prophylactiques semblent licites chez les malades à haut risque hémorragique. Un tel traitement peut être proposé en cas de facteurs de risque définis par Cook *et al.* (ventilation mécanique de plus de 48 heures et/ou troubles de l'hémostase) ou en cas de facteurs de risque évalués spécifiques à l'unité de réanimation (brûlés, polytraumatisés, traumatisé crânien grave...). Des recommandations de bonne pratique ont été rédigées dans chaque unité à partir des données de la littérature et de la conférence de consensus de l'AFSSAPS de 2007 (reprises en 2009 par l'HAS) afin de réduire le coût de la prophylaxie et le risque iatrogène (pneumopathies nosocomiales).

Le but de cette étude prospective a été d'étudier le taux d'observance de ces recommandations de bonne pratique sur la prescription d'un traitement prophylactique de l'ulcère de stress en réanimation par antisécrétoires gastriques, dans 4 services de réanimation du CHU de Toulouse sur une période de 4 mois. Ces recommandations n'ont pas été suivies dans près de 54 % des cas avec une sur-prescription importante d'inhibiteur de la pompe à protons. L'incidence des hémorragies digestives hautes au sein de ces différents services a été de 4,2 % soit environ le double des données de la littérature. Les FDR les plus souvent rencontrés étaient dans 80 % des cas l'intubation orotrachéale avec une durée de ventilation mécanique

supérieure à 48 heures, le traumatisme crânien grave ou médullaire dans 39 %, l'instabilité hémodynamique avec état de choc dans 37 % des cas.

Initié le plus souvent dans les premières heures qui suivent l'hospitalisation, l'évaluation de la pertinence d'un traitement préventif doit être quotidienne en fonction des facteurs de risque et de la pathologie sous-jacente.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Toulouse, le

**LE DOYEN**

Professeur JP. VINEL

**LE PRESIDENT DE LA THESE**

Professeur O. FOURCADE

## 8. Bibliographie

- [1] Eddleston JM, Pearson RC, Holland J, et al. *Prospective endoscopic study of stress erosions and ulcers in critically ill adult patients treated with either sucralfate or placebo.* Crit Care Med 1994;22:1949-1954.
- [2] Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH et al. *Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. [Canadian Critical Care Trials Group].* N Engl J Med 1994;330:377-381.
- [3] Ben-Menachem T, Fogel R et al. *Prophylaxis for Stress-related Gastric Hemorrhage in the Medical Intensive Care Unit: A Randomized, Controlled, Single-Blind Study.* Ann Intern Med. 1994;121:568-57.
- [4] Maynard ND, Bihari DJ, Dalton RN, Smithies MN, Mason RC. *Increasing splanchnic blood flow in the critically ill.* Chest 1995;108:1648-54.
- [5] Raynard B, Fagon JY. *Hémorragies digestives hautes de stress en réanimation.* EMC (Elsevier Masson SAS), Anesthésie-Réanimation (2005) 36-725-G-10.
- [6] Welsh DA, Summer W, deBoisblanc B, Thomas D. *Hemodynamic consequences of medical ventilation.* Clin Pulm Med 1999;6:52-65.
- [7] Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P. *GI complications in patients receiving mechanical ventilation.* Chest 2001;119:1222- 41.
- [8] Sessler JM. *Stress-related mucosal disease in the intensive care unit: an update on prophylaxis.* AACN Adv Crit Care 2007;18(2):119-28.
- [9] Martindale RG. *Contemporary strategies for the prevention of stressrelated mucosal bleeding.* Am J Health Syst Pharm 2005;62(10):S11-7.
- [10] Farrell C et al. *Overuse of stress ulcer prophylaxis in the critical care setting and beyond.* Journal of Critical Care 2010;25:214–220.
- [11] Fiddian-Green RG, McGough E, Pittenger G, Rothman E. *Predictive value of intramural pH and other risk factors for massive bleeding from stress ulceration.* Gastroenterology, 85 (1983), pp. 613–620.

- [12] Duranteau J, Sitbon P, Teboul JL, Vicaut E, Anguel N, Richard C, et al. *Effects of epinephrine, norepinephrine, or the combination of norepinephrine and dobutamine on gastric mucosa in septic shock*. Crit Care Med 1999;27:893-900.
- [13] Raff T, Germann G, Hartmann B. The value of early enteral nutrition in the prophylaxis of stress ulceration in severely burned patients. Burns 1997;23:313-8.
- [14] Marik PE, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. *Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: A systematic review and meta-analysis*. Crit Care Med 2010 Nov;38(11):2222-8.
- [15] Recommandations de bonne pratique : les anti-sécrétoires chez l'adulte – AFSSAPS - Novembre 2007.
- [16] HAS. Commission de la transparence. Médicaments inhibiteurs de la pompe à proton chez l'adulte : réévaluation. 7 janvier 2009.
- [17] Wang ZY, Wang FS, Ma YM. *Prevention and treatment of stress ulcer bleeding in patients with extensive burns*. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2007 Jul;27(7):1074-6.
- [18] Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ, Ranney JE. *Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis*. Dig Dis Sci 1997;42:1255-9.
- [19] Lin PC, Chang CH, Hsu PI, et al. *The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs. histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis*. Crit Care Med. 2010;38:1197-1205.
- [20] Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, et al. *Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: resolving discordant meta-analyses*. JAMA 1996 ;275:308-314.
- [21] Dial S, Delaney JA, Barkun AN, et al. *Use of gastric acid suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile associated disease*. JAMA 2005;294:2989-95.
- [22] Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, et al. *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;338:791-7.

- [23] Pitimana-aAree S, Forrest D, Brown G, Anis A, Wang XH, Dodekh P. *Implementation of a clinical practice guideline for stress ulcer prophylaxis increases appropriateness and decreases cost of care.* Crit Care Med 1998;24:217-23.
- [24] Wohlt PD, Hansen LA, Fish JT. *Inappropriate continuation of stress ulcer prophylactic therapy after discharge.* Ann Pharmacother 2007; 41:1611.
- [25] Vaysse T, Gouffran G, Lecuyer L et al. *Inhibiteur de la pompe à proton et pneumopathie chez les patients ventilés.* 39ème Congrès SRLF 2011 Paris.
- [26] Kantorova I, Svoboda P, Scheer P, et al. *Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: A randomized controlled trial.* Hepato-Gastroenterology 2004;51:757-761.
- [27] Laheij RJ et al. *Risk of community acquired pneumoniae and use of gastric acid suppressive drugs.* JAMA 2004;292:1955-60.
- [28] Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. *Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia.* JAMA. 2009 May 27;301(20):2120-8.
- [29] Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. *Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection: Bench to Bedside.* Gastroenterology 2008;135:41-60.
- [30] Le Gall JR et al. *A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study.* JAMA 1993; 270: 2957-2963.

## 9. Annexes

N°1 Modifications de la muqueuse gastrique au cours de l'agression sévère

N°2 Mécanismes de défense de la muqueuse gastrique

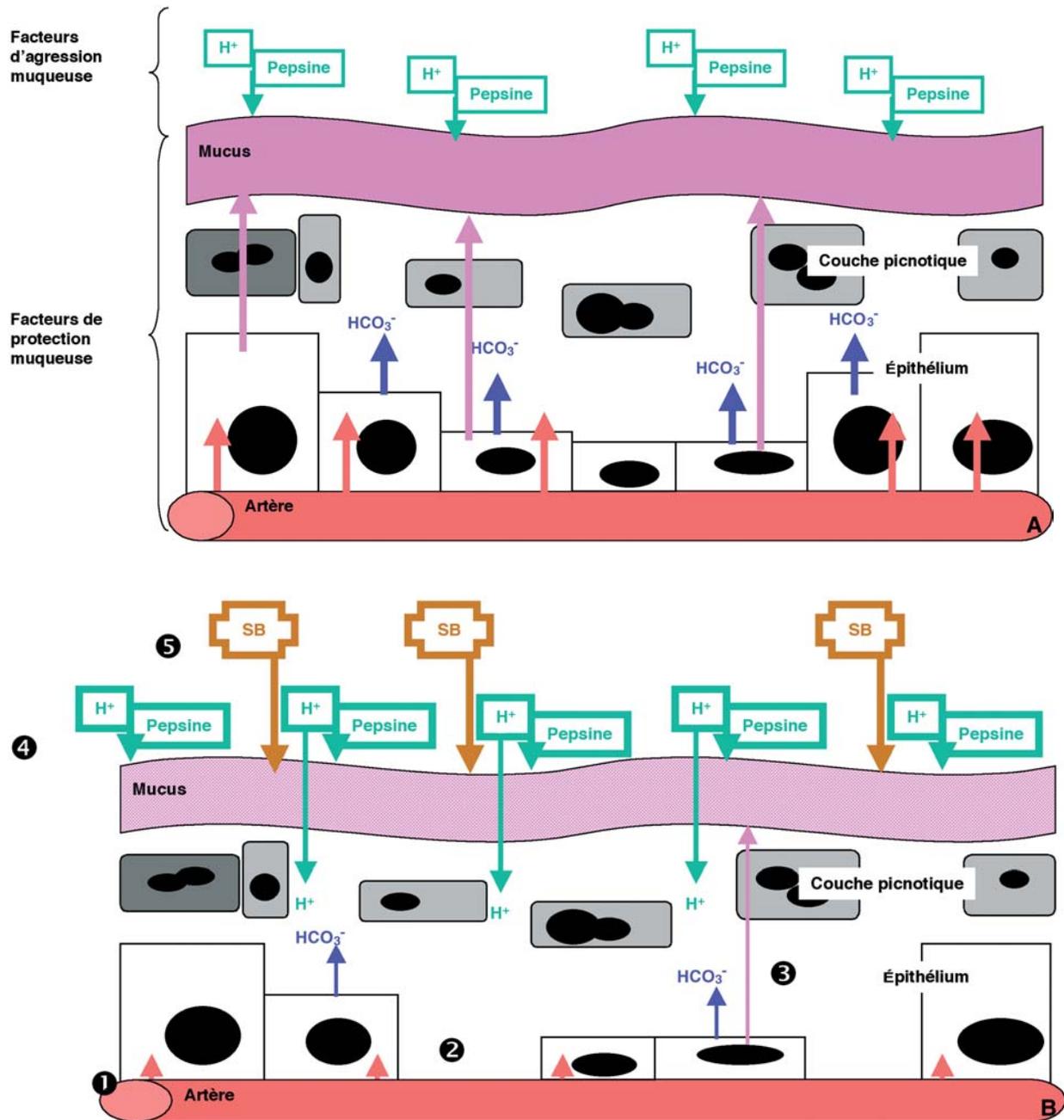
N°3 Fiche de recueil des données

N°4 IGS II

N°5 Recommandations de bonne pratique : les anti-sécrétoires chez l'adulte – AFSSAPS

N°6 Recommandations du pôle digestif du CHU de Toulouse sur le bon usage des IPP

## N°1 Modifications de la muqueuse gastrique au cours de l'agression sévère

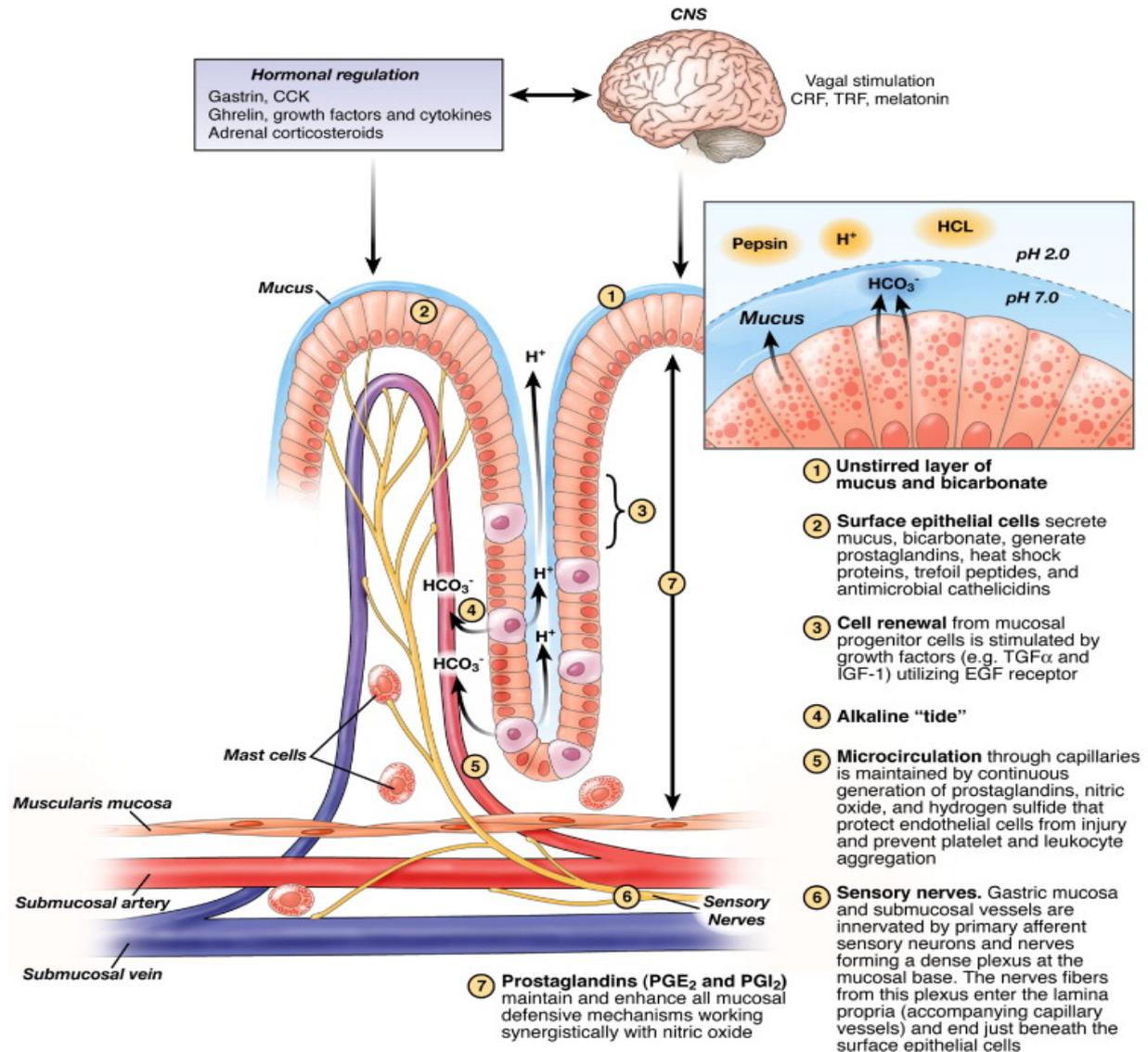


**Figure 1.** Modifications de la muqueuse gastrique au cours de l'agression sévère

A. Muqueuse gastrique normale. Le renouvellement épithélial est sous la dépendance du flux artériel gastrique. L'épithélium fabrique des ions HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (ions bicarbonates) et du mucus. Il s'agit des facteurs de protection de la muqueuse gastrique. Les facteurs d'agression sont intraluminaux et sont composés de la sécrétion acide (H<sup>+</sup> : ions acides) et de la pepsine. Un équilibre entre agression et protection existe à l'état normal.

B. Muqueuse gastrique en cas d'agression aiguë. 1 : diminution du flux sanguin gastrique ; 2 : altération du renouvellement épithélial ; 3 : diminution de synthèse d'ions HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> et de mucus ; 4 : augmentation de la sécrétion d'ions H<sup>+</sup> et rétrodiffusion des ions H<sup>+</sup> dans la muqueuse gastrique ; 5 : reflux biliaire. L'ensemble de ces phénomènes conduit à une perte de substance épithéliale et donc à une érosion muqueuse.

## N°2 Mécanismes de défense de la muqueuse gastrique



*Figure 2. Représentation schématique des mécanismes de défense de la muqueuse gastrique, modifiée et mise à jour par Tarnawski [29]*

## N°3 Fiche de recueil des données

### PREVENTION DES LESIONS DE STRESS EN REANIMATION

Le / / 2012

- Service :  Réanimation polyvalent **PURPAN**  
 Réanimation polyvalente **RANGUEIL**  
 Neurochirurgie **PURPAN**  
 Neurochirurgie **RANGUEIL**

Motif d'hospitalisation : .....

Sexe :  Homme  Femme

Age :

IGS II :

**Traitement préventif**

**FDR associés :**

<b>Intubation ≥ 48 h</b>	
<b>Plaquettes &lt; 50 000/mm<sup>3</sup></b>	
<b>INR &gt; 1,5</b>	
<b>TP &lt; 50 %</b>	
<b>Choc (PAs &lt; 80 mmHg)</b>	
<b>Cl créat &lt; 40ml/min</b>	
<b>TGO&gt;500 UI/l (ASAT)</b>	
<b>Bilirubine totale &gt; 8,8 mg/dl</b>	
<b>Glasgow ≤ 8</b>	
<b>Traumatisme médullaire</b>	
<b>Hydrocortisone &gt; 250 mg/j*</b>	
<b>ATCD d'UGD</b>	
<b>Brûlure &gt; 35% de SC</b>	
<b>Chirurgie &gt; 4h</b>	

\* équivaut à 50 mg de methylprednisolone (SOLUMEDROL®) ou 62,5 mg de prednisolone (SOLUPRED®)

Traitement utilisé : .....

**Traitement curatif**

Indication : .....

Alimentation :  OUI  NON  A Jeun

Type d'alimentation :  Entérale  
 Parentérale

## N°4 Indice de Gravité Simplifié - Simplified Acute Physiology Score

Les scores de gravité et leurs modules pronostiques sont avant tout des outils épidémiologiques. Ils peuvent être utilisés pour évaluer globalement la gravité des malades et stratifier les malades avant randomisation dans le cadre d'essais cliniques.

L'indice de gravité simplifié (IGS) est un système simplifié d'évaluation de la sévérité, créé par Le Gall *et al.* à partir d'une appréciation critique du premier système APACHE <sup>[30]</sup>. Comme pour ce dernier, le choix des paramètres à coter présents dans la première version (IGS I), de même que le poids de ceux-ci, sont fondés sur l'arbitraire. L'IGS I comporte 14 paramètres, dont l'âge et l'état neurologique, avec une stratification de la classification de Glasgow. Le poids de chacun des paramètres peut varier de 0 à 4, leur cotation se faisant à partir des données les plus péjoratives survenant au cours des 24 premières heures passées dans le service de réanimation. La validation initiale de ce score s'est fait sur un panel de 679 malades admis dans huit services de réanimation, et s'est montrée aussi performante que l'Acute Physiologic Score (APS).

La mise à jour de l'IGS (IGS II) s'est cependant faite en utilisant les méthodes statistiques appropriées, permettant de tester la corrélation entre les variables entrant dans le score et la mortalité hospitalière, et de mieux préciser leur stratification et leur poids respectif. Le système final a conservé son approche pragmatique et comporte dorénavant 17 paramètres dont le poids oscille entre 1 et 26 (Tableau 4). Il prend en compte le type d'entrée : chirurgicale, programmée ou urgente, ou médicale, et retient trois facteurs de gravité préexistants à l'entrée, que sont une maladie hématologique ou le sida, un cancer ou la présence de métastases <sup>[30]</sup>.

La définition des paramètres s'est effectuée sur un panel de 13 152 malades de réanimation, originaires de 12 pays différents, dont les États-Unis, et comprenant 137 unités de réanimation différentes. L'IGS II est le score de gravité le plus utilisé en France et en Europe.

Du fait de leur faible sensibilité, les scores ne sont d'aucune utilité à l'échelon individuel d'un patient pour une décision de triage, admission, sortie et encore moins à une décision d'abstention thérapeutique.

VARIABLE	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
Age (année)												<40						40-59				60-69	70-74	75-79		>80	
Pouls (battt/mn)				<40							40-69	70-119				120-159		>160									
PAS (mmHg)		<70						70-99				100-199		>200													
Température (°C)												<39°			>39°												
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)				<100	100-199		>200																				
Diurèse (L/j)			<0,500					0,500-0,999				>1															
Urémie (mmol/l)												<10					10-29,9				>29,9						
Leucocytose (10 <sup>9</sup> /ml)		<1										1-19,9			>19,9												
Kaliémie (mEq/L)										<3		3-4,9			4,9												
Natrémie (mEq/L)							<125					125-144	>144														
HCO <sub>3</sub> sériques (mEq/L)						<15				15-19		>19,9															
Bilirubine (µmol/L)												<68				68-102,5					>102,5						
Glasgow Coma Score	<6	6-8				9-10		11-13				14-15															
Maladie chronique																					CM	TH				SIDA	
Type d'admission												CP					MED	CNP									

**Tableau 4. Calcul de l'IGS II (les paramètres sont colligés dans les 24 H suivant l'admission en réanimation)**

#### DÉFINITION DES VARIABLES :

Age : Age du patient en années selon le dernier anniversaire.

Fréquence cardiaque : Prendre la valeur la plus défavorable qu'il s'agisse de tachycardie ou de bradycardie. Si le rythme a varié de l'arrêt cardiaque (11 points) à la tachycardie (7 points), compter 11 points.

Pression artérielle systolique : Utiliser la même méthode que pour le rythme cardiaque. Si la pression a varié de 60 à 195 mmHg, compter 13 points. Température centrale : Tenir compte de la température la plus élevée.

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> : Si le malade est ventilé ou sous CPAP, prendre la valeur la plus basse du rapport. Compter 0 point à l'item si le patient n'est ni ventilé ni sous CPAP.

Diurèse : Si le patient reste moins de 24 heures, faire le calcul pour 24 heures (Ex: un litre en 8 heures équivaut à 3 litres par 24 heures).

Urée sanguine : Prendre la valeur la plus élevée en mmol/l ou g/l.

Globules blancs : Prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) selon l'échelle de score.

Kaliémie : Prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) en mEq/l selon l'échelle de score.

Natrémie : Prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) en mEq/l selon l'échelle de score.

Bicarbonatémie : Prendre la valeur la plus basse en mEq/l.

Bilirubine : Prendre la valeur la plus haute en µmol/l ou mg/l.

Score de Glasgow : Prendre la valeur la plus basse des 24 premières heures. Si le patient est sédaté, prendre le score estimé avant la sédation par interrogatoire du médecin ou analyse de l'observation.

Maladies chroniques :

- SIDA : malade HIV positif avec des complications cliniques telles qu'une pneumonie à *Pneumocystis*, un sarcome de Kaposi, un lymphome, une tuberculose, une infection à toxoplasme.

- Maladie hématologique maligne : lymphome, leucémie aiguë, myélome multiple.

- Cancer métastatique : dont les métastases ont été prouvées par chirurgie, scanner ou tout autre méthode.

Type d'admission :

- Malade chirurgical : malade opéré dans la semaine qui précède ou suit l'admission en réanimation

- Malade chirurgical non programmé : malade ajouté à la liste du programme opératoire dans les 24 heures qui précèdent l'intervention

- Malade chirurgical programmé : malade dont l'intervention était prévue au moins 24 heures à l'avance.

- Malade médical : malade non opéré dans la semaine qui précède ou suit l'admission en réanimation. Les malades de traumatologie non opérés sont considérés comme médicaux.

#### Remarques :

Si le malade reste moins de 24 heures, noter les valeurs les plus défavorables de chaque élément, calculer la diurèse des 24 heures en fonction de la diurèse observée.

En cas d'arrêt cardiaque, compter un rythme cardiaque à 0 (11 points), une pression systolique nulle (13 points), un score de Glasgow inférieur à 6 (26 points).

## N°5 Recommandations de bonne pratique : les anti-sécrétoires chez l'adulte – AFSSAPS



### RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

#### **LES ANTISECRETOIRES GASTRIQUES**

#### **CHEZ L'ADULTE**

## PRINCIPAUX MESSAGES

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

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

### RGO

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

Si les symptômes sont typiques et rapprochés, il est recommandé de prescrire un IPP à demi-dose 1 pendant environ un mois (sauf oméprazole à pleine dose).

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

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

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

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

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

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

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

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

### Dyspepsie

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

### Situations de stress (situation de réanimation)

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

### Hémorragies digestives

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

<sup>2</sup>Le rabéprazole n'a pas d'AMM dans cette situation.

Les IPP sont les seuls antisécrotoires recommandés dans le traitement des hémorragies digestives hautes d'origine ulcéreuse, plus particulièrement pour la prévention des récives précoces après hémostase (spontanée ou secondaire à un traitement local endoscopique) (Grade A).  
En cas d'hémorragie digestive haute, il n'y a pas d'argument suffisamment fort pour recommander l'utilisation des IPP avant l'endoscopie diagnostique et/ou thérapeutique si celle-ci est faite dans le délai recommandé, c'est-à-dire les 24 premières heures.

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

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

INTRODUCTION

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

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

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

1. PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES ANTI-SECRETOIRES GASTRIQUES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 2.1 DIAGNOSTIC

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

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

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

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

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

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

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

### 2.2 TRAITEMENT DU RGO

#### 2.2.1 RGO SANS OESOPHAGITE : TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

L'objectif du traitement est symptomatique.

##### 2.2.1.1 TRAITEMENT INITIAL A COURT TERME

- Si les symptômes sont typiques et espacés (< 1x/semaine), il est recommandé d'utiliser ponctuellement et indifféremment un traitement d'action rapide (Grade A) :
  - soit un antiacide,
  - soit un alginat,
  - soit un anti-H<sub>2</sub> (cimétidine 200-600 mg/j, ranitidine 75-225 mg/j, famotidine 10-20 mg), en 1 à 3 prises par jour.

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

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

#### 2.2.1.2 TRAITEMENT A LONG TERME

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

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

#### 2.2.2 ŒSOPHAGITE PAR REFLUX

##### 2.2.2.1 TRAITEMENT DE CICATRISATION

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

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

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

##### 2.2.2.2 PREVENTION DES RECIDIVES

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

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

En cas d'œsophagite sévère

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

En cas de complications

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

L'endobrachyoesophage symptomatique ou associé à une œsophagite doit être traité par IPP (Grade A). Les formes non symptomatiques et sans œsophagite ne nécessitent pas de traitement.

Les antisécrétoires au long cours et la chirurgie ne permettent pas de prévenir l'apparition d'une dysplasie ou d'un cancer. Ces traitements ne modifient donc pas les indications et les modalités de la surveillance endoscopique et histologique.

##### 2.2.3 MANIFESTATIONS EXTRA-DIGESTIVES PREDOMINANTES OU ISOLEES

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

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

#### 2.2.4 RGO ET GROSSESSE

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

### 3. ULCERE GASTRIQUE ET DUODENAL

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

#### 3.1 ULCERE ASSOCIE A UNE INFECTION A HELICOBACTER PYLORI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

##### 4.1 TRAITEMENT DES LESIONS INDUITES PAR LES AINS

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

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

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

##### 4.2 PREVENTION DES LESIONS INDUITES PAR LES AINS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5. DYSPEPSIE

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

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

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

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

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

## 6. LESIONS AIGÜES DE STRESS (SITUATION DE REANIMATION)

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

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

**Même en présence de facteurs de risque, les données supportant l'intérêt des antisécrétoires dans cette indication sont quasi inexistantes et, dans ce contexte, il n'est pas possible de recommander préférentiellement l'utilisation d'un IPP ou d'un anti-H<sub>2</sub> (Grade A).**

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

## 7. HEMORRAGIES DIGESTIVES HAUTES D'ORIGINE ULCEREUSE

### 7.1 TRAITEMENT CURATIF

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

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

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

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

#### 7.2 TRAITEMENT PREVENTIF SECONDAIRE

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

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

### 8. LES ANTISECRETOIRES DANS LE TRAITEMENT DE L'INFECTION A HELICOBACTER PYLORI

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

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

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

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

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

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

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

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

Les posologies sont citées en annexe 1.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Place de la ranitidine

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

#### L'observance

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

#### Contrôle de l'éradication

Compte tenu des taux d'éradication actuels de l'ordre de 70%, il est recommandé de contrôler le succès du traitement d'éradication, soit par recherche anatomopathologique par biopsies perendoscopiques (ulcère compliqué, ulcère gastrique, nécessité de poursuivre le traitement par IPP), soit préférentiellement par un test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 3 au moins 4 semaines après la fin du traitement (antibiotiques et/ou IPP) (Accord professionnel).

<sup>3</sup>Hélikit

## ANNEXE 1

### Eradication de *Helicobacter pylori* : molécules disponibles et doses recommandées chez l'adulte

#### 1. Inhibiteurs de la pompe à protons

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

#### 2. Antibiotiques

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

## ANNEXE 2

### Classification de Forrest

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

## ANNEXE 3

### Classification commune des œsophagites par reflux

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

## ANNEXE 4

### Place de l'endoscopie dans la prescription d'antisécrotoires gastrique

#### Situations où l'endoscopie n'est pas recommandée avant la prescription d'antisécrotoires :

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

#### Situations où l'endoscopie est recommandée :

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

ANNEXE 5

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

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

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

Inhibiteurs de la pompe à protons par voie injectable

Esoméprazole (40 mg)  
Oméprazole (40 mg)  
Pantoprazole (40 mg)

Afssaps – novembre 2007

Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale est impossible  
Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale est impossible  
Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale est impossible

## N°6 Recommandations du pôle digestif du CHU de Toulouse sur le bon usage des IPP



<b>POLE DIGESTIF</b>	Page n°1 sur 3
Recommandations du pôle digestif sur le bon usage des IPP	<b>Indexation : DIGPRT001</b> Version : 5 Date d'application : 01/02/2010

	NOM	FONCTION	DATE
CRÉATION	B.BELLON	PH Pharmacie	Sept 2006
REDACTION	E. DUPUIS	PH Gastro-entérologie	Janv 2009
	V.FAVRE	Assistante Pharmacie	Janv 2009
	V.DUHALDE	Interne Pharmacie	Janv 2010
APPROBATION	J.P. DUFFAS	PH Gastro-entérologie	Fév 2009
	JM.PERON	PU-PH Gastro-entérologie	Fév 2010

### PERIODICITE DE REVISION

Annuelle (changement de marché médicament)

### HISTORIQUE DES MODIFICATIONS

N°version : 2	Date : mars 2007	Nature : changement de marché médicament
N°version : 3	Date : février 2008	Nature : changement de marché médicament et publication AFSSAPS recommandations des antisécrétoires gastriques
N°version : 4	Date : janvier 2009	Nature : changement de marché médicament
N° version : 5	Date : janvier 2010	Nature : changement de marché médicament

### **IPP référencés au CHU en 2010 :**

*Pantoprazole EUPANTOL® 20mg cp*

*Pantoprazole EUPANTOL® 40mg cp*

*Pantoprazole EUPANTOL® 40mg injectable*

*Lanzoprazole OGASTORO® 15mg cp orodispersible*

*Lanzoprazole OGASTORO® 30mg cp orodispersible*

*Demi-dose :* EUPANTOL® 1 cp 20mg/jour

*Pleine dose :* EUPANTOL® 1 cp 40mg/jour

*Double dose :* EUPANTOL® 1cp 40mg 2 fois par jour

### VOIE D'ADMINISTRATION

- **La voie injectable n'est indiquée que lorsque la voie orale est impossible.**
- Pour une administration par voie nasogastrique ou sonde de gastrostomie, déliter les comprimés d'Ogastoro® dans une petite quantité d'eau.

### RGO

- IPP **per os** à **demi dose** (Eupantol® 20mg) pendant 2 à 4 semaines.
- Oesophagite sévère : IPP **per os** à pleine dose (Eupantol® 40mg) pendant 8 semaines.

<b>POLE DIGESTIF</b>	Page n°2 sur 3
Recommandations du pole digestif sur le bon usage des IPP	<b>Indexation : DIGPRT001</b> Version : 5 Date d'application : 01/02/2010

## UGD DU À UNE INFECTION À HP

- Traitement de 1° intention : tri-thérapie pendant 7 jours
  - o IPP (double dose soit Eupantol® 40mg x 2)-clarithromycine (500 mg x 2/j)-amoxicilline (1000 mg x 2/j) sauf CI
  - o IPP (double dose soit Eupantol® 40mg x 2)-amoxicilline (1000 mg x 2/j)-imidazolé (500 mg x 2/j), **si CI à la clarythromycine**
  - o IPP (double dose soit Eupantol® 40mg x 2) - clarythromycine (500 mg x 2/j) – imidazolé (500 mg x 2/j), **si CI aux pénicillines** .
- **Contrôle de l'éradication à réaliser 1 mois après** la fin du traitement.
- **Attention** : s'il s'agit d'un ulcère du bulbe non compliqué à HP + (pas de perforation, pas d'hémorragie, pas de sténose) : un traitement éradicateur de 7 jours est suffisant ; il convient donc de ne pas traiter par IPP seul pendant les 3 à 7 semaines suivantes.
- Si HP - : Traitement de la phase aiguë par IPP pleine dose (Eupantol® 40mg) pendant **4 semaines** (ulcère **duodénal**) ou **8 semaines** (ulcère **gastrique**). Le traitement au long cours peut être discuté.

**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 récides.

En pratique :

IPP IV pleine dose (EUPANTOL® IV 40mg/j) en post-suture

Puis, lorsque le patient se réalimente, si HP +, protocole éradication *HP* (cf ci-dessus) pendant 7 jours et poursuite IPP pleine dose (EUPANTOL® 40 mg per os) pendant 3-7 semaines.

## PRÉVENTION DES LÉSIONS INDUITES PAR LES AINS

- La prescription d'un IPP ne se justifie que dans des situations de risque clairement identifiées :
  - o patient de plus de **65** ans.
  - o **antécédent** d'ulcère gastrique ou duodénal (recherche d'*HP*, pour éradication en vue de limiter le risque ulcérogène lié à l'association *HP* et AINS).
  - o association AINS et antiagrégants ; association AINS et corticoïde ; association AINS et anticoagulants (ces trois associations peuvent exister mais sont **à éviter**).
- IPP à **demi dose** (Eupantol® 20mg) pendant toute la durée d'exposition aux AINS. Il n'y pas de bénéfice supplémentaire à prescrire une pleine dose.
- Il n'y a pas actuellement d'argument suffisant pour recommander l'association systématique d'un IPP
  - o à de l'aspirine à faible dose **seul**, sauf s'il existe un antécédent d'hémorragie digestive lors d'un tel traitement. (évaluation nationale en cours).
  - o à un corticoïde.

<b>POLE DIGESTIF</b>	Page n°3 sur 3
Recommandations du pôle digestif sur le bon usage des IPP	<b>Indexation : DIGPRT001</b> Version : 5 Date d'application : 01/02/2010

## SITUATION DE STRESS

- Uniquement dans les situations de stress associant 2 FRD parmi :
  - o **intubation dont la durée prévisible est supérieure à 48 heures**
  - o **présence de troubles de la coagulation (Pq <50 000/mm<sup>3</sup>, INR>1.5, TP<50%)**
  - o choc (cardiogénique, hypovolémique ou septique)
  - o insuffisance rénale aiguë
  - o coma neurologique
  - o traitement au long cours par AINS ou corticoïdes
  - o antécédent d'UGD
  - o sepsis abdominal

Les 2 facteurs de risque de complication les plus importants sont une intubation dont la durée prévisible est supérieure à 48 heures et la présence de troubles de la coagulation.

- La posologie qu'il paraît légitime de proposer dans cette indication (hors AMM) est celle d'un IPP à dose pleine pendant toute la durée d'exposition du patient au facteur de risque.

## HÉMORRAGIES DIGESTIVES HAUTES D'ORIGINE ULCÉREUSE

- A l'heure actuelle, il **n'est pas** recommandé de prescrire un IPP **avant** une endoscopie diagnostique. Le traitement doit être instauré **après** l'endoscopie diagnostique en présence de signes de gravité.
- S'il existe des signes endoscopiques de gravité (Forrest 1a : saignement artériel, 1b : saignement capillaire, 2a : vaisseau visible non hémorragique, 2b : caillot adhérent) :
  - o 80 mg en bolus IV
  - o puis perfusion à 8mg/h dans du chlorure de sodium à 0.9% pendant 70 h
  - o puis relais per os dès que possible à pleine dose.
- En dehors de ces signes endoscopiques de gravité : pleine dose IV (Eupantol® 40mg) puis relais per os le plus rapidement possible.

## PANCRÉATITES AIGUËS

A l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandations de prescriptions d'antisécrétoires, pour les formes non compliquées de pancréatite aiguë. Pour les formes compliquées, la prescription est à discuter au cas par cas.

### Références :

Recommandations de bonne pratique : les anti-sécrétoires chez l'adulte – AFSSAPS - Novembre 2007  
Conférence de consensus sur les pancréatites - société nationale française de gastro-entérologie-2001

---

**TITRE : SUIVI DES RECOMMANDATIONS POUR LE TRAITEMENT  
PROPHYLACTIQUE DES HÉMORRAGIES DIGESTIVES EN RÉANIMATION AU  
CHU DE TOULOUSE EN 2012**

---

**RESUME**

Le séjour en réanimation peut être responsable de lésions digestives entraînant une surmortalité. Le but de cette étude prospective a été d'étudier le taux d'observance de ces recommandations de bonne pratique sur la prescription d'un traitement prophylactique de l'ulcère de stress en réanimation par antisécrétoires gastriques, dans 4 services de réanimation du CHU de Toulouse sur une période de 4 mois. Les prescriptions de 308 patients de réanimation polyvalente et de réanimation neurochirurgicale ont été analysées. Ces recommandations n'ont pas été suivies dans plus de 54 % des cas avec une sur-prescription importante d'inhibiteur de la pompe à protons. L'incidence des hémorragies digestives hautes au sein de ces différents services a été de 4,2 %. La réévaluation de la pertinence d'un tel traitement doit être quotidienne. Étant donné la très faible incidence actuelle des hémorragies de stress, Il s'agit là plus d'une stratégie de prise en charge globale du malade de réanimation qu'un problème de prévention spécifique.

---

**TITRE en anglais**

« FOLLOW UP GUIDELINES FOR THE PROPHYLACTIC TREATMENT OF  
GASTROINTESTINAL BLEEDING IN TOULOUSE TEACHING HOSPITAL INTENSIVE CARE  
UNIT IN 2012 »

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE**

---

**MOTS CLES :**

Réanimation – Ulcères de Stress – Hémorragie digestive Haute – Traitement Prophylactique –  
Antisécrétoires – Nutrition Entérale

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de Médecine Toulouse-Purpan – Allées Jules Guesde – BP 7202  
31073 Toulouse Cedex 7

---

**Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS**