



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 mai 2008

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 05 février 2002 (JO du 27 juillet 2002)

AZANTAC 75 mg, comprimés pelliculés

B/14 : Code CIP 343 408.7

AZANTAC 75 mg, comprimés pelliculés

B/28 : Code CIP 343 409.3

AZANTAC 75 mg, comprimés effervescents

B/14 : Code CIP 343 412.4

AZANTAC 75 mg, comprimés effervescents

B/28 : Code CIP 343 413.0

AZANTAC 150 mg, comprimés effervescents

B/30 : Code CIP 332 085.7

AZANTAC 300 mg, comprimés pelliculés

B/14 : Code CIP 328 775.2

AZANTAC 300 mg, comprimés effervescents

B/14 : Code CIP 342 498.2

Renouvellement conjoint

AZANTAC 150 mg, comprimés pelliculés

B/30 : Code CIP 325 143.5

AZANTAC 50 mg/2 ml, solution injectable en ampoule

B/5 : Code CIP 326 827.5

Laboratoire GlaxoSmithKline

Ranitidine

Liste II

Date de l'AMM :

AZANTAC 75 mg : 14 mai 1997

AZANTAC 150 mg

- Comprimé pelliculé : 18 novembre 1981
- Comprimé effervescent : 4 juillet 1989

AZANTAC 300 mg

- Comprimé pelliculé : 6 mai 1986
- Comprimé effervescent : 24 décembre 1991

AZANTAC 50 mg/2 ml : 27 février 1984

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Ranitidine

1.2. Indications

AZANTAC 75 mg

Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien lorsque les règles hygiéno-diététiques ne se sont pas montrées efficaces.

AZANTAC 150 mg

- Ulcère gastrique ou duodéal évolutif
- Oesophagite par reflux gastro-oesophagien
- Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal
- Syndrome de Zollinger-Ellison

AZANTAC 300 mg

- Ulcère gastrique ou duodéal évolutif
- Oesophagite par reflux gastro-oesophagien
- Syndrome de Zollinger-Ellison
- En association à une bithérapie antibiotique, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale (après preuve endoscopique de la lésion et de l'infection).

AZANTAC 50 mg/2 ml

- Ulcère gastrique ou duodéal évolutif
- Syndrome de Zollinger-Ellison
- Hémorragies de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale
- Lésions gastro-duodénales liées au stress

1.3. Posologie

AZANTAC 75 mg

L'absorption n'étant pas influencée par l'alimentation, les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

La posologie est d'un comprimé, au moment des brûlures et/ou des régurgitations, avec un maximum de 3 prises par jour et sur une période n'excédant pas 2 semaines.

AZANTAC 150 mg

L'absorption n'étant pas influencée par l'alimentation, les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

- Ulcère duodéal évolutif :

2 comprimés de ranitidine 150 mg le soir, pendant 4 semaines.

- Ulcère gastrique évolutif :

2 comprimés de ranitidine 150 mg le soir, pendant 4 à 6 semaines.

- Oesophagite :

2 comprimés de ranitidine 150 mg le soir, pendant 4 semaines, avec une éventuelle seconde période de 4 semaines à la même posologie en fonction des résultats endoscopiques.

- Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal :

1 comprimé de ranitidine 150 mg par jour, le soir.

- Syndrome de Zollinger-Ellison : La dose initiale recommandée est de 600 mg par jour. La dose doit être ajustée individuellement, si nécessaire jusqu'à 1 200 mg/jour, et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement.

En cas d'insuffisance rénale :

Réduire la posologie en fonction de la créatininémie, selon le schéma suivant :

- créatininémie de 25 à 60 mg/l (220 à 530 $\mu\text{mol/l}$) : 150 mg toutes les 24 heures,
- créatininémie supérieure à 60 mg/l (530 $\mu\text{mol/l}$) : 150 mg toutes les 48 heures ou 75 mg toutes les 24 heures.

AZANTAC 300 mg

L'absorption n'étant pas influencée par l'alimentation, les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

- Eradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale :

Sont recommandés les schémas posologiques suivants :

300 mg de ranitidine matin et soir associés pendant 14 jours à :

- soit 1 g d'amoxicilline matin et soir et 500 mg de clarithromycine matin et soir ;
- soit 500 mg de clarithromycine matin et soir associés à, soit 500 mg de métronidazole ou tinidazole matin et soir, soit 1000 mg de tétracycline matin et soir ;
- soit, en alternative aux schémas précédents, 1 g d'amoxicilline matin et soir et 500 mg de métronidazole ou tinidazole matin et soir.

Cette trithérapie sera suivie par 300 mg de ranitidine par jour pendant 2 semaines supplémentaires en cas d'ulcère duodéal évolutif ou 2 à 4 semaines supplémentaires en cas d'ulcère gastrique évolutif.

- Ulcère duodéal évolutif :

1 comprimé de ranitidine 300 mg le soir, pendant 4 semaines.

- Ulcère gastrique évolutif :

1 comprimé de ranitidine 300 mg le soir, pendant 4 à 6 semaines.

- Oesophagite :

1 comprimé de ranitidine 300 mg le soir, pendant 4 semaines avec une éventuelle seconde période de 4 semaines à la même posologie en fonction des résultats endoscopiques.

- Syndrome de Zollinger-Ellison :

La dose initiale recommandée est de 600 mg par jour. La dose doit être ajustée individuellement, si nécessaire jusqu'à 1200 mg/jour, et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement.

- *En cas d'insuffisance rénale*, réduire la posologie* en fonction de la créatininémie, selon le schéma suivant :

- créatininémie de 25 à 60 mg/l (220 à 530 $\mu\text{mol/l}$) : 150 mg toutes les 24 heures,
- créatininémie supérieure à 60 mg/l (530 $\mu\text{mol/l}$) : 150 mg toutes les 48 heures ou 75 mg toutes les 24 heures.

- Pour les posologies réduites, utiliser de préférence les comprimés dosés à 150 mg.

AZANTAC 50 mg/2 ml

- En injection IM : 1 à 4 ampoules à 50 mg réparties sur le nycthémère
- En injection IV lente (au moins 2 minutes), après dilution d'une ampoule à 50 mg dans 20 ml de solution injectable : 1 à 4 ampoules à 50 mg réparties sur le nycthémère.
- En perfusion IV : 0.125 à 0.250 mg/kg/heure

Si nécessaire, le relais sera pris par les comprimés dès que possible.

Les doses peuvent être augmentées dans les états hypersecrétaires (syndrome de Zollinger-Ellison).

La posologie doit être diminuée du tiers ou de la moitié chez l'insuffisant rénal et en cas d'insuffisance hépato-cellulaire sévère.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

AZANTAC 75 mg, 150 mg et 300 mg

Avis de la Commission du 26 juin 2002 (Renouvellement de l'inscription)

Le service médical rendu est important.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2008)

A : voies digestives et métabolisme
A02 : médicaments pour les troubles de l'acidité
A02B : médicaments pour l'ulcère gastro-duodénal et le reflux gastro-œsophagien
A02BA : antagoniste des récepteurs H₂
A02BA02 : ranitidine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

Cf tableaux 1 ci dessous

3.2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Cf tableaux 2 ci dessous

Tableau I : Médicaments de comparaison

Classe	DCI	Dosage	Traitement de l'oesophagite secondaire au reflux gastro-oesophagien.	Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien	Ulcère gastrique évolutif	Ulcère duodénal évolutif	Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal chez les patients non infectés par Helicobacter pylori ou chez qui l'éradication n'a pas été possible.	Syndrome de Zollinger-Ellison	En association à une bithérapie antibiotique, éradication de Helicobacter pylori en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale	Hémorragies de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale	Lésions gastro-duodénales liées au stress
AntiH2	Ranitidine (AZANTAC)	75 mg cp		X							
		150mg cp	X		X	X	Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal.	X			
		300mg cp	X		X	X		X	X		
		50mg inj			X	X		X		X	X
	Cimétidine	200mg inj	X		X	X		X			
		200mg cp	X	X	X	X	X	X			
		400mg cp	X		X	X	X	X			
		800mg cp	X		X	X		X			
	Nizatidine	150mg gel	Oesophagite de stade I et II		X	X	Prévention des récurrences de l'ulcère duodénal				
		300mg gel			X	X					
	Famotidine	20mg cp	X		X	X	X	X			
		40mg cp	X		X	X		X			

Tableau II : Médicaments à même visée thérapeutique

Classe	DCI	Dosage	Traitement de l'oesophagite secondaire au reflux gastro-oesophagien.	Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien	Ulcère gastrique évolutif	Ulcère duodénal évolutif	Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal chez les patients non infectés par <i>Helicobacter pylori</i> ou chez qui l'éradication n'a pas été possible.	Syndrome de Zollinger-Ellison	En association à une bithérapie antibiotique, éradication de <i>Helicobacter pylori</i> en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale	Hémorragies de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale	Lésions gastro-duodénales liées au stress
IPP	Esomeprazole	20mg cp	X	X			Entretien et prévention des récidives après cicatrisation d'une oesophagite par RGO	X			
		40mg cp	X					X			
		40mg inj	X	X							
	Lansoprazole	15mg gel	X	X			X				
		30mg gel	X	X	X	X		X	X		
	Oméprazole	10mg gel	X	X			X				
		20mg gel	X	X	X	X	X	X	X		
		40mg inj	Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale est impossible								
	Pantoprazole	20mg cp	X	X							
		40mg cp	X		X	X		X	X		
		40mg inj	Traitement antisécrétoire gastrique lorsque la voie orale est impossible.								
	Rabéprazole	10mg cp	X	X	X	X		X	X		
		20mg cp	X	X	X	X		X	X		
Analogues des prostaglandines	Misoprostol	cp			X	X					
Autres	Sucralfate	cp, susp buv			X	X	X				

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

Depuis le précédent avis, le laboratoire a fourni de nouvelles données ayant concerné l'indication « En association à une bithérapie antibiotique, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale (après preuve endoscopique de la lésion et de l'infection) » (réf.^{1 2 3 4}). Les résultats confirment l'efficacité de la ranitidine dans cette indication.

4.2. Tolérance

Selon le RCP,

« Les effets indésirables sont classés par fréquence, en utilisant la classification suivante : très fréquents (> 1/10) ; fréquents (>1/100, <1/10) ; peu fréquents (>1/1000, < 1/100) ; rares (>1/10000, < 1/1000) et très rares (<1/10000).

Les fréquences des effets indésirables ont été estimées à partir des notifications spontanées après commercialisation.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Très rares : modifications de la numération formule sanguine (leucopénies et thrombocytopénies) généralement réversibles ; agranulocytose ou pancytopenie, avec parfois hypoplasie ou aplasie médullaire.

Affections du système immunitaire :

Rares : réactions d'hypersensibilité (urticaire, œdème angioneurotique (œdème de Quincke), fièvre, bronchospasme, hypotension et douleur thoracique).

Très rare : choc anaphylactique.

Ces effets ont été rapportés après administration d'une dose unique de ranitidine.

Affections psychiatriques:

Très rares : confusion mentale réversible, dépression et hallucinations rapportées principalement chez les sujets très malades et âgés ou ayant une insuffisance rénale.

Affections du système nerveux :

Très rares : céphalées (parfois sévères), vertiges et mouvements involontaires réversibles (tremblements, myoclonie ou mouvements oculaires involontaires).

Affections oculaires :

Très rare : vision floue réversible, suggérant dans certains cas une modification de l'accommodation.

Affections cardiaques :

Très rares : bradycardie sinusale et bloc auriculo-ventriculaire avec pause sinusale.

¹ Gashi Z. et al, Effectiveness of triplex therapy in the treatment of patients with ulcer. Dig Dis Sci 2003; 48:1868.

² Pellegrini M, Urso R, Giorgi G et al, Is a long-term ranitidine-based triple therapy against *Helicobacter pylori* only a heritage of the past? A prospective, randomized clinicopharmacological study. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Aug 15;22(4):343-8

³ Graham DY, Hammoud F, El-Zimaity HM et al, Meta-analysis: proton pump inhibitor or H2-receptor antagonist for *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther. 2003 ;17(10):1229-36

⁴ Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X et al, Meta-analysis: proton pump inhibitors vs. H2-receptor antagonists-their efficacy with antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication Aliment Pharmacol Ther. 2003 ;18(8):757-66

Affections vasculaires :

Très rare : vascularite.

Affections gastro-intestinales :

Très rares : pancréatite aiguë, diarrhée.

Nausées et constipation

Affections hépatobiliaires :

Rares : changements transitoires et réversibles des tests de la fonction hépatique.

Très rare : hépatite (cytolytique, cholestatique ou mixte) avec ou sans ictère habituellement réversibles.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rare : éruption cutanée.

Très rares : érythème polymorphe, alopecie.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Très rares : symptômes musculo-squelettiques tels que myalgie, arthralgie.

Affections des reins et des voies urinaires :

Très rare : néphrite aiguë interstitielle.

Affections des organes de reproduction et du sein :

Très rares : impuissance réversible, tension mammaire (en association à des traitements connus pour avoir ces effets).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Asthénie. »

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT
--

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2007), on note au total 145 000 prescriptions des spécialités AZANTAC (29 % pour le dosage 150 mg comprimé pelliculé et 19 % pour le dosage 150 mg comprimé effervescent). AZANTAC a été prescrit dans 25 % des cas pour l'item « reflux gastro-oesophagien » à la posologie moyenne de 1.8 comprimé par jour.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

6.1.1. Dans l'indication « Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien lorsque les règles hygiéno-diététiques ne se sont pas montrées efficaces »

Les symptômes du reflux gastro-oesophagien sont habituellement sans gravité.

Non traité, le RGO peut entraîner des complications et une dégradation de la qualité de vie.

La spécialité AZANTAC 75 mg entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est moyen.

Cette spécialité est un médicament de première intention lorsque les symptômes sont typiques et espacés (< 1 fois/semaine).

Il existe des alternatives à cette spécialité, notamment les alginates, les antiacides et les IPP selon la fréquence des symptômes.

Le service médical rendu de cette spécialité dans cette indication est faible.

6.1.2. Dans l'indication « Ulcère gastrique ou duodéal évolutif »

La maladie ulcéreuse gastro-duodénale peut engager le pronostic vital du patient par suite de complication.

Les spécialités AZANTAC 50 mg /2 ml, 150 et 300 mg entrent dans le cadre du traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est moyen.

Les recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS (réf ⁵) sur « les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte » ne préconisent plus l'usage des antiH₂ en première intention dans cette indication, mais celui des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) dont le rapport efficacité / effets indésirables est plus favorable.

Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les IPP.

Le service médical rendu par ces spécialités dans l'ulcère duodéal évolutif est faible.

Le service médical rendu par ces spécialités dans l'ulcère gastrique évolutif est faible.

6.1.3. Dans l'indication « Œsophagite par reflux gastro-oesophagien »

Les œsophagites par reflux gastro-œsophagien sont habituellement des maladies de gravité moyenne altérant la qualité de vie.

Les spécialités AZANTAC 150 et 300 mg entrent dans le cadre du traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est moyen.

Les recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS (réf ⁵) sur « les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte » ne préconisent plus l'usage des antiH₂ en première intention dans

⁵ AFSSAPS Recommandations de bonne pratique : Les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte ; 2007

cette indication (quelque soit le stade de gravité de l'œsophagite), mais celui des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) dont le rapport efficacité / effets indésirables est plus favorable.

Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les IPP.

Le service médical rendu par ces spécialités est faible.

6.1.4. Dans l'indication « Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal »

La maladie ulcéreuse gastro-duodénale peut engager le pronostic vital du patient par suite de complication.

La spécialité AZANTAC 150 mg entre dans le cadre du traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est moyen.

Les recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS (réf ⁶) sur « les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte » ne préconisent plus l'usage des antiH₂ en première intention pour prévenir les récurrences de l'ulcère duodénal, mais celui des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) dont le rapport efficacité / effets indésirables est plus favorable.

Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les IPP.

Le service médical rendu d'AZANTAC 150 mg est faible.

6.1.5. Dans l'indication « Syndrome de Zollinger-Ellison »

Le syndrome de Zollinger-Ellison est un syndrome rare, caractérisé par l'ensemble des manifestations induites par une sécrétion anormalement intense de gastrine, au niveau d'une tumeur endocrine (bénigne ou maligne) duodénale ou pancréatique (gastrinome). La gastrine stimule de façon non régulée la sécrétion acide de l'estomac.

Les spécialités AZANTAC 50 mg /2 ml, 150 mg et 300 mg entrent dans le cadre du traitement curatif des conséquences du syndrome de Zollinger Ellison.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est faible. Dans cette affection grave qui nécessite des posologies souvent élevées, les IPP plus efficaces, mieux tolérés et d'action plus constante, représentent le traitement de choix.

Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les IPP plus efficaces et mieux tolérés.

Le service médical rendu par ces spécialités est insuffisant.

6.1.6. Dans l'indication « En association à une bithérapie antibiotique, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale (après preuve endoscopique de la lésion et de l'infection) »

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.

La spécialité AZANTAC 300 mg entre dans le cadre du traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est moyen.

⁶ AFSSAPS Recommandations de bonne pratique : Les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte ; 2007

Les recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS (réf ⁷) sur « les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte » ne préconisent plus l'usage des antiH₂ en première intention dans cette indication, mais celui des inhibiteurs de la pompe à proton avec un schéma d'éradication de 7 jours.

Néanmoins, « la ranitidine garde une place limitée aux contre-indications et aux exceptionnels cas d'intolérance aux IPP ».

Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les IPP.

Le service médical rendu par la spécialité AZANTAC 300 mg est faible.

6.1.7. Dans l'indication « Hémorragies de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale »

Les hémorragies de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale peuvent engager le pronostic vital du patient.

La spécialité AZANTAC 50 mg/2 ml entre dans le cadre du traitement préventif et curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est mal établi.

Les recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS (réf ⁷) sur « les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte » ne préconisent plus l'usage des antiH₂ en première intention dans cette indication mais celui des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) dont le rapport efficacité / effets indésirables est plus favorable.

Cependant, il n'existe pas d'alternative thérapeutique ayant une AMM.

Le service médical rendu par la spécialité AZANTAC 50 mg/2 ml est faible.

6.1.8. Dans l'indication « Lésions gastro-duodénales liées au stress »

Les lésions gastro-duodénales liées au stress peuvent engager le pronostic vital du patient par suite de complications.

La spécialité AZANTAC 50 mg/2 ml entre dans le cadre du traitement curatif.

Les données supportant l'intérêt des antisécrétoires dans cette indication sont quasi inexistantes. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est mal établi.

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 les situations de stress (situation de réanimation).

En présence de facteurs de risque, et compte tenu du manque de données, il n'est pas possible de recommander préférentiellement l'utilisation d'un IPP ou d'un antiH₂.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique ayant une AMM.

Le service médical rendu par la spécialité AZANTAC 50 mg/2 ml est faible.

⁷ AFSSAPS Recommandations de bonne pratique : Les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte ; 2007

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

La place des antiH₂, et plus particulièrement celle de la ranitidine, dans la stratégie thérapeutique est redéfinie sur la base des nouvelles recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS⁸.

Les recommandations 2007 ne préconisent plus les antiH₂ en première intention dans les indications de l'AMM, exceptés dans certaines situations cliniques du RGO. D'une manière générale, l'utilisation de la ranitidine est limitée aux contre-indications ou aux exceptionnels cas d'intolérance aux IPP.

6.2.1. Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien lorsque les règles hygiéno-diététiques ne se sont pas montrées efficaces.

6.2.1.1. Traitement initial à court terme

- « Si les symptômes sont typiques et espacés (moins d'une fois par semaine), il est recommandé d'utiliser ponctuellement et indifféremment un traitement d'action rapide (Grade A) :
 - soit un antiacide,
 - soit un alginat,
 - soit un anti-H₂ (cimétidine 200-600 mg/j, ranitidine 75-225 mg/j, famotidine 10-20 mg), en 1 à 3 prises par jour.Les IPP ne sont pas recommandés, car leur effet n'est pas immédiat.

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

6.2.1.2. Traitement à long terme

« En cas de rechutes fréquentes ou précoces à l'arrêt du traitement chez les patients n'ayant pas d'oesophagite, 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 oesophagite, après un traitement initial efficace par IPP pendant 4 semaines (Grade B). »

6.2.2. Ulcère gastrique ou duodénal évolutif

En cas d'ulcère lié à une infection à *H. pylori*, le traitement doit être celui de l'éradication de la bactérie. Si l'ulcération gastrique ou duodénale découverte en endoscopie semble liée à une prise d'AINS ou d'aspirine, le traitement par AINS doit être remis en cause. Si ce traitement est poursuivi, il est établi que les anti-H₂ sont moins efficaces que les IPP, avec une différence de cicatrisation au bout de 8 semaines d'environ 20 à 30%. On peut cependant rencontrer de rares cas d'ulcère gastrique ou duodénal non lié à *H. pylori* et non médicamenteux. Dans ces circonstances, il est indispensable de rechercher une autre étiologie comme une maladie de Crohn en cas d'ulcération duodénale ou un cancer du pancréas. Pour les rares maladies ulcéreuses sans étiologie reconnue, un traitement par anti sécrétoire peut être prescrit de façon continue mais le traitement de choix reste actuellement les IPP.

- Ulcère associé à une infection à *Helicobacter pylori* :

⁸ AFSSAPS Recommandations de bonne pratique : Les anti sécrétoires gastriques chez l'adulte ; 2007

L'éradication de *Helicobacter pylori* dispense d'un traitement au long cours par un antisécrétoire (Grade A).

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

- Ulcère duodénal ou gastrique sans infection à *Helicobacter pylori* :

Après 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, les complications hémorragiques et les 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 d'IPP permet au patient de rester asymptomatique.

6.2.3. Oesophagite par reflux gastro-oesophagien

« Traitement de cicatrisation

En cas d'œsophagite non sévère (Grade I et II), l'objectif du traitement est symptomatique. Les IPP sont recommandés en première intention à demi-dose [...] pendant 4 semaines. En cas de persistance des symptômes, il est recommandé de prescrire une pleine dose.

En cas d'œsophagite sévère, les IPP sont recommandés en première intention à pleine dose en prise quotidienne unique pendant 8 semaines. [...] »

6.2.4. Syndrome de Zollinger-Ellison

Il s'agit d'une maladie rare et grave, soit du fait des complications de la maladie ulcéreuse, soit du fait d'une maladie tumorale et de l'existence de métastases.

Des œsophagites et ulcères gastro-duodénaux récidivants caractérisent ce syndrome. La majorité des ulcères sont duodénaux et peuvent survenir brutalement. Ainsi, le diagnostic de syndrome de Zollinger-Ellison implique de façon constante l'instauration d'une thérapeutique médicamenteuse par IPP, plus efficace et mieux tolérés que les anti H₂, ont une action plus durable et plus constante. Ils constituent le traitement de choix de cette affection grave. Les posologies peuvent être augmentées jusqu'à la dose efficace permettant la guérison de l'ulcère. Le traitement au long cours est justifié chez les malades ayant présenté des complications ou ayant des récurrences et chez des malades présentant un terrain à risque. Une endoscopie et, le cas échéant, une mesure du débit acide doivent être pratiquées à l'issue du traitement de la poussée pour vérifier la guérison de l'ulcère et renouveler les biopsies afin de ne pas méconnaître un cancer.

6.2.5. En association à une bithérapie antibiotique, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale (après preuve endoscopique de la lésion et de l'infection).

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

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 ;
- 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.

[...] Lorsque l'éradication n'a pas été obtenue, il est recommandé de prescrire un traitement continu par IPP.

Les IPP sont les antisécrétoires recommandés en première intention dans l'éradication de *H. pylori* en association avec 2 antibiotiques. »

« 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.»

6.2.6. Hémorragies de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale

« Les IPP sont les seuls antisécrétoires 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. »

6.2.7. Lésions gastro-duodénales liées au stress

« 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 les situations de stress (situation de réanimation) (Grade A). »

[...] « 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 antiH₂. »

6.3. **Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM excepté dans l'indication « *Syndrome de Zollinger-Ellison* ».

6.3.1. Conditionnements :

- AZANTAC 75 mg, comprimés pelliculés : B/28
- AZANTAC 75 mg, comprimés effervescents : B/28

Boîtes de 28 : la Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours.

6.3.2. Taux de remboursement : 35%