

Ronéo L3 n°2 (2012-2013)

UE3 Appareil digestif (Pharmacologie)

Cours n°7 : Bases pharmacologiques des traitements de la pathologie acido-peptique

Professeur Heriberto BRUZZONI-GIOVANELLI (heriberto.bruzzoni-giovanelli@univ-paris-diderot.fr)

Mardi 2 octobre 2012 – 9h30-10h30

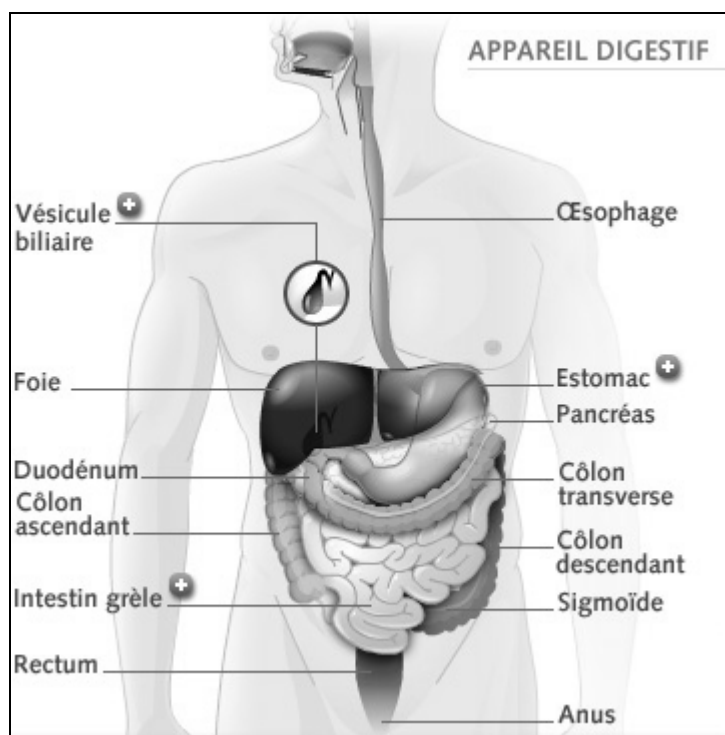
Ronéotypeur : Sander de SOUZA (Tutorat Santé Paris 7, VP Com' / VP Pouffe-du-Boulevard-Ney)

Ronéolecteur : Mathieu BEAUJOUR (Tutorat Santé Paris 7, VP (Ré)orientation / VP Poisse)

UE3 Appareil digestif (Pharmacologie)

Cours magistral n°7 :

Bases pharmacologiques des traitements de la pathologie acido-peptique



Avertissement : Ce cours est un savant mélange entre ce qu'a dit le professeur à l'oral, une mise en page des diapositives pour les nombreux passages où il ne s'est pas attardé (il devait faire tenir son cours en une heure, alors vers la fin je vous laisse imaginer qu'il enchaînait allègrement les diapositives) et en petit bonus je vous ai rajouté un peu d'explications pour les termes compliqués ou pour mieux situer les choses. La fin du cours (Partie D) présente à la toute fin du Power Point du professeur sert de résumé et de guide pour savoir ce qu'il faut retenir de ce cours. Bonne lecture à toutes et à tous !

Sandérounette qui vous fait des poutous tout partout ♥

PLAN DU COURS

PARTIE A - Introduction

I - Les médicaments du système digestif

II - Rappels - Physiologie de la sécrétion gastrique

PARTIE B - Médicaments de la pathologie acido-peptique

I - Généralités

- 1 - Ulcères peptiques
- 2 - RGO
- 3 - Lésions aiguës de stress
- 4 - Dyspepsies

II - Les médicaments

- 1 - Agents qui réduisent l'acidité gastrique
 - Physiopathologie - Mécanismes d'action
 - a - Anti-acides
 - b - Antagonistes du récepteur H2 (anti-H2)
 - i - Pharmacodynamie
 - ii - Pharmacocinétique
 - iii - Les médicaments
 - iv - Effets indésirables
 - c - Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)
 - i - Pharmacodynamie
 - ii - Pharmacocinétique
 - iii - Les médicaments
 - iv - Effets indésirables
- 2 - Agents protecteurs de la muqueuse gastrique
 - Physiopathologie - Mécanismes d'action
 - a - Topiques gastro-duodénaux
 - b - Analogues des prostaglandines
 - i - Les médicaments
 - ii - Contre-indications
 - iii - Effets indésirables

III - La prescription médicamenteuse

Mécanismes d'action

Prescription d'un médicament anti-ulcéreux

- 1 - Ulcères duodénaux et gastriques associés à une infection à *Helicobacter pylori*
 - 2 - Ulcères duodénaux et gastriques associés à la prise d'AINS
 - 3 - Ulcères duodénaux et gastriques non associés à une infection par *H. pylori* ni à la prise d'AINS
 - 4 - Ulcères duodénaux et gastriques: hémorragie digestive haute
 - 5 - RGO
 - 6 - Lésions aiguës de stress (situation de réanimation)
 - 7 - Dyspepsie
- Données économiques
- Données sociales

PARTIE C - Médicaments stimulant la motilité gastro-intestinale (prokinétiques)

Généralités

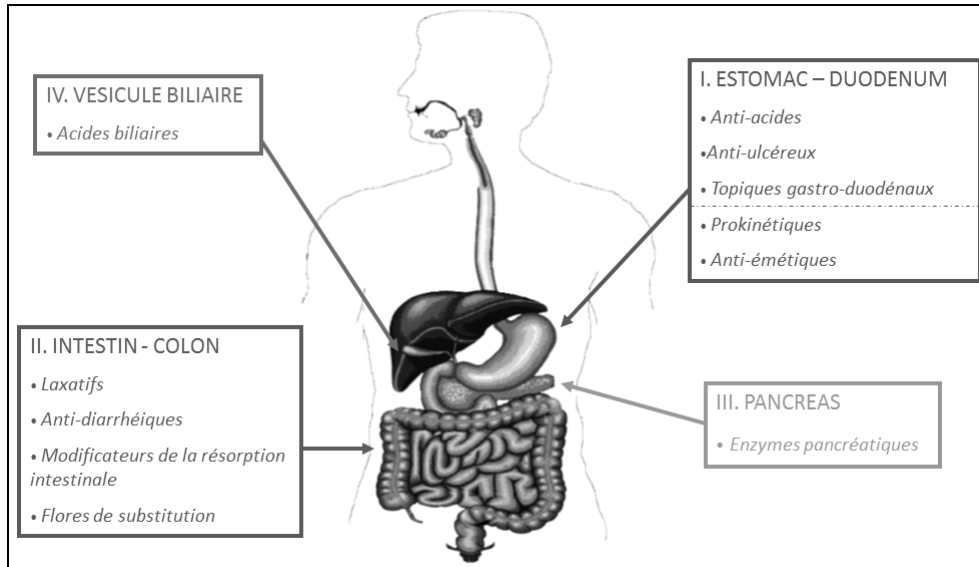
I - Antagonistes de la dopamine

II - Autres

PARTIE D - À retenir

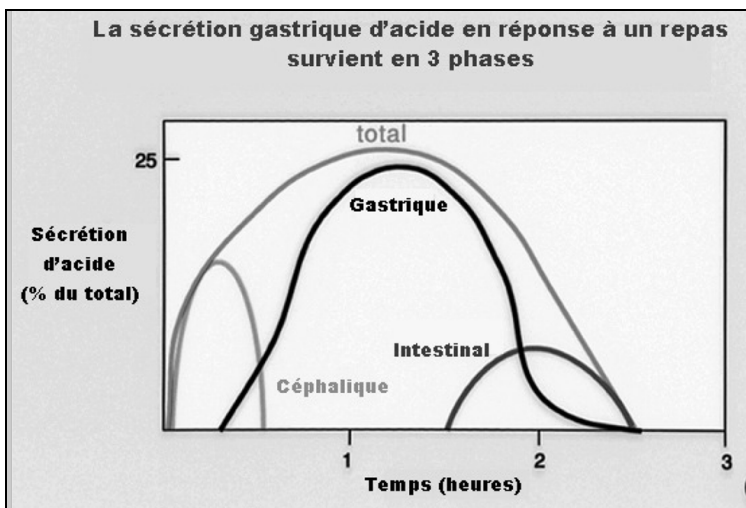
PARTIE A – INTRODUCTION

I - Les médicaments du système digestif



Voici un aperçu des médicaments qui peuvent agir sur les différentes parties du système digestif. Ce qui nous intéresse aujourd'hui ce sont les médicaments qui ont un effet sur l'estomac et le duodénum.

II - Rappels - Physiologie de la sécrétion gastrique



La sécrétion gastrique d'acide en réponse à un repas survient en 3 phases :

1) PHASE CÉPHALIQUE

Les sécrétions gastriques préparent l'estomac pour la digestion. Les réflexes sont déclenchés par les récepteurs sensoriels (vue, odeur, goût, idée de nourriture) situés dans le cortex, qui eux-mêmes stimulent au niveau du bulbe rachidien le Complexe Dorsal Vagal (CDV). Ce dernier transmet un message aux cellules principales (pepsinogène), pariétales (HCl), G (gastrine) et à mucus (mucus) de l'estomac pour qu'elles augmentent leur sécrétion.

2) PHASE GASTRIQUE

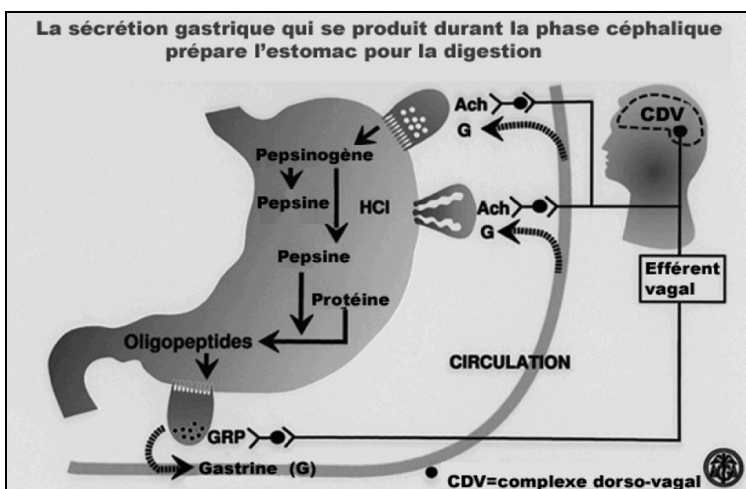
L'arrivée des aliments dans l'estomac provoque :

- Une distension de l'estomac qui stimule les mécanorécepteurs de la paroi
- Une augmentation du pH de l'estomac qui stimule les chémorécepteurs.

Le tout stimule les cellules sécrétrices qui augmentent le mélange du chyme (*dans le tube digestif, le chyme est le terme désignant le mélange du bol alimentaire avec les produits de sécrétion*) avec leurs sécrétions.

3) PHASE INTESTINALE

Réaction provoquée par l'arrivée du chyme dans le duodénum.



Les cellules gastriques et leurs sécrétions

Cellules	Localisation	Sécrétion	Rôle
À mucus	Toute la paroi	Mucus	Protection de la muqueuse
Principales	Fundus	Pepsinogène	Dégradation des protéines
Pariétales	Fundus	HCl (Acide chlorhydrique)	Activation du pepsinogène en pepsine
Cellules G	Autre	Gastrine	Stimule les glandes pariétales
Cellules ECL (<i>Entero-Chromaffin-Like cells</i>)	Dans le chorion sur toute la paroi	Histamine	Stimule la sécrétion d'HCl par les cellules pariétales.

PARTIE B - MÉDICAMENTS DE LA PATHOLOGIE ACIDO-PEPTIQUE

La **pathologie acido-peptique** naît d'un déséquilibre entre les **facteurs d'agression** (acide chlorhydrique, pepsine, bile) et les **facteurs de défense** (mucus, bicarbonates, prostaglandines, flux sanguin, processus de restitution et de régénération).

I - Généralités

1 - Ulcères peptiques

L'**ulcère peptique** est une **perte de substance du revêtement gastrique ou duodénal par destruction de la paroi**. C'est une maladie chronique, récidivante (60% de chances de récidiver à un an, 80% à deux ans) et qui évolue par poussées. Son incidence est en diminution constante.

	Ulcère duodénal	Ulcère gastrique
Localisation préférentielle	Bulbe (<i>Portion initiale dilatée de D1, le premier segment du duodénum</i>)	Angulus (<i>Petite courbure de l'estomac, au niveau de la jonction entre l'antra et le fundus</i>)
Principal facteur d'ulcération	Augmentation de l'acidité gastrique	Diminution de la cytoprotection
Incidence annuelle	0,2%	0,05%
Pic d'incidence	40 à 50 ans	60 ans
Sexe	♂ >> ♀ <i>Touche beaucoup plus les hommes que les femmes</i>	Sexe ratio = 1 <i>Touche indépendamment les hommes et les femmes</i>
Mortalité	1%	2,5%

Causes :

- La première cause d'ulcère est la **bactérie *Helicobacter pylori*** (90% des ulcères duodénaux, 80% des ulcères gastriques).
- Le traitement sous **Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)**.
- Les autres causes, les étiologies plus rares : le syndrome de Zollinger-Ellisson (gastrinomie), mastocytose, hyperparathyroïdie...

Un processus ulcéreux se révèle principalement par des **crampes épigastriques douloureuses** mais aussi par les **complications** de cet ulcère : une sténose, une hémorragie, une perforation ou une transformation maligne (un ulcère gastrique peut donner un cancer de l'estomac)

Les principaux **facteurs de risque** pour les ulcères duodénal et gastrique sont l'**âge**, le **tabac**, le **café** et l'**alcool**. Des **facteurs génétiques** ont aussi été mis en cause.

Le **diagnostic** doit reposer sur la **fibroscopie**. Le **but** est de **soulager la douleur**, mais le traitement est aussi un traitement de guérison, on va aussi **prévenir la récurrence et les complications**, et essayer de ne pas avoir trop d'effets indésirables comme pour tous les médicaments. En ce qui concerne l'**hygiène de vie** il faut en plus du traitement **éliminer les facteurs de risque associés** (tels que la prise de la prise d'AINS, de tabac, d'alcool et de café). Il faut aussi tenir compte des traitements médicamenteux si nécessaire.

2 – Reflux gastro-œsophagien (RGO)

Passage, à travers le cardia, d'une partie du contenu gastrique dans l'œsophage, en dehors de tout effort de vomissement. Cela recouvre différentes entités :

- **RGO physiologique** (existe chez tous les sujets), essentiellement après les repas et qui ne s'accompagne ni de symptôme ni de lésion muqueuse œsophagienne.
- **RGO pathologique** caractérisé par des symptômes et/ou des lésions désignées sous le terme d'œsophagite. Le reflux du contenu gastrique est alors dans la majorité des cas anormalement fréquent et/ou prolongé. L'acidité du matériel qui reflue est variée selon les individus et dans le temps.

Le **RGO** est un phénomène dans lequel il y a l'**acidité de l'estomac** qui **remonte dans l'œsophage inférieur** et un **trouble de la motricité de l'œsophage** qui peuvent conduire à son **inflammation (œsophagite)** et son **érosion**. Il est souvent associé à une **distension gastrique**, une **réduction transitoire de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage** et une **diminution du péristaltisme de l'œsophage**.

Les **objectifs** du traitement sont soulager les symptômes, améliorer la qualité de vie et prévoir les complications car le RGO peut conduire à une **métaplasie** qui peut provoquer un **cancer**.

3 - Lésions aiguës de stress (réanimation)

Il y a des lésions qui sont dues à des lésions de **stress de réanimation** dans les cas d'**intubation mécanique**. Au bout de 48 heures si on ne met pas l'estomac sous protection, on peut avoir des lésions gastriques et des troubles de la coagulation.

4 - Dyspepsies

Ce sont des **troubles digestifs de l'estomac** (perte d'appétit, nausées, brûlures gastriques, éructations, ballonnements, douleur ou malaises épigastriques) qui regroupent un ensemble de symptômes qui ne sont pas bien définis mais qui sont plus liés à la prise alimentaire depuis plus de 3 mois.

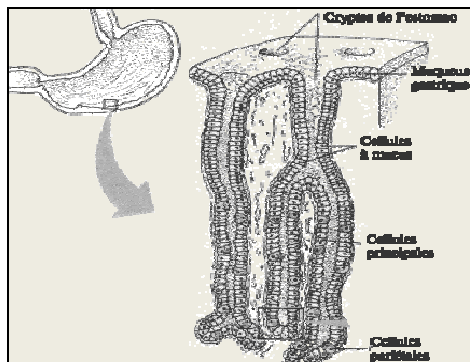
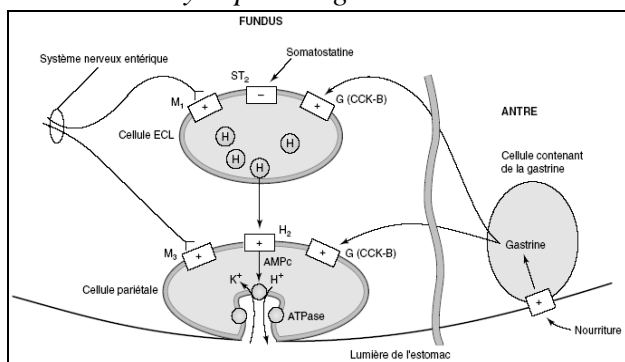
II - Les médicaments

Un résumé des 5 principales classes médicamenteuses des pathologies acido-peptiques :

- **Agents qui réduisent l'activité gastrique**
 - Antiacides
 - Deux anti-sécrétoires :
 - Antagonistes du récepteur H₂ (anti-H₂) (*anti-ulcéreux*)
 - Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (*anti-ulcéreux*)
- **Agents protecteurs de la muqueuse digestive**
 - Topiques gastro-duodénaux
 - Analogues des prostaglandines (*anti-ulcéreux*)

1 - Agents qui réduisent l'acidité gastrique

Physiopathologie - Mécanismes d'action



Les **cellules pariétales**, qui sécrètent l'**acide chlorhydrique**, possèdent des **récepteurs à la gastrine, à l'histamine (H2) et à l'acétylcholine (M3)**, donc les médicaments qu'on a évoqués vont avoir des effets sur la sécrétion d'acide chlorhydrique.

La sécrétion d'acide est liée à l'**activité ATPase de la pompe protons (H⁺) / potassium (K⁺)**. La sécrétion active de H⁺ est suivie par la sortie passive de Cl⁻, donc on va trouver un **pH proche de 1** dans l'estomac, alors que le pH sanguin est de 7,3. **Les récepteurs à l'acétylcholine et à la gastrine vont induire la sécrétion d'histamine**, qui va directement **stimuler l'activité de l'ATPase**. La signalisation va finalement conduire à la sécrétion d'acide chlorhydrique.

a - Anti-acides (MAALOX[®], GAVISCON[®])

Les **antiacides** ont un **pouvoir tampon** qui **neutralise les protons**. Ils ont un rôle de **protection de la muqueuse** gastrique, soit par pouvoir couvrant, soit par modification du mucus gastrique. Ils sont souvent associés à l'acide alginique (alginate), sorte de pansement gastrique qui forme des radeaux mousseux. Les antiacides doivent être pris après le repas, leur durée d'action est assez limitée (2 heures), le patient est donc obligé de prendre plusieurs fois par jour ce médicament. La dizaine de médicaments que comporte cette gamme a des effets secondaires contraignants pour les patients comme la constipation, la diarrhée, les rétentions liquidiennes et l'éructation.

Exemples d'antiacides :

- **Bicarbonate de sodium (NaHCO₃)** : CO₂ + NaCl. Un médicament banal mais qui peut avoir des conséquences :
 - Effets secondaires du CO₂ : Éructations
 - Effets secondaires du NaCl : Rétention liquidiennne. Attention donc aux personnes qui font de l'insuffisance cardiaque, de l'hypertension artérielle ou de l'insuffisance rénale.
- **Le carbonate de calcium** : Des doses excessives peuvent provoquer une alcalose métabolique ou une hypercalcémie.
- Il y a des médicaments qui contiennent de l'**aluminium** (constipation) ou du **magnésium** (diarrhée) et qui peuvent provoquer une insuffisance rénale.

Les précautions à prendre pour ces médicaments viennent des personnes qui les prennent depuis plusieurs années : il ne faut pas oublier les **interactions médicamenteuses** qui augmentent le pH ou qui peuvent modifier la liaison du médicament aux intestins : tétracyclines, fluoroquinolones, itraconazole, sels de fer. Il faut **éviter leur utilisation prolongée chez les insuffisants rénaux**.

b - Antagonistes du récepteur H2 (anti-H2)

i – Pharmacodynamie

L'**histamine** est le **principal facteur d'induction de la sécrétion d'acide chlorhydrique par l'ATPase**. Donc si on bloque le récepteur à l'histamine H2 de la cellule pariétale de la glande fundique, on va bloquer la sécrétion d'acide chlorhydrique. Les antagonistes sont compétitifs (réversibles) et sélectifs des récepteurs H2. Ces médicaments inhibent la sécrétion d'acide (production basale et post-prandiale) de façon différente selon le jour et la nuit, avec une puissance d'environ 60 à 70% par 24 heures. C'est un médicament surtout efficace la nuit (90%), son action la journée étant modérée et moindre (60 à 80%). Ce médicament se prend deux fois par jour (la dose est alors divisée par deux) ou une fois la nuit (la dose est très importante). L'effet est rapide mais bref et d'intensité modérée. Il a une assez bonne tolérance pharmacodynamique.

ii - Pharmacocinétique

- Après son absorption dans l'intestin, l'effet de premier passage hépatique agit, ce qui fait que cette classe médicamenteuse a une biodisponibilité d'environ 50% (sauf la nizatidine qui a une biodisponibilité de 90%).
- La demi-vie est de 2 à 3 heures, le taux de liaison protéique est de 30%.
- Le plus important à retenir est que **l'élimination est urinaire**, donc en cas d'insuffisance rénale il faut diminuer la dose.

iii - Les médicaments

DCI	Puissance relative	Dose nécessaire pour obtenir 50% d'inhibition acide pendant 10 heures	Dose usuelle pour traiter l'ulcère duodénal ou gastrique aigu (deux possibilités : une fois la nuit ou deux fois la journée)	Nom commercial	Administration intraveineuse possible (par exemple en cas d'hémorragie)
Cimétidine (chef de file)	1	400 à 800 mg	<ul style="list-style-type: none"> • 800 mg au coucher • 400mg, 2 fois par jour 	TAGAMET [®] , SOMEDINE [®]	
Ranitidine	4 à 10 x	150 mg	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg au coucher • 150mg, 2 fois par jour 	RANIPLEX [®] , ULCIREX [®] , AZANTAC [®]	✓
Nizatidine	4 à 10 x	150 mg	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg au coucher • 150mg, 2 fois par jour 	NIZAXID [®]	
Famotidine	20 à 50 x	20 mg	<ul style="list-style-type: none"> • 40 mg au coucher • 20mg, 2 fois par jour 	PEPDINE [®] , PEPCIDAC [®]	✓

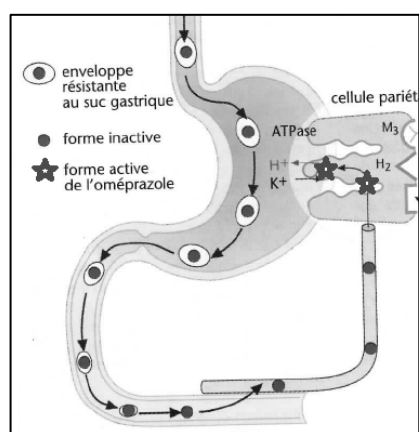
iv - Effets indésirables

Les effets indésirables touchent **moins de 1% des patients** : diarrhées, constipations, céphalées, fatigue, myalgies, « rash » cutanés, changements de l'état mental (confusion, hallucination, agitation) chez le sujet âgé ou l'insuffisant rénal.

La molécule qui possède le plus d'effets indésirables est la cimétidine car cette molécule a une certaine affinité pour les récepteurs aux androgènes (ce qui en fait un antagoniste de ce récepteur), ce qui peut provoquer gynécomastie / impuissance chez les hommes et galactorrhée (par augmentation de la sécrétion de la prolactine) chez la femme. Ce qui est important dans les effets indésirables de la cimétidine ce sont les interactions médicamenteuses, ce médicament est un inhibiteur du cytochrome P450, ce qui prolonge la demi-vie des médicaments métabolisés (warfarine, propranolol, sulfamides hypoglycémiant, anti-calciques...), c'est pour cela qu'aujourd'hui on utilise plus la ranitidine et la famotidine.

c - Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

i – Pharmacodynamie



On en revient à l'origine de la fabrication de l'acide chlorhydrique : la **pompe ATPase à protons**.

Dans la cellule pariétale inactive, la pompe ATPase se trouve dans des tubulovésicules dans le cytoplasme. Quand la cellule est activée, les vésicules migrent vers la membrane et s'organisent au niveau de la région apicale de la cellule en formant des canalicules **sécrétoires** dans lesquelles il y a une chute du pH à **0,8** (plus acide encore que l'intérieur de l'estomac).

Tous les IPP sont des pro-médicaments inactifs. Ils sont disponibles par voie orale et intraveineuse. Ils ne subissent dans un premier temps aucune modification parce que la préparation du médicament les protège de la digestion gastrique (c'est un médicament qui bénéficie de la **gastroprotection**, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de transformation du médicament dans l'estomac), ils vont jusque dans l'intestin grêle où ils vont être absorbés (sans leur enveloppe protectrice) pour aller par voie sanguine au niveau des cellules pariétales, où le médicament est sécrété dans la région canaliculaire. Comme la molécule arrive dans un environnement à pH acide de 0,8, la molécule devient active de façon très ciblée : le fait que cette molécule soit active en milieu acide fait que l'ATPase n'a aucun effet sur le côlon et le rein.

Ce médicament possède une cystéine (avec un atome de soufre libre) qui va former un **pont disulfure avec l'ATPase**, ce qui fait une **inhibition irréversible de la pompe à protons**, il n'y aura donc plus de sécrétion d'acide chlorhydrique.

ii – Pharmacocinétique

- Blocage de la sécrétion de H⁺ à jeun et en période post-prandiale : 90 à 98% par 24 heures.
- L'action est prolongée (renouvellement de la pompe : 18 à 24 heures), puissante et dose-dépendante.
- Même si la demi-vie est courte (1,5 h), la fixation protéique est forte : 95%.
- La prise de l'IPP se fait **une seule fois par jour**, à jeun (la biodisponibilité étant diminuée de 50% par la nourriture), **une heure avant le premier repas de la journée**, ce qui permet une inhibition de 24 heures (même si l'activité nocturne est moins bien contrôlée). Au bout de 3 à 4 jours, l'effet de l'inhibition est complet.
- Les IPP présentent l'avantage d'avoir un métabolisme hépatique avec des métabolites inactifs, donc pas besoin d'ajuster la dose si le patient est insuffisant rénal.
- L'administration peut se faire par voie intraveineuse, par bolus répétés ou en continu.

iii - Les médicaments

DCI	Pleine dose (standard)	Nom commercial	Administration possible par voie intraveineuse
Esoméprazole	40mg/jour	INEXIUM [®]	✓
Lansoprazole	30mg/jour	OGAST [®] , LANZOR [®]	
Oméprazole (chef de file)	20mg/jour	MOPRAL [®] , ZOLTUM [®]	✓
Pantoprazole	40mg/jour	EUPANTOL [®] , INIPOMP [®] ,	✓
Rabéprazole	20mg/jour	PARIET [®]	

iv - Effets indésirables

Ils touchent 1 à 4% des patients. Ils sont comparables à ceux provoqués par les antagonistes au récepteur H₂ à l'histamine, à savoir nausées, vomissements, flatulences, céphalées, vertiges, réactions cutanées allergiques, hématologiques, gastrites et infections digestives pour les voyageurs, vu qu'il n'y a plus cette acidité gastrique qui protège des agresseurs extérieurs.

- **Problèmes potentiels par augmentation de la gastrinémie :**
 - L'augmentation du pH induit une augmentation de la gastrine, ce qui provoque une hyperplasie des ECL, ce qui pourrait être à l'origine d'un carcinome gastrique.
- **Problèmes potentiels liés à la diminution de l'acidité :**
 - Augmentation des souches nitrate-réductases qui peuvent amener à un cancer.
- S'il y a une **infection à *Helicobacter pylori*** qui provoque une inflammation chronique gastrique, cela peut provoquer une atrophie gastrique ou une métaplasie intestinale et donc un cancer.
- **Interactions médicamenteuses :**
 - Tous les médicaments qui augmentent le pH gastrique et ceux qui sont métabolisés par le cytochrome p450 (rarement significatives).
 - Attention à la perte d'efficacité de l'**atazanavir** et du **clopidogrel**.

2 - Agents protecteurs de la muqueuse gastrique

Physiopathologie - Mécanismes d'action

Ce sont des molécules qui font du mucus et des jonctions intercellulaires une couche étanche, qui provoquent la sécrétion épithéliale de mucus et de bicarbonate (rôle stimulant des prostaglandines), qui influent sur le flux sanguin ou qui provoquent des processus de reconstitution de la paroi gastrique.

a - Topiques gastro-duodénaux

Les **sucralfates** sont des molécules assez utilisées, ce sont des **polymères de saccharose**. Actives en milieu acide, ces molécules vont avoir un **effet physique de barrière** et forment un **gel visqueux** en se **fixant sur les lésions**.

- Fixation sels biliaires et pepsine
- Stimulation facteurs de protection (augmente la production des prostaglandines).
- Couvre l'ulcère pendant 6 heures. Dose : 1 gramme, 4 prises par jour au minimum.
- Prise des doses à distance des repas (30 minutes avant ou 2 heures après).
- À distance d'autres médicaments.
- Pas d'effets indésirables généraux (constipation).

b - Analogues des prostaglandines

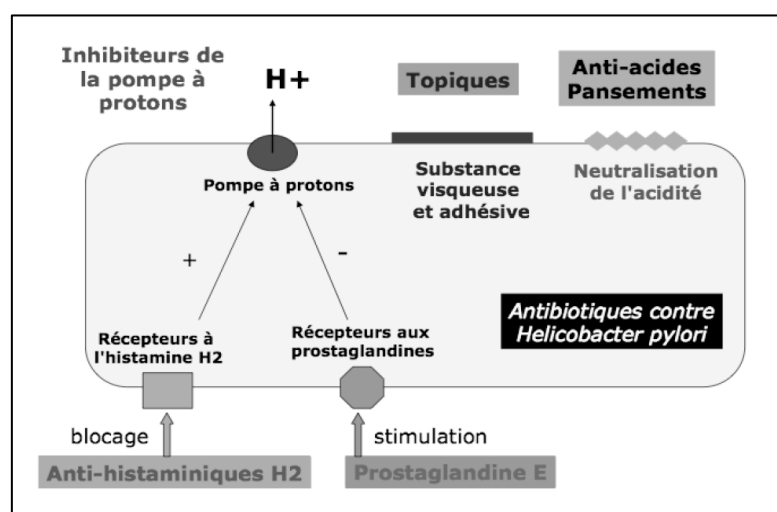
Dans des conditions physiologiques, la PGE2 et la PGI2 sont deux prostaglandines sécrétées par la muqueuse gastrique, ce qui a pour effet de stimuler la sécrétion de mucus et de bicarbonates ainsi que de favoriser le flux sanguin. Les prostaglandines inhibent la sécrétion d'acide.

La molécule analogue aux prostaglandines la plus connue est le **misoprostol** (CYTOTEC®), l'analogue synthétique de la PGE1. Cette molécule **inhibe la sécrétion d'HCl** et **stimule la sécrétion de mucus** qui va **augmenter la protection** de la paroi. Il a une absorption rapide, on a besoin de 4 prises par jour et on peut traiter un ulcère gastrique ou duodéal évolutif (c'est-à-dire un ulcère qui n'a pas été pris en charge et traité depuis le début), des lésions gastro-duodénales induites par les AINS et traiter en préventif les lésions gastro-duodénales chez les personnes âgées ou les insuffisants rénaux.

- **Contre-indications :**
 - Grossesse ou femme en période d'activité génitale à cause des risques de fœtopathies, de contraction utérine et d'interruption de grossesse.
- **Effets indésirables :**
 - Surtout diarrhée (effets doses-dépendants) et troubles gastro-intestinaux.
 - Ce médicament a un profil particulier par rapport aux autres familles de médicaments pour la tolérance dans la mesure où certains sujets peuvent être contraints à arrêter le traitement à cause des céphalées et des vertiges.

III - La prescription médicamenteuse

Mécanismes d'action



Nous avons vu dans les paragraphes précédents que nous pouvions **neutraliser l'acidité de l'estomac** avec des antiacides, **bloquer la sécrétion d'HCl** avec des anti-histaminiques H2, **stimuler les prostaglandines**, **inhiber directement la pompe à protons** et **protéger la paroi** avec des sucralfates.

Prescription d'un médicament anti-ulcéreux

Les **recommandations de l'AFSSAPS** (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, qui est l'agence française pour le médicament, qui depuis une réforme de 2012 est devenu l'ANSM, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) qui décide des bonnes pratiques en se fondant sur la **littérature** :

- **Supériorité anti-sécrétoire des IPP sur les anti-H2** pour un traitement de première intention.
- **Une prescription d'IPP ne peut se faire sans endoscopie préalable, sauf dans deux situations :**
 - RGO typique, au moins hebdomadaire, chez le patient de moins de 60 ans, sans signe d'alarme.
 - En prévention des lésions induites par un traitement à base d'AINS et chez les malades de plus de 65 ans ou ayant des facteurs de risque.

1 - Ulcères duodénaux et gastriques associés à une infection à *Helicobacter pylori*

Le **traitement de fond** comporte d'un côté le **traitement de l'acidité** mais surtout celui de **l'éradication d'*Helicobacter pylori*** (environ 70% de succès pour l'éradication). Ce traitement est **efficace** mais **il doit être donné dans une période assez courte** et surtout, **on doit en parallèle traiter la cause de l'ulcère gastrique ou duodénaux (ici, *Helicobacter pylori*)**, car si on prolonge inutilement le traitement par IPP on s'expose au risque de cancer, comme expliqué plus tôt.

	Associations IPP-Antibiotiques	Durée du traitement
Traitement de première intention (Grade A)	IPP – Clarithromycine – Amoxicilline	7 jours
Si contre-indication aux β-lactamines :	IPP – Clarithromycine – Imidazolé	
Si contre-indication à la clarithromycine :	IPP – Amoxicilline – Imidazolé	
Traitement de seconde intention (Grade B) (Échec du traitement initial)	IPP – Amoxicilline – Imidazolé	14 jours
Traitement de troisième intention (Grade B)	IPP – Amoxicilline – Lévofloxacine (hors AMM) ou Rifabutine (hors AMM)	10 jours

- **Les IPP favorisent en partie l'action des antibiotiques en augmentant le pH gastrique.**
- Comme le traitement inclut des antibiotiques, il faut **faire attention aux résistances bactériennes.**
- Il est très important de **contrôler l'observance** (et les **effets indésirables digestifs**).
- Il est tout aussi important de **contrôler l'éradication d'*Helicobacter pylori*** : si au bout de 4 semaines on obtient cette éradication on doit arrêter le traitement.

Ulcère duodénaux :

- S'il y a éradication de *Helicobacter pylori* au bout de 7 jours, on peut arrêter les antibiotiques.
- On continue ensuite par une monothérapie par IPP à pleine dose pendant 3 semaines uniquement si l'ulcère est compliqué (accord professionnel) ou nécessitant la poursuite d'un traitement par AINS et/ou anticoagulant et/ou antiagrégant (donc dans des situations où le risque de saignement est important). Si le patient n'est pas dans une des exceptions citées, il n'y a aucune raison et il ne faut pas continuer à traiter avec de l'IPP.
- Contrôle de l'éradication :
 - Contrôle endoscopique si ulcère duodénaux compliqué. Si l'ulcère n'est pas guéri, une biopsie s'impose afin d'écartier le risque de cancer.
- Ne pas prescrire d'entretien en cas d'éradication de *Helicobacter pylori*.

Ulcère gastrique :

- S'il y a éradication de *Helicobacter pylori* au bout de 7 jours, on peut arrêter les antibiotiques.
- On continue ensuite par une monothérapie par IPP à pleine dose pendant 7 semaines.
- Une endoscopie de contrôle 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 pour chercher et éliminer l'hypothèse d'un cancer méconnu.
- Ne pas prescrire d'entretien en cas d'éradication de *Helicobacter pylori*.

2 - Ulcères duodéal et gastrique associés à la prise d'AINS

Le traitement est l'**arrêt des AINS et une prise d'IPP à pleine dose** durant 4 semaines (ulcère duodéal) ou 8 semaines (ulcère gastrique). Si la prise d'AINS est considérée comme indispensable, on poursuit malgré tout le traitement par IPP, mais on met fin par la suite aux deux médicaments (IPP et AINS).

Traitement préventif par IPP :

- AINS à la posologie minimale efficace pendant la durée la plus courte.
- Analogues de la prostaglandine.
- Anti-sécrétoires à demi-dose (sauf oméprazole) :
Son utilisation ne se justifie pas sauf dans situations à risque telles que :
 - Plus de 65 ans
 - Antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal, compliqué ou non compliqué.
 - Association à un antiagrégant plaquettaire, notamment l'aspirine à faible dose et le clopidogrel et/ou les corticoïdes et/ou un anticoagulant.

3 - Ulcères duodéal et gastrique non associés à *H. pylori* ni à la prise d'AINS

Il faut rechercher causes spécifiques.

En cas d'ulcère duodéal :

- IPP pleine dose 4 semaines
- Indications des IPP (demi-dose) au-delà de 4 semaines uniquement si :
 - Persistance des symptômes après évaluation clinique.
 - Complications initiales.
 - Récidives.
 - Terrain à risque.

En cas d'ulcère gastrique :

- IPP pleine dose pendant 8 semaines
- Au-delà poursuite possible des IPP si :
 - Ulcère de grande taille (Plus de 1 cm)
 - Facteurs retardant la cicatrisation (stress, café, tabagisme, alcool)
 - Persistance des symptômes après évaluation clinique

4 - Ulcères duodéal et gastrique: hémorragie digestive haute

Traitement :

- **Seuls IPP recommandés**
- S'il y a hémorragie avec signes endoscopiques de gravité :
 - IPP (bolus puis IV lente) pendant 48 à 72 heures puis relais par voie orale à pleine dose.
- Si hémorragies sans signes de gravité :
 - IPP pleine dose voie orale si possible.

Prévention :

- Traitement par IPP indiqué chez les patients ayant fait une hémorragie d'origine ulcéreuse sous AINS, si ce traitement ne peut être interrompu

5 – RGO

RGO sans œsophagite :

- Symptômes typiques et espacés (moins d'une fois par semaine) :
 - Antiacides ou alginates ou anti-H2 à la demande.
- Symptômes typiques et rapprochés (une fois par semaine ou plus) :
 - IPP demi-dose pendant 4 semaines (sauf oméprazole pleine dose).
 - En cas d'échec, faire une endoscopie

RGO avec œsophagite :

- Œsophagite non sévère :
 - IPP demi-dose en première intention pendant 4 semaines
 - Pleine dose si symptômes persistants
- Œsophagite sévère :
 - IPP pleine dose en première intention pendant 8 semaines
 - Contrôle endoscopique recommandé.
 - En cas de non cicatrisation : augmentation de la dose d'IPP

Rechutes fréquentes ou précoces :

- IPP en entretien à dose minimale efficace. Traitement à la demande si absence d'œsophagite initiale, en continu après cicatrisation d'une œsophagite.

Manifestations extradigestives isolées :

- Pas de preuves de l'efficacité des anti-sécrétoires

Remarque importante :

- L'association d'antiacides aux IPP n'est pas justifiée sauf pendant les premiers jours du traitement par IPP.

6 - Lésions aiguës de stress (situation de réanimation)

Aucun IPP n'a l'AMM dans cette indication préventive. En présence de facteurs de risques, il n'y a pas de données pour recommander plutôt l'utilisation des IPP ou des anti-H2.

7 – Dyspepsie

L'efficacité des anti-sécrétoires n'a pas été prouvée. **Aucun IPP n'a d'AMM dans cette indication** et pourtant celle-ci concerne 11 à 25% des prescriptions d'IPP.

Données économiques

L'INEXIUM[®] (128,3 millions d'euros) et le MOPRAL[®] (115,9 millions d'euros) figurent parmi les dix molécules les plus remboursées par l'Assurance Maladie en 2005. Alors que la première molécule coûte plus cher à l'unité (environ 3 500 euros par patient et par mois), la seconde molécule coûte beaucoup moins cher à l'unité mais s'est bien mieux vendu, en France l'utilisation du MOPRAL[®] est bien plus massive. **La prescription des IPP est souvent inadaptée : il faut dans un premier temps faire une endoscopie digestive haute et par la suite respecter les recommandations.**

Données sociales

Les IPP sont pris de façon inadéquate par nos patients. Une étude de surveillance des prescriptions d'IPP pour RGO aux États-Unis a montré que seulement :

- 27% des patients le prennent « correctement » (60 mn avant n'importe quel repas).
- 9,7% des patients le prennent de façon optimale (entre 15 et 60 mn avant le petit déjeuner).

Dans une étude de pratique sur 1046 médecins généralistes aux États-Unis, seuls 36% expliquaient à leur patient les modalités de la prise de l'IPP prescrit. **Il faut donc mieux informer nos patients pour améliorer l'efficacité du traitement.**

PARTIE C - MEDICAMENTS STIMULANT LA MOTILITE GASTRO-INTESTINALE (PROKINÉTIQUES)

Le professeur a passé très peu de temps sur cette partie dont il n'a presque rien dit, je vous donne les diapositives qui correspondent à cette partie.

Généralités

- Les contractions musculaires intestinales (et les sécrétions acides et enzymatiques) sont la composante entérique du SNA (Système Nerveux Autonome) :
 - Molécules impliquées dans la contraction : Acétylcholine, sérotonine, substance P, motiline.
 - Molécules impliquées dans la relaxation : VIP (*Vasoactif Intestinal Peptide*), NO (*Monoxyde d'azote*), ATP (*Adénosine Triphosphate*), dopamine.
- Stimulation sélective de la fonction motrice du tube digestif par des agents prokinétiques.
- **Indications pour des traitements prokinétiques : hypomotilité gastro-intestinale :**
 - *RGO*
 - *Vidange gastrique diminuée : gastroparésie (diabète...)*
 - *Hypomotilité post-chirurgicale*
 - *Constipation*

I - Antagonistes de la dopamine

- **Métoclopramide (PRIMPERAN®) et dompéridone (MOTILIUM®)**
- **Antagonisme du récepteur D2 de la dopamine :**
 - Au niveau du tube digestif (TΔ) : Potentialise la stimulation cholinergique du muscle lisse
 - Au niveau du tronc cérébral : Puissante action anti-nauséuse et antiémétique
- **Actions :**
 - **Augmentation du péristaltisme œsophagien.**
 - **Augmentation de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage.**
 - Accélération de la vidange gastrique.
 - Effets indésirables :
 - Métoclopramide : Effets sur le Système Nerveux Central ou SNC (agitation, somnolence, anxiété, signes extrapyramidaux) et hyperprolactinémie (*médicament qui peut provoquer la lactation*).
 - Dompéridone : Ne passe pas la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE).

II – Autres

- **Cisapride (PREPULSID®)**
 - **Agoniste des récepteurs à la sérotonine 5-HT₄ : Stimule la libération d'acétylcholine.**
 - Mêmes actions que les antagonistes de la dopamine avec en plus une augmentation de la motilité de l'intestin grêle et du côlon.
 - **ATTENTION :** Allongement du QT et arythmies cardiaques graves, ce médicament est donc disponible uniquement pour l'enfant de plus de 36 mois.
- **Cholinomimétiques (néostigmine)**
 - Inhibiteur de l'acétylcholinestérase : augmente la vidange de l'estomac, de l'intestin grêle et du côlon. Rarement utilisés.
- **Macrolides (érythromycine)**
 - Stimulent directement les récepteurs de motiline.
 - Intraveineux pour les patients avec gastroparésie.

PARTIE D - À RETENIR

En gros, quand j'ai demandé au prof ce qu'il y avait à retenir dans ce cours, il m'a expliqué qu'il n'y avait pas tout à retenir par cœur mais qu'il fallait bien comprendre le cours, bien comprendre qu'avant de traiter il faut bien identifier la nature du problème gastro-intestinal (ulcère, RGO...), son étiologie (hémorragie, bactérie...) et qu'il faut comprendre le traitement qui en découle.

Physiopathologie des ulcères

- Destruction localisée de la muqueuse gastrique ou duodénale.
- Évolution par poussées.
- Peut se révéler par :
 - Des crampes douloureuses épigastriques
 - Une complication : hémorragie, perforation, sténose.
- Est aggravé par la sécrétion chlorhydrique gastrique.
- Est favorisé par la présence d'*Helicobacter pylori* (son éradication diminue le risque de récurrence dans l'année, de 60 à 5%).
- L'ulcère gastrique peut être lié à un cancer gastrique

Épidémiologie des ulcères

- Incidence annuelle des ulcères (0,2 % duodénal, 0,05% gastrique) en diminution constante
- Maladie multifactorielle liée à des facteurs :
 - Génétiques : Groupes sanguins O et A.
 - Environnementaux, tabac, stress...

Diagnostic des ulcères

- Repose sur la fibroscopie œsogastroduodénale et les biopsies.
- Recherche de cancer si lésion gastrique.
- Recherche d'*Helicobacter pylori*.
- Recherche d'une autre cause : AINS, maladie de Crohn duodénale, Zollinger-Ellison.

Traitement des ulcères

- À démarrer après confirmation du diagnostic par fibroscopie.

Les médicaments de l'ulcère gastro-duodénal et du RGO

1 - Les Antisécrétoires

- IPP :
 - Chef de file : Oméprazole
 - Inhibent la sécrétion gastrique acide de manière puissante et prolongée.
- Inhibiteurs des récepteurs H2 à l'histamine :
 - Chef de file : Cimétidine
 - Inhibent la sécrétion gastrique acide

2 - Antisécrétoires et cytoprotecteurs

- Analogue de la prostaglandine E1 : misoprostol

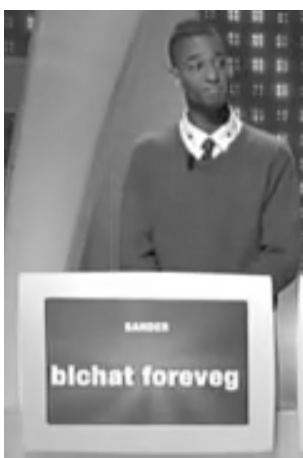
3 - Antiacides à effet topique prolongé

- Sucralfate (polysaccharide sulfate + aluminium)

4 - Antiacides

- À base d'aluminium et de magnésium qui neutralisent l'HCl gastrique

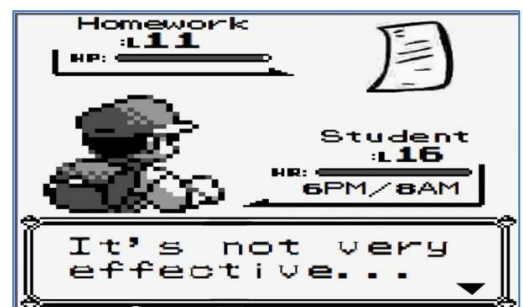
- Aux 25 personnes qui m'ont fait l'honneur de me faire une dédicace l'année dernière, que ce soit au premier ou au deuxième semestre, de la première à la dernière Ronéo (j'espère que je n'oublie personne) : **Margot, Millie, Trecey, Franck, Yaëlle, Camille, Louis, Dany, Hélène, Aliénor, Dimitri, Romane, Manue K, Manue C, Grosjean, Greux, Pauline, Caro, Mathieu, Yassine, Luca, Aurélia, Gaëlle, Jeanne, Mahmoud.**
- Au **Tutorat Santé Paris 7**, son local (Bichat, salle S273), ses parties de pokers-vérité, ses quatre bureaux depuis que je foule le sol de Bichat (Guillaume, Pierre-Emmanuel, Adnan, Luc), sa chatbox, ses TD de Physique avec des Pokémon dedans, à son forum déjanté, à son car qui promet d'être encore plus mythique que l'année dernière. L'année commence très bien, je sens que cette année va être une très belle année pour notre association qui commence à ne plus être tout jeune. À **Luc, Luca, Ava, Clémence, Clémentine, Mathieu, Yassine, Yaëlle, Antoine, Marine, Émilie, Cyrielle, Hugo, Maxime et Kiki**, votre Dream Team Tuto pour 2012-2013.
- Aux autres associations de Bichat (**AVC, BDA, BDS, BYC, ÉBISOL**), aux autres Bureaux.
- Au **Frenchy**, grande institution de Bichat incontournable où se croisent, se côtoient, s'aiment les P2, les D1, les Externes. Ses soirées posées où on a toujours des révélations de malades, son célèbre mojito et son kiwi rosca.
- Aux personnes que j'ai rencontrées ou dont je me suis rapproché cette année : **Amélie, Boris, Emma, Aymeric, Ingrid, Souph, Gaëlle, Alice, Margot, Fanny, (l'autre) Sander.**
- Aux autres associations étudiantes qui m'ont beaucoup apporté l'année dernière et dans lesquelles je compte du coup beaucoup plus m'impliquer cette année tant que la P2/D1 me le permet, et qui je l'espère se reconnaîtront dans cette Ronéo tant le succès des soirées PULPE de ces deux associations a été importante pour les étudiants de Bichat : le **Groupe LGBT des Universités de Paris** et le **Collectif des Associations LGBT d'Île-de-France.**
- Au plus beau et au plus sympa des British, à savoir mon **Matthieu P** à moi que c'est le mien, parce que bien que cela ne fasse que quelques semaines que j'ai fait ta connaissance, quelque chose me dit que c'est très bien parti pour durer ☺
- À **Axel**, parce que même si t'es pas de la fac tu passes tellement de temps à squatter ma fac, les soirées et le Frenchy que tu méritais quand même toi aussi ta propre dédicace.
- À mes parrains P1 : **Benoît et Hermann.** À mes fillottes P1 : **Agnès, Audrey, Héloïse, Lyli et Amélie.** À ma marraine P2 : **Anaïs.** À mon fillot P2 : **Romain.**
- À mon ronéolecteur **Mathieu** qui va devoir se taper tout le cours avant de le valider !
- Aux néo-P2 (Tuteurs ou non) que j'apprends à peine à connaître et que je félicite pour leur P1 : **Fabou, Marie, Aurélie, Deniz, Romain, Stan, Théo, Valou, Stan, Claire, Élise, Julien, Antar, Yves, Gwenou, Yoann, Fatou, Cyril(le)**². À nos délires sur les étiquettes et à votre grande organisation.
- Aux P1 que j'encourage, après tout je suis sûr qu'ils vont casser la baraque cette année : **Manon, Louis, Olivier, Marie.**
- Aux **surligneurs à paillettes, aux coupes au bol** qui refont surface et aux **sacs à roulettes** de Bichat.
- **FORCE et COURAGE.**



Ma tentative de dédicace à Bichat sur France 2 dans l'émission de Nagui (TLMVPSP) et le fameux dérapage sur le clavier...

BIG FAIL.

BICHAT FOREVEG !



Les partiels...

SEPTEMBRONS-LES TOUS !