

UNIVERSITE DE LIMOGES  
Faculté de Pharmacie



ANNEE 1993

THESE n° 941

**LE TRAITEMENT  
DE L'HYPERACIDITE GASTRIQUE  
ET DE L'ULCERE  
GASTRO-DUODENAL**

**THESE**

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

*présentée et soutenue publiquement le 11 Octobre 1993*

par

**FRANÇOISE BARBE**

née le 6 Avril 1966 à Limoges (Haute-Vienne)

**EXAMINATEURS de la THESE**

Monsieur le Professeur BUXERAUD ..... PRESIDENT  
Monsieur COMBY, Maître de Conférences ..... JUGE  
Monsieur TARNAUD, Pharmacien ..... JUGE

# UNIVERSITE DE LIMOGES

---

## FACULTE DE PHARMACIE

- *DOYEN DE LA FACULTE* : Monsieur le Professeur **RABY**

- *ASSESEURS* : Monsieur le Professeur **GHESTEM** (1<sup>er</sup> Assesseur)  
Monsieur **DREYFUSS**, Maître de Conférences  
(2<sup>ème</sup> Assesseur)

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### \* PROFESSEUR DES UNIVERSITES

**BENEYTOUT Jean-Louis**  
**BERNARD Michel**  
**BOSGIRAUD Claudine**  
**BROSSARD Claude**  
**BUXERAUD Jacques**

**CHULIA Albert**  
**CHULIA Dominique**  
**DELAGE Christiane**  
**GALEN François Xavier**  
**GHESTEM Axel**  
**GUICHARD Claude**  
**HABRIOUX Gérard**  
**LEFORT DES YLOUSES Daniel**  
**NICOLAS Jean Albert**

**OUDART Nicole**  
**PENICAUT Bernard**  
**RABY Claude**

**TIXIER Marie**

**Biochimie**  
**Physique-Biophysique**  
**Microbiologie**  
**Pharmacotechnie**  
**Chimie Organique, Chimie  
Thérapeutique**  
**Pharmacognosie**  
**Pharmacotechnie**  
**Chimie Générale et Minérale**  
**Physiologie**  
**Botanique et Cryptogamie**  
**Toxicologie**  
**Biochimie**  
**Pharmacie galénique**  
**Bactériologie et Virologie,**  
**Parasitologie**  
**Pharmacodynamie**  
**Chimie Analytique et Bromatologie**  
**Pharmacie Chimique et Chimie  
Organique**  
**Biochimie**

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE-CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

**POMMARET Maryse**

*A mes parents,*

qui ont su me soutenir et m'encourager  
tout au long de mes études.

*A Brigitte,*

pour son affection

*A Zaza,*

pour son aide souriante

*A toute ma famille*

*A tous mes amis.*

*A Monsieur le Professeur BUXERAUD*

*Professeur des Universités de Chimie Organique,  
Chimie Thérapeutique*

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence  
de ce jury.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude  
pour l'aide que vous nous avez apportée lors de la  
réalisation de cette thèse.

Soyez en remercié et assuré de notre profond respect.

***A Monsieur COMBY***  
***Maître de Conférences***

Pour votre disponibilité et vos judicieux conseils  
durant la réalisation de ce travail,  
nous vous exprimons tous nos remerciements.

Veillez trouver ici, l'expression de notre reconnaissance.

*A Monsieur TARNAUD,*

*Pharmacien*

Nous sommes très sensibles à l'amitié que vous nous faites  
en acceptant de juger cette thèse.

# PLAN



# **INTRODUCTION**

## **PREMIERE PARTIE :**

Rappel sur la pathologie ulcéreuse gastro-duodénale et l'hyperacidité gastrique.

### **I - LA SECRETION ACIDE GASTRIQUE**

#### **1 - Les cellules pariétales**

#### **2 - Mécanismes cellulaires de la sécrétion acide**

#### **3 - Régulation de la sécrétion acide**

##### 3.1 Récepteurs et seconds messagers

##### 3.2 Les phases de la sécrétion gastrique

###### 3.2.1 La phase céphalique

###### 3.2.2 La phase gastrique

###### 3.2.3 La phase intestinale

##### 3.3 Inhibition de la sécrétion acide gastrique

###### 3.3.1 Le mécanisme antral de retro-contrôle négatif pH-dépendant

###### 3.3.2 Les facteurs inhibiteurs hormonaux

### **II - LES DEFENSES DE LA MUQUEUSE GASTRO-DUODENALE**

#### **1 - La barrière muqueuse**

##### 1.1 La barrière mucus-bicarbonates

###### 1.1.1 Le mucus

###### 1.1.2 La sécrétion de bicarbonates

1.2 La régénération épithétiale

1.3 Le flux sanguin muqueux

## **2 - Les prostaglandines endogènes**

2.1 Biosynthèse

2.2 Rôle des prostaglandines endogènes

# **III - PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE ULCEREUSE GASTRO-DUODENALE**

## **1 - Mécanismes de l'ulcérogénèse**

1.1 Augmentation des facteurs d'agression

1.1.1 Hyperacidité

1.1.2 hyperactivité pepsinique

1.2 Diminution des facteurs de défenses

1.2.1 Faiblesse de la barrière muqueuse

1.2.2 Déficit des prostaglandines endogènes

1.2.3 Rôle pathogène du reflux duodénogastrique

1.2.4 Rôle d'*Helicobacter pylori*

## **2 - Facteurs favorisants**

2.1 Facteurs héréditaires et génétiques

2.2 Facteurs psychologiques

2.3 Facteurs d'environnement

2.3.1 Régime alimentaire

2.3.2 Tabac

2.3.3 Agents médicamenteux : AINS, aspirine

#### **IV - COMPLICATIONS DE L'ULCERE GASTRO-DUODENAL**

1 - **Hémorragie**

2 - **Perforation**

3 - **Sténose**

4 - **Cancérisation de l'ulcère gastrique**

#### **V - FORMES PARTICULIERES D'ULCERES**

1 - **Ulcère de stress**

2 - **Syndrome de Zollinger-Ellison**

### **DEUXIEME PARTIE :**

Le traitement médicamenteux de la maladie ulcéreuse.

### **CHAPITRE PREMIER : LES MEDICAMENTS REDUISANT L'ACIDITE**

# **I - LES ANTI-ACIDES**

## **1 - Histoire des anti-acides**

## **2 - Mécanisme d'action**

## **3 - Principaux anti-acides**

### **3.1 Anti-acides anioniques**

3.1.1 Bicarbonate de sodium ou carbonate monosodique

3.1.2 Carbonate de calcium

### **3.2 Anti-acides cationiques**

3.2.1 Hydroxyde de magnésium

3.2.2 Hydroxyde d'aluminium

### **3.3 Autres sels anti-acides anioniques ou cationiques**

## **4 - Métabolisme des anti-acides**

### **4.1 Anti-acides systémiques**

4.1.1 Carbonate monosodique

4.1.2 Carbonate de calcium

### **4.2 Anti-acides non systémiques**

4.2.1 Hydroxyde de magnésium

4.2.2 Hydroxyde d'aluminium

## **5 - Propriétés pharmacologiques**

5.1 Effet sur l'acidité aux niveaux gastrique et duodéal

5.2 Effet sur la pepsine

5.3 Effet protecteur des muqueuses

5.4 Absorption des sels biliaires et des lysolécithines

5.5 Autres propriétés au niveau gastro-duodéal

5.5.1 Effet sur la libération de gastrine

5.5.2 Effet sur la vidange gastrique

5.5.3 Effet sur le transit intestinal

## **6 - Indications thérapeutiques**

6.1 Ulcère duodéal

6.1.1 Effet sur la symptomatologie douloureuse

6.1.2 Effet sur la cicatrisation

6.2 Ulcère gastrique

## **7 - Incidents et accidents liés aux anti-acides**

7.1 Pathologie iatrogène

7.1.1 Troubles liés à l'aluminium

7.1.1.1 Constipation

7.1.1.2 Altération de l'équilibre phosphocalcique au  
niveau osseux

7.1.2 Troubles liés au magnésium

7.2 Effets généraux

7.2.1 Alcalose

7.2.2 Teneur en sodium

7.2.3 Syndrome des buveurs de lait

7.3 Troubles liés à l'hypoacidité

7.3.1 Développement de bactéries intragastriques

7.3.2 Rebond sécrétoire

## **8 - Interactions médicamenteuses**

8.1 Par effet d'adsorption

8.2 Par modification du pH intragastrique

8.3 Par élévation du pH urinaire

## **9 - Les différentes formes galéniques**

9.1 La forme suspension

9.2 La forme comprimé

9.3 La forme poudre

9.4 Les gels

## **10 - Administration et posologie**

## **11 - Les Spécialités**

*Conclusion*

## **II - LES ANTISECRETOIRES GASTRIQUES**

### **1 - Les anticholinergiques**

### **2 - Les anti-H<sub>2</sub> ou antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine**

2.1 Structure chimique

## **2.2 Mode d'action**

### **2.2.1 Rappel sur le rôle de l'histamine dans la sécrétion acide gastrique**

### **2.2.2 Mécanisme d'action des anti-H<sub>2</sub>**

## **2.3 Pharmacocinétique**

### **2.3.1 Absorption**

### **2.3.2 Distribution**

### **2.3.3 Elimination**

### **2.3.4 Pharmacocinétique chez les sujets à risques**

#### **2.3.4.1 Insuffisants rénaux**

#### **2.3.4.2 Insuffisants hépatiques**

#### **2.3.4.3 Sujets âgés**

#### **2.3.4.4 Femme enceinte ou allaitant**

## **2.4 Propriétés pharmacologiques**

### **2.4.1 Effet sur la sécrétion gastrique acide**

#### **2.4.1.1 Sécrétion acide basale**

#### **2.4.1.2 Sécrétion acide stimulée**

**a - Sécrétion stimulée par l'histamine**

**b - Sécrétion stimulée par la pentagastrine**

**c - Sécrétion stimulée par un repas fictif**

**d - Sécrétion stimulée par un repas protéique**

#### **2.4.1.3 Etude du pH intragastrique sur 24 heures**

**a - Cimétidine**

**b - Ranitidine**

**c - Famotidine**

**d - Nizatidine**

### **2.4.2 Effet sur les autres sécrétions digestives**

#### **2.4.2.1 Sécrétion de pepsine**

#### 2.4.2.2 Sécrétion de gastrine

### 2.4.3 Autres effets pharmacologiques

#### 2.4.3.1 Effets sur la différence de potentiel gastrique

#### 2.4.3.2 Effets sur la flore bactérienne gastrique

#### 2.4.3.3 Effets sur la motricité gastro-oesophagienne

## 2.5 Indications thérapeutiques

### 2.5.1 Ulcère duodéal

#### 2.5.1.1 Ulcère duodéal en poussée

a - Cimétidine

b - Ranitidine

c - Famotidine

d - Nizatidine

#### 2.5.1.2 Prévention des récurrences de l'ulcère duodéal

##### Traitement d'entretien

a - Cimétidine

b - Ranitidine

c - Famotidine

d - Nizatidine

### 2.5.2 Ulcère gastrique

#### 2.5.2.1 Cimétidine

#### 2.5.2.2 Ranitidine

#### 2.5.2.3 Famotidine

#### 2.5.2.4 Nizatidine

## 2.6 Effets indésirables

### 2.6.1 Manifestations dermatologiques

### 2.6.2 Manifestations neuropsychiques

### 2.6.3 Manifestations digestives



- 2.6.4 Manifestations endocriniennes
- 2.6.5 Manifestations hématologiques
- 2.6.6 Manifestations cardiovasculaires
- 2.6.7 Manifestations biologiques
- 2.6.8 Manifestations diverses

2.7 Interactions médicamenteuses

2.8 Précautions d'emploi

2.9 Spécialités

*Conclusion*

### **3 - Les inhibiteurs de la pompe à protons (I.P.P.)**

*Introduction*

3.1 Structure chimique

3.1.1 L'oméprazole

3.1.2 Le lansoprazole

3.2 Mécanisme d'action

3.2.1 Rappel sur le fonctionnement de la pompe à protons

3.2.2 Mode d'action des I.P.P.

3.3 Pharmacocinétique

3.3.1 L'oméprazole

3.3.1.1 Absorption et distribution

3.3.1.2 Métabolisme et élimination

3.3.2 Le lansoprazole

3.3.2.1 Absorption et distribution

3.3.2.2 Métabolisme et élimination

3.4 Propriétés pharmacologiques

### **3.4.1 Action sur la sécrétion acide gastrique**

#### **3.4.1.1 Sécrétion acide basale et stimulée**

#### **3.4.1.2 Etude de pH métrie des 24 heures**

### **3.4.2 Autres effets pharmacologiques**

#### **3.4.2.1 Action sur la sécrétion peptique**

#### **3.4.2.2 Action sur la sécrétion de gastrine**

#### **3.4.2.3 Action sur Helicobacter Pylori**

### **3.5 Indications thérapeutiques**

#### **3.5.1 Ulcère duodéal évolutif**

##### **3.5.1.1 Cicatrisation**

##### **3.5.1.2 Sédation de la douleur ulcéreuse**

##### **3.5.1.3 Récidive après cicatrisation**

#### **3.5.2 Ulcère gastrique évolutif**

##### **3.5.2.1 Cicatrisation**

##### **3.5.2.2 Symptomatologie douloureuse**

##### **3.5.2.3 Récidives après cicatrisation**

#### **3.5.3 Syndrome de Zollinger-Ellison**

### **3.6 Tolérance et effets indésirables**

#### **3.6.1 Effets secondaires**

#### **3.6.2 Interactions**

#### **3.6.3 Précautions d'emploi et contre indications**

#### **3.6.4 Mises en garde**

### ***Conclusion***

# **CHAPITRE DEUXIEME : LES PROTECTEURS DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE**

## **I - LES SELS DE BISMUTH**

## **II - LE SUCRALFATE**

### *Introduction*

#### **1 - Structure chimique**

#### **2 - Pharmacocinétique**

2.1 Absorption

2.2 Distribution

2.3 Elimination

#### **3 - Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action**

3.1 Formation d'une barrière protectrice

3.2 Obstacle à la rétrodiffusion des ions  $H^+$

3.3 Activité antipeptique

3.4 Adsorption des sels biliaries

3.5 Le sucralfate et la cytoprotection

#### **4 - Indications thérapeutiques**

4.1 Ulcère duodéal en poussée

4.2 Ulcère gastrique en poussée

4.3 Prévention des récives et traitement d'entretien

4.3.1 Délai d'apparition des rechutes et qualité de la cicatrisation

4.3.2 Prévention des rechutes de l'ulcère duodéal

**5 - Tolérance et effets indésirables**

**6 - Formes et présentations des spécialités**

**7 - Mode d'emploi et posologie**

7.1 Cicatrisation des ulcères gastriques et duodénaux évolutifs

7.2 Prévention des rechutes de l'ulcère duodéal

***Conclusion***

**CHAPITRE TROISIEME : LES PROSTAGLANDINES**

***Introduction***

**1 - Structure et synthèse**

1.1 Structure générale des prostaglandines

1.2 Synthèse du misoprostol

**2 - Pharmacocinétique**

2.1 Absorption

2.2 Métabolisme

2.3 Elimination

**3 - Pharmacologie**

3.1 Action antisécrétoire

3.1.1 Site et mécanisme d'action

### 3.1.2 Inhibition de la sécrétion acide gastrique

#### 3.1.2.1 Action sur le débit acide basal

#### 3.1.2.2 Action sur la sécrétion acide nocturne

#### 3.1.2.3 Action sur la sécrétion acide stimulée par la pentagastrine

#### 3.1.2.4 Action sur la sécrétion acide stimulée par un repas-test

#### 3.1.2.5 Action sur la sécrétion acide stimulée par le café

### 3.1.3 Absence de modification de la gastrinémie

## 3.2 Action cytoprotectrice

### 3.2.1 Cytoprotection directe

### 3.2.2 Mode d'action

#### 3.2.2.1 La sécrétion de mucus

#### 3.2.2.2 La sécrétion de bicarbonates

#### 3.2.2.3 Le flux sanguin muqueux

## 4 - Indications thérapeutiques

### 4.1 Ulcère duodéal en poussée

#### 4.1.1 Misoprostol versus placebo

#### 4.1.2 Misoprostol versus cimétidine

### 4.2 Ulcère gastrique en poussée

### 4.3 Ulcère résistant aux anti-H<sub>2</sub>

### 4.4 Prévention et traitement des lésions digestives induites par les AINS et l'aspirine

#### 4.4.1 Prévention des lésions gastroduodénales induites par l'aspirine ou les AINS

4.4.1.1 Misoprostol versus placebo

4.4.1.2 Misoprostol versus sucralfate

4.4.1.3 Misoprostol versus cimétidine

4.4.2 Cicatrisation des lésions gastriques malgré la  
poursuite du traitement par l'aspirine aux doses initiales

## **5 - Tolérance et effets indésirables**

*Conclusion*

## **CONCLUSION : CHOIX DU TRAITEMENT**

### **TROISIEME PARTIE :**

Conduite à tenir dans le traitement de la maladie ulcéreuse.

#### **I - CONDUITE A TENIR DEVANT UN ULCERE GASTRIQUE**

#### **II - CONDUITE A TENIR DEVANT UN ULCERE DUODENAL**

#### **III - LES REGLES HYGIENO-DIETETIQUES**

1 - **Régime alimentaire**

2 - **Arrêt du tabac**

3 - **Suppression des médicaments gastrotoxiques**

#### **IV - CONSEILS A DONNER AUX PATIENTS ET ROLE DU PHARMACIEN**

**CONCLUSION**

**BIBLIOGRAPHIE**

**TABLE DES MATIERES**

# INTRODUCTION



La maladie ulcéreuse gastro-duodénale est une pathologie fréquente qui expose à des douleurs, à des complications parfois graves lors des poussées évolutives et à des risques élevés de récurrence après cicatrisation.

Le traitement médical trouve sa pleine justification s'il peut répondre aux objectifs suivants :

- soulager la douleur,
- accélérer la cicatrisation de l'ulcération muqueuse,
- réduire le taux de récurrence ulcéreuse (74).

L'arsenal thérapeutique s'est enrichi ces dernières années, et il offre ainsi au praticien un large choix de médicaments antiulcéreux.

Après avoir fait quelques rappels sur la pathologie ulcéreuse et l'hyperacidité gastrique, nous nous attacherons à étudier les différentes spécialités antiulcéreuses actuellement sur le marché en décrivant leur mécanisme d'action, leur efficacité clinique et leur tolérance.

# **PREMIERE PARTIE**

**RAPPELS SUR LA PATHOLOGIE ULCEREUSE  
ET  
L'HYPERACIDITE GASTRIQUE**

Ces quelques rappels concernent d'une part, la sécrétion acide gastrique qui représente le principal facteur d'agression pour la muqueuse gastro-duodénale, et d'autre part, les moyens de défense de cette même muqueuse qui nous permettront de mieux comprendre les mécanismes de l'ulcérogénèse.

## **I - LA SECRETION ACIDE GASTRIQUE :**

### **1 LES CELLULES PARIETALES :**

Les cellules pariétales, situées au niveau des glandes fundiques de l'estomac, sont au nombre d'un milliard environ chez l'homme. Elles sont le siège de la sécrétion acide gastrique.

Leur cytoplasme comporte un capital mitochondrial important, nécessaire à la demande énergétique sécrétoire (84).

Ces cellules subissent des modifications morphologiques selon qu'elles sont au repos ou en période sécrétoire (Figure 1) (75) (81) :

- cellule au repos : le cytoplasme est occupé par un important système tubulovésiculaire, dérivé du réticulum endoplasmique lisse et en continuité avec la membrane apicale de la cellule.

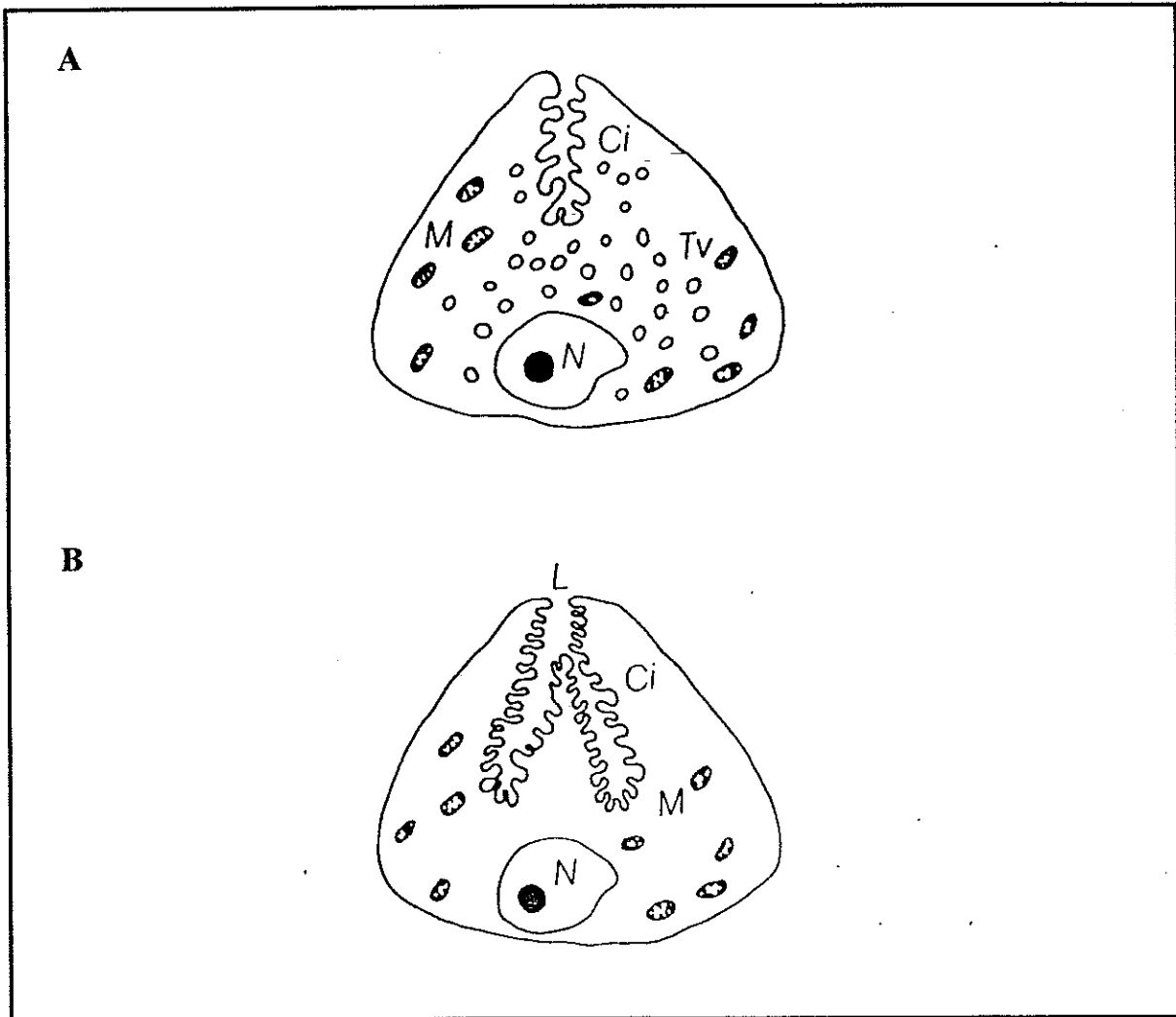
- cellule stimulée : lors de la sécrétion d'acide chlorhydrique, les tubulovésicules fusionnent avec la membrane cellulaire apicale et aboutissent à la formation de canalicules sécréteurs bordés de microvillosités.

La surface sécrétoire est ainsi considérablement augmentée.

La mise en mouvement de ce processus est au centre du phénomène sécrétoire.

**FIGURE 1**

**Aspect de la cellule pariétale au repos et après stimulation**



**Cellule pariétale : morphologie.**

A) *cellule au repos* : le canalicule intracellulaire (CI) est réduit et le cytoplasme contient de nombreuses tubulovésicules (TV)

B) *cellule stimulée* : les tubulovésicules ont fusionné avec le canalicule intracellulaire, augmentant ainsi la surface sécrétoire.

I = lumière gastrique ; M = mitochondrie ; N = noyau.

## 2 MECANISME DE LA SECRETION ACIDE (75) :

Le rôle de la cellule pariétale est de fabriquer de l'acide chlorhydrique. Cette fabrication se fait grâce à un système enzymatique appelé "pompe à protons" ou  $H^+/K^+ATPase$ . Ce système permet la sécrétion d'un ion  $H^+$  dans la lumière gastrique, en échange d'un ion  $K^+$  qui pénètre dans la cellule. L'énergie requise pour réaliser cet échange d'ions est fournie sous forme d'ATP par une ATPase.

Cette enzyme est localisée à l'intérieur de la membrane cellulaire apicale, ainsi que dans les tubulovésicules.

Le fonctionnement de la pompe à protons fait intervenir deux états conformationnels :  $E_1$  et  $E_2$  (Figure 2)

→ dans l'état  $E_1$ , la pompe fait saillie dans le cytoplasme et elle fixe une molécule d'ATP et un ion  $H^+$ . Une réaction de phosphorylation provoque une modification conformationnelle de la pompe qui adopte l'état  $E_2$ .

→ dans l'état  $E_2$ , la pompe fait saillie dans la lumière gastrique. L'ion  $H^+$  est libéré et la fixation d'un ion  $K^+$  provoque la déphosphorylation de l'enzyme qui reprend sa conformation initiale.

FIGURE 2

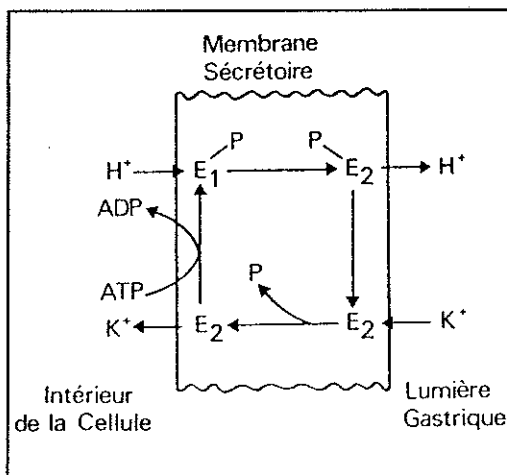


Schéma de fonctionnement de l'ATPase  $H^+/K^+$  sur la membrane sécrétoire (canalicule) de la cellule pariétale. L'enzyme est phosphorylée par l'ATPase et fixe un proton venant du cytoplasme (état  $E_1-P$ ). Il se produit un changement de conformation qui s'accompagne d'une perte d'affinité pour l'ion  $H^+$  et crée un site affiné pour l'ion  $K^+$  accessible depuis la lumière gastrique (état  $E_2-P$ ). La fixation de  $K^+$  à ce site provoque la déphosphorylation de l'enzyme et

le transfert de l'ion à l'intérieur de la cellule (état  $E_2$ ) ; l'enzyme est alors prête pour un nouveau cycle.

Pour chaque ion  $H^+$  sécrété, un ion  $Cl^-$  est libéré de façon simultanée, leur union synthétisant une molécule d'acide chlorhydrique ( $HCl$ ). (Figure 3)

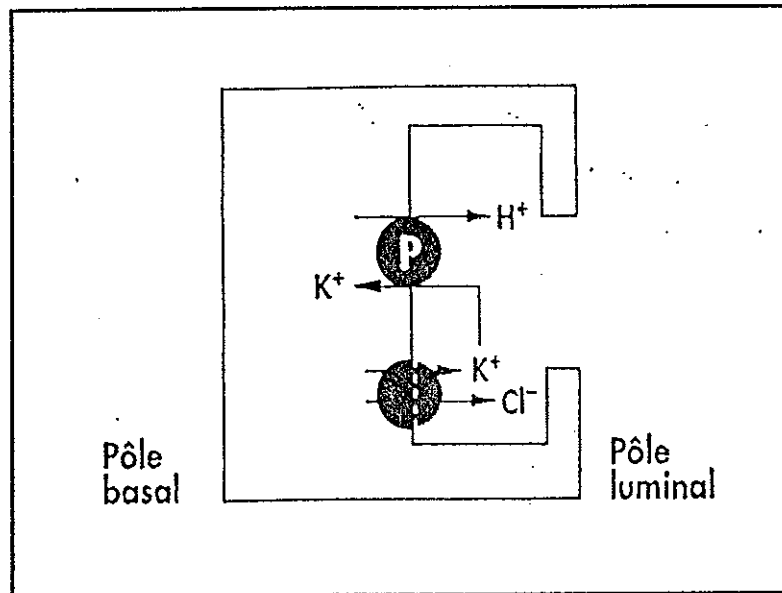
Dans la cellule stimulée, la sécrétion d' $HCl$  est assurée, au niveau de la membrane du canalicule, par deux mécanismes associés :

→ l' $H^+/K^+$  ATPase

→ un système encore mal caractérisé transportant l'ion  $Cl^-$ . Le transport de  $Cl^-$  est vraisemblablement actif et couplé avec un transport de  $K^+$ . Ce cation est ensuite recyclé par l' $H^+/K^+$  ATPase.

**FIGURE 3**

**Transport des ions  $H^+$  et  $Cl^-$  dans la cellule pariétale après stimulation**



### **3 REGULATION DE LA SECRETION ACIDE :**

#### **3.1 Récepteurs et seconds messagers (75) (84) (123) :**

La régulation de la sécrétion acide gastrique se fait par l'intermédiaire de médiateurs qui la stimulent ou qui l'inhibent. Ces médiateurs agissent en se fixant sur des récepteurs très spécifiques situés sur la membrane basale de la cellule pariétale.

L'histamine, l'acétylcholine et la gastrine sont des stimulants de la sécrétion acide, alors que les prostaglandines ont un rôle inhibiteur.

La transmission intracellulaire de cette stimulation fait intervenir des seconds messagers, tels que les ions calcium ou l'AMP cyclique.

Le récepteur histaminique couplé à l'AMP cyclique (adénosine monophosphate cyclique) stimule une adényl-cyclase responsable de la conversion de l'ATP (adénosine triphosphate) en AMP cyclique.

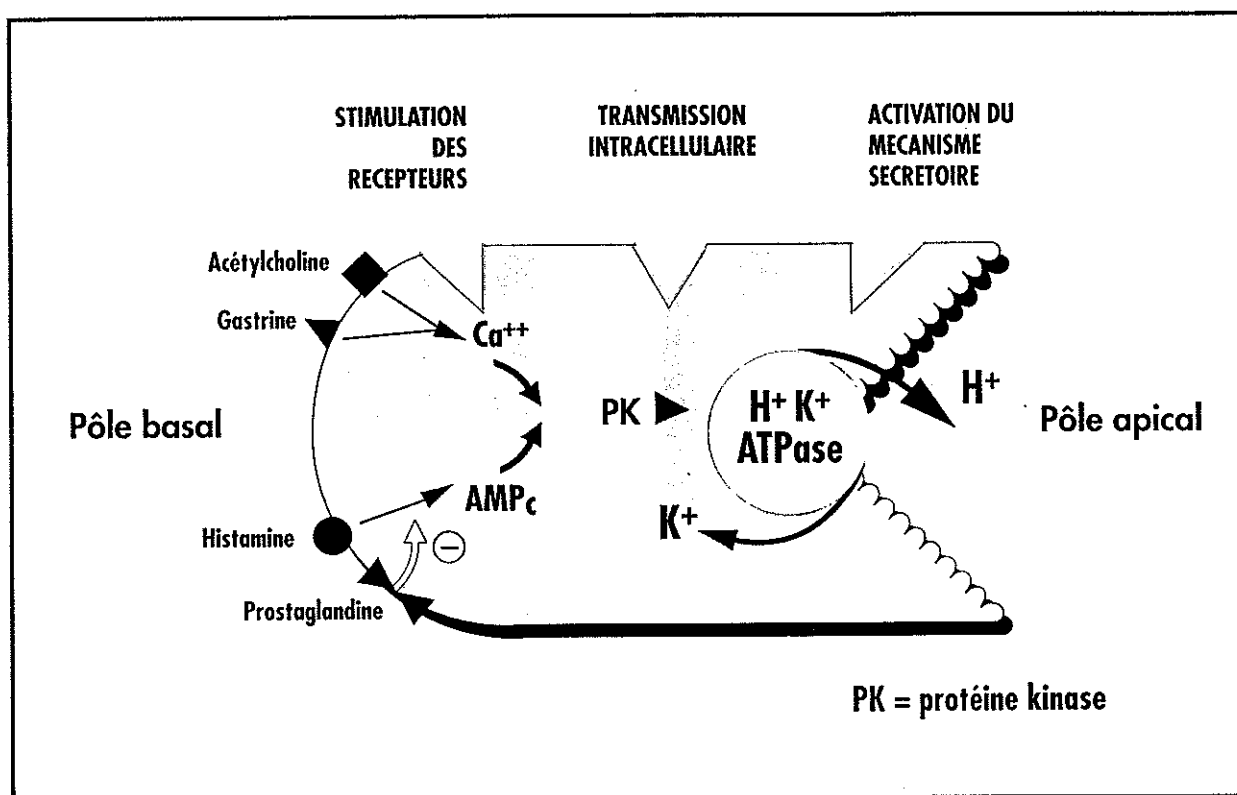
Les prostaglandines endogènes partageraient le mécanisme d'action de l'histamine. L'effet inhibiteur exercé par les prostaglandines pourrait s'expliquer par l'inhibition de l'adényl-cyclase, donc par la réduction de la teneur intracellulaire en AMP cyclique.

Quelle que soit leur nature, les seconds messagers activent une protéine kinase responsable de la production d'ions  $H^+$  sécrétés vers l'extérieur de la cellule par la pompe à protons, en échange d'ions  $K^+$ . (Figure 4)



**FIGURE 4**

**Cellule pariétale et mécanisme de la sécrétion acide**



La sécrétion acide peut schématiquement se décomposer en 3 étapes (95) :

- stimulation par divers médiateurs, de récepteurs membranaires au pôle basal de la cellule pariétale,
- transmission intracellulaire de cette stimulation par l'intermédiaire de second messagers :  $AMP_c$  ou  $Ca^{2+}$
- activation par mise en jeu, au niveau du pôle apical de la cellule, de l'enzyme  $H^+/K^+ATPase$  ou pompe à protons qui va excréter des ions  $H^+$  en échange d'ions  $K^+$ .

### **3.2 Les phases de la sécrétion gastrique :**

Au moment des repas, la prise alimentaire déclenche une abondante sécrétion gastrique par augmentation du débit des cellules pariétales. Cette sécrétion passe par un maximum au bout de 2 heures pour s'abaisser en 4 à 5 heures (52).

On distingue trois phases successives, dites céphalique, gastrique et intestinale (84) (85).

#### **3.2.1 La phase céphalique :**

Elle se produit alors que les aliments ne sont pas encore dans l'estomac. La vue, l'odeur ou le goût des aliments induisent une sécrétion acide par stimulation vagale. L'acétylcholine, libérée par l'excitation du vague, est responsable de cette phase céphalique. Il s'agit donc d'une phase surtout nerveuse (pneumo-gastrique), stimulante et transitoire.

#### **3.2.2. La phase gastrique :**

Elle est déclenchée et entretenue par la présence d'aliments dans l'estomac. Ceux-ci agissent par leur nature protéique et par la distension de la cavité gastrique qu'ils provoquent. Ceci met en jeu un réflexe vago-vagal entraînant la libération de gastrine. Il s'agit d'une phase neuro-hormonale, stimulante, puissante et prolongée qui ne diminuera que par la vidange transpylorique du contenu gastrique.

#### **3.2.3 La phase intestinale :**

Elle correspond à l'extinction de la sécrétion. La vidange du repas de l'estomac vers l'intestin, entraîne une diminution de la sollicitation des récepteurs vagues et des cellules à gastrine antrales.

On observe également une diminution du pouvoir tampon exercé par les aliments dans la lumière gastrique, ainsi, le pH s'abaisse et la libération de gastrine est inhibée. Enfin, l'arrivée des aliments sur la muqueuse intestinale, provoque la libération d'hormones intestinales inhibitrices.

### **3.3. Inhibition de la sécrétion acide gastrique :**

#### **3.3.1 Le mécanisme antral de rétro-contrôle négatif pH-dépendant :**

C'est par l'intermédiaire de la gastrine que s'effectue le rétro-contrôle de la sécrétion. En effet, la gastrine déclenche la libération d'ions  $H^+$  qui ont un effet inhibiteur sur la sécrétion gastrinique lorsque le pH gastrique s'abaisse. La production de gastrine est donc supprimée au fur et à mesure que le pH devient de plus en plus acide, surtout lorsqu'il atteint une valeur inférieure ou égale à 2 (81).

#### **3.3.2 Les facteurs inhibiteurs hormonaux (84) :**

La somatostatine est le principal acteur de l'inhibition sécrétoire acide, car elle diminue la libération de gastrine, mais elle agit aussi directement sur les cellules pariétales.

De nombreuses hormones intestinales seraient également impliquées dans l'inhibition de la sécrétion acide gastrique. Ce sont notamment : la sécrétine, le GIP (gastric inhibitory peptide), l'entéroglucagon et la neurotensine.

Les prostaglandines E sont inhibitrices de la sécrétion pariétale.

## **II - LES DEFENSES DE LA MUQUEUSE GASTRO-DUODENALE :**

La muqueuse gastro-duodénale saine est capable de résister à des agressions tant endogènes (acide chlorhydrique et pepsine) qu'exogènes (médicaments ulcérogènes comme les AINS et l'aspirine, tabac, alcool...). Cette tolérance est le fait des protections conjointes de "la barrière muqueuse" et de la "cytoprotection par les prostaglandines".

### **1 LA BARRIERE MUQUEUSE :**

La protection de la muqueuse est constituée d'une double ligne de défense : la première est représentée par la couche de mucus riche en bicarbonates et tapissant l'épithélium ; la seconde par le revêtement épithélial reposant sur la membrane basale (44).

#### **1.1 La barrière mucus-bicarbonates :**

##### **1.1.1 Le mucus (52) (92) (114) (116) :**

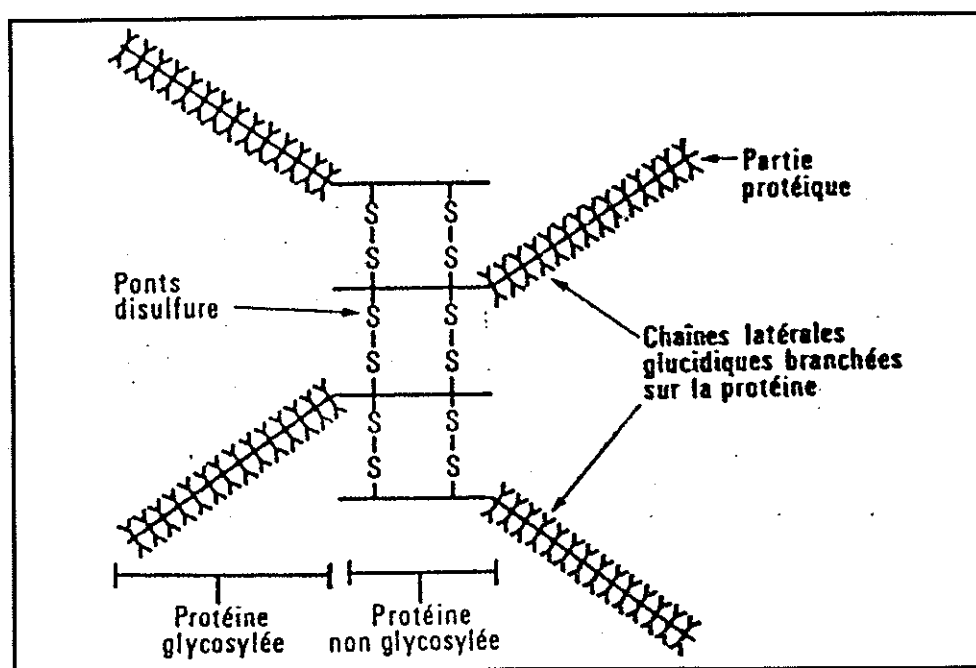
Une couche continue de mucus, sous forme de gel mou et visco-élastique, adhère à la surface de la muqueuse. Ce mucus est constitué de glycoprotéines disposées en réseau. La glycoprotéine est un polymère constitué de 4 sous-unités jointes par des ponts disulfure reliant l'extrémité non glycosylée de leur chaîne protéique.

L'intégrité de la structure polymérique des glycoprotéines du mucus est essentielle à sa capacité de former un gel. Ces dernières contiennent aussi des phospholipides qui, disposant leur groupement non polaire à la surface luminale du gel, lui confèrent des propriétés hydrophobes (Figure 5).

Le mucus constitue une barrière protectrice contre la rétrodiffusion des ions  $H^+$  et la diffusion de la pepsine.

**FIGURE 5**

**Structure de la glycoprotéine du mucus gastrique**



Représentation diagrammatique de la structure de la glycoprotéine du mucus gastrique.

**1.1.2 La sécrétion de bicarbonates (81) :**

Une sécrétion active de bicarbonates ( $HCO_3^-$ ) par les cellules épithéliales s'effectue dans la couche de mucus.

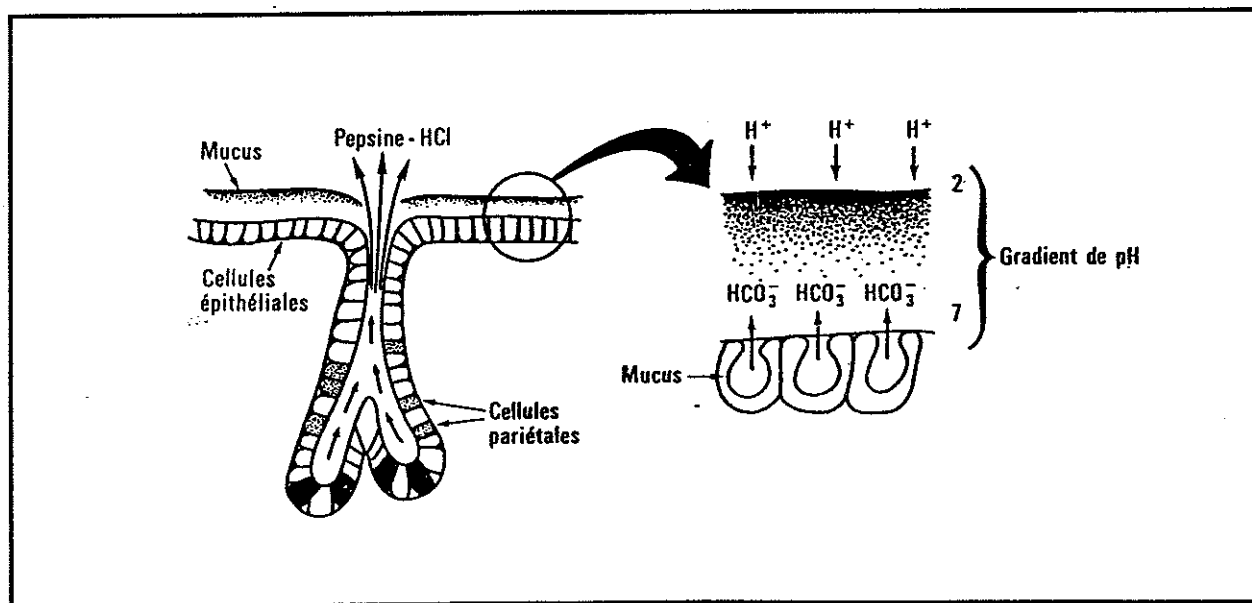
Les ions  $\text{HCO}_3^-$  tamponnent l'acidité en neutralisant les ions  $\text{H}^+$  qui tentent de traverser le gel de mucus.

A travers cette couche de mucus, il existe un gradient de pH qui résulte de la présence des ions  $\text{HCO}_3^-$  diffusant à la surface cellulaire et des ions  $\text{H}^+$  diffusant en direction opposée à partir de la lumière gastrique. Selon ce modèle, à la surface épithéliale le pH est égal à 6 ou 7, alors qu'il est de 2 ou 3 contre la face luminale du revêtement muqueux (Figure 6).

L'épithélium est ainsi protégé, non seulement de l'acidité, mais aussi de l'action de la protéolyse puisque la pepsine est inactive à pH élevé.

**FIGURE 6**

**La barrière mucus-bicarbonates**



A travers la couche adhérente de mucus il existe un gradient de pH qui résulte de la neutralisation des ions  $\text{H}^+$  (qui diffusent de la lumière) par les ions  $\text{HCO}_3^-$ .

### **1.2 la régénération épithétiale :**

La régénération cellulaire, particulièrement rapide, est un élément du maintien de la structure fonctionnelle de la muqueuse (44).

En effet, le tractus digestif est en perpétuel renouvellement ; il y a équilibre entre cellules mortes, desquamant et mitoses renouvelant le potentiel cellulaire de l'épithélium.

La capacité de régénération épithétiale est sous la dépendance des prostaglandines (28).

### **1.3 Le flux sanguin muqueux (52) :**

Dans la muqueuse, le flux sanguin apporte oxygène et bicarbonates aux cellules sus-jacentes. Il assure la vitalité des cellules et pourrait contribuer à tamponner l'acidité.

La mucosécrétion, la sécrétion de bicarbonates et la régénération épithétiale requièrent de l'énergie, c'est-à-dire du glucose et de l'oxygène ; tous ces mécanismes dépendent de l'intégrité de l'apport sanguin total.

## **2 LES PROSTAGLANDINES ENDOGENES :**

### **2.1 Biosynthèse (100) (114) :**

Les prostaglandines dérivent des acides gras essentiels localisés au niveau des membranes cellulaires.

Ce sont des produits du métabolisme d'acides gras polyinsaturés, particulièrement l'acide arachidonique, qui est libéré à partir des phospholipides des membranes cellulaires, sous l'action de la phospholipase A<sub>2</sub>, en réponse à divers stimuli.

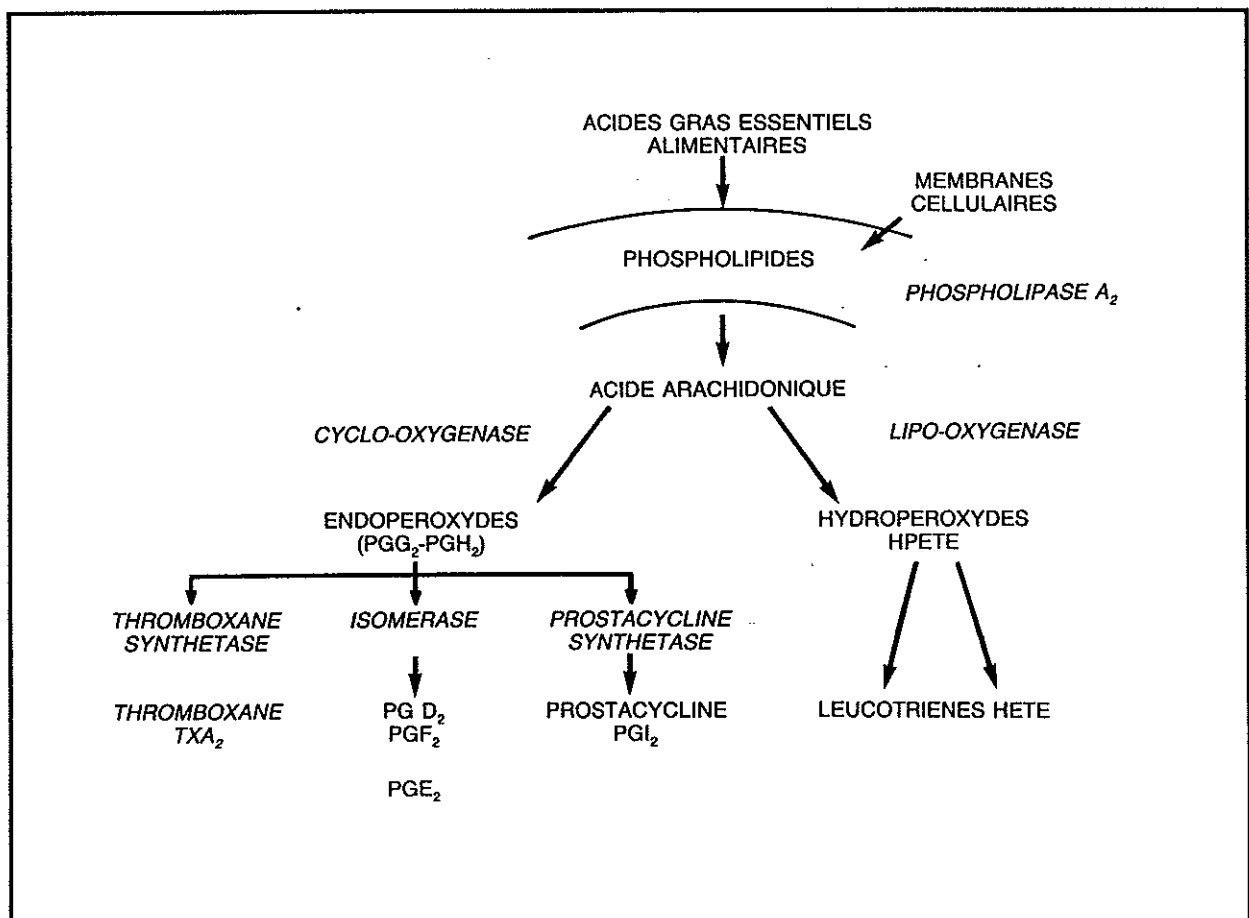
L'acide arachidonique est rapidement métabolisé en produits oxydés par deux voies enzymatiques distinctes : la lipo-oxygénase et la cyclo-oxygénase.

La voie de la lipo-oxygénase conduit aux leucotriènes.

La voie de la cyclo-oxygénase provoque l'apparition d'endopéroxydes instables qui, sous l'action d'enzymes spécifiques, aboutissent à la synthèse des prostaglandines (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>), de la prostacycline (PGI<sub>2</sub>) et des thromboxanes (TXA<sub>2</sub>) (Figure 7).

**FIGURE 7**

**Biosynthèse des eicosanoïdes**





## **2.2 Rôle des prostaglandines endogènes :**

Les prostaglandines jouent un rôle majeur dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse gastro-duodénale. Leur action peut être expliquée par plusieurs mécanismes (29) (114) :

- augmentation de la sécrétion et de la consistance du mucus ;
- accroissement du flux sanguin muqueux : les prostaglandines assurent une irrigation sanguine adéquate en réduisant les résistances périphériques ;
- diminution de la sécrétion acide ;
- accroissement du renouvellement cellulaire sous-muqueux.

### ***La cytoprotection adaptative (16) :***

L'administration orale d'irritants faibles, tels que l'éthanol à 20 %, l'acide chlorhydrique (0,35 M) ou la soude (0,075 M), prévient les lésions de nécrose induites par les mêmes agents à forte concentration (HCl 0,6 M, NaOH 0,2 M, alcool absolu). Ainsi, la muqueuse est protégée contre une agression majeure par l'administration préalable d'agents irritants doux.

Cette cytoprotection adaptative est due à la stimulation de la synthèse de prostaglandines endogènes par les irritants faibles.

Ce phénomène physiologique est continuellement induit par le grand nombre d'irritants constamment présents dans la lumière gastrique, qu'ils soient endogènes (complexe acide-pepsine, acides biliaires, micro-organismes, toxines) ou exogènes (aliments, épices, médicaments gastro-toxiques). Ainsi, l'environnement, par le biais de l'alimentation, participe-t-il à la protection de la muqueuse gastrique en stimulant la synthèse des prostaglandines de façon permanente.

### **III - PHYSIOPATHOLOGIE DE LE MALADIE ULCEREUSE**

#### **GASTRO-DUODENALE :**

##### **1 MECANISMES DE L'ULCEROGENESE :**

L'ulcère se définit par une perte de substance siégeant au niveau de la muqueuse gastrique ou duodénale. Il réalise une lésion de la paroi digestive, amputant plus ou moins profondément le plan musculaire et limitée au fond par une réaction inflammatoire (52).

La maladie ulcéreuse se caractérise par des poussées de douleurs post-prandiales quotidiennes pendant plusieurs jours ou quelques semaines, et séparées par des intervalles de rémission se comptant par mois ou années (103).

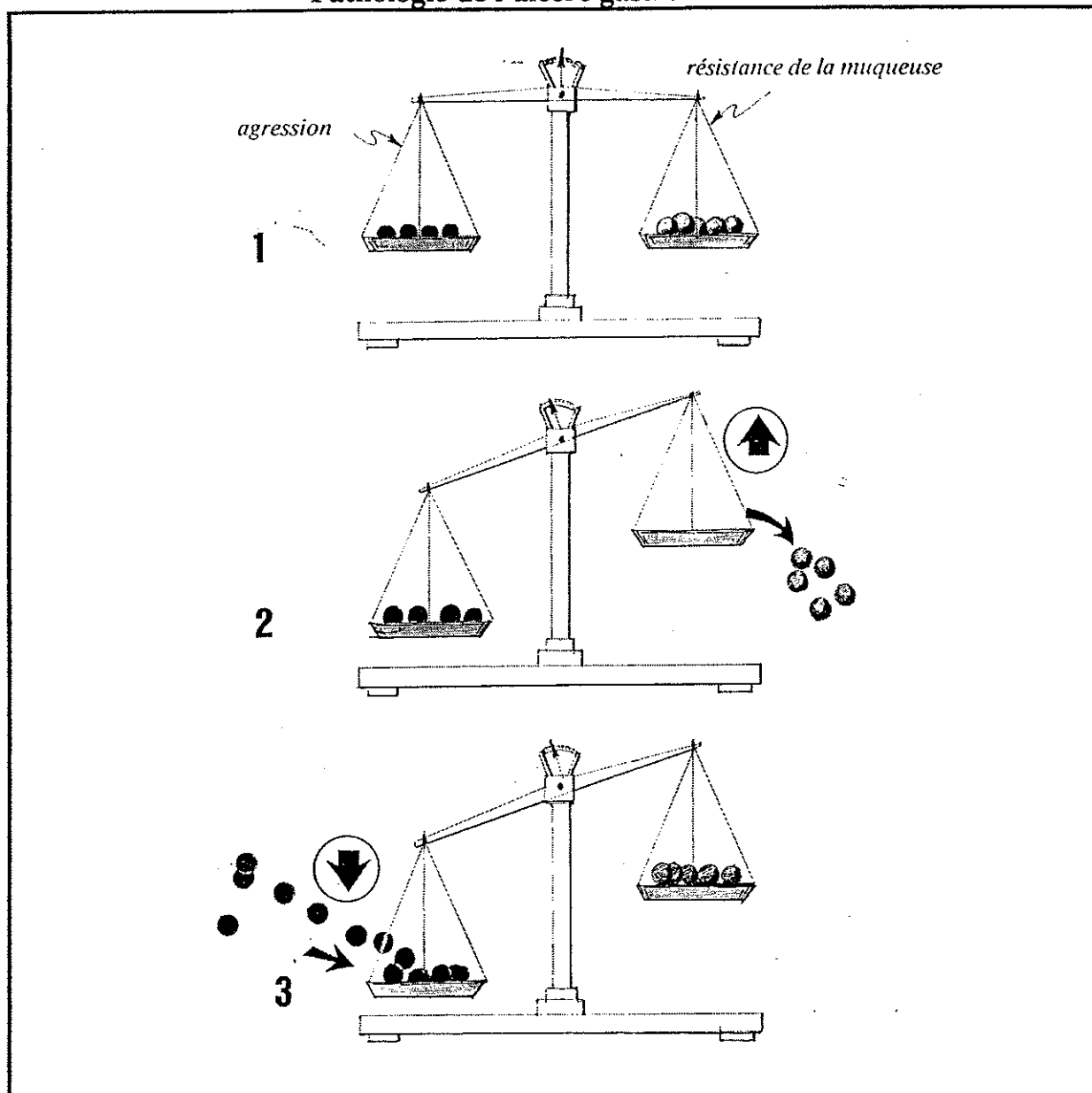
L'ulcère apparaît comme la conséquence d'une rupture d'équilibre entre l'agression chlorhydropeptique et la résistance muqueuse. On peut en concevoir deux causes (Figure 8) (82) :

→ une attaque accrue sans renforcement adéquat de la défense,

→ un affaiblissement de la défense sans réduction proportionnelle de l'agression.

**FIGURE 8**

**Pathologie de l'ulcère gastro-duodéal**



A l'état normal (1) : équilibre entre agression chlorhydropeptique et résistance muqueuse.  
Rupture de l'équilibre par affaiblissement de la résistance (2) (ulcère gastrique) ou par agression accrue (3) (ulcère duodéal).

**1.1 Augmentation des facteurs d'agression :**

La responsabilité des facteurs d'agression, représentés par la sécrétion acide et peptique, est prédominante dans l'ulcère duodéal (82).

### **1.1.1 Hyperacidité :**

Le dicton de *Schawarts* "*pas d'acide, pas d'ulcère*", énonce une vérité intangible : la présence d'acide dans la lumière est nécessaire pour que la muqueuse puisse s'ulcérer (114). En effet, le processus ulcéreux est déclenché par la rétrodiffusion et par la pénétration des ions  $H^+$  dans la muqueuse. Ceux-ci entraînent une diminution du pH intra-mural qui, au-dessous d'un certain seuil, est associée à l'apparition d'ulcérations (44).

Il faut souligner que la sécrétion acide nocturne est particulièrement dangereuse pour les muqueuses gastrique et duodénale, car à cette période du nyctémère, l'estomac s'est vidé de son contenu digestif (82).

L'hyperacidité est toutefois très inconstante dans la maladie. En effet, les ulcères duodénaux s'accompagnent d'une normo-ou d'une hypersécrétion acide, alors que les ulcères gastriques s'accompagnent d'une normo-ou d'une hyposécrétion acide (40).

Une hyperchlorhydrie peut avoir diverses causes (26) (82) :

→ une augmentation de la masse des cellules pariétales, corollaire de l'hypersécrétion acide observée chez 30 % des ulcéreux duodénaux ;

→ une hypersécrétion de gastrine due à une hyperplasie ou à un hyperfonctionnement des cellules à gastrine antrales ;

→ une hypertonie vagale entraînant une augmentation de l'acétylcholine, de la gastrine, de l'histamine et traduisant la composante psychique (stress) qui existe chez certains sujets ;

→ une hypersensibilité des cellules pariétales aux substances sécrétagogues ;

→ une déficience des inhibiteurs de la sécrétion telle qu'un défaut en somatostatine par exemple ;

→ une accélération de la vidange gastrique aboutissant à une augmentation de la charge acide duodénale.

### **1.1.2 Hyperactivité pepsinique :**

L'activité protéolytique de la sécrétion gastrique apporte un facteur d'agression supplémentaire pour les muqueuses gastrique et duodénale (82).

La pepsine est sécrétée sous forme de précurseurs : les pepsinogènes. Il existe deux groupes de pepsinogènes, immunologiquement distincts : PGI et PGII transformés en pepsines en milieu acide. La concentration sérique de PGI est augmentée chez 2/3 des ulcéreux duodénaux et 1/5 des ulcéreux gastriques (44).

Les pepsines sont au nombre de 7, actives en milieu acide et inactives en milieu alcalin. La pepsine 1 en particulier, dotée d'un fort pouvoir mucolytique, est encore active à pH 4 ; alors que la pepsine 3 est inactivée au dessus du pH 3,8.

Les pepsines érodent la couche de mucus qui normalement forme un gel à la surface de la muqueuse. Elles altèrent la conformation polymérique qui assure au mucus gastrique sa consistance de gel et sa solidité. Les pepsines hydrolysent les glycoprotéines natives en molécules de plus faible poids moléculaire. Les sous-unités glycoprotéiques ainsi libérées conduisent à la perte des propriétés visco-élastiques et donc à la disparition de l'aspect gélifié. Par conséquent, l'aptitude du mucus à retarder la diffusion des ions  $H^+$  est amoindrie.

En fait, une protéolyse en profondeur n'intervient que si le revêtement muqueux a été préalablement éliminé par corrosion acide (45).

## **1.2 Diminution des facteurs de défense :**

La faillite des mécanismes de défense serait l'événement primaire dans l'ulcère gastrique (82).

### **1.2.1 Faiblesse de la barrière muqueuse :**

La diminution des défenses de la barrière muqueuse est appréciée par la mesure de la différence de potentiel (ddp) que présente la surface de la muqueuse par rapport au milieu intérieur. L'altération de la barrière muqueuse, qui est le plus souvent en cause dans la genèse de l'ulcère gastrique, entraîne un abaissement de la ddp. (29)

La faiblesse de la barrière muqueuse pourrait être liée à une déficience de ses constituants anatomo-fonctionnels qui sont la barrière mucus-bicarbonates et le revêtement épithélial de surface (114). En effet, dans la maladie ulcéreuse, des anomalies structurelles et des altérations fonctionnelles du mucus ont été mises en évidence (45) :

→ suite à une protéolyse accrue par la pepsine, la proportion de glycoprotéines dégradées monomériques est excessive dans le gel. De ce fait, sa visco-élasticité est réduite et sa perméabilité aux ions  $H^+$  est plus grande. Le gel de mucus est alors structurellement plus faible et moins résistant à l'érosion ;

→ un retard de la vidange gastrique des solides entraîne une augmentation de l'érosion mécanique de la couche de mucus, et diminue ainsi son épaisseur.

D'autre part, une diminution de la sécrétion épithéliale de bicarbonate entraîne une réduction de la capacité de neutralisation de l'acide.

La diminution de la résistance de la muqueuse aux agents d'agression, endogènes ou exogènes, pourrait également être secondaire à une diminution du flux sanguin muqueux.

### **1.2.2 Déficit des prostaglandines endogènes :**

L'existence d'une insuffisance en prostaglandines endogènes est fréquente dans la maladie ulcéreuse. Ce déficit est responsable d'une diminution des facteurs de défense (114).

Les anti-inflammatoires ont particulièrement un effet inhibiteur sur la synthèse locale des prostaglandines au niveau de la muqueuse gastrique. Ils entraînent une déplétion des prostaglandines gastroduodénales, lesquelles contrôlent les mécanismes de défense de la muqueuse vis-à-vis de l'acidité intragastrique (52).

### **1.2.3 Rôle pathogène du reflux duodénogastrique :**

Le reflux duodénogastrique introduit dans l'estomac des sels biliaires et des lysolécithines qui sont toxiques pour la muqueuse gastrique. Ces substances altèrent la qualité du mucus. Elles diminuent sa viscosité, son élasticité et sa filance, et par conséquent, affaiblissent sa résistance. Elles entraînent une rupture de la barrière muqueuse et favorisent la rétrodiffusion des ions  $H^+$  (80).

Le reflux duodénogastrique peut entraîner l'installation d'une gastrite superficielle, évoluant vers une gastrite chronique atrophique. Cette gastrite peut alors favoriser l'apparition d'un ulcère gastrique (52).

#### **1.2.4 Rôle d'*helicobacter pylori* (HP) :**

*Helicobacter pylori*, précédemment appelé *Campylobacter pylori*, est le nom donné à des bactéries spiralées dont le milieu écologique chez l'homme est exclusivement l'estomac (45). Identifié en 1983, ce germe Gram négatif, de forme incurvée, possédant un ou plusieurs flagelles à l'une de ses extrémités, est retrouvé électivement à la surface de la muqueuse gastrique, au sein de la couche de mucus (24).

*Helicobacter pylori* apparaît comme un facteur agressif de la muqueuse gastro-duodénale. Agent étiologique principal de la gastrite antrale chronique, il joue un rôle important dans la survenue de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale et dans son évolution récidivante (2).

Il est en effet établi que la présence de ce germe est associée de façon significative à des lésions actives de gastrites. En particulier, il paraît être la cause de la gastrite antrale de type B (non auto-immune) (52). Plusieurs arguments plaident en faveur de son intervention dans la maladie ulcéreuse (45) :

→ une gastrite antrale de ce type avec présence d'HP s'observe chez plus de 90 % des ulcéreux duodénaux et chez environ 70 % des ulcéreux gastriques ;

→ l'ulcère duodéal se situe le plus souvent au sein d'une zone de métaplasie gastrique du bulbe et HP se retrouve dans ce foyer métaplasique. L'hyperacidité serait à l'origine de la métaplasie gastrique du duodénum, qui serait alors colonisé par HP provenant de l'antra ;

→ enfin et surtout, la fréquence des récurrences d'ulcère duodéal diminue fortement après éradication d'HP, par des traitements associant des sels de bismuth avec des nitro-imidazolés (métronidazole, tinidazole) ou certains antibiotiques (amoxicilline).



Le principal mécanisme par lequel HP favoriserait l'apparition d'ulcères semble être un affaiblissement des défenses de la muqueuse. En effet, ce germe provoque des modifications de structure du mucus par les enzymes qu'il secrète, notamment une uréase. Il altère également l'épithélium de revêtement par les toxines cytopathogènes qu'il produit (45).

## **2 FACTEURS FAVORISANTS :**

La maladie ulcéreuse gastro-duodénale est une affection à caractère multifactoriel associant des facteurs héréditaires et génétiques, des facteurs psychologiques et des facteurs d'environnement favorisant l'émergence de la maladie (45).

### **2.1 Facteurs héréditaires et génétiques :**

Il existe un caractère familial dans la maladie ulcéreuse. Dans l'ulcère duodéal, en particulier, une prédisposition héréditaire est observée avec une fréquence élevée de la maladie dans certaines familles (28).

Parmi les facteurs génétiques retrouvés dans ces familles d'ulcéreux duodénaux, on peut citer (12) :

- l'appartenance au groupe sanguin O et le caractère non sécréteur des antigènes A, B, H ;

- l'hypersécrétion de pepsinogène I, caractère apparemment transmis selon le mode autosomique dominant, associée à une hypersécrétion acide ;

- l'hypergastrinémie provoquée par un gastrinome ou une hyperplasie des cellules G antrales.

Dans l'ulcère gastrique, l'influence héréditaire est moins évidente. La prévalence du groupe sanguin A est anormalement élevée (45).

## **2.2 Facteurs psychologiques :**

Deux aspects doivent être considérés : d'une part, la personnalité de l'ulcéreux vue sous l'angle psychologique, et d'autre part, l'intervention du stress dans la maladie ulcéreuse.

L'étude de la structure psychologique du malade a permis d'isoler 4 types psychologiques d'ulcéreux : type hyperactif, type équilibré, type instable, type passif. Le type psychologique influence le résultat du traitement. En effet, les hyperactifs, qui ont besoin de responsabilité, de liberté et d'indépendance, représentent un groupe à haut risque de non observance du traitement. A l'opposé, les passifs, qui ont besoin de soutien, de prise en charge et de dépendance, sont prêts à suivre à la lettre les prescriptions de leur médecin (45).

Les facteurs psychologiques influencent l'apparition des poussées et des complications d'ulcère. Le stress, en particulier, est souvent impliqué dans l'aggravation ou les rechutes de la maladie. Il concerne les sujets qui subissent des contrariétés, des tensions psychologiques familiales ou socio-professionnelles et tout événement qui influe sur l'état d'anxiété (28).

### **2.3 Facteurs d'environnement :**

#### **2.3.1 Régime alimentaire :**

Il est difficile de préciser le rôle de l'alimentation dans la maladie ulcéreuse. Il a cependant été observé un faible taux d'ulcère dans les populations dont l'alimentation est riche en son de blé, ainsi qu'une moindre incidence des récurrences d'ulcère duodénal après enrichissement du régime en fibres. Ceci pourrait s'expliquer par l'abondante sécrétion salivaire qu'impose la mastication de ces aliments. Or la salive contient le facteur épidermique de croissance (EGF) qui exercerait un rôle trophique sur les muqueuses et diminuerait la sécrétion acide.

Certaines études suggèrent qu'un régime riche en acides gras essentiels (d'origine végétale) diminuerait la fréquence de l'ulcère en augmentant la production de prostaglandines au niveau de la muqueuse (45).

Le café, les épices et le poivre seraient des irritants de la muqueuse, mais leur usage ne s'accompagne pas automatiquement de la survenue d'un ulcère.

L'alcool pur à jeun serait nocif, et les rechutes d'ulcère seraient plus élevées chez les buveurs excessifs (29).

#### **2.3.2 Tabac (10) :**

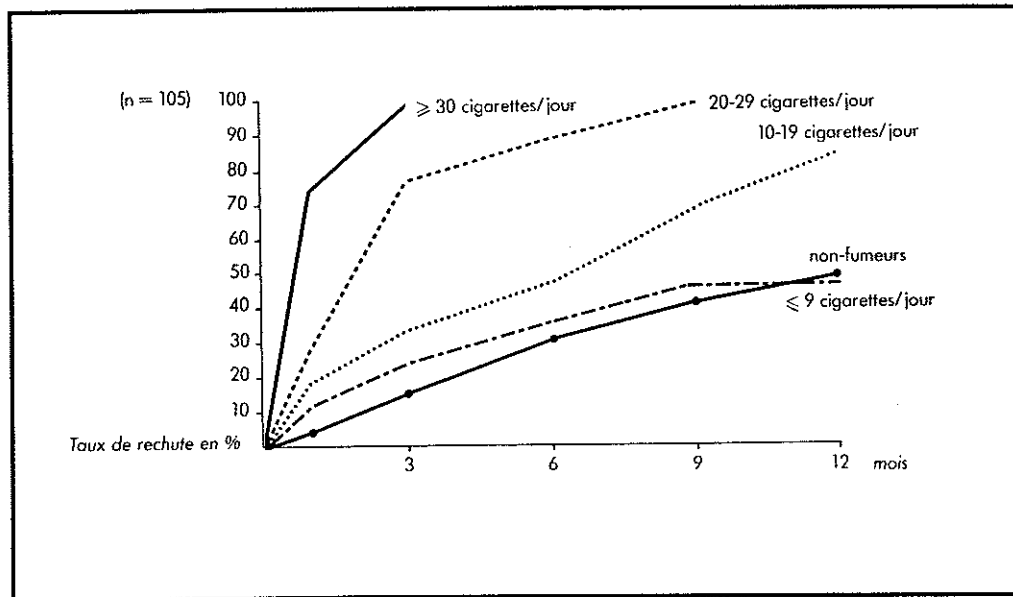
La consommation de tabac augmente le risque de survenue d'une maladie ulcéreuse. La fréquence de l'ulcère est en moyenne multipliée par 2 chez les fumeurs, mais elle augmente surtout avec le nombre de cigarettes consommées par jour.

Le tabagisme diminue la vitesse de cicatrisation de l'ulcère évolutif, en particulier dans la localisation duodénale de la maladie. Cet effet est d'autant plus évident que le nombre quotidien de cigarettes fumées est élevé.

Le tabac augmente le risque de récurrence de l'ulcère duodénal. Au-dessus d'une consommation de 10 cigarettes par jour, la fréquence des rechutes est proportionnelle à l'importance de la consommation (Figure 9).

**FIGURE 9**

**Taux de rechutes des ulcères duodénaux en fonction de la consommation de tabac**



Le mécanisme par lequel le tabac agit sur la maladie ulcéreuse n'est pas clairement établi. Il a cependant été démontré que la consommation de tabac entraîne :

→ une augmentation de la sécrétion acide de l'estomac ;

→ une diminution de la sécrétion de bicarbonates par la muqueuse duodénale et le pancréas ;

→ un reflux duodéno-gastrique plus abondant ;

→ une diminution de la concentration salivaire de l'EGF.

### **2.3.3 Agents médicamenteux : AINS, Aspirine**

L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont toxiques pour la muqueuse gastro-duodénale. Ils entraînent l'apparition d'érosions et facilitent la survenue des ulcères, le plus souvent de localisation gastrique.

Ils favorisent également les complications hémorragiques. La prise d'AINS multiplierait par 5 le risque d'ulcère gastrique (45).

#### **\* Définition des patients à risque (52) :**

Certains sujets présentent un risque accru de lésions digestives suite à la prise d'AINS. Les groupes à risque peuvent être définis en fonction de divers critères :

- un âge supérieur à 65 ans
- le sexe féminin
- une diminution des fonctions rénales
- des antécédents d'ulcères gastro-duodénaux
- les associations d'AINS entre eux ou avec l'aspirine.

#### **\* Mécanisme de la gastrototoxicité des AINS et de l'aspirine (Figure 10) :**

→ les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines. En effet, ils inhibent la cyclo-oxygénase, enzyme qui conduit à la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique.

Il en résulte une diminution de la résistance muqueuse. L'autre voie métabolique de l'acide, celle qui mène à la synthèse des leucotriènes, se trouve ainsi privilégiée. Cet excès relatif de leucotriènes pourrait avoir un effet ulcérogène lié à leurs propriétés vasoconstrictrices (93).

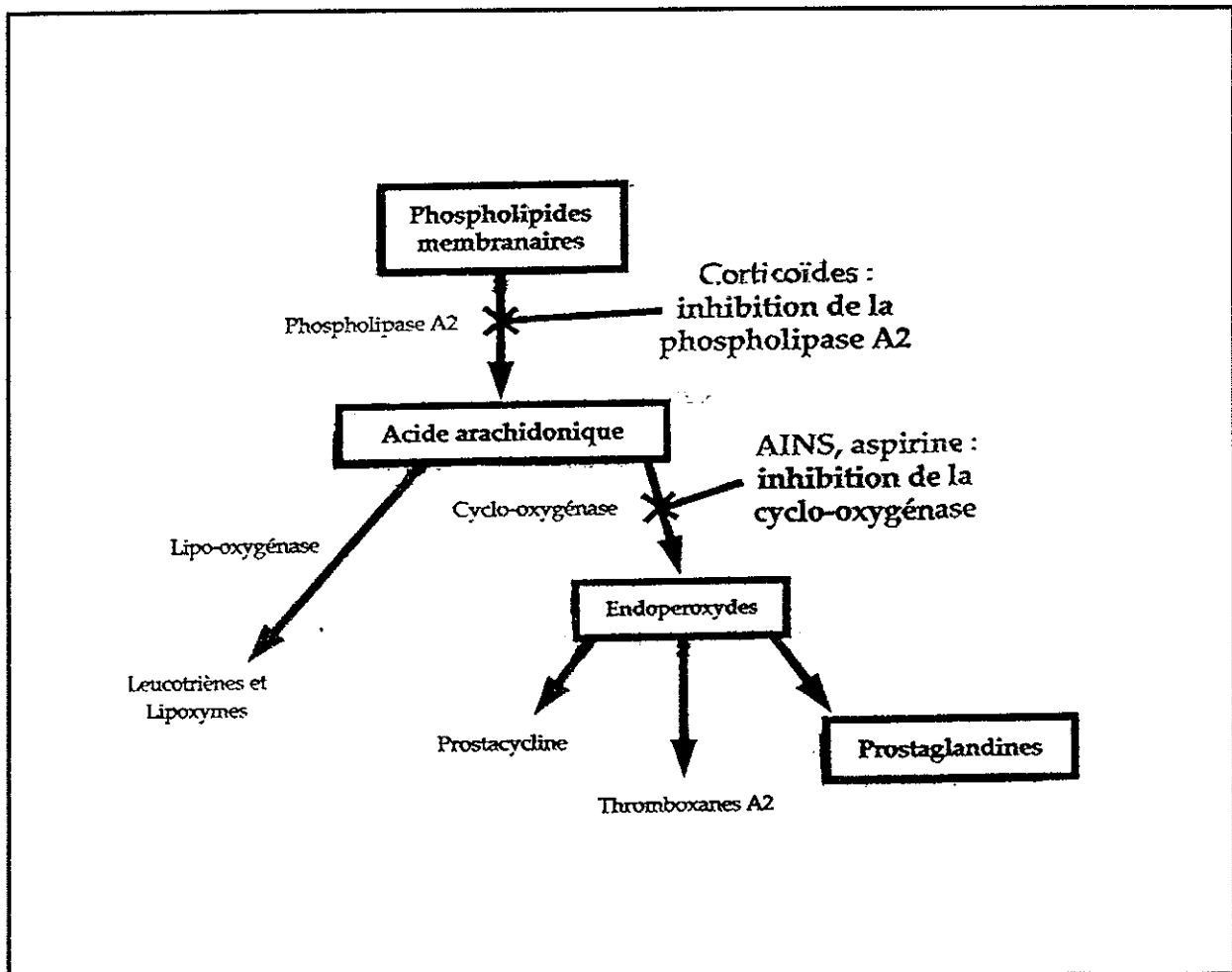
→ l'aspirine exerce une double action, générale et locale. D'une part elle inhibe la synthèse des prostaglandines ; d'autre part, elle exerce un effet direct, topique, détruisant la barrière mucoépithéliale de l'estomac.

En effet, l'acide acétylsalicylique administré par voie orale, à pH acide, non dissocié et liposoluble, traverse la barrière de mucus et érode l'épithélium.

→ en ce qui concerne les corticoïdes, leur pouvoir ulcérogène reste controversé (44).

**FIGURE 10**

**Mode d'action des AINS**



#### **IV - COMPLICATIONS DE L'ULCERE GASTRO-DUODENAL :**

Au cours de son évolution, la maladie ulcéreuse peut se compliquer d'une hémorragie, d'une perforation ou d'une sténose. Dans l'ulcère de localisation gastrique, la dégénérescence cancéreuse est également possible.

##### **1 HEMORRAGIE :**

L'hémorragie est la plus fréquente des complications. On estime que 15 à 20 % des patients ont un ou plusieurs épisodes hémorragiques durant l'évolution de leur maladie (44).

Le risque hémorragique est supérieur dans la localisation gastrique et chez les malades du groupe sanguin O. Il croît aussi avec l'âge. La survenue d'une hémorragie peut être favorisée par l'aspirine et les AINS (52).

##### **2 PERFORATION :**

La perforation complique 5 à 10 % des ulcères et s'avère révélatrice de la maladie dans 25 à 30 % des cas. Elle concerne surtout les ulcères duodénaux, le plus souvent chez l'homme jeune (27).

La perforation réalise une ouverture de l'estomac dans la cavité péritonéale, ou dans un organe contigu dans lequel le creusement de l'ulcère se poursuit.

Les facteurs favorisants sont le stress, l'alcoolisme et les AINS (55).

### **3 STENOSE :**

La sténose est devenue rare grâce à un meilleur contrôle médicamenteux de la maladie ulcéreuse. Elle complique surtout les ulcères duodénaux (12).

Le rétrécissement est imputable au processus inflammatoire ou au processus cicatriciel fibreux.

### **4 CANCERISATION DE L'ULCERE GASTRIQUE :**

La dégénérescence néoplasique est une complication particulière à l'ulcère gastrique. Les foyers néoplasiques se développent surtout sur les berges de l'ulcère (55).

Afin de dépister le cancer gastrique aussi tôt que possible, tout ulcère gastrique doit faire l'objet d'une endoscopie et d'une série de biopsies, dès sa détection (44).

## **V - FORMES PARTICULIERES D'ULCERES :**

L'ulcère de stress et le syndrome de Zollinger-Ellison sont des entités distinctes de la maladie ulcéreuse chronique.

### **1 ULCERE DE STRESS :**

Il s'agit en fait d'une gastro-duodénite aigüe ulcérée et hémorragique (27). L'ulcère de stress doit sa dénomination aux circonstances particulières d'expression ou de "stress" dans lesquelles on l'observe : après traumatisme ou intervention chirurgicale grave, brûlures étendues, maladies internes graves (44).



## **2 SYNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON OU GASTRINOME :**

C'est une tumeur intra ou extra-pancréatique qui provoque une hypergastrinémie avec hypersécrétion acide. Ce syndrome se caractérise essentiellement par l'existence d'ulcères sévères, récidivants et souvent multiples (52).

# **DEUXIEME PARTIE**

**LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX**

**DE LA**

**MALADIE ULCEREUSE**

Les buts du traitement médicamenteux sont de soulager le syndrome douloureux, d'obtenir rapidement la cicatrisation de l'ulcère et de diminuer les récurrences. (74).

Il existe deux grandes classes de médicaments anti-ulcéreux :

→ ceux qui diminuent l'acidité : *les anti-acides et les antisécrétoires*

→ ceux qui protègent la muqueuse : *les mucoprotecteurs.*

Certains médicaments possèdent ces deux propriétés : ce sont les *prostaglandines.*

## **CHAPITRE PREMIER**

### **LES MEDICAMENTS REDUISANT L'ACIDITE**

## I - LES ANTI-ACIDES :

Les anti-acides sont des médicaments qui réduisent la quantité d'ions  $H^+$  libres dans le liquide gastrique sans interférer directement avec les processus sécrétoires gastriques (126).

### 1 HISTOIRE DES ANTI-ACIDES (127) :

L'usage des anti-acides remonte à des temps lointains. Il a longtemps reposé sur des principes empiriques : certaines terres sont utilisées depuis plusieurs siècles par différentes peuplades pour guérir les "*affections abdominales*".

L'indication rationnelle des anti-acides dans le traitement de la maladie ulcéreuse, débute probablement en 1851 lorsqu'un médecin londonien, *William Brinton*, emploie le bicarbonate de potassium en association avec des sels de bismuth dans l'ulcère gastrique.

Les anti-acides sont alors largement développés et atteignent un grand degré de popularité quand, en 1952, *Pickering* déclare que la neutralisation du contenu gastrique soulage la douleur ulcéreuse, soulignant l'effet symptomatique des anti-acides.

Les premiers anti-acides employés, l'ont été sous forme de carbonate de calcium, de carbonate monosodique ou bien par le biais de l'alimentation lactée. Bien qu'ils se soient révélés être des agents puissants dans la sédation de la douleur, de nombreux effets secondaires leurs furent rapidement imputés : alcalose métabolique liée à des désordres hydro-électrolytiques et rebond sécrétoire acide principalement. L'emploi d'hydroxydes d'aluminium et de magnésium non absorbables, par *Greenwold*, a permis de contourner en partie ces difficultés.

Après un engouement certain, l'emploi des anti-acides a subi, dans les vingt-cinq dernières années, un déclin relatif, en raison d'une part, de résultats pharmacologiques contradictoires lors de leur comparaison avec les placebos, et d'autre part, de l'apparition des antisécrétoires capables d'agir directement sur les cellules pariétales.

Actuellement, ils subissent un renouveau d'intérêt, utilisés seuls ou en association avec les antisécrétoires. Il paraît vraisemblable que de nombreux travaux récents, permettant une meilleure connaissance de leurs propriétés pharmacologiques réelles et rendant plus rationnel l'emploi de ces médicaments en fonction du but thérapeutique que l'on cherche à atteindre, expliquent leur regain d'utilisation.

## **2 MECANISME D'ACTION :**

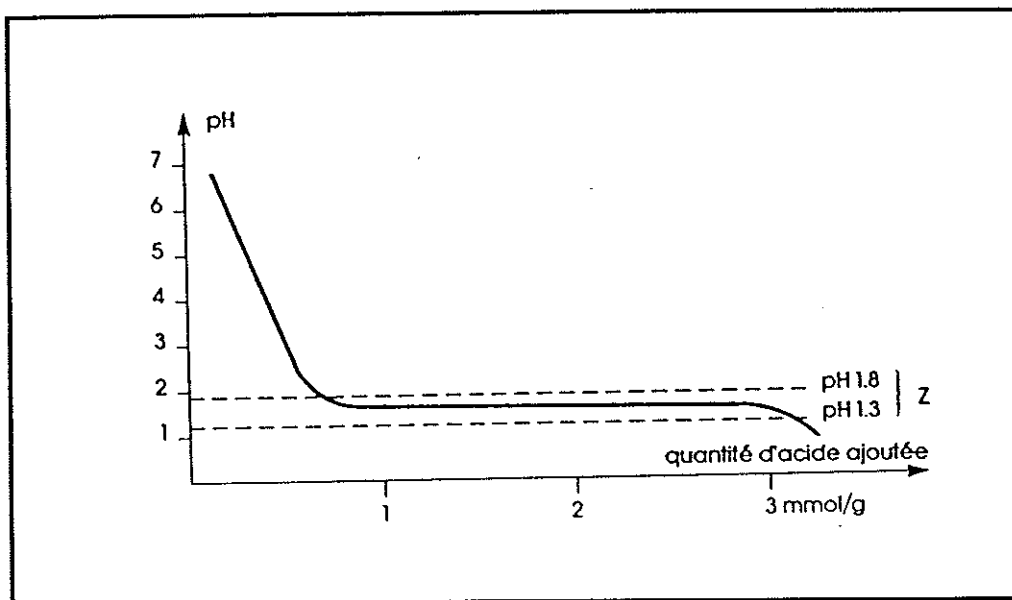
Le mode d'action des anti-acides repose sur la réduction de l'acidité du liquide gastrique par un mécanisme passif de consommation de la sécrétion acide (125).

L'addition continue d'une solution acide permet de tracer la courbe de titration d'un anti-acide : cette courbe est l'expression graphique de la quantité d'ions  $H^+$  consommée pour parcourir une échelle de pH partant du pH de la solution anti-acide jusqu'à un pH proche de celui de la solution titrante (figure 11) (127).

**FIGURE 11**

**Courbe de titration par addition continue d'acide**

**(Z= Zone de pouvoir tampon)**



L'aspect de la courbe révèle deux mécanismes d'action possibles pour les anti-acides (62) :

→ *Effet de neutralisation* : l'addition continue d'acide entraîne une variation continue du pH.

Cet effet correspondant à la neutralisation d'une base par un acide.

→ *Pouvoir tampon* : l'addition d'acide n'entraîne pas de variation de pH dans des limites assez larges. La mise en évidence d'une zone de pouvoir tampon présente un grand intérêt car elle est en soi un potentiel anti-acide bien que le pH reste constant. Elle peut avoir une valeur prédictive de l'absence d'effet rebond lorsqu'elle se situe à un pH inférieur à 4,5.

### **3 PRINCIPAUX ANTI-ACIDES :**

La réactivité des anti-acides vis-à-vis de l'acide chlorhydrique dépend de leur structure chimique et de leurs propriétés physiques.

On distingue classiquement deux catégories chimiques d'anti-acides, selon que leur réactivité dépende de la portion anionique (carbonate monosodique, carbonate de calcium) ou de la portion cationique (sels d'aluminium et de magnésium) de la molécule. (126) (127).

#### **3.1. Anti-acides anioniques :**

##### **3.1.1 Bicarbonate de sodium ou carbonate monosodique :**

Le carbonate monosodique en présence d'acide chlorhydrique fournit du chlorure de sodium, de l'eau et de l'anhydride carbonique, selon l'équation suivante :



La faible solubilité de l'anhydride carbonique dans l'eau, entraîne une perte de  $\text{CO}_2$  rendant ainsi la réaction irréversible.

En raison de la grande solubilité du chlorure de sodium dans l'eau, l'ion  $\text{Na}^+$  est absorbé et il se produit un excès de base correspondant exactement à la quantité de carbonate monosodique ingérée, pouvant aboutir à un état d'alcalose métabolique.



### 3.1.2 Carbonate de calcium :

Le carbonate de calcium réagit avec l'acide chlorhydrique en formant du chlorure de calcium et du gaz carbonique :



L'ion calcium peut réagir avec d'autres anions, tels que carbonates ou phosphates, conduisant à la formation de produits peu solubles.

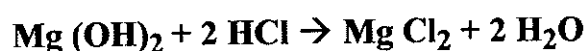
Une absorption partielle du calcium par le grêle, limite les réactions d'insolubilisation, et l'excès d'anions alcalins peut entraîner l'apparition d'une alcalose métabolique.

Les anti-acides anioniques provoquent donc une neutralisation rapide et relativement irréversible de l'acide chlorhydrique, mais ils peuvent exercer des effets métaboliques indésirables (alcalose). La rapidité de la libération des sites de fixation des ions  $\text{H}^+$  se traduit par une cinétique brève et leur mécanisme d'action réside dans un simple effet de neutralisation.

### 3.2 Anti-acides cationiques :

#### 3.2.1 Hydroxyde de magnésium :

La réaction entre l'hydroxyde de magnésium et l'acide chlorhydrique aboutit à la formation de chlorure de magnésium et d'eau :



Au niveau du grêle, l'ion  $Mg^{++}$  réagit avec des anions phosphate et carbonate pour former des sels insolubles. Comme le magnésium n'est pas résorbé, contrairement au calcium, la formation de ces sels insolubles évite la résorption de la base et le risque d'alcalose.

Une réaction d'hydrolyse peut alors apparaître, conduisant à la production d'acide limitant ainsi le pouvoir de neutralisation :



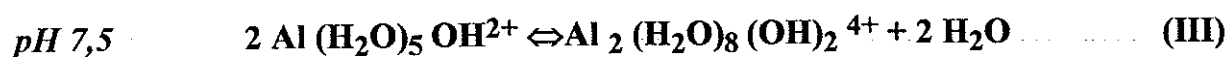
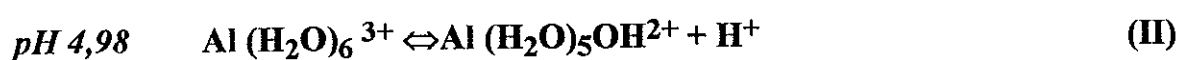
Cependant, cette réaction d'hydrolyse ne se produit qu'à des niveaux de pH assez éloignés des conditions physiologiques ( $pH > 8,5$ ) pour influencer notablement la capacité de neutralisation. Elle est donc sans importance pratique dans l'emploi des sels de magnésium.

### 3.2.2 Hydroxyde d'aluminium :

Le cation  $Al^{+++}$  peut réagir avec trois molécules d'acide chlorhydrique pour former un trichlorure d'aluminium selon la réaction de neutralisation suivante :



Cette capacité de neutralisation est limitée par des réactions d'hydrolyse qui jouent un rôle important, puisqu'elles apparaissent aux pH physiologiques et aboutissent à la formation de composés basiques d'aluminium :



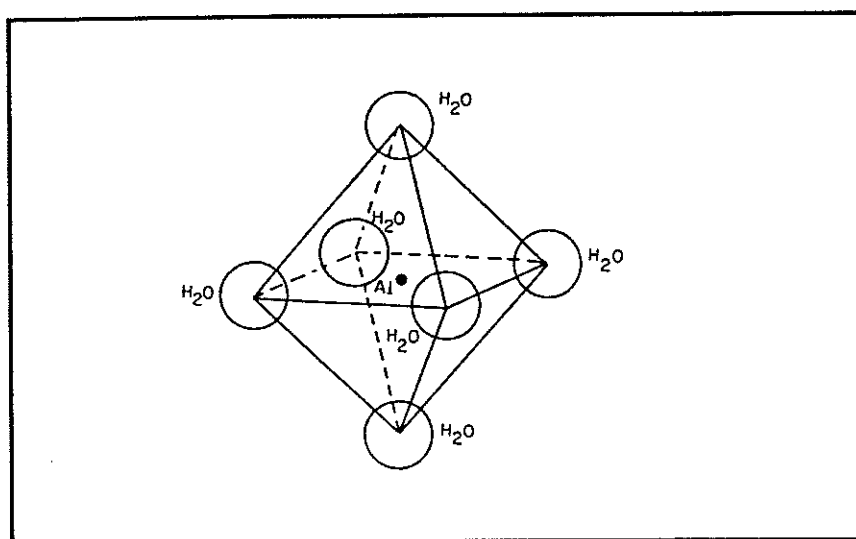
Dans la lumière gastrique, les dérivés intermédiaires sont nombreux : chlorures, hydroxydes complexes, hydroxychlorures d'aluminium...

Au niveau, du grêle, l'ion  $Al^{3+}$  réagit avec de nombreux anions, dont les phosphates, pour former du phosphate d'aluminium insoluble. Les acides gras peuvent également insolubiliser l'aluminium avec formation de savons d'aluminium insolubles. La résorption de l'aluminium étant pratiquement nulle, l'insolubilisation de ce cation évite les risques d'alcalose.

La structure physico-chimique des anti-acides cationiques est un élément fondamental pour comprendre leur activité anti-acide. A pH inférieur à 4, les sels d'aluminium existent sous la forme de cations trivalents accrochés à 6 molécules d'eau, organisés en octaèdres.

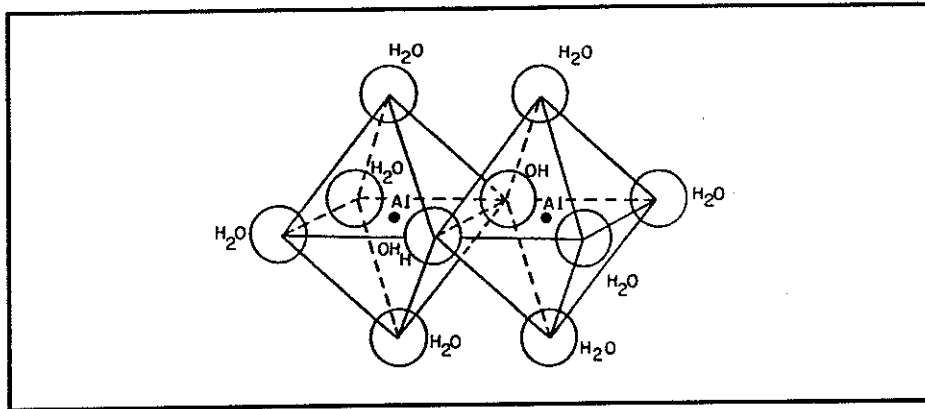
Le produit d'hydrolyse de la réaction (II) peut être représenté de la façon suivante (Figure 12) :

**FIGURE 12**

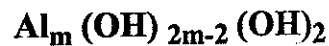


Deux octaèdres, après déprotonation, forment un dimère correspondant au produit d'hydrolyse de la réaction (III) (Figure 13) :

**FIGURE 13**

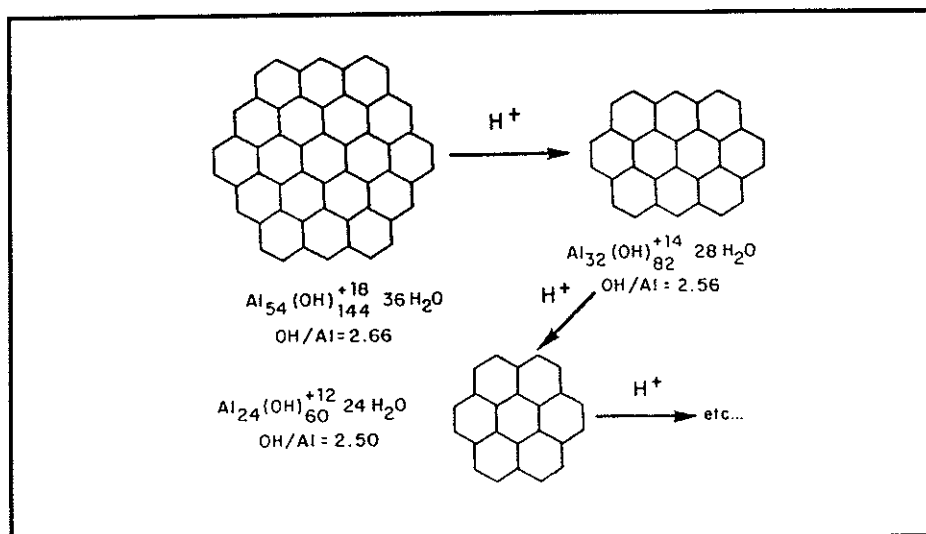


La forme octaédrique constitue la particule élémentaire pouvant être imbriquée avec d'autres octaèdres et pouvant former des agrégats de particules macromoléculaires d'hydroxyde d'aluminium du type :



En réagissant avec les ions  $\text{H}^+$ , ces agrégats se décomposent en particules plus petites, et la réaction se poursuit jusqu'à ce que l'aluminium apparaisse sous la forme de cation libre (Figure 14).

**FIGURE 14**



Cette succession de désintégrations en particules de plus en plus petites, explique que l'activité anti-acide se développe avec une cinétique lente.

Ces réactions permettent en outre de comprendre la complexité du mode d'action de ces anti-acides, puisqu'ils agissent par simple effet de neutralisation jusqu'à des valeurs de pH de 2,5 à 3, puis par effet tampon dans les zones situées vers pH 2.

### **3.3. Autres sels anti-acides anioniques ou cationiques :**

On peut citer le trisilicate de magnésium, le carbonate de magnésium, le phosphate d'aluminium et le citrate de sodium.

## **4 METABOLISME DES ANTI-ACIDES (127) :**

Au point de vue de leur devenir dans l'organisme, les anti-acides peuvent être divisés en deux groupes, selon qu'ils exercent des effets généraux ou non.

### **4.1 Anti-acides systémiques :**

Ce groupe est représenté par les anti-acides anioniques.

#### **4.1.1 Carbonate monosodique :**

Cet anti-acide est capable de perturber l'équilibre hydroélectrolytique :

→ Au contact de l'acide chlorhydrique, le carbonate monosodique est transformé en chlorure de sodium soluble, qui est résorbé et qui entraîne une hypernatrémie.

→ Le carbonate monosodique provoque une économie des bicarbonates d'origine pancréatique qui ne sont pas neutralisés au niveau du duodénum, puisqu'il n'y a plus d'acide . Ils sont donc à leur tour réabsorbés et éliminés par voie rénale, entraînant un risque d'alcalose métabolique.

#### **4.1.2 Carbonate de calcium :**

Au niveau gastrique, il est transformé en chlorure de calcium qui subit une nouvelle insolubilisation au niveau duodéal par les bicarbonates pancréatiques qui forment du carbonate de calcium. Une faible partie reste cependant sous forme de chlorure de calcium et est résorbée. Ce calcium non neutralisé par les bicarbonates correspond à une économie d'agents alcalins, entraînant un risque d'alcalose coexistant avec un risque d'hypercalcémie.

#### **4.2. Anti-acides non systémiques :**

Ils correspondent aux anti-acides cationiques et sont représentés par les hydroxydes d'aluminium et de magnésium.

Au niveau gastrique, ces hydroxydes sont transformés en chlorures qui sont acheminés dans le duodénum pour y être métabolisés.

##### **4.2.1 Hydroxyde de magnésium :**

Il est transformé en carbonates et en savons insolubles.

##### **4.2.2 Hydroxyde d'aluminium :**

Il donne des composés basiques et des carbonates qui à leur tour produisent des savons et des phosphates insolubles. (Tableau I).

Il faut souligner que la forte affinité de l'ion aluminium pour les phosphates peut entraîner une déplétion des phosphates endogènes.

**TABLEAU I**  
**Transformation des anti-acides**

Effets systémiques	<p>CO<sub>3</sub>HNa Estomac : CO<sub>3</sub>HNa+ HCl</p> <p>Intestin : →</p>	<p>ClNa ↓ résorbé → surcharge sodée Le CO<sub>3</sub>HNa pancréatique ne neutralise pas HCl; il est résorbé et éliminé par le rein. → risque d'alcalose.</p>
	<p>CO<sub>3</sub>Ca Estomac : CO<sub>3</sub>Ca+2HCl</p> <p>Intestin : →</p>	<p>Cl<sub>2</sub>Ca + CO<sub>3</sub>HNa pancréatique 90 % CO<sub>3</sub>Ca insoluble 10 % Cl<sub>2</sub>Ca résorbé (une faible partie de CO<sub>3</sub>HNa est résorbée → risque d'alcalose).</p>
Effets non systémiques	<p>Estomac : (OH)<sub>2</sub>Mg + HCl</p> <p>Intestin : (OH)<sub>2</sub>Al</p> <p>.duodénum .jéjunum .côlon</p>	<p>-----&gt; Cl<sub>2</sub>Mg ↓</p> <p>---&gt; Cl<sub>3</sub>Al ↓</p> <p>Formation de composés basiques puis de (CO<sub>3</sub>Al<sub>2</sub>) Savons, PO<sub>4</sub>Al insolubles + CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> → CO<sub>3</sub>Mg + Acides gras → savons insolubles Possibilité de redissolution de CO<sub>3</sub>Mg</p>

## **5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :**

### **5.1 Effet sur l'acidité aux niveaux gastrique et duodéal :**

Les anti-acides élèvent le pH intragastrique par un effet de neutralisation ou s'opposent à une chute du pH par effet tampon. De ce fait, il y a une élévation ou un frein à la chute du pH intraduodéal.

L'action des différents anti-acides et de leur forme galénique élève le pH intragastrique basal de 1,1 - 1,4 à 5,7 - 7 (126).

Le temps nécessaire pour atteindre le pH maximal est plus rapide pour les suspensions (2 minutes) que pour les comprimés (10 minutes).

Enfin, la durée pendant laquelle s'exerce l'effet anti-acide en maintenant le pH à une valeur supérieure à 3 est de 20 à 45 minutes.

Le pH intraduodéal s'élève de 4 à 6. Il existe des variations individuelles dans l'intensité et la durée d'action des anti-acides.

Il convient de rappeler que le repas ou le lait exercent un pouvoir anti-acide puissant. Par rapport aux anti-acides alimentaires, les médicaments anti-acides possèdent une durée d'action plus brève, probablement liée à la vidange gastrique qui évacue le médicament avant que celui-ci n'ait pu exercer totalement son activité. (127)

### **5.2 Effet sur la pepsine :**

Les anti-acides peuvent diminuer l'activité protéolytique du suc gastrique de façon indirecte, puisqu'ils modifient le pH intragastrique.



La pepsine est sécrétée sous la forme de pepsinogène, dont la solubilisation et l'activation sont réalisées par la sécrétion acide.

Les pepsines responsables de la protéolyse exercent leur activité optimale à un pH proche de 2. L'élévation du pH intragastrique tend à placer la réaction de protéolyse hors des zones de pH d'activité optimale, voire à inhiber la transformation du pepsinogène en pepsine.

L'inactivation complète de la pepsine est réalisée dès pH 6. Entre pH 4 et pH 6, la pepsine est stable mais inactive (127).

L'effet antipeptique propre de certains anti-acides, par précipitation ou adsorption, n'a pas été démontré formellement (126).

### **5. 3 Effet protecteur des muqueuses :**

Les préparations anti-acides comportent parfois des éléments complémentaires capables de protéger la sécrétion de mucus. Il s'agit en général de substances naturelles, en particulier d'argiles.

L'addition de composés comme les pectines, augmente l'adhésivité du médicament sur la muqueuse, retardant ainsi la vidange de l'anti-acide (126).

Les anti-acides n'apparaissent pas à l'heure actuelle comme des stimulants de la sécrétion de mucus. Cependant, un effet protecteur de la muqueuse gastrique a été mis en évidence chez l'homme pour une préparation anti-acide associée à une argile vis-à-vis de l'agression par l'aspirine (127).

#### 5.4 Adsorption des sels biliaires et des lysolécithines :

Le reflux duodénogastrique est responsable de l'apport, sur la muqueuse gastrique, de sels biliaires ou de lysolécithines capables de provoquer des dommages importants (126).

Les sels biliaires sont plus toxiques lorsqu'ils sont sous forme non ionisée, c'est-à-dire en milieu acide. L'élévation du pH intragastrique par les anti-acides diminue cet effet, en accroissant l'ionisation qui favorise l'adsorption des sels biliaires (125).

Les anti-acides adsorbent de façon variable ces composés, les soustrayant ainsi du contact avec la muqueuse (127) :

→ l'hydroxyde d'aluminium manifeste la plus grande capacité de fixation pour tous les acides biliaires et les lysolécithines,

→ l'hydroxyde de magnésium et le phosphate d'aluminium fixent moins bien les sels biliaires, et cette fixation est rapidement saturée,

→ les mélanges de trisilicate d'aluminium et d'hydroxyde d'aluminium ou d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium ont un pouvoir d'adsorption inférieur à celui de l'hydroxyde d'aluminium seul.

La nature des acides biliaires est un élément important :

→ les acides dihydroxylés (chénodéoxycholate et déoxycholate) sont plus facilement adsorbés que les acides trihydroxylés (cholate),

→ les dérivés glucuronoconjugués sont mieux adsorbés que les dérivés conjugués avec la taurine.

## **5.5. Autres propriétés au niveau gastro-intestinal (126) (127) :**

### **5.5.1 Effet sur la libération de gastrine :**

Les anti-acides peuvent entraîner une élévation du taux de gastrine circulante, consécutive à l'augmentation du pH intragastrique. Cependant, chez le sujet normal, soumis à un traitement de longue durée par les anti-acides, il n'y a pas d'élévation significative de la gastrinémie ni de la réponse sécrétoire au repas. L'élévation importante de la libération de gastrine chez l'ulcéreux, pourrait être liée à une hypersensibilité ou à une hyperplasie des cellules G.

### **5.5.2 Effet sur la vidange gastrique :**

L'hydroxyde d'aluminium a été décrit comme retardant la vidange gastrique des liquides chez l'homme.

### **5.5.3 Effet sur le transit intestinal :**

Certains anti-acides modifient le transit intestinal : la présence de magnésium entraîne une action laxative, probablement liée à un effet osmotique intraluminal ; à l'opposé, l'aluminium réduit la sécrétion et provoque une constipation.

## **6 INDICATIONS THERAPEUTIQUES :**

### **6.1 Ulcère duodéal :**

Tout traitement capable de réduire le niveau d'acidité peut cicatrifier l'ulcère, et si cet état est maintenu, la rechute est peu probable. Les anti-acides ont donc une place dans le traitement de la maladie ulcéreuse.

#### **6.1.1 Effet sur la symptomatologie ulcéreuse :**

Vis-à-vis de la douleur, les résultats sont controversés et il semble que la notion de durée du traitement joue un rôle important : sur des sujets traités pendant deux semaines, la sévérité des symptômes décroît de façon identique dans le groupe anti-acide et dans le groupe placebo, tandis qu'après quatre semaines, une différence significative apparaît en faveur du traitement par les anti-acides.

La posologie "efficace" correspond habituellement à une prise lors de la douleur (126).

#### **6.1.2 Effet sur la cicatrisation :**

L'endoscopie a permis de visualiser les lésions ulcéreuses et d'apprécier l'effet des thérapeutiques utilisées.

Il ressort de l'utilisation des anti-acides en monothérapie, que la cicatrisation notée par voie endoscopique de l'ulcère est significativement plus élevée par rapport au placebo après 28 jours (61).

Par comparaison avec la cimétidine, l'incidence de cicatrisation apparaît sensiblement identique dans le même délai (50).

L'ensemble des résultats peut être schématisé par les valeurs données par *Grossmann* (58) :

→ 78 % de guérisons endoscopiques par les anti-acides contre 45 % par le placebo,

→ 86 % par les anti-acides contre 76 % par la cimétidine.

L'effet sur la cicatrisation n'a été démontré qu'avec l'emploi d'une posologie élevée d'anti-acides à raison de 7 prises par jour.

Il est à noter que les anti-acides ne sont indiqués ni dans le traitement d'entretien, ni dans le traitement des résistances de l'ulcère duodéal.

En effet, il apparaît que la prévention des rechutes ulcéreuses implique une réduction de l'acidité nocturne, les anti-acides de durée brève n'étant pas appropriés pour ce type d'indication.

En ce qui concerne la résistance, elle paraît liée à la persistance d'une sécrétion acide nocturne élevée, qu'une prise d'anti-acide le soir n'est pas capable de réduire (126).

## **6.2 Ulcère gastrique :**

Le rôle des anti-acides dans le traitement de l'ulcère gastrique est moins évident que dans le cas de l'ulcère duodéal : les débits acides dans l'ulcère gastrique sont identiques ou inférieurs à ceux observés chez les sujets normaux. Cependant, en l'absence d'acide, il n'y a pas d'ulcère gastrique. De plus, il existe fréquemment, dans ces cas, des reflux duodéno-gastriques.

La réduction de l'acidité par les anti-acides et leur rôle dans l'adsorption des sels biliaires et des lysolécithines sont des arguments qui justifient cette thérapeutique (126).

L'effet des anti-acides à fortes doses par rapport à la cimétidine est à peu près identique dans le traitement de l'ulcère gastrique : il n'y a pas de différence dans le pourcentage de guérisons obtenu par les deux thérapeutiques après 6 semaines.

La posologie du traitement anti-acide dans la maladie ulcéreuse gastrique devrait théoriquement être moins élevée que dans l'ulcère duodéal, si l'on considère que les malades ont une sécrétion hypo-ou-normoacide. En fait, le niveau acide qu'il conviendrait d'obtenir pour observer un effet thérapeutique n'étant pas connu, il faut se référer aux résultats des études existantes et en adopter les posologies (127).

## **7 INCIDENTS ET ACCIDENTS LIES AUX ANTI-ACIDES (126) (127) :**

De nombreux incidents ont été décrits en relation avec l'emploi d'anti-acides. A ce propos, il convient de souligner que l'auto-prescription de ces médicaments et la nécessité d'un traitement de longue durée sont la source évidente d'apparition d'effets secondaires.

### **7.1 Pathologie iatrogène :**

Il s'agit de troubles liés à l'anti-acide lui même.

#### **7.1.1 Troubles liés à l'aluminium :**

### **7.1.1.1 Constipation :**

Au niveau intestinal, l'aluminium exerce un puissant effet de ralentissement du transit avec apparition de constipation. L'association avec un sel de magnésium permet d'éviter cet inconvénient.

### **7.1.1.2 Altération de l'équilibre phosphocalcique au niveau osseux :**

L'interaction de l'aluminium avec les anions phosphate et fluorure dans l'intestin, modifie l'équilibre phosphocalcique au niveau osseux. Une hypophosphatémie et une hypophosphaturie sont associées à une excrétion fécale importante de phosphates.

L'excrétion urinaire du calcium est accrue, en relation avec une augmentation de l'absorption intestinale et surtout un déplacement du calcium osseux, l'aluminium provoquant un blocage du métabolisme calcique au niveau des os et complexant également les ions fluorure. L'absence de correction par apport de phosphates alimentaires, conduit à l'apparition de myopathies sévères.

Chez les insuffisants rénaux, l'élévation de l'aluminium sérique est très importante, et le métabolisme phosphocalcique est rapidement perturbé. Il faut donc être prudent dans la prescription d'un anti-acide chez un insuffisant rénal.

La conduite à tenir dans l'emploi d'anti-acides à base d'hydroxyde d'aluminium chez le sujet normal, consiste en la surveillance des taux de phosphate et de calcium sériques. Il faut recommander un régime riche en phosphates, ou bien prescrire du phosphate d'aluminium qui n'entraîne pas ces altérations du métabolisme phosphocalcique.

### **7.1.2 Troubles liés au magnésium :**

Le magnésium exerce une action laxative, due au pouvoir osmotique des sels de magnésium dans la lumière intestinale.

Cette action est compensée par l'addition de sels d'aluminium.

## **7.2 Effets généraux :**

### **7.2.1 Alcalose (par les anti-acides absorbables ou anioniques) :**

→ L'administration de *carbonate monosodique* correspond à une économie de bicarbonates endogènes pancréatiques qui sont réabsorbés et excrétés par voie rénale. L'insuffisance rénale conduit donc à un état d'alcalose métabolique avec des risques de néphrolithiase.

→ Le *carbonate de calcium* peut aussi provoquer un état d'alcalose puisqu'une partie du calcium intestinal non insolubilisé est absorbée, faisant également économie de bases endogènes avec réabsorption et excrétion par le rein ; dans ce cas, l'alcalose est accompagnée d'hypercémie.

→ Les *anti-acides cationiques non absorbables* (hydroxyde d'aluminium et de magnésium) associés à une résine échangeuse de cations, peuvent entraîner une alcalose : la liaison de la partie cationique de l'anti-acide avec la résine, transforme l'anti-acide non absorbable en anti-acide absorbable.



### **7.2.2 Teneur en sodium :**

La plupart des anti-acides contiennent du sodium dont la teneur doit être prise en compte dans les régimes désodés.

### **7.2.3 Syndrome des buveurs de lait :**

Ce syndrome apparaît lorsqu'un apport de calcium par le lait ou par des doses élevées de carbonate de calcium, est associé à un facteur capable de provoquer une alcalose, comme le vomissement ou l'ingestion de carbonate monosodique.

Les symptômes sont : nausées, vomissements, faiblesse musculaire, céphalées. Le signe biologique dominant est l'hypercalcémie associée à une élévation de l'urée et de la créatinine sanguines, liée à une diminution du débit de filtration glomérulaire. Les urines deviennent alcalines. Ce syndrome prédispose à l'apparition de lithiase rénale. L'insuffisance rénale n'est pas toujours réduite par l'arrêt du traitement par le calcium et les anti-acides.

## **7.3 Troubles liés à l'hypoacidité :**

### **7.3.1 Développement bactérien intragastrique :**

L'acide chlorhydrique exerce un rôle bactéricide puissant. Les modifications de la concentration acide intragastrique jouent un rôle important sur la viabilité des micro-organismes dans l'estomac. A pH 2, il n'existe que très peu de bactéries survivantes, tandis qu'à pH supérieur à 2, on observe une croissance importante des colonies bactériennes.

Cette croissance est proportionnelle à l'élévation du pH. L'administration d'anti-acides à fortes doses réduit ce potentiel de défense contre les bactéries.

### **7.3.2 Rebond sécrétoire :**

Le phénomène de rebond sécrétoire correspond à une hypersécrétion acide succédant à l'effet anti-acide. A cause de leur capacité de fixation des ions  $H^+$ , les anti-acides provoqueraient une alcalinisation de la région antrale, source de libération de gastrine. La réapparition de la sécrétion acide est fréquente après ingestion de carbonate de calcium, mais elle n'existe pas en réponse à l'administration d'hydroxyde d'aluminium.

C'est pourquoi, dans la pratique courante, la prescription d'anti-acides sans calcium paraît être une conduite sage.

## **8 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :**

### **8.1 Par effet d'adsorption :**

Les anti-acides peuvent exercer leurs propriétés d'adsorption vis-à-vis de médicaments administrés simultanément et modifier ainsi leur biodisponibilité : c'est le cas avec l'isoniazide et les tétracyclines, sous l'effet de l'hydroxyde d'aluminium et du trisilicate de magnésium. On peut noter que les tétracyclines chélatent les ions  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$  et  $Al^{+++}$ , et forment des composés moins solubles. Il en résulte une réduction du taux plasmatique (126) (127).

### **8.2 Par modification du pH intragastrique :**

Le délai de la vidange gastrique et les modifications du pH intragastrique sous l'effet des anti-acides, modifient la biodisponibilité des médicaments associés.

Ainsi, le déplacement du pH favorise la dissociation et accroît l'absorption du sulfonamide et des anticoagulants.

Au contraire, il y a diminution de l'absorption des tétracyclines, des digitaliques et de la chlorpromazine (127).

### 8.3 Par élévation du pH urinaire :

L'ingestion d'anti-acides élève le pH urinaire, et l'excrétion rénale de certains médicaments peut être modifiée : elle est accrue pour les salicylates , et diminuée pour la quinidine et les amphétamines. (Tableau II) (126).

**TABLEAU II**

#### **Interactions entre les anti-acides et d'autres médicaments**

<i>Mode d'action des anti-acides</i>	<i>Médicaments concernés</i>
Adsorption : réduction du taux plasmatique Modification du pH intragastrique - Augmentation de la résorption - Diminution de la résorption	Isoniazide, tétracyclines  Sulfonamide, anticoagulants Tétracyclines par voie orale, digitaliques, chlorpromazine
Modification de la fonction rénale : élévation du pH urinaire - Augmentation de l'excrétion - Diminution de l'excrétion	Salicylates Quinidine, amphétamines

Une mention particulière doit être faite à propos de la modification de la cinétique d'absorption des antisécrétoires, lorsque ceux-ci sont administrés simultanément aux anti-acides.

L'influence des anti-acides sur la biodisponibilité d'autres médicaments, conduit à les administrer 1 heure après l'ingestion des autres thérapeutiques.

## **9 LES DIFFERENTES FORMES GALENIQUES (126) :**

La forme galénique des anti-acides joue un rôle important, puisque l'activité anti-acide est fonction de la miscibilité du médicament dans le contenu gastrique, et elle intervient au niveau de l'adhésion du malade à son traitement.

### **9.1 La forme suspension :**

C'est une des meilleures présentations, puisqu'elle permet un bon contact de l'anti-acide avec la phase acide.

### **9.2 La forme comprimé :**

Elle présente certains avantages pratiques, mais l'effet anti-acide sera plus important si les comprimés sont au préalable mis en suspension dans l'eau, ou s'ils sont soigneusement mastiqués.

### **9.3 La forme poudre :**

Elle présente une plus ou moins grande facilité de dispersion aboutissant à des effets de neutralisation de l'acide variables.

#### **9.4 Les gels :**

Certaines préparations forment des gels visqueux capables d'adhérer aux muqueuses, et de maintenir ainsi l'activité anti-acide le plus longtemps possible, en ralentissant l'évacuation du médicament.

### **10 ADMINISTRATION ET POSOLOGIE :**

Il faut se rappeler que la sécrétion gastrique, en réponse à un repas, est stimulée, mais que l'acide sécrété est en partie neutralisé par les aliments eux-mêmes. Tant que l'estomac conserve de la nourriture, le pH reste à un niveau élevé. La vidange gastrique évacue le repas dans l'heure qui suit l'ingestion et l'acidité continue à être sécrétée tant que les phénomènes d'inhibition sécrétoire n'ont pas été mis en oeuvre (126).

Pour que les anti-acides agissent avec le maximum d'efficacité, ils doivent être administrés à la fin de l'action neutralisante des nutriments, soit une heure après le repas. Pour compenser l'évacuation des anti-acides eux-mêmes, une seconde prise 3 heures après le repas peut être prescrite (96).

Par ailleurs, l'administration des anti-acides à distance des repas est un facteur de meilleure efficacité, car il est démontré que les protéines diminuent le pouvoir anti-acide.

Par contre, pour réduire l'activité nocturne, la prise d'anti-acides avant le coucher n'est pas suffisante puisque la sécrétion est très importante dans la première partie de la nuit. La couverture de cette période relève beaucoup plus de l'emploi d'antisécrétoires (127).

La posologie est variable selon le résultat thérapeutique attendu : traitement symptomatique (faibles doses en cas de douleur) ou cicatrisation (fortes doses répétées). (Tableau III).

**TABLEAU III**

**Utilisation thérapeutique et posologie des anti-acides**

<b>Indications</b>	<b>Effet recherché</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Posologie</b>	<b>Durée</b>
<b>Ulcère duodéal</b>	Cicatrisant	Anti-acides : pouvoir tampon	Elevée (7 prises/j)	> 4 semaines
	Symptomatique	Anti-acides : pouvoir tampon	A la demande	
	Traitement préventif	Pas d'efficacité puisque pas d'effet sur la sécrétion nocturne	1 prise le soir	
	Traitement des résistances			
<b>Ulcère gastrique</b>	Symptomatique	Anti-acide : pouvoir tampon	A la demande	> 6 semaines
	Cicatrisant	Diminution de l'agressivité du reflux duodéno-gastrique	Elevée	

**11 LES SPECIALITES :**

Les préparations anti-acides comprennent rarement un seul composé anti-acide; elles sont le plus souvent un mélange de sels. Ne serait-ce que pour réduire les effets secondaires au niveau du transit intestinal, les sels de magnésium (laxatifs) sont souvent associés avec des sels d'aluminium (constipants). (Tableau IV).

**TABLEAU IV****Composition de quelques anti-acides**

<b>SPECIALITES</b>	<b>COMPOSITIONS</b>
<i>Alucam*</i>	produit de condensation du carbonate de sodium et de polyhydroxyaluminium avec le sorbitol
<i>Bicitrol*</i>	Citrates monosodique et trisodique
<i>Cal mag na*</i>	carbonate de calcium, carbonate monosodique, carbonate de magnésium, kaolin, trisilicate de magnésium
<i>Calmodiger*</i>	kaolin, hydrocarbonate de magnésium, carbonate monosodique, carbonate de calcium
<i>Dextoma*</i>	hydroxydes et carbonates d'aluminium et de magnésium
<i>Digédryl*</i>	boldine, sulfate disodique, phosphate monosodique, carbonate monosodique
<i>Digestif Lipha*</i>	gel desséché d'hydrate d'aluminium, allantoïne, hydroxyde de magnésium
<i>Digestif Marga*</i>	hydroxyde de magnésium, gel desséché d'hydroxyde d'aluminium, carbonate de calcium
<i>Dimalan*</i>	hydroxydes d'aluminium et de magnésium, diméticone
<i>Gélogastrine*</i>	gélose, gélatine, kaolin
<i>Gastrophoryl*</i>	trisilicate de magnésium, glycinate d'aluminium
<i>Kaobrol simple*</i>	hydrocarbonate de magnésium, carbonate de calcium, kaolin
<i>Loncalm*</i>	kaolin, carbonate de calcium, carbonate de magnésium
<i>Maalox*</i>	hydroxydes d'aluminium et de magnésium
<i>Phosphalugel*</i>	phosphate d'aluminium
<i>Préfagyl*</i>	chlorure de magnésium, carbonate monosodique, sulfate disodique, phosphate disodique, bromure de sodium
<i>Rennie*</i>	hydrocarbonate de magnésium, carbonate de calcium
<i>Solugastryl*</i>	sulfate de sodium, hydrogénophosphate de sodium, chlorure de magnésium
<i>Supralox*</i>	hydroxydes d'aluminium et de magnésium

## **CONCLUSION :**

La réduction de l'acidité gastrique représente l'élément essentiel de la pharmacologie des anti-acides, mais elle n'est pas le seul mécanisme de l'effet thérapeutique. La réduction de l'activité protéolytique et la diminution du caractère agressif des éléments du reflux duodéno-gastrique y participent également.

En dehors d'effets indésirables mineurs (troubles du transit intestinal) ou plus sérieux (déplétion phosphorée, interactions avec d'autres médicaments), liés à la durée et à la posologie et pouvant être prévenus, les anti-acides constituent une classe pharmacologique actuellement bien définie et largement utilisée en thérapeutique gastro-duodénale.

Toutefois, en pratique, on utilise les anti-acides comme médications adjuvantes des autres thérapeutiques.



## **II - LES ANTISECRETOIRES GASTRIQUES**

Afin de réduire la sécrétion d'acide chlorhydrique, on peut agir, soit sur les récepteurs, soit directement et spécifiquement sur l'effecteur terminal ou "pompe à protons" (Fig. 15) (40).

♦ Médicaments actifs sur les récepteurs :

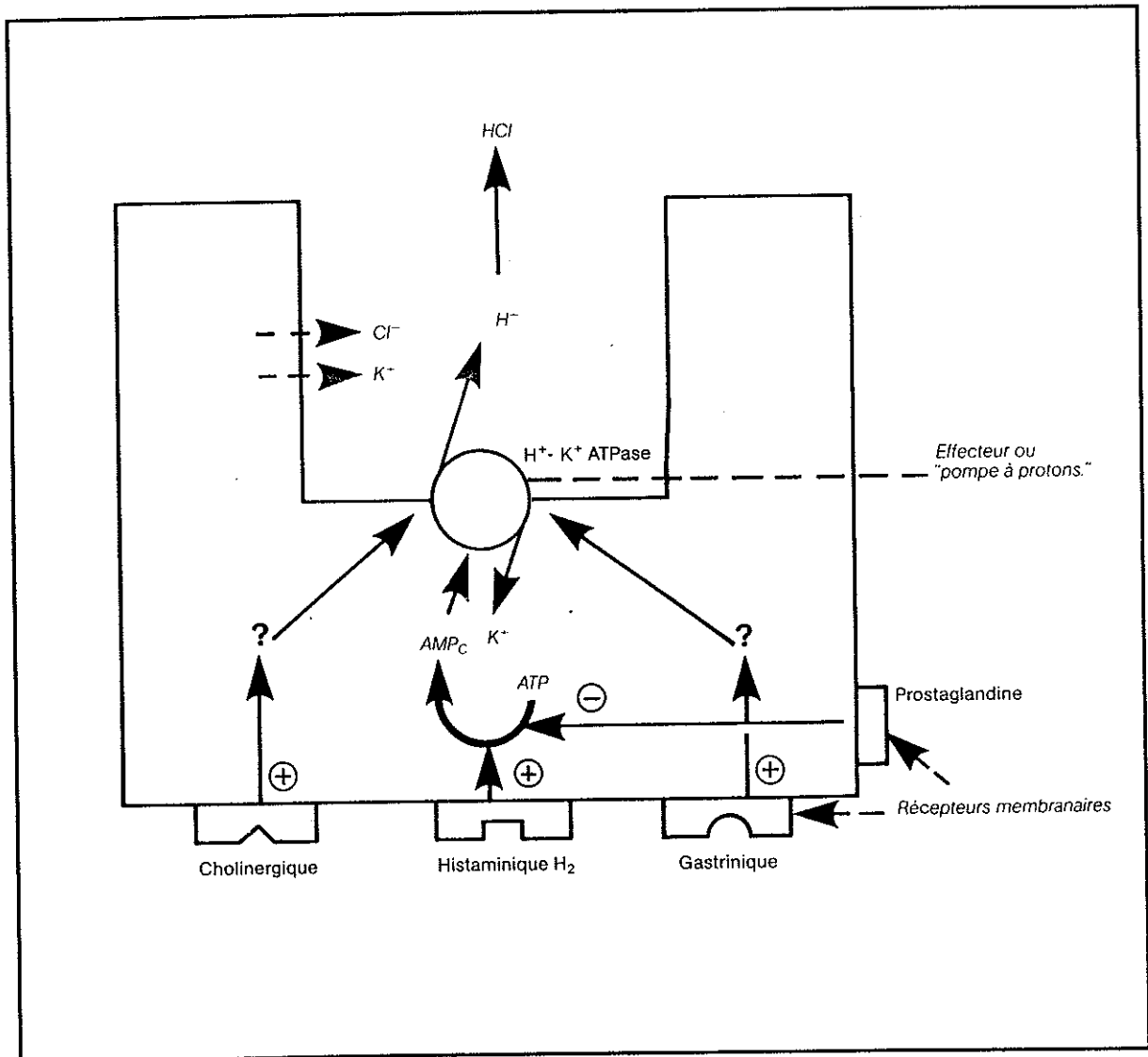
- les anticholinergiques bloquent les récepteurs cholinergiques,
- les antihistaminiques H<sub>2</sub> bloquent les récepteurs histaminiques H<sub>2</sub>,
- les analogues des prostaglandines stimulent les récepteurs des prostaglandines, mais exercent également une action cytoprotectrice, c'est pourquoi nous les étudierons ultérieurement.

♦ Médicaments actifs sur l'effecteur terminal ou pompe à protons :

- Les inhibiteurs de la pompe à protons.

**FIGURE 15**

**Sites d'action des médicaments antisécrétoires**



## **1 LES ANTICHOLINERGIQUES :**

Les anticholinergiques ont été les premiers antisécrétoires utilisés dans le traitement de la maladie ulcéreuse (123).

L'atropine est le chef de file des antimuscariniques, mais cette molécule entraîne de nombreux effets secondaires localisés dans de nombreux organes (51).

Aussi, les chimistes ont-ils cherché à synthétiser des substances douées de propriétés plus sélectives de façon à limiter la survenue des effets indésirables.

C'est en 1982 que fut commercialisée la pirenzépine ou *GASTROZEPINE\**, molécule capable de s'opposer à la stimulation de la sécrétion acide par l'acétylcholine, en bloquant de façon spécifique les récepteurs muscariniques  $M_1$  de la cellule pariétale.

Cependant, la réduction de la sécrétion acide est inférieure à celle que l'on observe avec les anti- $H_2$ . De plus, ce médicament n'est pas complètement dénué d'effet atropinique (sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation), ce qui limite son intérêt.

A l'heure actuelle, la *GASTROZEPINE\** n'est plus commercialisée, c'est pourquoi nous n'approfondirons pas l'étude de cette spécialité.

## **2 LES ANTI-H<sub>2</sub> ou ANTAGONISTES DES RECEPTEURS H<sub>2</sub> DE L'HISTAMINE**

Quatre anti-H<sub>2</sub> sont actuellement disponibles : la cimétidine, la ranitidine, la famotidine, la nizatidine.

### **2.1 STRUCTURE CHIMIQUE :**

Les premiers antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> ont été mis au point par modifications successives de la molécule d'histamine.

Le premier anti-histaminique H<sub>2</sub>, le *burinamide* fut obtenu par allongement de la chaîne latérale et addition d'un groupement thiourée au cycle imidazole de l'histamine. Malheureusement, le burinamide est inactif par voie orale chez l'homme.

Par l'introduction d'un groupe méthyle et d'un atome de soufre sur la molécule précédente, c'est la création de la *métiamide* active par voie orale. Mais cette nouvelle molécule engendre des neutropénies. Cette toxicité, est liée au groupement thiouré sur la chaîne latérale.

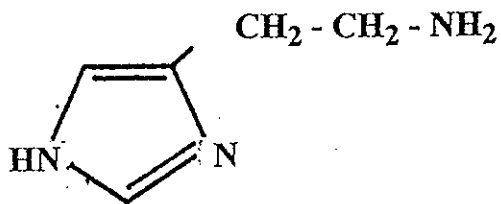
On a alors remplacé ce groupement par un groupement cyano-guanidine pour obtenir la *cimétidine*.

Les recherches ont montré que le noyau imidazole de la cimétidine n'était pas indispensable pour l'activité anti-H<sub>2</sub>. Il fut donc remplacé par un cycle furanique et on obtint la *ranitidine*.

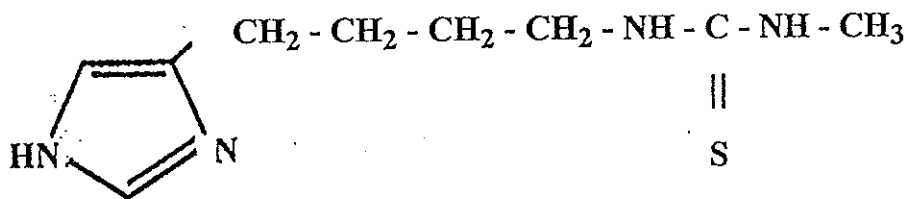
L'arsenal thérapeutique fut ensuite complété par la *famotidine* et la *nizatidine* caractérisées par un noyau thiazole.

Evolution de la formule chimique des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> par modifications successives de la molécule d'histamine :

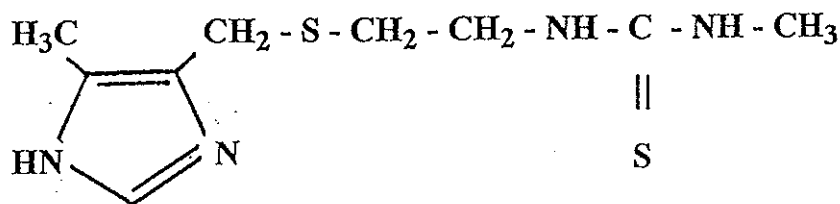
Histamine



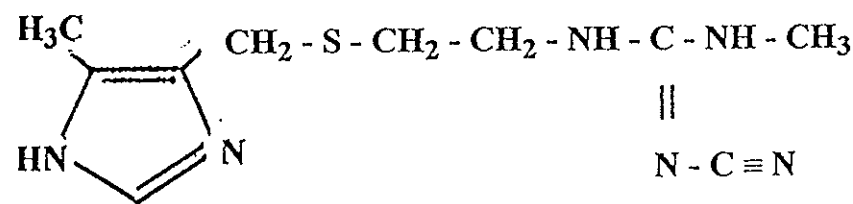
Burinamide



Métiamide

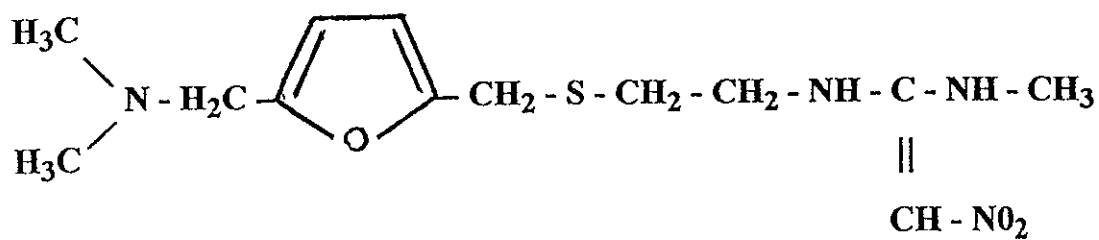


Cimétidine



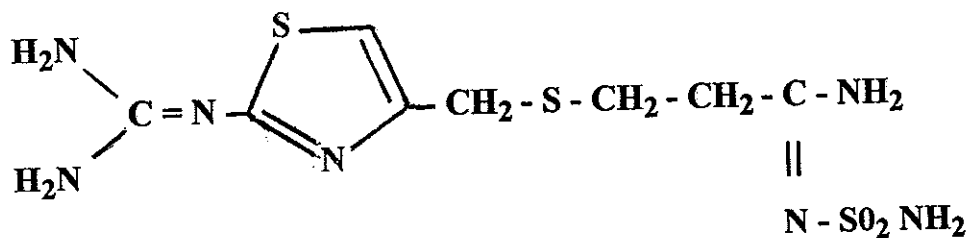
noyau imidazole

Ranitidine



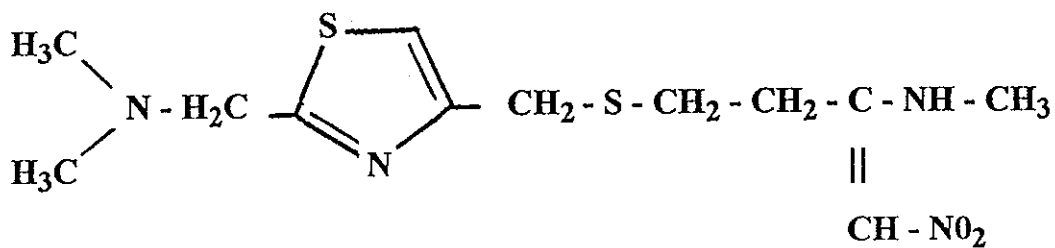
noyau furane

Famotidine



noyau thiazole

Nizatidine



noyau thiazole

## **2.2 MODE D'ACTION :**

### ***2.2.1 Rappel sur le rôle de l'histamine dans la sécrétion acide gastrique :***

Au niveau du fundus gastrique, l'histamine, présente en grande quantité, se fixe spécifiquement sur les récepteurs histaminiques  $H_2$  situés au pôle basal des cellules pariétales.

Cette fixation induit la synthèse d'AMP cyclique à partir d'ATP. L'augmentation intracellulaire de l'AMP cyclique permet l'activation de la pompe à protons, échangeuse d'ions  $K^+$  contre des ions  $H^+$  libérés dans la lumière gastrique. (Figure 16) (40).

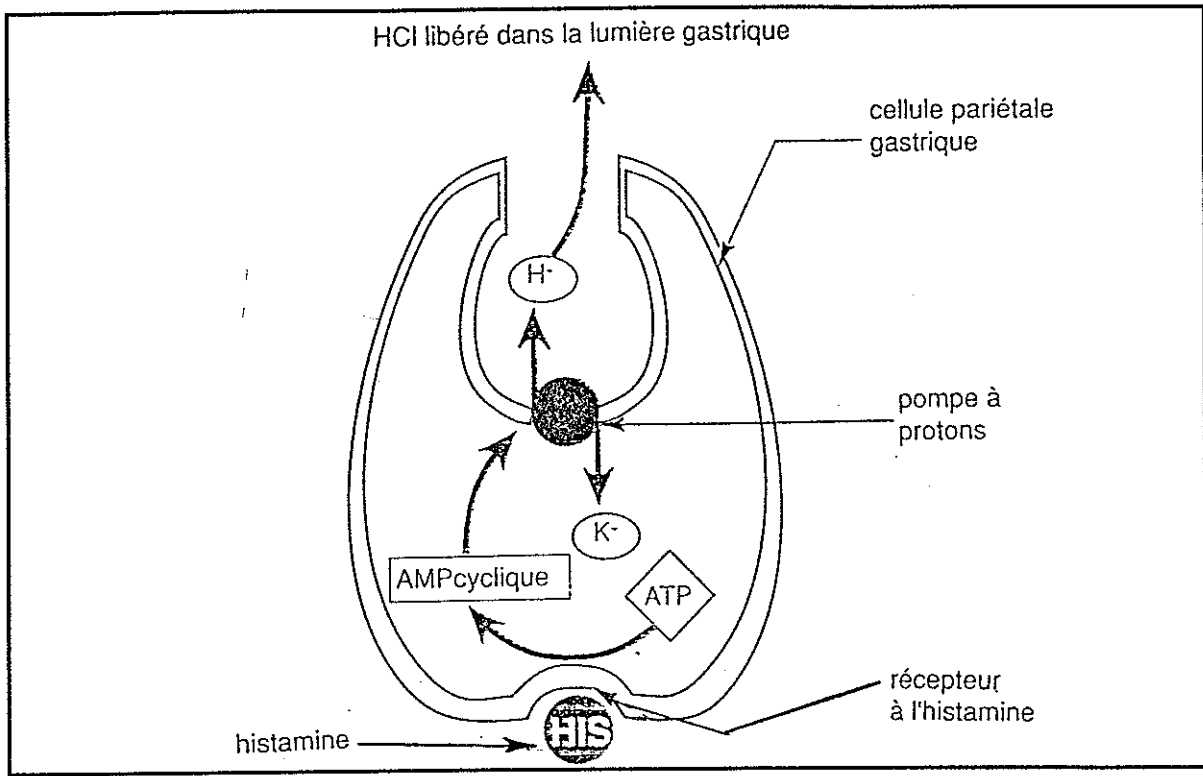
### ***2.2.2 Mécanisme d'action des anti- $H_2$ :***

La structure des différents anti- $H_2$  est voisine de celle de l'histamine, de sorte que ces molécules prennent la place de l'histamine sur les récepteurs  $H_2$ . Elles agissent donc par antagonisme compétitif au niveau des récepteurs  $H_2$  à l'histamine, et entraînent une réduction de la sécrétion d'ions acides (Figure 17) (105).

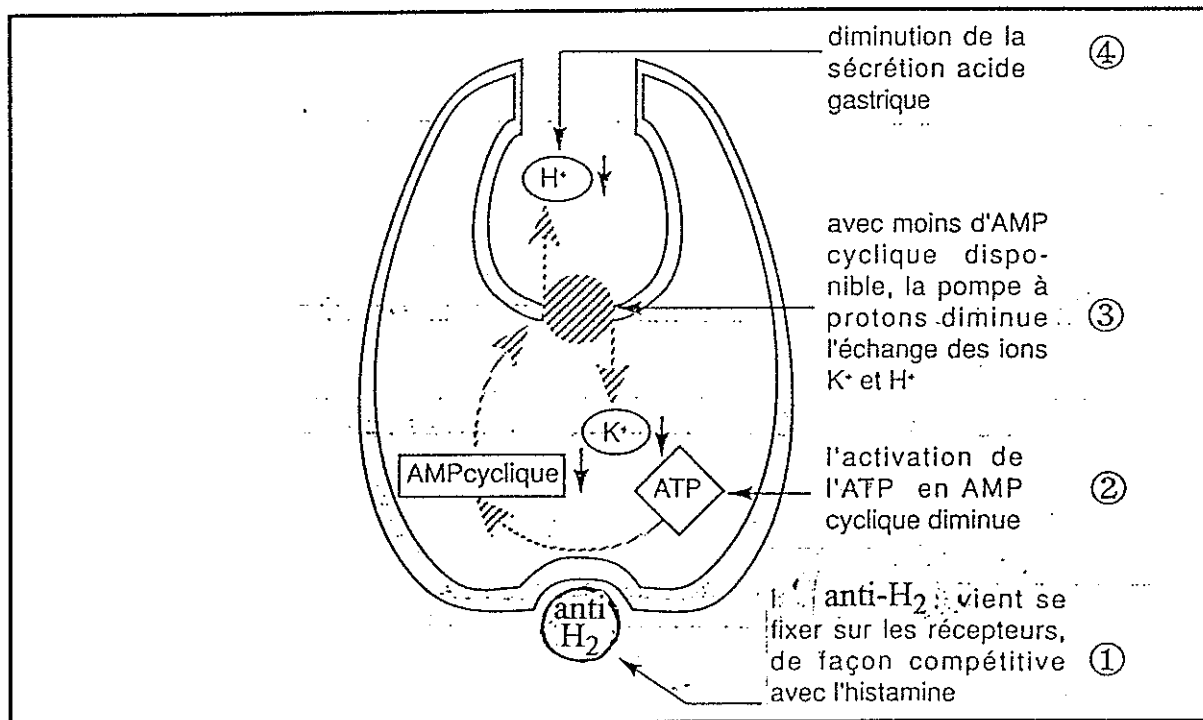
Les anti- $H_2$  inhibent la sécrétion acide, non seulement après stimulation histaminique, mais également après stimulation du vague ou stimulation par la gastrine (81).



**FIGURE 16**  
**Rôle de l'histamine dans la commande de la sécrétion gastrique de la cellule pariétale (modèle simplifié)**



**FIGURE 17**  
**Antagonisme compétitif de l'anti-H<sub>2</sub> sur les récepteurs H<sub>2</sub> à l'histamine (modèle simplifié)**



## **2.3 PHARMACOCINETIQUE (49) :**

### **2.3.1 Absorption :**

Tous les anti-H<sub>2</sub> sont rapidement absorbés après administration par voie orale.

L'absorption digestive est toutefois plus rapide avec les formes effervescentes (99).

Les pics de concentration plasmatique qui sont dose-dépendants sont atteints entre la 1<sup>ère</sup> et la 3<sup>ème</sup> heure après l'absorption (moins de 2 h pour la nizatidine).

La biodisponibilité est de 40-45 % pour la famotidine, 50 % pour la ranitidine, 70 % pour la cimétidine, et plus de 70 % pour la nizatidine.

### **2.3.1 Distribution :**

La cimétidine, la ranitidine et la nizatidine possèdent un important volume de distribution.

La liaison des anti-H<sub>2</sub> aux protéines plasmatiques est relativement faible.

### **2.3.3 Elimination :**

La demi-vie d'élimination est d'environ 1,6 h pour la nizatidine, 2 h pour la cimétidine, 2,5 h pour la ranitidine et 3 h pour la famotidine.

L'élimination des anti-H<sub>2</sub> se fait essentiellement par voie rénale et sous forme inchangée. Elle est de 30 % pour la famotidine, 50 % pour la ranitidine, 60 % pour la nizatidine et 70 % pour la cimétidine.

La nizatidine se caractérise par sa grande rapidité d'élimination, puisque plus de 90 % d'une dose orale sont excrétés en moins de 12 heures. Le délai d'élimination d'une dose orale équivalente nécessite 24 heures aussi bien pour la ranitidine que pour la cimétidine.

### **2.3.4 Pharmacocinétique chez les sujets à risque :**

#### ***2.3.4.1 Insuffisants rénaux :***

La demi-vie d'élimination des anti-H<sub>2</sub> est augmentée et leur excrétion urinaire est diminuée chez les insuffisants rénaux. Il faudra donc adapter les posologies en fonction de la clairance de la créatinine.

#### ***2.3.4.2 Insuffisants hépatiques :***

La cirrhose ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques des anti-H<sub>2</sub>.

Mais en cas d'insuffisance hépato-cellulaire sévère, il sera préférable de réduire la posologie de la cimétidine, de la ranitidine et de la nizatidine.

#### ***2.3.4.3 Sujets âgés :***

La clairance de la cimétidine décroît avec l'âge.

La pharmacocinétique de la ranitidine et de la nizatidine n'est pas modifiée si la fonction rénale est normale.

Chez les sujets âgés, traités par la famotidine, aucune modification significative des paramètres pharmacocinétiques n'a été montrée.

#### **2.3.4.4 Femme enceinte ou allaitant :**

La cimétidine et la ranitidine traversent le placenta et sont retrouvées dans le lait maternel. La famotidine est également mise en évidence dans le lait maternel.

### **2.4 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :**

#### **2.4.1 Effet sur la sécrétion gastrique acide :**

Les anti-H<sub>2</sub> inhibent la sécrétion acide gastrique, qu'elle soit basale ou stimulée par l'histamine, la pentagastrine, le repas fictif ou le repas protéique.

Le degré d'inhibition obtenu est fonction de la dose administrée (123).

##### **2.4.1.1 Sécrétion acide basale :**

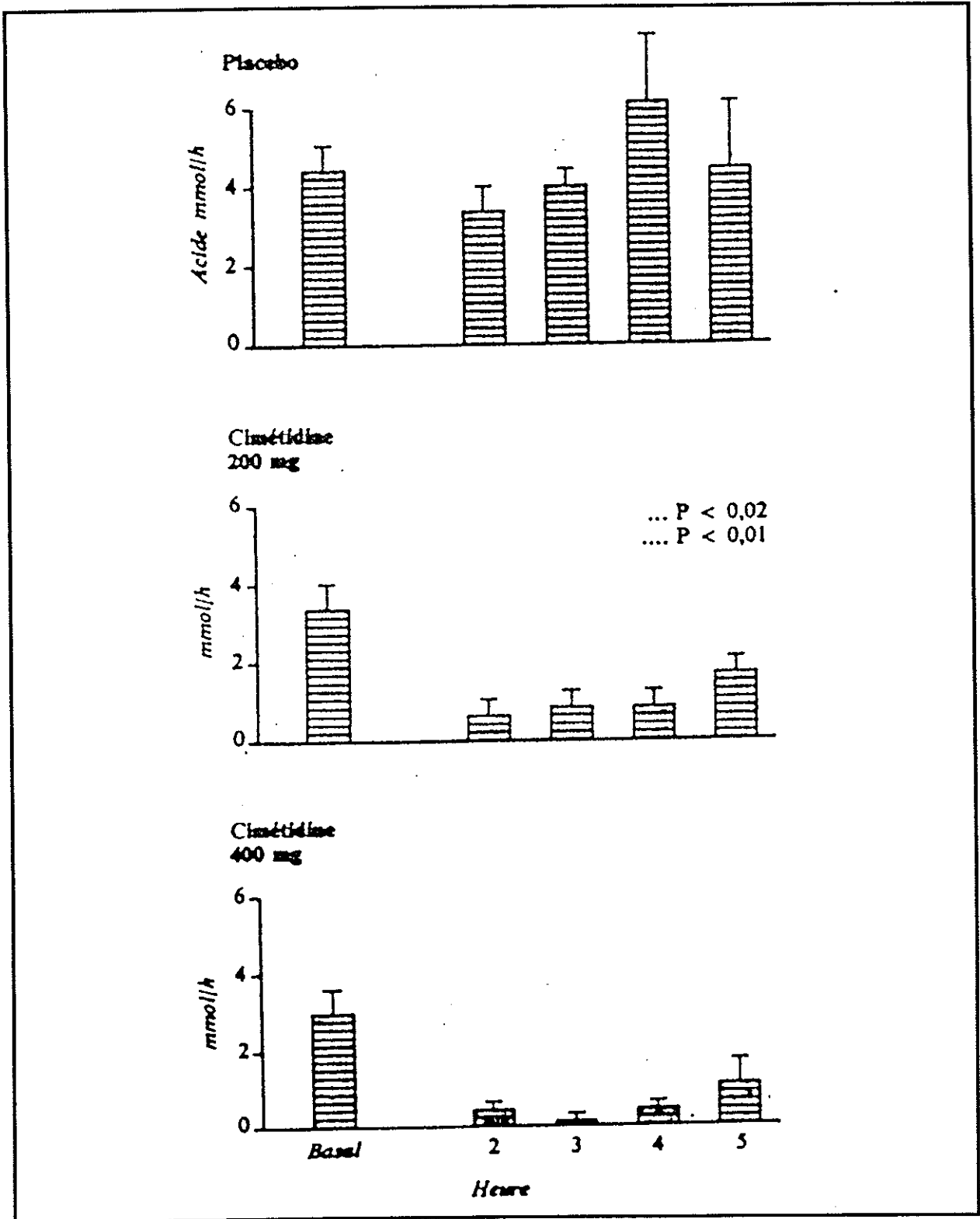
♦ **La cimétidine** inhibe la sécrétion acide basale aussi bien pendant le jour que la nuit.

Chez l'ulcéreux duodéal, la cimétidine (400 mg) entraîne une réduction de 88 % du débit acide basal dans les 4 heures suivant l'ingestion (124).

Une étude comparant l'action anti-sécrétoire de la cimétidine aux doses de 200 mg et 400 mg à un placebo (7), montre une réduction du débit acide statistiquement significative dans les premières heures suivant l'administration de cimétidine (Figure 18).

**FIGURE 18**

**Résultats de l'étude comparant l'action antisécrétoire de la cimétidine  
à un placebo**



La durée de l'inhibition sécrétoire est supérieure après 400 mg de cimétidine. La concentration en ions  $H^+$  est, elle aussi, significativement abaissée avec les deux dosages de cimétidine.

Chez l'ulcéreux duodéal, la cimétidine, réduit la sécrétion acide basale nocturne. L'inhibition est de 75 % après administration de 800 mg au coucher (40).

♦ La *ranitidine* administrée par voie orale à la dose de 100 mg chez des patients atteints d'ulcères duodénaux, inhibe de 99 % le débit acide basal par rapport à un placebo.

Cet effet est maintenu pendant 4 à 8 heures et apparaît supérieur à celui obtenu avec 400 mg de cimétidine (11).

D'autre part, une dose de 300 mg de ranitidine le soir, entraîne une inhibition de l'acidité nocturne de 90 % (40).

♦ La *famotidine* possède une action antisécrétoire 32 fois plus puissante que celle de la cimétidine et 9 fois plus que celle de la ranitidine (40).

Après administration orale, le délai d'action est d'environ 1 heure, avec un maximum dose-indépendant survenant en 1 à 3 heures.

Des doses orales uniques de 20 à 40 mg de famotidine inhibent la sécrétion acide basale nocturne chez tous les sujets : la sécrétion acide gastrique moyenne est inhibée respectivement à 86 - 94 %, pour une période d'au moins 10 heures (128).

L'inhibition de la sécrétion gastrique est en rapport avec la dose administrée. En effet, les doses de 20 à 40 mg exercent l'effet le plus important et inhibent la sécrétion acide pendant toute la nuit.

♦ La *nizatidine* inhibe significativement la sécrétion gastrique basale.

La prise de 300 mg de nizatidine le soir entraîne une inhibition puissante de la sécrétion acide, étendue à l'ensemble de la nuit.

Cette molécule possède à la fois une durée de vie brève et une élimination rapide, lui conférant, avec une prise vespérale, une activité antisécrétoire essentiellement la nuit, sans rémanence le matin (66).

#### 2.4.1.2 Sécrétion acide stimulée :

##### *a - Sécrétion stimulée par l'histamine :*

La *cimétidine*, par voie veineuse ou orale, entraîne une diminution importante de la sécrétion acide maximale obtenue par perfusion d'histamine à la dose de 0,3 µg/kg/mn (22).

Dans l'étude de *Bohman* (15), la sécrétion gastrique a été mesurée 30 minutes avant et 120 minutes durant la perfusion d'histamine à la dose de 3 µg/kg/heure.

L'injection de *ranitidine* a provoqué, comparativement à la série témoin, une réduction importante du volume du suc gastrique ainsi que de la concentration acide mesurée tous les quarts d'heure.

Chez l'ulcéreux duodéal, la sécrétion acide stimulée par l'histamine (40 µg/kg/h) est réduite de 50 % par la cimétidine (1,3 mg/kg/h) et par la ranitidine (0,15 mg/kg/h) (65).

L'activité anti-acide est équivalente pour les 2 produits, mais celle de la ranitidine s'exerce à des doses 8 à 9 fois moins importantes par unité de poids.

*b - Sécrétion stimulée par la pentagastrine :*

La *cimétidine* entraîne l'inhibition de la sécrétion acide stimulée de façon maximale par la pentagastrine (6 µg/kg/mn). Cette inhibition est corrélée avec le taux sanguin de cimétidine et peut atteindre 90 % (22).

La *ranitidine*, administrée par voie IV, à des doses croissantes (20, 40, 80 mg) chez des sujets sains, inhibe la sécrétion acide gastrique induite par la pentagastrine (132).

A ces doses, la réduction du volume moyen de sécrétion acide varie de 59 à 75 % et celle du débit acide moyen de 73 à 95 %.

L'inhibition est liée à la dose, et elle est corrélée aux taux plasmatiques.

Les effets inhibiteurs de la cimétidine et de la ranitidine ont été comparés sur la sécrétion acide gastrique maximale, induite chez des malades atteints d'ulcères duodénaux (64).

La dose de cimétidine requise pour réduire de 50 % le débit acide maximum est de 0,85 mg/kg/h, alors que pour obtenir le même effet, la dose nécessaire de ranitidine est seulement de 0,125 mg/kg/h.

La ranitidine se révèle donc 7 fois plus active que la cimétidine.



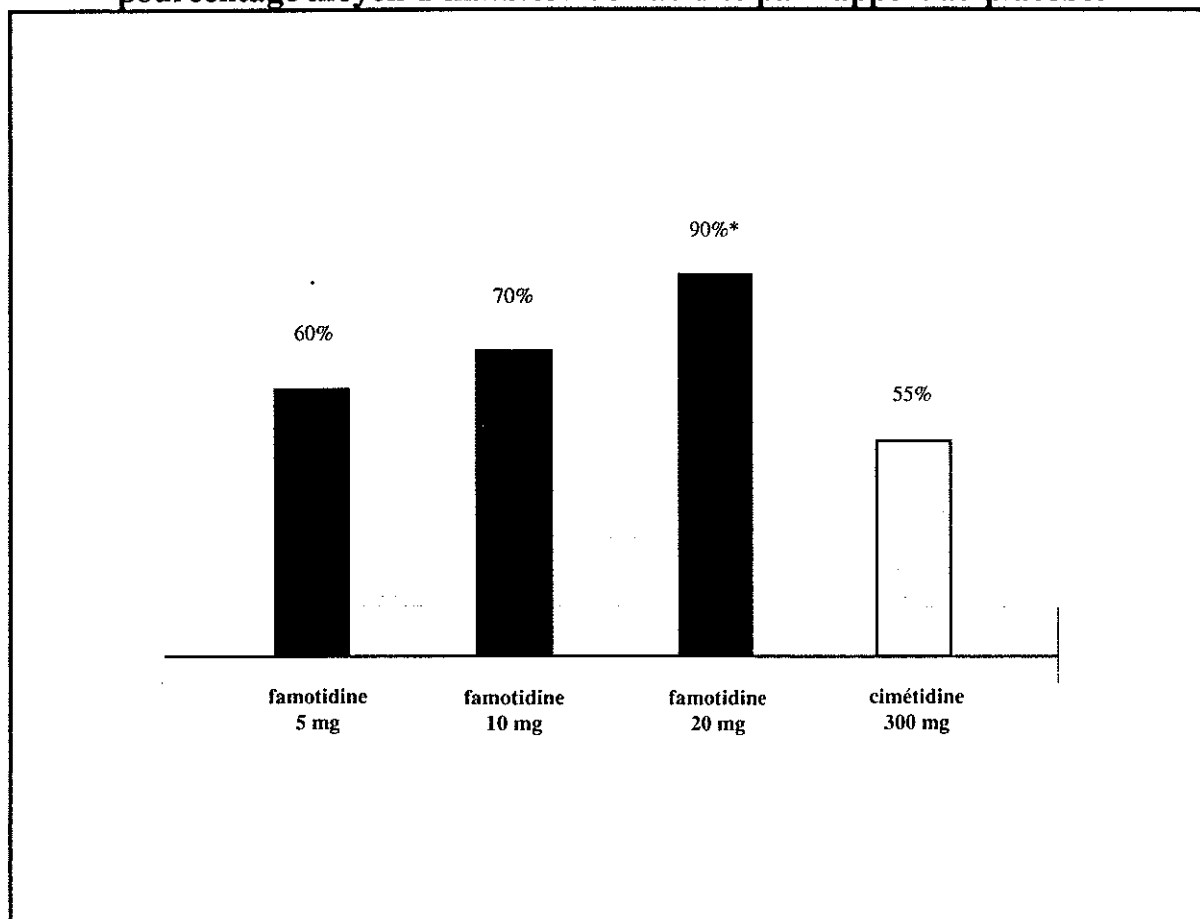
La *famotidine*, après administration orale, inhibe la sécrétion acide gastrique stimulée par la pentagastrine, de façon proportionnelle à la dose (Figure 19) (113).

L'inhibition sécrétoire obtenue 2 à 3 heures après l'ingestion de 5 mg de famotidine est de 60 % ; soit légèrement supérieure à celle obtenue par 300 mg de cimétidine qui est de 55 %.

Par contre, la dose de 20 mg de famotidine inhibe la sécrétion acide gastrique de 90 %, ce qui est significativement supérieur à l'inhibition obtenue par 300 mg de cimétidine.

**FIGURE 19**

**Inhibition de l'acidité gastrique après stimulation par la pentagastrine, 2 à 3 heures après administration du produit (45 à 105 minutes)  
pourcentage moyen d'inhibition de l'acidité par rapport au placebo.**



*c - Sécrétion stimulée par un repas fictif (ou stimulation vagale) :*

La **ranitidine** (0,5 mg/kg/h) administrée en perfusion intraveineuse, après un repas fictif, chez l'ulcéreux duodénal, inhibe rapidement à 90 % la sécrétion acide (65).

La **cimétidine** (2 mg/kg/h) à des doses 4 fois plus élevées, a une activité nettement moins marquée.

*d - Sécrétion stimulée par un repas protéique :*

La **cimétidine** administrée à la dose de 400 mg inhibe 73 % de la sécrétion acide des 3 heures post-prandiales (102).

La **ranitidine** (300 mg) entraîne une inhibition de  $85 \pm 18$  % de la sécrétion stimulée par un repas protéique, dans les 90 minutes (124).

La **famotidine** administrée en doses orales uniques de 20 et 40 mg le matin, diminue la sécrétion acide gastrique stimulée par les repas, avec une moyenne d'inhibition respectivement de 76 et 84 %, 3 à 5 heures après la prise.

L'inhibition est respectivement de 25 et 30 % 8 à 10 heures après la prise (128).

La **nizatidine** 300 mg, administrée à 21 h chez des sujets sains, a permis d'étudier la réponse sécrétoire post-prandiale (35).

Le blocage maximal est nocturne et la nizatidine n'altère par la sécrétion acide de la journée en réponse aux repas ; la physiologie post-prandiale est ainsi préservée.

#### ***2.4.1.3 Etude du pH intragastrique sur 24 heures :***

L'étude du pH intragastrique sur 24 h, apprécie l'effet des antisécrétoires sur le pH gastrique dans les conditions d'utilisation thérapeutique réelle. L'effet sur le pH gastrique mesuré est en grande partie fonction de l'effet du médicament sur les concentrations acides.

##### *a - Cimétidine :*

La cimétidine abaisse significativement l'acidité intragastrique moyenne des 24 heures.

##### **→ Comparaison de deux posologies de cimétidine (21) :**

- 1 g/jour en 4 prises : 200 mg aux 3 repas et 400 mg le soir au coucher
- 800 mg/jour en 2 prises : 400 mg le matin et 400 mg le soir au coucher

Il n'est pas observé de différence significative entre les 2 posologies de cimétidine.

La posologie de 1g/j en 4 prises semble atténuer davantage le pic sécrétoire observé après le repas du soir, mais les variations inter-individuelles étant importantes, il n'est pas apparu de différence statistiquement significative.

Ces 2 posologies (400 mg x 2) ou (200 mg x 3 + 400 mg au coucher) paraissent avoir un effet quantitatif identique sur l'inhibiton de la sécrétion acide des 24 heures, soit 54 % et 55 % d'inhibition.

→ Comparaison de 2 modes d'administration de cimétidine (38) :

- 800 mg en 1 prise unique le soir au coucher,
- 800 mg en 2 prises : 400 mg le matin et 400 mg le soir au coucher (Tableau V) (Figures 20a et 20b).

**TABLEAU V**

**Réduction de la concentration horaire moyenne en ions H<sup>+</sup> après administration de 800 mg de cimétidine en une ou deux prises par jour**

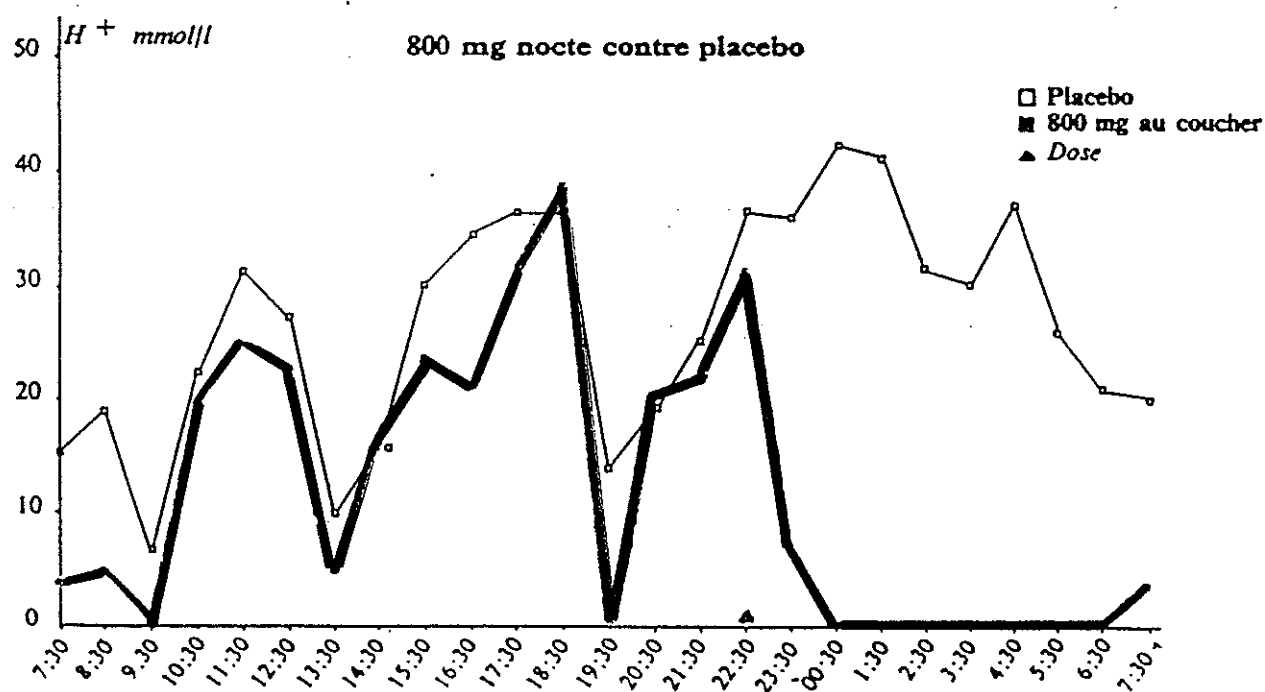
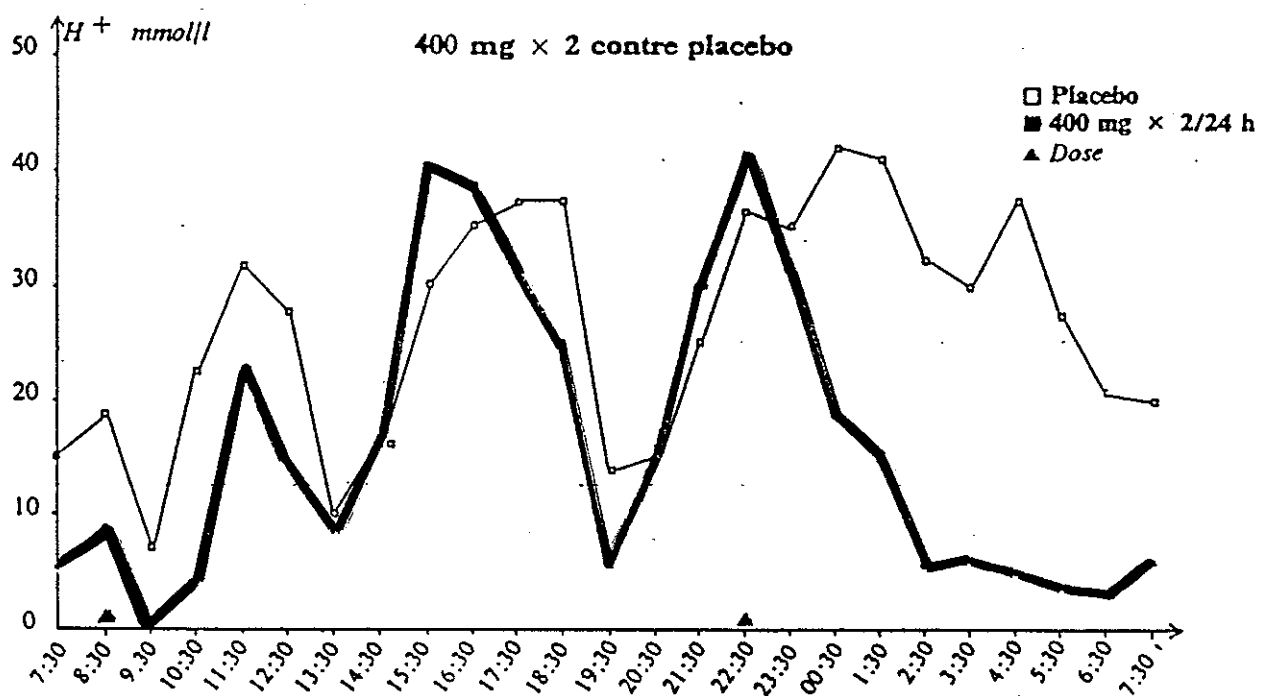
Réduction concentration horaire moyenne en ions H <sup>+</sup> (%)	24 h	Nocturne	Diurne
Cimétidine 800 mg le soir	55 %	96 %	24 %
Cimétidine 400 mg matin + soir	40 %	68 %	17 %

Sur une période de 24 heures, la concentration horaire moyenne en ions H<sup>+</sup> est réduite dans les mêmes proportions après prise unique de 800 mg ou 2 prises de 400 mg de cimétidine.

La réduction de la sécrétion acide nocturne est plus marquée et plus durable après 800 mg en prise unique.

La prise unique nocturne de 800 mg de cimétidine assure donc un meilleur contrôle de la sécrétion acide nocturne agressive et ulcérogène.

**FIGURES 20a et 20 b**  
**Étude de la sécrétion gastrique acide sur 24 h versus placebo, avec 800 mg de cimétidine en 1 ou 2 prises**

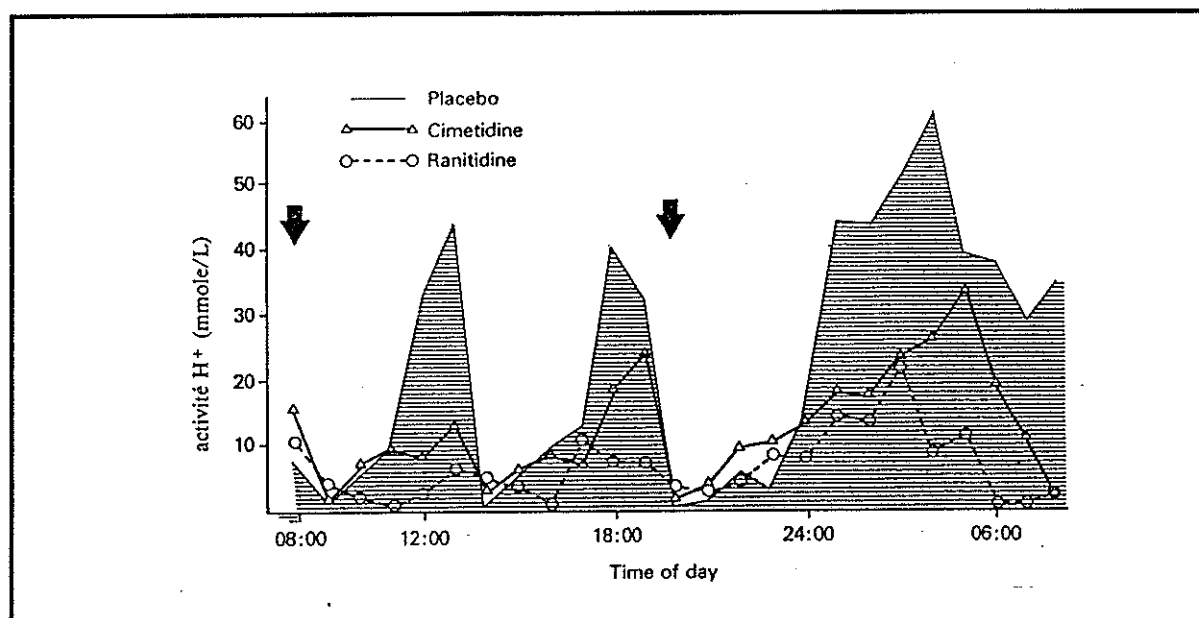


*b - Ranitidine :*

Comparativement à la cimétidine (400 mg/2 fois par jour), la ranitidine (150 mg/ 2 fois par jour) se montre significativement supérieure sur l'inhibition de la sécrétion au cours d'une période de 24 h. (Figure 21) (123).

**FIGURE 21**

**Effet de la ranitidine (150 mg/2 fois par jour) et de la cimétidine (400 mg/2 fois par jour) sur l'activité H<sup>+</sup> mesurée pendant 24 h**



Par ailleurs, l'horaire de prise de la ranitidine a une influence sur l'acidité intra-gastrique (53).

En effet, l'acidité gastrique moyenne des 24 heures est bien moindre lorsque la ranitidine (300 mg) est absorbée à 18 heures (pH = 3,35) et non à 22 heures (pH = 2,55). La valeur moyenne du pH est de 1,45 sous placebo.

C'est ainsi qu'il s'est avéré nettement plus intéressant de prendre la ranitidine au moment du repas du soir, et non à l'heure du coucher.

*c - Famotidine :*

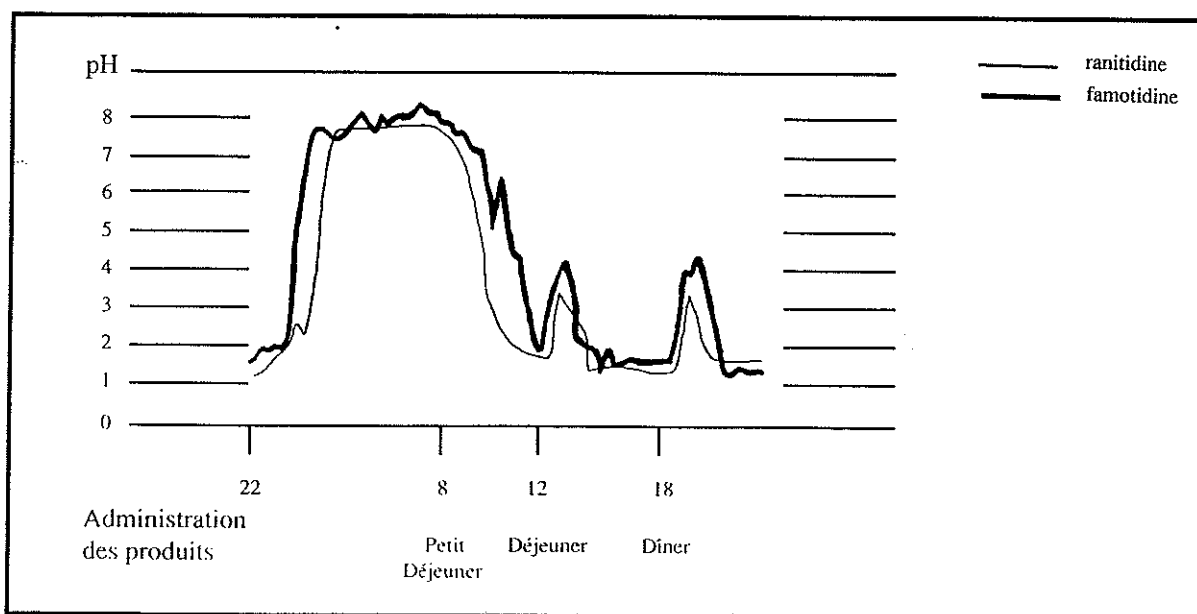
L'étude de l'évolution du pH intra-gastrique sur 24 heures, après administration de 20 mg de famotidine 2 fois par jour, ou de 40 mg en une prise au coucher, montre une élévation des valeurs moyennes du pH, qui sont respectivement : pH 5,53 et pH 5,88 pendant la période nocturne (de 1 à 9 heures) ; pH 3,14 et pH 2,81 pendant la période diurne (de 9 à 17 heures).

Comparativement à la ranitidine (300 mg), la famotidine (40 mg) en une prise au coucher, montre la même efficacité anti-sécrétoire globale sur 24 heures, soit environ 66 % (107).

Mais la famotidine s'est avérée supérieure à la ranitidine, dans la mesure où elle a élevé le pH intra-gastrique plus tôt et a maintenu un pH élevé plus longtemps (12 h contre environ 9 h).

**FIGURE 22**

**Courbes représentant l'évolution du pH sur 24 heures obtenues en calculant les valeurs médianes du pH toutes les 12 minutes. Comparaison entre la famotidine et la ranitidine.**



D'après Savarino, V. et coll. (107)

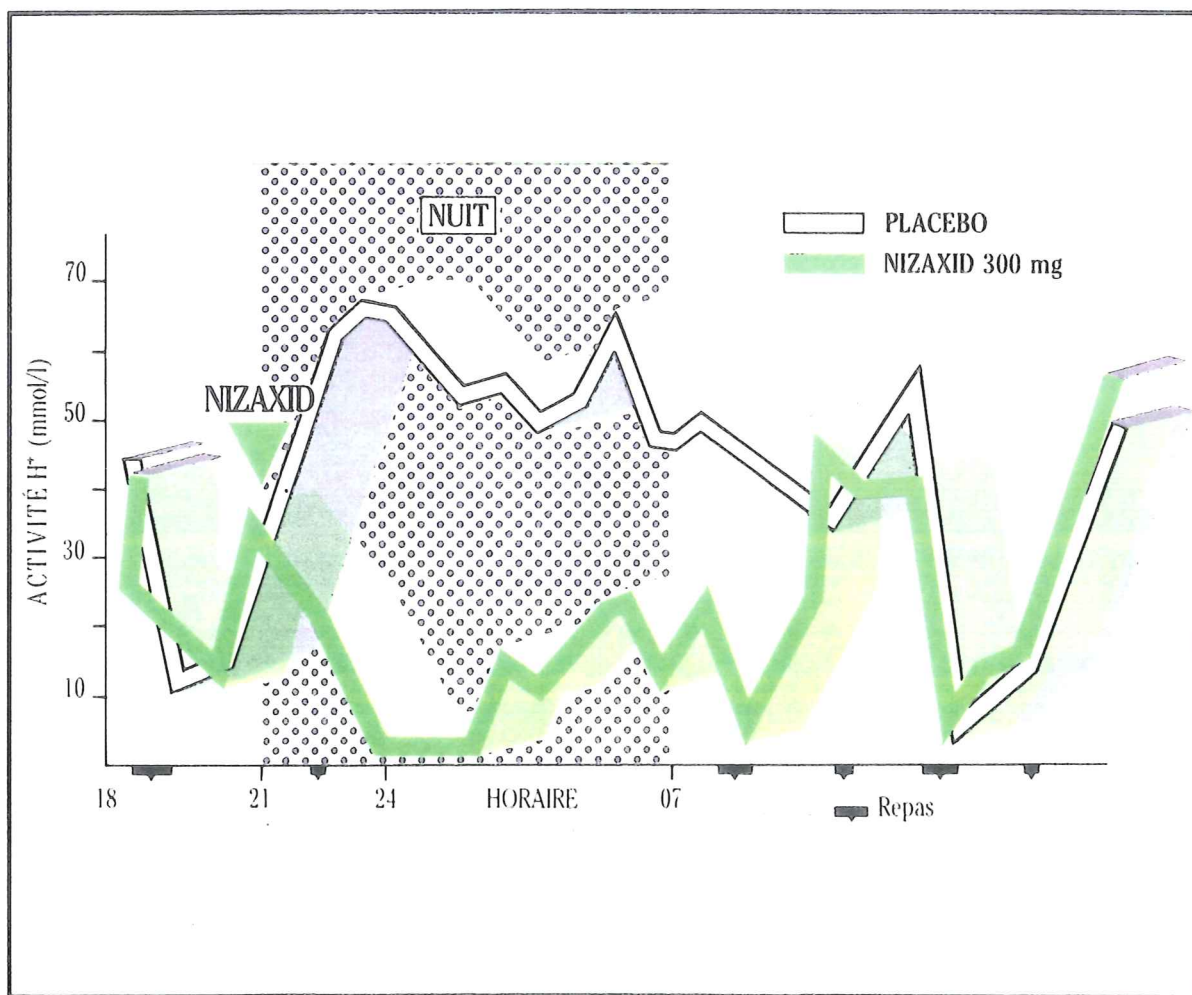
*d - Nizatidine :*

La prise de nizatidine le soir entraîne une inhibition essentiellement nocturne de la sécrétion acide, avec respect de la sécrétion gastrique acide diurne. (Figure 23) (35).

La nizatidine réalise ainsi une véritable chrono-régulation de la sécrétion acide gastrique.

**FIGURE 23**

Activité  $H^+$  intragastrique moyenne mesurée sur 24 heures



D'après H.G Dammann et coll.



## **2.4.2 Effet sur les autres sécrétions digestives :**

### ***2.4.2.1 Sécrétion de pepsine :***

Les anti-H<sub>2</sub> réduisent le débit peptique essentiellement en réduisant le volume de la sécrétion (123).

L'inhibition sécrétoire est moindre pour la pepsine que pour la sécrétion acide.

### ***2.4.2.2 Sécrétion de gastrine :***

Aux doses utilisées en thérapeutique, les anti-H<sub>2</sub> ne modifient pas la gastrinémie basale.

Par contre, la cimétidine, la ranitidine et la famotidine induisent une augmentation de la réponse intégrée gastrinique au repas. Mais cette élévation n'est pas mise en évidence si le pH intragastrique est maintenu à 5,5 (124).

La nizatidine en prise vespérale ne modifie pas la réponse gastrinique au repas (66).

## **2.4.3 Autres effets pharmacologiques (123) (124) :**

### ***2.4.3.1 Effets sur la différence de potentiel gastrique :***

La mesure de la différence de potentiel transépithéliale gastrique (DDP) permet d'apprécier l'intégrité de la barrière muqueuse gastrique. Une altération de cette barrière muqueuse entraîne une diminution de la DDP.

La cimétidine et la ranitidine préviennent la chute de DDP induite par l'aspirine.

#### ***2.4.3.2 Effets sur la flore bactérienne gastrique :***

Du fait de l'élévation du pH intragastrique qu'ils entraînent, les anti-H<sub>2</sub> peuvent, lorsque le pH est supérieur à 4, favoriser le développement bactérien intragastrique et permettre la formation de dérivés N-nitrosés.

Aux doses utilisées en thérapeutique, ni la cimétidine, ni la ranitidine n'apparaissent capables d'augmenter la formation de nitrosamine sur 24 h chez le sujet sain ou ulcéreux duodénal.

#### ***2.4.3.3 Effets sur la motricité gastro-oesophagienne :***

Les anti-H<sub>2</sub> n'influencent pas la cinétique de la vidange gastrique.

Aux doses utilisées en thérapeutique, ni la cimétidine, ni la ranitidine n'ont d'effet sur la pression du sphincter inférieur de l'oesophage.

### **2.5 INDICATIONS THERAPEUTIQUES :**

Dans le cadre de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale, les anti-H<sub>2</sub> sont indiqués dans les poussées et les récurrences d'ulcère duodénal, ainsi que dans les poussées d'ulcère gastrique.

### **2.5.1 Ulcère duodéal :**

L'ulcère duodéal est une maladie chronique évoluant par poussées et ayant tendance à récidiver. Les objectifs thérapeutiques sont donc à court terme, de favoriser la cicatrisation de la lésion anatomique et à long terme, de prévenir les rechutes.

#### **2.5.1.1 Ulcère duodéal en poussée :**

##### *a - Cimétidine*

Une étude multicentrique réalisée en France en double aveugle contre placebo (67), sur 140 cas d'ulcères duodénaux traités pendant 28 jours, à raison de 200 mg de cimétidine après chacun des 3 repas et 400 mg le soir au coucher, a montré une efficacité statistiquement significative de la cimétidine sur la cicatrisation et sur la douleur (Tableau VI).

**TABLEAU VI**  
**Résultats de l'étude comparant l'efficacité de la cimétidine à un placebo au 28<sup>e</sup> jour, dans l'ulcère en poussée.**

	<b>CIMETIDINE</b>	<b>PLACEBO</b>
<b>Cicatrisation complète au 28<sup>e</sup> jour</b>	54 - = 76 % 71	41 - = 59,4 % 69
<b>Disparition de la douleur au 28<sup>e</sup> jour</b>	47 - = 78 % 60	34 - = 56 % 60

Par ailleurs, les taux de cicatrisation des patients recevant de la cimétidine à la dose de 800 mg/jour en 2 prises ou 1 g/jour en 4 prises ne diffèrent pas statistiquement après 4 semaines (73 % et 77 %) et 8 semaines (93 % et 95 %) (48).

C'est enfin avec la prise unique de 800 mg de cimétidine le soir au coucher que sont obtenus les meilleurs résultats.

Cette posologie permet un meilleur contrôle de la sécrétion acide nocturne agressive et ulcéreuse.

Les taux de cicatrisation sont de 81 % à 4 semaines et de 97,6 % à 8 semaines (Tableau VII) (68).

### TABLEAU VII

**Taux de cicatrisation de l'ulcère duodéal à 4 et 8 semaines avec 800 mg de cimétidine en 1 ou 2 prises par jour**

	<b>CIMETIDINE 800 mg x 1</b>	<b>CIMETIDINE 400 mg x 2</b>
<b>Cicatrisation à 4 semaines</b>	34 - = 81 % 42	33 - = 78,6 % 42
<b>Cicatrisation à 8 semaines</b>	40 - = 97,6 % 41	36 - = 90 % 40

*b - Ranitidine :*

Le traitement de l'ulcère duodéal en poussée par la ranitidine est statistiquement efficace par rapport au placebo. Il y a en moyenne 80 % des ulcères qui cicatrisent en 4 semaines avec la ranitidine (300 mg/j) contre 38,3 % avec le placebo (97).

L'efficacité comparée de la ranitidine 300 mg en prise vespérale unique ou en prise biquotidienne de 150 mg, n'a pas montré de différence significative sur la cicatrisation des ulcères duodénaux. En effet, après 4 semaines de traitement, les taux de cicatrisation sont de 66,6 à 94 % avec une prise de 300 mg et de 74 à 93 % avec deux prises de 150 mg (53).

La prise unique vespérale de 300 mg de ranitidine peut donc remplacer la prise biquotidienne et permettre ainsi une meilleure observance du traitement.

*→ Efficacité comparée de la ranitidine (150 mg x 2/j) et de la cimétidine (400 mg x 2/j) dans le traitement de l'ulcère duodéal en poussée (33)*

Un essai thérapeutique multicentrique a comparé l'efficacité de la ranitidine (300 mg/j) à celle de la cimétidine (800 mg/j) administrées en 2 prises quotidiennes, matin et soir, pendant 4 semaines chez 444 malades atteints d'ulcère duodéal en poussée.

Les taux de cicatrisation en 4 semaines étaient de 78,3 % dans le groupe ranitidine et de 65,6 % dans le groupe cimétidine ( $p < 0,003$ ). La différence était statistiquement en faveur de la ranitidine qui se révèle donc d'une efficacité supérieure à la cimétidine.

*c - Famotidine :*

Dans le traitement d'attaque de l'ulcère duodénal, la dose de famotidine recommandée est de 40 mg par jour, le soir pendant 4 à 8 semaines.

→ *Comparaison famotidine - ranitidine :*

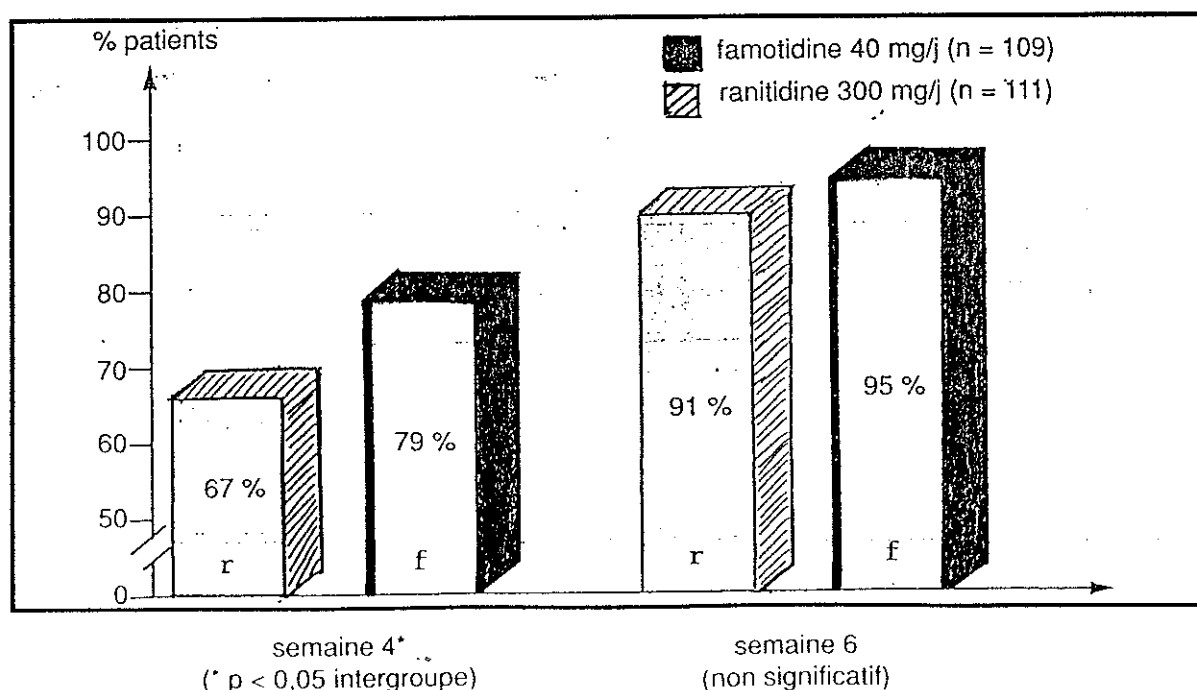
La famotidine, en prise quotidienne vespérale de 40 mg, a été comparée à une dose quotidienne de 300 mg de ranitidine le soir, chez 296 sujets souffrant d'un ulcère duodénal en poussée.

Les malades étaient traités pendant 4 semaines. Ceux dont l'ulcère n'était pas cicatrisé, étaient traités pendant 2 semaines supplémentaires (42).

La famotidine s'est révélée significativement plus efficace que la ranitidine après 4 semaines de traitement (79 % versus 67 %) ; mais les taux de cicatrisation se sont rejoint après 6 semaines de traitement (95 % versus 91 %) (Figure 24).

**FIGURE 24**

**Comparaison du taux de cicatrisation de l'ulcère duodénal en poussée, après 4 et 6 semaines de traitement par la famotidine ou la ranitidine.  
D'après Delvaux et al. (42)**



La quasi-totalité des autres études comparant ces deux produits n'a pas révélé de différence significative entre la famotidine et la ranitidine.

*d - Nizatidine :*

La nizatidine (300 mg/j) fait preuve d'une efficacité très largement supérieure au placebo dans le traitement de l'ulcère duodéal en poussée (47).

*→ Comparaison nizatidine - ranitidine :*

Des études multicentriques regroupant 859 patients ont été réalisées sur une période de 8 semaines. Les patients reçoivent soit de la nizatidine à la dose de 300 mg/j, soit de la ranitidine à dose identique (11).

Sur l'ensemble des patients évaluables, les taux de cicatrisation sous nizatidine sont de 81 % à 4 semaines et de 92 % à 8 semaines.

La nizatidine et la ranitidine présentent une efficacité semblable dans le traitement d'attaque de l'ulcère duodéal.

**2.5.1.2 Prévention des récurrences de l'ulcère duodéal**

**Traitement d'entretien :**

L'ulcère duodéal se caractérise par une tendance à la récurrence en l'absence de traitement. Les taux de rechute observés après cicatrisation sont variables selon les études : de 20 à 50 % à 6 mois, et de 60 à 80 % à un an. En fait, si l'on prend en compte les rechutes asymptomatiques, environ 70 à 90 % des ulcéreux duodéaux feront une récurrence dans l'année qui suit la cicatrisation de l'ulcère.

C'est pourquoi la prise d'anti-ulcéreux en traitement d'entretien a été proposée afin de prévenir les rechutes.

Dans cette indication, les anti-H<sub>2</sub> sont utilisés à une posologie égale à la moitié de la dose par rapport au traitement d'attaque en une prise vespérale (3) (134).

*a - Cimétidine :*

Une étude contrôlée en double aveugle (4) comparant une dose unique de 400 mg de cimétidine le soir au coucher à un placebo, pendant 1 an chez des patients ayant un ulcère duodéal cicatrisé, a montré une différence statistiquement significative en faveur de la cimétidine dans la prévention des récurrences (Tableau VIII).

**TABLEAU VIII**

**Pourcentage de rechutes symptomatiques à 1 an après traitement d'entretien par la cimétidine ou le placebo**

	<b>CIMETIDINE</b> n = 52	<b>PLACEBO</b> n = 39
<b>Rechutes</b>	9 - = 17,3 % 52	27 - = 69,4 % 39



Le traitement d'entretien par la prise de 400 mg de cimétidine, le soir au coucher, permet de diminuer de manière satisfaisante la sécrétion acide nocturne tout en interférant au minimum avec la réponse physiologique normale de l'estomac après un repas durant la période diurne.

*b - Ranitidine :*

Le traitement d'entretien de l'ulcère duodéal par la ranitidine se fait avec l'administration de 150 mg le soir. Selon diverses études, 74 à 91 % des patients traités restent sans nouvelle poussée ulcéreuse au bout d'un an.

Des comparaisons de l'efficacité du traitement d'entretien par la cimétidine et la ranitidine ont montré la supériorité de la ranitidine dans la prévention des rechutes.

Dans les études menées par *Gough (56) et Silvis (110)* sur un grand nombre de patients, la ranitidine était prescrite à la dose de 150 mg le soir, et la cimétidine à la dose de 400 mg, pendant 1 an.

Les résultats démontrent la meilleure efficacité de la ranitidine (Tableau IX).

**TABLEAU IX**

**Pourcentage de récurrences à 12 mois après traitement d'entretien par la ranitidine ou la cimétidine**

AUTEURS	NOMBRE TOTAL DE PATIENTS	POURCENTAGE DE RECIDIVES A 12 MOIS	
		RANITIDINE	CIMETIDINE
GOUGH (56)	484	23	37
SILVIS (110)	126	16	43

*c - Famotidine :*

Une étude multicentrique a été réalisée sur des patients ayant présenté une poussée ulcéreuse duodénale traitée avec succès par 40 mg de famotidine orale le soir.

Lors du traitement d'entretien, 86 patients ont reçu en continu pendant 24 semaines 20 mg de famotidine orale le soir et 84 patients, 150 mg de ranitidine.

83,7 % des patients sous famotidine ont été indemnes de récurrence pendant toute la durée de l'étude, contre 75 % des patients sous ranitidine (différence non significative).

Ainsi, 20 mg de famotidine en prise au coucher, permettent d'abaisser considérablement l'incidence des récurrences de l'ulcère duodénal.

*d - Nizatidine :*

L'efficacité de la nizatidine dans la prévention des récurrences a été étudiée pendant 1 an chez 513 patients présentant un ulcère duodénal récemment cicatrisé. L'action de la nizatidine à la dose de 150 mg le soir a été comparée à celle du placebo (25).

Les taux cumulés de récurrence de l'ulcère pour les patients auxquels on a administré la nizatidine et le placebo ont été respectivement de :

→ 13 à 40 % au bout de 3 mois,

→ 24 à 57 % au bout de 6 mois,

→ 34 à 64 % au bout de 12 mois.

La différence a été significative ( $p < 0,001$ ) lors de chaque période du traitement, et ce en faveur de la nizatidine.

### 2.5.2 Ulcère gastrique :

#### 2.5.2.1 Cimétidine :

Une étude multicentrique française (67) a montré qu'à la dose de 1 g par jour, la cimétidine accélère significativement la cicatrisation de l'ulcère gastrique en poussée et soulage la douleur (Tableau X).

**TABLEAU X**

**Résultats de l'étude comparant l'efficacité de la cimétidine et d'un placebo au 28<sup>e</sup> jour dans l'ulcère gastrique**

	<b>CIMETIDINE</b>	<b>PLACEBO</b>
<b>Cicatrisation complète au 28<sup>e</sup> jour</b>	17 – = 71 % 24	9 – = 36 % 25
<b>Disparition de la douleur au 28<sup>e</sup> jour</b>	17 – = 74 % 23	13 – = 55 % 22

Par ailleurs, les taux de cicatrisation de l'ulcère gastrique, lorsque la cimétidine est administrée à la dose de 800 mg/jour en 2 prises ou 1g/jour en 4 prises, ne présentent pas de différence statistiquement significative après 6 semaines (73 % et 77%) et 10 semaines (86 % et 91 %) (39).

Le traitement de l'ulcère gastrique en poussée se fera donc pour la prise de 800 mg/j de cimétidine en 1 prise unique (le soir au coucher) ou en 2 prises (400 mg matin et soir) (23).

**TABLEAU XI**

**Pourcentages de cicatrisation de l'ulcère gastrique à 4 et 8 semaines avec 800 mg de cimétidine en 1 ou 2 prises par jour**

	<b>CIMETIDINE 800 mg x 1</b>	<b>CIMETIDINE 400 mg x 2</b>
<b>Cicatrisation à 4 semaines</b>	143 - = 65 % 219	134 - = 65 % 206
<b>Cicatrisation à 8 semaines</b>	180 - = 90 % 200	169 - = 89 % 190

**2.5.2.2 Ranitidine :**

La ranitidine a prouvé son efficacité versus placebo dans le traitement de l'ulcère gastrique (133). En effet, l'administration de ranitidine à la dose de 300 mg par jour cicatrise 62,3 % des ulcères après 4 semaines, contre 33,2 % avec placebo. Après 8 semaines de traitement, les taux de cicatrisation sont respectivement de 86,3 % contre 51,9 %.

### 2.5.2.3 Famotidine :

Une étude multicentrique en double aveugle a comparé l'efficacité de la famotidine à un placebo dans le traitement de l'ulcère gastrique en poussée (91).

La prise quotidienne de 40 mg de famotidine a cicatrisé 97 % des ulcères en 8 semaines, contre 66 % dans le groupe placebo.

#### → Comparaison famotidine - ranitidine :

Diverses études ont comparé l'efficacité de la famotidine à la dose quotidienne de 40 mg, avec la ranitidine, à la posologie de 300 mg en 2 prises pendant 4 et 8 semaines (Tableau XII) (69).

La famotidine s'est révélée au moins aussi efficace que la ranitidine dans le traitement de l'ulcère gastrique en poussée.

**TABLEAU XII**

**Comparaison de l'efficacité globale de la famotidine (40 mg/24h) et de la ranitidine (300 mg/24h en 2 prises) à 4 et 8 semaines dans l'ulcère gastrique en poussée  
D'après Langtry et al. (69)**

<b>Taux de guérison (%)</b>	<b>FAMOTIDINE (40 mg/24h)</b>	<b>RANITIDINE (300 mg en 2 prises/jour)</b>
<i>Après 4 semaines de traitement</i>	49 à 76 %	48 à 71 %
<i>Après 8 semaines de traitement</i>	80 à 100 %	70 à 100 %

**2.5.2.4 Nizatidine :**

Une étude multicentrique européenne a comparé l'efficacité de la nizatidine (soit à la dose de 300 mg le soir, soit en 2 prises quotidiennes de 150 mg) et celle de la ranitidine (en 2 prises quotidiennes de 150 mg) (Tableau XIII) (88).

La réponse obtenue sur les symptômes est rapide et identique dans les 3 groupes.

Les taux de cicatrisation sont également élevés sans différence significative entre la nizatidine et la ranitidine.

**TABLEAU XIII**

**Taux de cicatrisation des ulcères gastriques  
D'après R. Naccaratto et coll. (88)**

CICATRISATION %	RANITIDINE 150 mg x 2 (n = 83)		NIZATIDINE 150 mg x 2 (n = 80)		NIZATIDINE 300 mg le soir (n = 89)	
	n	%	n	%	n	%
à 4 semaines	55	(66,3)	53	(66,2)	58	(65,2)
à 8 semaines	72	(86,7)	72	(90)	77	(86,5)

## **2.6 EFFETS INDESIRABLES :**

Les anti-H<sub>2</sub> sont généralement bien tolérés. Ils ont peu d'effets secondaires et ceux-ci sont le plus souvent réversibles à l'arrêt du traitement ou même parfois à la réduction de la posologie (123) (124).

### **2.6.1 Manifestations dermatologiques :**

Des éruptions cutanées, des rashes et des prurits ont été rapportés sous anti-H<sub>2</sub>.

### **2.6.2 Manifestations neuropsychiques :**

Des céphalées ont été observées sous anti-H<sub>2</sub>. Des vertiges, des étourdissements, des troubles à type de syndrome confusionnel ou dépressif (en particulier chez les sujets âgés ou ayant une insuffisance rénale sévère) ont été exceptionnellement observés chez des malades sous cimétidine ou ranitidine.

### **2.6.3 Manifestations digestives :**

Des diarrhées, nausées et vomissements sont survenus sous cimétidine, ranitidine ou famotidine. De très rares cas d'hépatite sous cimétidine ou ranitidine, de pancréatite sous cimétidine ou d'ictère cholestatique sous famotidine ont été observés.

#### **2.6.4 Manifestations endocriniennes :**

La gynécomastie et l'impuissance liées à l'effet anti-androgénique de la cimétidine ont été observées. Plus rarement sont apparues la galactorrhée et l'élévation transitoire de la prolactinémie. Ces phénomènes sont réversibles à l'arrêt du traitement.

#### **2.6.5 Manifestations hématologiques :**

Des thrombopénies, des leucopénies, voire des agranulocytoses et de rares cas d'anémie aplasique ont été rapportés chez des patients sous traitement par la cimétidine.

Un petit nombre de cas de leucopénies et de thrombopénies a été aussi rapportés sous ranitidine.

#### **2.6.6 Manifestations cardiovasculaires :**

De rares cas de bradycardie et d'hypotension artérielle ont été signalés après injection de cimétidine ou de ranitidine.

#### **2.6.7 Manifestations biologiques :**

Une élévation transitoire des transaminases a été observée sous cimétidine, ranitidine et nizatidine. Une légère élévation de la créatinine a été signalée sous cimétidine. Ont également été notées, une augmentation de la cholestérolémie chez les patients traités de façon prolongée par la nizatidine et une élévation modérée de l'uricémie.



### **2.6.8 Manifestations diverses :**

Une hypersudation et de la somnolence ont été observées sous nizatidine. Des douleurs musculaires sont apparues avec la cimétidine, la ranitidine et la nizatidine.

De rares cas de néphrites interstitielles ont été signalés sous cimétidine. D'autres effets indésirables encore plus rares ont été notés sous famotidine tels que : asthénie, arthralgies, anaphylaxie.

### **2.7 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :**

La cimétidine inhibe certains mécanismes enzymatiques hépatiques, tels que le cytochrome P450 et réduit le flux sanguin hépatique : elle peut ainsi modifier l'effet de médicaments métabolisés par le foie. Des taux plasmatiques augmentés et des signes de surdosage peuvent éventuellement apparaître avec les produits suivants (124) :

- Anticoagulants oraux : acénocoumarol, phénindione, warfarine
- Benzodiazépines : chlordiazépoxyde, diazépam
- Bêta-bloquants : labétalol, métoprolol, propranolol
- Phénytoïne
- Lidocaïne (voie parentérale)
- Nifédipine
- Théophylline et dérivés
- Ciclosporine
- Carmustine.

Pour tous ces produits, la précaution d'emploi comporte une surveillance clinique accrue du patient durant le traitement par la cimétidine et après son arrêt.

La pratique de dosages plasmatiques peut être utile. Un ajustement de la posologie peut être nécessaire.

Contrairement à la cimétidine, la ranitidine, la famotidine et la nizatidine n'ont pas d'action sur le cytochrome P450, système enzymatique microsomial impliqué dans le métabolisme oxydatif hépatique des médicaments.

Elles ne modifient pas le flux sanguin hépatique et n'interfèrent pas avec d'autres médicaments (123).

## **2.8 PRECAUTIONS D'EMPLOI (128) :**

→ En cas d'ulcère gastrique, il est recommandé de vérifier la bénignité de la lésion avant traitement par les anti-H<sub>2</sub>.

→ En cas d'insuffisance rénale, il convient de réduire la posologie des anti-H<sub>2</sub> en fonction de la clairance de la créatinine.

→ En cas d'insuffisance hépato-cellulaire sévère, il est préférable de réduire la posologie.

→ Chez le sujet âgé, il est souhaitable de vérifier la fonction rénale pour adapter éventuellement la posologie.

→ Il est prudent de ne pas administrer les anti-H<sub>2</sub> pendant les trois premiers mois de la grossesse.

→ Il est déconseillé d'administrer des anti-H<sub>2</sub> à la femme qui allaite.

## 2.9 SPECIALITES :

### ♦Cimétidine (DCI) :

EDALENE : 400 mg et 800 mg comprimé  
800 mg comprimé effervescent  
200 mg injectable IV et IM

TAGAMET : 200 mg, 400 mg, 800 mg comprimé  
200 mg et 800 mg comprimé effervescent  
200 mg injectable IM et IV

### ♦Ranitidine (DCI) :

AZANTAC : 150 mg et 300 mg comprimé  
150 mg et 300 mg comprimé effervescent  
50 mg injectable IM et IV

RANIPLEX 150 mg et 300 mg comprimé  
150 mg et 300 mg comprimé effervescent  
50 mg injectable IM ou IV

### ♦Famotidine (DCI) :

PEPDINE : 20 mg comprimé  
40 mg comprimé  
20 mg injectable IV (usage hospitalier)

### ♦Nizatidine (DCI) :

NIIZAXID : 150 mg gélule  
300 mg gélule

## CONCLUSION

Les anti-histaminiques H<sub>2</sub> ont largement fait preuve de leur efficacité dans la maladie ulcéreuse gastro-duodénale.

Les médicaments actuellement disponibles diffèrent simplement par la puissance de l'inhibition sécrétoire réalisée. Ainsi, la famotidine apparaît la plus puissante, la cimétidine la plus faible, la ranitidine et la nizatidine étant intermédiaires et voisines. En conséquence, une dose moindre des inhibiteurs les plus puissants est nécessaire pour obtenir des résultats semblables ou mêmes supérieurs à ceux de la cimétidine.

Dans l'ulcère duodéal, les anti-H<sub>2</sub> provoquent des taux de cicatrisation de l'ordre de 70 % à 4 semaines et de 90 % à 8 semaines. Les résultats obtenus ne sont pas très différents quelle que soit la spécialité utilisée. Cependant, les anti-H<sub>2</sub> d'activité importante s'avèrent légèrement plus efficaces à 2 et 4 semaines. C'est en particulier le cas de la ranitidine et de la famotidine.

Dans l'ulcère gastrique, les taux de cicatrisation sont d'environ 60 % à 4 semaines et 80 % à 8 semaines. L'efficacité est surtout liée à la durée du traitement et les résultats obtenus diffèrent peu quel que soit l'anti-H<sub>2</sub> utilisé.

Les posologies dans l'ulcère duodéal et gastrique sont : 800 mg de cimétidine, 300 mg de ranitidine, 40 mg de famotidine et 300 mg de nizatidine en une prise le soir.

En ce qui concerne le traitement d'entretien, la posologie est la moitié de la dose utilisée lors du traitement d'attaque. Là aussi, les antisécrétoires les plus puissants donnent les résultats les plus favorables dans la prévention des récives de l'ulcère duodéal.

Les anti-H<sub>2</sub> sont particulièrement bien tolérés. Seule la cimétidine induit des effets anti-androgéniques et interfère avec le cytochrome P450.

### **3 LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS (I.P.P) :**

#### **INTRODUCTION**

L'oméprazole et le lansoprazole représentent une nouvelle génération d'anti-sécrétoires appartenant à la classe des benzimidazoles substitués.

Ces molécules sont capables de réduire, quelle que soit la nature de la stimulation, la sécrétion acide gastrique, car elles agissent au niveau de sa phase terminale.

Elles exercent leur activité en inhibant spécifiquement la pompe à protons ou  $H^+/K^+$  ATPase de la cellule pariétale gastrique (40) (95).

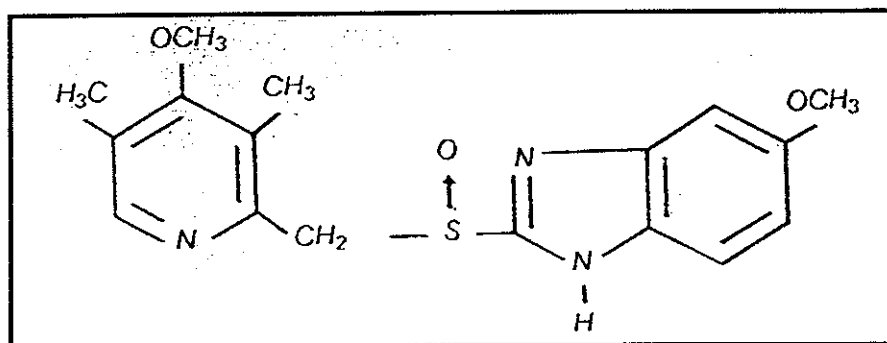
#### **3.1 Structure chimique :**

##### **3.1.1 L'oméprazole :**

**Dénomination commune internationale :** oméprazole

**Noms des spécialités :** MOPRAL® ZOLTUM®

**Structure chimique :**



Nom chimique :

5 - méthoxy -2 - [[ (4 - méthoxy - 3, 5 - diméthyl - 2 - pyridinyl) méthyl] - sulphinyl] - 1H - benzimidazole.

Formule moléculaire : C<sub>17</sub> H<sub>19</sub> N<sub>3</sub> O<sub>3</sub> S

Poids moléculaire : 345,42

Propriétés physico-chimiques :

- L'oméprazole est un solide cristallisé rose pâle qui se décompose à 155° C.
- C'est une base faible avec un pka voisin de 4 (noyau pyridine) et un pka voisin de 9 (noyau benzimidazole), instable en milieu acide.

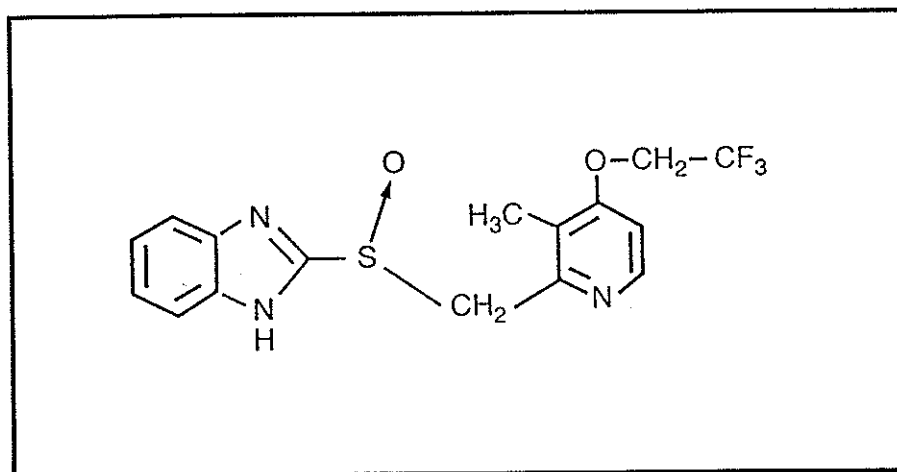
De ce fait, pour l'administration par voie orale, le principe actif a dû être protégé par un enrobage gastro-résistant. L'humidité et la lumière favorisent la décomposition de l'oméprazole.

### 3.1.2 Le lansoprazole :

Dénomination commune internationale : lansoprazole

Noms des spécialités : **OGAST®**      **LANZOR®**

Structure chimique :



Nom chimique :

2 - [[[3 - méthyl - 4 (2,2,2 - trifluoro - éthoxy) - 2 - pyridyl - ] méthyl ] sulfinyl ] -  
1H - benzimidazole.

Formule moléculaire : C<sub>16</sub> H<sub>14</sub> F<sub>3</sub> N<sub>3</sub> O<sub>2</sub>S

Masse moléculaire : 369,37

Propriétés physico-chimiques :

→ Le lansoprazole se présente sous forme de cristaux ou de poudre cristalline, blanc à blanc brunâtre, dont le point de fusion se situe à 165,8° C.

→ Il est assez soluble dans l'éthanol, très peu soluble dans l'éther.

Dans l'eau, il est pratiquement insoluble à pH compris entre 7 et 9, très peu soluble à pH 11 et assez soluble à pH 13.



→Le lansoprazole se dégrade à pH acide, ce qui nécessite un enrobage gastro-résistant. La spécialité doit être conservée à l'abri de la lumière. L'introduction de fluor dans cette molécule modifie la réactivité chimique, augmente la stabilité, le taux d'absorption et le transport (30).

### 3.2 Mécanisme d'action :

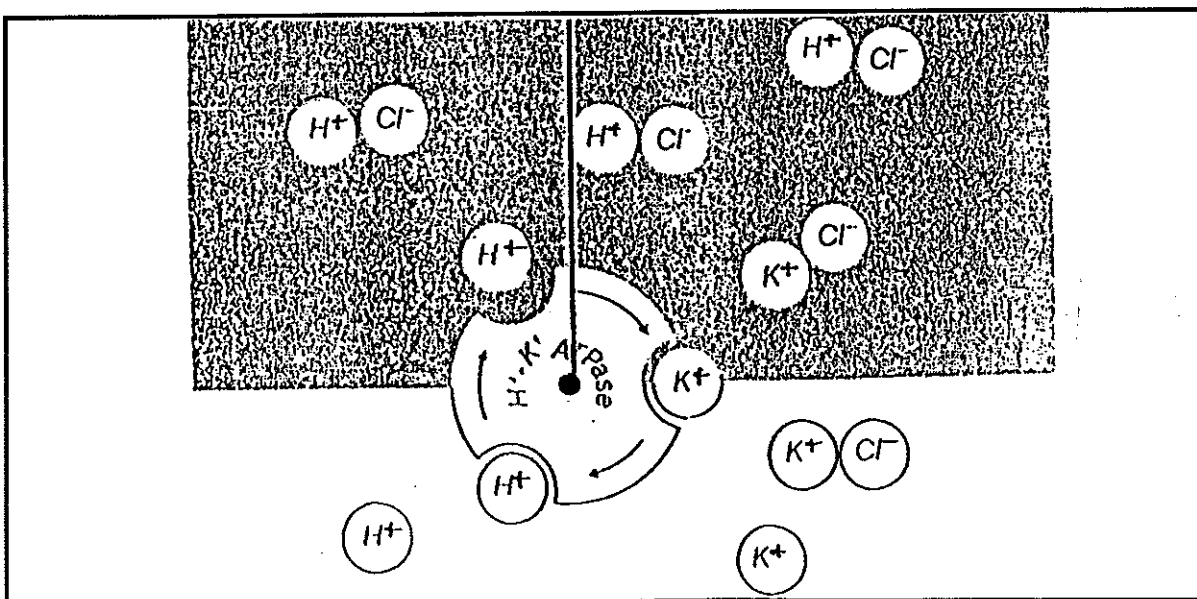
#### 3.2.1 Rappel sur le fonctionnement de la pompe à protons :

L'effecteur terminal de la sécrétion acide, c'est-à-dire l'enzyme  $H^+/K^+$  ATPase ou "pompe à protons", est localisé à l'intérieur de la membrane cellulaire apicale, ainsi que dans les tubulovésicules de la cellule pariétale.

Cette enzyme "pompe" les protons  $H^+$  de la cellule en échange d'ions potassium  $K^+$ . Les protons  $H^+$  s'unissent alors avec les ions  $Cl^-$  pour former l'acide chlorhydrique (Figure 25).

**FIGURE 25**

**Schéma simplifié de la "Pompe à protons"**



### 3.2.2 Mode d'action des inhibiteurs de la pompe à protons :

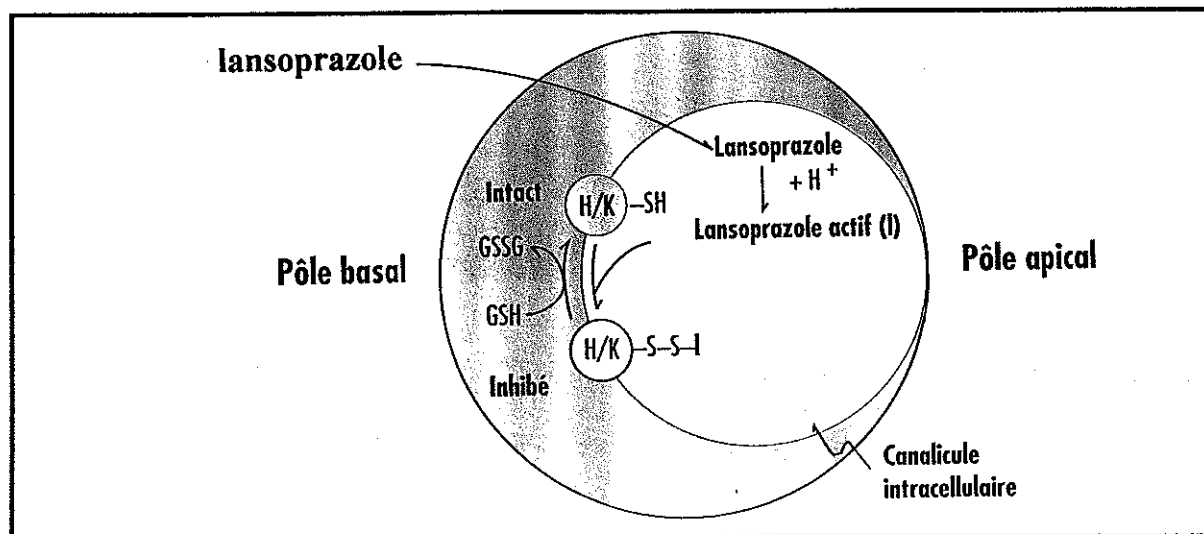
L'oméprazole et le lansoprazole agissent spécifiquement au sein de la cellule pariétale et sélectivement sur l'enzyme  $H^+/K^+$  ATPase ou "pompe à protons", empêchant ainsi la sortie des ions  $H^+$  dans la lumière gastrique.

La sécrétion acide gastrique est ainsi inhibée à son stade terminal, indépendamment de la nature des stimuli qui s'exercent sur la cellule pariétale (120).

En fait, pour être actifs, l'oméprazole comme le lansoprazole, doivent nécessairement subir une transformation chimique en milieu acide. Les composés actifs ainsi obtenus se fixent sur les groupes sulfhydryles de l' $H^+/K^+$  ATPase et rendent alors la pompe à protons non fonctionnelle (Figure 26) (30)

**FIGURE 26**

**Mécanisme moléculaire de l'inhibition de la sécrétion acide par le lansoprazole dans la cellule pariétale (GSH = glutathion)**



La pompe à protons pourrait être réactivée dans ce cas par des mécanismes cellulaires utilisant le glutathion.

### **3.3 Pharmacocinétique (128) :**

#### **3.3.1 L'oméprazole :**

##### **3.3.1.1 *Absorption et distribution* :**

L'oméprazole étant dégradé en milieu acide, il s'administre par voie orale sous forme de granules gastro-résistants.

L'absorption se situe au niveau de l'intestin grêle, et elle est totale en 3 à 6 heures. La concentration plasmatique maximale est atteinte 1 à 3 heures après l'administration.

L'absorption est ralentie en présence d'aliments.

La biodisponibilité après une prise unique de 20 mg est de 35 %. Après des prises répétées quotidiennes, elle s'élève jusqu'à 60 %.

La biodisponibilité est rapide, et la fixation protéique de l'oméprazole est de 95 %.

##### **3.3.1.2 *Métabolisme et élimination* :**

Le métabolisme de l'oméprazole est essentiellement hépatique.

Les principaux métabolites sont le sulfone et l'hydroxy-oméprazole qui sont inactifs.

L'élimination est principalement urinaire : 80 % des métabolites sont excrétés dans l'urine et 20 % sont éliminés dans les selles.

La demi-vie d'élimination est de 30 à 90 minutes (Tableau XIV).

**TABLEAU XIV**

**Données pharmacocinétiques des granules gastro-résistants de MOPRAL®**

**Après administration par voie orale chez le volontaire sain.**

ABSORPTION	BIODISPONIBILITE	DISTRIBUTION	METABOLISME	ELIMINATION
T max = 1-3 heures	Après une prise unique : 35 %	Rapide Vd = 0,3 l/kg	Hépatique important	Essentiellement sous forme de métabolites T <sub>1/2</sub> = 30-90 mn
Ralentie en présence d'aliments	Après des prises répétées quotidiennes : 60 %	Taux de fixation aux protéines plasmatiques : 95 %	Métabolites inactifs : les principaux sont les dérivés hydroxy et sulfone	
	Non modifiée par les aliments	Modèle à 2 compartiments		<ul style="list-style-type: none"> <li>. Urinaire : 80 %</li> <li>. Fèces : 20 %</li> </ul>

**3.3.2 Le lansoprazole :**

**3.3.2.1 *Absorption et distribution* :**

Le lansoprazole étant détruit en milieu acide, il s'administre également par voie orale sous forme de microgranules gastro-résistants.

L'absorption est rapide et la concentration maximale est atteinte 30 minutes à 3 heures après l'administration d'une dose unique de 30 mg.

A doses croissantes, la concentration maximale et la surface sous la courbe s'élèvent de façon dose dépendante, mais non proportionnelle.

La demi-vie plasmatique est comprise entre 1 et 4 heures (90).

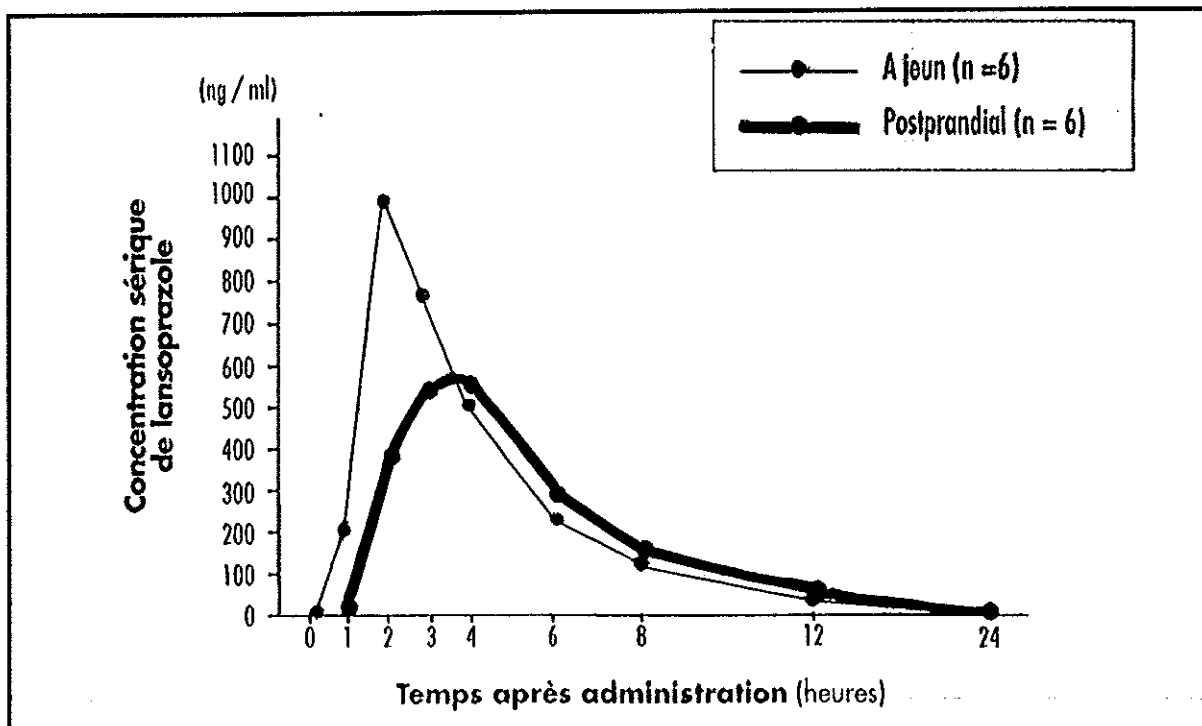
A doses répétées, on n'observe pas d'accumulation du lansoprazole.

L'administration de lansoprazole avec un repas provoque un retard de son absorption, ainsi qu'une réduction de 40 à 50 % de la concentration maximale (Figure 27).

Il est donc préférable de l'administrer à distance des repas.

**FIGURE 27**

**Effet de l'alimentation sur la biodisponibilité après administration d'une dose unique d'OGAST® 30 mg (n=6)**



La biodisponibilité du lansoprazole est diminuée par la prise simultanée d'aliments ou d'antiacides (hydroxyde d'aluminium et de magnésium). La fixation protéique est de 97 %.

### **3.3.2.2 Métabolisme et élimination :**

Le catabolisme est essentiellement hépatique et aboutit à la formation de métabolites inactifs qui sont les dérivés : sulfone, sulfur et 5 - hydroxylé du lansoprazole.

L'élimination est principalement biliaire ; l'élimination urinaire sous forme de dérivés hydroxylés représente 15 à 30 % de la dose administrée.

La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ ¼ d'heure.

Il est à noter une modification de la cinétique du lansoprazole chez l'insuffisant hépatique : la demi-vie plasmatique est allongée, et par conséquent, l'élimination est ralentie.

## **3.4 Propriétés pharmacologiques :**

### **3.4.1 Action sur la sécrétion acide gastrique :**

#### **3.4.1.1 Sécrétion acide basale et stimulée :**

Les I.P.P. exercent une action inhibitrice sur la sécrétion acide basale ou stimulée par la pentagastrine (123).

→ Action dose dépendante :

♦ **Oméprazole :**

Un essai réalisé par *Lind* (78) a étudié l'effet de différentes doses d'oméprazole sur un groupe de 6 volontaires sains en stimulation acide gastrique submaximale par la pentagastrine (débit de perfusion de 30 µg/h).

L'administration par voie orale d'une dose unique d'oméprazole, variant de 20 à 80 mg, provoque une inhibition dose indépendante de la sécrétion acide stimulée. Cette inhibition est maximale avec une prise de 80 mg (Tableau XV).

**TABLEAU XV**

**Pourcentage d'inhibition de la sécrétion acide gastrique stimulée par la pentagastrine (débit de perfusion de 30 µg/h) après prise unique orale de différentes doses**

<b>DOSE D'OMEPRAZOLE</b>	<b>% inhibition de la sécrétion acide gastrique stimulée</b>
20 mg	36 ± 8,5 %
40 mg	65 ± 14,9 %
60 mg	90 ± 5,3 %
80 mg	99 ± 0,42 %

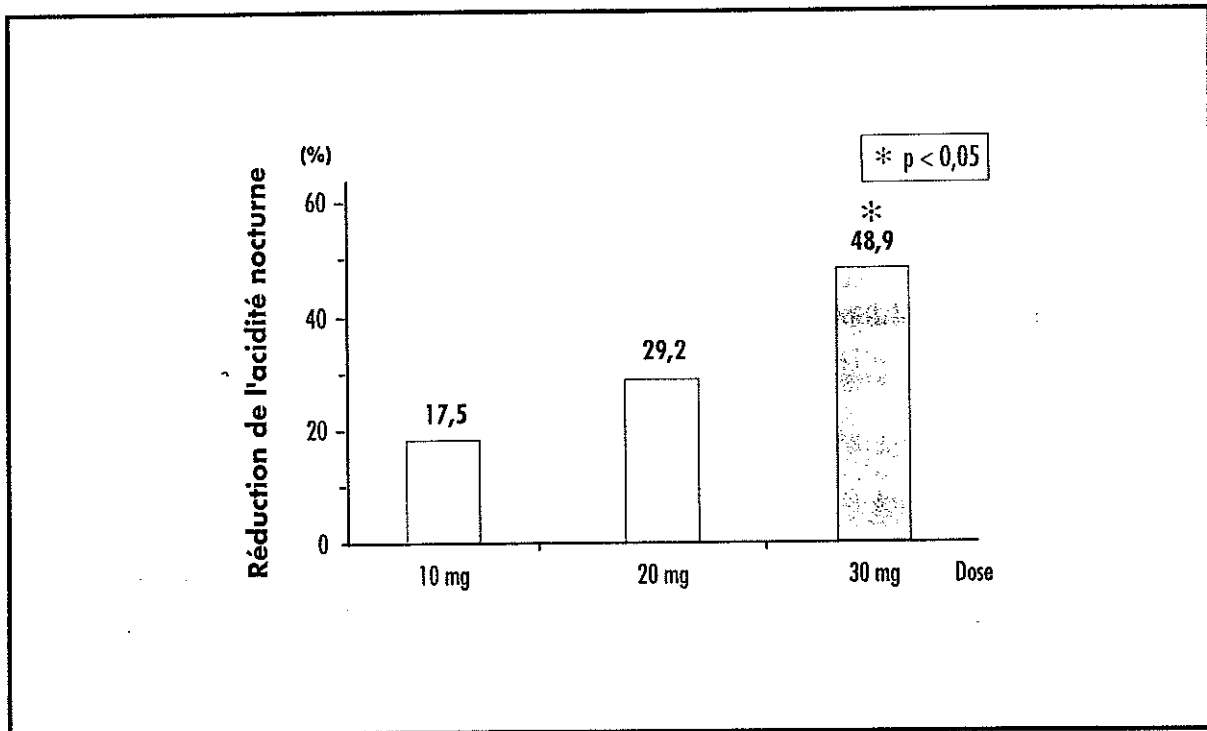
♦ **Lansoprazole :**

Douze sujets ont reçu successivement le soir à 21 heures, 10, 20 et 30 mg de lansoprazole (36).

La sécrétion acide a diminué de façon dose dépendante (Figure 28) .

**FIGURE 28**

**Réduction de l'acidité nocturne après prise unique de lansoprazole à 21h**



→ Effet maximum après quelques jours de traitement :

♦ **Oméprazole :**

L'administration d'une dose quotidienne de 15 mg d'oméprazole par voie orale pendant 15 jours, montre que l'effet inhibiteur optimal sur la sécrétion acide stimulée par la pentagastrine est atteint après 3 à 4 jours de traitement (78).



L'effet antisécrétoire augmente donc durant les quatre premiers jours de traitement pour se stabiliser ensuite.

♦ **Lansoprazole :**

L'administration de doses répétées de 10, 20 et 30 mg de lansoprazole durant 5 jours, montre que l'effet antisécrétoire maximal est obtenu après des prises répétées (36).

L'effet inhibiteur du lansoprazole sur la sécrétion acide n'est donc optimal qu'après quelques jours de traitement.

→ Durée de l'action antisécrétoire :

♦ **Oméprazole :**

L'inhibition sécrétoire obtenue avec l'oméprazole est prolongée. Ainsi après administration d'une dose unique de 20 mg, la sécrétion acide reste significativement abaissée pendant 3 jours.

Cette longue durée d'action n'est pas liée à la demi-vie sanguine du produit qui est inférieure à 2 heures mais à son stockage au niveau des cellules pariétales.

Ce stockage du produit au niveau du site d'action explique également qu'il faille attendre 3 jours d'administration pour arriver à un taux stable d'inhibition sécrétoire (40).

♦Lansoprazole :

Une étude portant sur douze sujets sains volontaires (89) a permis d'évaluer l'effet antisécrétoire de 15 à 30 mg de lansoprazole, par la mesure du débit acide stimulé, 2 heures et 25 heures après la première prise.

L'effet sur la sécrétion acide stimulée est intense et prolongé avec la dose de 30 mg.

→ Relation effet - dose : dose quotidienne optimale :

♦Oméprazole :

Six volontaires sains ont reçu un traitement d'oméprazole de 5, 10, 20, 30 et 40 mg par jour durant une semaine, afin d'étudier la relation effet-dose sur l'inhibition de la sécrétion acide gastrique stimulée par la pentagastrine (Figure 29) (77).

Avec des doses quotidiennes de 5 ou 10 mg, de grandes variations interindividuelles existent.

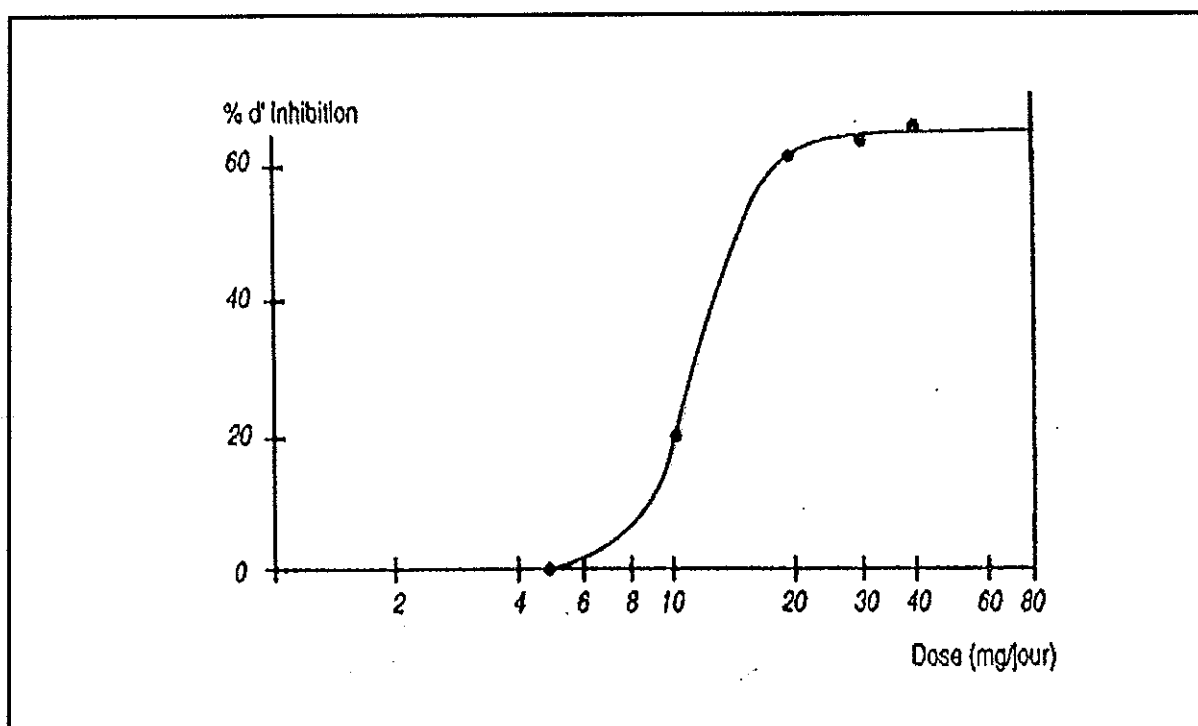
Le pic de sécrétion acide est diminué de façon dose dépendante et est significativement plus faible après une administration répétée d'oméprazole de 20 mg par jour comparée à 10 mg par jour.

L'effet antisécrétoire n'est que faiblement augmenté avec des doses de 30 ou 40 mg par jour.

Cette étude indique donc que la dose optimale d'oméprazole est de 20 mg par jour.

**FIGURE 29**

**Courbe de dose-réponse, après des traitements par l'oméprazole en prise unique quotidienne, sur l'inhibition de la sécrétion acide gastrique stimulée par la pentagastrine (77)**



♦ **Lansoprazole :**

La dose optimale est de 30 mg en une prise par jour.

**3.4.1.2 Etude de pH-métrie des 24 heures :**

Les mesures de l'acidité gastrique sur la totalité du nyctémère permettent d'apprécier les effets des médicaments antisécrétoires dans des conditions proches de l'activité quotidienne normale.

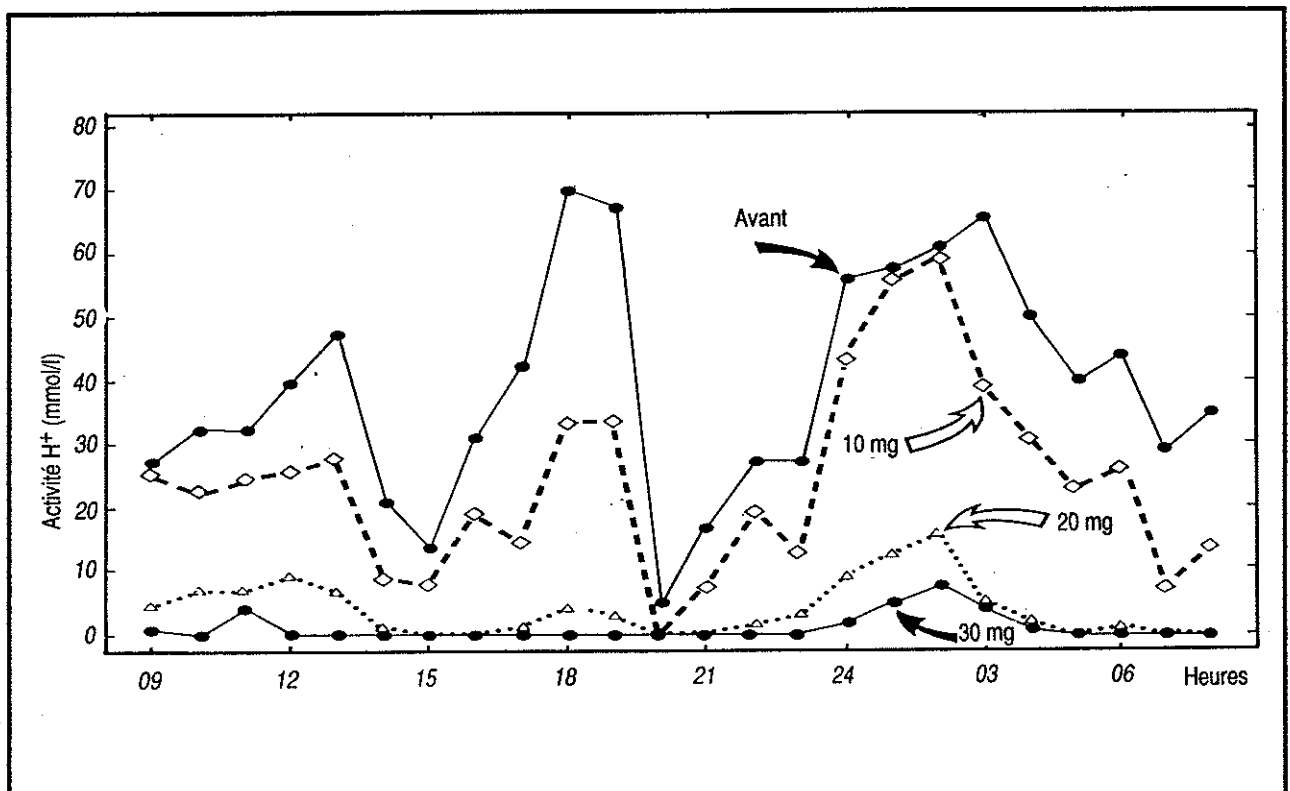
→ Effet dose-réponse :

◆ **Oméprazole :**

Chez des patients présentant un ulcère duodénal, et recevant un traitement d'une semaine par 10, 20 ou 30 mg d'oméprazole, l'acidité gastrique a diminué de manière dose dépendante (Figure 30) (109).

**FIGURE 30**

**Acidité gastrique horaire moyenne avant et après traitement de 7 jours  
par 10, 20 et 30 mg/j d'oméprazole**  
La dernière dose d'oméprazole a été prise à 09 heures (109)



La diminution de l'acidité gastrique moyenne des 24 heures après 7 jours de traitement a été respectivement de 37, 90 et 97 % avec des doses journalières de 10, 20 et 30 mg (Tableau XVI).

On constate alors qu'à la dose de 20 mg par jour, qui est la dose thérapeutique usuelle, l'effet antisécrétoire de l'oméprazole sur la sécrétion acide des 24 heures est supérieur à celui obtenu avec les anti-H<sub>2</sub> (40).

**TABLEAU XVI**

**Acidité gastrique horaire moyenne des 24 heures avant et après traitement de 7 jours par 10, 20 et 30 mg/j d'oméprazole et pourcentage de diminution de l'acidité gastrique (109)**

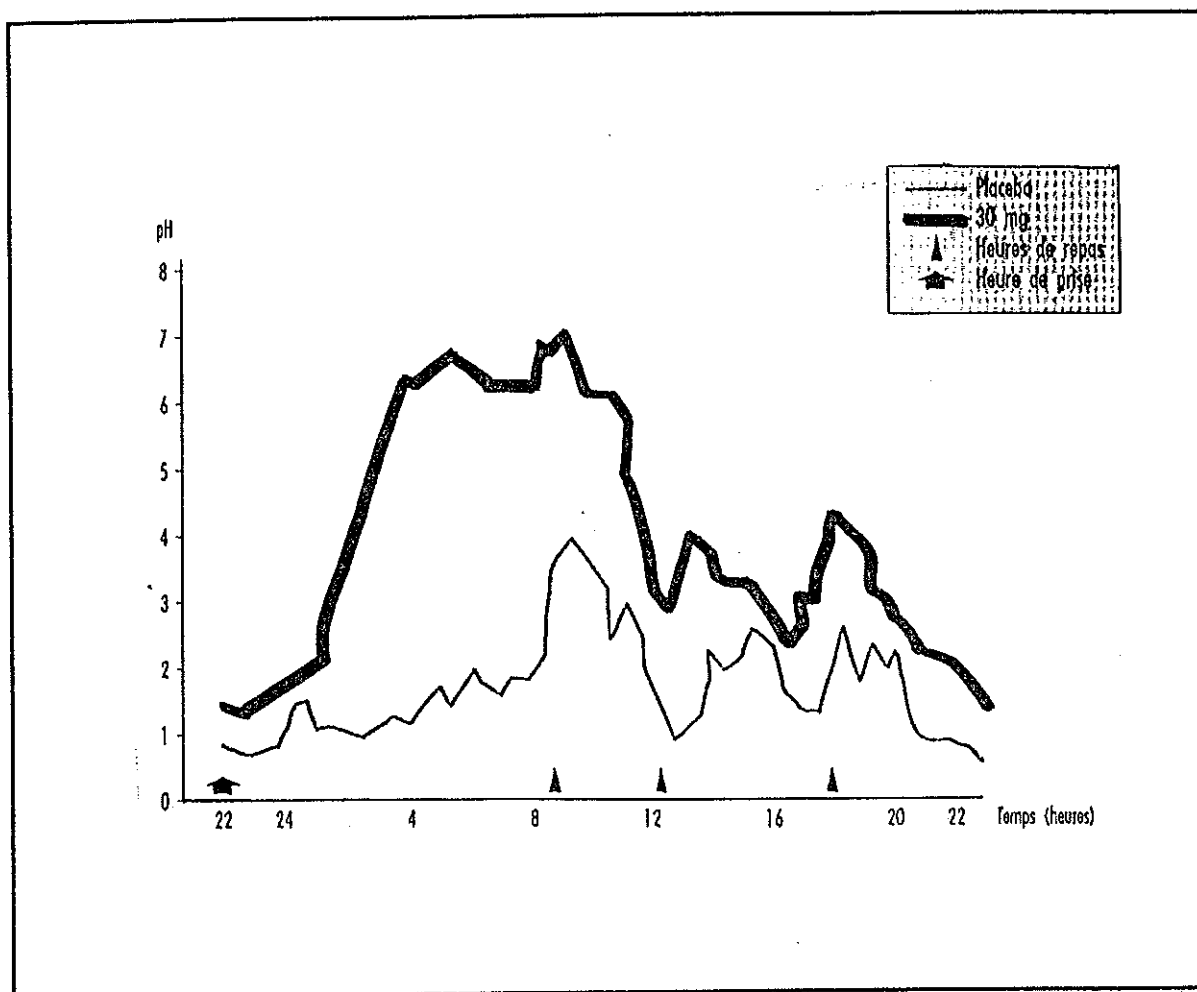
<b>Prises répétées</b>	<b>Acidité gastrique mmol/l</b>	<b>% Diminution</b>
<b>Avant traitement</b>	<b>39,2 ± 2,3</b>	
<b>→oméprazole</b>		
<b>10 mg/j</b>	24,6 ± 2,2	37 %
<b>20 mg/j</b>	3,9 ± 0,9	90 %
<b>30 mg/j</b>	1,1 ± 0,4	97 %

**♦Lansoprazole :**

Une étude portant sur trente six sujets sains recevant 30 mg de lansoprazole en prise vespérale (22 heures), a montré que le pH gastrique s'élevait de façon dose-dépendante (Figure 31) (199).

**FIGURE 31**

pH gastrique après 7 jours de traitement par OGA<sup>ST</sup>® (prise 22 h)



De plus, l'analyse des pH moyens montre que l'activité antisécrétoire du lansoprazole est importante et prolongée sur tout le nyctémère. On peut noter tout de même, une inhibition de la sécrétion acide plus marquée durant les 12 premières heures. Au cours de la journée, le lansoprazole respecte les fluctuations du pH en période post-prandiale (Tableau XVII).

**TABLEAU XVII**

**pH moyen sur 24 heures (prise à 22 h)**

<b>pH moyen</b>	<b>OGAST<sup>®</sup> 30 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Total 24 heures</b>	3,82*	1,91
24 h à 6 h	4,22*	1,51
6 h à 12 h	5,34*	2,60
12 h à 18 h	3,28*	2,07
18 h à 24 h	2,45*	1,46

\* p < 0,05

→ Effet réversible à l'arrêt du traitement

♦ **Oméprazole :**

Après l'arrêt d'un traitement de 14 jours d'oméprazole avec une posologie journalière de 30 mg ou 60 mg, l'effet inhibiteur sur la sécrétion acide gastrique est totalement réversible (109).

Une semaine après l'arrêt du traitement, l'acidité gastrique horaire moyenne est encore réduite (20 % de diminution), mais 7 semaines plus tard, la courbe de pH métrie des 24 heures est superposable à celle d'avant traitement par l'oméprazole.

♦ **Lansoprazole :**

Une semaine après l'arrêt d'un traitement par le lansoprazole (dose de 15 à 30 mg), la sécrétion acide gastrique revient à des valeurs comparables à celles avant traitement (Tableau XVIII) (112).

Toutefois, la diminution du débit acide stimulé est de 24 % après une semaine de sevrage de lansoprazole (60 mg).

**TABLEAU XVIII**

**Moyenne des surfaces sous la courbe (pH x h)  
des valeurs de pH-métrie des 24 heures**

<b>OGAST®</b>	<b>Avant traitement</b>	<b>1° jour de traitement</b>	<b>7° jour de traitement</b>	<b>Après 7 jours de sevrage</b>
15 mg	41,8	44,7	66,7	57,9
30 mg	85,7	95,1	106,1	71,4

***3.4.2 Autres effets pharmacologiques :***

***3.4.2.1 Action sur la sécrétion peptique :***

L'oméprazole n'entraîne que de minimes modifications de la sécrétion de pepsine (120).



Le lansoprazole réduit la sécrétion gastrique de pepsine à jeun. En effet, après 7 jours de traitement par le lansoprazole (30 mg), les pourcentages de diminution de la sécrétion de pepsine sont de 40 % à jeun et 10 % deux heures après l'administration d'un repas test (19).

#### ***3.4.2.2 Action sur la sécrétion de gastrine :***

L'oméprazole entraîne une augmentation modérée et transitoire de la gastrinémie basale et postprandiale qui est réversible à l'arrêt du traitement. Cet effet est une conséquence de l'action pharmacologique antisécrétoire de l'oméprazole (40).

Le lansoprazole, grâce à sa puissance d'action inhibitrice sur la sécrétion acide, provoque une élévation de la gastrinémie par un phénomène de rétrocontrôle (112).

En effet, après 7 jours de traitement par le lansoprazole aux doses quotidiennes de 30 mg et 60 mg, la gastrinémie augmente de façon dose dépendante, mais reste néanmoins dans les limites des valeurs normales.

Le retour aux valeurs de base s'effectue toujours dans le mois qui suit l'arrêt du traitement.

#### ***3.4.2.3 Action sur Helicobacter Pylori (30) :***

La lansoprazole possède une activité antibactérienne sur *H.pylori*. Cette activité est comparable à celle du bismuth.

### **3.5 Indications thérapeutiques :**

#### **3.5.1 Ulcère duodéal évolutif :**

Le but principal des études cliniques est d'évaluer l'efficacité des I.P.P sur la cicatrisation des ulcères, comparativement à un traitement par les anti-histaminiques H<sub>2</sub>. Ces études permettent également d'apprécier l'évolution de la symptomatologie douloureuse, ainsi que le taux de récurrences après l'arrêt du traitement.

##### **3.5.1.1 Cicatrisation :**

###### **♦Oméprazole :**

Dans une série d'essais regroupant au total 1 507 malades, l'oméprazole s'est montré supérieur aux anti-H<sub>2</sub> sur la cicatrisation de l'ulcère duodéal évolutif, tant à 4 semaines qu'à 8 semaines de traitement.

Les résultats des études contrôlées sont regroupés dans le tableau suivant :

**TABLEAU XIX**

**Effet de MOPRAL® sur la cicatrisation des ulcères duodénaux évolutifs**  
**Résultats des études cliniques comparatives multicentriques.**

VS	Référence	Méthodologie	Nbre de patients	Posologie journalière	% cicatrisation	
					2 semaines	4 semaines
C I M E T I D I N E	BIGARD 1987 (13)	.Etude randomisée multicentrique .En double aveugle . France	144	Mopral 20 mg	64,5	90,1
			298	Cimétidine 400 mg x 2	44,3	79,3
			154		p = 0,0008	p = 0,03
	CROWE 1989 (34)	.Etude randomisée multicentrique .En double aveugle Angleterre,Irlande	98	Mopral 20 mg	62	85
			189	Cimétidine 400 mg x 2	33	61
			91		p < 0,001	p < 0,001
HETZEL 1986 (60)	.Etude randomisée multicentrique .En double aveugle . Australie	48	Mopral 20 mg	82	100	
		97	Cimétidine 400 mg x 2	49	80	
		49		p < 0,01	p < 0,05	
R A N I T I D I N E	CLASSEN 1985 (32)	.Etude randomisée multicentrique .En double aveugle . RFA	168	Mopral 20 mg	72	96
			334	Ranitidine 150 mg x 2	59	82
			166		p = 0,012	NS
	BARDHAN 1986 (8)	.Etude randomisée multicentrique .En double aveugle . Europe	34	Mopral 20 mg	83	97
			105*	Ranitidine 150 mg x 2	53	82
			35		p = 0,007	p = 0,007
BARBARA 1987 (5)	.Etude randomisée multicentrique .En double aveugle .Italie	61	Mopral 20 mg	66	97	
		121	Ranitidine 150 mg x 2	53	85	
		60		NS	p < 0,05	
F A M O T I D I N E	MIYOSHI 1988 (86)	.Etude randomisée multicentrique .En double aveugle . Japon	180	Mopral 20 mg	56	88
			363	Famotidine 20 mg x 2	33	72
			183		p < 0,01	p < 0,01

\* un troisième groupe (n = 36) étant traité par oméprazole 40 mg.

NS : non significatif

Ainsi, les taux de cicatrisation sous oméprazole (20 mg) atteignent en moyenne 66 % à 2 semaines et 92 % à 4 semaines.

Dans ces mêmes études comparatives, les taux de cicatrisation des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> ont été respectivement à 2 et 4 semaines de :

→ 42 % et 74 % pour la cimétidine (400 mg x 2)

→ 57 % et 89 % pour la ranitidine (150 mg x 2)

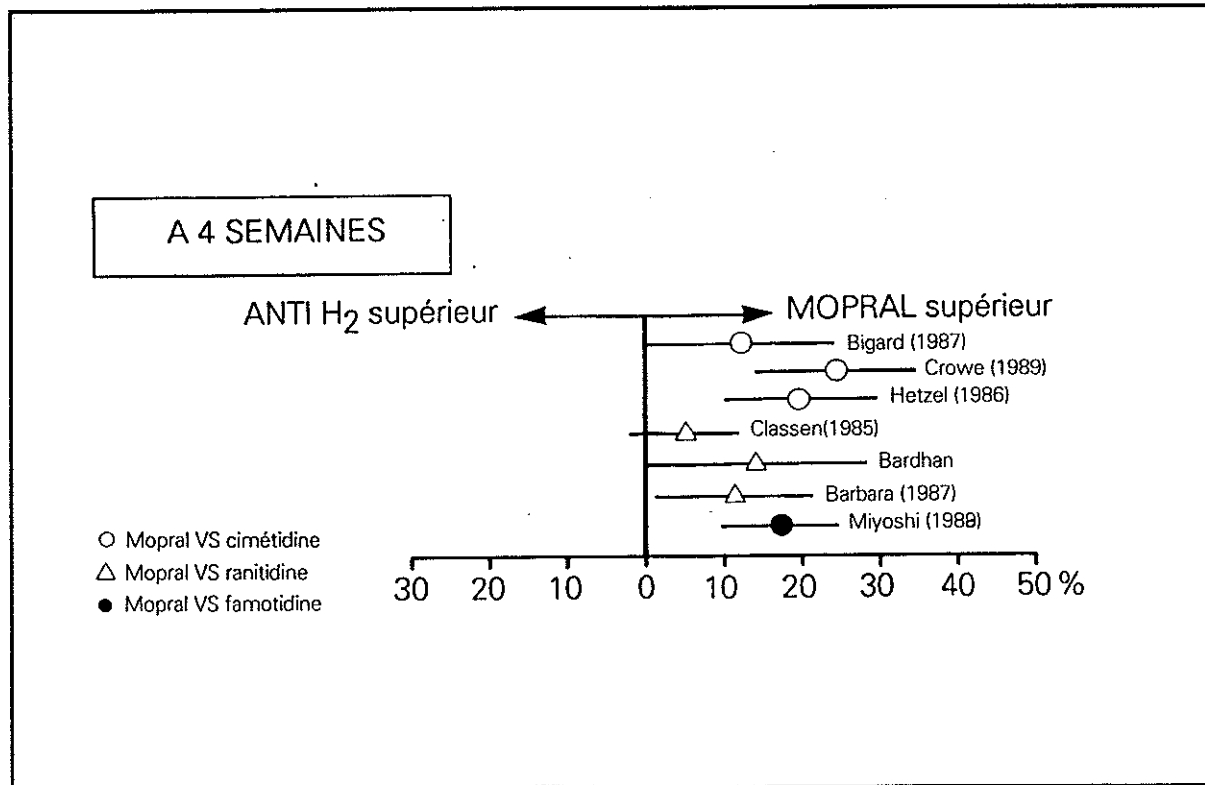
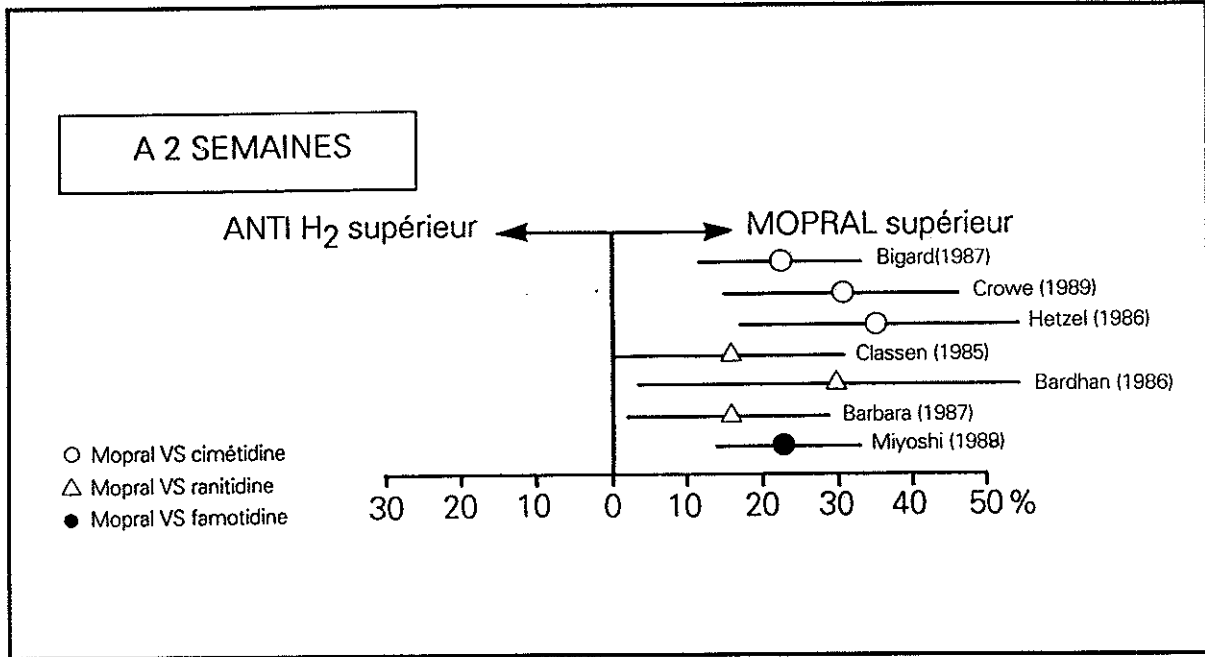
→ 33 % et 72 % pour la famotidine (20 mg x 2)

Le gain thérapeutique, défini comme la différence entre les taux de cicatrisation observés entre deux traitements de durée égale, varie de 8 à 34 % par rapport aux anti-H<sub>2</sub> après 2 semaines de traitement et de 3 à 22 % après 4 semaines (Figures 32 a et b).

Ce gain thérapeutique en faveur de l'oméprazole confirme sa meilleure action sur la cicatrisation.

**FIGURES 32a et 32 b**

**Gain thérapeutique avec MOPRAL®  
dans le traitement de l'ulcère duodénal évolutif**



◆Lansoprazole :

Des études faites au Japon et en Europe sur plus d'un millier de patients, recevant soit du lansoprazole à des doses variant de 7,5 mg/j à 60 mg/j, soit de la ranitidine, de la famotidine ou de l'oméprazole, utilisés à leur posologie habituelle, ont permis de comparer l'efficacité des différents antisécrétoires sur la cicatrisation de l'ulcère duodénal, après 2 et 4 semaines de traitement.

Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant :

**TABLEAU XX**  
**Etudes cliniques dans le traitement de l'ulcère duodénal en poussée**

Référence de l'étude	Type de l'étude	Nombre total de patients	Lansoprazole (nombre de patients)				Produits de référence (Nbre patients)	% de cicatrisation	
			7,6 mg	15 mg	30 mg	60 mg		2 semaines	4 semaines
Nakamura (Japon) (89)	double insu	153			matin 50 soir 52		Famotidine (40mg/j) n=51	m : 51 s : 47 f : 37	87 96 80
Licht (France) (76)	double insu	183	45	45	45		Ranitidine (300mg/j) n = 48	l : 77* r : 46	95* 74
Londong (Allema.) (79)	double insu	314	77	80	78		Ranitidine (300mg/j) n = 79	l : 74* r : 51	95 89
Hawkey (Gde Bretagne) (59)	double insu	232			77	75	Ranitidine (300mg/j) n = 80	l : 69* r : 53	84 77
Petite (France) (94)	double insu	144			73		Oméprazole (20mg/j) n = 71	l : 74* o : 58	94 94

\* Seules les résultats de groupes traités par 30 mg sont rapportés  
\* p < 0,05

A la dose thérapeutique de 30 mg par jour, le lansoprazole donne des taux de cicatrisation supérieurs à ceux de la ranitidine ou de la famotidine.

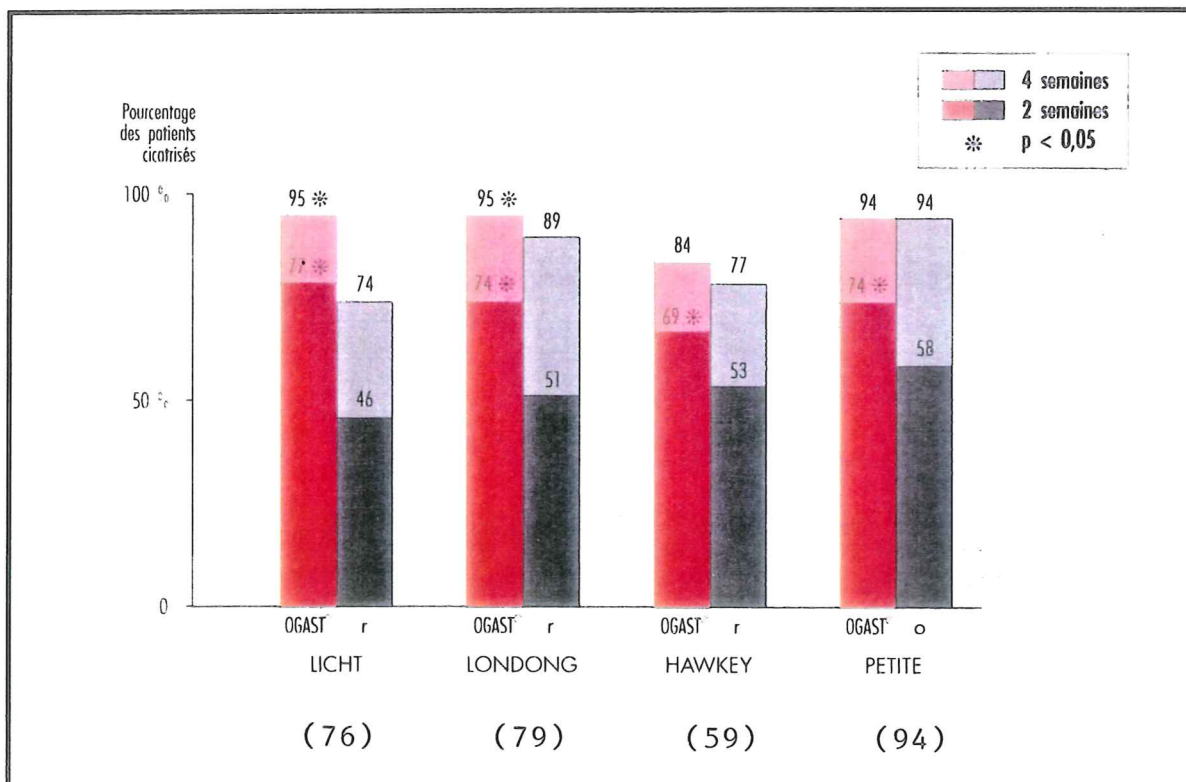
Le taux de cicatrisation sous lansoprazole après 14 jours de traitement est significativement supérieur à celui de l'oméprazole, respectivement de 74 % et 58 %.

Après 4 semaines de traitement, les résultats sont comparables : 94 % de cicatrisation (Figure 33).

Le lansoprazole 30 mg/j agit donc plus rapidement que 20 mg/j d'oméprazole dans l'ulcère duodénal évolutif.

**FIGURE 33**

**Taux cumulés de cicatrisation des ulcères duodénaux avec OGAST® 30 mg ou produit de référence : ranitidine (r) et oméprazole (o)**



De façon générale, à 2 semaines, les taux de cicatrisation avec 30 mg de lansoprazole sont de l'ordre de 65 % à 75 % ; ils varient entre 90 % et 95 % à 4 semaines.

### ***3.5.1.2 Sédation de la douleur ulcéreuse :***

Toutes les études cliniques montrent qu'une amélioration est obtenue, avec les différents antisécrétoires, sur la douleur et la consommation d'antiacides. Cependant, il existe un avantage significatif en faveur des I.P.P. sur la disparition de la symptomatologie douloureuse (95).

#### **♦Oméprazole :**

Le nombre moyen de jours avec douleur, ainsi que la consommation d'antiacides sont significativement diminués sous oméprazole par rapport à la cimétidine et la ranitidine (32).

Si l'oméprazole, comme tous les antisécrétoires, améliore la douleur nocturne, il se distingue toutefois des antisécrétoires classiques en apportant un meilleur soulagement des douleurs diurnes (60).

#### **♦Lansoprazole :**

Le temps de disparition de la douleur est toujours plus court, quelles que soient les études, avec 30 mg de lansoprazole, qu'avec la ranitidine ou la famotidine (76).



En effet, la médiane du temps de disparition est de 7 jours avec 300 mg/j de ranitidine contre 5 jours avec 15 mg/j de lansoprazole ( $p < 0,01$ ) et seulement 3 jours avec 300 mg/j de lansoprazole ( $p < 0,001$ ).

Cette action sur la douleur est d'ailleurs confirmée par une consommation d'antiacides plus faible avec 30 mg de lansoprazole qu'avec 300 mg de ranitidine.

Il n'a pas été trouvé de différence significative entre le temps de disparition de la douleur sous oméprazole ou sous lansoprazole.

### ***3.5.1.3 Récidives après cicatrisation :***

#### **♦ Oméprazole :**

Les taux de récurrences chez les patients cicatrisés, 6 mois après arrêt du traitement par l'oméprazole, ont été comparés avec ceux obtenus sous anti- $H_2$ .

Dans l'étude comparant l'oméprazole (30 mg/j) à la cimétidine (1g/j) (72), les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les 2 traitements en ce qui concerne le nombre de récurrences à 6 mois.

L'étude multicentrique européenne (8), oméprazole (20 mg/j) contre ranitidine (150 mg x 2/jour), confirme l'absence d'effet rebond de l'oméprazole après arrêt du traitement et donne un taux de récurrences équivalent pour les deux thérapeutiques.

Le taux de récurrences après cicatrisation ne semble donc pas varier avec les différents traitements utilisés dans l'ulcère duodénal en poussée.

♦Lansoprazole :

L'étude des récurrences à 6 mois (79), montre que le nombre de rechutes d'ulcère duodénal survenu après l'arrêt du traitement, est semblable sous ranitidine et sous lansoprazole.

***3.5.2 Ulcère gastrique évolutif :***

Diverses études cliniques ont permis d'apprécier l'efficacité de l'oméprazole dans le traitement de l'ulcère gastrique.

***3.5.2.1 Cicatrisation :***

Des études cliniques comparatives multicentriques ont été effectuées avec de l'oméprazole (20 mg) contre produit de référence, dans l'ulcère gastrique évolutif. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

**TABLEAU XXI**

**Effet de MOPRAL® sur la cicatrisation des ulcères gastriques évolutifs.  
Résultats des études cliniques comparatives multicentriques.**

VS	Référence	Méthodologie	Nbre de patients	Posologie journalière	% cicatrisation	
					2 semaines	4 semaines
C I M E T I D I N E	BATE 1989 (9)	.Etude randomisée multicentrique .En double aveugle  . Angleterre . Irlande	106	Mopral 20 mg	73	84
			197	Cimétidine 400 mg x 2	68	78
			92		p < 0,06	NS
R A N I T I D I N E	CLASSEN 1985 (31)	.Etude randomisée multicentrique .En double aveugle  . RFA	94	Mopral 20 mg	81	95
			184	Ranitidine 150 mg x 2	80	90
			90		NS	NS
	BARBARA 1989 (6)	.Etude randomisée multicentrique .En double aveugle  . Italie	84	Mopral 20 mg	74	96
			167	Ranitidine 150 mg x 2	63	86
			83		p < 0,05	p < 0,05
WALAN 1989 (129)	.Etude randomisée multicentrique .En double aveugle  . 13 pays	203	Mopral 20 mg	69	89	
		602*	Ranitidine 150 mg x 2	59	86	
		205		p = 0,01	NS	
F A M O T I D I N E	MIYOSHI 1988 (85)	.Etude randomisée multicentrique .En double aveugle  . Japon	185	Mopral 20 mg	69	84
			368	Famotidine 20 mg x 2	44	73
			183		p < 0,01	p < 0,05

\* Un troisième groupe (n=194) était traité par oméprazole 40 mg

NS : non significatif

Les taux de cicatrisation des différents antisécrétoires ont été respectivement à 4 semaines et 8 semaines, de :

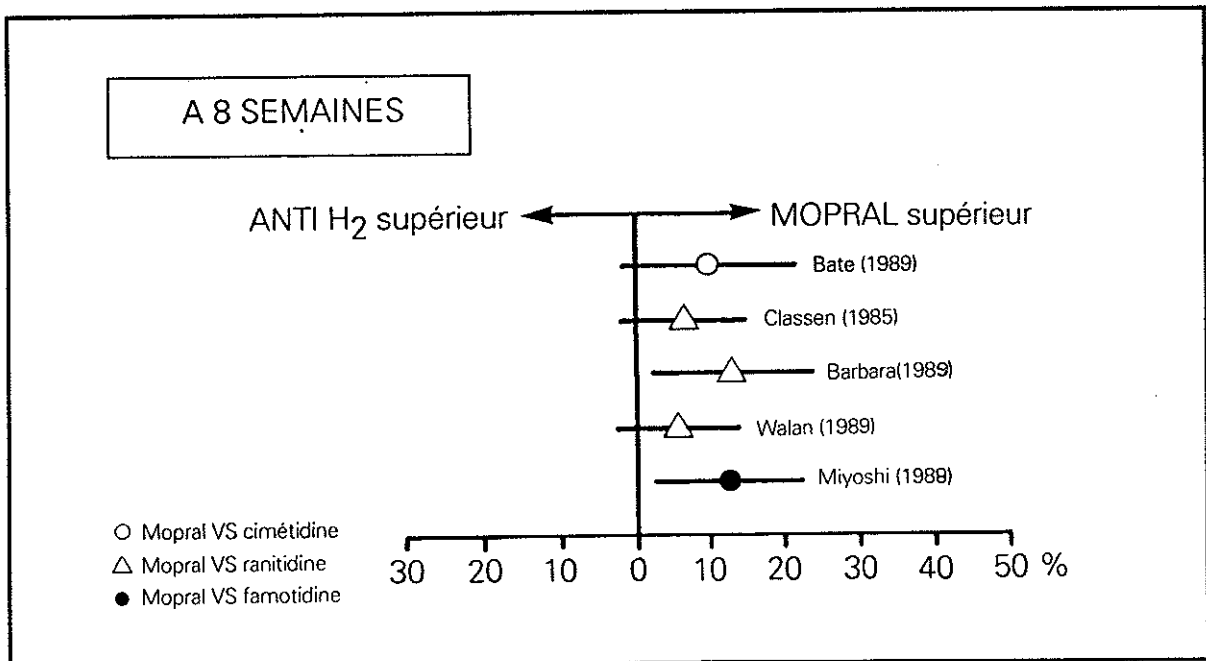
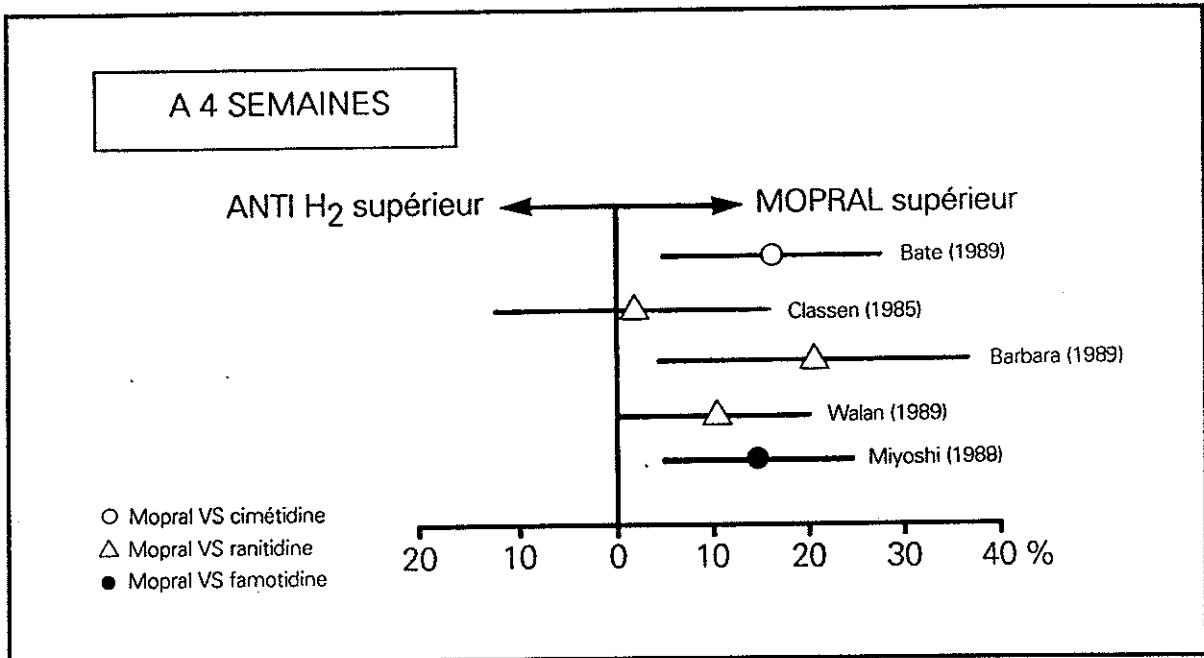
- 58 % et 75 % pour la cimétidine,
- 63 % et 86 % pour la ranitidine,
- 44 % et 73 % pour la famotidine,
- 69 % et 89 % pour l'oméprazole.

Dans tous les essais, regroupant au total 1 518 patients, l'oméprazole s'est donc montré supérieur aux antagonistes des récepteurs histaminiques H<sub>2</sub> sur la cicatrisation de l'ulcère gastrique en poussée, tant à 4 qu'à 8 semaines de traitement.

Le gain thérapeutique obtenu avec l'oméprazole par rapport à un traitement par les anti-H<sub>2</sub>, varie de 6 % à 25 % à 4 semaines de traitement, et de 2 % à 15 % à 8 semaines de traitement (Figures 34 a et b).

**FIGURES 34 a et b**

**Gain thérapeutique avec MOPRAL® dans le traitement de l'ulcère gastrique évolutif.**



### ***3.5.2.2 Symptomatologie douloureuse :***

Dans une étude multicentrique japonaise (86), les symptômes douloureux des patients sous oméprazole (20 mg) ont déjà régressé dès la 1<sup>ère</sup> semaine de traitement chez 55 % d'entre eux. D'autre part, l'évaluation globale de l'amélioration de la symptomatologie douloureuse montre une différence significative en faveur de l'oméprazole par rapport à la famotidine.

Dans une étude multicentrique internationale menée par *Walan* (129), 62 % des patients sous oméprazole ne présentent plus aucun symptôme douloureux après 2 semaines de traitement, contre 55 % pour la ranitidine. A 4 semaines, près de 90 % des patients traités par l'oméprazole sont asymptomatiques.

### ***3.5.2.3 Récidive après cicatrisation :***

Une étude multicentrique (129) concernant 118 patients traités par l'oméprazole (20 mg) et 117 traités par la ranitidine (300 mg), a montré que l'avantage thérapeutique obtenu avec l'oméprazole était conservé 6 mois après arrêt du traitement.

Le taux de récurrences ne paraît pas supérieur à celui observé après traitement par les anti-H<sub>2</sub>.

### **3.5.3 Syndrome de Zollinger-Ellison :**

Le syndrome de Zollinger-Ellison est caractérisé par une hypersécrétion acide; aussi, les patients atteints développent-ils fréquemment une maladie ulcéreuse à ulcères multiples et récidivants.

Or, un certain nombre de malades demeurent résistants au traitement par les antihistaminiques H<sub>2</sub> (cimétidine, ranitidine, famotidine, nizatidine). C'est pourquoi, l'oméprazole, par sa capacité à contrôler la sécrétion acide gastrique, ainsi que par sa longue durée d'action, permet d'obtenir une cicatrisation rapide des ulcères et un soulagement clinique des symptômes.

Dans cette indication, l'oméprazole est utilisé à la dose initiale de 60 mg en une prise par jour. La posologie doit être ajustée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire cliniquement (128).

### **3.6 Tolérance et effets indésirables (128) :**

Les I.P.P sont bien tolérés tant sur le plan clinique que biologique, même chez le sujet âgé. Cette bonne tolérance peut-être aisément expliquée par l'action spécifique sur la cellule pariétale et plus particulièrement sur l'enzyme H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, ce qui élimine les effets pharmacologiques indésirables sur d'autres systèmes.

#### **3.6.1 Effets secondaires :**

De rares cas de troubles du transit (diarrhée, constipation), de nausées et de céphalées ont été rapportés.

Des rashes cutanés ont été notés chez quelques patients.

Ces manifestations, le plus souvent transitoires, sont d'intensité modérée. Aucune relation directe avec le traitement n'a pu être mise en évidence.

### **3.6.2 Interactions médicamenteuses :**

Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent interférer avec le métabolisme oxydatif des médicaments faisant intervenir le cytochrome P 450. Par conséquent, une surveillance particulière devra être effectuée chez les patients recevant du diazepam, de la phénytoïne, de la théophylline, des anti-vitaminiques K ou des  $\beta$  bloquants.

D'autre part, il est souhaitable de prescrire les topiques gastro-intestinaux, comme les hydroxydes de magnésium et d'aluminium, à distance des I.P.P.

### **3.6.3 Précautions d'emploi et contre-indications :**

→ Les inhibiteurs de la pompe à protons sont contre indiqués chez la femme qui allaite.

→ Ils sont déconseillés pendant la grossesse et chez l'enfant.

→ En cas d'insuffisance hépatique, l'élimination des I.P.P est ralentie.

→ Il n'a été constaté aucune tendance à l'accumulation de l'oméprazole.

Ne pas dépasser 30 mg de lansoprazole par jour.

→ En cas d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation du lansoprazole est déconseillée.



### **3.6.4 Mises en garde :**

Comme les autres traitements antisécrétoires, les I.P.P peuvent favoriser le développement de bactéries intra-gastriques par diminution du volume et de l'acidité du suc gastrique.

Dans l'état actuel des connaissances, les traitements prolongés des ulcères duodénaux ou gastriques, ainsi que les traitements préventifs des rechutes ulcéreuses, sont déconseillés.

Par ailleurs, lors d'études de toxicologie, des tumeurs carcinoïdes gastriques ont été observées à forte dose dans une espèce animale, à la suite d'administration à long terme. Elles paraissent liées à la forte hypergastrinémie secondaire à l'hypochlorhydrie intense induite par ces antisécrétoires (40) (105) (120).

## CONCLUSION

Les inhibiteurs de la pompe à protons exercent leur activité antisécrétoire en bloquant l' $H^+/K^+$  ATPase, enzyme spécifique de la cellule pariétale gastrique, et étape terminale et obligatoire des mécanismes de sécrétion des ions  $H^+$ , quel que soit le récepteur cellulaire pariétal stimulé.

La qualité de l'inhibition de la sécrétion acide obtenue avec les I.P.P se traduit par une efficacité thérapeutique supérieure à celle des anti- $H_2$ . En effet, plus de 90 % des ulcères duodénaux sont cicatrisés après 4 semaines de traitement. Cette rapidité de cicatrisation s'accompagne d'un soulagement précoce de la symptomatologie douloureuse. Par ailleurs, le bénéfice thérapeutique des I.P.P. est obtenu sans augmentation de la fréquence des récives.

Dans le cas particulier des ulcères duodénaux résistants au traitement par des doses conventionnelles d'anti- $H_2$ , les I.P.P. qui sont les antisécrétoires les plus puissants actuellement sur le marché, peuvent être efficaces sur la cicatrisation.

## **CHAPITRE DEUXIEME**

### **LES PROTECTEURS DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE**

On rattache à la catégorie des muco-protecteurs, les médicaments anti-ulcéreux capables de favoriser la cicatrisation ulcéreuse, bien que dénués de toute action sur l'acidité gastrique (16).

Seuls répondent à cette définition, les sels de bismuth et le sucralfate.

## **I - LES SELS DE BISMUTH**

Longtemps utilisés en France, les sels de bismuth ont été retirés de la vente après qu'ils aient été rendus responsables de nombreuses encéphalopathies toxiques.

Parallèlement, le sous-nitrate de bismuth colloïdal a été utilisé dans différents pays étrangers pour son action locale au niveau du cratère ulcéreux et pour son effet bactériostatique sur *Helicobacter Pylori* (16).

Nous n'approfondirons pas notre étude sur le bismuth colloïdal, ce dernier n'étant pas actuellement commercialisé en France.

## **II - LES PROTECTEURS DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE : LE SUCRALFATE**

### **Introduction**

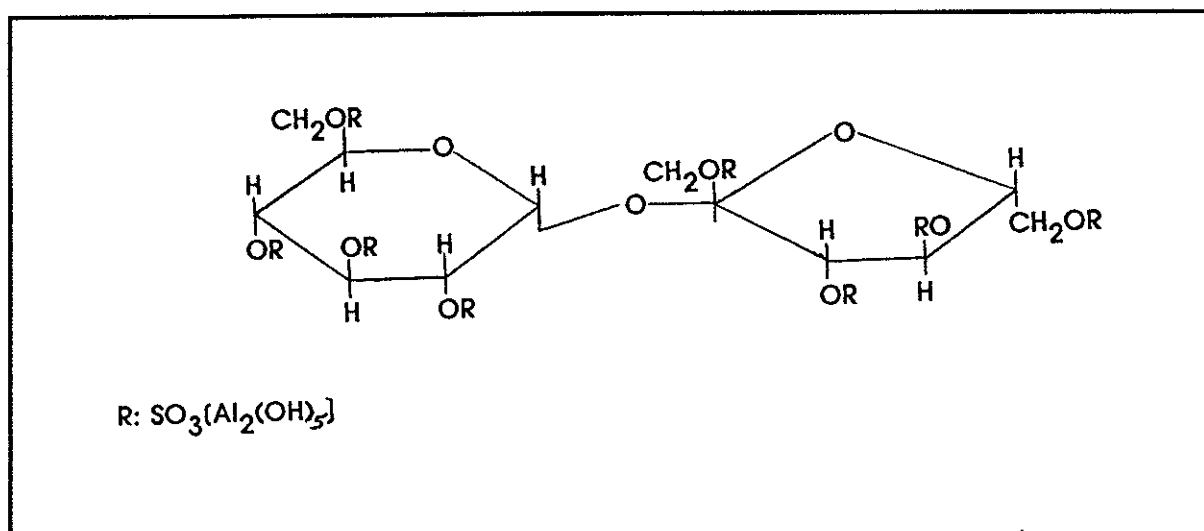
Le sucralfate est un médicament mucoprotecteur, c'est-à-dire qu'il n'a pas d'effet anti-acide, mais agit localement au niveau de l'ulcération en formant un gel protecteur (40).

Il favorise ainsi la cicatrisation de l'ulcère en le protégeant de la rétrodiffusion des ions  $H^+$ , de l'activité peptique et du reflux duodéno-gastrique des sels biliaires (52).

## 1 STRUCTURE CHIMIQUE :

Le sucralfate, ou saccharose sulfate basique d'aluminium, est un disaccharide sulfaté combiné à un hydroxyde d'aluminium (16).

### Formule développée :



Ce principe actif se présente sous la forme d'une poudre blanche.

## 2 PHARMACOCINETIQUE (73) :

### 2.1 Absorption :

Le sucralfate est très faiblement absorbé : 0,5 à 2,2 % selon les sujets, avec un pic de concentration entre la 2<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> heure après la prise orale.

## **2.2 Distribution :**

La distribution est extrêmement faible dans l'organisme, la majorité du produit restant dans le tube digestif.

De plus, le sucralfate est doué d'ulcérotropisme, c'est-à-dire d'une affinité particulière pour le cratère ulcéreux ; ainsi, le produit reste plus longtemps dans l'estomac en cas d'ulcère.

## **2.3 Elimination :**

L'élimination est presque exclusivement intestinale.

90 % du produit reste inchangé et aucun métabolite n'a été isolé.

Il n'y a pas de stockage tissulaire du sucralfate.

Le sucralfate contient environ 20 % d'aluminium fixé sur les radicaux sulfate des séquences saccharose.

Des ions aluminium peuvent être libérés de la molécule et absorbés par la muqueuse digestive. Toutefois, à l'exception des insuffisants rénaux, les patients traités ont conservé des taux d'aluminémie dans les limites de la normale (128).

### **3 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET MECANISME D'ACTION**

Le mécanisme d'action du sucralfate est assez complexe et se déroule à plusieurs niveaux.

Dans l'estomac, sous l'effet de l'acidité gastrique ( $\text{pH} < 4$ ), le sucralfate se dissocie en perdant des radicaux aluminium cationiques. Les anions sucrose-octasulfates ainsi libérés se polymérisent pour former une substance visqueuse chargée négativement, qui est la forme active du sucralfate (73).

#### **3.1 Formation d'une barrière protectrice :**

La concentration du sucralfate est 6 fois plus grande dans le cratère ulcéreux que sur la muqueuse saine. Cette molécule présente donc un ulcérotropisme original responsable de la formation d'une barrière contre les agressions acido-peptiques et biliaires. La constitution de cette barrière résulte de liaisons électrostatiques stables entre l'anion sucrose-octosulfate et les protéines chargées positivement, qui constituent l'exsudat du cratère et les berges de l'ulcère (albumine, fibrine, globuline) (52) (73).

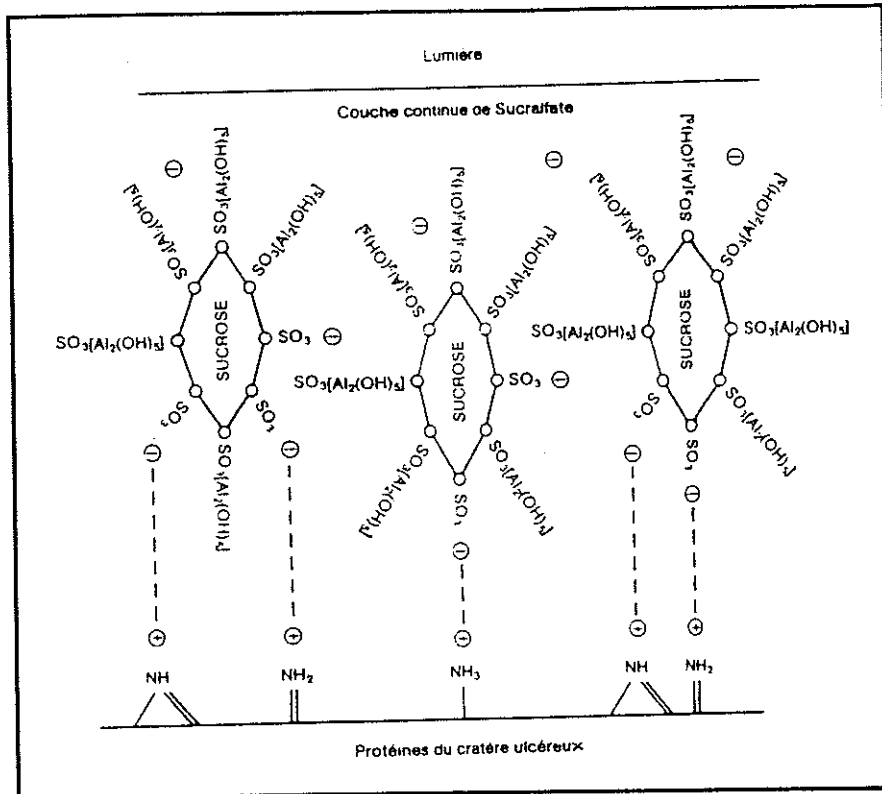
On constate donc une fixation élective sur la lésion ulcéreuse par un mécanisme électrostatique (Figure 35).

Cette liaison peut persister 3 à 6 heures après l'ingestion du sucralfate (95).



**FIGURE 35**

**Liaison du sucralfate à l'ulcère**



Ce complexe ainsi formé isole et protège l'ulcère du contenu gastrique.

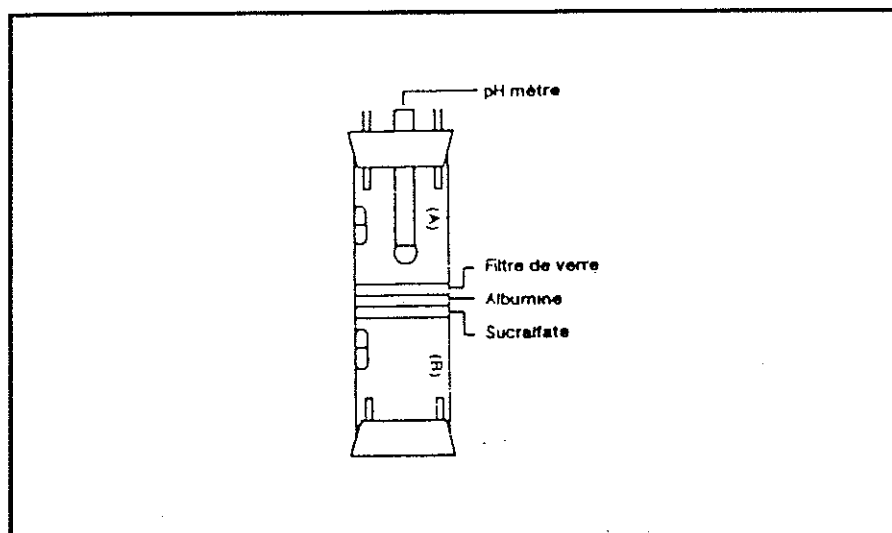
**3.2 Obstacle à la rétrodiffusion des ions H<sup>+</sup> :**

La barrière formée va s'opposer à la diffusion des ions H<sup>+</sup> dans la muqueuse du cratère ulcéreux.

Un modèle in vitro de diffusion cellulaire, a permis d'étudier l'action du sucralfate sur la diffusion des ions H<sup>+</sup> (Figure 36) (73).

**FIGURE 36**

**Principe du modèle de diffusion cellulaire**



Le compartiment A est rempli de soluté physiologique à pH 6 ;  
HCl 0,08N est alors introduit dans le compartiment B. Après agitation des deux  
compartiments, le pH est mesuré dans le compartiment A dépourvu de sucralfate.

**On constate :**

→ que l'introduction d'acide chlorhydrique provoque la transformation du  
sucralfate en une couche visqueuse et adhérente à l'albumine,

→ qu'il faut 60 mn pour abaisser le pH de 0,1 unité dans le compartiment  
A, contre 30 mn en l'absence de sucralfate.

Ce modèle expérimental a donc permis de montrer que le sucralfate  
augmente de 2 fois le temps d'abaissement du pH, en s'opposant à la diffusion des  
ions acides.

La barrière "sucralfatée" réduit l'action permanente de l'acidité gastrique sur l'ulcère, bien que n'ayant pas de réelles propriétés anti-acides.

### **3.3 Activité antipeptique :**

Le sucralfate inhibe l'activité peptique. Cette propriété est liée à deux facteurs (73) :

→ D'une part, le sucralfate forme une barrière à la diffusion de la pepsine en empêchant la liaison de celle-ci avec les substrats protéiques de la lésion ulcéreuse.

Ceci est démontré sur le modèle de diffusion cellulaire précédemment décrit.

Sachant que la pepsine hydrolyse l'albumine, l'activité peptique est mesurée par la libération de tyrosine à partir de l'albumine, après introduction d'une solution de pepsine dans le compartiment B.

L'activité peptique est alors inhibée par le sucralfate pendant plus de 3 heures.

→ D'autre part, le sucralfate adsorbe la pepsine de façon pH dépendante :

- ♦ à  $\text{pH} > 3$ , le sucralfate est en suspension. L'absorption peptique est alors très importante immédiatement après l'administration orale,

- ♦ à  $\text{pH} < 2$ , le produit forme une pâte qui absorbe également la pepsine, mais de façon moins marquée.

### **3.4 Adsorption des sels biliaires :**

Cette adsorption a été étudiée in vitro par Bruusgaard (20). Elle est pH dépendante et maximale pour des pH compris entre 2 et 3.

Elle permet de limiter la toxicité des sels biliaires envers la muqueuse gastrique.

### **3.5 Le sucralfate et la cytoprotection (105) :**

Le mécanisme d'action du sucralfate serait plus complexe que la formation d'un simple écran.

En effet, le sucralfate renforce également les défenses de la muqueuse gastrique et duodénale :

→ en augmentant la sécrétion de mucus par les cellules épithéliales, tant en quantité qu'en qualité,

→ en augmentant la sécrétion de bicarbonates.

In vitro et in vivo, le sucralfate inhibe les lésions induites par l'alcool, les sels biliaires et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (en particuliers l'aspirine) sur la muqueuse gastro-duodénale.

L'augmentation de la synthèse des prostaglandines endogènes gastriques, en présence de sucralfate, explique que ce renforcement de la barrière muqueuse soit dû au moins en partie, à un phénomène de cytoprotection adaptative.

#### **4 INDICATIONS THERAPEUTIQUES :**

Le sucralfate est indiqué dans le traitement des ulcères évolutifs, duodénaux ou gastriques, ainsi que dans la prévention des rechutes duodénales.

##### **4.1 Ulcère duodéal en poussée :**

A la dose de 4 g par jour répartis soit en quatre prises de 1 g, soit en deux prises de 2 g matin et soir, le sucralfate est efficace sur la cicatrisation de l'ulcère duodéal (40).

Les études cliniques ont montré une efficacité comparable entre le sucralfate (4g/jour) et la cimétidine (0,8 à 1,2 g/jour).

En effet, les taux de cicatrisation à 4 semaines (de 60 à 85 %) et à 8 semaines (de 83 à 91 %) sont semblables et aucune différence significative n'a pu être retrouvée entre les deux produits (115).

Le sucralfate (4g/j) a également une efficacité voisine à celle de la ranitidine (300 mg/j). Les taux de cicatrisation de l'ulcère duodéal sont semblables, à 3 et à 6 semaines de traitement.

#### **4.2 Ulcère gastrique en poussée :**

Le sucralfate à la dose de 4 g par jour est également efficace dans le traitement d'attaque de l'ulcère gastrique.

Les résultats obtenus à 4 et à 8 semaines de traitement sont semblables à ceux observés sous cimétidine à la dose de 0,8 à 1,2 g par jour (40).

Par contre, les taux de cicatrisation obtenus avec le sucralfate (4g/jour) sont légèrement inférieurs à ceux observés avec la ranitidine (300 mg/j) (115).

En cas d'ulcère gastrique sous AINS, le sucralfate paraît efficace même lorsque le traitement anti-inflammatoire est poursuivi (40).

#### **4.3 Prévention des récurrences et traitement d'entretien :**

##### **4.3.1 Délai d'apparition des rechutes et qualité de la cicatrisation :**

Le délai d'apparition des récurrences a été observé chez des patients ayant eu un ulcère gastrique ou duodénal cicatrisé sous sucralfate ou sous cimétidine.

Ces sujets étaient suivis pendant un an, en l'absence de tout traitement anti-ulcéreux (115). A un an, le taux de rechute est identique (70 %) après traitement par le sucralfate ou la cimétidine. Mais, la durée de rémission après traitement par la cimétidine est de 4,6 mois, significativement plus courte qu'après un traitement par le sucralfate : 7,3 mois ( $p < 0,01$ ).

La cicatrisation obtenue par le sucralfate semble donc être de meilleure qualité que celle obtenue par la cimétidine.

#### **4.3.2 Prévention des rechutes de l'ulcère duodéal :**

L'efficacité du sucralfate dans la prévention des récurrences de l'ulcère duodéal a été démontrée. L'incidence des rechutes est apparue significativement plus faible par rapport au placebo (115).

Le traitement d'entretien avec le sucralfate donne des résultats semblables à ceux observés avec les anti-H<sub>2</sub>. En effet, les taux de rechute à 6 et à 12 mois n'ont pas montré de différence significative entre les différents traitements (40).

### **5 TOLERANCE ET EFFETS INDESIRABLES (128) :**

Le sucralfate est un médicament particulièrement bien toléré sur le plan clinique et biologique (40). En effet, grâce à sa faible absorption intestinale et à son ulcérotropisme particulier, le sucralfate respecte les sécrétions et les fonctions physiologiques digestives.

L'effet indésirable le plus fréquent est la constipation (2 % des cas). D'autres sont beaucoup plus rares : sensation de sécheresse de la bouche (0,6 %), nausées (0,3 %).

Tous ces effets secondaires sont toujours bénins, transitoires et non influencés par la durée du traitement.

Il existe un risque théorique de déplétion phosphorée, par fixation d'aluminium sur les phosphates alimentaires lors de l'utilisation de sucralfate au long cours et à fortes doses.

#### **Interactions médicamenteuses :**

En cas d'administration simultanée, il existe une possibilité de retard et/ou de diminution de l'absorption de la phénytoïne, de la warfarine et de la digoxine.

En l'absence d'informations précises, il est toujours souhaitable de respecter un délai de 2 heures entre la prise de sucralfate et celle d'un autre médicament oral.

#### **Précautions d'emploi :**

→ *Insuffisance rénale chronique* : l'aluminium libéré dans l'estomac, bien que faiblement absorbé par le tube digestif, peut s'accumuler dans les tissus et conduire à une encéphalopathie en cas d'insuffisance rénale chronique. Il convient donc d'éviter une administration prolongée de sucralfate chez les sujets atteints de cette affection.

→ *Hypophosphatémie* : bien qu'aucune contre-indication n'ait été mise en évidence, il est prudent de ne pas administrer le sucralfate en cure prolongée chez les sujets présentant une hypophosphatémie.

### **6 FORMES ET PRESENTATIONS DES SPECIALITES :**

Le sucralfate est commercialisé sous les dénominations des spécialités pharmaceutiques suivantes :



<b>ULCAR® 1 g</b>	comprimé sécable granulé pour suspension buvable (sachets) suspension buvable (sachets)
<b>KEAL® 1 g</b>	comprimé sécable poudre orale (sachets)
<b>KEAL® 2 g</b>	suspension buvable (sachets)

## **7 MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE :**

Le comprimé doit être avalé avec un peu d'eau.

Le granulé et la poudre doivent être dilués dans un demi-verre d'eau

La suspension peut être aspirée directement du sachet ou diluée dans de l'eau.

### **7.1 Cicatrisation des ulcères gastriques et duodénaux évolutifs :**

**. 4 comprimés ou 4 sachets de 1 g par jour, pendant 4 à 6 semaines répartis en :**

→ 1 comprimé ou 1 sachet une demi-heure avant chacun des 3 principaux repas,

→ 1 comprimé ou un sachet au coucher.

Dans l'ulcère duodéal, il est possible d'adopter les schémas posologiques suivants :

**. 2 comprimés ou 2 sachets de 1 g matin et soir pendant 4 à 6 semaines, soit :**

→ 2 comprimés ou 2 sachets au lever, une demi-heure avant le petit déjeuner,

→ 2 comprimés ou 2 sachets au coucher, environ 2 heures après le dîner.

**. 1 sachet de 2 g matin et soir pendant 4 à 6 semaines, soit :**

→ 1 sachet le matin au réveil, une demi-heure avant le petit déjeuner,

→ 1 sachet le soir, environ 2 heures après le dîner.

En fait, le dosage KEAL 2 g n'est pas adapté au traitement de l'ulcère gastrique.

### **7.2 Prévention des rechutes de l'ulcère duodéal :**

Deux modalités de traitement sont possibles :

**. 1 comprimé ou 1 sachet de 1 g deux fois par jour, soit :**

→ 1 comprimé ou 1 sachet le matin au réveil une demi-heure avant le petit déjeuner,

→ 1 comprimé ou 1 sachet au coucher, environ 2 heures après le dîner.

**. 1 sachet de 2 g le soir :soit une demi-heure avant le repas du soir, soit au coucher environ deux heures après le repas du soir.**

## CONCLUSION

Le sucralfate, grâce à un mécanisme d'action très original, a prouvé son efficacité dans la cicatrisation des ulcères gastriques et duodénaux, ainsi que dans le traitement préventif des rechutes de l'ulcère duodéal.

Cliniquement, le sucralfate semble avoir une efficacité égale à celle de la cimétidine et de la ranitidine sur la cicatrisation de l'ulcère duodéal ; sur la cicatrisation de l'ulcère gastrique, son efficacité est égale à celle de la cimétidine mais légèrement inférieure à celle de la ranitidine.

Les effets indésirables sont minimes (constipation) mais la présence d'aluminium, bien que faiblement absorbé, doit faire éviter l'administration prolongée en cas d'insuffisance rénale chronique.

**CHAPITRE TROISIEME**

**LES PROSTAGLANDINES**

## INTRODUCTION

Le misoprostol ou **CYTOTEC\***, fut la première prostaglandine orale mise à la disposition du corps médical français en 1987, par les *Laboratoires SEARLE*.

Cette molécule est un analogue synthétique de la PGE<sub>1</sub>, qui associe des propriétés antisécrétoires à une action cytoprotectrice sur la muqueuse gastro-duodénale.

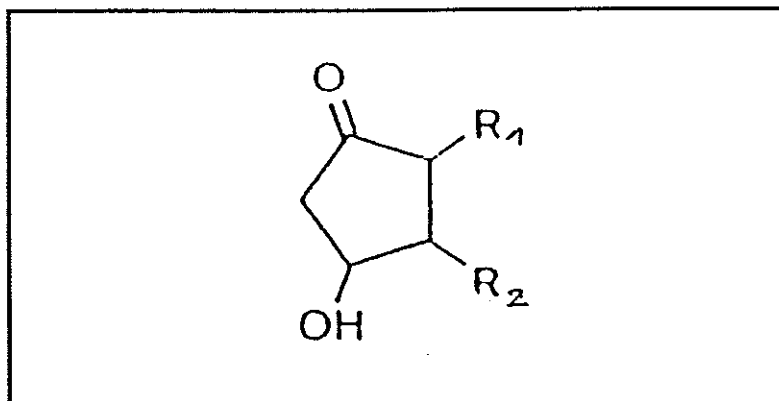
Depuis sa commercialisation, l'efficacité clinique de **CYTOTEC\*** dans le traitement de l'ulcère gastro-duodéal a été confirmée par de nombreuses observations.

En 1988, le misoprostol a obtenu une extension d'indication dans le traitement des lésions gastro-duodénales induites par les AINS ; puis en 1989, dans la prévention des lésions gastriques induites par les AINS.

Par ailleurs, l'enprostil ou **GARDRINE\***, prostaglandine E<sub>2</sub> de synthèse, fut mise sur le marché en 1988. Toutefois, cette spécialité n'est plus commercialisée depuis novembre 1991 ; c'est pourquoi elle ne fera pas l'objet de notre étude.



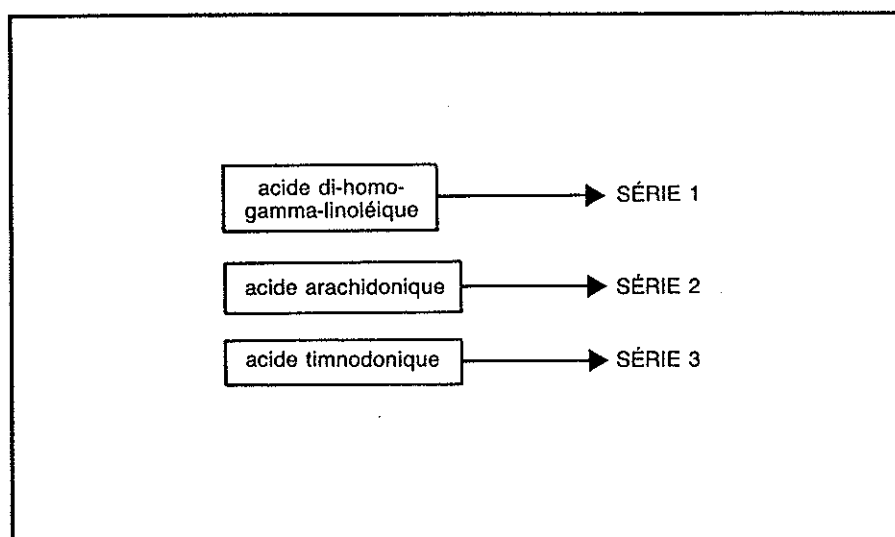
Les groupes sont définis par le type de substitution intervenant au niveau du noyau cyclopentane ; ainsi les PGE sont caractérisées par la présence d'un radical oxygéné en C9 et d'un radical hydroxyle en C<sub>11</sub> :



Les différentes séries sont définies par le nombre de doubles liaisons portées par les chaînes latérales. On peut ainsi avoir 1, 2 ou 3 doubles liaisons. Ce nombre de doubles liaisons va dépendre du précurseur de la prostaglandine (Figure 38).

**FIGURE 38**

**Précurseurs des prostaglandines**

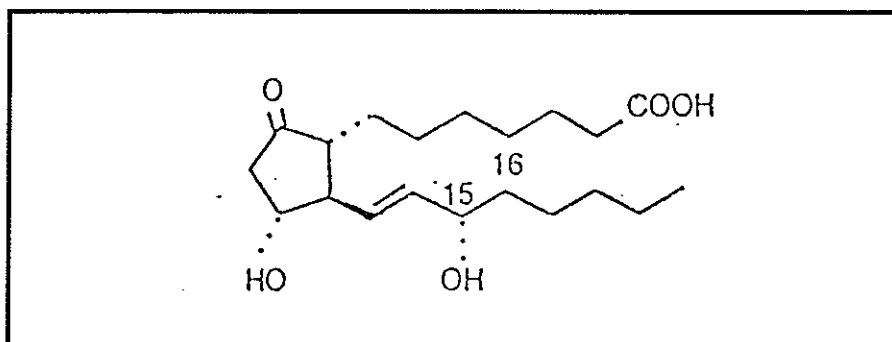


Les prostaglandines naturelles sont très instables et par conséquent inutilisables en thérapeutique par voie orale. C'est pourquoi des prostaglandines de synthèse telles que le misoprostol ont été mises au point, afin d'être utilisées en gastro-entérologie.

### 1.2 Synthèse du misoprostol :

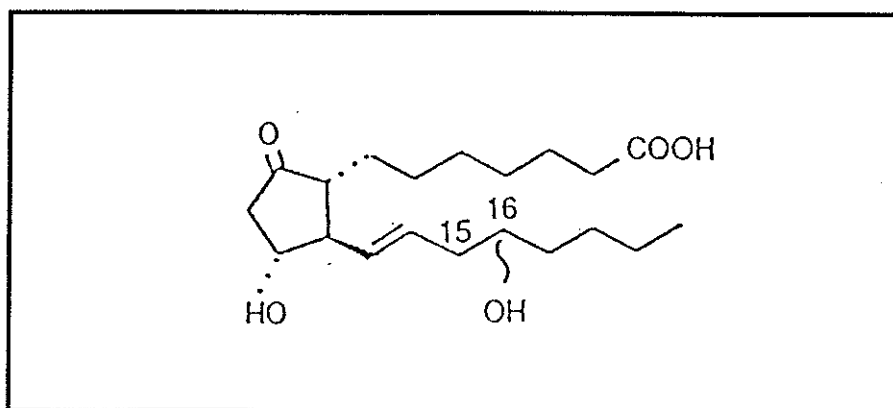
La prostaglandine E<sub>1</sub> existe à l'état naturel, mais elle est inactive par voie orale, de durée d'action très brève, et elle entraîne des effets secondaires à type de diarrhée (101).

Cette molécule possède une seule double liaison en C<sub>13-14</sub> et est hydroxylée en 15.



*PGE<sub>1</sub>*

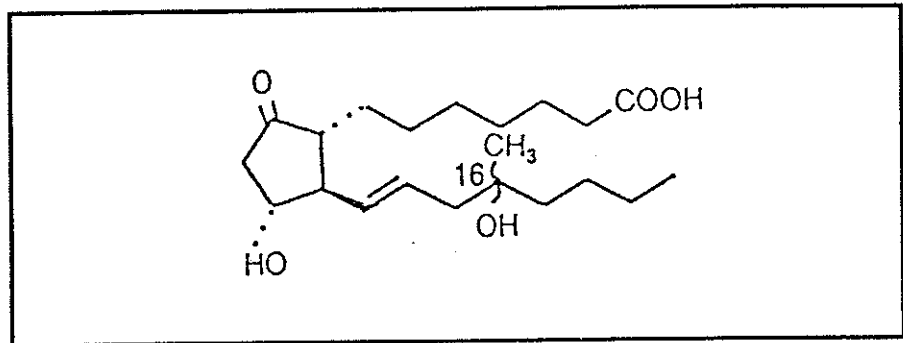
Le passage du groupement hydroxyle de la position 15 à la position 16, permet d'obtenir un produit ayant moins d'effets secondaires et partiellement actif par voie orale.



*Passage du groupe OH de la position 15 à la position 16*

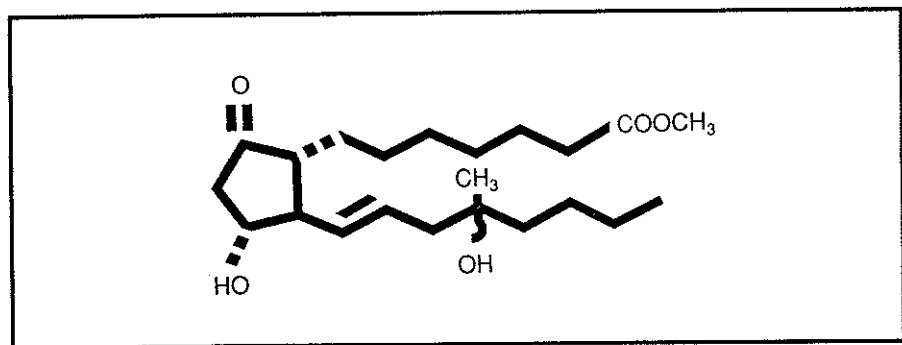


L'adjonction d'un radical méthyle en position 16 renforce l'activité per os, mais surtout augmente la durée d'action, en s'opposant au processus d'oxydation du groupe hydroxyle.



*Introduction du radical méthyle à la position 16*

Le misoprostol est un analogue méthylé de la prostaglandine E<sub>1</sub>, rendu stable et actif par voie orale (87).



*Structure moléculaire du misoprostol*

## **2 PHARMACOCINETIQUE :**

Peu de données ont été publiées au sujet de la pharmacocinétique du misoprostol.

### **2.1 Absorption :**

Le misoprostol est rapidement absorbé après administration par voie orale.

La concentration plasmatique maximale est atteinte après environ une demi-heure (108).

### **2.2 Métabolisme :**

Le misoprostol se transforme en métabolite désestérifié, le SC 30695, et en plusieurs autres composés non identifiés.

### **2.3 Élimination :**

La demi-vie d'élimination se situe entre 1,5 et 1,7 heures, environ 80 % de la dose étant éliminés en 24 heures.

L'excrétion se fait essentiellement par voie urinaire (64 - 73 %), le reste étant éliminé dans les fèces (15 %).

### **3 PHARMACOLOGIE :**

L'action du misoprostol est double :

→ action antisécrétoire par limitation de la sécrétion acide intraluminale,

→ action cytoprotectrice par stimulation des moyens de défense naturels de la muqueuse gastro-duodénale.

#### **3.1 Action antisécrétoire :**

##### **3.1.1 Site et mécanisme d'action :**

L'inhibition de la sécrétion acide par les prostaglandines semble impliquer une action directe sur les cellules pariétales.

En effet, les analogues des prostaglandines stimulent les récepteurs des prostaglandines (récepteurs inhibiteurs) et entraînent une inhibition de l'activation de l'adénylate cyclase histaminodépendante.

Il s'en suit une chute du taux d'AMP cyclique intracellulaire, qui est indispensable au fonctionnement de la pompe à protons, et par conséquent une diminution de la sécrétion acide (87).

##### **3.1.2 Inhibition de la sécrétion acide gastrique :**

Le misoprostol inhibe la sécrétion acide aussi bien basale, nocturne, qu'après stimulation par la pentagastrine, le repas ou le café...

### ***3.1.2.1 Action sur le débit acide basal :***

Une étude réalisée chez 8 volontaires sains (131), recevant du misoprostol ou un placebo, selon une randomisation croisée, en double aveugle, montre que le débit acide basal est diminué de 91%, 93% et 95%, respectivement après une prise orale de 200, 400, et 800 µg de misoprostol.

### ***3.1.2.2 Action sur la sécrétion acide nocturne :***

Dans une étude randomisée croisée, en double aveugle (1), 16 volontaires ont reçu un placebo ou des doses uniques de misoprostol (50, 100 ou 200 µg), 5 heures après le dîner.

Le débit acide nocturne est réduit significativement avec 200 µg de misoprostol par rapport au placebo ( $p < 0,05$ ) pendant les deux premières heures suivant la prise médicamenteuse. L'effet antisécrétoire du misoprostol se prolonge pendant au moins 3 heures, mais ne semble pas aller au-delà de 5 heures.

### ***3.1.2.3 Action sur la sécrétion acide stimulée par la pentagastrine***

Des doses uniques de 200, 400 et 800 µg de misoprostol inhibent, par rapport au placebo, respectivement de 27 %, 33% et 53 % ( $p < 0,01$ ) le débit acide moyen des deux premières heures suivant une stimulation par la pentagastrine (132).

L'inhibition maximale, observée dans les 30 premières minutes, est de l'ordre de 45 %, 60 % et 65 % pour les 3 doses de misoprostol.

#### ***3.1.2.4 Action sur la sécrétion acide stimulée par un repas-test :***

L'administration orale de 200 µg de misoprostol une demi-heure avant le repas à 16 volontaires sains, au cours d'une étude en double aveugle, par rapport au placebo, réduit l'acidité de façon significative (pH  $4,38 \pm 0,71$  par rapport à  $3,42 \pm 0,74$  ;  $p < 0,01$ ) 90 minutes après le repas standard, soit 2 heures après la prise de misoprostol.

#### ***3.1.2.5 Action sur la sécrétion acide stimulée par le café :***

Une étude réalisée chez des volontaires sains, en double aveugle, selon une randomisation croisée, comparant l'effet antisécrétoire d'une dose unique de 200 µg de misoprostol, 200 mg de cimétidine et d'un placebo, montre que le misoprostol et la cimétidine abaissent de façon significative le pic de sécrétion acide ( $p < 0,02$ ).

#### ***3.1.3 Absence de modification de la gastrinémie :***

Contrairement à ce qui est observé au cours des traitements par les anti- $H_2$ , l'action anti-sécrétoire du misoprostol ne s'accompagne pas d'une élévation du taux de gastrinémie (87).

N'entraînant pas d'hypergastrinémie, le misoprostol évite le rebond de sécrétion acide à l'origine des récurrences ulcéreuses précoces à l'arrêt du traitement.

### **3.2 Action cytoprotectrice :**

#### **3.2.1 Cytoprotection directe (16) :**

La cytoprotection directe est la propriété que possèdent les prostaglandines exogènes de protéger la muqueuse gastro-duodénale contre des agents nocifs. Cet effet protecteur des PGE est indépendant de leur effet antisécrétoire : la dose protectrice est très inférieure à la dose minimale antisécrétoire.

Au niveau de l'estomac, les AINS provoquent des ulcérations, dont les PGE préviennent l'apparition. En effet, les AINS inhibent la cyclo-oxygénase, enzyme de la synthèse des prostaglandines, et par suite entraînent un déficit en PGE. L'effet cytoprotecteur est donc lié à la correction de ce déficit par l'apport de PGE exogène.

#### **3.2.2 Mode d'action :**

Les prostaglandines agissent en renforçant la barrière muqueuse, ce qui permet de diminuer la rétrodiffusion des ions  $H^+$ .

Le misoprostol vient donc stimuler les facteurs de défense de la muqueuse gastro-duodénale, représentés par l'épaisseur de la couche de mucus, la sécrétion intraluminale de bicarbonates et le flux sanguin muqueux.

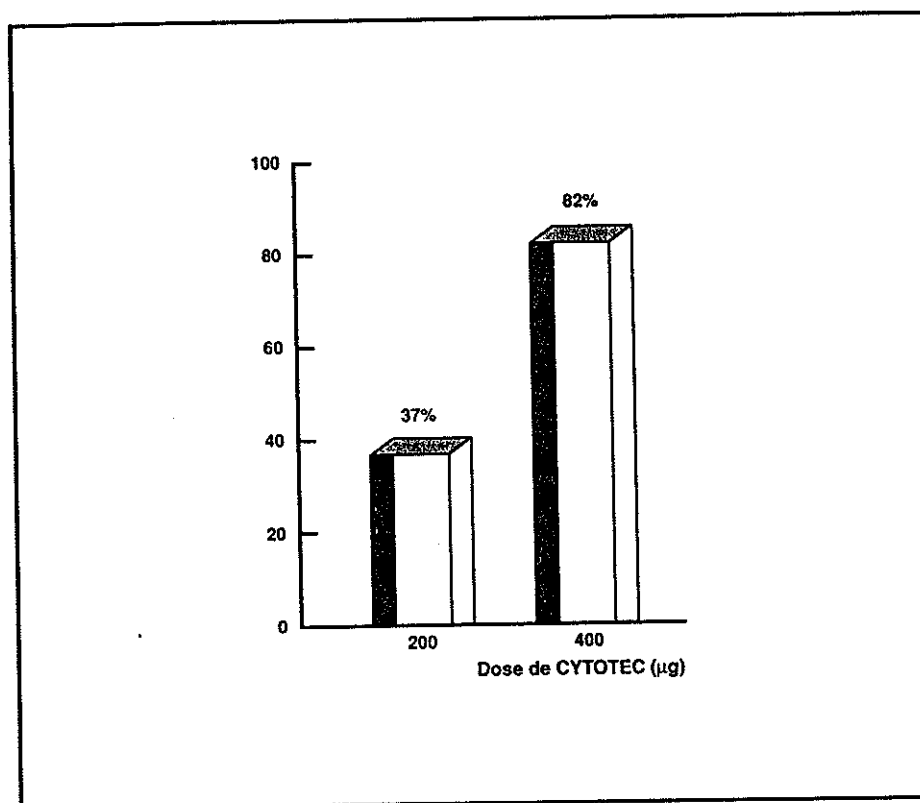
##### **3.2.2.1 La sécrétion de mucus :**

Les PGE agissent en stimulant la biosynthèse de glycoprotéines du mucus dont l'épaisseur augmente. Ainsi, un important gradient de pH est maintenu dans la couche de mucus (16).

L'augmentation de la sécrétion de mucus a pu être appréciée par la mesure du taux d'acide N-acétyl neuranique (NANA) entrant dans la composition des glycoprotéines du mucus (Figure 39) (131).

**FIGURE 39**

**Augmentation de la sécrétion de mucus  
(% du taux NANA de base)**



A l'état basal, des doses de 200, 400 et 800 µg de misoprostol entraînent une augmentation de la sécrétion de mucus respectivement de 37%, 82% et 95%.

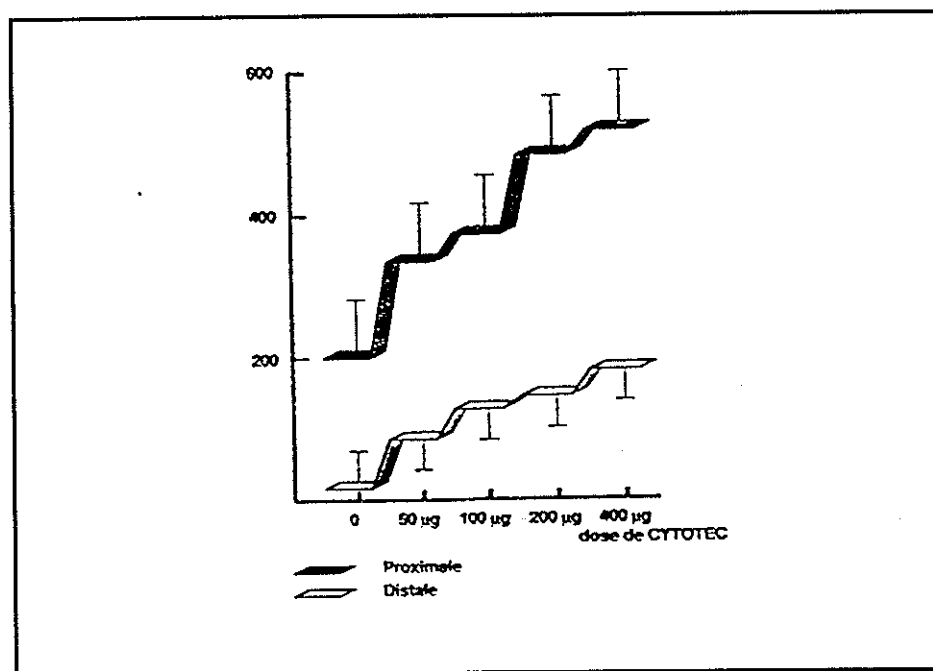
### 3.2.2.2 La sécrétion de bicarbonates :

La sécrétion de bicarbonates, destinée à tamponner l'acide gastrique, est fortement stimulée par les PGE et se mélange au mucus, créant un complexe mucus-bicarbonates au contact de la muqueuse et adhérent à celle-ci (16).

Chez 5 volontaires dont les portions de duodénum proximal et distal sont isolées par des ballons occlusifs, on administre des doses croissantes de misoprostol (50 à 400 µg) en continu pendant 30 minutes dans le segment duodéal étudié : une élévation significative de la sécrétion des bicarbonates dose dépendante, plus importante dans le segment proximal, est constatée (63).

**FIGURE 40**

**Sécrétion de bicarbonates dans les segments proximal et distal du duodénum**



d'après ISENBERG et al.



### **3.2.2.3 *Le flux sanguin muqueux :***

De nombreux travaux soulignent l'importance du flux sanguin muqueux qui est maintenu, malgré des lésions muqueuses, par l'administration de PGE.

Leur action pourrait s'exercer d'abord au niveau des capillaires de la muqueuse gastrique en maintenant une oxygénation adéquate, un apport énergétique correct et en aidant au tamponnement des ions H<sup>+</sup> ayant rétrodiffusé (16).

Le misoprostol entraînerait une élévation significative du volume sanguin muqueux gastrique (87).

## **4 INDICATIONS THERAPEUTIQUES :**

L'efficacité du misoprostol sur l'ulcère gastro-duodéal a été étudiée dans un grand nombre d'observations effectuées selon des protocoles randomisés, contrôlés, en double aveugle et avec endoscopie avant et après traitement.

### **4.1 Ulcère duodéal en poussée :**

Plus de 2 500 patients ont été inclus dans de nombreuses études multicentriques dans le but d'évaluer l'efficacité du misoprostol dans le traitement de l'ulcère duodéal en poussée.

#### **4.1.1 Misoprostol versus placebo :**

Le misoprostol (200 µg x 4/j) se montre plus efficace que le placebo dans le traitement de l'ulcère duodéal en poussée.

En effet, après 4 semaines de traitement, les pourcentages de cicatrisation sont respectivement de 59,6 % contre 29,2 % (18).

#### **4.1.2 Misoprostol versus cimétidine :**

Les résultats portant sur l'efficacité du misoprostol (200 µg x4/j) montrent des taux de cicatrisation de l'ulcère duodéal comparables à ceux obtenus par la cimétidine (200 mg x 4/j) (106).

En effet, après 3 semaines de traitement, le misoprostol cicatrise 51 % des ulcères contre 40 % avec la cimétidine. Ces pourcentages de cicatrisation s'élèvent respectivement à 77 % et 73 % après 6 semaines de traitement.

Par ailleurs, le soulagement de la douleur par le misoprostol est moins rapide qu'avec les anti-H<sub>2</sub> (87).

En effet, à la dose de 1 200 mg par jour, la cimétidine se montre plus efficace sur la douleur que le misoprostol à la posologie de 800 µg par jour, après 2 et 4 semaines de traitement.

#### **4.2 Ulcère gastrique en poussée :**

Le misoprostol a fait l'objet d'une étude multicentrique regroupant 582 patients, afin d'apprécier son efficacité dans le traitement de l'ulcère gastrique en poussée (98).

Cette étude internationale a montré une efficacité comparable entre le misoprostol (200 µg x 4/j) et la cimétidine (300 mg x 4/j).

En effet, les pourcentages de cicatrisation à 4 semaines de traitement sont respectivement de 53,9 % et de 60,6 %. Ils ne présentent donc pas de différence significative.

En revanche, les taux de cicatrisation à 4 et 8 semaines ont été significativement inférieurs à ceux obtenus avec la ranitidine (300 mg/j) (40).

#### **4.3 Ulcère résistant aux anti-H<sub>2</sub> :**

L'efficacité du misoprostol à la dose de 300 µg x 4/jour, dans le traitement des ulcères résistants aux anti-H<sub>2</sub>, a été évaluée dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle (54).

225 patients entièrement traités par anti-H<sub>2</sub> pendant 4 semaines à 6 mois, chez qui persistaient 1 à 2 ulcères duodénaux de taille comprise entre 0,7 et 2 cm, ont été inclus dans cette étude.

→ Après 4 semaines de traitement, le taux de cicatrisation du groupe traité par le misoprostol est de 37 % contre 22 % avec le placebo.

→ Dans le sous-groupe des patients ayant été traités pendant plus de 10 semaines par les anti-H<sub>2</sub>, le taux de cicatrisation est de 42 % pour le misoprostol contre 17 % pour le placebo.

→ Dans le sous-groupe des sujets présentant un ou plusieurs ulcères de grande taille (au moins 1 cm de diamètre) après au moins 8 semaines de traitement par les anti-H<sub>2</sub>, le taux de cicatrisation est de 70 % pour le misoprostol contre 25 % pour le placebo.

#### **4.4 Prévention et traitement des lésions digestives induites par les AINS et l'aspirine :**

Aujourd'hui, les AINS représentent la thérapeutique majeure dans le traitement des affections rhumatismales. Mais, leur efficacité s'accompagne d'effets secondaires digestifs pouvant en limiter leur utilisation.

Les effets indésirables des AINS sont étroitement liés à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines qui ont en charge la protection de la muqueuse gastro-duodénale (93).

C'est pourquoi, le misoprostol constitue une réponse logique face à la toxicité gastro-duodénale des AINS.

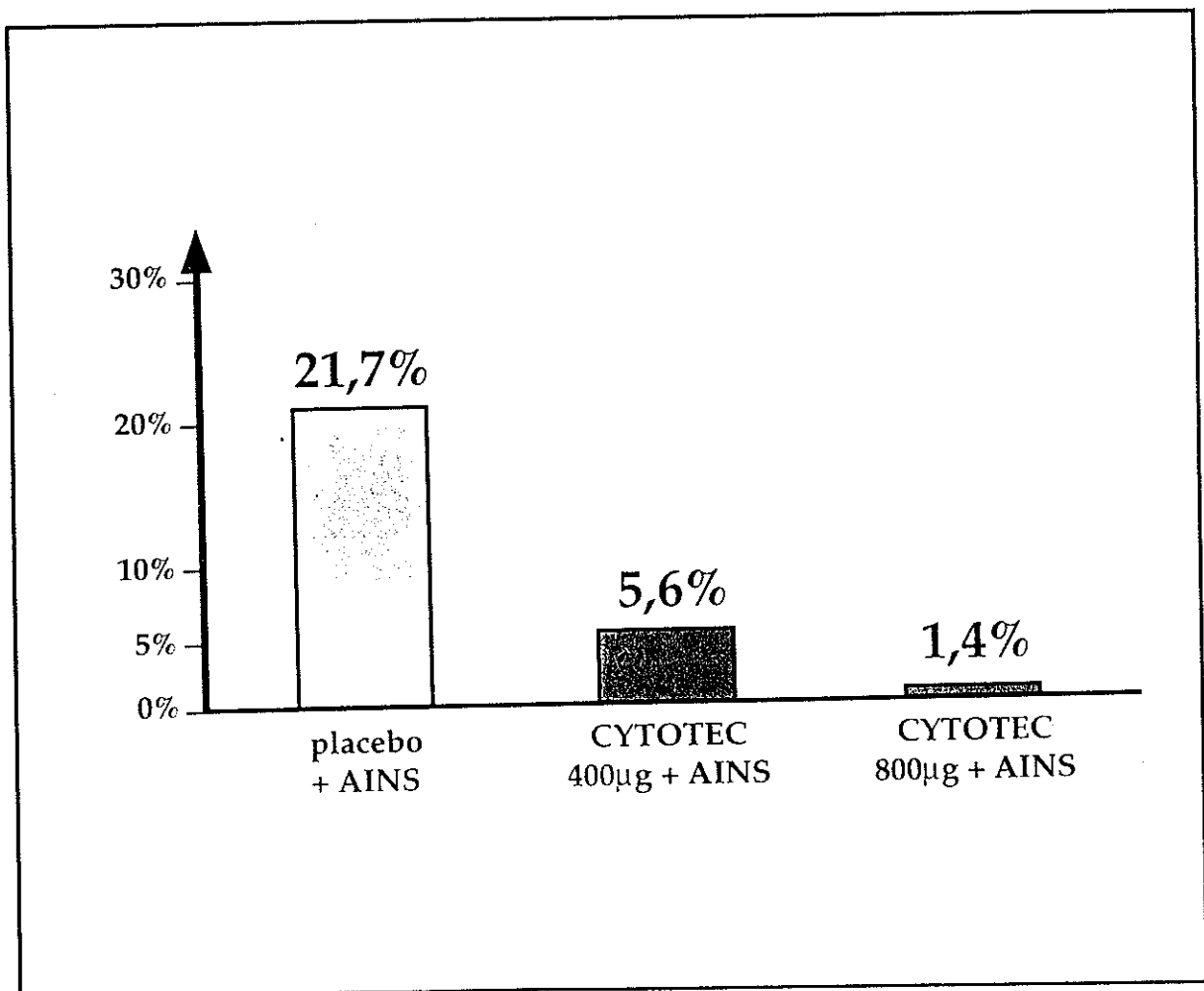
**4.4.1 Prévention des lésions gastroduodénales induites par l'aspirine ou les AINS :**

**4.4.1.1 Misoprostol versus placebo :**

Dans une étude en double aveugle, chez 420 sujets arthrosiques prenant des AINS au long cours et présentant des douleurs abdominales, *Graham et coll.* (57) ont comparé, sur une durée de 3 mois, l'efficacité du misoprostol (400 et 800 µg/j) versus placebo (Figure 41).

**FIGURE 41**

**Taux d'apparition d'ulcérations gastriques après 3 mois de coprescription**



Une différence significative existe en faveur du CYTOTEC\*.

L'association du misoprostol à la prescription d'AINS semble donc prévenir efficacement la survenue d'ulcères gastriques liés à ce type de traitement.

#### ***4.4.1.2 Misoprostol versus sucralfate :***

Une étude menée par *Lanza* (71) chez 30 volontaires sains, randomisés en 3 groupes recevant 2,6 g/j d'aspirine, et soit du misoprostol 800 µg/j, soit du sucralfate 4g/j, soit un placebo pendant 7 jours, montre la supériorité du misoprostol dans la prévention des lésions gastriques induites par l'aspirine.

Le taux de succès thérapeutique au 7<sup>ème</sup> jour (muqueuse gastrique normale) est de 100 % pour le misoprostol, contre 20 % pour le sucralfate et 0 % pour le placebo.

#### ***4.4.1.3 Misoprostol versus cimétidine :***

Dans une autre étude (70), 90 volontaires sains ont reçu en double aveugle pendant 7 jours un AINS (tolmétine 1,6/j), et soit du misoprostol (800 µg/j), soit de la cimétidine (1,2 g/j), soit un placebo.

Le taux de succès thérapeutique fut de 72 % pour le misoprostol contre 14 % pour la cimétidine et 7 % pour le placebo.

Cette étude confirme donc l'efficacité du misoprostol en prévention.

**4.4.2 Cicatrisation des lésions gastriques malgré la poursuite du traitement par l'aspirine aux doses initiales :**

Cette étude (104) porte sur 270 sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde, traités par aspirine et présentant des lésions gastriques à l'endoscopie.

Malgré la poursuite du traitement anti-inflammatoire par l'aspirine, 78 % des patients sous misoprostol ont cicatrisé leurs lésions à 8 semaines contre seulement 29 % sous placebo.

En ce qui concerne les ulcères gastriques, on constate à 8 semaines de traitement sous misoprostol, un taux de guérison de 70 % contre 39 % sous placebo.

Le misoprostol associé à la prescription d'anti-inflammatoires, trouve donc toute sa justification dans deux cas :

→ **En prévention** : à la posologie de 400µg/jour, il assure une protection efficace de la muqueuse gastrique lorsqu'un traitement anti-inflammatoire de durée prolongée est jugé indispensable ;

→ **En traitement** : à la posologie de 800 µg/jour, il permet la cicatrisation des lésions induites par les AINS dont l'aspirine, en autorisant leur poursuite.

## **5 TOLERANCE ET EFFETS INDESIRABLES (128) :**

La tolérance du misoprostol est bonne, en dehors de la diarrhée qui est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (9,4 % en moyenne). Cette diarrhée semble être dose indépendante, mais elle est habituellement modérée, apparaissant dans les premiers jours du traitement, et transitoire puisque cédant malgré la poursuite de ce même traitement.

L'effet indésirable majeur est le risque abortif chez la femme, puisque les prostaglandines sont connues pour leur activité sur le muscle utérin. L'emploi du misoprostol est donc contre-indiqué chez la femme enceinte ou en âge de procréer, en l'absence d'une contraception efficace.

Le passage du misoprostol dans le lait maternel n'a pas été étudié.

Les autres effets secondaires signalés sont plus rares : nausées, céphalées, vertiges, gêne abdominale.

Aucune interaction médicamenteuse n'est connue avec le misoprostol. En effet, ce dernier n'a aucune action sur le cytochrome P450, donc il n'interfère pas sur le métabolisme hépatique des médicaments.



## CONCLUSION

Les analogues synthétiques des prostaglandines sont utilisés dans le traitement de l'ulcère gastro-duodéal en poussée.

La posologie préconisée pour le misoprostol est de un comprimé à 200 microgrammes 4 fois par jour (après les 3 principaux repas et au coucher) pendant 4 à 8 semaines, ce qui permet une cicatrisation d'environ 70 % des ulcères duodénaux.

En prévention, cette posologie est réduite à un demi comprimé à 200 µg 4 fois par jour.

Cependant, le misoprostol ne s'est pas montré supérieur aux antihistaminiques H<sub>2</sub>, tant sur la cicatrisation que sur la douleur ulcéreuse.

D'autre part, la diarrhée survenant généralement en début de traitement peut parfois limiter l'emploi de cette molécule chez certains sujets.

Mais, c'est surtout son potentiel abortif qui représente un sérieux inconvénient pour son utilisation en tant que traitement des ulcères non compliqués chez la femme en période d'activité génitale.

Néanmoins, le misoprostol a fait preuve de son efficacité pour diminuer l'incidence des ulcères chez les patients traités par les AINS. Cet effet protecteur lui confère un rôle potentiel important dans la prise en charge de ces patients.

## **CONCLUSION**

### **CHOIX DU TRAITEMENT**

Le choix thérapeutique dans l'ulcère gastro-duodéal va être fonction de plusieurs critères : efficacité, effets secondaires, facilité de prise. Il faudra opter pour le médicament le mieux adapté (97).

Dans l'ulcère duodéal, le but du traitement est d'obtenir la cicatrisation dans le délai le plus court. On utilise essentiellement les antisécrétoires, et dans cette optique, les médicaments de choix sont les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole 20 mg/j, lansoprazole 30 mg/j). Une alternative possible est la prescription d'un anti-H<sub>2</sub> en privilégiant les plus antisécrétoires (ranitidine 300 mg le soir, famotidine 40 mg le soir, nizatidine 300 mg le soir) (40). La cimétidine est moins puissante et possède de nombreux effets secondaires (95).

Parmi les mucoprotecteurs, le sucralfate possède une efficacité équivalente à la cimétidine.

Quant aux prostaglandines (misoprostol), elles sont plutôt moins efficaces que les autres antisécrétoires dans le traitement d'attaque de l'ulcère duodéal.

En pratique, les anti-acides ne sont administrés que comme thérapeutique antalgique adjuvante.

Dans le cas des ulcères duodénaux résistants aux anti-H<sub>2</sub>, la meilleure solution thérapeutique est sans doute d'utiliser les I.P.P.

Il existe un large choix de médicaments pour mener un traitement d'attaque contre l'ulcère gastrique. En effet, on obtient des résultats voisins avec les antisécrétoires (anti-H<sub>2</sub>), les mucoprotecteurs (sucralfate) et les prostaglandines. Il convient cependant de noter que les meilleurs résultats sont obtenus avec l'oméprazole.

En ce qui concerne les ulcères sous AINS, les médicaments habituellement efficaces sur l'ulcère gastrique peuvent être utilisés.

Dans le traitement d'entretien de l'ulcère duodénal, on utilise généralement les anti-H<sub>2</sub> ou le sucralfate. La dose administrée, quel que soit le type de médicament, est réduite de moitié par rapport au traitement d'attaque en prise vespérale (40).

Par ailleurs, la facilité d'utilisation est une notion importante pour le malade (97). Pour les anti-H<sub>2</sub> et les inhibiteurs de la pompe à protons, une prise quotidienne suffit ; pour le sucralfate, deux prises par jour sont nécessaires ; pour le misoprostol ou l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium, il faut quatre prises par jour (97). Il est donc logique d'utiliser préférentiellement les spécialités permettant une prise unique quotidienne et favorisant ainsi une meilleure observance du traitement.

**TROISIEME PARTIE**

**CONDUITE A TENIR DANS LE**

**TRAITEMENT DE LA MALADIE**

## **I - CONDUITE A TENIR DEVANT UN ULCERE GASTRIQUE**

**(80) (118) (121)**

Avant traitement, tout ulcère gastrique doit être vu en endoscopie et biopsié, pour s'assurer de la bénignité de la lésion et pour écarter ainsi l'hypothèse d'un cancer.

Le traitement médical d'attaque peut alors être entrepris avec un médicament anti-ulcéreux (antisécrétoire ou mucoprotecteur).

Au terme de cette première cure thérapeutique de 6 à 8 semaines, un contrôle endoscopique est indispensable avec biopsies là où siègeait l'ulcère et alentours, pour dépister une éventuelle gastrite atrophique ou une dysplasie.

On peut alors se trouver devant deux éventualités : l'ulcère est cicatrisé, ou il continue à évoluer.

*Lorsque l'ulcère est cicatrisé*, se pose le problème de prolonger ou non le traitement afin d'éviter d'éventuelles récurrences.

En l'absence de tout traitement, le taux de récurrences à 1 an est élevé (50 % à 70 %).

Il est logique de proposer un traitement d'entretien aux patients présentant un haut risque de récurrences (antécédent familial d'ulcère gastrique, tabagisme...) ou un risque chirurgical.

Par ailleurs, une surveillance endoscopique est indiquée 6 et 12 mois après la cicatrisation de l'ulcère gastrique. Même en l'absence de signe clinique, elle doit être renouvelée tous les ans s'il existe à la biopsie des signes de dysplasie bénigne et tous les 6 mois en cas de dysplasie sévère.

*Lorsque l'ulcère continue d'évoluer* après la phase initiale de traitement, 2 cas peuvent se présenter :

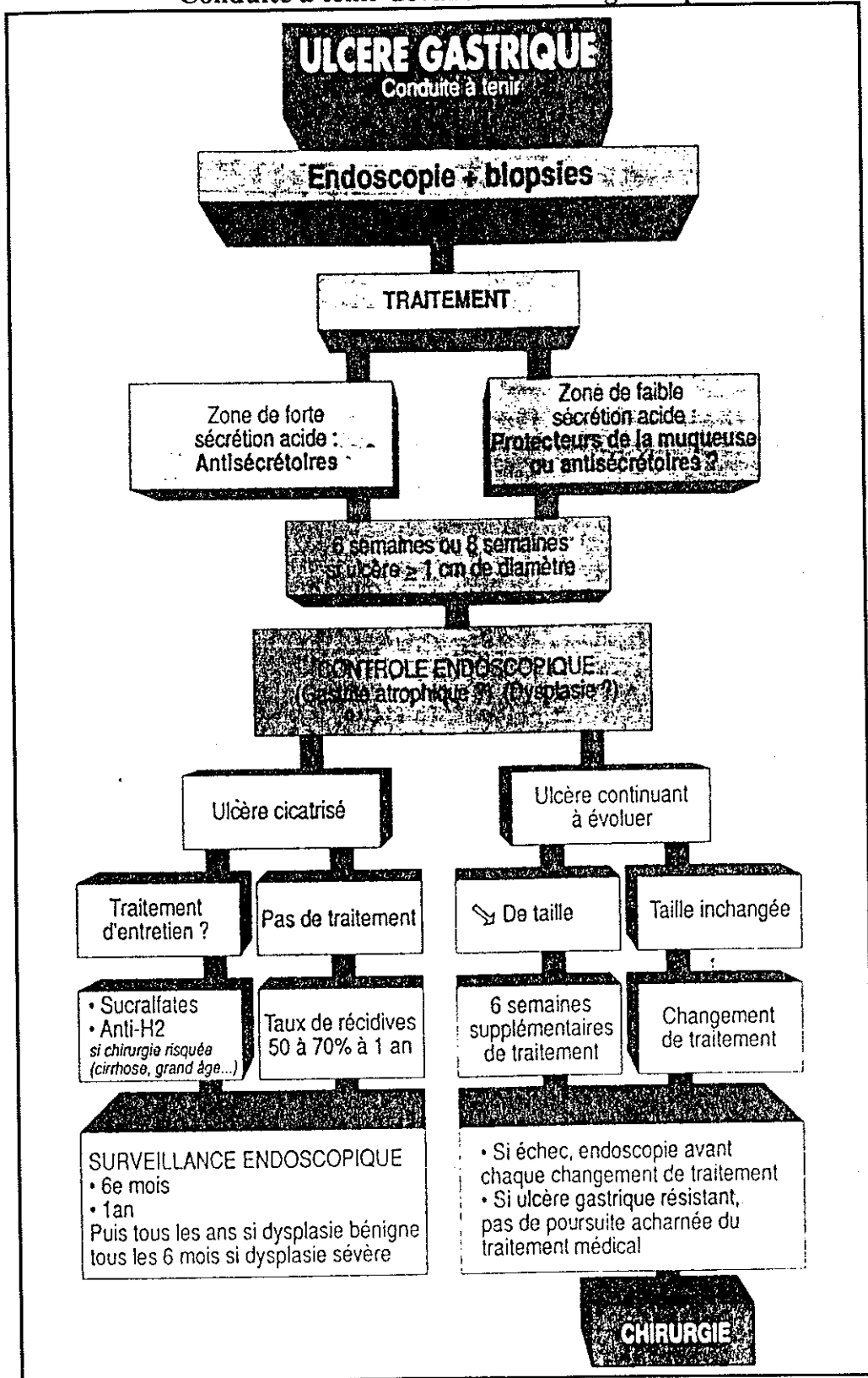
→ Soit l'ulcère a diminué de taille : le même traitement est alors poursuivi pendant encore 6 semaines ;

→ Soit l'ulcère est inchangé : on peut utiliser un autre anti-ulcéreux, mais avec fibroscopie et biopsie à chaque constatation d'un nouvel échec.

En définitive, si l'ulcère gastrique résiste au traitement médical, la chirurgie sera alors envisagée (Figure 42).

**FIGURE 42**

**Conduite à tenir devant un ulcère gastrique**



## **II - CONDUITE A TENIR DEVANT UN ULCERE DUODENAL (118) (121) :**

L'ulcère duodénal ne comporte pas le même risque de cancer que l'ulcère gastrique. Les biopsies n'ont donc dans cette localisation de la maladie ulcéreuse aucun intérêt.

Après une fibroscopie permettant l'affirmation du diagnostic, un traitement d'attaque, généralement par les antisécrétoires, est instauré pendant une durée de 4 à 6 semaines.

En principe, tout au long de l'évolution, la surveillance est clinique. Un contrôle endoscopie de la cicatrisation n'est pas nécessaire si le sujet est redevenu asymptomatique. La fibroscopie ne se justifie que si le malade continue à souffrir, s'il est sous AINS ou anticoagulants, ou si la poussée ulcéreuse s'est révélée par une complication.

Comme pour l'ulcère gastrique, deux éventualités peuvent se rencontrer : soit l'ulcère est cicatrisé, soit il est toujours évolutif.

*Si l'ulcère duodénal a guéri*, se pose alors le problème du traitement d'entretien. Celui-ci paraît justifié chez les sujets à haut risque de récurrence, du fait de l'ancienneté de la maladie, d'une attitude tabagique ou du délai de cicatrisation.

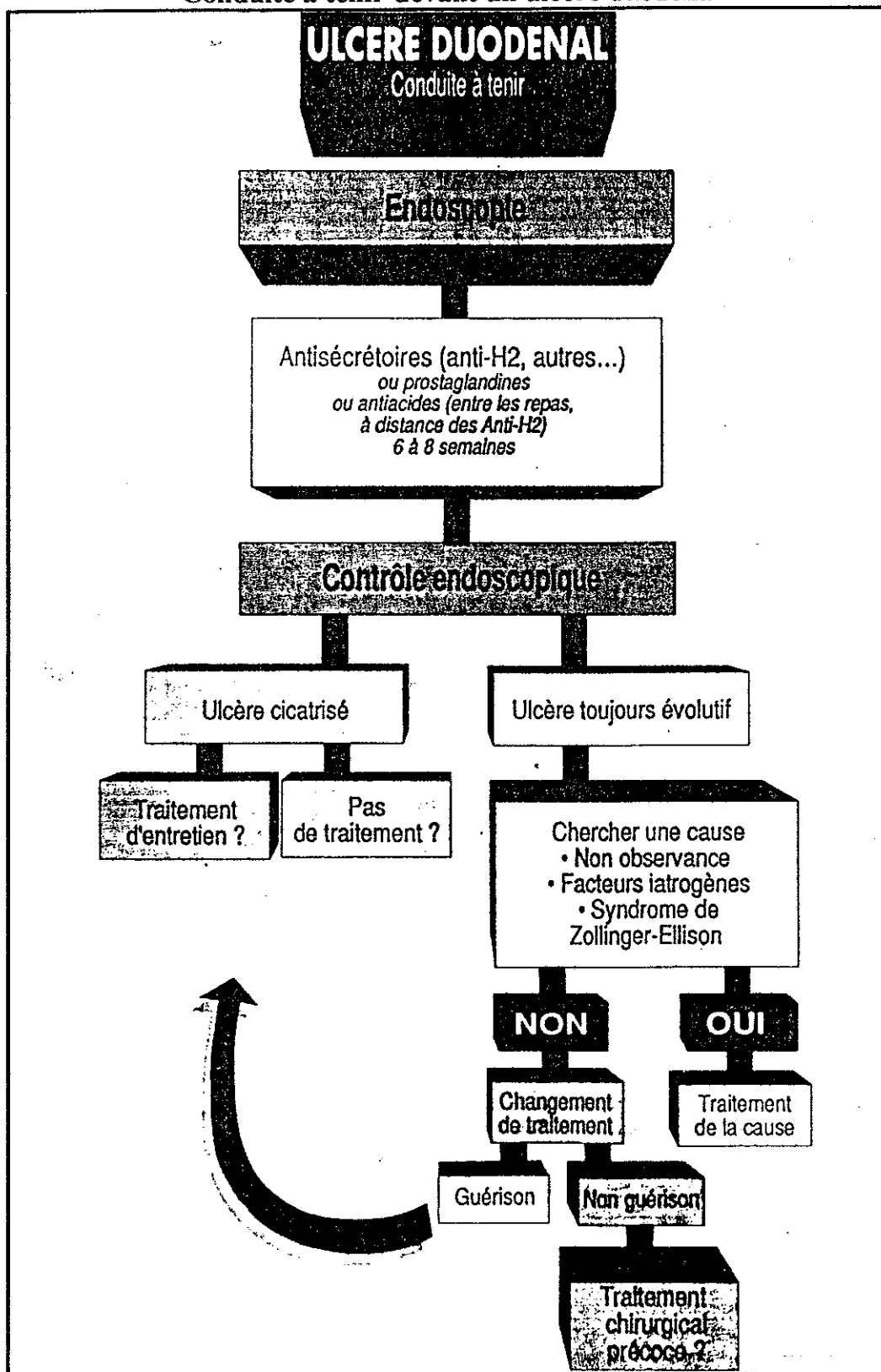
*Si l'ulcère n'est pas cicatrisé* au bout de six semaines à deux mois de traitement, il faut alors rechercher une cause à cet échec. Il peut s'agir de la non observance du traitement, de la prise de médicaments iatrogènes ou de l'existence d'un syndrome de Zollinger-Ellison.



Si aucune cause n'est retrouvée, plusieurs attitudes peuvent être proposées : poursuivre le traitement antisécrétoire entrepris, soit à la même dose, soit à une dose plus élevée ; changer d'antisécrétoires (en remplaçant l'anti-H<sub>2</sub> par un inhibiteur de la pompe à protons par exemple) ; ou recourir à un traitement chirurgical (Figure 43).

**FIGURE 43**

**Conduite à tenir devant un ulcère duodénal**



### **III - LES REGLES HYGIENO-DIETETIQUES :**

Le traitement de l'ulcère ne se limite pas au seul aspect médicamenteux. En effet, certaines mesures hygiéno-diététiques communes à l'ulcère gastrique et à l'ulcère duodéal sont indispensables.

#### **1 REGIME ALIMENTAIRE :**

L'hygiène alimentaire débute par la vérification de l'état dentaire du malade. Deux points sont essentiels : un coefficient de mastication suffisant et une absence de foyers d'infection.

Les règles hygiéno-diététiques se poursuivent par le conseil de se nourrir à heures fixes, sans manquer un repas, et de rétablir le petit déjeuner si celui-ci est omis. Il est également souhaitable de manger dans le calme, assis, en mastiquant posément les aliments (118).

La façon de manger est importante : le fractionnement des repas est une thérapeutique essentielle pour l'ulcéreux. En effet, les petits repas distendent moins l'estomac que les gros repas et par conséquent ils font sécréter moins de gastrine (130).

Les aliments nocifs sont ceux qui excitent les sécrétions, la motricité de l'estomac, ainsi que ceux qui irritent la muqueuse. Il conviendra donc d'éviter le thé fort, le café fort, l'alcool, les mets très épicés (poivre, piment, curry...), les aliments acides (vinaigre, jus d'orange...) et les repas gras. Un régime équilibré excluant ces aliments est suffisant dans la majorité des cas (28).

## **2 ARRET DU TABAC :**

Le tabagisme retarde la cicatrisation de l'ulcère et favorise la récurrence. On conseille donc de stopper ou de réduire à moins de 10 cigarettes par jour la consommation de tabac (80).

## **3 SUPPRESSION DES MEDICAMENTS GASTROTOXIQUES :**

Toute médication contenant de l'acide acétylsalicylique, ainsi que tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens, sont fortement déconseillés en raison du risque hémorragique.

Il faut prescrire avec circonspection et prudence, les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires (118).

## **IV - CONSEILS A DONNER AUX PATIENTS ET ROLE DU PHARMACIEN :**

Le pharmacien d'officine évitera de délivrer en médicament conseil des produits ulcérigènes contenant de l'aspirine, ou de la carbocistéine présente dans certains fluidifiants bronchiques (BRONCHATHIOL\*, BRONCHOKOD\*, BRONCOCLAR\*, HEXAFLUID\*, MUCICLAR\*, MUCOPLEXIL\*, RHINATHIOL\*).

Il devra également surveiller les interactions médicamenteuses chez les patients traités par les antiulcéreux qui interfèrent avec le cytochrome P 450 (cimétidine, oméprazole, lansoprazole).

Il rappellera aussi que les anti-acides doivent être pris à distance des autres médicaments par voie orale afin d'éviter les interactions.

Le rôle d'écoute et de conseil du pharmacien est essentiel dans le contrôle de la maladie ulcéreuse. Tout patient traité doit être motivé : en particulier, il doit être incité à réduire son tabagisme, et à adapter une nouvelle hygiène de vie pour retrouver un meilleur équilibre. Il faut également encourager l'ulcéreux sous traitement d'entretien à l'observance quotidienne et lui faire prendre conscience du lien entre le traitement et sa qualité de vie.

Le stress est très probablement un facteur favorisant les poussées (28). C'est pourquoi le pharmacien doit expliquer au patient la nécessité de se préserver des agressions de la vie moderne (bruit), ainsi que des angoisses inhérentes à la vie familiale ou professionnelle, qui sont néfastes dans cette situation.

Le pharmacien d'officine se trouve souvent confronté à des plaintes du type : *"j'ai des douleurs à l'estomac, j'ai du mal à digérer"*. En effet, souffrir de l'estomac ou ne pas supporter un repas trop copieux est une situation fréquente. On parle alors de dyspepsie. Il s'agit de troubles de la digestion se manifestant par une douleur à type de crampes, de brûlures et surtout de pesanteur. Des symptômes postprandiaux tels qu'une impression de digestion lente, des ballonnements, des éructations et des nausées sont également décrits (43).

On propose alors des anti-acides conseils qui permettent d'obtenir rapidement le soulagement des brûlures et de l'inconfort passager. Différentes spécialités sont regroupées dans le tableau suivant (14) :

**TABLEAU XXII****Les antiacides - conseils**

<b>Spécialités</b>	<b>Compositions</b>	<b>Présentations</b>	<b>Posologies</b>	<b>Précautions</b>
Alka Seltzer	aspirine, phosphate monocalcique, carbonate de sodium	comprimés	1 à 2 prise sans dépasser 8/j	C.I. : régime hyposodé, risque d'hémorragie ulcère
Cal-mag-na	carbonate de Ca Mg, kaolin...	poudre orale	1 à 2 cuill. café avant ou après les repas	Attention à la présence de sodium
Calmo diger	kaolin, Mg, carbonate de Ca, carbonate monosodique	comprimés	1 à 2 pastilles au moment des douleurs	Diminution de l'absorption d'autres médicaments
Digédryl	boldine, sulfate disodique, phosphate monosodique...	comprimés effervescents	1 comprimé avant chaque repas	C.I.: régime hyposodé
Digestif Marga	Mg, Al, calcium	tablettes	6 à 8/j	Diminution de l'absorption d'autres médicaments
Digestif Lipha	allantoïne, Mg, Al...	tablettes	6/j	Diminution de l'absorption d'autres médicaments
Dops	carbonate monosodique, Ca, Mg...	poudre	1 à 2 cuill. à café	Attention sodium
Gastramine	carbamide, carbonate monosodique	sachets	3 à 4 sachets/j	Attention sodium
Gastrex	Al, Mg	comp. à croquer	1 à 2 en cas de douleur	
Kaobrol simple	hydrocarbonate de magnésium, carbonate de calcium, kaolin	tablettes	1 à 2, 1 à 3h après les repas (ou au moment des crises) et le soir au coucher si besoin	Présence de sucre C.I : insuffisance rénale sévère (Mg)
Magnébi	titane, belladone, Mg-réglisse, carbonate monosodique	comprimés tablettes	1 à 2 en cas de crise	C.I. : régime hydrosodé
Préfagyl	Mg, carbonate monosodique, bromure de sodium	comprimés effervescents	1 à 2 au moment des malaises	
Rennie	carbonate de Ca et Mg	pastilles, liquide	1 à 2 en cas de besoin, 2 cuill. café 3 fois/j	C.I insuffisance rénale
Solugastryl	sulfate de sodium, hydrogénophosphate de sodium chlorure de magnésium	comprimés effervescents	1 à 2 après le repas ou au moment des crises	Présence de sodium C.I. : insuffisance rénale sévère (Mg)
Ultacite	Hydrotalcite	comp. à croquer	2, 1h après les repas ou au moment des crises	C.I. : insuffisance rénales sévère

# CONCLUSION

Nous disposons actuellement d'un arsenal thérapeutique médicamenteux efficace, permettant presque toujours la cicatrisation des ulcères gastro-duodénaux par le traitement d'attaque et, dans près de deux tiers des cas, la prévention des récurrences par le traitement d'entretien.

Cependant, il n'existe pas encore de médicament qui bouleverse de manière sensible l'histoire naturelle de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale avec sa tendance aux récurrences. La connaissance très imparfaite des mécanismes de la maladie explique en grande partie ce manque.

Le caractère récidivant de l'ulcère condamne donc les patients ayant une maladie relativement sévère à un traitement d'entretien coûteux, fastidieux et parfois incomplètement efficace. Ceci explique qu'il reste encore une place pour le traitement chirurgical.

Le traitement médical idéal de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale reste donc à découvrir.



# **BIBLIOGRAPHIE**

- 1 AKMADAR K., AGRAWAL N., ERTAN A.**  
Inhibition of nocturnal gastric secretion in normal volunteers by misoprostol :  
a synthetic prostaglandin E<sub>1</sub> methyl ester analog.  
I. Gastroenterol., 1982, 77 : 902 -904
- 2 AMOURETTI M.**  
Helicobacter pylori : les raisons d'y croire  
Rev. Prat., 1990, 40, n°4 : 339 -340
- 3 ARSENE D., DAO M.T., VALLA A., VERWAERDE J.C.**  
Le traitement médical d'entretien de l'ulcère duodéal  
Revue Française de gastro-entérologie, 1989, 25, n°246 : 1167 - 1169
- 4 BADER J.P., MORIN T., DRUGUET M., LAMBERT R., DUPUY P.,  
BETOURNE C.**  
Prévention par la cimétidine des rechutes de la maladie ulcéreuse duodénale :  
essai contrôlé multicentrique.  
Gastroenterol. Clin. Biol., 1980, 4 : 188 - 193
- 5 BARBARA L., BLASI A., CHELI R., CORINALDESI R., DOBRILLA  
G., FRANCAVILLA A., RINETTI M., VEZZALDINI P., ABBIATI R.,  
GRADNIK R., CIANCAMERLA G., CHILOVI F., FELDER M.,  
INGROSSO M., MANGIAMELI A., PATERNICO A., SIVELLI R.,  
TOMASSETTI P., LABO F.**  
Omeprazole vs. ranitidine in the short-term treatment of duodenal ulcer : an  
italian multicenter study  
Hepato-gastroenterol 1987, 34 : 229 - 232

- 6 BARBARA L., SAGGIORO A., OLSSON J., CISTER NINTO M.,  
FRANCESCHI M.**  
Omeprazole 20 mg on and ranitidine 150 mg bd in the healing of benign gastric ulcers : an italian multicentric study  
Gut 1989, 28 : A1341
- 7 BARBEZAT G.O, BANK S.**  
Basal acid output response to cimetidine in man  
2nd Int. Sympos. on H<sub>2</sub> - receptor antagonists. Experta Med., 1977 : 110 - 121
- 8 BARDHAN K.D., BIACHI-PORRO G., BOSE K., DALY M.,  
HINCHLIFFE R.F.C., JONSSON E., LAZZARONI M., NAESDAL J.,  
RIKNER L., WALAN A.,**  
A Comparaison of two different doses of omeprazole versus ranitidine in treatment of duodenal ulcers.  
J. Clin. Gastroenterol. 1986 , 8 : 408 - 413
- 9 BATE C.M., BRADBY C.V.H, WILKINSON S.P., BATESON M.C.,  
HISLOP W.S., CROWE J.P., WILLOUGHBY C.P., PEERS E.M.,  
RICHARDSON P.D.I.**  
Omeprazole provides faster ucler healing and symptom relief than cimetidine in the treatment fo gastric ulcer.  
Gut 1989, 30
- 10 BERNADES P.**  
Tabac et maladie ulcéreuse  
Rev. Prat., 21 Fév. 1990, n°6 : 568

- 11 BIANCHI PORRO G., GROSSI E., PETRILLO M., SANGALETTI O.**  
Basal acid output response to ranitidine in duodenal ulcer patients  
Ital. J. Gastroenterologie, 1980, 12 :150-152
- 12 BIGARD M.A**  
Ulcère duodéal chronique : étiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution et pronostic. Traitement médical et principes du traitement chirurgical.  
Rev. Prat., 1989, 39, n°25 : 2275 - 2279
- 13 BIGARD M.A., ISAL J.P, GALMICHE J.P, EBRARD F., BADER J.P**  
Efficacité comparée de l'oméprazole et de la cimétidine dans le traitement de l'ulcère duodéal en poussée évolutive : essai thérapeutique contrôlé multicentrique français.  
Gastroenterol. Clin. Biol., 1987, 11 : 753 - 757
- 14 BLOCH F.**  
Les pathologies digestives.  
Le quotidien du pharmacien, 1993, n°1278 (Suppl) : 4 - 16
- 15 BOHMAN T., MYREN J., LARSEN S.**  
Inhibition of the histamin - stimulated gastric secretion in healthy subjects by H<sub>2</sub> - receptor antagonist ranitidine.  
Scand. J. Gastroenterol., 1980, 15 : 183 - 185

- 16 BOMMELAER G., TOURNUT R.**  
Protecteurs de la muqueuse gastrique  
in : Schorderet M. et coll., Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques,  
Paris : Frison Roche, 1989 : 577 - 580
- 17 BONFILS S.**  
Physiopathologie de la maladie ulcéreuse : pour un reclassement des concepts  
in : Dive Ch., La maladie ulcéreuse, Paris : Doin, 1990 : 107 -116
- 18 BRAND D.L., ROUFAIL W.M., THOMSON A.B.R., TAPPER E.T.**  
Misoprostol, a synthetic PGE<sub>1</sub> analog in the treatment of duodenal ulcers.  
A multicenter double-blind study  
Dig. Dis. Sci, 1985, 30 (Suppl) : 1475 - 1585
- 19 BRUNNER G.**  
Influence of 30 mg and 60 mg lansoprazole on intragastric 24h - pH, meal stimulated acide output and concentration of gastrin and pepsigen in serum as well as pepsin and intrinsic factor in gastric juice  
Congrès mondial de gastroentérologie, Sydney, 1990 : abstract PP1004
- 20 BRUUSGAARD A., ELSBORG L., REINICKE V.**  
Bile acid binding properties of sucralfate.  
Sucralfate symposium, XI. Internat. Congress of gastroenterology, Hamburg, 1980. Ed. CASPARY W.F : 28 -31

- 21 **BURLAND W.L., BRUMET D.L, HUNT R.H, DELVIN M.A, MILLS J.G, VINCENT D., MILTON - THOMPSON G.J.**  
Comparison of the effects on 24h intragastric acidity of SK & F 92994 and two dose regimens of cimetidine.  
Abstracts of the XI International Congress of gastroenterology.  
A.S.N.E.M.G.E. Hamburg, 1980, Hepato-gastroenterology (Suppl) : 259
- 22 **BURLAND W.L, DUNCAN W.A.M., HESSELDO T., MILLS J.G, SHARPE P.C**  
Pharmacological evaluation of cimetidine, a new histamine H<sub>2</sub> - receptor antagonist, in healthy man  
Br. J. Clin. Pharmacol., 1975 , 2 : 481 - 486
- 23 **CASTOR, NICOLO K., MOCCIA P.,**  
Comparative study of tagamet® 800 mg U.I.D and 400 mg B.I.D in the treatment of benign gastric ulcer  
Rapport interne SK & F, janvier 1986
- 24 **CERF M., DEVARIS du MAYNE J.F**  
Helicobacter pylori : pathogène ou commensal ?  
Rev. Prat., 1990, 40, n°4 : 336 -338
- 25 **CERULLI M.A., CLOUD M.L., OFFEN W.W., CHERNISH S.M, MATSUMOTO C.**  
Nizatidine as maintenance therapy of duodenal ulcer disease in remission.  
Scand J. Gastroenterology, 1987, 22 (Suppl 136) : 79 - 73

- 26 CHALLEIX M.**  
L'ulcère gastro-duodéal.  
Le quotidien du pharmacien, 1991, n° 1119 : 6 - 9
- 27 CHAMPAULT G.**  
Complications des ulcères gastro-duodéaux.  
Impact internat, fév. 1990 ; n° 6 : 161 - 174
- 28 CHAMPAULT G.**  
Ulcère duodéal chronique.  
Impact internat, fév 1990, n°6 : 137 - 147
- 29 CHAMPAULT G.**  
Ulcère duodéal chronique.  
Impact internat, fév 1990, n°6 : 151 - 159
- 30 CHEVREL B.**  
Le lansoprazole : action thérapeutique sur les ulcères duodéaux et les  
oesophagites par reflux.  
Medecine et Chirurgie digestive, 1991, n°5 : 1 -12
- 31 CLASSEN M., DAMMANN H.G., DOMSCHKE W., HUTTERMANN  
W., LONDONG W., REHNER M., SCHOLTEN T., SIMON B.,  
WITZEL L., BERGER J**  
Abheilungsraten nach omeprazole - und ranitidin - behandlung des ulcus  
ventriculi.  
Dtsch. Med. Wochenschr., 1985, 110 : 628 - 633

- 32 CLASSEN M. DAMMANN H.G., DOMSCHKE W., HUTTERMANN W., LONDONG W., REHNER M., SIMON B., WITZEL L., BERGER J.**  
Omeprazole heals duodenal, but not gastric ulcer more rapidly than ranitidine. Results of two German multicentre trials.  
Hepatogastroenterology, 1985, 32 : 243 - 245
- 33 CORTOT A., HENRY - AMAR M., PAPPO M., PARIS J.C.**  
Efficacité comparée de la ranitidine (150 mg x2) et de la cimétidine (400 mg x 2) dans le traitement de l'ulcère duodénal en poussée. Essai thérapeutique contrôlé multicentrique français.  
Gastroentérol. Clin. Biol., 1987, 11 : 136 - 141
- 34 CROWE J.P., WILKINSON S.P., BATE C.M., WILLOUGHBY C.P., RICHARDSON P.D.I.**  
Omeprazole peptic ulcer study.  
Aliment. Pharmacol. Therap., 1989, 3 : 83 - 91
- 35 DAMMAN H.G., GOTTLIEB W.R., WALTER T.A, MÜLLER P., SIMON B., KEOHANE P.**  
The 24-hour acid suppression profile of nizatidine.  
Scand J. Gastroenterol., 1987, 22 (136) : 56 - 60
- 36 DAMMAN H.G, SIMON B., MULLER P.**  
24 hours intragastric acidity under AG - 1749. A newly developed proton pump inhibitor.  
8th Asian Pacific Congress of gastroenterology in Seoul, Korea,  
9 - 13 october 1988.



**37 DEFRANCE J.**

Ulcère gastro-duodéal : RANIPLEX 300 effervescent pour améliorer la biodisponibilité et la compliance.

Le Quotidien du pharmacien, 1992, n° 1232 : 6

**38 DE GARA. C.J., BURGET D., SILLETTI C., SIVAKUMARA T., HUNT R.**

Comparing the gastric acid inhibitory effect of a single nocturnal dose of cimetidine 800 mg with cimetidine 400 mg twice daily and placebo.

Rapport interne, Laboratoires SK & F (1984)

**39 DELATRE M., HALIBURN C., PRINZIE A.**

Efficacy of cimetidine (Tagamet®) 400 mg twice daily in the treatment of gastric ulceration.

Ther. Res., 1983, 34 : 708 -717

**40 DELCHIER J.C**

Traitement médical de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale. Notions fondamentales et pratiques.

Editions techniques - Encycl. Med. Chir (Paris - France) Estomac -

Intestin - 9023 B 1991 : 11 p

**41 DELMONT J.**

Les pathologies digestives.

Le quotidien du pharmacien, 1993, n° 1278 (Suppl) : 13 - 18

- 42 DELVAUX M., HAGEGE C.G., RIBET A.**  
Efficacité comparée de la famotidine et de la ranitidine dans le traitement de l'ulcère duodénal en poussée.  
Gastroenterol. Clin. Biol., 1989, 13 : 1055 - 1059
- 43 DIALLO.**  
Troubles gastriques et maux d'estomac.  
Porphyre, déc 1990, 12 - 14
- 44 DIVE Ch.**  
Gastro-entérologie clinique. Oesophage - Estomac.  
Dinant -(Belgique) : Bourdeaux Capelle , 1986 : 139 p
- 45 DIVE Ch.,**  
Physiopathologie de la maladie ulcéreuse.  
in : Mignon M., gastroentérologie précis des maladies de l'appareil digestif,  
Paris ; MARKETING/ELLIPSES, 1992 : 311 -318
- 46 DOROSZ Ph.**  
Guide pratique des médicaments  
Paris : MALOINE, 1992 : 1607 p
- 47 DYCK W.P., CLOUD M.L, OFFEN W.W., MATSUMOTO C.,  
CHERNISH S.M**  
Treatment of duodenal ulceration in the United States.  
Scand. J. Gastroenterol., 1987, 22 (136) : 47 - 55

**48 ECKARDT V.**

Cimétidine : administration biquotidienne dans l'ulcère duodéal - Résultats d'une étude européenne multicentrique.

in : Cimétidine in the 80's. Symposium J.H. Baron, Churchill Livingstone, 1981

**49 FLOUVAT B., DELHOTAT - LANDES B.**

Anti-H<sub>2</sub>

in : Propriétés pharmacocinétiques des médicaments, Paris : MASSON, 1991 : 263 - 269

**50 FORDTRAN J.S.**

Placebo, antiacids and cimetidine for duodenal ulcer.

N. Engl. J Med., 1978, 298 : 1081 -1083

**51 FOUSSARD - BLANPIN O., LACROIX R.**

Atropine et anticholinergiques.

Le moniteur internat, 1989, n°11 : 33 41

**52 FREXINOS J.**

Hépto-gastro-entérologie clinique.

Paris : SIMEP, 4° ed., 1991 : 92 - 118

**53 GILKES G.**

Traitement de la maladie ulcéreuse. Modalités d'administration de la ranitidine 300 mg.

Tribune Médicale 1988, n° 262 : 27 - 31

**54 GLITIN N.**

Misoprostol in the treatment of duodenal ulcer refractory to H<sub>2</sub> - bloker therapy

Amer. J. Med. , 1987 83 : 27 - 31

**55 GOSSELIN M.**

Ulcère gastrique et duodéal : sémiologie, histoire naturelle, complications -  
in : MIGNON M., gastroentérologie précis des maladies de l'appareil  
digestif, Paris : MARKETING/ELLIPSES, 1992 : 319 - 324

**56 GOUGH K.R. and Coll.**

Ranitidine and cimetidine in prevention of duodenal ulcer relapse.

Lancet, 1984, 2 : 659 - 662

**57 GRAHAM D.Y., AGRAWAL N.M., ROTH S.H**

Prevention of NSAID - induced gastric ulcer with misoprostol : multicentre,  
double-blind, placebo-controlled trial.

Lancet, 1988, 2, n°8623 : 1277 - 1280

**58 GROSSMANN M.I**

The use of antiacids in the treatment of peptic ulcer.

Scand. J. Gastroenterol. 1980, 15, n°58 (Suppl) : 37 - 40

**59 HAWKEY C., BARDHAN K.D, COCHRAN K., LONG R., RUSSEL  
R., WORMSLEY K.**

Controlled clinical trial of lansoprazole (AG - 1749) against ranitidine in  
duodenal ulcer. A dose comparaison study.

Rapport interne, Laboratoires TAKEDA, 1990.

- 60 HETZEL D.J, KORMAN M.G, HASKY J., KAVES E.R., SHEARMAN D.J.C., ELLARD K., PIPPER D.W.**  
A double blind multicentre comparison of duodenal ulcer.  
Aust. NZ. J.Med, 1986, 16 (Suppl 13) : 595
- 61 HOLLANDER D., HARLAN J.**  
Antiacids vs placebo in peptic ulcer therapy. A controlled double blind investigation.  
JAMA, 1973, 226 : 1181 -1185
- 62 ISAL J.P., VATIER J., VITRE M.T., DAHAN R., SIMONEAU G.**  
Etude pharmacoclinique des médicaments antiacides : relation entre activité in vitro et in vivo.  
J. Pharm. Clin., 1986, 5 (4) : 385 -397
- 63 ISENBERG J.I., HOGAN D.L., KOSS M.A., SELLING J.A.**  
Human duodenal mucosal bicarbonate secretion. Evidence of basal secretion and stimulation by hydrochloric acid and a synthetic prostaglandin E<sub>1</sub> analog.  
Gastroenterology, 1986, 91 : 370 -378
- 64 KONTUREK S.J, OBTULOWICZ W., KWIECEN N. et al.**  
Effet of ranitidine, a new H<sub>2</sub> antagonist on gastric and pancreatic secretion in duodenal ulcer patients. Dig. Dis. Sci., 25 (10) : 737 -743

- 65 **KONTUREK S.J, OBTULOWICZ W., KWIECEN N., SITO E., MIKOS E., OLEKSY J.**

Comparison of ranitidine and cimetidine in the inhibition of histamine, sham-feeding, and meal induced gastric secretion in duodenal ulcer patients.  
*Gut*, 1980, 21 (3) : 181 - 186

- 66 **KOVACS T.O.G., VAN DEVENTER G.M., NAXWELL V., SYTNIK B., WALSH J.H**

The effects of an oral evening dose of nizatidine on nocturnal and peptone stimulated gastric acid and gastric secretion.  
*Scand J. Gastroenterol.*, 1987, 22 (136), 41 - 46

- 67 **LAMBERT R., BADER J.P., BERNIER J.J., BERTRAND J., BETOURNE C., GASTARD J., LAVERDANT C., RIBET A., SAHEL J., TOULET J.**

Traitement de l'ulcère gastrique et duodéal par la cimétidine. Etude multicentrique.  
*Gastroentérol. Clin. Biol.*, 1977, 1 : 855 -860

- 68 **LAMBERT R., BIGARD M.A., BOCKEL R., CAMATTE R., COUMAROS D., DUPUY P., FOURNET J., GILSON J., KLEPPING C., LICHTENSTEIN H., PASCAL J.P., SARLES H., WAGNER J.C**

Traitement de l'ulcère duodéal par une dose unique nocturne de cimétidine. Etude multicentrique conduite dans 12 centres hospitaliers français.  
*Gastroentérol. Clin. Biol.*, 1985, 9 : 638 -639

- 69 **LANGTRY et al.**  
Drugs, 1989, 38 (4) : 560 - 584
- 70 **LANZA F. et Coll.**  
Double - blind, placebo - controlled endoscopic comparaison of the mucosal protectrive misoprostol versus cimetidine on tolmetin - induced mucosal injury to the stomach and duodenum.  
Gastroenterology, 1988, 95 : 289 - 294
- 71 **LANZA F., PEACE K., GUSTITUS L. et Coll.**  
A single - bling endoscopic comparaison of the cytoprotective effects of misoprostol, sucralfate and placebo in ASA - induced mucosal injury.  
J. Gastroenterology, 1988, 2, n°83 : 143 - 146
- 72 **LAURITSEN K, RUNE S.J., BYTZER P., KELBAEK H., GOTLIEB JENSEN K., RASK - MADSEN J., BENDTSEN F., LINDE J., HOJLUND M., HARRESTRUP - ANDERSEN H., MOLLMANN K.M, NISSEN V.R., OVESEN L., SCHLICHTING P., TAGE - JENSEN V., WULFF H.R**  
Effect of omeprazole and cimetidine on duodenal ulcer.  
N. Engl. J. Med., 1985, 312 : 958 - 961
- 73 **LEDERMAN A.**  
Je m'appelle ULCAR, qui suis-je ?  
Les actualités pharmaceutiques, 1985, n° 219 : 22 - 23

**74 LESURE G., BERNADES P.**

Qu'attend-on du traitement médical de la maladie ulcéreuse ?

Rev. Prat., 1990, 40, n°24 : 2268 - 2269

**75 LEWIN M.J.M.**

Sécrétion de l'acide chlorhydrique gastrique : mécanismes de stimulation et médicaments inhibiteurs.

in : Dive Ch. La maladie ulcéreuse, Paris : Doin, 1990 : 25 - 34

**76 LICHT H., ANDRIEU J., BOGNEL J.C et Coll.**

Lansoprazole versus ranitidine dans le traitement des ulcères duodénaux : résultats d'un essai multicentrique contrôlé, randomisé, en double insu sur groupes parallèles.

Méd. Chir. Dig. 1990, 19 : 251 - 255

**77 LIND T., CELDERBERG C., AXELSON M., OLBE L.**

Long term acid inhibitory effect of different daily doses of oméprazole 24 hours after dosing.

Scand. J. Gastroenterol., 1986, 21 (Suppl 18) : 137 - 138

**78 LINDT., CEDERBERG C., EKENVED G., HAGLUND U., OLBE L.**

Effect of omeprazole, a gastric proton inhibitor on pentagastrin stimulated acid secretion in man.

Gut 1983, 24 : 270 - 276

**79 LONDONG W., BARTH H., DAMMANN H.G et al.**

Dose related healing of duodenal ulcer with the proton pump inhibitor AG - 1749

Gut 1989, 30, A725



**80 METMAN E.H.**

Ulcère gastrique chronique. Etiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution et pronostic, traitement médical et principes du traitement chirurgical.

Rev. Prat., 1990, 40, n°2 : 177 - 182

**81 MEUNIER P., MINAIRE Y., LAMBERT R.**

La digestion.

Paris, ed. SIMEP, 1976 : 37 - 58

**82 MIGNON M.**

L'ulcère résulte d'un déséquilibre entre agression et défense de la muqueuse.

Méd. Digest. et Nutr. (QM), 7 fév 1985, n° spécial (SK & F) : 11 - 17

**83 MINAIRE Y.P**

Acidité et sécrétion de gastrine : mécanismes cellulaires.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1991, 15, 73C - 79C

**84 MINAIRE Y.**

Rappel de la physiologie de la sécrétion et de la motricité gastrique.

in : Mignon M., gastroentérologie précis des maladies de l'appareil digestif,

Paris : eds Marketing/ellipses, 1992 : 276 - 284

**85 MIYOSHI A., TANIWCHI A., GOTO Y., MATSUO H., TSUNEOKA K.**

The effect of omeprazole and famotidine on gastric ulcer. A double blind comparative study.

Yakuri to chiryo. 1988, 16 (suppl 3) : 543 - 561

- 86 MIYOSHI A., TANIUCHIA A., GOTO Y., MATSUO H., TSUNEOKA K.,**  
The effect of omeprazole and famitidine on duodeanl ulcer a double blind comparative study.  
Yakuri to chiryo. 1988, 16 (Suppl 3) : 563 - 582
- 87 MONK J.P., CLISSOLD S.P**  
Misoprostol : a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic propenties and therapeutic efficacy in the treatment of peptic ulcer disease  
Drugs 33, 1987 : 1 -36
- 88 NACARRATO T., CREMER M., DAMMANN H.G., KEAOHANE P.P., MULDER H., SARLES H., SIMON D.**  
Nizatidine versus ranitidine in gastric ulcer disease. An European multicentre tiral.  
Scand. J. Gastoenterol., 1987, 22 (136) : 71 - 78
- 89 NAKAMURA N.**  
Etude clinique contrôlée lansoprazole versus famotidine dans l'ulcère duodénal et l'ulcère gastrique.  
Rapport interne 1988
- 90 NAKAMURA N.**  
Etude de phase I en prise unique de gélules contenant des granulés gastrorésistants d'AG - 1749.  
Rapport interne, Laboratoires TAKEDA, 1986

**91 PAOLUZI P. et Al.**

Famotidine (MK 208) in the treatment of gastric ulcer.

Dig. 1985, 32 (Suppl 1) : 38 - 44

**92 PASQUIER MC., VATIER J.**

Mucus gastro-intestinal : une barrière protectrice complexe.

Gastroenterol. Clin. Biol., 1990, 14 : 359 - 365

**93 PAWLITSKY J.M., PAWLITSKY Y.**

Le traitement préventif et curatif des complications digestives des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Rev. Prat. MG. 1991, 5, n°150 : 3133 - 3138

**94 PETITE J.P, GRIMAUD J.C, RAUTUREAU J., LEMAIRE M.,**

Lansoprazole versus oméprazole dans le traitement de l'ulcère duodéal évolutif.

Gastroentérol. Clin. Biol., 1991, 15 : A111

**95 POULETTY C.**

Traitement de l'ucère.

Moniteur hospitalier, 1991, n°37 : 5 -8

**96 POUZAUD F.**

Antiacides : neutralisons et tamponnons.

Le Moniteur des pharmaciens et des laboratoires, 1991, n°1955 : 1 - 8

**97 POYNARD T.**

Comment choisir un antiulcéreux en 1991 ?

Rev. Prat. MG., 1991, 5, n°132

**98 RACHMILEWITZ D., CHAPMAN J.W., NICHOLSON P.A.**

A multicenter international controlled comparison of two dosage regimens of misoprostol with cimetidine in treatment of gastric ulcer in out-patients.

Dig. Dis. Sci, 1986, 31 (Suppl) : 75S - 80S

**99 RAMPAL P., CHARLES F., PAPPO M., ALBEROLA B.**

Etude clinique d'une nouvelle forme galénique de ranitidine dans la maladie ulcéreuse : le comprimé effervescent.

Méd Chir. Dig, 1991, 19, n°1 : 67 - 69

**100 RICHARD D., BASCHARD P., MALINEAU R.**

Les prostaglandines : de la pharmacologie à la thérapeutique.

Les actualités pharmaceutiques 1984, n°211 : 59 - 66

**101 RICHARD D., BASCHARD P., MALINEAU R.**

Les prostaglandines : de la pharmacologie à la thérapeutique.

Les actualités pharmaceutiques 1984, n°212 : 77 - 81

**102 RICHARDSON C.T., WALSH J.H., HICKS M.I.**

The effect of cimetidine, a new histaminic H<sub>2</sub> receptor antagonist, on meal stimulated acid secretion, serum gastrin and gastric emptying in patients with duodenal ulcer.

Gastroenterology, 1976, 71 : 19 - 23

**103 RIGAUD D., MERROUCHE M.,**

La maladie ulcéreuse est-elle périodique ?

Gastroenterol. Clin. Biol., 1990, 14 : 727 -731

**104 ROTHS ., AGRAWAL N., MAHOWARLD M. et Coll**

Gastroduodenal unjury in patients with rhumatoïd arthrits receiving aspirin.

Arch. Intern. Med., 1989, 149 : 775 -779

**105 RUBIN W.**

Medical treatment of peptic ulcer disease. Medical clinics of North America, 1991, 75, n°4 : 981 - 998

**106 SAKITA T.**

Clinical evaluation of misoprostol (SC - 29333) in the treatment of duodenal ulcer : a double-blind comparative study with cimetidine.

Documents SEARLE

**107 SAVARINO V. et Coll.**

Continuous 24 hour intragastric pH monitoring in the evaluation of the effect of a nightly dose of famotidine, ranitidine and placebo on gastric acidity of patients with duodenal ulcer.

Digestion, 1987, 37 : 103 - 109

**108 SCHOENARD G., OPPERMAN J., KOHN F.E.**

Metabolism and pharmacokinetic studies of misoprostol.

Dig. Dis. Sci., 1985, 30 (Suppl) : 1265 - 1285

**109 SHARMA B.K, WALT R.P., POUNDER R.E., DE FA GAMES M.,  
WOOD E.C., LOGAN L.H**

Optimal dose of oral omeprazole for maximal 24 hours decrease of  
intra-gastric acidity.

Gut 1984, 25 : 957 - 964

**110 SILVIS S.E. et Coll.**

Final report on the united states multicentre trial comparing ranitidine to  
cimetidine as maintenance therapy following healing of duodenal ulcer.

J. Clin. Gastroenterol., 1985, 7, (6) : 482 -487

**111 SIMON B., CREMER M., DAMMANN H.G., HENTSCHEL E.,  
KEOHANE P.P., MULDER H., MULLER P., SARLES H.**

300 mg nizatidine nocte versus 300 mg ranitidine nocte in patients with  
acide duodenal ulcer : a multicentre trial in Europe.

Scand. J. Gastroenterol. 1987, 22 (136) : 61 - 70

**112 SIMON B., MULLER P.**

Sécrétion acide basale et stimulée avant, pendant et après 7 jours de traitement  
par le lansoprazole : étude dose réponse randomisée, en double insu.

Rapport interne, Laboratoires TAKEDA, 1988

**113 SMITH J.L et Coll**

Famotidine, a new H<sub>2</sub> receptor antagonist : effect on parietal, non parietal,  
and pepsin secretion in man.

Dig. Dis. Sci., 1985, 30 : 308 - 312

**114 SOULE J.C**

Mécanismes de défense de la muqueuse gastro-duodénale et physiopathologie de la maladie ulcéreuse.

in : Dive Ch., La maladie ulcéreuse, Paris : Doin, 1990 : 35 - 37

**115 SOULE J.C., PERROT S.**

Maladie ulcéreuse. Médications protectrices de la muqueuse et anti-bactériennes (prostaglandines, sucralfate, bismuth colloïdal).

in : Dive Ch. La maladie ulcéreuse, Paris : Doin, 1990 : 161 - 178

**116 TASMAN - JONES C.**

Pathogenesis of peptic ulcer disease and gastritis : importance of aggressive and cytoprotective factors.

Scand. J. Gastroenterol., 1986, 21, (Suppl 122) : 1 - 5

**117 THIEFIN G.**

Epidémiologie et traitement des lésions gastro-duodénales provoquées par les AINS.

La revue de Médecine Interne, 1991, 12, n°3 : 227 - 236

**118 THIROLOIX J.**

Le traitement des ulcères gastriques et duodénaux non compliqués.

Tempo Médical, 1989, n°367 B : 7 - 13

**119 TOLMAN K.G**

Rapport clinique et statistique. Courbe effet dose et pharmacocinétique matin-soir du Abbott 65006.

Rapport interne, Laboratoires TAKEDA, 1987

**120 VALLOT T.**

L'oméprazole (MOPRAL\*)

Rev. Prat. MG., 1990, n°87 : 20 - 21

**121 VALLOT T.**

Prise en charge globale de la maladie ulcéreuse.

Regard Medical, 1992, n°32 : 13 - 19

**122 VALLOT T., MIGNON M.**

Ulçère gastroduodénal. Traitement de la phase aiguë et traitement d'entretien : choix thérapeutique.

in : DIVE Ch., La maladie ulcéreuse, Paris : Doin, 1990 : 179 - 188

**123 VALLOT T., VATIER J.**

Antisécrétoires gastriques.

in : Schorderet M. et Coll. Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, Paris :

Frison Roche, 1989 : 39 - 40

**124 VALLOT T. VATIER J. MIGNON M.**

Antisécrétoires gastriques.

in : GIROUD J.P, MATHE G., MEYNIEL G.

Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique. Paris : Expansion scientifique française, 2° ed, 1988 : 1765 - 1771

**125 VATIER J., NGUYEN PHUOC B.K**

Bases pharmacologiques dans l'usage des antiacides.

Méd. et Hyg., 1984, 42 : 257 - 263



**126 VATIER J., VALLOT T.**

Antiacides.

in : SCHORDERET M. et Coll. Pharmacologie des concepts fondamentaux  
aux applications thérapeutiques,

Paris : Frison - Roche, 1989 : 179 - 188

**127 VATIER J., VALLOT T.**

Anti-acides.

in : GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G.

Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique, Paris : Expansion  
Scientifique française, 2<sup>o</sup>ed, 1988 : 1785 - 1798

**128 Dictionnaire VIDAL. Edition O.V.P 1992 Paris**

**129 WALAN A., BADER J.P., CLASSEN M., LAMERS C., PIPER D.W.,  
RUTGERSSON R., ERIKSSON S.**

Effect of omeprazol and ranitidine on ulcer healing and relapses rates in  
patients with benign gastric ulcer

N.Engl. J. Med., 1989, 320 : 69 - 75

**130 WIEL R.**

L'ulcère d'estomac.

Paris : Robert Laffont, 1975, 261 p

**131 WILSON D.E., QUADROS E., RAJAPAKSA T., ADAMS A., NOAR M.**

Effects of misoprostol on gastric acid and mucus secretion in man

Dig. Dis. Sci., 1986, 31 (Suppl) : 1265 - 1295

**132 WOODINGS E.P., DIXON G.T., HARRISON C., CAREY P.,  
RICHARDS D.A.**

Ranitidine a new H<sub>2</sub> - receptor antagonist.

Gut, 1980, 21 (3) : 187 - 191

**133 WORMSLEY K.G**

Medical treatment of ulcer disease.

Current opinion in gastroenterology, 1989, 5 : 824 - 835

**134 WORMSLEY K.G**

Traitement d'entretien de la maladie ulcéreuse duodénale : une stratégie  
pour le long terme.

Act. Méd. Int. Gastroentérologie, 1991, 5, n°7 : 1 - 4

## **DOCUMENTATION TECHNIQUE DES LABORATOIRES**

### **Laboratoires ASTRA FRANCE**

MOPRAL\* Oméprazole 20 mg

Anti-ulcéreux 1<sup>er</sup> inhibiteur de la pompe à protons

### **Laboratoires BEAUFOR**

GELOX\*

Dossier technique réservé aux pharmaciens hospitaliers

### **Laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE**

PHOSPHALUGEL\* Gel de phosphate d'aluminium

Evolution des connaissances sur la classe thérapeutique des médicaments anti-acides.

### **Laboratoires FOURNIER et Laboratoires THYLMER**

RANIPLEX\* Ranitidine

Monographie

### **Laboratoires GLAXO**

AZANTAC\* Ranitidine

Traitement d'entretien de la maladie ulcéreuse duodénale.

### **Laboratoires HOUDE**

ULCAR\* Sucralfate 1 g

Dossier technique réservé aux établissements hospitaliers

### **Laboratoires LILLY FRANCE**

NIZAXID\* Nizatidine

Dossier technique réservé aux pharmaciens des hôpitaux.

### **Laboratoires LILLY FRANCE**

NIZAXID\* Nizatidine

Synthèse pharmacologique et clinique

**Laboratoires MERCK SHARP & DOHME CHIBRET**

PEPDINE\* Famotidine

Dossier technique

**Laboratoires MERCK SHARP & DOHME CHIBRET**

PEPDINE\*

Mise au point à travers la littérature internationale

**Laboratoires PARKE - DAVIS**

GELUSIL\*

**Laboratoires SMITH KLINE & FRENCH**

TAGAMET\* Cimétidine

Documentation technique destinée aux pharmaciens des hôpitaux

**Laboratoires SUBSTANTIA**

DIMALAN\*

Documentation technique

**Laboratoires TAKEDA**

OGAST\* Lansoprazole

**TABLE  
DES MATIERES**

**INTRODUCTION**..... 1

**PREMIERE PARTIE :** .....3

Rappel sur la pathologie ulcéreuse gastro-duodénale et l'hyperacidité gastrique.

**I - LA SECRETION ACIDE GASTRIQUE**.....5

**1 - Les cellules pariétales**.....5

**2 - Mécanismes cellulaires de la sécrétion acide**.....7

**3 - Régulation de la sécrétion acide**.....9

3.1 Récepteurs et seconds messagers .....9

3.2 Les phases de la sécrétion gastrique..... 11

3.2.1 La phase céphalique ..... 11

3.2.2 La phase gastrique ..... 11

3.2.3 La phase intestinale ..... 11

3.3 Inhibition de la sécrétion acide gastrique ..... 12

3.3.1 Le mécanisme antral de retro-contrôle négatif

pH-dépendant..... 12

3.3.2 Les facteurs inhibiteurs hormonaux ..... 12

**II - LES DEFENSES DE LA MUQUEUSE GASTRO-DUODENALE** ..... 13

**1 - La barrière muqueuse**..... 13

1.1 La barrière mucus-bicarbonates ..... 13

1.1.1 Le mucus..... 13

1.1.2 La sécrétion de bicarbonates..... 14

1.2 La régénération épithétiale.....	16
1.3 Le flux sanguin muqueux.....	16
<b>2 - <u>Les prostaglandines endogènes</u> .....</b>	<b>16</b>
2.1 Biosynthèse .....	16
2.2 Rôle des prostaglandines endogènes.....	18

### **III - PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE ULCEREUSE**

#### **GASTRO-DUODENALE.....**

19

##### **1 - Mécanismes de l'ulcérogénèse.....**

19

###### 1.1 Augmentation des facteurs d'agression.....

20

###### 1.1.1 Hyperacidité.....

21

###### 1.1.2 hyperactivité pepsinique.....

22

###### 1.2 Diminution des facteurs de défenses .....

23

###### 1.2.1 Faiblesse de la barrière muqueuse .....

23

###### 1.2.2 Déficit des prostaglandines endogènes.....

24

###### 1.2.3 Rôle pathogène du reflux duodénogastrique .....

24

###### 1.2.4 Rôle d'Helicobacter pylori.....

25

##### **2 - Facteurs favorisants .....**

26

###### 2.1 Facteurs héréditaires et génétiques.....

26

###### 2.2 Facteurs psychologiques .....

27

###### 2.3 Facteurs d'environnement .....

28

###### 2.3.1 Régime alimentaire.....

28

2.3.2 Tabac .....	28
2.3.3 Agents médicamenteux : AINS, aspirine.....	30
<b>IV - <u>COMPLICATIONS DE L'ULCERE GASTRO-DUODENAL</u> .....</b>	<b>32</b>
1 - <u>Hémorragie</u> .....	32
2 - <u>Perforation</u> .....	32
3 - <u>Sténose</u> .....	33
4 - <u>Cancérisation de l'ulcère gastrique</u> .....	33
<b>V - <u>FORMES PARTICULIERES D'ULCERES</u>.....</b>	<b>33</b>
1 - <u>Ulcère de stress</u> .....	33
2 - <u>Syndrome de Zollinger-Ellison</u> .....	34
<b><u>DEUXIEME PARTIE</u> :</b> .....	<b>35</b>
Le traitement médicamenteux de la maladie ulcéreuse.	
<b><u>CHAPITRE PREMIER : LES MEDICAMENTS REDUISANT L'ACIDITE</u> .....</b>	<b>37</b>



<b>I - <u>LES ANTI-ACIDES</u></b> .....	38
<b>1 - <u>Histoire des anti-acides</u></b> .....	38
<b>2 - <u>Mécanisme d'action</u></b> .....	39
<b>3 - <u>Principaux anti-acides</u></b> .....	41
3.1 Anti-acides anioniques .....	41
3.1.1 Bicarbonate de sodium ou carbonate monosodique.....	41
3.1.2 Carbonate de calcium .....	42
3.2 Anti-acides cationiques .....	42
3.2.1 Hydroxyde de magnésium .....	42
3.2.2 Hydroxyde d'aluminium .....	43
3.3 Autres sels anti-acides anioniques ou cationiques .....	46
<b>4 - <u>Métabolisme des anti-acides</u></b> .....	46
4.1 Anti-acides systémiques.....	46
4.1.1 Carbonate monosodique .....	46
4.1.2 Carbonate de calcium .....	47
4.2 Anti-acides non systémiques .....	47
4.2.1 Hydroxyde de magnésium .....	47
4.2.2 Hydroxyde d'aluminium .....	47
<b>5 - <u>Propriétés pharmacologiques</u></b> .....	49
5.1 Effet sur l'acidité aux niveaux gastrique et duodéal .....	49
5.2 Effet sur la pepsine .....	49
5.3 Effet protecteur des muqueuses.....	50

5.4	Aborption des sels biliaires et des lysolécithines.....	51
5.5	Autres propriétés au niveau gastro-duodéal .....	52
5.5.1	Effet sur la libération de gastrine.....	52
5.5.2	Effet sur la vidange gastrique .....	52
5.5.3	Effet sur le transit intestinal.....	52
<b>6 -</b>	<b><u>Indications thérapeutiques</u></b> .....	<b>53</b>
6.1	Ulcère duodéal .....	53
6.1.1	Effet sur la symptomatologie douloureuse .....	53
6.1.2	Effet sur la cicatrisation.....	53
6.2	Ulcère gastrique.....	54
<b>7 -</b>	<b><u>Incidents et accidents liés aux anti-acides</u></b> .....	<b>55</b>
7.1	Pathologie iatrogène .....	55
7.1.1	Troubles liés à l'aluminium.....	55
7.1.1.1	Constipation.....	56
7.1.1.2	Altération de l'équilibre phosphocalcique au niveau osseux .....	56
7.1.2	Troubles liés au magnésium .....	57
7.2	Effets généraux .....	57
7.2.1	Alcalose .....	57
7.2.2	Teneur en sodium.....	58
7.2.3	Syndrome des buveurs de lait .....	58
7.3	Troubles liés à l'hypoacidité .....	58
7.3.1	Développement de bactéries intragastriques .....	58
7.3.2	Rebond sécrétoire.....	59

<b>8 - <u>Interactions médicamenteuses</u></b> .....	59
8.1 Par effet d'adsorption .....	59
8.2 Par modification du pH intragastrique.....	59
8.3 Par élévation du pH urinaire .....	60
<b>9 - <u>Les différentes formes galéniques</u></b> .....	61
9.1 La forme suspension .....	61
9.2 La forme comprimé .....	61
9.3 La forme poudre .....	61
9.4 Les gels .....	62
<b>10 - <u>Administration et posologie</u></b> .....	62
<b>11 - <u>Les Spécialités</u></b> .....	63
<i>Conclusion</i> .....	65
<b>II - <u>LES ANTISECRETOIRES GASTRIQUES</u></b> .....	66
<b>1 - <u>Les anticholinergiques</u></b> .....	69
<b>2 - <u>Les anti-H<sub>2</sub> ou antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine</u></b> .....	70
2.1 Structure chimique .....	70

2.2 Mode d'action .....	73
2.2.1 Rappel sur le rôle de l'histamine dans la sécrétion acide gastrique.....	73
2.2.2 Mécanisme d'action des anti-H <sub>2</sub> .....	73
2.3 Pharmacocinétique .....	75
2.3.1 Absorption .....	75
2.3.2 Distribution .....	75
2.3.3 Elimination.....	75
2.3.4 Pharmacocinétique chez les sujets à risques .....	76
2.3.4.1 Insuffisants rénaux .....	76
2.3.4.2 Insuffisants hépatiques .....	76
2.3.4.3 Sujets âgés .....	76
2.3.4.4 Femme enceinte ou allaitant.....	77
2.4 Propriétés pharmacologiques .....	77
2.4.1 Effet sur la sécrétion gastrique acide .....	77
2.4.1.1 Sécrétion acide basale .....	77
2.4.1.2 Sécrétion acide stimulée.....	80
a - Sécrétion stimulée par l'histamine.....	80
b - Sécrétion stimulée par la pentagastrine.....	81
c - Sécrétion stimulée par un repas fictif.....	83
d - Sécrétion stimulée par un repas protéique .....	83
2.4.1.3 Etude du pH intragastrique sur 24 heures .....	84
a - Cimétidine.....	84
b - Ranitidine .....	87
c - Famotidine .....	88
d - Nizatidine .....	89
2.4.2 Effet sur les autres sécrétions digestives .....	90
2.4.2.1 Sécrétion de pepsine .....	90

2.4.2.2	Sécrétion de gastrine .....	90
2.4.3	Autres effets pharmacologiques.....	90
2.4.3.1	Effets sur la différence de potentiel gastrique.....	90
2.4.3.2	Effets sur la flore bactérienne gastrique.....	91
2.4.3.3	Effets sur la motricité gastro-oesophagienne .....	91
2.5	Indications thérapeutiques .....	91
2.5.1	Ulcère duodéal .....	92
2.5.1.1	Ulcère duodéal en poussée .....	92
a	- Cimétidine.....	92
b	- Ranitidine .....	94
c	- Famotidine .....	95
d	- Nizatidine .....	96
2.5.1.2	Prévention des récurrences de l'ulcère duodéal	
	Traitement d'entretien .....	96
a	- Cimétidine.....	97
b	- Ranitidine .....	98
c	- Famotidine .....	99
d	- Nizatidine .....	99
2.5.2	Ulcère gastrique .....	100
2.5.2.1	Cimétidine .....	100
2.5.2.2	Ranitidine .....	101
2.5.2.3	Famotidine.....	102
2.5.2.4	Nizatidine .....	103
2.6	Effets indésirables .....	104
2.6.1	Manifestations dermatologiques .....	104
2.6.2	Manifestations neuropsychiques.....	104
2.6.3	Manifestations digestives.....	104

2.6.4 Manifestations endocriniennes .....	105
2.6.5 Manifestations hématologiques.....	105
2.6.6 Manifestations cardiovasculaires .....	105
2.6.7 Manifestations biologiques.....	105
2.6.8 Manifestations diverses .....	106
2.7 Interactions médicamenteuses.....	106
2.8 Précautions d'emploi.....	107
2.9 Spécialités .....	108
<i>Conclusion</i> .....	109
<b>3 - <u>Les inhibiteurs de la pompe à protons (I.P.P.)</u></b> .....	111
<i>Introduction</i> .....	111
3.1 Structure chimique.....	111
3.1.1 L'oméprazole.....	111
3.1.2 Le lansoprazole .....	112
3.2 Mécanisme d'action .....	114
3.2.1 Rappel sur le fonctionnement de la pompe à protons.....	114
3.2.2 Mode d'action des I.P.P. ....	115
3.3 Pharmacocinétique .....	116
3.3.1 L'oméprazole .....	116
3.3.1.1 Absorption et distribution.....	116
3.3.1.2 Métabolisme et élimination .....	116
3.3.2 Le lansoprazole .....	117
3.3.2.1 Absorption et distribution.....	117
3.3.2.2 Métabolisme et élimination .....	119
3.4 Propriétés pharmacologiques .....	119

3.4.1 Action sur la sécrétion acide gastrique .....	119
3.4.1.1 Sécrétion acide basale et stimulée .....	119
3.4.1.2 Etude de pH métrie des 24 heures .....	124
3.4.2 Autres effets pharmacologiques .....	129
3.4.2.1 Action sur la sécrétion peptique .....	129
3.4.2.2 Action sur la sécrétion de gastrine.....	130
3.4.2.3 Action sur Helicobacter Pylori .....	130
3.5 Indications thérapeutiques .....	131
3.5.1 Ulcère duodéal évolutif .....	131
3.5.1.1 Cicatrisation.....	131
3.5.1.2 Sédation de la douleur ulcéreuse .....	137
3.5.1.3 Récidive après cicatrisation.....	138
3.5.2 Ulcère gastrique évolutif .....	139
3.5.2.1 Cicatrisation.....	139
3.5.2.2 Symptomatologie douloureuse .....	143
3.5.2.3 Récidives après cicatrisation .....	143
3.5.3 Syndrome de Zollinger-Ellison.....	143
3.6 Tolérance et effets indésirables .....	144
3.6.1 Effets secondaires.....	144
3.6.2 Interactions médicamenteuses.....	145
3.6.3 Précautions d'emploi et contre indications .....	145
3.6.4 Mises en garde .....	146
<b>Conclusion</b> .....	<b>147</b>

**CHAPITRE DEUXIEME : LES PROTECTEURS DE LA MUQUEUSE**

<b><u>GASTRIQUE</u></b> .....	148
<b><u>I - LES SELS DE BISMUTH</u></b> .....	150
<b><u>II - LE SUCRALFATE</u></b> .....	150
<i>Introduction</i> .....	150
<b><u>1 - Structure chimique</u></b> .....	151
<b><u>2 - Pharmacocinétique</u></b> .....	151
2.1 Absorption.....	151
2.2 Distribution .....	152
2.3 Elimination.....	152
<b><u>3 - Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action</u></b> .....	153
3.1 Formation d'une barrière protectrice .....	153
3.2 Obstacle à la rétrodiffusion des ions H <sup>+</sup> .....	154
3.3 Activité antipeptique.....	156
3.4 Adsorption des sels biliaires .....	157
3.5 Le sucralfate et la cytoprotection .....	157
<b><u>4 - Indications thérapeutiques</u></b> .....	158
4.1 Ulcère duodéal en poussée.....	158
4.2 Ulcère gastrique en poussée.....	159
4.3 Prévention des récives et traitement d'entretien.....	159



4.3.1 Délai d'apparition des rechutes et qualité de la cicatrisation .....	159
4.3.2 Prévention des rechutes de l'ulcère duodéal .....	160
<b>5 - <u>Tolérance et effets indésirables</u></b> .....	160
<b>6 - <u>Formes et présentations des spécialités</u></b> .....	161
<b>7 - <u>Mode d'emploi et posologie</u></b> .....	162
7.1 Cicatrisation des ulcères gastriques et duodénaux évolutifs.....	162
7.2 Prévention des rechutes de l'ulcère duodéal.....	163
<i>Conclusion</i> .....	164
<b><u>CHAPITRE TROISIEME : LES PROSTAGLANDINES</u></b> .....	165
<i>Introduction</i> .....	166
<b>1 - <u>Structure et synthèse</u></b> .....	167
1.1 Structure générale des prostaglandines.....	167
1.2 Synthèse du misoprostol .....	169
<b>2 - <u>Pharmacocinétique</u></b> .....	171
2.1 Absorption.....	171
2.2 Métabolisme .....	171
2.3 Elimination.....	171
<b>3 - <u>Pharmacologie</u></b> .....	172
3.1 Action antisécrétoire .....	172
3.1.1 Site et mécanisme d'action .....	172

3.1.2 Inibition de la sécrétion acide gastrique.....	172
3.1.2.1 Action sur le débit acide basal.....	173
3.1.2.2 Action sur la sécrétion acide nocturne.....	173
3.1.2.3 Action sur la sécrétion acide stimulée par la pentagastrine .....	173
3.1.2.4 Action sur la sécrétion acide stimulée par un repas-test.....	174
3.1.2.5 Action sur la sécrétion acide stimulée par le café .....	174
3.1.3 Absence de modification de la gastrinémie.....	174
3.2 Action cytoprotectrice.....	175
3.2.1 Cytoprotection directe.....	175
3.2.2 Mode d'action .....	175
3.2.2.1 La sécrétion de mucus.....	175
3.2.2.2 La sécrétion de bicarbonates .....	177
3.2.2.3 Le flux sanguin muqueux.....	178
<b>4 - <u>Indications thérapeutiques</u> .....</b>	<b>178</b>
4.1 Ulcère duodéal en poussée .....	178
4.1.1 Misoprostol versus placebo .....	179
4.1.2 Misoprostol versus cimétidine .....	179
4.2 Ulcère gastrique en poussée.....	180
4.3 Ulcère résistant aux anti-H <sub>2</sub> .....	180
4.4 Prévention et traitement des lésions digestives induites par les AINS et l'aspirine .....	181
4.4.1 Prévention des lésions gastroduodénales induites par l'aspirine ou les AINS .....	182

4.4.1.1 Misoprostol versus placebo .....	182
4.4.1.2 Misoprostol versus sucralfate .....	183
4.4.1.3 Misoprostol versus cimétidine.....	183
4.4.2 Cicatrisation des lésions gastriques malgré la poursuite du traitement par l'aspirine aux doses initiales.....	184
<b>5 - Tolérance et effets indésirables</b> .....	185
<i>Conclusion</i> .....	186
<b><u>CONCLUSION : CHOIX DU TRAITEMENT</u></b> .....	187
<b><u>TROISIEME PARTIE :</u></b> .....	189
Conduite à tenir dans le traitement de la maladie ulcéreuse.	
<b>I - <u>CONDUITE A TENIR DEVANT UN ULCERE GASTRIQUE</u></b> .....	190
<b>II - <u>CONDUITE A TENIR DEVANT UN ULCERE DUODENAL</u></b> .....	193
<b>III - <u>LES REGLES HYGIENO-DIETETIQUES</u></b> .....	196
<b>1 - <u>Régime alimentaire</u></b> .....	196
<b>2 - <u>Arrêt du tabac</u></b> .....	197
<b>3 - <u>Suppression des médicaments gastrottoxiques</u></b> .....	197
<b>IV - <u>CONSEILS A DONNER AUX PATIENTS</u></b>	
<b><u>ET ROLE DU PHARMACIEN</u></b> .....	197

**CONCLUSION** .....200

**BIBLIOGRAPHIE** .....202

**TABLE DES MATIERES** .....230

---

BARBE (Françoise). — Le traitement de l'hyperacidité gastrique et de l'ulcère gastro-duodéal. — 245 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1993).

---

**RESUME :**

L'ulcère gastro-duodéal résulte d'un déséquilibre entre les facteurs d'agression et les facteurs de défense de la muqueuse.

Le traitement médical a donc deux objectifs : d'une part, réduire l'acidité gastrique à l'aide des anti-acides ou des anti-sécrétoires ; d'autre part, protéger la muqueuse au moyen des mucoprotecteurs.

Les différents traitements sont abordés, ainsi que l'ensemble des règles hygiéno-diététiques accompagnant le traitement médicamenteux de la maladie ulcéreuse.

---

**MOTS CLES :**

- Hyperacidité.
  - Ulcère gastro-duodéal.
  - Antiulcéreux.
  - Antiacide.
  - Antisécrétoires.
  - Mucoprotecteurs.
- 

**JURY :** Président : Monsieur le Professeur BUXERAUD.  
Juges : Monsieur COMBY, Maître de Conférences.  
Monsieur TARNAUD, Pharmacien.

---