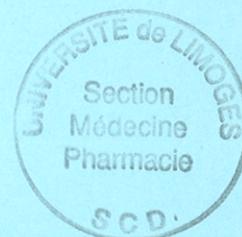


UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2004

THESE N° 344/1

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 147872 3

LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS :
INTERETS THERAPEUTIQUES
ET FINANCIERS

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 3 décembre 2004.

PAR

Anne ARRESTIER
Née le 14 avril 1979 à Tulle (Corrèze)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Jacques BUXERAUD	Président
Monsieur Francis COMBY, Maître de conférences.....	Juge
Monsieur le Docteur Jean-Jacques BOILEAU, Pharmacien	Juge
Mademoiselle le Docteur Liliane GENAUD, Pharmacien.....	Juge

A ma mère,

pour son courage, sa bienveillance et sa tendresse.

Premier professeur, elle m'a donné le goût des études et les moyens de les poursuivre.

A mon père,

pour son ingéniosité, sa droiture et son affection.

Pour avoir su éveiller ma curiosité, aiguïser mon sens critique et enseigné des choses que l'on n'apprend pas sur les bancs de l'école.

A mes sœurs Hélène et Marie,

pour leur soutien, leur écoute, leur patience aussi...

A mes amies et amis,

Fidèles complices, merci d'être toujours présents.

A notre président de thèse, le Professeur Jacques Buxeraud,

Professeur de Chimie Thérapeutique à la Faculté de Pharmacie de Limoges.

Monsieur, vous nous faites le très grand honneur de présider notre jury de thèse.

Vous nous avez accueillie avec la sympathie qui est la votre.

Votre enseignement de qualité a le mérite de graver les esprits,
et nous vous assurons qu'il reste toujours pour nous un exemple.

Veillez trouver ici l'assurance de notre vive reconnaissance
et de nos remerciements les plus sincères.

A Monsieur Francis Comby,

Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Limoges.

Monsieur, vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous vous remercions pour votre accueil,

vos conseils avisés et votre disponibilité.

Que ce travail soit le témoignage de notre reconnaissance.

A Monsieur Jean-Jacques Boileau,

Docteur en pharmacie.

Monsieur, vous nous faites bénéficier chaque jour de votre expérience.

Travaillant à vos côtés, nous apprécions votre grande compétence.

Vous nous faites aujourd'hui l'honneur de juger notre travail,

veuillez trouver ici l'assurance de notre vive reconnaissance.

A Mademoiselle Liliane Genaud,

Pharmacien, Docteur ès Sciences

Mademoiselle, vous fûtes la première à nous guider.

Votre rigueur scientifique et vos qualités humaines

ont suscité en nous l'envie de suivre votre exemple.

Qu'il nous soit permis de vous remercier

et que cette thèse soit le témoignage de notre vive reconnaissance.

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE - CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACIE GALENIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACIE GALENIQUE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE - CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT
OULDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy

BASLY Jean-Philippe

BATTU Serge

CALLISTE Claude

CARDI Patrice

CLEDAT Dominique

COMBY Francis

DELEBASSEE Sylvie

DREYFUSS Marie-Françoise

EA KIM Leng

FAGNERE Catherine

FROISSARD Didier

FOURNIER Françoise

JAMBUT Anne Catherine

LAGORCE Jean-François

LARTIGUE Martine

LIAGRE Bertrand

LOTFI Hayat

MARION-THORE Sandrine

MOREAU Jeanne

PARTOUCHE Christian

ROUSSEAU Annick

SIMON Alain

TROUILLAS Patrick

VIANA Marylène

VIGNOLES Philippe

PHARMACOGNOSIE

CHIMIE ANALYTIQUE

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BIOPHYSIQUE

PHYSIOLOGIE

CHIMIE ANALYTIQUE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

PHARMACODYNAMIE

CHIMIE ORGANIQUE

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

BIOCHIMIE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

CHIMIE ORGANIQUE

PHARMACODYNAMIE

SCIENCES BIOLOGIQUES

TOXICOLOGIE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

IMMUNOLOGIE

PHYSIOLOGIE

BIOMATHEMATIQUE

CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE

BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PHARMACIE GALENIQUE

INFORMATIQUE

ANGLAIS

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PARTIE 1: PHYSIOLOGIE GASTRO-DUODENALE

1.1. RAPPELS ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES

- 1.1.1. Anatomie
- 1.1.2. Histologie
- 1.1.3. Structures sécrétoires
- 1.1.4. L'innervation du tractus gastro-duodéal

1.2. LA SECRETION ACIDE

- 1.2.1. Mécanisme
- 1.2.2. La cellule pariétale
- 1.2.3. La pompe à protons
- 1.2.4. Les autres systèmes intervenant

PARTIE 2 : LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS

2.1. PRESENTATION

- 2.1.1. Découverte
- 2.1.2. Mécanisme d'action
- 2.1.3. Intérêt

2.2. PHARMACOCINETIQUE

- 2.2.1. Absorption et distribution
- 2.2.2. Métabolisme et élimination
- 2.2.3. Etudes cinétiques chez des populations particulières

2.3. EFFETS DES IPP

- 2.3.1. Activité antisécrétoire
- 2.3.2. Interactions médicamenteuses
- 2.3.3. Effets indésirables
- 2.3.4. Autres effets secondaires

2.4. COMPARAISON DES DIFFERENTES MOLECULES ENTRE-ELLES

- 2.4.1. Comparaison des différentes molécules dans le traitement du RGO
- 2.4.2. Comparaison des différentes molécules dans la maladie ulcéreuse
- 2.4.3. Effets de sous-groupes

PARTIE 3 : INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES IPP

3.1. LA PATHOLOGIE OESOPHAGIENNE

- 3.1.1. Physiopathologie
- 3.1.2. Stratégie thérapeutique

3.2. LA MALADIE ULCEREUSE GASTRO-DUODENALE (MUGD)

- 3.2.1. Physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale
- 3.2.2. Facteurs de risques
- 3.2.3. conseils aux patients
- 3.2.4. Schémas thérapeutiques

3.3. LESIONS GASTRODUODENALES DUES AUX ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS

- 3.3.1. Effets des AINS
- 3.3.2. Nouvelles approches pour un traitement anti-inflammatoire plus sûr

3.4. LE SYNDROME DE ZOLLINGER ELLISON

- 3.4.1. Définition
- 3.4.2. Physiopathologie
- 3.4.3. Traitement

PARTIE 4 : LA SUPREMACIE DES IPP

4.1. LE MARCHE DES ANTI-ULCEREUX DE 1980 A 2000

- 4.1.1. Historique des anti-ulcéreux : découvertes scientifiques et innovations médicamenteuses
- 4.1.2. Evolution de la prise en charge des pathologies digestives
- 4.1.3. Explosion de la prescription des anti-ulcéreux

4.2. LA MONTEE EN FORCE DES IPP

- 4.2.1. Evolution de quelques caractéristiques du marché des anti-ulcéreux
- 4.2.2. Analyse du marché par classe thérapeutique
- 4.2.3. Motif de prescription des anti-acides et des anti-sécrétoires et effets de substitution
- 4.2.4. Années 2000 : quelles perspectives ?

4.3. BON USAGE DES ANTI-ULCEREUX

- 4.3.1. Les textes existants
- 4.3.2. Réaction des organismes sociaux
- 4.3.3. Une prise de conscience collective

CONCLUSION

INTRODUCTION

La fréquence des pathologies de l'appareil digestif liées à une acidité gastrique excessive est importante mais le degré de gravité de ces pathologies est très variable. Elles sont un des premiers motifs d'automédication ainsi que de consultation, notamment en France. On ne dispose pas d'études recensant la prévalence de l'ensemble de ces pathologies mais une étude statistique d'IMS montre que sur 1000 diagnostics en médecine ambulatoire, 13 correspondent à ce groupe de pathologies (ulcères, reflux gastro-œsophagien, œsophagite, douleur abdominale, ...).

Le siècle dernier a permis une grande avancée dans la compréhension des mécanismes à l'origine de ces dysfonctionnements. Il a aussi vu l'émergence de nouveaux traitements de plus en plus efficaces mais aussi de plus en plus chers. Les anti-acides, connus depuis l'antiquité, ont été utilisés jusqu'à l'apparition d'une nouvelle classe, les anti-sécrétoires, composée par les anti-histaminiques H2 (anti-H2), mis au point à la fin des années 70, et par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), découverts à la fin des années 80. Ces derniers sont les plus chers, mais ils sont aussi considérés comme les plus efficaces.

L'importance de ce marché, en termes de chiffre d'affaires, a connu une croissance fulgurante ces vingt-cinq dernières années. Au point qu'elle nous pousse à nous interroger sur l'intérêt thérapeutique réel des IPP car les sommes mises en jeu sont telles que les organismes payeurs s'interrogent sur le bien-fondé de cet accroissement de prescriptions.

A l'heure où notre système de santé connaît un profond déficit, la recherche de solutions pour une maîtrise des dépenses de santé est plus que jamais d'actualité.

PARTIE 1 : PHYSIOLOGIE GASTRO-DUODENALE

1.1. RAPPELS ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES

1.1.1. ANATOMIE DU TUBE DIGESTIF

Faisant suite au pharynx puis à l'œsophage, le tube digestif se dilate pour former l'estomac, véritable réservoir où les aliments vont être dégradés en une bouillie crémeuse appelée chyme.

L'estomac est composé de quatre principales régions :

- le cardia (signifiant « près du cœur »), de petite taille, est la région entourant l'orifice par lequel la nourriture provenant de l'œsophage pénètre dans l'estomac,
- le fundus, ou grosse tubérosité de l'estomac, est la région en forme de dôme qui se niche sous le diaphragme et fait saillie au-dessus et à côté du cardia,
- le corps de l'estomac est la portion moyenne qui se prolonge vers le bas jusqu'à la quatrième partie,
- la partie pylorique, en forme d'entonnoir, est formée de l'antra pylorique, qui se rétrécit pour former le canal pylorique et se terminer par le pylore, qui communique avec le duodénum.

L'intestin grêle est un tube aux formes tourmentées, comprenant trois segments :

- le duodénum (25 centimètres), qui reçoit la bile du foie et les sucs pancréatiques,
- le jéjunum (2,5 mètres),
- l'iléon, partie la plus longue (3,6 mètres), qui débouche dans le gros intestin, lui même se terminant par l'anus.

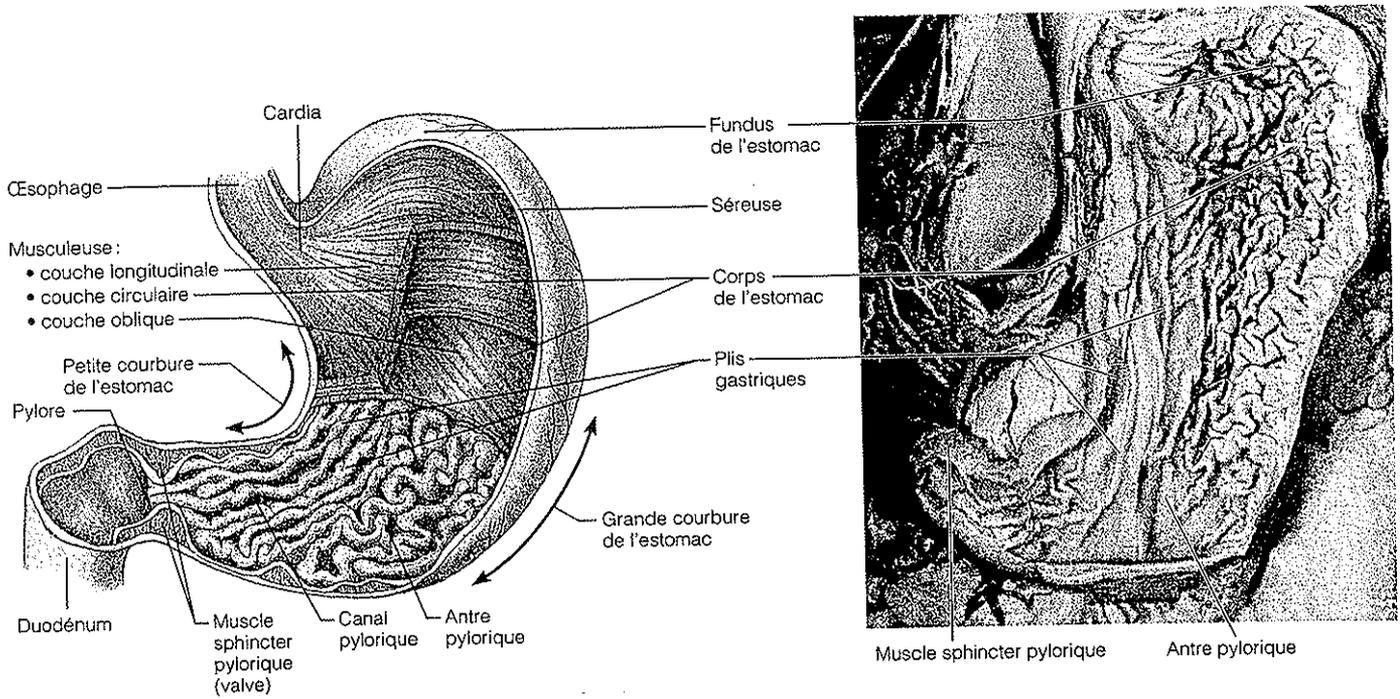


Fig. 1 - Anatomie de l'estomac (1)

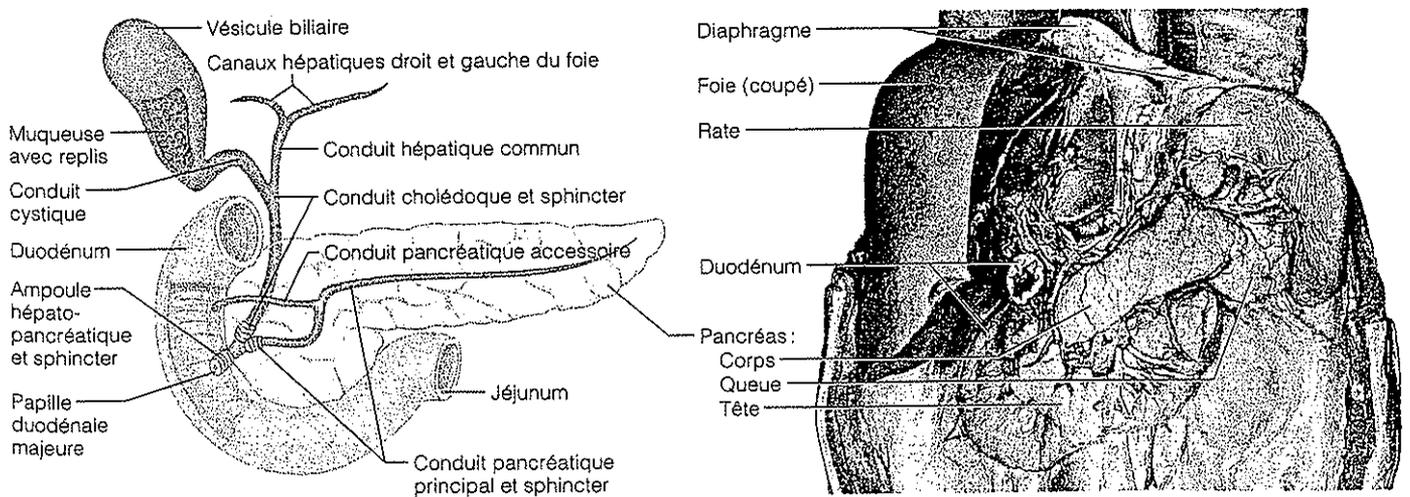


Fig. 2 - Anatomie de l'intestin grêle (1)

1.1.2. HISTOLOGIE DU TUBE DIGESTIF

De l'œsophage au canal anal, les parois de tous les organes du tube digestif sont formées des quatre mêmes couches principales appelées tuniques. De la lumière vers l'extérieur, ces couches sont :

- la muqueuse : elle-même constituée d'un épithélium de surface, de la lamina propria et de la musculaire muqueuse,
- la sous-muqueuse,
- la musculuse,
- la séreuse.

Dans le cas de l'intestin grêle, la muqueuse est très repliée, ce qui permet de multiplier sa surface (environ 200 m²), d'où une augmentation de ses capacités d'absorption.

Tout le long du tractus gastro-intestinal, sont aussi présentes une multitude de glandes avec deux fonctions principales :

- la transformation des aliments (par la sécrétion d'enzymes digestives et de mucus, véritable lubrifiant du bol alimentaire),
- la protection du tractus par la sécrétion de mucus, de bicarbonates et de prostaglandines (PG) : synthétisées en quantités importantes, elles proviennent 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 A₂. L'acide arachidonique est rapidement métabolisé en produits oxydés par deux voies enzymatiques distinctes : la lipoxigénase et la cyclo-oxygénase. La voie de la lipooxygénase conduit aux leucotriènes, celle de la cyclo-oxygénase aux prostaglandines. Les PG de la série E stimulent la sécrétion de mucus et de bicarbonates et augmentent le flux sanguin muqueux.

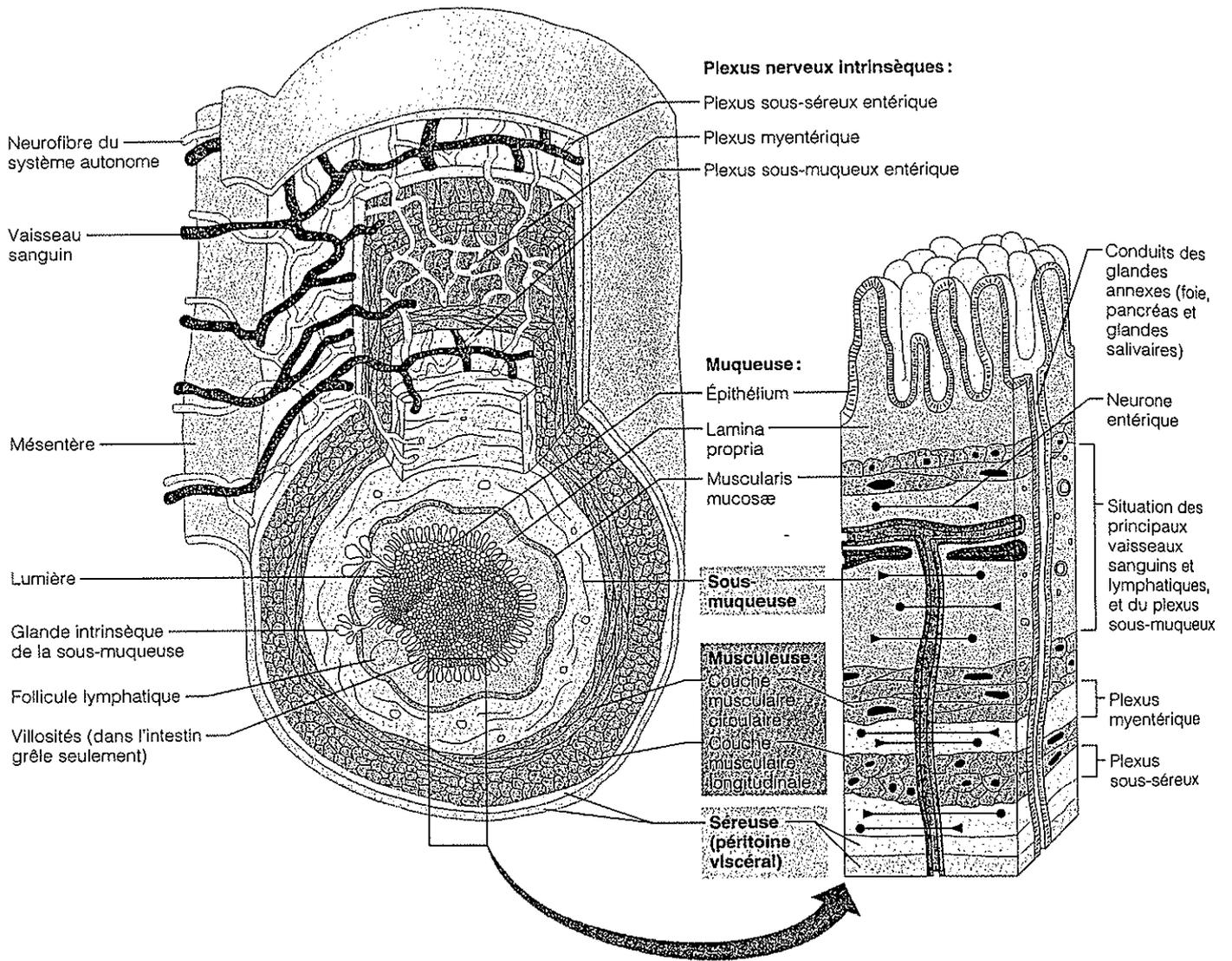


Fig. 3 - Histologie du tube digestif (1)

1.1.3. STRUCTURES SECRETOIRES

1.1.3.1. Au niveau gastrique

Le revêtement épithélial de la muqueuse de l'estomac est un épithélium simple prismatique entièrement composé de cellules caliciformes qui produisent un mucus protecteur. Ce revêtement lisse est parsemé de millions de profondes invaginations : les cryptes de l'estomac, qui se prolongent jusqu'aux glandes gastriques sécrétant le suc gastrique. Les cellules qui tapissent les parois des cryptes de l'estomac sont généralement semblables à celles de la muqueuse, mais les cellules qui forment les glandes gastriques varient selon les régions de l'estomac.

→ Les glandes

- Les glandes du fundus ou glandes oxyntiques sont constituées de cellules muqueuses du collet, de cellules principales et de cellules pariétales.

Ces glandes sont surtout exocrines : elles produisent la majeure partie du suc gastrique, c'est-à-dire de l'eau, de l'acide chlorhydrique, du facteur intrinsèque, du pepsinogène et du mucus. Elles contiennent aussi quelques cellules endocrines qui libèrent des peptides tels que la somatostatine ou des amines telles que l'histamine à effets locaux (paracrines).

- Les glandes antrales ou pyloriques, quant à elles, ne contiennent que peu de cellules principales et quasiment pas de cellules pariétales. Par contre, elles sont très riches en cellules à mucus.

Ces glandes sécrètent de l'eau et du mucus et renferment aussi de nombreuses cellules endocrines libérant des peptides à effet surtout local (somatostatine) ou plus général (gastrine).

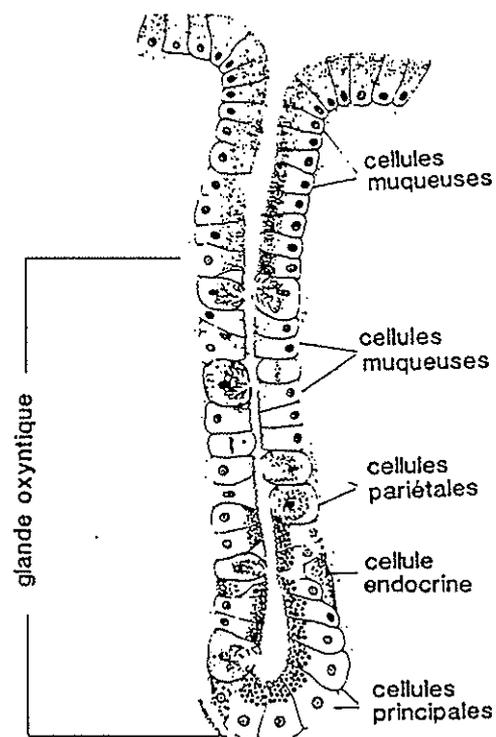


Fig. 4 - Schéma d'une glande gastrique fundique (2)

Fig. 5 - Rôle des hormones et des substances analogues aux hormones dans la digestion (1)

Hormone	Site de production	Stimulus de la production	Organe cible	Activité
Gastrine	Muqueuse de l'estomac	Aliments (en particulier les protéines partiellement digérées) présents dans l'estomac (stimulation chimique); acétylcholine libérée par les neurofibres	Estomac	<ul style="list-style-type: none"> Stimule la sécrétion des glandes gastriques; les effets les plus marqués concernent la sécrétion de HCl Stimule l'évacuation de l'estomac
			Intestin grêle	<ul style="list-style-type: none"> Stimule la contraction des muscles lisses de l'intestin
			Valve iléo-cæcale Gros intestin	<ul style="list-style-type: none"> Détend la valve iléo-cæcale Stimule les mouvements de masse
Sérotonine	Muqueuse de l'estomac	Aliments dans l'estomac	Estomac	<ul style="list-style-type: none"> Déclenche la contraction des muscles lisses de l'estomac
Histamine	Muqueuse de l'estomac	Aliments dans l'estomac	Estomac	<ul style="list-style-type: none"> Stimule la libération de HCl par les cellules pariétales
Somatostatine	Muqueuse de l'estomac; muqueuse du duodénum	Aliments dans l'estomac; stimulation par les neurofibres du système nerveux sympathique	Estomac	<ul style="list-style-type: none"> Inhibe la sécrétion gastrique de toutes les substances; inhibe la motilité et l'évacuation gastriques
			Pancréas Intestin grêle	<ul style="list-style-type: none"> Inhibe la sécrétion Diminue la circulation sanguine dans le tube digestif et inhibe ainsi l'absorption intestinale
			Vésicule biliaire	<ul style="list-style-type: none"> Inhibe la contraction de l'organe et la libération de la bile
Gastrine entérique	Muqueuse du duodénum	Aliments acides partiellement digérés dans le duodénum	Estomac	<ul style="list-style-type: none"> Stimule les glandes et la motilité gastriques
Sécrétine	Muqueuse du duodénum	Chyme acide (aussi protéines partiellement digérées, graisses, liquides hypertoniques et hypotoniques, agents irritants présents dans le chyme)	Estomac	<ul style="list-style-type: none"> Inhibe la sécrétion et la motilité gastriques au cours de la phase gastrique de la sécrétion
			Pancréas	<ul style="list-style-type: none"> Accroît la sécrétion du suc pancréatique riche en ions bicarbonate; potentialise l'action de la CCK
Cholécystokinine (CCK)	Muqueuse du duodénum	Chyme gras en particulier, mais aussi protéines partiellement digérées	Foie	<ul style="list-style-type: none"> Accroît la production de bile
			Foie, pancréas	<ul style="list-style-type: none"> Potentialise l'action de la sécrétine sur ces organes
			Pancréas	<ul style="list-style-type: none"> Accroît la production de suc pancréatique riche en enzymes
			Vésicule biliaire	<ul style="list-style-type: none"> Stimule la contraction de l'organe et l'expulsion de la bile qui y est emmagasinée
Peptide inhibiteur gastrique (GIP) [†]	Muqueuse du duodénum	Chyme gras ou contenant du glucose	Muscle sphincter de l'ampoule hépatopancréatique	<ul style="list-style-type: none"> Relâche le sphincter pour permettre l'entrée de la bile et du suc pancréatique dans le duodénum
			Estomac	<ul style="list-style-type: none"> Inhibe la sécrétion et la motilité de l'estomac au cours de la phase gastrique
Peptide intestinal vasoactif	Muqueuse du duodénum	Chyme contenant des aliments partiellement digérés	Duodénum	<ul style="list-style-type: none"> Stimule la sécrétion de tampons; dilate les capillaires intestinaux
			Estomac	<ul style="list-style-type: none"> Inhibe la production de HCl Détend les muscles lisses de l'intestin

→ Les cellules

- Les cellules à mucus du collet

Elles recouvrent la surface muqueuse et l'orifice des glandes gastriques et elles produisent notamment du mucus et des bicarbonates qui neutralisent spécifiquement les acides. Elles répondent de façon autonome à des stimuli locaux au niveau de l'épithélium en expulsant simplement leur mucus directement par-dessus l'épithélium pour le lubrifier.

Le mucus est une sécrétion épaisse, composée d'eau, d'électrolytes, d'un mélange de plusieurs glycoprotéines et de lipides. Il permet un glissement facile des aliments le long du tractus gastro-intestinal et prévient les lésions excoriatives ou chimiques de l'épithélium.

Les prostaglandines stimulent naturellement la synthèse du mucus et des bicarbonates, participant ainsi étroitement à la protection.

- Les cellules pariétales ou cellules bordantes

Ce sont les cellules les plus nombreuses dans la partie profonde des glandes fundiques, disséminées à travers les cellules principales. Elles sécrètent l'acide chlorhydrique (HCl) et le facteur intrinsèque, indispensable à l'absorption de la vitamine B₁₂ dans l'iléon. Leur structure (trois pointes portant des microvillosités denses) présente une surface énorme qui facilite la sécrétion de H⁺ et de Cl⁻ dans la lumière de l'estomac. L'acide chlorhydrique rend le contenu stomacal extrêmement acide (pH de 1,5 à 3,5), condition nécessaire à l'activation de la pepsine et lui permettant d'agir dans des conditions optimales. Cette grande acidité suffit aussi à tuer de nombreuses bactéries ingérées avec les aliments. Le facteur intrinsèque est une glycoprotéine qui, en se liant à la vitamine B₁₂, va permettre son absorption dans l'intestin grêle.

- Les cellules principales

Elles sont plus nombreuses dans les deux tiers profonds des glandes fundiques et sécrètent de grandes quantités de pepsinogène et de pro-enzymes ensuite hydrolysées par HCl en pepsine et en enzymes protéolytiques.

Ces cellules sembleraient aussi sécréter des lipases en quantités minimes.

- Les cellules endocrines et paracrines

On les trouve dans le fundus comme dans l'antrum, dispersées le long des glandes, mais elles sont plus abondantes dans les glandes antrales.

Dans le fundus, il s'agit des cellules D sécrétant la somatostatine et des cellules entérochromaffines (ECL) contenant l'histamine. Au niveau antral, les cellules endocrines G, à l'origine de la gastrine, et les cellules D assurent la régulation de la sécrétion acide

□ *Cellules à somatostatine ou cellules D*

La somatostatine est produite par les cellules D, présentes au voisinage des cellules G de l'antrum. Ainsi, la somatostatine intervient pour inhiber la libération de gastrine, s'opposant en cela à un neuropeptide, la bombésine, lui-même stimulant. On en trouve aussi dans le fundus, pour inhiber directement, par contiguïté, la sécrétion pariétale.

L'innervation cholinergique vagale inhibe la libération de somatostatine. Au contraire, celle-ci est stimulée par l'abaissement du pH intra-gastrique.

□ *Cellules à gastrine ou cellules G*

La gastrine est une hormone peptidique élaborée par les cellules endocrines G de l'antrum et accessoirement du duodénum. Elle stimule la sécrétion gastrique acide en se rendant par voie sanguine au fundus, où elle reconnaît les récepteurs du pôle basal des cellules pariétales.

Sa libération par les cellules G est stimulée par la présence de peptones (fragments oligopeptidiques provenant de l'action de la pepsine sur les protéines alimentaires) dans l'estomac, et elle est au contraire inhibée par l'activité du suc gastrique.

Ce contrôle chimique activateur (peptones) ou inhibiteur (acide), met en jeu respectivement des neurones à bombésine (activateur) et des cellules à somatostatine (inhibitrices). Il est complété par un contrôle nerveux vagal principalement activateur, déclenché par la distension de l'antre.

□ *Cellules à histamine ou cellules H ou ECL*

L'histamine libérée *in situ* par les cellules à histamine agit sur la sécrétion acide en se fixant sur les récepteurs H₂. Elle ne provoque qu'une faible sécrétion acide. Cependant, si de l'acétylcholine ou de la gastrine stimulent les cellules pariétales, même ces petites quantités d'histamine sont capables d'augmenter grandement la sécrétion acide, représentant ainsi un cofacteur nécessaire pour l'excitation de la sécrétion acide. Les cellules ECL portent également des récepteurs histaminiques H₃ qui ont un rôle d'auto-inhibition sur la sécrétion d'histamine.

Dans tout le tube digestif, la muqueuse de l'estomac est exposée à des conditions qui comptent parmi les plus sévères de l'organisme. En effet, le suc gastrique est un acide corrosif (la concentration des ions H⁺ dans l'estomac peut-être 100 000 fois supérieure à ce qu'elle est dans le sang) et ses enzymes protéolytiques pourraient digérer l'estomac lui même. Cependant, l'estomac n'est pas une simple victime passive d'un environnement aussi hostile. Il réagit vigoureusement pour se protéger en produisant la barrière muqueuse. Quatre facteurs contribuent à la création de cette barrière :

- une épaisse couche de mucus riche en bicarbonate se forme sur la paroi de l'estomac,
- les cellules épithéliales de la muqueuse sont reliées par des jonctions serrées qui empêchent le suc gastrique de se répandre dans les couches de tissus sous-jacents,
- au fond des glandes gastriques, où il n'y a pas de mucus protecteur, la face externe de la membrane plasmique des cellules glandulaires est imperméable à HCl,
- les cellules épithéliales de la muqueuse qui sont endommagées sont rapidement éliminées et remplacées par la division de cellules épithéliales indifférenciées, présentes à l'endroit où les cryptes de l'estomac rejoignent les glandes gastriques.

1.1.3.2. Au niveau duodéna

La muqueuse de l'intestin grêle, très repliée sur elle-même, est hérissée de villosités. Bien qu'à première vue les divers segments de l'intestin grêle se ressemblent beaucoup, ils sont très différents : on y retrouve les quatre tuniques caractérisant le tube digestif, mais la muqueuse et la sous-muqueuse sont modifiées.

L'épithélium de la muqueuse est un épithélium simple prismatique, composé en grande partie de cellules absorbantes liées entre elles par des jonctions serrées et pourvues de très nombreuses villosités. Il présente aussi de nombreuses cellules caliciformes sécrétrices de mucus ainsi que, dispersées parmi les autres, des cellules endocrines sécrétant leur hormone peptidique respective : sécrétine, cholécystokinine (CCK), motiline, somatostatine, peptide inhibiteur gastrique (GIP).

Entre les villosités, la muqueuse est parsemée de dépressions (ouvertures) qui conduisent à des glandes intestinales tubulaires appelées glandes de Lieberkhün. Les cellules épithéliales garnissant ces glandes sécrètent le suc intestinal, mélange aqueux de mucus qui sert à transporter les nutriments du chyme en vue de leur absorption. Au fond de ces glandes, se trouvent des cellules sécrétrices spécialisées, les cellules de Paneth. Ces cellules libèrent le lysozyme, enzyme antibactérienne protégeant l'intestin grêle contre certaines bactéries.

Plus on descend dans l'intestin grêle et plus le nombre de glandes diminue, tandis que celui des cellules caliciformes augmente.

La sous-muqueuse se caractérise par la présence de follicules lymphatiques soit individuels, soit agrégés. Ces derniers sont alors appelés Plaques de Peyers. Leur nombre augmente vers l'extrémité de l'intestin grêle car le gros intestin contient une grande quantité de bactéries ne devant pas accéder à la circulation sanguine. On trouve aussi une série de glandes muqueuses spécifiques à la sous-muqueuse duodéna : les glandes de Brunner. Ces glandes produisent un mucus alcalin (car riche en bicarbonates), qui neutralise le chyme acide provenant de l'estomac. Lorsque cette barrière muqueuse est insuffisante, la paroi intestinale s'érode et il en résulte des ulcères duodénaux.

1.1.4. L'INNERVATION DU TRACTUS GASTRO-DUODENAL

L'innervation est de deux types : intrinsèque et extrinsèque.

L'innervation intrinsèque est réalisée par deux grands plexus :

- le plexus d'Auerbach ou plexus myentérique,
- le plexus de Meissner ou plexus sous-muqueux.

Le plexus myentérique agit essentiellement sur la motilité alors que le plexus sous-muqueux agit sur la motilité et les sécrétions.

De plus, les fibres sympathiques et parasympathiques rejoignent ce système nerveux entérique. Même si ces deux plexus peuvent fonctionner de façon autonome, la stimulation des systèmes sympathiques et parasympathiques peut entraîner une activation supplémentaire ou une inhibition des fonctions gastro-intestinales.

L'innervation extrinsèque est due aux fibres nerveuses sympathiques et parasympathiques du système nerveux autonome. L'activité parasympathique est dominante. Elle augmente la contraction des muscles lisses et les sécrétions alors que l'activité sympathique a l'effet inverse.

1.2. LA SECRETION ACIDE

1.2.1. MECANISME

La sécrétion gastrique, modulée par l'alimentation, est sous la dépendance de deux types de phénomènes :

- un phénomène nerveux : la stimulation de l'estomac par les nerfs vagues fait augmenter la sécrétion de presque toutes les glandes, tandis qu'à l'inverse, l'activation par les nerfs sympathiques inhibe la sécrétion ;
- un phénomène hormonal : la régulation de la sécrétion gastrique est en grande partie assurée par la gastrine, qui stimule la sécrétion d'enzymes et d'acide chlorhydrique. Elle dépend aussi des hormones produites par le grêle, qui sont surtout des antagonistes de la gastrine.

Les stimulus ayant pour effet d'accroître ou d'inhiber la sécrétion gastrique proviennent de trois sites : l'encéphale, l'estomac et l'intestin grêle. C'est pourquoi on distingue trois phases de la sécrétion gastrique :

- **Phase céphalique (ou phase réflexe)** : elle débute bien avant que les aliments ne pénètrent dans l'estomac ; c'est la représentation cérébrale de l'alimentation (vue, odeur, idée de la nourriture) qui va déclencher la sécrétion acide. Au cours de cette phase, des influx nerveux partent des récepteurs olfactifs et gustatifs vers l'hypothalamus qui, à son tour, envoie un influx nerveux à la paroi gastrique par l'intermédiaire du vague, provoquant ainsi la libération d'acétylcholine. Ce neuromédiateur va stimuler les cellules pariétales (sécrétions d'HCl), les cellules H (sécrétion d'histamine), les cellules principales (sécrétion de pepsine) et les cellules G de l'antrum (sécrétion de gastrine qui va stimuler à son tour la production d'HCl).
- **Phase gastrique (ou influences locales)** : la distension provoquée par le bol alimentaire et la présence de protéines partiellement digérées stimulent la sécrétion de gastrine (elle-même provoquant la sécrétion acide). A cela, s'ajoutent l'alcalinité des aliments et la stimulation du nerf vague, qui augmentent encore la sécrétion acide. A cette libération de gastrine et à la sécrétion acide, s'opposent des mécanismes freinant ces phénomènes. Le plus important est l'acidification antrale, qui inhibe progressivement la libération de gastrine, entraînant ainsi une diminution de la sécrétion acide et de pepsine. La gastrine exerce donc un rôle de rétrocontrôle négatif pH-dépendant sur la sécrétion acide gastrique.

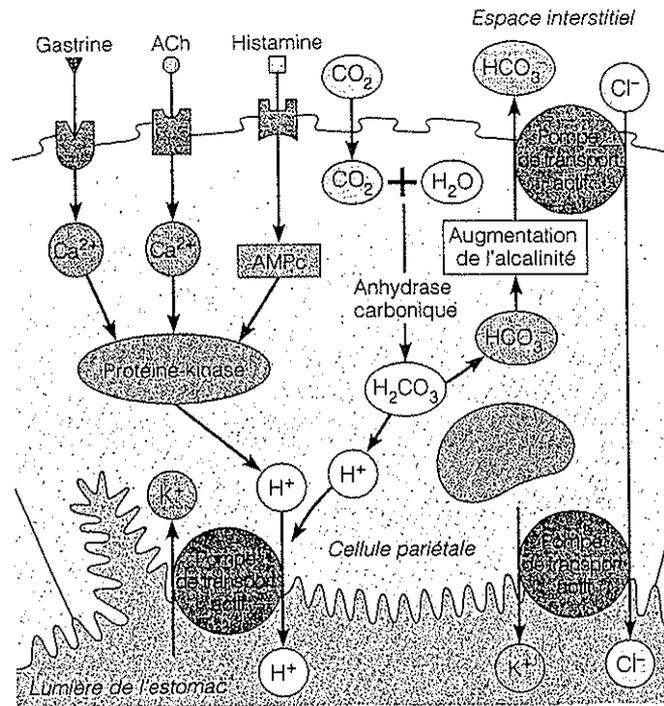


Fig. 6 - La sécrétion acide : mécanisme et régulation (1)

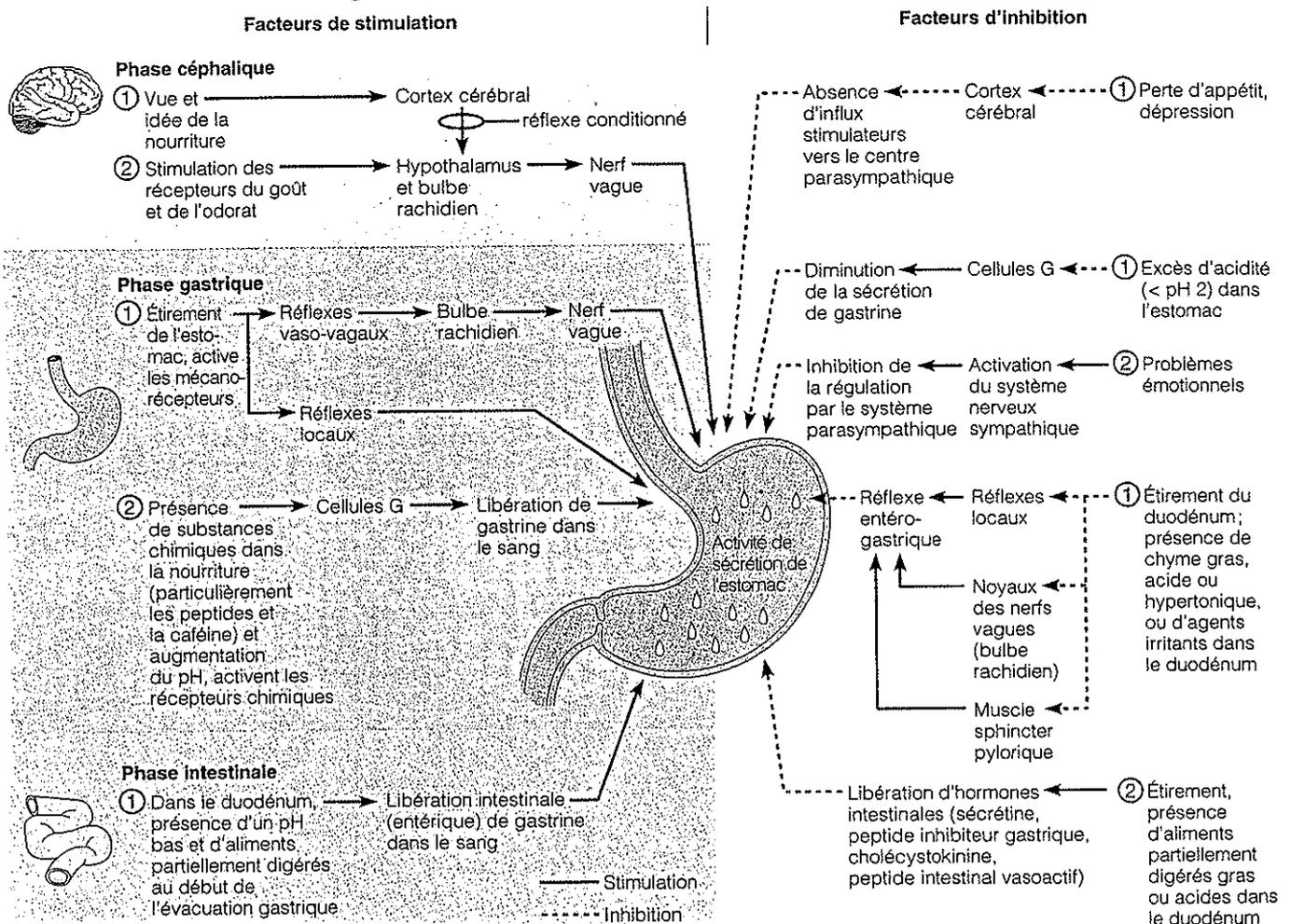


Fig. 7 - Mécanismes nerveux et hormonaux intervenant dans la libération de suc gastrique (1)

- **Phase intestinale :** cette phase a deux composantes, l'une excitatrice, l'autre inhibitrice. La phase excitatrice est mise en action lorsque les aliments partiellement digérés commencent à entrer dans le duodénum. Il y a alors libération d'une hormone maintenant l'activité sécrétoire des glandes gastriques. Comme cette hormone a les mêmes effets que la gastrine, on l'appelle gastrine intestinale (ou entérique). Cependant, les mécanismes intestinaux ne stimulent la sécrétion acide que très brièvement. Lorsque l'intestin se trouve étiré par le chyme, la partie inhibitrice se déclenche sous la forme du réflexe entéro-gastrique, qui rassemble l'inhibition du nerf vague, l'inhibition des réflexes locaux et l'activation des fibres du sphincter pylorique, empêchant ainsi l'entrée d'autres aliments dans l'intestin grêle. Ainsi, ces freins à l'activité gastrique protègent l'intestin des dommages que pourrait causer une trop forte acidité ; ils ajustent également la quantité de chyme entrant dans l'intestin, en fonction de sa capacité digestive. De plus, ces facteurs déclenchent aussi la libération d'hormones entériques regroupées sous le nom d'entérogastones, dont notamment la cholécystokinine (CCK), le peptide intestinal vasoactif (VIP) et le peptide inhibiteur gastrique (GIP). Toutes ces hormones inhibent la sécrétion gastrique lorsque l'estomac est très actif.

Ainsi, la sécrétion acide n'est pas un phénomène permanent, qui aurait pour seule conséquence une dépense d'énergie, mais sa stimulation ou son inhibition sont sous la dépendance de l'alimentation. Cette régulation physiologique est le fait de différents signaux sensitifs, psychiques, métaboliques et physicochimiques d'origines centrale et périphérique. Ces signaux convergent tous vers la cellule pariétale par des voies neurocrines, endocrines et paracrines.

1.2.2. LA CELLULE PARIETALE

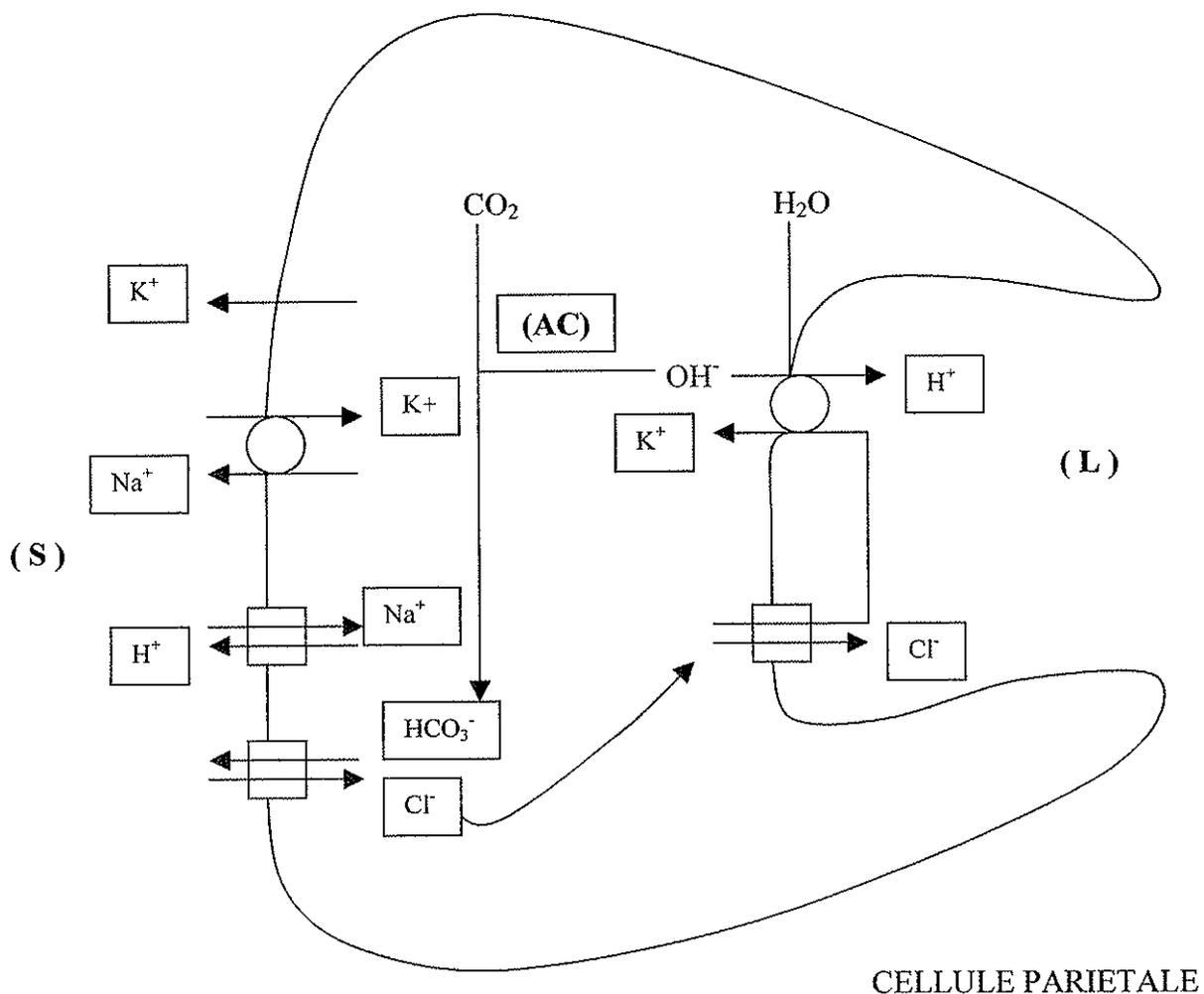
Comme nous l'avons vu précédemment, les cellules pariétales sont situées à la périphérie des glandes fundiques de l'estomac, elles-mêmes situées dans la région exocrine de l'estomac, c'est-à-dire au niveau du fundus et du corps.

La cellule pariétale est une des cellules les plus actives de l'estomac. Le métabolisme énergétique y est donc très important et repose sur la phosphorylation oxydative du glucose en présence d'oxygène avec formation d'ATP. Ces données ont conduit à l'hypothèse de l'existence d'un mécanisme de transport actif de l'ion H^+ .

Le cytoplasme de la cellule, caractérisé par la présence de tubulo-vésicules, est très riche en mitochondries, preuve de phénomènes énergétiques très importants. Lors de la sécrétion acide, ces tubulo-vésicules confluent avec la membrane cellulaire apicale, augmentant considérablement la surface sécrétoire.

Le rôle très important de la membrane cellulaire dans la sécrétion acide, vient de la présence, au niveau de toute la membrane luminale (microvillosités apicales et canalicules intracellulaires) et au niveau des tubulo-vésicules cytoplasmiques, de l'enzyme H^+/K^+ ATPase ou pompe à protons.

Fig. 8 - Les transporteurs ioniques de la cellule pariétale (3)
(L : Lumière gastrique, S : côté Séreux, AC : Anhydrase Carbonique)



1.2.3. LA POMPE A PROTONS

Découverte en 1973 par Ganser et Forte (7), elle possède la propriété d'être stimulée par l'ion K^+ , bien que n'étant pas sensible à l'ouabaïne, ce qui la différencie de la Na^+/K^+ ATPase.

C'est une enzyme magnésium-dépendante, qui assure l'échange d'un proton (H^+) contre un ion potassium (K^+) à travers une membrane. Elle est présente au niveau du colon et du rein, mais surtout au niveau de l'estomac où elle est particulièrement active.

Au niveau de l'estomac, elle assure la sécrétion de protons, responsables de l'acidité du liquide gastrique. Elle génère un gradient de pH de plus de 6 unités. En effet, le pH sanguin est de l'ordre de 7,3 tandis que celui du liquide gastrique est de l'ordre de 1.

Ses propriétés biochimiques ont été étudiées par Sachs (8, 9).

Comme la Na^+/K^+ ATPase et la Ca^{2+} ATPase, mais contrairement à l'ATPase mitochondriale, son fonctionnement comprend une étape de phosphorylation et fait intervenir deux états conformationnels.

Dans l'état E_1 , l'enzyme possède un site affin pour l'ATP et un site affin pour l'ion H^+ , tous deux accessibles depuis le cytoplasme. Dans l'état E_2 , elle possède un site affin pour l'ion K^+ , accessible depuis la lumière gastrique. D'où, le nom de H^+/K^+ ATPase donné à l'enzyme (10).

L'enzyme est phosphorylée par l'ATP et fixe un proton venant du cytoplasme (état E_1 -P). Il se produit un changement de conformation qui entraîne une perte d'affinité pour l'ion H^+ et crée un site affin pour l'ion K^+ accessible depuis la lumière gastrique (état E_2 -P). La fixation de K^+ à ce site entraîne 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.

Membrane sécrétoire

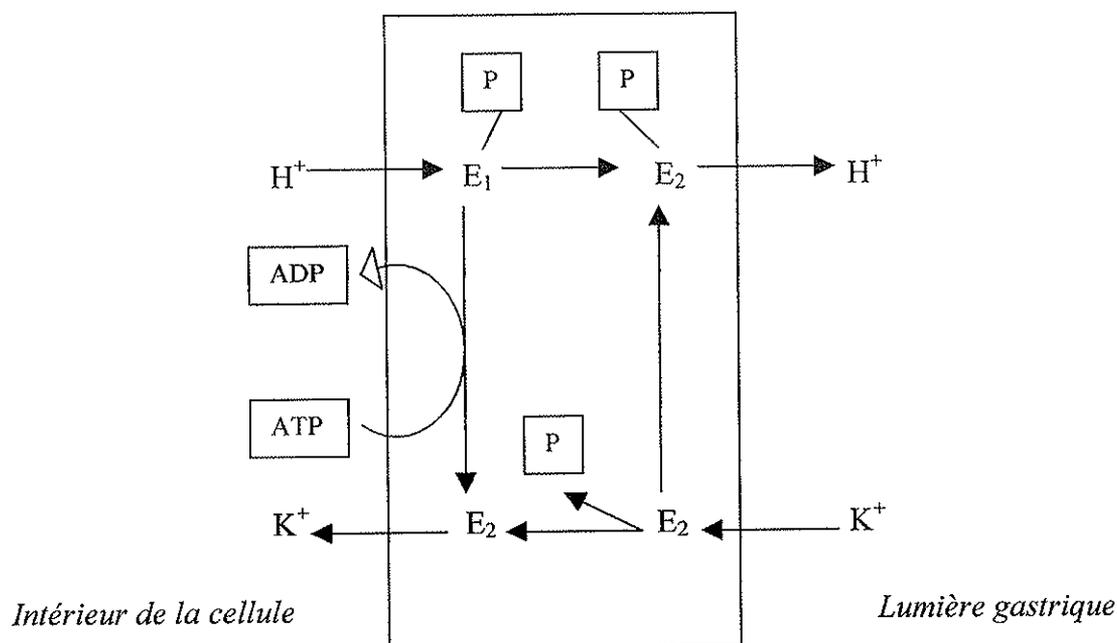


Fig.9 - Schéma de fonctionnement de l'H⁺/K⁺ ATPase sur la membrane sécrétoire (canalicule) de la cellule pariétale (3)

La structure moléculaire de la pompe à protons a été décrite après clonage génétique (11). Elle est formée de deux sous-unités.

- La sous-unité α : c'est un peptide de 1 033 acides aminés dont la structure primaire présente 60 % d'analogie avec celle de la Na⁺/K⁺ATPase. Cette analogie est surtout manifeste au niveau de séquences d'acides aminés hydrophobes qui correspondent aux domaines intra-membranaires de l'enzyme. Cette sous unité est responsable de l'activité catalytique, c'est-à-dire du pompage et de l'hydrolyse de l'ATP (11)
- La sous unité β : c'est une molécule plus petite, de 290 acides aminés, présentant un domaine transmembranaire et une partie extracellulaire riches en hydrates de carbone. Sa fonction est encore mal connue.

A l'état non sécrétant, elle est contenue dans une vésicule à l'intérieur du cytoplasme de la cellule pariétale. Lors de son activation, elle migre pour s'insérer dans la membrane plasmique en position trans-membranaire, l'extérieur en contact avec le liquide gastrique contenant le potassium.

Elle échange un ion K^+ contre un ion H^+ d'une manière électro-neutre ; la sécrétion de Cl^- est probablement couplée à celle du K^+ qui est recyclé.

Le principal stimulant de cette pompe est la prise d'aliments. Elle stimule la libération d'histamine, de gastrine et d'acétylcholine, lesquelles vont activer, par l'intermédiaire de l'AMPcyclique ou du calcium, les protéines kinases, qui vont à leur tour activer la pompe $H^+/K^+ATPase$.

Dernier maillon de la sécrétion acide cellulaire, la pompe à protons montre une exceptionnelle sélectivité de localisation. Des études par immunocytochimie à l'aide d'anticorps monoclonaux, ont permis de la situer, dans la cellule pariétale, exclusivement associée aux tubulo-vésicules (à l'état de repos) ou à la membrane du canalicule intracellulaire (à l'état stimulé) (12). Cette grande sélectivité est à l'origine de son intérêt comme cible d'action médicamenteuse.

1.2.4. LES AUTRES SYSTEMES INTERVENANT

Le fonctionnement de la pompe à protons nécessite la présence de l'ion K^+ , qui devra donc être transporté dans la lumière gastrique. Ce transport est réalisé parallèlement à celui de Cl^- par un système « symport », les deux ions (K^+ et Cl^-) utilisant des canaux séparés mais électriquement couplés, à proximité de l'ATPase.

L'ouverture du canal Cl^- , régulée par l'AMPc, crée une dépolarisation locale qui entraîne le transport de l'ion K^+ à travers son propre canal (13,14). Le recyclage de l'ion K^+ par l'ATPase alimente le fonctionnement de l'ensemble, mais l'existence de canaux de fuite implique que la cellule doit pomper en permanence des ions K^+ par d'autres systèmes de pompes (Na^+/K^+ ATPase).

Les ions OH^- , extraits de l'eau par l'ATPase pour le transport des ions H^+ , sont transformés en bicarbonates grâce au CO_2 résultant de la phosphorylation oxydative mitochondriale, et sont évacués au niveau de la membrane basale grâce à un échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$.

La membrane basale contient aussi une pompe à sodium Na^+/K^+ ATPase assurant l'alimentation de la cellule en ion K^+ et couplée à un échangeur Na^+/H^+ et à l'échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$.

**PARTIE 2 : LES INHIBITEURS
DE LA POMPE A PROTONS**

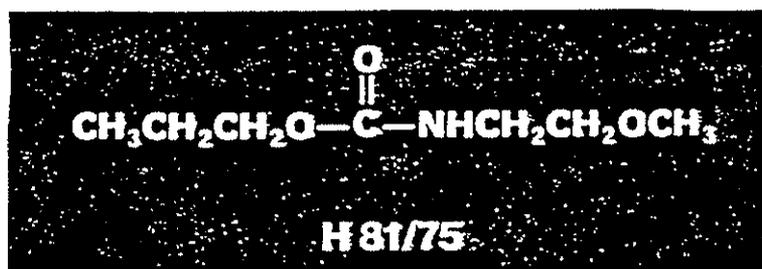
2.1. PRESENTATION DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS (IPP)

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des médicaments utilisés en gastro-entérologie. Ils appartiennent à la classe des anti-ulcéreux, identifiés A02B selon la classification ATC (classification anatomique thérapeutique), dans laquelle on distingue quatre groupes:

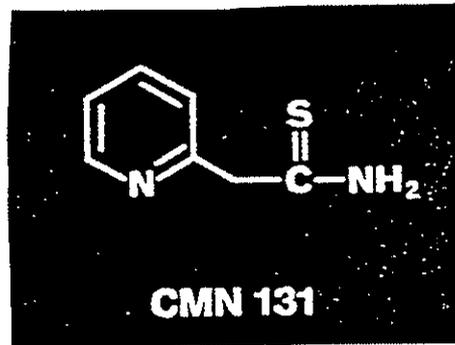
- les inhibiteurs des récepteurs H2 de l'histamine ou anti-H2 (A02B1),
- les inhibiteurs de la pompe à protons ou IPP (A02B2),
- les analogues des prostaglandines (A02B3),
- les autres antiulcéreux (A02B9) avec notamment les anti-acides d'action locale et les topiques muco-protecteurs.

2.1.1. DECOUVERTE

En 1966, l'existence d'effet anti-sécrétoire associé à l'effet principal d'un anesthésique amorce la recherche. Sont alors développées des molécules dénuées d'effets anesthésiques mais possédant des effets anti-sécrétoires dont l'efficacité est prouvée chez le rat mais dont les essais chez l'homme ne sont pas concluants.

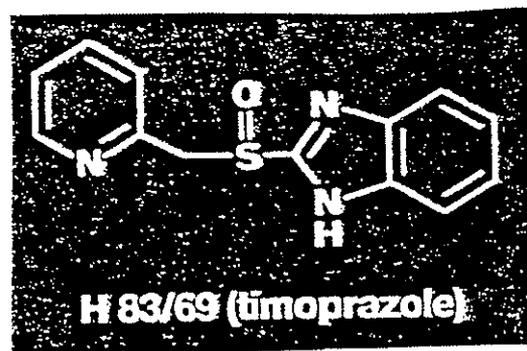


En 1972, un composé antiviral présentant également une activité anti-sécrétoire ouvre une nouvelle voie. On cherche alors un anti-sécrétoire pur, spécifique de la sphère gastrique, qui n'aurait ni action anti-H₂, ni action anticholinergique.

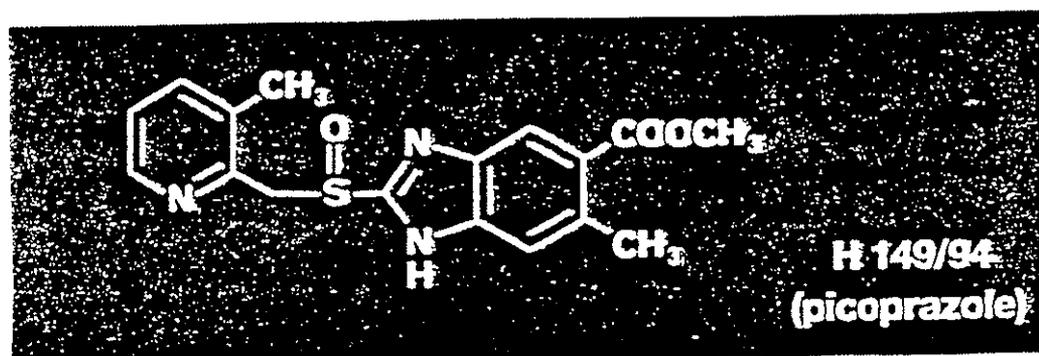


En 1973, mise en évidence par Ganser et Forte de l'H⁺/K⁺ATPase chez l'animal.

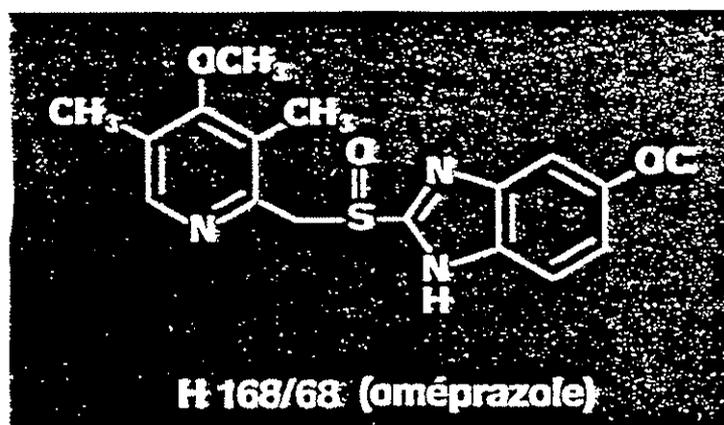
En 1974, synthèse du timoprazole, premier benzimidazole substitué. C'est un anti-sécrétoire puissant et de longue durée d'action mais présentant des effets secondaires au niveau thyroïdien. La molécule est abandonnée.



En 1976, synthèse du picoprazole qui présente un progrès en terme d'efficacité anti-sécrétoire.

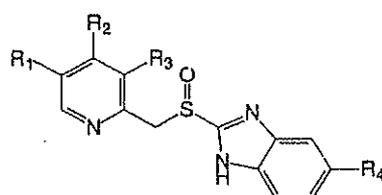


En 1979, les laboratoires Astra synthétisent l'oméprazole.



L'oméprazole est sélectionné parmi plus de 500 molécules. C'est celle qui présente le meilleur rapport efficacité/tolérance. Les premiers essais débutent alors chez l'homme.

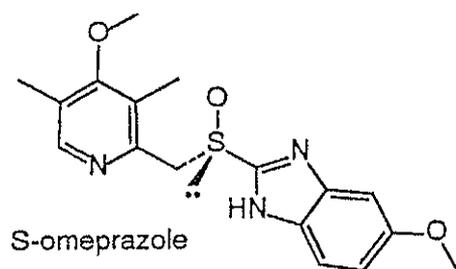
La structure de base des benzimidazoles substitués à activité anti-sécrétoire est donc :



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Omeprazole	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃
Pantoprazole	H	OCH ₃	OCH ₃	OCHF ₂
Lansoprazole	H	OCH ₂ CF ₃	CH ₃	H
Rabéprazole	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H

Il est à noter que l'introduction de fluor dans ces molécules (lansoprazole, pantoprazole) modifie la réactivité chimique et augmente la stabilité, le taux d'absorption et le transport. Plusieurs benzimidazoles substitués contenant du fluor ont été par la suite testés, afin de trouver un IPP ayant une meilleure stabilité et une activité supérieure à l'oméprazole. Aussi, connaissant l'activité inhibitrice intense des 2[(pyridylméthyl) sulfinyl] benzimidazoles, une étude dont le but était d'identifier des composés possédant une grande activité inhibitrice vis-à-vis de H⁺/K⁺ATPase au pH acide du compartiment gastrique, mais une faible réactivité (c'est-à-dire une bonne stabilité chimique) à un pH neutre ont permis l'émergence du pantoprazole (15), puis du rabéprazole.

Enfin, le dernier sorti, l'ésoméprazole est l'isomère S de l'oméprazole :



Cette famille regroupe donc jusqu'à présent 5 molécules, pour 8 spécialités (en plus des 12 génériques pour l'oméprazole):

- Oméprazole → MOPRAL®, ZOLTUM®, OMEPRAZOLE GNR®,...
- Lansoprazole → OGAST®, LANZOR®,
- Pantoprazole → INIPOMP®, EUPANTOL®,
- Rabéprazole → PARIET®,
- Esoméprazole → INEXIUM®,

Fig. 10 - Inhibiteurs de la pompe à protons disponibles en France (25)

DCI	Oméprazole*	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabéprazole	Ésoméprazole
Noms de Spécialités	Mopral®, Zoltum®	Lanzor®, Ogast®	Inipomp®, Eupantol®	Pariet®	Inexium®
Laboratoires	AstraZeneca Aventis	Aventis Takeda	Sanofi-S BYK	Janssen-C	AstraZeneca
Date de sortie	1989	1992	1995	2000	2002
Formes	Gél, IV	Gél	Cp, IV	Cp	Cp
Dosages	20, 40 mg 40 mg IV	15, 30 mg	20, 40 mg 40 mg IV	10, 20 mg	20, 40 mg

Gél = Gélules ; Cp = Comprimés ; IV = Intra-veineuse

* L'oméprazole possède de nombreux génériques

2.1.2. MECANISME D'ACTION

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des poudres blanches insolubles dans l'eau, très instables en milieu acide. A pH neutre, les IPP sont chimiquement stables et liposolubles et ils se comportent comme des bases faibles dénuées d'activité inhibitrice. Elles n'agissent pas directement par contact avec la muqueuse gastrique, mais après absorption intestinale, distribution dans l'organisme sous forme non-ionisée, et sécrétion dans la zone canaliculaire des cellules pariétales gastriques. Ce sont des prodrogues. C'est dans les canalicules sécrétoires où le pH est bas (voisin de 2) qu'elles vont être activées par protonation du groupement sulfinyl (en pont entre le cycle benzimidazole et le groupement pyridine). La molécule protonée voit sa configuration modifiée pour former un acide sulfénique et un sulfénamide. Le sulfénamide interagit de manière covalente avec les groupes sulfhydryl (-SH) d'un acide aminé (la cystéine) de la sous-unité α de l' H^+/K^+ ATPase. L'inhibition de la pompe est irréversible.

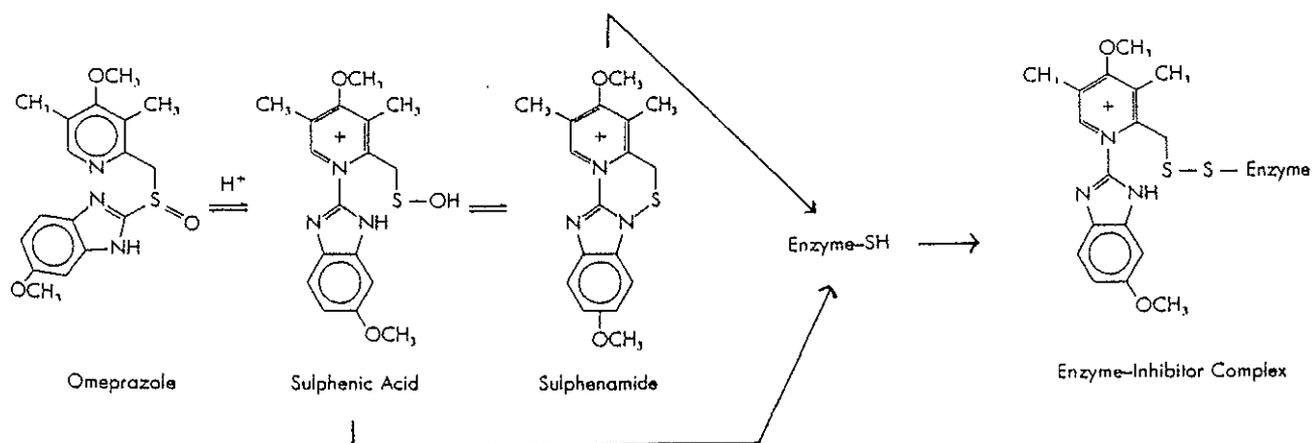


Fig.11 - Schéma d'activation de l'oméprazole

Si ces inhibiteurs étaient administrés sous forme non gastro-résistante, ils se transformeraient en métabolites actifs au contact de l'acidité de l'estomac, sans pour autant atteindre, au niveau du micro-canal de la cellule pariétale, une concentration suffisante pour inhiber la pompe à protons.

L'administration d'oméprazole inhibe durablement l'activité enzymatique *in vivo* ; la sécrétion acide ne reprend qu'après l'insertion d'une nouvelle molécule d' H^+/K^+ ATPase dans la membrane apicale (16, 17). Le lansoprazole a un mode d'action similaire. Cependant, certains résultats suggèrent que l'effet inhibiteur du lansoprazole peut être supprimé par un mécanisme impliquant le glutathion intracellulaire et que la synthèse *de novo* de la pompe à protons n'est pas nécessaire à la restauration de la sécrétion acide (18). Les IPP mis au point par la suite devaient ne plus se lier de manière covalente à l'enzyme. C'est notamment le cas du rabéprazole, avec lequel on a mis en évidence *in vitro*, dans les expérimentations animales une action plus rapide et une réversibilité partielle de l'inhibition enzymatique.

2.1.3. INTERET

Nous avons vu que l'acide chlorhydrique est sécrété par la cellule pariétale grâce à une pompe à protons, l' H^+/K^+ ATPase, qui échange les ions H^+ contre les K^+ , de manière à ce que les ions H^+ soient dans la lumière du tube digestif et les ions K^+ dans la cellule.

Cette pompe est activée par l'AMPcyclique, lui même stimulé par différents médiateurs dépendants des récepteurs cholinergiques, histaminergiques et gastrinergiques, situés au pôle basal de la cellule.

2.1.3.1. Une action au stade terminal de la sécrétion acide, quel que soit le stimulus

Jusqu'à l'apparition des IPP, les médicaments antisécrétoires agissaient au niveau d'un de ces récepteurs. Le progrès essentiel apporté par les IPP est une action au niveau de l'effecteur terminal empêchant ainsi la sortie d'ions H^+ dans la lumière gastrique, quel que soit le stimulant originel. En effet, les IPP bloquent la sécrétion acide aussi bien basale que stimulée par l'histamine, les agonistes histaminergiques ou l'AMPc alors que les antagonistes des récepteurs H_2 n'inhibent que la sécrétion acide stimulée par l'histamine et les agonistes H (19).

Sur des préparations isolées de muqueuse gastrique, de glandes fundiques, de cellules pariétales ou d'enzymes $H^+/K^+ATPase$, la sécrétion gastrique basale et stimulée (par l'histamine, le dibutéryl AMPc, de fortes teneurs en K^+ , ATP) est inhibée.

Ces mêmes tests effectués en présence de cimétidine montrent que seule la sécrétion acide gastrique induite par l'histamine est inhibée (20).

2.1.3.2. Une localisation restreinte de l' $H^+/K^+ATPase$ visant à une haute spécificité

L' $H^+/K^+ATPase$ est essentiellement localisée au niveau de la cellule pariétale de la muqueuse gastrique bien qu'elle ait été retrouvée en faible quantité au niveau du jéjunum et du côlon. Ceci explique la spécificité d'action des IPP, confirmée par autoradiographie, pour laquelle une dose d'oméprazole radioactif se retrouve exclusivement au niveau des surfaces sécrétoires et des tubulo-vésicules des cellules pariétales gastriques (21, 22).

Cette spécificité se trouve accrue du fait de la structure chimique de ces inhibiteurs qui, étant des bases faibles, s'accumulent préférentiellement en milieu acide (23) et nécessitent un pH bas pour être activés (24). Ceci explique qu'ils aient peu d'effets sur les $H^+/K^+ATPase$ extra-gastriques, situées au niveau du rein et du côlon.

2.2. PHARMACOCINETIQUE

2.2.1. ABSORPTION ET DISTRIBUTION

Les IPP sont instables en milieu acide. Ils s'administrent généralement par voie orale sous la forme de micro-granules à l'intérieur de gélules gastro-résistantes ou de comprimés gastro-résistants. Il existe cependant des formes injectables pour certaines spécialités, quand la voie orale n'est pas possible. Ils gardent donc leur intégrité lors de leur passage à travers l'estomac, pour être absorbés dans l'intestin. L'absorption des IPP est rapide, avec un pic

plasmatique survenant en moyenne 1 à 3 h après la prise. La biodisponibilité est variable selon la molécule ; elle est plus faible pour l'oméprazole, ou l'ésooméprazole, avec lesquels elle augmente après administrations répétées d'une prise par jour. Pour le pantoprazole, le rabéprazole et le lansoprazole, la biodisponibilité est plus importante et n'est pas modifiée après plusieurs administrations.

La liaison aux protéines plasmatiques est très importante avec cette famille de médicaments : supérieure à 95 %. La prise d'aliments retarde et diminue l'absorption du lansoprazole et de l'ésooméprazole, bien que cela n'ait pas d'influence significative sur l'effet anti-sécrétoire.

Fig. 12 - Profil pharmacocinétique des différents IPP (25)

DCI	Oméprazole	Lansoprazole	Pantoprazole	Rabéprazole	Esooméprazole
Biodisponibilité	35 % (1 prise) 65 % (doses répétées)	80 à 91 %	77 %	52 %	64 %
Effet de la nourriture	aucun	↓C _{max} et ASC	aucun	↓ASC	↓C _{max} et ASC
Métabolisme	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4 Sulfo-conjugaison	CYP2C19 CYP3A4	CYP2C19 CYP3A4
Pic plasmatique	0,5 à 3,5 h	1,7 h	1,1 à 3,1 h	1 à 2 h	1 à 2 h
Demi-vie	0,5 à 1 h	1,3 à 1,7 h	0,9 à 1,9 h	0,7 à 1,5 h	0,8 à 1,5 h
Liaison aux protéines plasmatiques	95 %	97 %	98 %	97 %	97 %
Élimination urinaire de la forme orale	77 %	14 à 23 %	71 à 80 %	90 %	80%

ASC: aire sous la courbe, C_{max}: concentration plasmatique maximale,
CYP: cytochrome P-450.

2.2.2. METABOLISME ET ELIMINATION

Les IPP sont rapidement éliminés sous forme de métabolites inactifs. Leur catabolisme passe par le cytochrome P450 (CYP), principalement au niveau du foie, selon 3 voies principales : réduction, oxydation et hydroxylation. La majeure partie de leur métabolisme est dépendante de l'enzyme polymorphe CYP2C19, responsable de la formation des métabolites hydroxy et déméthyl. La partie restante est dépendante d'une autre isoenzyme spécifique, le CYP3A4, responsable de la formation de sulfone. Seul, le pantoprazole a une voie métabolique supplémentaire : la sulfoconjugaion.

Une étude sur la stéréosélectivité du métabolisme de l'oméprazole, par les enzymes du cytochrome P450 de l'homme, montre une élimination 10 fois moins rapide de l'isomère S de l'oméprazole (l'ésoméprazole), par rapport à la forme R.

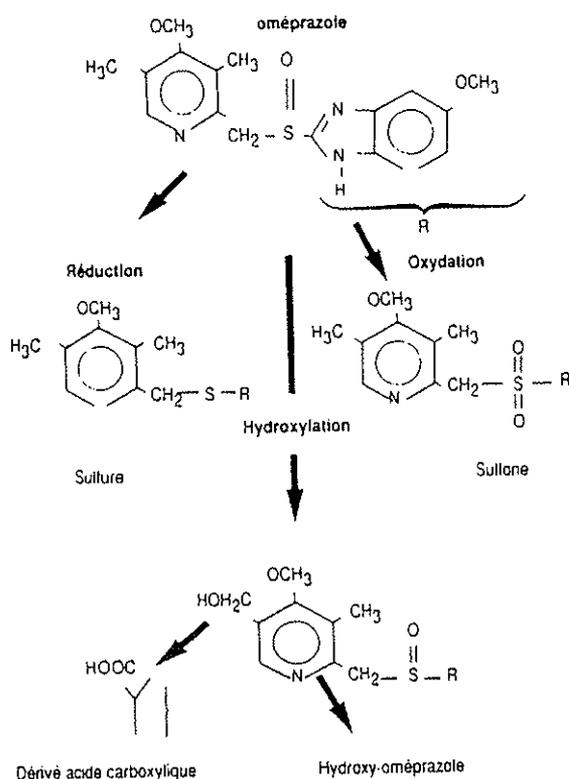


Fig. 13 - Schéma du métabolisme de l'oméprazole (3)

L'élimination est principalement urinaire, elle s'effectue uniquement sous forme de métabolites hydroxylés, les métabolites sulfones étant éliminés par les fécès, ou transformés avant leur élimination urinaire.

2.2.3. ETUDES CINÉTIQUES CHEZ DES POPULATIONS PARTICULIÈRES

Comme les IPP sont principalement métabolisés par le foie, l'insuffisance hépatique prolongera leur demi-vie. Cependant, des études réalisées chez des insuffisants hépatiques permettent d'affirmer que l'absence d'accumulation d'oméprazole dans le sang lors de prises répétées et ses bonnes tolérances clinique et biologique ne nécessitent pas d'adapter la posologie chez ces patients. Il est cependant préférable d'administrer la plus faible dose recommandée.

Chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale, les IPP ne devraient pas s'accumuler, car les métabolites arrivant au niveau du rein sont inactifs ; aucun ajustement de posologie ne semble donc nécessaire. Chez la personne âgée, certains changements non significatifs surviennent, tels qu'une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC), une diminution de la clairance plasmatique et une augmentation de la demi-vie d'élimination. Ces changements ne justifient toutefois pas une correction de la posologie (26, 27, 28).

Pour la femme enceinte, aucun IPP n'est recommandé officiellement. Quelques petites études ont été menées chez cette population, à différents trimestres de la grossesse . La plupart portaient sur l'oméprazole et aucune anomalie chez les nouveaux-nés ne lui a été attribuée. Cet agent devrait quand même être réservé aux femmes enceintes qui présentent des symptômes persistants malgré un traitement optimal à la ranitidine. Pour la mère qui allaite, aucun IPP n'est recommandé, faute de données sur le passage de ces molécules dans le lait maternel. On sait néanmoins que l'oméprazole est utilisé en pédiatrie et que la quantité ingérée par l'enfant lors de l'allaitement serait fortement inférieure aux doses pédiatriques utilisées. L'oméprazole pourrait donc être pris durant l'allaitement sans risque important pour l'enfant allaité (29).

Quant à leur utilisation pédiatrique, aucun IPP n'est officiellement reconnu. Il n'en demeure pas moins qu'on utilise l'oméprazole chez les enfants à des doses variant entre 0,5 et 1,5 mg/ kg/ j. La seule indication officielle concerne le traitement des œsophagites érosives où l'oméprazole est officiellement reconnu chez le nourrisson, à partir de 1 an.

2.3. EFFETS DES IPP

2.3.1. ACTIVITE ANTI-SECRETOIRE

C'est l'effet recherché de cette classe de médicaments.

2.3.1.1. Intensité de l'effet antisécrétoire

L'effet antisécrétoire des IPP a été étudié dans les conditions basales et dans diverses conditions de stimulation (histamine, pentagastrine, hypergastrinémie endogène ou excitation vagale). L'inhibition qu'ils exercent dépend en particulier de la dose administrée, de la durée d'un éventuel pré-traitement et du délai écoulé entre la prise de ces médicaments et l'épreuve pharmacologique.

Chez le sujet sain, l'effet antisécrétoire apparaît rapidement dès la première heure, atteignant son maximum entre la première et la deuxième heure, et il persiste au moins jusqu'à la quatrième heure. Sur le pH intragastrique enregistré sur 24 heures, dans des conditions aussi proches que possible des conditions thérapeutiques, l'effet est aussi important.

Chez les patients ulcéreux duodénaux, Sharma (1984) a observé, dans une étude concernant l'oméprazole, une réduction moyenne de 90 % de la sécrétion acide sur 24 heures, après 7 jours de traitement avec une prise unique de 20 mg le matin. Par contre, après une prise de 10 mg, l'effet était inconstant, 50 % des malades ne présentant aucune réduction de pH. Il est à noter que la prise le matin laisse persister une légère acidité nocturne, vers 1 h.

Les IPP inhibent la sécrétion acide stimulée, quel que soit le mode de stimulation. Ceci s'explique par leur mécanisme d'action au niveau terminal de la chaîne de production de l'ion H^+ .

D'une manière générale, pour obtenir une suppression maximale de la sécrétion acide gastrique, il faut prendre les IPP au moins 30 minutes avant de manger car ils inhibent seulement les pompes à protons qui sécrètent activement. Ainsi, lorsqu'elles sont activées par la nourriture, l'absorption du médicament est déjà amorcée et sa concentration maximale sera atteinte lorsque le nombre maximal de pompes à protons sera activé. Etant donné la courte demi-vie des IPP, si les pompes à protons ne sont pas actives lorsque le médicament est disponible, l'effet pharmacologique sera moindre.

2.3.1.2. Durée de l'action antisécrétoire

Si la demi-vie d'élimination des IPP est très courte pour toutes les molécules, la durée d'action est tout de même longue étant donné la liaison irréversible aux pompes à protons.

Cette durée d'action est supérieure à 24 h et fonction de la dose administrée. Lind (30) a montré qu'après une prise unique de 20 mg d'oméprazole, on observe encore à la 24^{ème} heure une inhibition moyenne de la sécrétion acide de 26 % après stimulation avec la pentagastrine. Après une prise de 40 mg, l'inhibition est encore significative 3 jours après la prise d'oméprazole. De même, après administration d'une dose de 30 mg de lansoprazole, la sécrétion acide est encore inhibée de 41 %, 25 heures après la dernière prise.

Le rabéprazole présente un profil différent des autres IPP, même s'il interagit avec le même site que l'oméprazole. La conformation de la pompe à protons, qui est altérée par la fixation de l'oméprazole, n'est pas affectée par la fixation du rabéprazole *in vitro*. Le rabéprazole paraît ainsi agir plus rapidement : chez 24 volontaires *Helicobacter pylori* négatifs, l'oméprazole et le rabéprazole, à la dose de 20 mg/ j pendant 8 jours, diminuent de manière significative la sécrétion acide sur 24 h par rapport au placebo, mais l'acidité sur 24 h le premier jour est significativement plus basse avec le rabéprazole qu'avec l'oméprazole (31). Cette différence n'est plus significative après 8 jours de traitement. De même, la durée de l'inhibition acide sera moins longue. Chez des malades japonais la sécrétion acide redevient basale 2 jours après administration d'une dose de 20 mg de rabéprazole, contre plus de 4 jours avec 20 mg d'oméprazole (32).

2.3.2. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

En raison des voies métaboliques qu'ils empruntent, les benzimidazoles substitués entrent en compétition avec d'autres substrats du cytochrome P 450. La seule interaction à prendre en compte, retenue par le VIDAL® (25), est celle avec les azolés fongiques comme le kétoconazole ou l'itraconazole, dont l'administration est pH-dépendante. L'absorption digestive de l'azolé fongique sera diminuée à cause de l'augmentation du pH intragastrique par l'antisécrétoire.

Néanmoins, des interactions avec d'autres substances empruntant les mêmes voies métaboliques ne peuvent être exclues. Les principales interactions étudiées chez l'homme portent sur :

- des anti-épileptiques : la carbamazépine, la phénytoïne, le diazépam,
- des médicaments de l'appareil cardiovasculaire : le métoprolol, la warfarine, la nifédipine,
- des anti-inflammatoires : le diclofénac, le naproxéne, le piroxicam,
- d'autres molécules comme le glibenclamide, la théophylline, la caféine, l'éthanol et un contraceptif oral.

Il ressort néanmoins de ces études, des interactions avec des médicaments présentant une marge thérapeutique étroite :

- le diazépam voit sa demi-vie allongée lors d'un traitement par IPP (33) : son élimination est ralentie ;
- il en est de même avec la phénytoïne, mais de manière moins importante : sa clairance diminue de 15 % et sa demi-vie augmente de 27 % (34),
- avec la warfarine, la légère augmentation des concentrations concerne la R-warfarine, isomère peu actif, les concentrations de S-warfarine, isomère le plus actif, ne sont pas modifiées.

Une étude similaire faite sur la cimétidine donne des résultats beaucoup plus marqués, se traduisant par un allongement significatif du temps de Quick (35). C'est là une autre différence majeure des IPP par rapport aux anti-H2 ; ces deux familles présentent le même potentiel d'interactions, puisque elles sont métabolisées par la même voie. Mais les anti-H2, et notamment la cimétidine, possèdent un puissant effet inhibiteur enzymatique, ce qui s'explique par l'intervention d'isomères différents du cytochrome P 450 dans leur métabolisme.

2.3.3. EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables des IPP sont sensiblement les mêmes d'une molécule à l'autre, et leur fréquence est plutôt faible. Ils ne sont pas dose-dépendants. Les effets qualifiés de fréquents, c'est-à-dire dont la fréquence est supérieure à 1/100 mais inférieure à 1/10 sont :

- des céphalées,
- des effets digestifs : douleurs abdominales, diarrhées, flatulences, nausées/vomissements, constipation.

D'autres effets indésirables sont qualifiés de peu fréquents (fréquence comprise entre 1/100 et 1/1 000) :

- sécheresse buccale,
- sensation vertigineuse,
- effets cutanés : dermatite, prurit, urticaire.

Enfin, d'autres effets ont été rapportés, avec l'oméprazole mais ils sont très rares, voire exceptionnels :

- système nerveux central et périphérique : paresthésie, somnolence, insomnie, vertiges, confusion mentale réversible, agitation, agressivité, dépression et hallucinations, particulièrement chez des patients présentant des pathologies sévères ;
- effets endocriniens : gynécomastie ;
- effets gastro-intestinaux : stomatite et candidose gastro-intestinale ;
- système hématopoïétique : leucopénie, thrombopénie, agranulocytose et pancytopenie ;
- effets hépatiques : augmentation des enzymes hépatiques, encéphalopathie chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère pré-existante, hépatite avec ou sans ictère, insuffisance hépatique ;
- système musculo-squelettique : arthralgie, faiblesse musculaire et myalgie ;
- peau : rash, photosensibilisation, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, alopécie ;
- autres : malaise, réactions d'hypersensibilité telles que angio-œdème, fièvre, bronchospasme, néphrite interstitielle, choc anaphylactique, augmentation de la sudation, œdème périphérique, vision trouble, perturbation du goût et hyponatrémie (surtout chez le sujet âgé).

2.3.4. AUTRES EFFETS SECONDAIRES

2.3.4.1. Effets des antisécrétoires sur la micro-écologie gastro-intestinale et les composés nitrés

La sécrétion gastrique représente une barrière de défense contre les bactéries de l'environnement et particulièrement contre les germes pathogènes. Sous anti-sécrétoires, une prolifération des bactéries intra-gastriques s'observe dès que le pH s'élève au dessus de 3

(36). La réduction de l'acidité a été également mise en cause dans l'augmentation de la fréquence des infections intestinales. Il faut toutefois remarquer que les contaminations bactériennes se font également à partir d'aliments souillés dont le pouvoir tampon est bien connu et que, dans ces conditions, l'effet synergique des anti-sécrétoires apparaît plutôt comme secondaire.

Un autre sujet de préoccupation concerne l'accroissement, lors d'une **antisécrétion forte, du taux de nitrites intra-gastriques** provenant de la transformation des nitrates alimentaires par les bactéries. Il n'est pas encore clairement démontré, cependant, que l'augmentation sous anti-sécrétoires des bactéries et des nitrites s'accompagne systématiquement d'une augmentation des nitrosamines potentiellement cancérigènes.

2.3.4.2. Effets sur les hormones gastriques et conséquences histologiques

L'hypochlorhydrie entraîne, en cas de traitement prolongé, l'élévation de la gastrinémie (37). Selon Freston (38), 10 % des sujets soumis à un traitement anti-sécrétoire au long cours installent une hypergastrinémie dans les six premiers mois, dépassant 4 fois la limite supérieure de la normale.

Selon Cadiot (39), l'oméprazole, à la dose de 20 à 60 mg, entraîne une gastrinémie 2 à 2,5 fois supérieure à la normale et les taux les plus élevés s'observent chez les patients présentant une hypergastrinémie au début du traitement. Ces chiffres peuvent être plus importants, comme dans les études réalisées par Lamberts (40) et Klinkenberg (41), où la gastrinémie peut être 12 à 15 fois supérieure.

Ces patients risquent alors de développer une **prolifération anormale des cellules ECL** au niveau de la muqueuse fundique. Certains auteurs conseillent de pratiquer une surveillance de la gastrinémie, dans les 6 premiers mois de traitement au long cours et, en cas d'élévation anormale, des biopsies fundiques à la recherche d'une hyperplasie des cellules ECL (42).

D'autres estiment que la prolifération des cellules ECL se voit essentiellement chez des patients porteurs d'un syndrome de Zollinger-Ellison, associé à un syndrome NEM (Néoplasie Endocrine Multiple) de type 1 (43, 44).

→ Etudes sur l'atrophie gastrique

Les travaux de Klinkenberg et Lamberts (40, 41) cités ci-dessus, ont permis de suivre un faible nombre de patients (respectivement 91 et 74) porteurs de RGO et sous oméprazole au long cours. Aucun cas de tumeur carcinoïde n'a été noté. En revanche, l'hyperplasie micro-nodulaire des ECL passait de 8,9 à 16,7 % pour l'un et de 2,5 à 20 % pour l'autre. Pour les deux, le degré d'atrophie gastrique a augmenté avec une incidence de la gastrite atrophique ou sub-atrophique qui passait après 5 ans de 1,8 à 20,8 % pour l'un et de 1 à 25 % pour l'autre. Pour Solcia, qui a pu étudier 195 patients sur une période de 1 à 4 ans, l'atrophie du corps gastrique passait de 1 à 13 % (43).

En 1998, on a rapporté deux études de cohortes, une allemande l'autre suédoise, réalisées par Kuipers (45) qui concluait à l'existence d'un risque accru d'atrophie gastrique chez les patients HP positifs soumis à un traitement d'IPP au long cours (44, 45, 46, 47). Les études présentaient des contradictions liées en grande partie à l'absence de définition précise de l'atrophie gastrique ou de la gastrite atrophique. Il faut souligner aussi qu'il ne s'agissait pas d'études randomisées et que les populations, provenant de 2 pays différents, n'étaient pas homogènes et pouvaient être exposées à d'autres facteurs de risque.

En revanche, Lundell (48) rapporte une étude sur le suivi pendant 3 ans de patients traités pour reflux : 155 par oméprazole et 155 par traitement chirurgical. Il n'y aurait pas eu d'atrophie en cas d'infection par HP (40 patients traités médicalement et 53 patients traités chirurgicalement). D'autres études ne mettent pas en évidence d'atrophie gastrique après plusieurs années d'observations. Il faut cependant souligner que la plupart n'ont évalué qu'un faible nombre de patients (49).

Selon Moayyedi (50), en l'absence de traitement inhibiteur de la sécrétion acide, seulement une petite proportion de sujets HP+ présente une gastrite du corps (3,4 % dans la population européenne infectée). L'auteur préconise l'éradication de la bactérie chez les patients devant suivre un traitement antiacide prolongé, compte tenu des risques de dysplasie associés à la gastrite fundique chronique. En effet, on estime que près de 9 % des hommes et 30 % des femmes présentant une atrophie gastrique risquent de développer un cancer gastrique dans les 15 ans (51).

L'action synergique possible d'autres bactéries et d'HP a été évoquée dans le développement de l'atrophie gastrique en présence d'IPP. Une étude a été réalisée auprès des

patients porteurs de RGO traités soit par IPP (n=113) soit par anti-H2 (n=37). Parallèlement, 76 patients dyspeptiques ont été suivis sans traitement. On a mesuré :

- à partir des biopsies gastriques : le degré de gastrite atrophique et la présence d'HP,
- à partir d'un prélèvement sanguin : la sérologie à HP et les interleukines circulantes IL1 β , IL-6 et IL-8, cytokines de l'inflammation dont la sécrétion au niveau de la muqueuse gastrique est favorisée par HP.

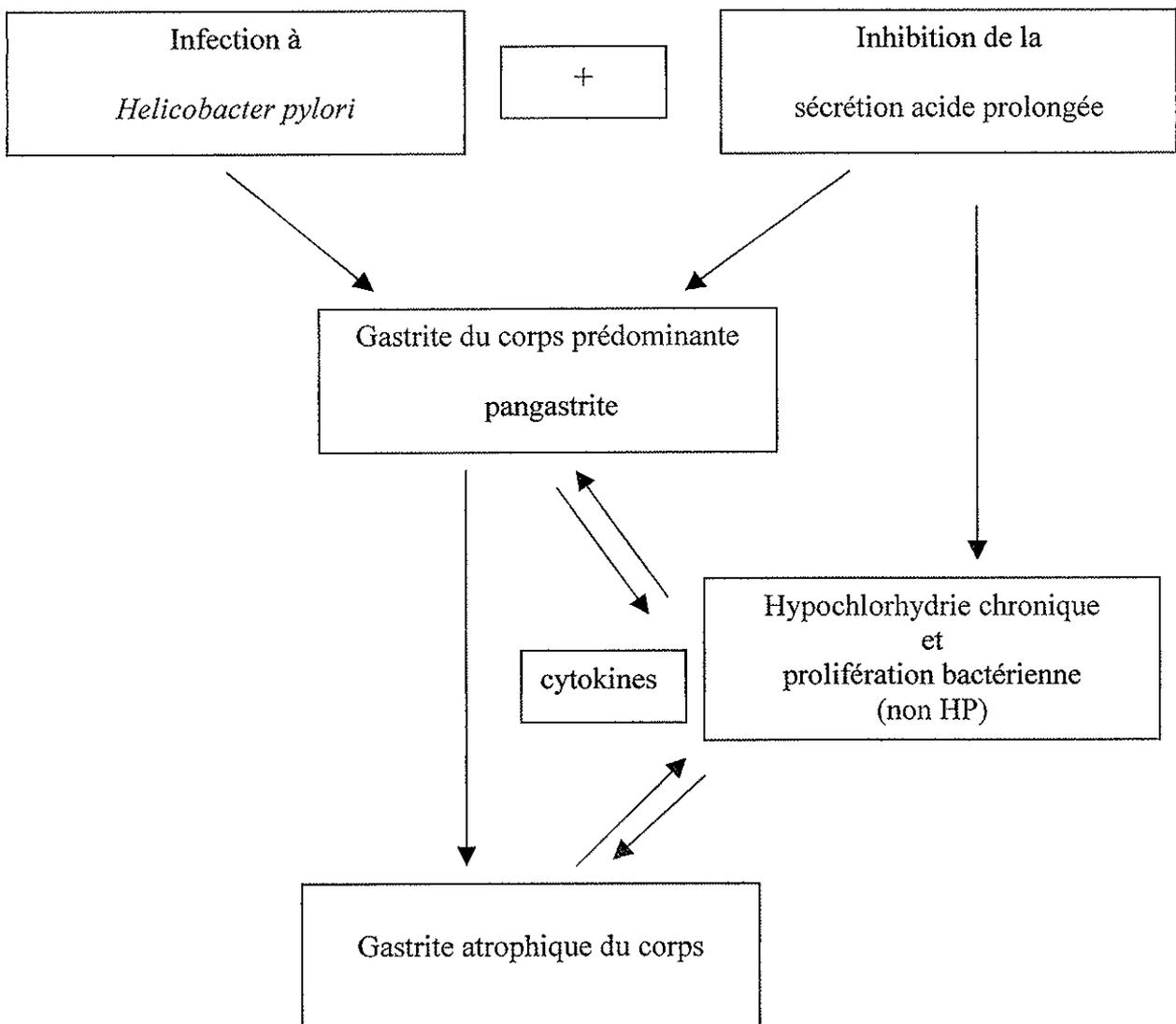


Fig. 14 – Facteurs de développement de l'atrophie gastrique.

Les patients HP+ sous inhibition acide prolongée ont développé une prolifération bactérienne non HP et un plus gros risque de gastrite atrophique par l'action synergique des 2

types de bactéries (52). Un autre fait marquant de l'étude est celui du niveau de cytokines circulantes corrélé à la distribution et à la sévérité de la gastrite chronique. La gastrite fundique était associée à une élévation plus importante de ces cytokines, les souches cagA+ d'HP augmentant le risque d'atrophie de l'antra par ailleurs. L'auteur propose un schéma (Fig.14) qui permet d'expliquer la séquence : infection à HP → inhibition acide prolongée → atrophie gastrique.

→ Etudes sur la gastrite, les modifications cellulaires et la métaplasie intestinale

On constate que les IPP, même à court terme, entraînent une **diminution de la gastrite antrale** et une **augmentation de la gastrite du corps**. Pour Weinstein, la plupart des études ne montrent pas d'augmentation significative de la métaplasie intestinale sous IPP au long cours car les biopsies réalisées dans le suivi n'étaient pas focalisées sur les sièges habituels des lésions (53). Cependant, le faible nombre d'études ainsi que certaines faiblesses méthodologiques, comme l'absence de classification standardisée des lésions muqueuses, ne permettent pas de conclure définitivement à l'absence d'effets à long terme (54) (55).

Une revue de la littérature réalisée par Stolte (56) montre que toute thérapie antisécrétoire (antagonistes des récepteurs H2, IPP, vagotomie, antiacides), entraîne chez les patients infectés par HP un certain nombre de modifications : stade de la gastrite, diminution de la sécrétion muqueuse, modification de l'épithélium. Cependant, la notion de gastrite du corps sous traitement au long cours reste encore à clarifier sur le plan anatomo-pathologique. Il est intéressant de noter que le même auteur rapporte le cas d'un patient traité par oméprazole depuis 4 ans pour RGO et infecté par HP. Ayant développé une gastrite avec atrophie, hypochlorhydrie, hypergastrinémie, et hyperplasie nodulaire des cellules ECL, il a subi un traitement d'éradication d'HP. Dix mois après, on a constaté une normalisation des paramètres en dépit d'un traitement continu d'oméprazole. L'auteur évoque une hypothèse auto-immune, bien que les auto-anticorps n'aient pas été recherchés chez le patient en question (57).

En l'absence d'éradication, les IPP favoriseraient la migration de la bactérie et de l'inflammation de l'antra vers le fundus. Plusieurs publications ont évoqué l'aggravation de la gastrite fundique chez les patients présentant une gastrite à HP et recevant des IPP. Logan (58) a montré qu'après 4 semaines d'oméprazole, les patients présentaient une colonisation du

fundus. Solcia (59) et Kuipers (60) l'ont montré après 8 semaines, avec le cortège des signes inflammatoires locaux. Kuipers a montré en particulier que, malgré une stabilisation de la colonisation du fundus, l'inflammation de ce dernier continuait à se développer (38) (41) (42).

Schenk (61) a réalisé une étude prospective, randomisée sur des patients porteurs de RGO et traités par 40 mg d'oméprazole. Il a montré que l'éradication d'HP permet de prévenir les signes de gastrite fundique mais aussi de diminuer le score d'inflammation au bout d'un an de traitement continu sous IPP. Cependant, un suivi plus long, nécessaire pour rechercher l'apparition de l'atrophie, n'a pas été réalisé.

Pour O'Connor (62), l'apparition de la gastrite fundique sous IPP en présence de la bactérie est un argument suffisant pour préconiser l'éradication, en particulier chez les jeunes patients souffrant d'un reflux et pour lesquels un traitement antisécrétoire au long cours est envisagé. Il faut souligner que de nombreuses discussions concernant la définition de la gastrite atrophique persistent. Selon Laine, il serait pertinent de différencier la vraie atrophie glandulaire de l'infiltration inflammatoire mieux définie comme une gastrite interstitielle. La différence est cependant difficile à établir sur des biopsies parfois mal orientées et de petite taille. Il est aussi difficile de différencier la gastrite chronique atrophique (gastrite de type A) et la gastrite lentement progressive avec métaplasie intestinale limitée et à risque carcinogène faible.

Enfin, dans de nombreuses études, le statut d'HP n'est souvent pas précisé (63). Une étude a été publiée en 2000 au Japon, pays à forte incidence du cancer gastrique. Elle rejoint les autres observations sur la gastrite fundique (64) : des patients porteurs de reflux et HP+ ont été soumis à des IPP ou anti-H2 pendant 3 ans avec un suivi fibroscopique à 1, 2, 3 ans. L'auteur, Naomi Uemura, conclut que les modifications de la gastrite fundique, en regard de l'inhibition acide, dépendent de la sévérité de la gastrite avant traitement. Il faut souligner, cependant, que l'étude portait sur un faible nombre d'effectifs probablement parce qu'au Japon, les indications des IPP au long cours sont plus restrictives sur un plan réglementaire.

→ Etudes sur la carcinogénèse

Au début des années 90, l'oméprazole a été considéré comme un mutagène potentiel par Rosenkranz en raison de son action sur l'ADN de la muqueuse gastrique (65).

L'utilisation expérimentale de certaines races de rats, ayant un pouvoir mutagène élevé, pourrait expliquer certaines observations (43). Chez le rat, l'oméprazole jouerait aussi un rôle génotoxique faible sur le foie. En revanche il n'y aurait aucune action sur les hépatocytes humains exposés à des concentrations sub-toxiques.

Bien que les résultats chez le rongeur ne puissent pas être extrapolés à l'homme, il faut souligner que les études sur les cellules humaines ont été pratiquées à partir d'un faible nombre de donneurs, ne tenant pas compte des variations inter-individuelles (66).

Les IPP au long cours ont été mis en cause dans l'apparition de polypes fundiques ; Bank (67) a rapporté 2 séries d'études sur des patients traités par IPP au long cours en 1994 et 1999. En particulier lors de la dernière étude, où 98 patients traités par IPP depuis 5-10 ans pour RGO ont été suivis ; 18 ont développé des polypes fundiques mais aucun patient n'a arrêté la thérapie car les polypes étaient bénins ; 3 patients étaient HP positifs mais aucun n'a eu une disparition des polypes sous éradication. Cependant, dans cette étude, on n'évoque pas la notion de dose dépendance mais on parle uniquement de dose optimale efficace. Pour certains auteurs, la présence d'*Helicobacter pylori* n'influerait pas sur la formation des polypes (68).

Naomi Uemura a récemment publié dans le NEJM (69) une étude montrant un lien de cause à effet entre HP et cancer gastrique, très longtemps soupçonné. Sur 1 246 japonais, infectés par HP, 36 ont développé un cancer gastrique dans les 8 ans et aucun cancer n'est apparu chez les 280 sujets non-infectés. Ceux qui souffraient d'une atrophie sévère, d'une gastrite du corps de l'estomac ou d'une métaplasie intestinale, avaient significativement plus de risques de développer un cancer, la gastrite du fundus représentant un risque accru de cancer gastrique. Aucun risque n'a été retenu chez les patients infectés avec un ulcère duodéal. L'éradication de la bactérie pourrait prévenir ou retarder l'apparition de cancer car aucun carcinome ne s'est développé après l'éradication chez 253 patients. Il faut souligner toutefois que, parallèlement à l'association dysplasie et HP, on soupçonne aussi le mode de vie dans la genèse de pathologies gastriques : consommation de tabac et alcool, régime pauvre en fruits et légumes ou riche en nitrites et sel (conserves).

2.4. COMPARAISON DES DIFFERENTES MOLECULES ENTRE ELLES

Cette analyse repose sur la traduction du rapport du centre OSHU (Oregon Health & Science University) qui est une synthèse de la recherche informatique d'articles scientifiques parus jusqu'en mars 2003, dans différentes bases (Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE) (70).

2.4.1. COMPARAISON DES DIFFERENTES MOLECULES DANS LE TRAITEMENT DU RGO

2.4.1.1. Efficacité

Huit études cas-témoin et une étude de cohorte fiable n'ont pas trouvé de différence entre l'oméprazole, le lansoprazole, le rabéprazole et le pantoprazole dans les taux de guérison après 4 et 8 semaines de traitement. Dans 2 études, l'ésoméprazole à la dose de 40 mg obtient des taux de guérison supérieurs à ceux de l'oméprazole 20 mg après 4 et 8 semaines de traitement. Mais aucune étude cas-témoin n'a été menée pour comparer l'oméprazole 40 mg *versus* l'ésoméprazole 40 mg.

Une étude comparant l'ésoméprazole 40 mg, *versus* lansoprazole 30 mg a trouvé de meilleurs taux de cicatrisation dans le groupe de l'ésoméprazole. Après 8 semaines de traitement, le taux de cicatrisation était supérieur de 3,4 % avec l'ésoméprazole, ce qui correspondait à 29 patients soulagés avec l'ésoméprazole, contre 28 avec le lansoprazole ! D'ailleurs, une seconde étude, ésoméprazole 40 mg *versus* lansoprazole 30 mg, a trouvé des taux de cicatrisation équivalents à 4 et 8 semaines.

Trois études ont comparé l'ésoméprazole aux autres IPP, concluant que l'ésoméprazole était plus efficace. Mais, à cause du manque d'équivalence dans les doses utilisées (notamment pour l'oméprazole) dans les méthodes et dans l'analyse des résultats, les

faibles écarts observés dans ces essais ne sont pas suffisants pour mettre en évidence la supériorité de l'ésoméprazole par rapport aux autres IPP. Un rapport plus clair quant au nombre de patients, soulagés ou non à 4 et 8 semaines de traitement, nous aiderait à clarifier cela.

Selon la FDA, 4 essais ont comparé en double aveugle l'ésoméprazole 20 mg par jour ou l'ésoméprazole 40 mg par jour à l'oméprazole 20 mg par jour, chez un total de plus de 6 000 patients sur 8 semaines. Deux de ces essais ont été publiés. Globalement, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les groupes traités par ésoméprazole 20 mg par jour ou oméprazole 20 mg par jour sur l'évolution des symptômes : brûlures thoraciques, régurgitations acides, dysphagie, douleur épigastrique. Il n'y a pas eu de différence entre les taux de cicatrisation sous ésoméprazole 20 mg et sous oméprazole 20 mg quand l'analyse statistique a tenu compte de la sévérité initiale de l'œsophagite.

Selon les spécialistes de la FDA, il n'est pas non plus démontré que 40 mg d'ésoméprazole soient cliniquement plus efficaces que 20 mg d'oméprazole.

2.4.1.2. Symptômes

Huit enquêtes cas-témoin n'ont trouvé aucune différence dans le soulagement des symptômes entre l'oméprazole, le lansoprazole, le rabéprazole ou le pantoprazole. Vingt-quatre études comparant l'oméprazole, le lansoprazole, le rabéprazole ou le pantoprazole à un anti-H₂ n'ont trouvé aucune différence.

Une étude ayant évalué les symptômes et la qualité de vie, comme priorité, a trouvé un soulagement équivalent avec l'oméprazole 20 mg et le pantoprazole à 40 mg, mais le lansoprazole à 30 mg était inférieur. La satisfaction du patient à 4 et 8 semaines était néanmoins équivalente quel que soit l'IPP utilisé.

2.4.1.3. Prévention des rechutes

Trois études contrôlées et randomisées comparent un IPP à un autre traitement d'entretien au long cours (6 mois ou plus) dans la prévention des rechutes d'œsophagites.

Deux de ces études ne trouvent ni différence endoscopique, ni différence du taux de rechute avec le lansoprazole *versus* l'oméprazole après 48 semaines de traitement, ou avec le rabéprazole *versus* oméprazole après 13, 26, et 52 semaines de traitement. La troisième étude compare le taux de récurrence à 6 mois chez des patients prenant de l'ésoméprazole 20 mg ou du lansoprazole 15 mg de manière randomisée. Elle conclut à une plus grande efficacité de l'ésoméprazole, mais cette étude présente de nombreux biais en faveur de l'ésoméprazole.

Une étude à court terme, sur 36 patients présentant une œsophagite sévère, compare l'oméprazole, le lansoprazole et le pantoprazole pour la prévention des rechutes à 4 semaines. Après 4 semaines, les patients sous oméprazole présentent de plus faibles taux de récurrence endoscopique (10 %) que ceux ayant reçu de manière randomisée le lansoprazole ou le pantoprazole. Ces taux de récurrences sont tellement hauts dans les groupes ayant reçu le lansoprazole ou le pantoprazole, en comparaison avec d'autres études, qu'on peut penser qu'il y a eu un biais dans la sélection des patients, qui ont tous bien répondu à un des médicaments avant leur entrée dans l'étude du traitement d'entretien.

On ne dispose pas d'essai comparatif ésoméprazole *versus* oméprazole en traitement d'entretien après cicatrisation d'une œsophagite par reflux.

2.4.1.4. Effets indésirables

Dans les études cas-témoin de traitement d'entretien à long terme, il n'y a pas de différence dans le nombre d'effets secondaires rapportés ou d'interruption de traitement à cause des effets secondaires dans les différents groupes.

Dans les études cas-témoin comparant différents IPP sur des traitements courts de RGO, la proportion de patients ayant interrompu leur traitement à cause des effets adverses était très faible, la plupart des études rapportant des taux de 1 à 3 %.

Aucune étude n'a montré de différence significative parmi les groupes traités ayant arrêté le traitement à cause des effets secondaires. Une exception cependant, concernant une étude sur le rabéprazole à 10 ou 20 mg *versus* oméprazole 20 mg : elle rapporte 5 à 7 % d'arrêt du traitement à cause d'effets indésirables. Le taux d'abandon total est quelque peu élevé dans cette étude (17-24 %). Les effets secondaires graves rapportés sont généralement

faibles et équilibrés au sein de la famille des IPP. On peut donc supposer que beaucoup de ces effets peuvent être dus à des pathologies préexistantes.

2.4.2. COMPARAISON DES DIFFERENTES MOLECULES DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE ULCEREUSE

2.4.2.1. Ulcère duodéal

L'oméprazole et le lansoprazole ont une efficacité similaire, aussi bien dans la cicatrisation que dans le soulagement des symptômes. Cinq essais opposant le lansoprazole 30 mg à l'oméprazole 20 mg, une fois par jour, ont étudié le taux de cicatrisation à 8 semaines : tous ont conclu à une différence non significative.

Aucune étude n'a montré de différence significative dans le taux de cicatrisation. Les données des études comparant les IPP aux anti-H2 ont aussi indiqué qu'il n'y avait pas de différence entre les 4 IPP étudiés (il n'y a pas d'étude comparant l'ésoméprazole aux anti-H2).

Le soulagement des symptômes est un facteur important dans la maladie ulcéreuse, et il ne correspond pas toujours à la guérison endoscopique. Il n'existe pas de méthode universelle pour estimer ce facteur d'une étude à l'autre et les observations sont souvent limitées à de courtes périodes. Peu d'études ont montré une différence dans le soulagement de la douleur, et le manque de données pour des traitements à long terme peut signifier qu'il est équivalent quel que soit l'IPP.

2.4.2.2. Ulcère gastrique

Quelques études cas-témoins comparent les différents IPP dans le traitement de l'ulcère gastrique, avec une seule étude comparant le rabéprazole versus l'oméprazole. Aucune différence significative n'a été rapportée concernant le taux de cicatrisation. Des

études ont comparé l'oméprazole, le lansoprazole et le pantoprazole aux anti-H2 : aucune différence significative n'a été mise en évidence dans le taux de cicatrisation à 4 semaines.

Le soulagement des douleurs était significativement plus rapide avec le rabéprazole, qu'avec l'oméprazole après 3 semaines de traitement, ce phénomène s'estompe ensuite : il n'y a plus de différence significative après 6 semaines. Le soulagement des symptômes est difficile à comparer pour les autres molécules, étant donné qu'aucune étude cas-témoin n'a été réalisée.

2.4.2.3 Ulcère induit par les AINS

Aucune étude cas-témoin n'a été conduite, d'où la difficulté de pouvoir comparer l'efficacité des IPP. Seulement 3 études ont comparé un IPP à une autre substance, dont 2 avec l'oméprazole et une avec le lansoprazole. Aucune différence importante n'a pu distinguer les IPP entre eux lors de ces études, les intervalles de confiance mesurant le taux de cicatrisation coïncidaient. De plus, les taux de succès de tous les traitements varient largement entre les différents essais, donc la confiance dans ces conclusions est faible.

2.4.2.4 Prévention des ulcères induits par les AINS

Aucun essai cas-témoin n'a été mené. Une étude systématique fiable et 6 essais publiés par la suite ont comparé les IPP *versus* placebo ou d'autres médicaments. Un seul essai a inclus les résultats de la mesure des complications ulcéreuses sévères et, pour certaines, les patients étaient asymptomatiques. Basé sur le développement de nouveaux ulcères, la découverte endoscopique d'ulcère et les symptômes, aucune différence n'a été mise en évidence entre les différents IPP étudiés (oméprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabéprazole). Cependant, en raison des différences dans les populations de patients, dans les groupes de comparaison et dans la méthode de mesure des résultats, la confiance dans ces données est faible.

2.4.2.5. Eradication d'*Helicobacter pylori*

Une étude de cohorte et 16 récents essais cas-témoins tenant compte de l'efficacité des différents IPP sur l'éradication d'HP sont exploitables. Il existe une hétérogénéité significative entre les études, due aux caractéristiques des participants et aux méthodes de mesures, qui peut amoindrir l'évidence. Ces études ne trouvent généralement pas de différence dans les taux d'éradication entre les différents IPP, avec une exception pour les faibles doses de pantoprazole, quand elles sont comparés à de fortes doses de pantoprazole ou d'oméprazole, et de rabéprazole quand il est comparé au lansoprazole dans une seule étude.

La disparition des symptômes n'a pas été évaluée dans ces études.

2.4.2.6. Effets secondaires

Il n'y a pas d'étude cas-témoin dans le traitement d'entretien de l'ulcère, mais 3 études après 12 mois de traitement d'entretien d'ulcère duodénal ont comparé un IPP au placebo ou à un autre médicament anti-ulcéreux. Dans 2 de ces études, les taux d'interruption du traitement dans le groupe placebo étaient plus hautes que dans n'importe quel autre groupe. Dans une étude, les taux d'arrêt du traitement dus aux effets secondaires étaient anormalement élevés dans tous les groupes : 17 % pour le lansoprazole 15 mg, 5,3 % pour le lansoprazole 30 mg et 21,5 % pour le placebo après une période de 12 mois.

2.4.3. EFFETS DE SOUS-GROUPES

Des études comparatives cas-témoin n'ont pas décrit ou analysé de manière adéquate, de différence d'efficacité dans des sous-groupes. Cependant, deux études ont évalué la fréquence d'effets secondaires en fonction de l'âge, du sexe et de la race : aucune différence n'a été trouvée. Certaines études suggèrent que de faibles doses d'IPP sont efficaces chez les patients plus âgés ou qui sont déficients dans la forme CYP2C19 de l'enzyme du cytochrome hépatique (3 % de la population américaine blanche et africaine et 17 à 25 % de la population asiatique). Une seule de ces études (cas-témoin) a comparé l'oméprazole *versus* lansoprazole,

mais aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux produits. Cependant, il existe certainement des différences d'un IPP à l'autre en fonction des caractéristiques démographiques des patients, mais les données ne sont pas suffisantes pour mettre en évidence ces différences.

En conclusion, bien qu'il existe des différences chimiques se matérialisant par des différences pharmacocinétiques entre les différents IPP, il n'existe pas de différence significative sur le plan clinique qui permette d'affirmer qu'une molécule est plus valable qu'une autre, que ce soit en termes d'efficacité ou d'innocuité et ce, quelle que soit l'indication. L'oméprazole a certes montré plus d'effets indésirables, mais c'est aussi le plus ancien et le plus prescrit. L'évaluation la plus importante porte sur ce princeps pour lequel on dispose d'un plus grand recul d'utilisation.

**PARTIE 3 : INDICATIONS THERAPEUTIQUES
DES IPP**

Les indications des IPP se sont largement élargies au cours des années. En 1987, la première molécule IPP sortie, l'oméprazole à 20 mg/jour n'avait que deux indications : ulcère duodénal évolutif et syndrome de Zollinger-Ellison. Depuis cette date, les indications ont été étendues notamment au traitement préventif de lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), au traitement d'entretien des œsophagites et au traitement du RGO dont c'est la première indication pour laquelle cette famille de médicaments est prescrite aujourd'hui.

Selon les spécialités, les indications ne sont pas forcément identiques. Le tableau ci-dessous résume les différentes indications figurant dans l'AMM de chaque spécialité.

Fig.15 – Synthèse des principales indications des IPP (25)

INDICATIONS	MOPRAL ZOLTUM Oméprazole		LANZOR OGAST Lansoprazole		EUPANTOL INIPOMP Pantoprazole		PARIET Rabéprazole		INEXIUM Esomeprazole	
	10 mg	20 mg	15 mg	30 mg	20 mg	40 mg	10 mg	20 mg	20 mg	40 mg
Eradication Hélicobacter*										
Ulcère duodénal										
Ulcère gastrique										
Œsophagite par reflux										
Reflux gastro- œsophagien										
Syndrôme de Zollinger-Ellison										
Lésions gastro- duodénales induites par les AINS		Traite st et prévent ^{sn}	Prévent ^{so}	Traite st	Prévent ^{so}					

Mise à jour Novembre 2013

* En association à une bithérapie antibiotique

3.1. LA PATHOLOGIE OESOPHAGIENNE

3.1.1. PHYSIOPATHOLOGIE

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) se définit comme le passage intermittent ou permanent, à travers le cardia, d'une partie du contenu gastrique vers l'œsophage. C'est une affection fréquente dont la prévalence est de l'ordre de 10 %. Il peut être physiologique, notamment après les repas ; ce reflux ne s'accompagne d'aucun symptôme et n'entraîne pas de lésions tissulaires. Le reflux devient **pathologique quand les épisodes sont fréquents ou prolongés**, entraînant des symptômes cliniques et/ou des lésions muqueuses ; celles-ci correspondent à **l'œsophagite de reflux** ou **œsophagite peptique**. Une gastroscopie pré-thérapeutique permet de définir plusieurs stades, selon la classification de Savary-Miller :

- stade I : une ou plusieurs érosions non-confluentes,
- stade II : érosions confluentes non-circonférentielles,
- stade III : érosions confluentes circonférentielles,
- stade IV : ulcère ou sténose.

Cependant, cette classification n'est pas consensuelle et parfaitement validée. Ainsi, il convient de distinguer de préférence :

- les œsophagites non-sévères avec perte de substance, isolées ou multiples mais non circonférentielles,
- les œsophagites sévères avec perte de substance, circonférentielles,
- les œsophagites compliquées (sténose, ulcère, endobrachy-œsophage).

L'endoscopie haute permettra d'évaluer le degré de gravité de l'œsophagite.

Enfin, l'œsophagite peut se compliquer de sténose, d'hémorragie ou de métaplasie glandulaire correspondant à l'endobrachy-œsophage, encore appelé « œsophage de Barrett », qui constitue une véritable lésion précancéreuse.

La prévalence des symptômes de RGO dans la population générale est très grande, alors que seule une minorité développe une œsophagite ou des complications sévères. D'ailleurs, parmi les patients qui ont régulièrement des symptômes de reflux, seule une faible proportion consulte un médecin et la majorité des sujets atteints de pyrosis ont recours à l'automédication.

Ce n'est pas une maladie de la sécrétion acide, ses symptômes étant dus aux troubles de la motricité œsophagienne et cardiale. Sur le plan physio-pathologique, plusieurs facteurs conditionnent l'apparition du RGO.

- Une incompétence du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) : le SIO constitue la barrière antireflux en fermant normalement la communication œsophage/estomac. Dans le RGO pathologique, il existe une hypotonie ou une atonie permanente de la pression de repos, des relâchements spontanés trop fréquents et/ou une augmentation du gradient de pression gastro-oesophagien. On peut également mettre en évidence des épisodes de relaxation inappropriée, transitoire et spontanée, non liés à la déglutition.
- Une anomalie de la motricité œsophagienne : cette anomalie, responsable d'un trouble de la clairance, entraîne en particulier une diminution de la clairance acide œsophagienne qui correspond à la capacité de l'œsophage à se débarrasser rapidement du contenu acide qu'il a reçu par son péristaltisme. La motricité œsophagienne et les contractions péristaltiques secondaires permettent donc d'évacuer le contenu gastrique. Ainsi, en cas de troubles de la motricité (troubles du péristaltisme œsophagien) associés à une hypersensibilité de la muqueuse œsophagienne par diminution de la résistance épithéliale à l'acide, la clairance acide œsophagienne diminue et la durée d'exposition de la muqueuse à l'acide augmente, entraînant les douleurs et à terme la formation des lésions.
- Une hernie hiatale : elle intervient dans la constitution d'un RGO par altération de la clairance œsophagienne : une partie du liquide de reflux acide contenu dans le

sac herniaire remonte dans l'œsophage au moment de sa contraction. On observe alors un va-et-vient de ce contenu entre l'œsophage et la hernie hiatale.

- Un retard de vidange gastrique : pouvant favoriser chez certains patients des épisodes de reflux post-prandiaux.

Le diagnostic du RGO sera évoqué devant des signes digestifs et extra digestifs.

→ Signes digestifs

Typiques, ils sont caractérisés par :

- un **pyrosis**, correspondant à une sensation de brûlure traçante, ascendante, à point de départ épigastrique et remontant derrière le sternum ;
- des **régurgitations**, correspondant à la remonté dans l'œsophage, puis dans la gorge, sans effort de vomissement, du contenu gastrique acide ou alimentaire ;
- un **syndrome postural avec pyrosis et/ou régurgitations** survenant lorsque le sujet se penche (travaux ménagers, jardinage...) ou quand il est en décubitus dorsal au cours de la nuit. Ce syndrome réveille brutalement le sujet, l'obligeant à s'asseoir, à prendre un topique anti-acide, ou tout simplement un verre d'eau ou de lait.

D'autres signes digestifs moins typiques peuvent s'observer à type de brûlures épigastriques simples, troubles dyspeptiques classiques avec flatulence, sensation de digestion lente et éructations. En cas de RGO compliqué, d'autres signes d'alarme peuvent se manifester, en particulier une dysphagie, une odynophagie (douleur rétrosternale perçue au cours de la déglutition), une hémorragie digestive, une anémie ou un amaigrissement. La présence de ces signes doit faire penser à l'existence d'une forme sévère de RGO, d'une œsophagite ou encore d'une affection néoplasique.

→ Signes extra-digestifs

Ils peuvent s'observer à différents niveaux :

- respiratoire : épisodes de toux nocturnes, dyspnée paroxystique de type asthmatiforme ;
- ORL : gêne pharyngée à type de sensation de corps étranger, maux de gorge répétés, dysphonie accompagnée d'enrouement, laryngite postérieure ;
- cardiaque : douleurs thoraciques pseudo-angineuses, simulant une insuffisance coronarienne, survenant au repos ou en décubitus, parfois à l'effort.

Ces signes extra-digestifs évoquent une pathologie pulmonaire, ORL ou cardiaque et font pratiquer des examens parfois poussés tels que scanner thoracique, épreuve d'effort ou coronarographie.

3.1.2. STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Quelle que soit la situation, la prise en charge médicale du RGO et la réussite du traitement passent inéluctablement par une information précise du patient sur l'observance de son traitement et sur des règles hygiéno-diététiques et posturales fondamentales.

Les objectifs thérapeutiques sont :

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

Cependant, bien que les médicaments utilisés contre le RGO soient très efficaces, aucun n'est capable de guérir définitivement la maladie et donc de prévenir les récurrences après l'arrêt du traitement.

Face à une symptomatologie compatible avec un RGO, il convient de rechercher des facteurs prédisposants : hyperpression abdominale, grossesse, consommation régulière d'alcool, tabagisme, médicaments capables de diminuer la pression du SIO (estrogènes, théophylline...).

3.1.2.1 Règles d'hygiène de vie

Seules les mesures posturales, à savoir la surélévation de la tête du lit de 10 à 15 cm, ont prouvé leur efficacité, qui reste cependant limitée et contraignante. Des précautions, davantage basées sur des données physiopathologiques et pharmacologiques que cliniques, peuvent accompagner le traitement médicamenteux du RGO sans pour autant le remplacer :

- éviter les repas abondants, surtout le soir,
- éviter les efforts physiques postprandiaux et les positions penchées en avant (ménage, jardinage...),
- éviter les vêtements trop serrés entraînant une hyperpression abdominale (corssets, gaines, ceintures... préférer les bretelles),
- éviter certains aliments stimulant la sécrétion acide gastrique tels que les graisses, les épices, les condiments, le vinaigre, le vin, la bière, les alcools, la moutarde, les piments...,
- éviter les facteurs abaissant la pression du SIO : café, menthe, chocolat,....,
- éviter les boissons gazeuses, les chewing-gum,
- réduire au maximum la consommation de tabac : la nicotine diminue la pression du SIO,
- éviter certains médicaments : anticholinergiques, théophylline, antagonistes calciques, dérivés nitrés, nifédipine, estroprogestatifs. Cependant, si ces

médicaments sont indispensables dans des indications justifiées, leur utilisation sera poursuivie,

- diminuer l'excédent pondéral par normalisation du poids,
- éviter le décubitus après les repas, respecter un intervalle de deux heures entre le repas et le coucher.

Devant l'aspect contraignant de ces mesures, le traitement médicamenteux est plus efficace.

3.1.2.2. Prise en charge du RGO

Le traitement d'attaque du RGO sans œsophagite reste symptomatique et ne demande pas d'examen complémentaire devant une symptomatologie typique (pyrosis, régurgitations acides) chez un patient de moins de 50 ans. Ainsi, selon les recommandations de la conférence de consensus de janvier 1999 sur la prise en charge du RGO, les experts proposent une stratégie graduée par palier de prise en charge.

→ Traitement initial

C'est devant des symptômes typiques rapprochés, à savoir une fois par semaine ou plus, sans signe d'alarme chez des patients de moins de 50 ans, que le traitement par IPP à demi-dose pendant 4 semaines constitue le traitement de référence. Ce traitement sera toujours associé aux règles hygiéno-diététiques et posturales.

En cas de succès, le traitement sera arrêté. Mais, en cas d'échec ou de récurrence précoce, une endoscopie sera réalisée. En l'absence d'œsophagite ou en cas d'œsophagite non sévère, l'utilisation d'un antisécrétoire, IPP à dose standard de préférence pendant 4 semaines, est recommandée. En cas d'œsophagite sévère ou de complications, un traitement par IPP à dose usuelle est entrepris pendant 8 semaines, suivi d'un contrôle endoscopique. Une majoration des doses est envisageable devant un échec de cicatrisation.

En cas de manifestations extra-digestives, il est recommandé d'utiliser un IPP à dose standard ou double dose pendant 4 à 8 semaines, à condition que le diagnostic de RGO soit clairement établi.

Lorsque le traitement initial permet la disparition des symptômes, il doit être arrêté sauf en cas d'œsophagite sévère ou compliquée où le traitement d'entretien reste indiqué.

→ Traitement d'entretien

En cas de récurrences très espacées des symptômes (sans œsophagite ou avec une œsophagite non-sévère), le traitement peut être repris de façon intermittente (à la demande) selon le schéma qui a permis une rémission initiale.

En revanche, lorsque les rechutes sont fréquentes ou précoces à l'arrêt de la thérapeutique, il y a indication d'un traitement d'entretien par IPP dont la posologie (dose habituelle ou demi-dose) sera adaptée au résultat thérapeutique. Une indication chirurgicale peut également être discutée devant une dépendance au traitement médical.

Enfin, seuls les IPP ont l'indication dans le traitement d'entretien des œsophagites sévères ou compliquées de grade III et IV selon la classification de Savary-Miller.

Ainsi, la prévention des récurrences ou des complications justifie la mise en œuvre d'un traitement d'entretien, souvent préféré chez la personne âgée, à la chirurgie.

3.1.2.3. Prise en charge de l'œsophagite

Lorsque le RGO est associé à une œsophagite, le traitement de première intention repose sur les antisécrétoires, de préférence les IPP, qui permettent la cicatrisation des lésions. Par contre, tous les IPP ont démontré une efficacité très supérieure aux anti-H2 sur les taux de cicatrisation des lésions œsophagiennes et la disparition des symptômes, que ce soit après 4 à 8 semaines de traitement ou lors du traitement d'entretien. Cette supériorité est particulièrement nette dans les œsophagites sévères où la durée du traitement est de 8 semaines.

Dans les formes rebelles, une majoration de la posologie standard (avec répartition en deux prises journalières) est possible. Le traitement chirurgical peut être envisagé :

- devant des formes récidivantes de survenue rapide après arrêt du traitement ;
- devant une réduction de l'efficacité du traitement médicamenteux ;
- devant une symptomatologie avec lésions d'œsophagite sévère.

3.1.2.4. Traitement du nourrisson et de l'enfant

Le traitement du RGO et de l'œsophagite par RGO chez le nourrisson et l'enfant nécessite également l'application de règles hygiéno-diététiques, en particulier le décubitus à 30° d'inclinaison, le fractionnement des repas et l'épaississement des biberons.

Le traitement par antisécrétoire ne sera envisagé qu'en cas d'œsophagite par RGO, en association ou non à un prokinétique (type cisapride ou dompéridone). Seuls un anti-H2, la cimétidine et un IPP, l'oméprazole, ont l'AMM pour cette indication. L'oméprazole sera administré à la dose de 10 ou 20 mg selon le poids, chez l'enfant de plus de un an.

3.1.2.5. Observance thérapeutique

La compliance au traitement médicamenteux est garante de la réussite thérapeutique et elle doit faire l'objet d'une information minutieuse au patient :

- expliquer le mécanisme du RGO, tout en rassurant le patient sur la bénignité habituelle de cette affection,
- respecter la durée du traitement,
- respecter les posologies,
- éviter l'automédication en cas de symptômes prolongés ou récidivants: le RGO fait l'objet d'une forte auto-médication qui peut conduire à un échec thérapeutique, un retard de consultation et la survenue de complications,

Sur le plan anatomo-pathologique, l'ulcère chronique peut se définir comme une perte de substance profonde, arrondie ou ovalaire, à bords nets, recouverte d'une fausse membrane jaunâtre, amputant la musculature qui est transformée en un bloc scléreux. On distinguera, en fonction de la profondeur de l'atteinte, l'ulcère vrai des abrasions, des érosions et des ulcérations. La maladie ulcéreuse évolue de façon chronique avec des poussées évolutives et répétitives, entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues.

SymptomatoLOGiquement, le syndrome ulcéreux typique est représenté de façon caractéristique par une douleur épigastrique violente, à type de crampe, parfois sourde à type de tension abdominale, de barre gastrique, de pesanteur ou de sensation de faim. Elle survient après les repas en postprandial semi-précoce (1 à 1 heure 30) ou tardive (3 à 5 heures), et elle réveille parfois le patient la nuit. Cette douleur a pour caractéristique d'être soulagée en quelques minutes par l'alimentation (lait, biscuit ou simple verre d'eau) et les anti-acides.

Enfin ce syndrome douloureux a tendance à récidiver et à être périodique dans le temps. Il se manifeste alors par des épisodes douloureux allant de quelques jours à plusieurs semaines, entrecoupés de périodes d'accalmie de durée variable. Des formes atypiques sont cependant possibles et se caractérisent par une différence dans l'intensité de la douleur, son caractère, sa localisation et sa périodicité. Les formes asymptomatiques muettes peuvent se révéler par une complication inaugurale, hémorragie ou perforation digestives, parfois déclenchée par la prise d'AINS ou d'aspirine. Les complications de l'UGD sont les hémorragies qui sont les plus fréquentes, suivies des perforations puis des sténoses pylorobulbaires.

3.2.1.2. Déséquilibre agression/ défense/ réparation

Sur le plan physiologique, il existe, chez le sujet sain, un équilibre entre l'agression chlorhydropeptique et la défense de la muqueuse. Un déséquilibre de cette balance envers l'un des plateaux, augmentation de l'agression ou diminution de la résistance de la muqueuse gastrique, pourra être responsable de l'apparition d'une ulcération. Ainsi, l'UGD se produit quand les facteurs agressifs dominent les facteurs protecteurs.

→ Les facteurs agressifs

Nous avons vu que la muqueuse gastrique possède une très grande capacité à sécréter des ions H^+ par la cellule pariétale gastrique grâce à une pompe ATPase H^+/K^+ dépendante. Ces protons libérés se combinent aux ions Cl^- présents dans le milieu gastrique pour former l'acide chlorhydrique (HCl), responsable du pH gastrique compris entre 1 et 2.

De nombreux facteurs chimiques, nerveux et hormonaux participent à la régulation de la sécrétion gastrique acide par le biais de la stimulation de récepteurs (histamine, acétylcholine, gastrine) au niveau de la cellule pariétale gastrique. La gastrine est une hormone libérée dans la circulation générale lors de l'ingestion d'aliments, connue comme étant le stimulant le plus puissant de la sécrétion acide. Enfin, associé à la sécrétion gastrique acide et aux effets corrosifs directs, il convient d'ajouter le rôle de la pepsine, enzyme sécrétée par les cellules principales du fundus gastrique sous forme de pepsinogène transformé en pepsine par l'acide chlorhydrique, qui possède des effets protéolytiques responsables de l'atteinte tissulaire.

→ Les facteurs de défense

Un estomac et un duodénum non-pathologiques résistent aux effets agressifs de l'acide et de la pepsine grâce à des mécanismes précis, permettant à la muqueuse de se défendre. Parmi ces facteurs, on peut citer en premier lieu le mucus gastrique qui joue un rôle très important dans la prévention des ulcérations de la muqueuse. Ce mucus est sécrété par les cellules muqueuses gastriques présentes en surface de la muqueuse épithéliale et des glandes gastriques. Une agression chimique ou mécanique ainsi que la stimulation cholinergique déclenchent sa sécrétion.

Une autre composante essentielle de la résistance de la muqueuse aux agressions est constituée par la barrière muqueuse gastrique, formée par la surface des cellules épithéliales de la lumière gastrique et les jonctions intercellulaires. Cette barrière est, en situation normale, totalement imperméable aux ions H^+ et s'oppose à leur rétrodiffusion. Cependant, en contact avec l'alcool, les sels biliaires, les acides organiques faibles et les salicylés, cette barrière peut être interrompue, permettant alors la rétrodiffusion des protons de la lumière

vers les tissus gastriques. Ce phénomène va produire une lésion cellulaire, une inflammation avec relargage d'histamine par les mastocytes augmentant la sécrétion acide, une atteinte des petits vaisseaux sanguins avec risque d'hémorragie de la muqueuse puis une érosion, voire une ulcération.

Le flux sanguin muqueux fait également partie des moyens de défense de la muqueuse. Le maintien de sa normalité est garant d'une protection efficace. Sa diminution, associée à la rétrodiffusion des ions H^+ intra-luminaux, constitue un risque accru de lésions de la muqueuse gastrique.

Enfin, les prostaglandines (PG), en particulier celles de la classe E (PGE) présentes en grande quantité dans la muqueuse gastrique, diminuent les lésions dues aux agents agressifs. Les PGE endogènes exercent un rôle cytoprotecteur :

- en stimulant la sécrétion de mucus gastrique et de bicarbonates ;
- en freinant la sécrétion d'ions H^+ par le biais de récepteurs spécifiques situés sur la cellule pariétale gastrique ;
- en participant au maintien du flux sanguin muqueux ;
- en conservant l'intégrité de la barrière muqueuse gastrique et l'adaptation des cellules épithéliales en réponse aux agents agressifs.

L'étiologie de l'ulcère gastro-duodéal n'a jamais été complètement élucidée et la phrase classique « Pas d'acide...pas d'ulcère » peut être acceptée dans de très nombreux cas mais elle ne s'applique pas toujours à la réalité des faits. En effet, si la présence d'acide est indispensable à l'ulcérogénèse, un excès d'acide n'est pas obligatoirement impliqué dans la pathogénèse de la maladie ulcéreuse. Une hypersécrétion gastrique acide dans les conditions basales et en réponse à diverses stimulations n'est retrouvée que chez un à deux tiers des patients ayant un ulcère duodéal (71). La sécrétion d'acide et de pepsine basale et stimulée est normale ou diminuée chez les sujets ayant un ulcère gastrique (71).

La MUGD reste une maladie pluri-factorielle dont l'équation passe par le déséquilibre des trois facteurs physiopathologiques ; l'agression, la défense et la réparation. Ces facteurs sont résumés dans le schéma ci-dessous. La responsabilité d'*Helicobacter pylori* (HP) a été impliquée dans la plupart de ces facteurs. Dans l'UD, ce sont les facteurs d'agression qui sont les plus importants, surtout au niveau du bulbe duodénal où siège la lésion ; tandis que dans l'UG, c'est plutôt la défaillance des facteurs de défense et l'extension de la gastrite antrale vers le corps gastrique qui sont en cause.

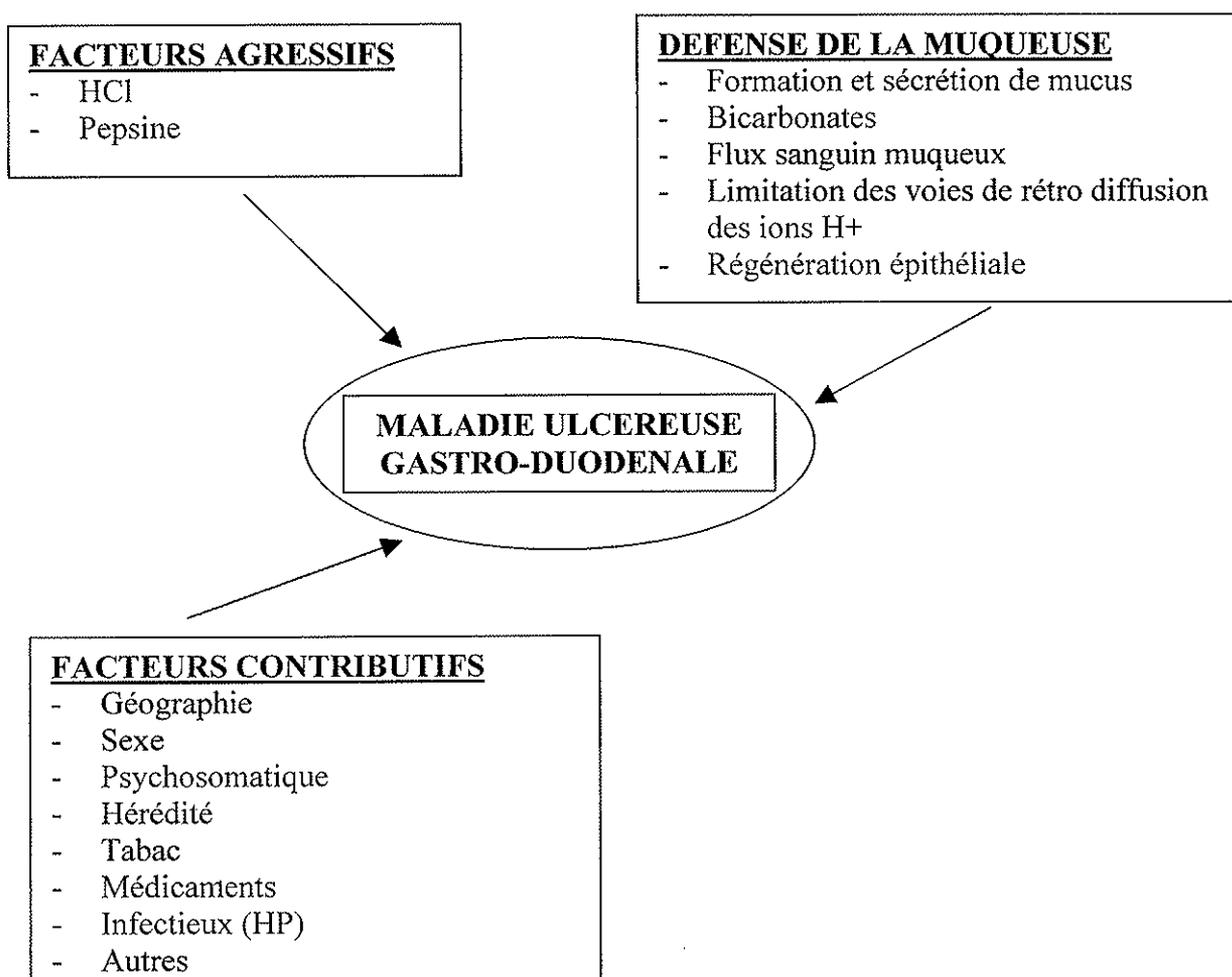


Fig. 17 - Facteurs intervenants dans la pathogénie de la maladie ulcéreuse

3.2.2. FACTEURS DE RISQUES

3.2.2.1. Helicobacter Pylori (HP)

Helicobacter pylori, bactérie dont l'existence était soupçonnée depuis plus d'un demi siècle, a été redécouverte par Marshall et Warren en 1982, et c'est surtout sa pathogénicité qui a été suggérée dès 1983 (72). HP est une bactérie Gram négatif, spiralée, possédant des flagelles et très mobile. Elle est retrouvée essentiellement dans l'estomac, aussi bien dans l'antrum que dans le fundus. Elle n'est trouvée dans le duodénum qu'au niveau des zones de métaplasie gastrique. Elle s'implante et se multiplie dans l'épaisseur de la couche de mucus et à la surface de la muqueuse gastrique, où elle trouve l'atmosphère micro-aérophile et un pH proche de 7 dont elle a besoin pour se multiplier.

Ainsi, dans l'ulcère gastrique, HP colonise dans un premier temps l'antrum de l'estomac et elle provoque dans un deuxième temps une inflammation par un effet cytotoxique direct ainsi qu'une augmentation de la sécrétion acide gastrique. L'état inflammatoire de la muqueuse évolue vers une gastrite chronique antrale, puis à terme vers l'ulcère gastrique. Par contre, dans l'ulcère duodénal, la colonisation de l'antrum de l'estomac par HP est responsable d'une stimulation de la sécrétion de gastrine et provoque, par conséquent, une hypersécrétion acide gastrique, contribuant à l'élévation de la concentration en acide dans la première partie du duodénum (bulbe), responsable de l'ulcération de la muqueuse.

Helicobacter pylori semble fragiliser la muqueuse, la rendant plus sensible à l'action d'autres facteurs (hyperacidité, AINS, alcool, tabac,...). Sa pathogénicité est liée à trois facteurs :

- son aptitude à atteindre l'estomac, de par sa grande mobilité et à le coloniser : HP résiste à l'acidité gastrique grâce à la production d'uréase, enzyme qui tamponne l'acidité gastrique suffisamment longtemps pour permettre à la bactérie d'atteindre les cellules muqueuses gastriques, où le pH est quasi-neutre ;
- sa capacité à persister dans l'estomac en échappant aux mécanismes de défense de l'hôte ;
- sa capacité à induire une inflammation gastrique chronique active.

Le risque relatif de MUGD est plus élevé chez les sujets HP positifs (multiplié par 4 pour l'UD et par 3 pour l'UG). Cependant, le fait que la majorité des patients infectés par HP ne développe pas de maladie ulcéreuse, indique que la présence d'HP n'est pas à elle seule une condition suffisante et que l'infection à HP n'est qu'un cofacteur de l'ulcérogénèse, à moins que seules certaines souches d'HP soient ulcérogènes. L'association entre HP et la maladie ulcéreuse est trouvée dans 80 à 90 % des cas d'UD et d'UG, après avoir éliminé la responsabilité des AINS ; cette association paraît constante dans la plupart des études épidémiologiques.

La présence d'une gastrite à HP a une valeur prédictive importante pour le développement d'un ulcère. Dans une étude scandinave prospective sur 32 ans, tous les cas d'UD développés dans cette période sont apparus dans le contexte d'une gastrite antrale à HP (73). On assiste toutefois actuellement à une augmentation au moins relative de prévalence des ulcères HP négatifs. Dans deux études américaines multicentriques, 23 et 27 % des patients chez lesquels un UD avait été diagnostiqué par endoscopie avaient trois tests négatifs pour HP (74).

La responsabilité d'HP dans les récurrences de la maladie ulcéreuse est, quant à elle, bien établie ; son éradication diminue de façon significative les rechutes. Chez l'homme, HP est responsable d'une infection durable de la muqueuse gastrique, contractée le plus souvent dans l'enfance par transmission inter-humaine, vraisemblablement par l'intermédiaire du liquide gastrique, et favorisée par la promiscuité. Le taux de prévalence est estimé en France à 30 %.

Certains points restent encore obscurs, en particulier :

- l'existence d'un grand nombre de sujets sains, porteurs d'HP et ne développant pas d'UGD ;
- la présence d'autres facteurs déclenchant (predisposition génétique, génotype de la souche infectante) ;
- le caractère périodique de la maladie ;
- la localisation de l'ulcération dans une zone précise de l'estomac ou du duodénum.

3.2.2.2. Autres facteurs étiologiques

Un facteur génétique a été décrit. En effet, des antécédents familiaux de MUGD chez un sujet augmentent ses risques de développer un ulcère. Il existe une prédominance masculine (le sex-ratio variant de deux hommes pour une femme à trois hommes pour une femme pour l'ulcère duodénal) et le risque de MUGD se révèle plus élevé chez les personnes du groupe sanguin O que chez les sujets des groupes A, B ou AB (75).

Le tabac semble augmenter également le risque d'ulcère. En effet, le tabagisme excessif, défini par plus de 15 cigarettes par jour, augmente le risque de survenue d'une maladie ulcéreuse, en augmentant la sécrétion acide, en retardant la cicatrisation spontanée de l'ulcère évolutif, particulièrement lors d'un ulcère duodénal, et en augmentant la probabilité de récurrence (76)

Les effets de la prise d'alcool sur la muqueuse gastrique sont bien connus. En revanche, la relation entre la prise chronique et la maladie ulcéreuse est difficile à établir car l'alcoolisme est souvent lié à d'autres facteurs de risque.

Certains médicaments comme l'aspirine et les AINS en prise unique ou lors de traitements chroniques sont responsables de poussées évolutives de la MUGD et de complications (hémorragie, perforation). Ces molécules ont une toxicité directe sur la muqueuse et inhibent une enzyme, la cyclo-oxygénase 1, entraînant ainsi une baisse de la production des prostaglandines endogènes mises en jeu dans la protection muqueuse. Quant aux anti-inflammatoires stéroïdiens (A.I.S.), leur risque ulcérogène paraît moins évident.

Enfin, le stress, par le biais de facteurs neuropsychiques, observé lors d'états de choc ou de traumatismes, constitue également un facteur de risque.

3.2.3. CONSEILS AUX PATIENTS

La maladie ulcéreuse est une **maladie évolutive** dont il faut éviter les récurrences, ces dernières pouvant conduire à des complications sérieuses. L'éradication d'HP permet de réduire de façon très significative les rechutes. Pour cela, il convient de préciser l'importance

du traitement au patient qui doit considérer sa maladie comme une infection. Il doit, par conséquent, respecter les conditions de ce traitement afin non seulement d'éviter les crises douloureuses mais aussi les problèmes de résistances bactériennes aux antibiotiques.

La cause principale d'échec de l'éradication d'HP repose sur une mauvaise compliance au traitement, non seulement antibiotique, mais également antisécrétoire. Une des principales causes de non-observance est l'apparition d'effets adverses. Il convient donc d'informer le patient des éventuels effets indésirables afin de prévenir l'arrêt du traitement au bout de 2 à 3 jours. Rappelons que la mauvaise observance d'un traitement antibiotique est responsable de l'émergence des résistances bactériennes. Les antisécrétoires (tous les IPP et la ranitidine) permettent d'augmenter l'efficacité des antibiotiques.

3.2.3.1. Règles d'hygiène de vie

Aucun aliment n'est agressif sur la muqueuse gastrique par son acidité ou par une toxicité directe. L'idée répandue de déconseiller les épices, les graisses et les condiments ne repose sur aucune base scientifiquement démontrée. Il y a fort à parier que l'on fait l'amalgame avec les règles hygiéno-diététiques à suivre lors d'un RGO.

Il est cependant raisonnable de conseiller une alimentation équilibrée, saine et fractionnée en 3 ou 4 repas correctement répartis dans la journée et d'éviter les périodes de jeûne prolongé. Enfin, il convient également de suivre ces quelques recommandations :

- réduire au maximum la consommation de tabac (moins de 10 cigarettes par jour), sinon ne pas fumer à jeun ;
- éviter les AINS antalgiques et préférer le paracétamol ;
- éviter définitivement les médicaments ulcérogènes contre-indiqués dans l'ulcère gastro-duodéal évolutif : AINS, aspirine, anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, mucolytiques, bétahistine ; dans certaines situations où l'usage de ces médicaments est indispensable, on les associera aux antisécrétoires ;
- assurer une bonne hydratation lors de l'utilisation des anti-acides.

3.2.3.2. Observance thérapeutique

Le pharmacien devra conseiller et veiller à la bonne observance des traitements quels qu'ils soient, et en particulier à ce que le patient :

- respecte la durée du traitement ;
- respecte les posologies et le rythme des prises ;
- évite l'automédication ;
- évite la prise d'antiacide et d'antisécrétoire sur de longues périodes ;
- décale la prise d'antiacide de 2 heures avec les autres médicaments ;
- signale les effets indésirables ;
- n'arrête jamais brutalement un traitement anti-sécrétoire.

3.2.4. SCHEMAS THERAPEUTIQUES

La découverte du rôle pathogène d'*Helicobacter pylori* a incontestablement constitué une avancée majeure dans la compréhension de la genèse des maladies ulcéreuses gastrique et duodénale. Le médecin dispose aujourd'hui d'un puissant arsenal thérapeutique qu'il se doit d'utiliser à bon escient.

3.2.4.1. Traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori*

Le traitement de la MUGD a été profondément modifié à la suite de la reconnaissance du rôle joué par HP. Les bouleversements dans la conception physiopathologique de cette maladie ont suscité des controverses susceptibles de créer des disparités dans les stratégies diagnostiques et thérapeutiques. C'est pourquoi, en 1996, la Conférence de Consensus a harmonisé la prise en charge antiulcéreuse. (77)

En 1999, la Conférence de Consensus a publié un nouveau rapport (78) et l'AFSSAPS a proposé les recommandations de bonnes pratiques des anti-ulcéreux (79). Ces deux textes sont la révision de la première Conférence de Consensus, en fonction des nouvelles données scientifiques et des nouvelles autorisations de mise sur le marché des produits.

Mais, déjà, certaines de ces recommandations sont obsolètes, comme les moyens pour établir le diagnostic ou les modalités concernant le traitement d'entretien de l'UD.

→ Mise en évidence d'HP

L'endoscopie permet d'établir le diagnostic de maladie ulcéreuse et d'apprécier l'état de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum. La réalisation de biopsies gastriques est un des moyens pour rechercher l'existence d'une infection à HP. Il existe aussi une méthode non-invasive : le test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13. Ce test consiste en l'ingestion, par le patient, d'urée marquée au carbone 13, isotope stable non radioactif. En présence d'HP, l'uréase produite par la bactérie va hydrolyser l'urée ingérée, ce qui conduit à la formation d'ammoniac et de CO₂. Le CO₂ produit par cette voie est marqué au carbone 13 et il est éliminé par le poumon dans l'air expiré qui est recueilli et analysé. Depuis 2003, sont sortis sur le marché français, deux spécialités :

- Helicobacter Test Infai®, ayant l'A.M.M. pour le contrôle de l'éradication
- Heli-Kit®, ayant l'A.M.M. pour le diagnostic de l'infection par HP.

Ces tests sont aussi fiables que les méthodes invasives et ils sont très bien tolérés, moins coûteux et moins traumatisants. Aucun effet indésirable n'a été rapporté à ce jour. Ils constituent une nouvelle avancée dans la prise en charge des pathologies liées à HP, ils ont d'ailleurs obtenu une Amélioration du Service Rendu (ASMR) de type II.

→ Eradication d'HP

Une fois la bactérie mise en évidence, l'éradication d'HP par l'association de deux traitements antibiotiques à un traitement antisécrétoire permet de diminuer très significativement le pourcentage de rechute de l'ulcère.

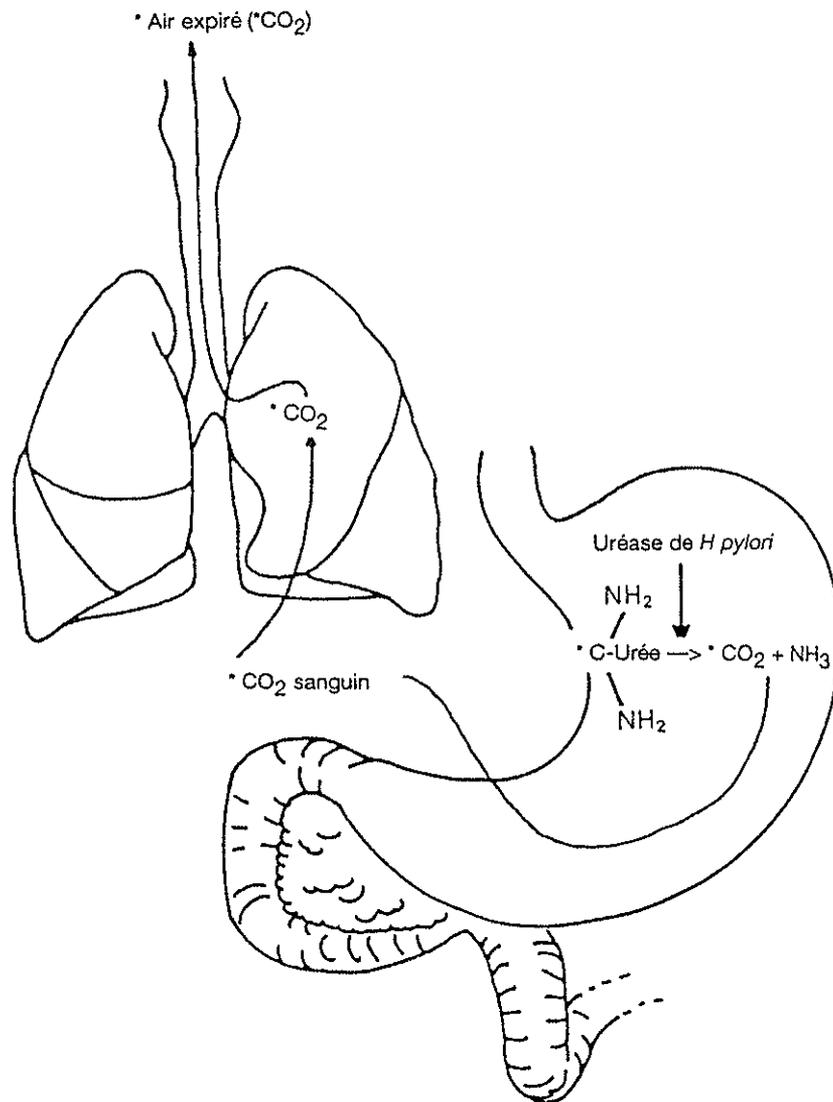


Fig. 18 - Représentation schématique du principe du test respiratoire à l'urée marquée. (2)

GASTROENTÉROLOGIE

TEST D'EXPLORATION
FONCTIONNELLE

Liste I

HELI-KIT[®]

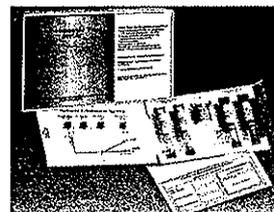
Urée ^{13}C /Ac. citrique



Lab. Mayoli Spindler

**HELICOBACTER
TEST INFAI[®]**

Urée ^{13}C



Lab. Janssen Cilag

Fig. 19 - Visuels des tests respiratoires à l'urée commercialisés en France. (80)

A partir de l'étude de Hentschel utilisant pour la première fois un antisécrétoire (ranitidine) et deux antibiotiques (amoxicilline et métronidazole) avec un succès de 89 %, une nouvelle ère dans l'histoire de l'éradication d'HP a commencé. L'addition d'un IPP à deux antibiotiques (amoxicilline + clarithromycine ou métronidazole + clarithromycine) augmente le taux d'éradication, réduit l'impact de la résistance primaire et réduit le risque de résistance secondaire. La comparaison entre les trithérapies les plus utilisées a été faite dans de nombreuses études internationales, multicentriques, randomisées et contrôlées (les études MACH) (81, 82, 83, 84). Les résultats de ces études dans l'UD et l'UG sont très proches des critères d'efficacité optimale (succès de plus de 90 % en analyse per protocole). Si toutes les études MACH ont utilisé l'oméprazole, d'autres études ont rapporté des résultats similaires avec tous les autres IPP.

Le schéma d'éradication d'HP proposé en France par la Conférence de Consensus est le PAC500, pendant 7 jours :

- P pour IPP : double dose par jour en deux prises,
- A pour amoxicilline : 1 g deux fois par jour,
- C500 pour clarithromycine 500 : 500 mg deux fois par jour.

En cas d'allergie à l'amoxicilline ou d'échec, sera utilisé le schéma PMC500, pendant 7 jours :

- P pour IPP : double dose par jour en deux prises,
- M pour métronidazole : 500 mg deux fois par jour,
- C500 pour clarithromycine 500 : 500 mg deux fois par jour.

Un troisième schéma associant IPP, amoxicilline et métronidazole est conseillé en cas d'intolérance ou de forte prévalence de résistance à la clarithromycine. Une autre série de schémas existe avec la ranitidine (seul anti-H2 ayant l'AMM dans l'éradication d'HP), mais les durées de traitement sont plus longues, et comme les IPP ont prouvé une plus grande efficacité, ces schémas sont de moins en moins utilisés.

A la suite des 7 jours de traitement de l'éradication, l'IPP à dose standard est poursuivi pendant 3 semaines dans l'UG seulement. Quatre ans après la Conférence de Consensus française, les résultats d'éradication d'HP en France sont modestes. Dans une méta-analyse des études randomisées et contrôlées comportant 577 patients ayant observé une trithérapie, les résultats sont décevants car ils atteignent 60 à 75 % *versus* 85 à 90 %. Les causes de ces différences sont incertaines mais elles pourraient être liées au développement de résistances. Ces données posent le problème de l'intérêt de vérifier systématiquement l'éradication d'HP. Ce contrôle doit être fait 4 à 6 semaines après la fin du traitement.

→ Facteurs influençant l'efficacité thérapeutique

L'efficacité thérapeutique des différents schémas au cours d'une infection à HP dépend de l'observance, en partie liée aux effets secondaires qui la limitent, et de la résistance de la bactérie aux antibiotiques. En France, il a été montré que le taux d'éradication d'HP était de 48 % chez les patients prenant moins de 90 % du traitement prescrit et de 76 % chez ceux dont l'observance était supérieure à 90 %.

- *Effets secondaires du traitement d'éradication d'HP*

L'apparition d'effets indésirables secondaires à la thérapeutique est un facteur majeur limitant l'observance. Leur fréquence est en fait très variable selon les associations thérapeutiques.

On observe le plus souvent des douleurs abdominales, des diarrhées, un goût métallique dans la bouche... . Le grand nombre de comprimés à prendre en deux prises distinctes peut aussi être un facteur limitant. Dans une méta-analyse des effets indésirables des schémas thérapeutiques de 7 jours, ceux-ci sont en moyenne de 46 % et significativement plus élevés pour la trithérapie PMC500 par rapport aux 12 % de la trithérapie PAC500 (85).

- *Résistances aux antibiotiques*

Chez HP, la résistance naturelle ne concerne que quelques antibiotiques, principalement la vancomycine, les sulfamides, la polymyxine, la cefsulosine et le triméthoprime. La résistance acquise correspond à l'acquisition d'une résistance à un antibiotique par une souche normalement sensible au départ. Elle peut être liée à l'acquisition

de gènes (ADN plasmidique ou transposon) ou à une mutation chromosomique. Elle a été décrite *in vitro* pour 5 groupes d'antibiotiques : les nitro-imidazolés, les macrolides, les fluoroquinolones et les rifampicines, et même l'amoxicilline plus récemment. Elle peut exister avant même le début du traitement (résistance primaire) ou s'installer en cours de traitement (résistance secondaire).

Actuellement, la fréquence de résistance acquise aux dérivés imidazolés augmente progressivement en Europe et le taux est passé en France de 20-30 % sur la période 1990-1993 à 45 % en 1995. Le taux de résistance primaire d'HP à la clarithromycine dans les pays anglo-saxons est compris entre 0 et 5 %. Cette prévalence est plus élevée dans certains pays et notamment en France, où elle atteint déjà 15 %. Il semble qu'elle augmente de manière parallèle à la consommation nationale de macrolides. La résistance à l'un des macrolides est croisée avec les autres agents de la même famille. Une résistance secondaire à la clarithromycine apparaît dans plus de 65 % des cas après échec thérapeutique avec des associations comportant cet antibiotique. Il n'y a, à ce jour, que de rares publications attestant la résistance d'HP à l'amoxicilline.

En pratique, il n'est pas jugé nécessaire de tester systématiquement la sensibilité avant un traitement par antibiotiques, mais il est hautement recommandé d'effectuer une culture et un antibiogramme en cas d'échec de l'éradication. Dans certaines situations cliniques où une culture ne peut pas être pratiquée, il faut alors adopter une attitude probabiliste, prenant en compte la connaissance de l'épidémiologie régionale de la résistance aux antibiotiques. Ainsi, les imidazolés ne devraient pas être utilisés chez les immigrants vivant en Europe, notamment d'origine maghrébine ou africaine, chez les femmes jeunes, chez les patients ayant des antécédents de chirurgie abdominale, tous groupes de sujets pour lesquels ces composés ont souvent été administrés dans un but prophylactique.

Pour limiter au maximum les résistances acquises, seuls doivent être traités les malades aux indications indiscutables ; les mono ou bi-thérapies sont à proscrire, de même que les traitements trop courts.

3.2.4.2. Effets de l'éradication d'*Helicobacter pylori* dans la maladie ulcéreuse

Les bénéfices de l'éradication d'HP dans l'ulcère duodéal sont multiples et intéressent les différents aspects de l'évolution de la maladie.

→ Accélération de la vitesse de cicatrisation

Le taux de cicatrisation à 6 semaines est passé de 75 % pour l'UD et de 74 % pour l'UG dans le groupe recevant seulement un traitement classique par un antisécrétoire à respectivement 92 et 84 % dans le groupe recevant une trithérapie anti-HP de 7 jours (86, 87).

→ Raccourcissement de la durée du traitement d'attaque par antisécrétoire

Deux études ont évalué dans l'UD un traitement anti-HP de 7 jours, non suivi d'un traitement antisécrétoire (88, 89). Les taux de cicatrisation se sont avérés très satisfaisants, égaux ou supérieurs au traitement anti-sécrétoire standard ; ils variaient entre 88 et 94,6 %. Ces données, confirmées par le Groupe français de Réflexion en Gastro-entérologie en 1999, conduisent à ne plus considérer comme nécessaire la poursuite systématique du traitement antisécrétoire à simple dose au delà du terme de la trithérapie dans les UD. Toutefois, ce traitement reste recommandé chez les malades présentant un UD compliqué, chez ceux prenant un traitement par anti-coagulants ou AINS, ou qui conservent des douleurs à la fin de la trithérapie et dans l'UG.

→ Prévention des récurrences ulcéreuses

Dans le cas d'éradication réussie, non suivie par une recontamination, le taux de récurrence endoscopique dans l'année descend à 6 % contre 67 % en cas de persistance de la bactérie dans l'UD et à 4 % contre 59 % dans l'UG. L'échec de l'éradication ou la récurrence de l'infection est d'environ 2,3 % dans l'année. Le plus souvent, il s'agit de résurgences avec la

même souche bactérienne, témoignant d'une éradication incomplète. Dans un pourcentage plus faible (1 %), il s'agit de réinfection vraie.

3.2.4.3. Traitement de la maladie ulcéreuse par les antisécrétoires seuls

Actuellement, ce traitement est destiné aux malades HP négatifs ou chez qui l'éradication d'HP a échoué.

→ Traitement de la poussée

Les anti-H2 et les IPP sont les deux principaux types d'antisécrétoires utilisés aujourd'hui en thérapeutique. Pour la phase aiguë de la MUGD, les antisécrétoires suivants sont actuellement disponibles :

- anti-H2 : la cimétidine à 800 mg/j, la ranitidine à 300 mg/j, la famotidine à 40 mg/j et la nizatidine à 300 mg/j ;
- IPP : l'oméprazole à 20 mg/j, le lansoprazole à 30 mg/j, le pantoprazole à 40 mg/j et le rabéprazole à 20 mg/j.

Peuvent être également utilisés :

- un protecteur de la muqueuse, le sucralfate, à 4 g/j ;
- une prostaglandine, le misoprostol, à 800 µg/j.

Un seul anti-ulcéreux doit être prescrit. Les anti-acides pourront être associés en début de traitement, pour soulager les symptômes douloureux rapidement. En raison du risque d'interaction médicamenteuse, il faut respecter un intervalle de deux heures entre les prises des anti-acides et des anti-ulcéreux.

La durée du traitement initial est comprise entre 4 et 6 semaines (6 à 8 semaines pour les anti-H2) ; en principe, tous les UD guérissent en 4 semaines si le pH intragastrique est maintenu au dessus de 3 entre 18 et 20 h/j (90). Le traitement peut être prolongé 6 à 8

semaines lorsque certains éléments laissent préjuger qu'il y aura retard de cicatrisation : ulcère d'aspect linéaire, sténose bulbaire inflammatoire, tabagisme important persistant, non-adhérence du malade à son traitement.

Un contrôle endoscopique est inutile à la fin du traitement, sauf si le malade est toujours symptomatique ou en cas de poussée révélée par une complication ou de poursuite de traitement par AINS ou anti-coagulant.

Bien que dans l'UG, l'acidité ait un rôle physiopathologique moins important que dans l'UD, le même schéma thérapeutique est employé. Sous traitement anti-H2, les taux de cicatrisation observés à 4, 6 et 8 semaines sont respectivement de 63, 75 et 88 %, un gain de 10 à 20 % sur ces taux étant obtenu avec un IPP, alors qu'ils sont de l'ordre de 30 % à 4 semaines et de 50 % à 8 semaines sous placebo.

→ Traitement d'entretien : prévention des récurrences et des complications

Avec l'avènement de la trithérapie d'éradication d'HP, l'indication du traitement d'entretien dans l'UD est limitée aux ulcéreux HP négatifs et aux échecs du traitement éradicateur. De plus, ce traitement peut être aussi indiqué pour les symptômes de RGO associés à l'UD, avec ou sans œsophagite, survenant ou se démasquant après l'éradication, ainsi que par précaution dans certains cas particuliers où le traitement d'entretien est proposé de façon continue :

- chez le sujet âgé de plus de 65 ans, pour qui une rechute peut avoir des conséquences graves, en cas de complications lors des poussées précédentes, de maladies concomitantes sévères ou de médication associée indispensable (AINS, anticoagulant) ;

et chez ceux qui présentent une maladie ulcéreuse à poussées itératives (plus de deux poussées par an).

Les anti-H2 et les IPP sont prescrits à une posologie quotidienne deux fois plus faible que lors du traitement d'attaque, sauf pour les ulcéreux hypersécréteurs idiopathiques sans gastrinome qui bénéficieront d'un traitement d'entretien par forte dose quotidienne d'IPP.

L'oméprazole, à la dose standard de 20 mg/j, ou à la dose de 10 mg/j, s'avère légèrement plus efficace que 150 mg/j de ranitidine : les taux des sujets en rémission symptomatique à 1 an sont de 87 % pour l'oméprazole à 20 mg/j, 71 % pour l'oméprazole à 10 mg/j et de 63 % pour la ranitidine à 150 mg/j (91).

Dans l'UD, le traitement d'entretien permet de réduire aussi le coût socio-économique de la maladie (moins d'exams, de consultations, d'arrêts de travail et d'hospitalisations). La dépense de santé en cas de traitement antisécrétoire au long cours par anti-H2 paraît moins coûteuse que l'abstention ou le placebo. Le coût de l'UD sous placebo a été en effet évalué à 373 euros/an, comprenant 50 % de dépenses liées aux endoscopies et 39 % liées aux hospitalisations pour complication, alors que sous ranitidine, le coût a été évalué à 255 euros/an dont 76 % des dépenses consacrées aux médicaments et 24 % aux endoscopies (92).

Concernant le traitement d'entretien dans l'UG, les publications sont plus rares compte tenu de sa plus faible prévalence et des gastrectomies motivées par le souci de ne pas méconnaître un cancer. Le taux spontané de récurrence à 12 mois est d'environ 50 %, que le traitement d'attaque ait été un anti-H2 ou un IPP. Le taux de rémission sous ranitidine est de 94 % à 2 ans et de 77 % à 5 ans (93). La posologie de 20 mg/j d'oméprazole réduit à 2,2 % le taux de récurrence à 1 an et la même posologie 1 jour sur 2 obtient des résultats similaires (94).

3.2.4.4. Traitement en cas d'échec des antisécrétoires

→ Ulcère réfractaire

Il s'agit d'UD ou d'UG ne guérissant pas après un traitement de 3 mois ou plus par des doses standard d'antisécrétoires. Cette définition ne s'applique plus qu'aux ulcères HP négatifs, dont le nombre ne cesse d'augmenter, et aux échecs de l'éradication d'HP. Ce type d'ulcère peut cicatriser en augmentant les doses d'IPP. Dans l'étude de Brunner, les doses de lansoprazole allaient jusqu'à 90 mg/j pour obtenir et maintenir la rémission d'un UD réfractaire, sans pour autant écarter totalement les rechutes endoscopiques (95).

Ces ulcères réfractaires sont rares aujourd'hui, au vu de la puissance des traitements dont on dispose. C'est dans ces cas qu'il faut penser à rechercher d'autres causes à la résistance thérapeutique : persistance de l'infection à HP, non-observance du traitement antisécrétoire, tabagisme majeur, consommation non-avouée d'AINS ou d'aspirine,

déformation ulcéreuse bulbaire majeure et ulcérations dans le cadre d'une maladie de Crohn. Enfin, il faut aussi penser à une hypersécrétion gastrique acide, difficile à freiner par des doses usuelles d'IPP, qu'il s'agisse d'UD hypersécréteur, de gastrinome ou de mastocytose systémique.

→ Traitement chirurgical de la maladie ulcéreuse

L'avènement des antisécrétoires puissants, puis le traitement d'éradication d'HP et les progrès effectués dans les techniques (endoscopie, imagerie...) ont réduit considérablement le nombre d'interventions chirurgicales pour l'UD. Tous les procédés utilisés ont comme objectif commun le traitement définitif de la maladie ulcéreuse par réduction de la sécrétion gastrique acide, complété éventuellement de l'exérèse ulcéreuse en cas d'UG. Malheureusement, aucun geste chirurgical n'est parfait : certains entraînent des effets secondaires gênants, alors que d'autres sont grevés d'un taux relativement élevé de récurrences ulcéreuses.

En dehors des complications aiguës, il paraît être encore légitime aujourd'hui de proposer une intervention chez les patients pour lesquels deux tentatives d'éradication ont échoué, et avec rechutes fréquentes sous traitement d'entretien par IPP ou mauvaise observance médicamenteuse.

L'ulcère gastrique engendre une attitude plus interventionniste. Le délai d'observation ne doit pas dépasser 3 à 4 mois, dans la crainte d'un adénocarcinome. La notion d'hémorragie ou de perforation antérieure paraît un argument positif supplémentaire pour la chirurgie chez ces patients. L'âge peut être également considéré comme un bon critère : un patient qui rechute aux environs de 50 ans peut encore bénéficier de la chirurgie, sans qu'elle soit grevée de risques, en l'absence de tares médicales associées, fréquentes chez les patients plus âgés.

Il existe deux techniques, les vagotomies et les gastrectomies.

- *Les vagotomies* (voir figure 18)

L'objectif de la vagotomie est de supprimer la stimulation de la sécrétion gastrique par le nerf pneumogastrique (ou nerf vague), qui comporte trois contingents innervant :

- le fundus (sécrétion acide par les cellules pariétales),
- l'antrum (vidange gastrique),
- les autres viscères digestifs.

En cas d'UD, une vagotomie seule peut être réalisée, ou bien associée à une ablation de l'antrum (antrectomie).

- La **vagotomie tronculaire avec antrectomie** : elle doit couper les deux troncs antérieurs et postérieurs du pneumogastrique. Il apparaît des troubles de la vidange gastrique, liés à une atonie de la musculature antrale, qui rendent nécessaire un drainage de l'estomac, soit par gastroentérostomie, soit par pyloroplastie. Cette intervention donne le taux de rechutes le plus faible (1 %) mais avec un risque de séquelles tardives. On réservera cette indication à certains patients ne pouvant être surveillés convenablement ultérieurement.
- La **vagotomie sélective** : elle consiste en une dénervation gastrique complète et elle respecte les fibres extragastriques du pneumogastrique. Comme pour la vagotomie tronculaire, il est nécessaire de réaliser une intervention de vidange gastrique.
- L'intervention de choix reste la **vagotomie hypersélective** qui consiste à dénervé la portion verticale fundique de l'estomac et à laisser intacte l'innervation de la portion horizontale antrale, ce qui permet d'éviter des interventions de drainage gastrique. Sa mortalité est quasi nulle et ses complications minimales. Elle donne cependant un pourcentage de récurrence de plus de 10 % à 5 ans. Ces récurrences sont généralement sensibles au traitement médicamenteux.

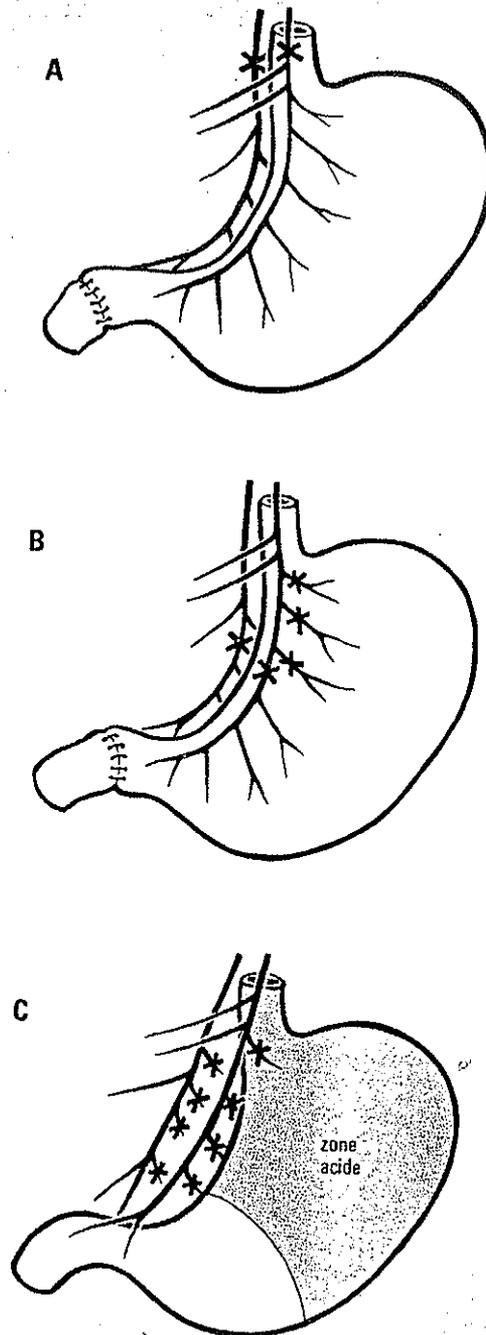


Fig. 21 - Les différents types de vagotomie (96)

- A. tronculaire avec pyloroplastie*
- B. sélective avec pyloroplastie*
- C. hypersélective avec pyloroplastie*

- *Les gastrectomies*

Il s'agit de réaliser soit une gastrectomie des deux tiers, soit plus volontiers de supprimer l'antre, où sont localisées les cellules G sécrétant la gastrine, responsable de la stimulation de la sécrétion acide. Le rétablissement de la continuité digestive peut se faire :

- par anastomose gastro-duodénale de type Pean (ou Billroth I), si le duodénum est de bonne qualité ;
- par anastomose gastro-jéjunale sur toute la tranche gastrique selon le type Polya ou sur une partie de la tranche gastrique selon Finsterer (ou Billroth II).

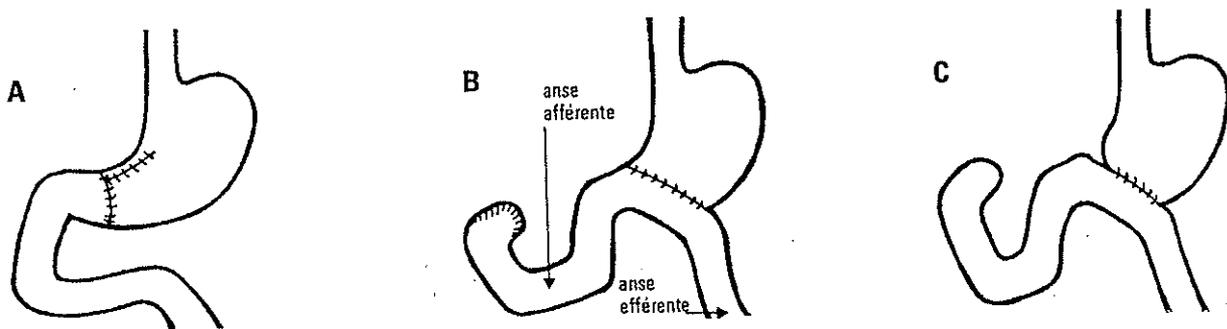


Fig. 22 - Les trois types classiques de gastrectomie (96)
 A. anastomose gastro-duodénale type Pean (Billroth I)
 B. anastomose gastro-jéjunale type Polya
 C. anastomose gastro-jéjunale type Finsterer (Billroth II)

Lors de gastrectomies, le risque existant est celui de dégénérescence du moignon gastrique (2 à 5 % après une période de 15 ans) qui est plus élevé en cas d'anastomose gastro-jéjunale qu'en cas d'anastomose gastro-duodénale.

Dans l'UG, l'exérèse de la lésion est indispensable quelles que soient les données endoscopiques et biopsiques : 5 à 10 % des ulcères jugés bénins sont en fait des cancers. Pour les UG proximaux, la gastrectomie partielle est efficace chez 95 % des patients ; pour les UG siégeant à la jonction antre-corps, le choix habituel est la gastrectomie des 2/3. Pour les UG pré-pyloriques dont la pathogénie se rapproche de celle des UD, le choix dépend de la taille, de l'ancienneté et du siège de l'ulcère et il va de la vagotomie proximale avec excision de l'ulcère, à la vagotomie tronculaire avec excision de l'ulcère et pyloroplastie, et enfin à la vagotomie-antrectomie.

3.3. LESIONS GASTRO-DUODENALES DUES AUX ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS

L'intégrité de la muqueuse gastro-duodénale est le résultat d'un équilibre entre des sécrétions acido-peptiques, à haut pouvoir agressif, et des mécanismes muqueux protecteurs. La capacité de la muqueuse gastrique à résister à l'agression acido-peptique est à l'origine du concept de barrière muqueuse. Le mucus et les bicarbonates sécrétés par l'épithélium gastrique ainsi que le film de phospholipides qui le recouvre contribuent à la défense de la muqueuse gastro-duodénale. Ces mécanismes protecteurs ainsi que la micro-circulation muqueuse sont sous la dépendance de la production de prostaglandines (PG), notamment celle de type E (PGE) (97). L'effet gastro-toxique des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et de l'aspirine est attribué essentiellement à leur effet inhibiteur de la synthèse des prostaglandines.

3.3.1. EFFETS DES AINS

3.3.1.1. Effets locaux des AINS

Certains AINS acides ont des propriétés d'agent irritant de contact. En effet, il s'agit d'acides faibles, qui à des pH bas sont liposolubles et diffusent à travers les membranes cellulaires. C'est le cas de l'aspirine et de ses dérivés. La destruction de l'épithélium est alors secondaire à l'accumulation d'aspirine dans le cytoplasme du fait d'un gradient électrochimique.

Ce phénomène pourrait être facilité par la capacité des AINS à détruire l'hydrophobicité du mucus du revêtement épithélial, qui a été reconnue comme le premier élément de la barrière muqueuse. Il est cependant certain que les propriétés irritantes des AINS ne sont pas nécessaires à la genèse des ulcères gastriques ou duodénaux, car des lésions sévères peuvent être observées après administration des AINS par voie parentérale ou par voie rectale (98). De plus, les lésions superficielles ne sont pas uniquement attribuables à un effet

irritant local, des lésions de ce type pouvant être obtenues par voie parentérale chez l'animal (99). D'ailleurs, la cinétique de survenue de ces lésions semble très différente de celle des véritables ulcères. En effet, elles surviennent précocement après la prise d'AINS et ont tendance ensuite à s'estomper malgré la poursuite du traitement et donc malgré l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (100). C'est ce qu'on appelle le phénomène d'adaptation. Ces mécanismes restent en grande partie inconnus. La restauration de la barrière muqueuse qui semble même renforcée par rapport à son état initial (101) est rapportée à une augmentation de la prolifération cellulaire dans laquelle la sécrétion de facteur épidermique de croissance (EGF) et de Transforming Growth Factor α (TGF α) joue un rôle majeur (102). L'infection à *Helicobacter pylori* pourrait renforcer la résistance de la muqueuse aux agents irritants et notamment aux AINS, mais, en revanche, elle diminuerait les capacités d'adaptation de la muqueuse (103). Certains auteurs ont suggéré qu'un défaut d'adaptation de la muqueuse serait la cause essentielle de la survenue ultérieure de lésions ulcérées significatives, l'inhibition de la synthèse des PG étant observée chez tous les patients prenant des AINS alors que les ulcères surviennent chez une minorité d'entre eux.

3.3.1.2. Effets systémiques des AINS

Il est communément admis que les lésions ulcérées significatives, et en particulier celles qui entraînent des hémorragies et des perforations, sont liées à l'inhibition par voie systémique de la biosynthèse des PG (104, 105, 106). Il est en effet connu depuis 30 ans que le mécanisme d'action de l'aspirine passe par l'inhibition de la synthèse des PG (107). Les AINS agissent aussi en inhibant la cyclo-oxygénase (COX). La cyclo-oxygénase comprend deux enzymes associées qui ont deux fonctions distinctes :

- activité cyclo-oxygénase, convertissant l'acide arachidonique libéré des membranes phospholipidiques, par l'intermédiaire de la phospholipase, en prostaglandine G2 (PGG2) ;
- activité peroxydasique convertissant la PGG2 en prostaglandine H2 (PGH2) (108, 109).

La PGH2 est elle-même convertie en une grande variété de PG selon les types cellulaires. Au niveau de l'estomac, son métabolisme aboutit essentiellement à la formation de PGE2.

Ces dernières années, la structure de la COX a été mieux comprise et il a pu même être montré qu'il existait des sites spécifiques de liaison pour l'aspirine et pour les autres AINS.

La mise en évidence de l'existence de deux formes différentes de la COX constitue le progrès majeur de ces dernières années (110). En effet, la variabilité de la gastrototoxicité des AINS en fonction des molécules utilisées, alors que l'effet anti-inflammatoire était parfois semblable, posait des questions jusque là non résolues. Il est maintenant bien clair que ce phénomène est probablement au moins en partie expliqué par une inhibition plus ou moins importante de la COX de type 1 (COX 1) et/ou de la COX de type 2 (COX 2). La COX 2 est une enzyme inductible par un certain nombre de stimulus incriminés dans le processus inflammatoire : lipopolysaccharides (111), différents types d'interleukines (112), TGF α (113) et autres agents mitogènes. Les PG produites par cette enzyme seraient surtout des agents modulateurs de la réponse inflammatoire aiguë, alors que les PG produites par la COX 1 constitutionnelle joueraient un rôle purement physiologique, notamment dans le maintien de la protection muqueuse gastrique et du flux sanguin rénal.

Aussi, l'idée de rechercher des molécules capables d'inhiber de manière sélective la COX 2 responsables des effets délétères, tout en laissant libre la COX 1, responsable de l'intégrité physiologique de la muqueuse, constituait un véritable espoir dans la prévention des lésions gastroduodénales induites par les AINS. De nombreuses recherches ont abouti à l'émergence d'une nouvelle classe d'anti-inflammatoires : les inhibiteurs sélectifs de la COX 2, ou coxibs, parmi lesquels on trouve :

- le rofécoxib : VIOXX®, retiré du marché fin septembre 2004,
- le célécoxib : CELEBREX®

3.3.1.3. Influence d'*Helicobacter pylori*

Les relations entre les AINS et l'infection à *Helicobacter pylori* dans la physiopathologie des lésions ulcérées gastroduodénales ont fait l'objet de nombreuses études

ces dernières années. La question que l'on se pose est de savoir si l'infection à *Helicobacter pylori* potentialise la gastrototoxicité des AINS ou non, afin de déterminer s'il est nécessaire d'éradiquer la bactérie de manière systématique.

HP diminue les mécanismes de défense de la muqueuse du fait de l'inflammation chronique qu'il entraîne et d'une toxicité propre. Les AINS diminuent l'efficacité de la barrière muqueuse en raréfiant la sécrétion de mucus et de bicarbonate et en favorisant l'agrégation vasculaire des neutrophiles. HP et les AINS influencent différemment la production de prostaglandines dans la muqueuse. Celle-ci est augmentée du fait de la stimulation de la COX 2 en cas d'infection à HP. A l'inverse, les AINS la diminuent du fait de l'inhibition des COX 1 et 2.

D'un point de vue épidémiologique, HP est moins fréquemment trouvé chez les malades ulcéreux prenant des AINS (57 versus 90 %). L'infection à HP n'est donc pas indispensable au développement de lésions ulcérées sous AINS. La compilation des études réalisées chez les patients ayant un ulcère gastroduodénal compliqué ou non d'hémorragie montre que:

- environ 1/3 des patients ont une infection à HP isolée,
- environ 1/3 des patients ont une infection associée à la prise d'AINS,
- environ 20 % des patients ne sont pas infectés par HP mais prennent des AINS,
- chez les 13 % restants, on ne retrouve ni infection, ni notion de prise d'AINS.

Il est actuellement acquis que les AINS ne modifient pas la prévalence d'HP. De plus, HP n'interfère pas avec la survenue des lésions aiguës induites par les AINS. En revanche, le rôle potentialisateur de l'infection à HP dans la survenue des lésions hémorragiques sous AINS et l'intérêt d'une éradication préventive restent débattus. Les résultats des études cas-témoins ayant pour but de déterminer le rôle de l'infection à HP dans les hémorragies gastroduodénales dues aux AINS ont donné des résultats contradictoires. De ce fait, le résultat des premières études prospectives d'éradication préventive de l'infection à HP chez les patients sous AINS était très attendu.

L'étude de Chan a montré que l'éradication d'HP chez des patients devant être mis sous AINS diminuait le taux d'ulcère sous AINS.

L'étude de Hawkey a montré que l'éradication de l'infection chez des patients traités au long cours par AINS, et présentant ou non des lésions ulcérées au moment de l'inclusion, n'avait pas d'effet préventif sur la survenue des hémorragies digestives sous AINS dans les six mois suivants. Dans cette étude, l'éradication d'HP chez les patients présentant un ulcère gastrique entraînait un ralentissement de la cicatrisation des lésions sous traitement par IPP.

Chan confirmait partiellement ces résultats en montrant, chez des patients traités au long cours par AINS, une absence d'effet de l'éradication sur la prévention des lésions hémorragiques dues aux AINS, alors qu'un effet positif était obtenu chez les patients prenant de l'aspirine à faible dose.

Il ressortait donc de ces différentes études qu'il n'existait a priori pas d'indication à l'éradication préventive de l'infection à HP chez les patients sous AINS au long cours et qu'en revanche les patients mis sous AINS pouvaient en bénéficier. Quoiqu'il en soit, l'éradication de l'infection à HP n'a pas une efficacité suffisante pour constituer une alternative au traitement préventif par IPP ou misoprostol des patients à risque sous AINS. Il existe de plus en plus d'arguments pour penser que l'infection à HP pourrait augmenter l'efficacité préventive et même curative des IPP. La production de PGE₂ du fait de la stimulation de la COX 2 par l'infection à HP pourrait apporter une protection supplémentaire par rapport à la simple inhibition de la sécrétion acide gastrique.

Ainsi HP et les AINS sont des facteurs indépendants d'ulcère gastroduodéal. Il est possible que l'infection à HP constitue un facteur de risque supplémentaire d'hémorragie digestive chez les patients sous AINS. Cependant, l'éradication de la bactérie ne pouvant se substituer à la prescription d'IPP au long cours et diminuant probablement l'efficacité de ces mêmes IPP, il n'existe pas d'argument ferme pour préconiser une éradication systématique chez des patients sous AINS. Une éradication ne pourra se justifier que chez les patients chez lesquels une hémorragie ulcéreuse a été constatée et pour lesquels un arrêt du traitement AINS et du traitement préventif par IPP est prévu, ainsi que chez les patients devant bénéficier d'un traitement préventif par IPP lorsqu'il existe un antécédent de maladie ulcéreuse gastroduodénale non liée à la prise d'AINS.

3.3.2. NOUVELLES APPROCHES POUR UN TRAITEMENT ANTI-INFLAMMATOIRE PLUS SÛR

La meilleure prévention des lésions gastro-duodénales dues aux AINS serait de s'abstenir de les utiliser. Cependant, cette attitude n'est pas possible chez les patients atteints de maladie inflammatoire articulaire chronique. C'est pourquoi, depuis une vingtaine d'années, plusieurs solutions ont été essayées.

La première consistait à diminuer le contact direct de l'anti-inflammatoire avec la muqueuse gastrique en proposant son administration soit sous forme de prodrogue, soit sous forme à délitement retardé. Ces techniques n'ont pas fondamentalement changé l'incidence et la gravité des lésions dues aux anti-inflammatoires. L'administration de PG synthétiques et la réduction de sécrétion acide sont les deux seules méthodes ayant fait jusqu'alors la preuve de leur efficacité. Le misoprostol, en compensant au niveau de la muqueuse gastrique les effets de l'inhibition de la COX, prévient efficacement la survenue des lésions et des hémorragies liées à la prise d'AINS. Ce traitement a cependant pour inconvénient son coût et sa tolérance imparfaite, du fait notamment d'une diarrhée observée dans à peu près 20 % des cas.

Les anti-sécrétoires gastriques ont une efficacité qui semble liée directement à l'importance de l'effet sur la sécrétion acide. C'est pourquoi les IPP sont plus efficaces que les anti-H2. Ils sont bien tolérés mais présentent, en revanche, un coût élevé.

3.3.2.1. Traitement des ulcères gastro-duodénaux dus aux AINS

La découverte d'un ulcère gastro-duodéal chez un patient prenant des AINS doit faire, chaque fois que cela est possible, arrêter le traitement anti-inflammatoire. Si ce traitement peut être arrêté, le malade peut être soigné par un traitement anti-ulcéreux classique. S'il ne peut être arrêté, le traitement nécessite le choix d'un agent thérapeutique spécifique.

Si le sucralfate a une efficacité comparable aux anti-H2 ou au misoprostol dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux après arrêt des anti-inflammatoires, il ne s'est pas montré efficace sur la cicatrisation des ulcères. Quant aux PG synthétiques, et en particulier le

misoprostol, leur efficacité est bien démontrée en prévention des lésions gastroduodénales sous traitement par AINS. En revanche, leur effet curatif des ulcères apparus sous AINS est moins clair.

L'étude de Hawkey (114) a comparé l'efficacité du misoprostol à la dose de 800 µg par jour à celle de l'oméprazole, à la dose de 20 mg ou 40 mg, une fois par jour, chez des patients ayant un ulcère gastroduodéal et nécessitant la poursuite du traitement anti-inflammatoire. Si le taux de cicatrisation en cas d'ulcère gastrique se révélait comparable sous misoprostol (73 %), oméprazole 40 mg (87 %), et oméprazole 20 mg (80 %), l'efficacité du misoprostol se révélait moins bonne que celle de l'oméprazole en cas d'ulcère duodéal (77 *versus* 89 % de cicatrisation à 8 semaines).

Les antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine, qui sont les plus anciens anti-sécrétoires utilisés dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux, n'ont pas été étudiés extensivement dans le cadre des ulcères liés aux AINS. Il a été suggéré que les anti-H2 étaient capables de cicatrifier les ulcères gastro-duodénaux dans un fort pourcentage de cas, en dépit de la poursuite du traitement par AINS lorsque le traitement était suffisamment prolongé (6 à 12 semaines). Cependant, il est certain que la poursuite du traitement AINS entraîne un retard à la cicatrisation par rapport aux ulcères apparus sans AINS et que la durée de cicatrisation est largement dépendante de la taille initiale de l'ulcère.

La supériorité des IPP sur les anti-H2 dans cette indication ne fait pas de doute. De nombreuses études ont confirmé la supériorité de l'oméprazole ou des autres IPP sur la ranitidine, avec des taux de cicatrisation à 8 semaines significativement supérieurs chez les patients traités par IPP. Ce sont d'ailleurs ces études qui font qu'aujourd'hui les IPP sont le traitement de choix des ulcères gastro-duodénaux, que l'on poursuive ou non le traitement par AINS.

3.3.2.2. Traitement préventif des ulcères gastroduodénaux chez les patients sous traitement par AINS

Outre la coprescription d'un autre anti-inflammatoire ou de corticostéroïdes, les deux facteurs qui augmentent très significativement le risque de complication hémorragiques des

AINS sont l'âge supérieur à 65 ans et la notion d'antécédents de manifestations digestives sous AINS. Il existe actuellement un consensus pour traiter préventivement les lésions ulcérées gastroduodénales de ces patients.

Dans ce but, plusieurs types de traitement ont été proposés :

- le **sucralfate** : il n'a pas fait la preuve de son efficacité dans une grande étude randomisée chez des patients ayant une ostéo-arthrite ;
- le **misoprostol** est le médicament le plus anciennement utilisé en prévention des lésions gastroduodénales et des complications hémorragiques des AINS ; dès 1988, une étude prospective contrôlée randomisée versus placebo a montré l'efficacité du misoprostol dans la prévention des lésions ulcérées gastriques dues aux AINS (115) ; une efficacité comparable a été secondairement démontrée dans la prophylaxie des ulcères duodénaux (116) ; cependant, le traitement par misoprostol n'apporte pas de prévention efficace de la dyspepsie due aux AINS et entraîne de plus, chez environ 20 % des patients prenant des doses de 200 µg quatre fois par jour, une diarrhée invalidante ; ces effets secondaires sont moindres à dose plus faible, mais il a été démontré que l'effet prophylactique sur les ulcères gastroduodénaux était dose-dépendant (117) ;
- les anti-H₂ ont fait l'objet de plusieurs études contrôlées et la ranitidine est apparue comme réduisant significativement la survenue d'ulcères duodénaux. Cependant, elle n'a pas montré d'efficacité dans la prévention des lésions gastriques. Seule, la famotidine à forte dose (40 mg deux fois par jour) a démontré un effet positif sur la prévention des lésions gastriques et duodénales de patients arthritiques traités pendant 24 semaines par AINS (118) ;
- l'efficacité des IPP est la mieux établie dans la catégorie des médicaments anti-sécrétoires ; l'efficacité de l'oméprazole à la dose de 20 mg par jour a été démontrée dans une grande étude internationale réalisée chez des patients arthritiques recevant des AINS de manière chronique. Les résultats démontrent une supériorité de l'oméprazole sur la ranitidine, quelle que soit la localisation des ulcères dus aux AINS et une efficacité au mois comparable à celle du misoprostol - à la dose de 200 µg deux fois par jour - dans les ulcères gastriques et supérieure dans les ulcères duodénaux ; cependant, Il faut noter que l'on ne dispose pas d'études permettant de conclure à l'efficacité de l'oméprazole dans la prévention des complications hémorragiques chez les patients traités par AINS de manière

prolongée et que seul le misoprostol a démontré un effet significatif dans la prévention des complications dues aux AINS, avec une réduction de 40 % de celles-ci dans un groupe de patients recevant 200 µg quatre fois par jour de misoprostol par rapport aux patients sous placebo. Mais, son maniement difficile, du fait de ses effets secondaires, fait qu'il est de plus en plus délaissé au profit des IPP, de maniement simple et d'efficacité au moins équivalente.

Les recommandations pour la prévention et le traitement curatif des lésions muqueuses gastroduodénales associées avec la prise des AINS classiques sont résumées dans le tableau ci-dessous. Les symptômes dyspeptiques peuvent être traités empiriquement par les anti-H2 ou les IPP. Un traitement prophylactique systématique paraît justifié chez les patients ayant des antécédents de maladie gastroduodénale et dont l'âge est supérieur à 65 ans. Dans ce cas, une efficacité voisine est à attendre des IPP à simple dose et du misoprostol à la dose d'au moins 600 µg par jour. En cas de survenue d'un ulcère sous AINS, les IPP paraissent le meilleur choix, d'autant qu'ils donnent le même taux de cicatrisation, que le traitement anti-inflammatoire soit poursuivi ou non. Une fois l'ulcère cicatrisé, le traitement anti-ulcéreux doit être poursuivi si l'AINS l'est aussi, comportant soit un IPP, soit du misoprostol à la dose de 200 µg trois fois par jour.

On pouvait s'attendre à ce que ces recommandations soient bouleversées par la sortie sur le marché français des inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase de type 2. Dès 1999, les études sur plusieurs centaines de patients menées aux Etats-Unis concluaient à une efficacité anti-inflammatoire comparable à celle des AINS classiques et à une gastrotoxicité comparable à celle du placebo (119). A leur sortie en France, ces médicaments ont été largement prescrits. Cependant, ils ont fait l'objet d'une polémique : le British Medical Journal démontrait en 2002 que les essais avaient été manipulés. Du coup, les prescripteurs associaient généralement un anti-sécrétoire à la prescription de Coxib chez les sujets présentant des antécédents de maladie ulcéreuse ou chez les plus de 65 ans. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a finalement réévalué l'intérêt de ces médicaments. Dans une mise au point datée du 1^{er} juillet 2004, elle précise que : « les coxibs présentent un profil de risque qualitativement identique à celui des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ; il convient donc de leur appliquer les mêmes recommandations de bon usage ».

Ainsi, en plus d'un coût supérieur aux autres AINS, et à efficacité équivalente, les coxibs ne présentent pas de meilleure tolérance, il doivent être associés à des protecteurs de la muqueuse gastrique chez les sujets à risque ; ils ne répondent donc pas aux attentes que l'on avait dans le traitement anti-inflammatoire. Fin septembre 2004, le rofécoxib (VIOXX®) a même été retiré du marché, car non seulement il n'apportait pas de bénéfice par rapport aux autres AINS, mais il est apparu qu'il pouvait entraîner des effets secondaires graves.

Situation clinique	Recommandations
Dyspepsie	Traitement empirique par anti-H2 ou IPP
<i>Helicobacter pylori</i>	Traitement uniquement si antécédent de maladie ulcéreuse
Ulcère gastroduodéal ouvert	
→ Arrêt des AINS	Traitement anti-ulcéreux classique (anti-H2 ou IPP)
→ Poursuite des AINS	Traitement par IPP
Traitement prophylactique	Traitement concomitant avec misoprostol 200 µg par jour ou IPP
	Choix d'un anti-COX 2 spécifique

Fig. 22 - Recommandations pour le traitement de la dyspepsie et des lésions muqueuses sous AINS (120).

3.4. SYNDROME DE ZOLLINGER ELLISON

3.4.1. DEFINITION

Décrit en 1955, le syndrome de Zollinger-Ellison (SZE) est un cancer du pancréas. Il est lié à l'hypersécrétion de gastrine par une tumeur endocrine à cellules G (gastrinome) qui entraîne une hypersécrétion gastrique acide. Ce syndrome concernerait environ 1 % des patients atteints d'ulcère duodéal.

En France, on estime l'incidence annuelle entre 0,5 et 1 cas par million d'habitants, mais il se peut que cette maladie ne soit pas toujours diagnostiquée, et qu'elle participe aux 1 500 à 2 000 décès pour complication de la maladie ulcéreuse. L'âge moyen de survenue est de 47 ans, mais des cas ont débuté aux deux extrêmes de la vie. Le sex-ratio est de deux hommes pour une femme dans l'expérience de l'hôpital Bichat, qui avoisine actuellement 270 cas enregistrés.

3.4.2. PHYSIOPATHOLOGIE

Les patients présentent principalement des lésions muqueuses ulcérées du tractus digestif supérieur et une diarrhée. Ces deux signes sont observés au cours de l'histoire naturelle de la maladie dans respectivement 85 % et 65 % des cas, mais l'un et l'autre peuvent apparaître en premier. Ces signes découlent de l'hypersécrétion gastrique acide non régulée. Toutefois, bien d'autres situations cliniques doivent en évoquer le diagnostic :

- ulcère duodéal avec hypersécrétion gastrique acide,
- ulcère duodéal résistant à un traitement médical moderne bien conduit et bien suivi, négatif à *Helicobacter pylori* notamment,
- ulcère post-opératoire,

- ulcère duodéal avec diarrhée chronique,
- diarrhée chronique non expliquée,
- ulcère duodéal avec hyperparathyroïdisme primaire,
- ulcère duodéal avec gastrine sérique élevée : diagnostic avec hyperplasie ou hyperfonction des cellules antrales,
- œsophagite sévère due à un reflux gastro-oesophagien acide,
- métastases hépatiques avec ou sans ulcère et sans cancer digestif retrouvé,
- malade membre d'une famille avec néoplasie endocrine multiple I (NEM I) ou SZE.

Une fois le diagnostic du SZE évoqué, l'attitude à suivre comporte trois étapes :

- obtenir un diagnostic de certitude grâce aux données biologiques : mise en évidence d'une hypergastrinémie et de l'hypersécrétion gastrique acide qui en découle,
- rechercher une association avec une NEM I grâce à un bilan endocrinien complet,
- localiser le processus tumoral grâce à l'imagerie médicale moderne.

3.4.3. TRAITEMENT

Les stratégies thérapeutiques ont pour but :

- d'inhiber l'hyperacidité gastrique, supprimant ainsi les symptômes cliniques et évitant les complications,
- d'éradiquer le tissu tumoral, seule solution pouvant offrir une chance de guérison.

Le contrôle de l'hyperacidité gastrique acide est actuellement obtenu dans la majorité des cas par les antisécrétoires gastriques. Ainsi, le recours à la gastrectomie totale, partie intégrante naguère du traitement chirurgical du SZE, est devenu aujourd'hui exceptionnel.

Les anti-H2 ont démontré leur efficacité pour le contrôle de l'hyperacidité gastrique. La dose quotidienne doit être répartie en quatre prises égales. De ce fait, l'utilisation des anti-H2 a été largement supplantée par les IPP. Par leur puissant effet antisécrétoire et leur longue durée d'action, les IPP permettent en effet un contrôle satisfaisant de l'hypersécrétion acide dans la majorité des cas, en particulier chez les patients qui présentaient une résistance ou un échappement au traitement par les anti-H2 (121, 122).

La dose est variable selon les patients, pouvant aller jusqu'à 360 mg/kg pour l'oméprazole ; elle doit être administrée en deux prises égales quotidiennes, notamment par voie veineuse lorsque la voie orale est impossible (œsophagite sténosante sévère, période périopératoire).

La mise en route du traitement antisécrétoire implique l'appréciation de son efficacité, dès son institution et tout au long de sa poursuite pour ne pas exposer le patient au risque de complications en cas d'efficacité incomplète ou d'échappement. Cette efficacité se juge sur des critères :

- cliniques : disparition complète des diarrhées en quelques jours, disparition complète et rapide des douleurs épigastriques,
- endoscopiques : cicatrisation des lésions du tractus digestif supérieur,
- sécrétoires : contrôle de l'hypersécrétion gastrique acide.

Le contrôle de l'hypersécrétion gastrique acide peut n'être que transitoire. Un échappement au traitement peut survenir dans les mois qui suivent, nécessitant une augmentation des doses quotidiennes. La surveillance des patients doit donc continuer à s'exercer à long terme.

La stratégie thérapeutique actuelle a incontestablement amélioré le taux de survie des patients atteints de SZE. Un diagnostic précoce et la puissance des médicaments antisécrétoires ont pratiquement supprimé la mortalité liée aux complications de la maladie ulcéreuse et diminué considérablement les décès post-opératoires. L'amélioration des techniques d'imagerie pré- et per-opératoire, autant que l'expérience chirurgicale, ont offert aux patients une meilleure chance de guérison définitive ou au moins de longue rémission.

PARTIE 4 : LA SUPREMACIE DES IPP

4.1. LE MARCHÉ DES ANTI-SECRETROIRES ET DES ANTI-ACIDES : 1980 - 2000

Les indications thérapeutiques des antiulcéreux se sont largement diversifiées et banalisées au cours de ces dernières années. Au plan national, pour le Régime général d'Assurance Maladie (hors sections locales mutualistes) en 1999, le montant remboursé des antiulcéreux s'élevait à 0,41 milliard d'euros (2,66 milliards de francs), soit 4,5 % du montant total des médicaments remboursés (123). Le MOPRAL® (oméprazole), premier produit mondial en terme de chiffre d'affaires industriel (hors taxes), apparaît également comme la première dépense du Régime général en 1999, avec un montant total remboursé de 189 millions d'euros (1,24 milliard de francs) soit 2,1 % du montant total des médicaments remboursés. Cette première place est confortée en 2000, 2001 et 2002 (124) où le montant s'élève à 316,8 millions d'euros, avec un taux de croissance des montants remboursés de + 9,2 %. Les autres IPP ne sont pas en reste, puisque OGAST® et LANZOR® font partie des 20 premières spécialités présentées au remboursement en 2002.

Cette conjugaison de motifs à la fois médicaux et économiques a conduit les différents organismes payeurs à s'interroger sur cette inflation galopante des prescriptions et surtout sur leur bien-fondé. Ainsi, les caisses régionales d'assurance maladie (Ile de France (125), Rhône-Alpes (126), Bretagne (127),...), mais aussi, sur un plan national, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM), au vu des volumes vendus (donc remboursés), ont lancé des enquêtes pour évaluer les bénéficiaires des prescriptions ainsi que la pratique médicale, par l'envoi de questionnaires aux médecins prescripteurs et, de manière plus directe, auprès des malades par le médecin-conseil.

La DRESS (Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques) a publié une étude sur le marché des anti-acides et des anti-ulcéreux en mars 2002 (128), en s'appuyant sur deux bases d'informations : la base pharmacie de la Direction de la prévision et la base LMP (base recensant l'ensemble des ventes de médicaments des officines de ville) commercialisée par la société IMS. C'est grâce à leurs chiffres, à leurs tableaux et à leurs graphiques que nous allons essayer de comprendre les enjeux économiques que suscitent la famille des anti-ulcéreux, et plus précisément les inhibiteurs de la pompe à protons.

4.1.1. HISTORIQUE DES ANTI-ULCEREUX : DECOUVERTES SCIENTIFIQUES ET INNOVATIONS MEDICAMENTEUSES

Les anti-acides sont une classe de médicaments très anciens. Dès le premier siècle après JC, la poudre de corail (qui est un mélange de carbonate et de calcium) était utilisée pour ses propriétés anti-acides. Jusqu'à la fin des années 1970, la prise en charge des ulcères (et aussi du reflux gastro-oesophagien) avait pour objectif de neutraliser l'acidité gastrique et comprenait le plus souvent un régime diététique à base de lait, prohibant la consommation d'aliments acides et des médicaments anti-acides. Si les ulcères persistaient, la chirurgie était alors utilisée (vagotomie ou gastrectomie). Il faut noter que le traitement médicamenteux posait des problèmes à la fois en termes d'efficacité (les anti-acides neutralisent l'acidité gastrique mais ne diminuent pas les sécrétions acides) et en termes d'observance de la part des patients (il s'agit d'un traitement à long terme avec des effets secondaires).

Toutefois, les anti-acides restent aujourd'hui encore prescrits en début de traitement des ulcères chez les patients souffrant de douleurs importantes. Ils sont par ailleurs largement utilisés dans le cadre des reflux gastro-oesophagiens (AFSSAPS, 1999).

En 1977, un nouveau type de traitement a révolutionné la prise en charge des ulcères : les anti-H2 qui sont des inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique par blocage des récepteurs H2 à l'histamine. L'introduction de ces anti-sécrétoires a permis d'obtenir des résultats spectaculaires dans le traitement de l'ulcère. Ainsi, le taux de cicatrisation de l'ulcère duodénal à 4 semaines avec un traitement par anti-H2 est compris entre 58 et 89 % alors que sans traitement, ce taux est compris entre 20 et 48 % (AFSSAPS, 1999).

En 1983, la découverte du rôle de la bactérie *Helicobacter pylori* par Warren et Marshall dans la maladie ulcéreuse gastro-duodénale a constitué une avancée fondamentale quant à la compréhension de la maladie ulcéreuse. Notamment, il a été montré, en 1994, que la fréquence des récurrences est faible dès lors que cette bactérie a été éradiquée (Carrère 1996).

En 1989, un autre type d'anti-sécrétoire est apparu sur le marché français : les inhibiteurs de la pompe à protons. Ce sont des anti-sécrétoires puissants de durée d'action prolongée dont l'effet est plus important que celui des anti-H2 (AFSSAPS, 1999).

4.1.2. EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE DES PATHOLOGIES DIGESTIVES

Le traitement des pathologies gastro-oesophagiennes acides a donc été largement modifié durant les vingt dernières années. Le début des années quatre-vingt correspond à une période de montée en charge des anti-H2, les anti-acides restant tout de même très largement consommés. Le milieu des années quatre-vingt marque la suprématie des anti-H2 qui deviennent le traitement de référence des pathologies digestives acides. Les années quatre-vingt-dix voient l'explosion des ventes d'inhibiteurs de la pompe à proton et l'adoption, lors des conférences de consensus, de stratégies thérapeutiques d'éradication d'*Helicobacter pylori* grâce à un traitement associant anti-sécrétoire et antibiotiques.

Les indications des anti-acides et des anti-sécrétoires sont aujourd'hui différentes (voir tableau 1 ci dessous). Les anti-acides ne sont plus prescrits que dans le cadre d'un traitement symptomatique des manifestations douloureuses au cours des affections oeso-gastro-duodénales alors que les anti-ulcéreux (anti-H2 et IPP) ont des indications plus précises, reposant sur un diagnostic souvent établi d'après des analyses anatomo-pathologiques. La principale différence entre les anti-H2 et les IPP réside dans le fait que ces derniers peuvent être prescrits en traitement préventif lors d'une prescription d'anti-inflammatoire non stéroïdien. La totalité des anti-H2 ne peut pas, non plus, être utilisée dans l'indication «éradication d'*Helicobacter pylori*».

Tableau 1 - Les principales indications selon les AMM

	Les anti-acides	Les anti H2	Les inhibiteurs de la pompe à protons
Traitement symptomatique des manifestations douloureuses au cours des affections oeso-gastro-duodénales	Oui	Non	Non
Éradication H. Pylon (en association avec une antibiothérapie)	Non	Oui (mais pas pour la totalité des produits de la classe)	Oui
Ulcère gastrique ou duodéal évolutif	Non	Oui	Oui
(Esophagite par reflux gastro œsophagien	Non	Oui	Oui
Traitement préventif des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens	Non	Non	Oui
Traitement d'entretien de l'ulcère duodéal	Non	Oui	Oui

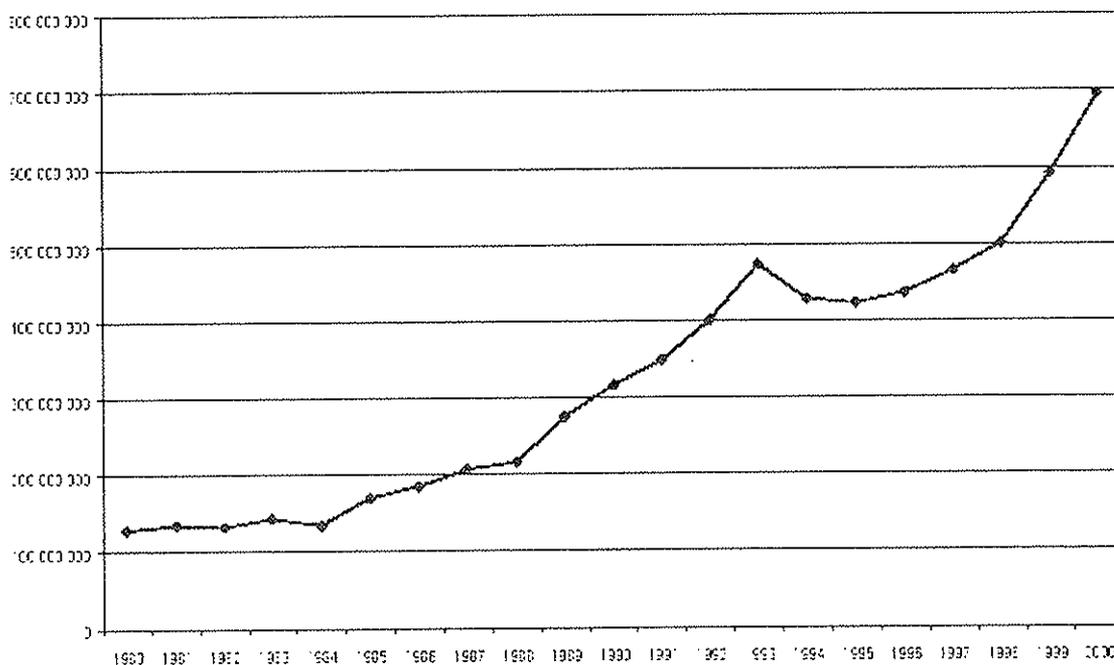
Source : Vidal.

Ces extensions d'indications successives ont fortement contribué à accroître les prescriptions de ces médicaments, et cette classe thérapeutique représente aujourd'hui un enjeu économique important. Rappelons qu'en 1987, la première molécule IPP sortie, l'oméprazole à 20 mg/jour, avait deux indications : ulcère duodéal évolutif et syndrome de Zollinger Ellison. Depuis cette date, les indications ont été étendues notamment au **traitement préventif des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)** et au **traitement d'entretien des oesophagites**.

4.1.3. 1980 – 2000 : EXPLOSION DE LA PRESCRIPTION DES ANTIULCEREUX

Entre 1980 et 2000, le marché des anti-ulcéreux et des anti-acides a connu une forte croissance, passant de 128 millions d'euros en 1980 à 696 millions d'euros en 2000 (graphique 1). Cette évolution a été marquée par une augmentation du taux de croissance à partir de 1987 puis par une baisse des ventes après la mise en place des RMO sur les anti-ulcéreux en 1994 et enfin par une dernière période de très forte croissance (1999 et 2000).

Graphique 1 - Le chiffre d'affaires hors taxes des anti-ulcéreux et anti-acides entre 1980 et 2000 (en euros constants)



Source : Base pharmaceutique de la DP - IMS, traitement DREES.

En 2000, les ventes d'anti-ulcéreux et anti-acides représentaient 5,3 % du chiffre d'affaires (hors taxes) du médicament remboursable (tableau 2). En vingt ans, le poids de ces produits a plus que doublé puisqu'ils représentaient seulement 2,3 % du marché en 1980. Cet accroissement de la part de marché des anti-acides et anti-ulcéreux s'est accéléré durant les dernières années.

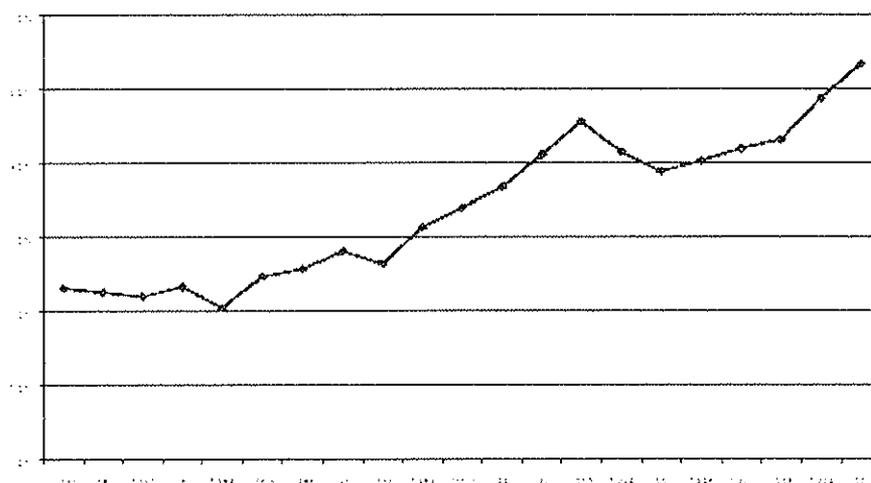
Tableau 2 - Le marché des anti-ulcéreux et anti-acides 1980-2000 (en millions d'euros 2000)

	1980	1985	1990	1995	2000
Anti-acides et anti-ulcéreux	128	170	316	422	696
Total marché	5 544	6 880	9 281	10 852	13 015

Source : Base pharmacie de la DP - IMS, traitement Drees.

Entre 1980 et 1990, ces produits gagnent 1 point en part de marché ; le même gain est observé sur la période 1998-2000 (graphique 2).

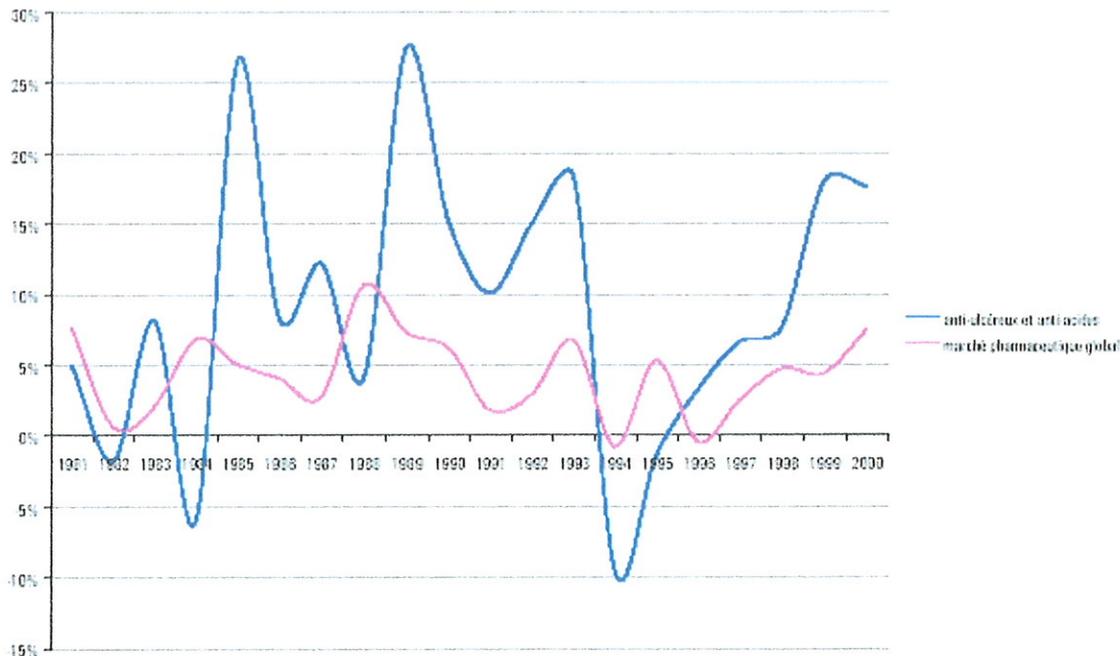
Graphique 2 - Évolution de la part de marché des anti-ulcéreux entre 1980 et 2000



Source : Base pharmacie de la DP - IMS, traitement Drees.

Le taux de croissance des anti-ulcéreux et des anti-acides est beaucoup plus important que celui du marché global : le taux de croissance annuel des anti-ulcéreux et des anti-acides sur la période étudiée varie entre - 6 % en 1994 et + 27 % en 1985 et en 1989 alors que pour le marché global, les valeurs extrêmes sont - 1 % en 1994 et + 11 % en 1988 (graphique 3).

Graphique 3 - Taux de croissance 1981-2001



Source : Base pharmacie de la DP - IMS , traitement Drees.

Les deux pics de croissance observés sur le marché des anti-ulcéreux et des anti-acides correspondent, pour le premier, à la mise sur le marché d'AZANTAC® en novembre 1984 et, pour le second, en 1989, à la mise sur le marché d'un nouveau dosage à 300 mg de ce même médicament. On peut remarquer que ces deux années ne correspondent pas à des périodes de forte croissance du marché pharmaceutique global mais, qu'en revanche, les années précédentes (1983 et 1988) coïncident avec des pics de croissance.

La rupture de 1994 correspond à la mise en place des RMO. Le taux de croissance du marché des anti-ulcéreux redevient inférieur à celui du marché global (ce qui sera encore le cas en 1995).

4.2. LA MONTEE EN FORCE DES IPP

4.2.1. EVOLUTION DE QUELQUES CARACTERISTIQUES DU MARCHE DES ANTI-ULCEREUX

Trois indicateurs permettent de caractériser l'évolution du marché : l'âge moyen des produits, leur nombre et la part de marché que représente le produit leader en termes de chiffre d'affaires.

4.2.1.1. Nombre de produits

Entre 1980 et 2000, le nombre de médicaments disponibles à la vente varie entre 43 (en 1989 et 1991) et 31 (en 1995). Le nombre de produits est croissant jusqu'en 1991, puis chute brutalement pour atteindre un minimum en 1995. Il remonte ensuite pour se situer à des valeurs proches de celles enregistrées de 1982 à 1987.

4.2.1.2. Part de marché du produit réalisant le plus gros chiffre d'affaires

Entre 1980 et 1984, le produit dominant (en l'occurrence TAGAMET®) détenait plus de la moitié du marché. L'arrivée d'AZANTAC®, en 1985, puis de MOPRAL®, en 1989, modifient profondément la structure du marché en diminuant la prépondérance du produit dominant dont la part de marché n'excèdera pas 30 % entre 1986 et 1997. Sur les trois dernières années (1998-2000), on assiste à une re-concentration progressive de ce marché, MOPRAL® s'imposant comme le produit dominant.

4.2.1.3. Age moyen des produits

Quant à l'âge moyen des produits, il baisse, assez irrégulièrement, jusqu'en 1995 en raison de l'apparition des nouveaux médicaments (les deux catégories d'anti-H2, puis les inhibiteurs de la pompe à protons) et de la sortie du marché des produits les plus anciens. La remontée qui est ensuite constatée est imputable au vieillissement de ces mêmes produits et à la réduction du flux de sortie du marché des anti-acides âgés.

Tableau 3 - Indicateurs de la structure du marché

	Âge moyen (en année)	Nombre de produits	Part du produit phare
1980	22,1	33	64% (tagamet [®])
1981	21,7	35	63% (tagamet [®])
1982	21,3	36	64% (tagamet [®])
1983	21,7	37	66% (tagamet [®])
1984	21,5	39	58% (tagamet [®])
1985	20,2	36	40% (tagamet [®])
1986	20,4	37	30% (tagamet [®])
1987	20,2	38	29% (tagamet [®])
1988	18,1	42	25% (lasantac [®])
1989	17,9	43	30% (lasantac [®])
1990	18,5	42	24% (lasantac [®])
1991	17,1	43	24% (mopral [®])
1992	18,5	39	22% (mopral [®])
1993	17,1	32	25% (mopral [®])
1994	17	32	27% (mopral [®])
1995	14	31	29% (mopral [®])
1996	14,6	35	29% (mopral [®])
1997	15,2	35	30% (mopral [®])
1998	15,4	37	38% (mopral [®])
1999	15,9	39	44% (mopral [®])
2000		39	45% (mopral [®])

Source : DF, GERS, IMS ; traitement Grees.

4.2.2. ANALYSE DU MARCHÉ PAR CLASSE THERAPEUTIQUE

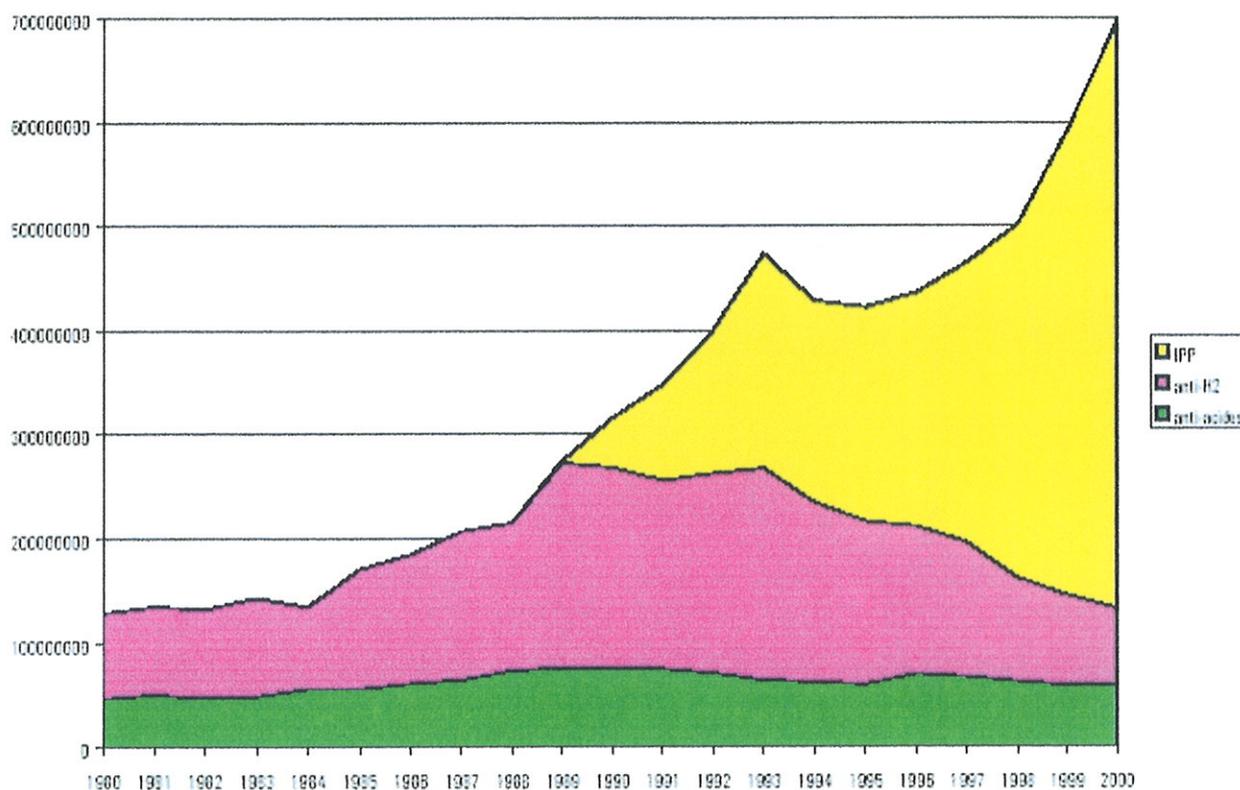
4.2.2.1. Évolution du chiffre d'affaires des classes thérapeutiques

→ Le chiffre d'affaires des trois classes thérapeutiques

Le graphique 4 met en évidence une évolution assez modérée du chiffre d'affaires des anti-acides entre 1980 et 2000 qui passe de 47 millions d'euros en 1980 à 59 millions d'euros en 2000, alors même que le marché a plus que quintuplé sur la période.

Les anti-H2, quant à eux, restent relativement stables jusqu'en 1985. L'apparition d'une nouvelle molécule dans cette classe des anti-H2 à cette date marque une première période d'expansion de ce marché, bien que le leadership de la classe soit remis en cause dès 1989 avec l'apparition des inhibiteurs de la pompe à protons. Cette classe connaît alors un déclin important et son chiffre d'affaires, qui avait connu un maximum en 1989 avec 197 millions d'euros, ne s'élevait plus, en 2000, qu'à 74 millions d'euros.

Graphique 4 - Le chiffre d'affaires des classes en euros 2000

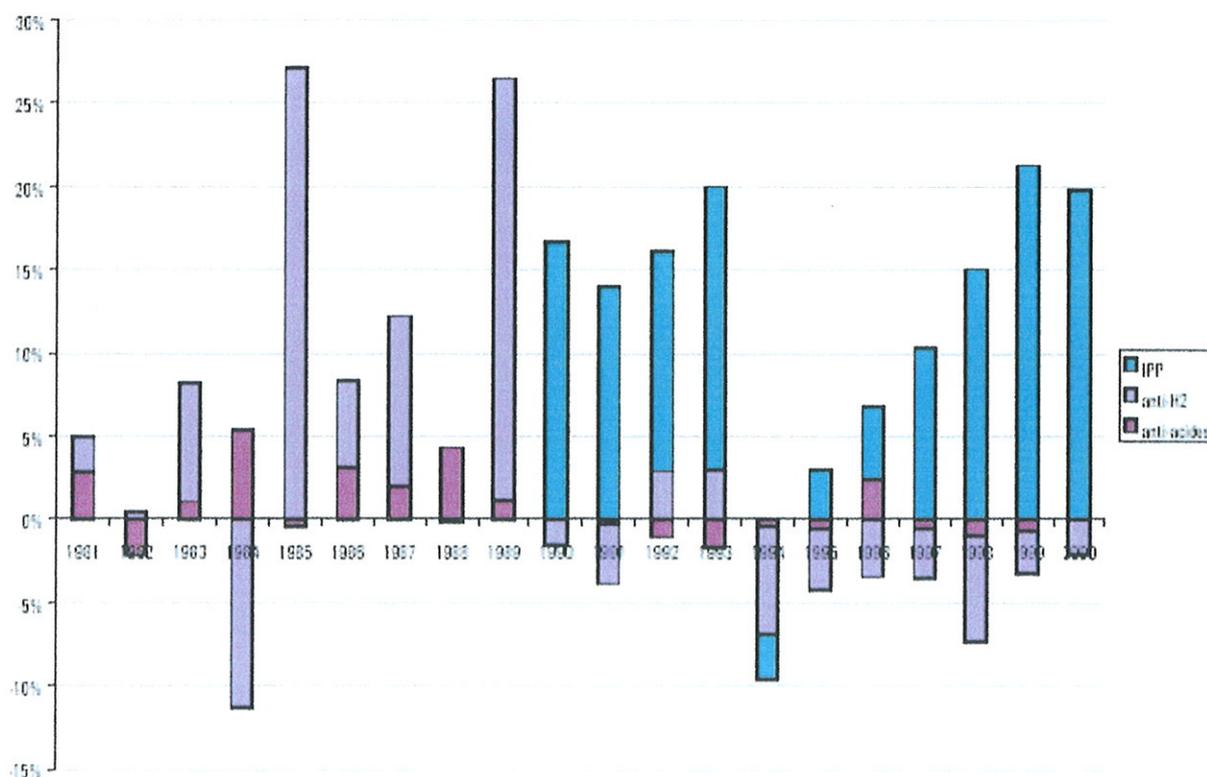


Source : Base pharmacie de la DP - IMS ; traitement Drees.

Enfin, le chiffre d'affaires des IPP est dans une phase de très forte croissance depuis leur mise sur le marché en 1989 (à part en 1994 où le marché des anti-ulcéreux se rétracte). Il atteint 563 millions d'euros en 2000.

Le graphique 5 met en évidence l'existence de deux périodes : entre 1981 et 1989, la croissance du marché s'explique très largement par la croissance des ventes d'anti-H2 (avec à partir de 1985, l'apparition d'AZANTAC® qui sera longtemps le premier médicament vendu au monde). A partir de 1990, la contribution à la croissance des anti-H2 devient négative, la dynamique du marché résultant de l'évolution des ventes d'IPP. Ce graphique met donc en évidence un effet de substitution très fort entre les IPP et les anti-H2. Un autre élément qui mérite d'être souligné est la forte variabilité de la croissance des anti-H2 dans les années quatre-vingts : les très fortes hausses enregistrées en 1985 et en 1989 étaient toutes deux précédées d'une période de stagnation, voire de rétraction de leur marché.

Graphique 5 - Contribution à la croissance des classes



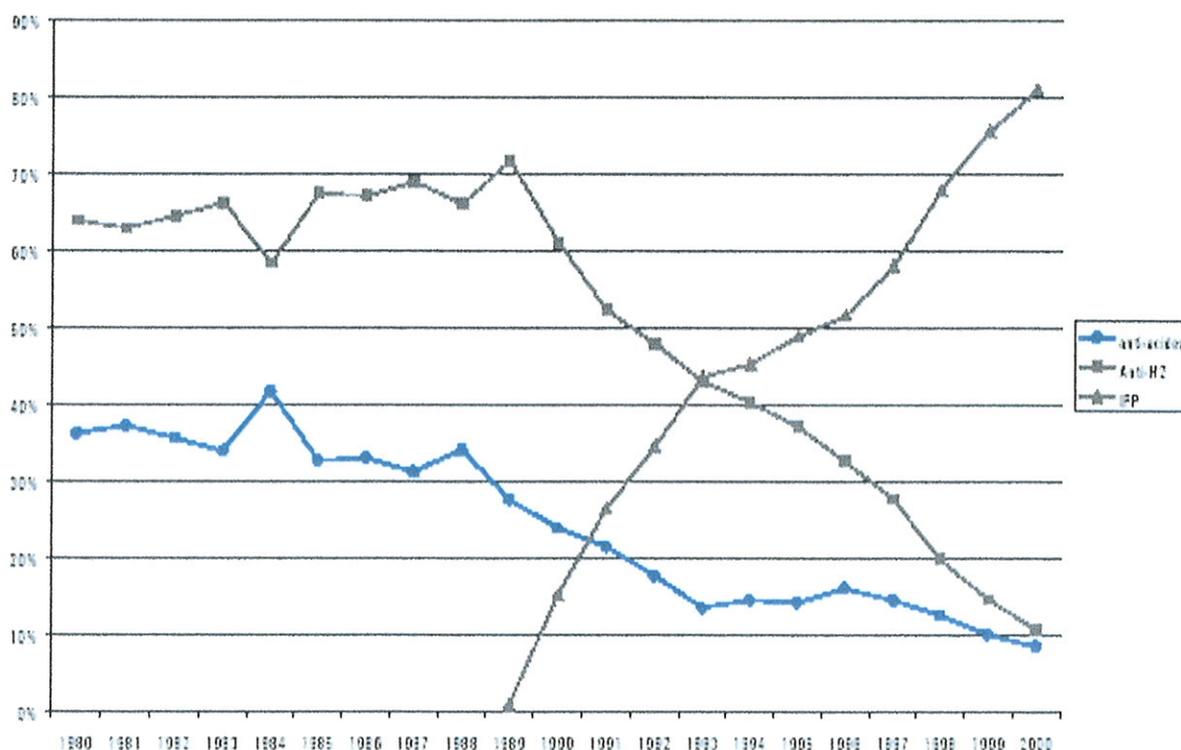
Source : Base pharmacie de la DP - IMS ; traitement Drees.

On peut rapprocher cette observation des stratégies des entreprises : lancement d'un nouveau produit au moment où le marché de leur concurrent s'essouffle (ce qui est le cas pour TAGAMET® en 1984) ; mise sur le marché un nouveau dosage quand leur propre marché stagne (lancement d'AZANTAC® 300 mg en 1989).

→ Évolution des parts de marché

Jusqu'en 1989, le marché est constitué des anti-acides et des anti-H2 (graphique 6). Leurs parts de marché respectives sont assez stables, les anti-H2 représentant entre 60 et 70 % sur la période. Après la commercialisation des IPP, leur poids diminue très nettement au profit de ces derniers : dès 1991, la part de marché des IPP est supérieure à celle des anti-acides et, dès 1993, elle est égale à celle des anti-H2. En 2000, les IPP détiennent plus de 80 % du marché.

Graphique 6 - Les parts de marché des trois classes thérapeutiques



Source : Base pharmacie de la DP - IMS ; traitement Drees.

4.2.2.2. Les effets de substitution sur la période 1990-2000

→ De forts effets de substitution en faveur des IPP

L'examen de l'évolution des parts de marché respectives des anti-acides, des anti-H2 et des IPP fait apparaître un important mouvement de substitution des IPP, aussi bien au détriment des anti-H2 que des anti-acides.

Ainsi, si l'on restreint l'analyse au sous-marché constitué des anti-H2 et des IPP, la part de marché de ces derniers a plus que quadruplé entre 1990 et 2000. Cette substitution apparaît fondée dans la mesure où les indications de ces deux classes sont très voisines et où la supériorité des IPP est corroborée par de nombreuses études.

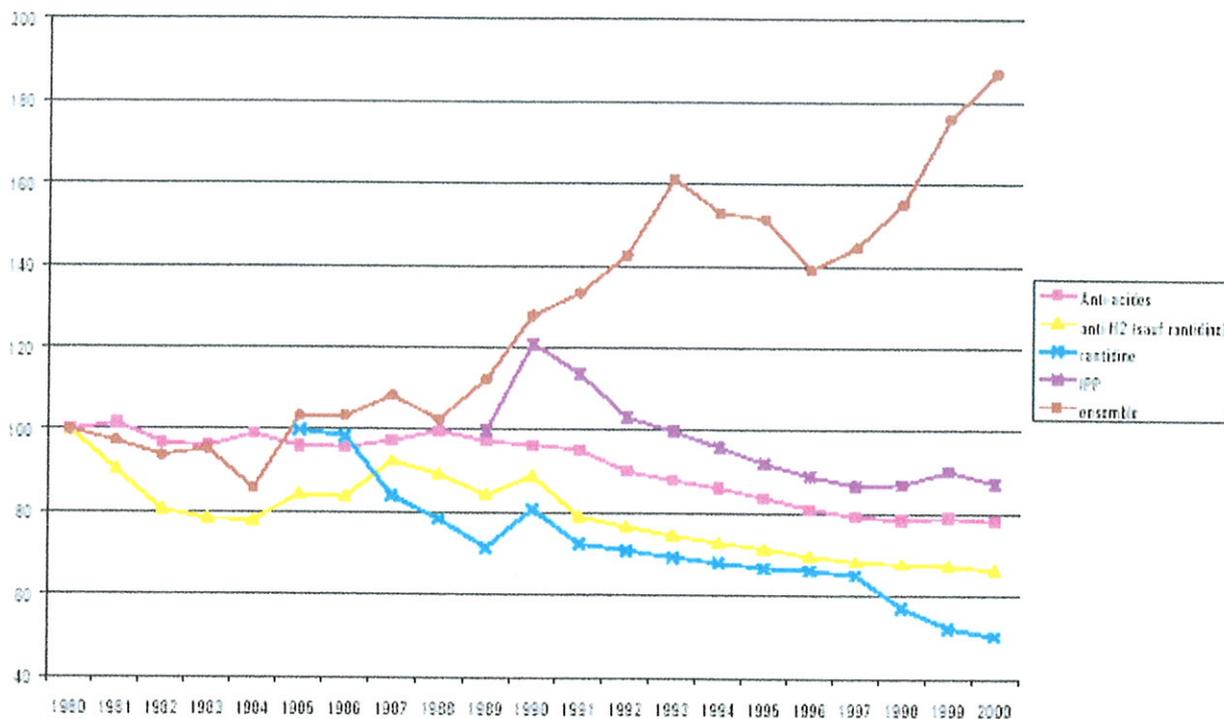
Par contre, la substitution entre IPP et anti-acides est plus surprenante (sur le sous-marché constitué des anti-acides et des IPP, la part de marché de ces derniers a été multipliée par 2,33 entre 1990 et 2000), car ces derniers sont utilisés pour des traitements symptomatiques des affections douloureuses gastro-duodénales. Ces indications peu spécifiques ne devraient pas, a priori, conduire à une prescription d'IPP.

Au vu de ces résultats, il semble que les prescripteurs aient substitué à un traitement symptomatique de première intention (avec des anti-acides) un traitement aux mécanismes d'action plus complexes (mais toujours symptomatique) dont les bénéfices ne sont démontrés que dans certains types de pathologies (ou au moins en deuxième intention).

→ L'effet sur les dépenses

L'évolution de la consommation en faveur des IPP a une incidence forte sur le prix moyen des spécialités consommées.

Graphique 7 - Évolution du prix moyen pondéré en base 100



Source : Base pharmacie de la DP - IMS ; traitement Drees.

On observe, entre 1980 et 2000, une baisse du prix au sein de chacune des classes (graphique 7). En revanche, les effets de substitution mis en évidence dans le paragraphe précédent ont entraîné une hausse relativement importante du prix moyen pondéré des médicaments consommés. Ainsi, en 1980, le prix moyen pondéré d'une boîte de médicament était de 6,71 euros alors que ce prix était de 12,55 euros en 2000. Plus précisément, en 2000, une boîte d'anti-acides coûtait 2,4 euros, une boîte de ranitidine 12,94 euros, une boîte d'anti-H2 (sauf la ranitidine) 13,4 euros et une boîte d'IPP 22,25 euros.

4.2.3. MOTIFS DE PRESCRIPTION DES ANTI-ACIDES ET DES ANTI-SECRETOIRES ET EFFETS DE SUBSTITUTION

4.2.3.1. Les diagnostics associés aux prescriptions

Les anti-sécrétoires et les anti-acides sont utilisés dans le traitement des ulcères de l'estomac et du duodénum ainsi que dans celui du RGO et des gastrites, qui sont des affections plus fréquentes que les ulcères. Les données issues de l'enquête sur la prescription médicale permettent de mettre en regard les pathologies traitées et les prescriptions réellement effectuées concernant les anti-acides, les antagonistes des récepteurs H2 et les inhibiteurs de la pompe à protons.

Au plan statistique, les diagnostics associés aux prescriptions d'anti-ulcéreux et d'anti-acides apparaissent effectivement différents (tableau 5). Ainsi, les prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons correspondent, dans près de 30 % des cas, à un diagnostic de RGO, ainsi que 25 % de celles des anti-H2, alors que près de 40 % des prescriptions d'anti-acides sont associées à un diagnostic de diarrhée et de gastro-entérite d'origine infectieuse.

La distribution des diagnostics au sein de ces classes est aussi très différente. Les trois premiers diagnostics correspondent à 66 % des prescriptions d'anti-acides, 61 % des prescriptions d'antagonistes des récepteurs H2 et seulement 45 % des prescriptions d'inhibiteurs de la pompe à protons. Les motifs de prescription sont donc plus dispersés dans cette dernière classe.

Tableau 5 - Les motifs de prescription des anti-acides et des anti-ulcéreux

	Nombre de prescriptions Juin 98 - mai 99 (en milliers)	Nombre de prescriptions Juin 00 - mai 01 (en milliers)	Structure Juin 00 - mai 01	Évolution 1999/2001
Anti-acides				
Diarrhée et gastro-entérite d'origine infectieuse	2 359	2 410	39%	2%
Reflux gastro-œsophagien	1 252	1 087	18%	-13%
Douleur abdominale et pelvienne	670	581	9%	-16%
Gastrite et duodénite	421	357	6%	-15%
Hernie diaphragmatique	348	193	3%	-45%
Cause inconnue et non précisée de morbidité	353	180	3%	-49%
Autres maladies de l'intestin	101	113	2%	11%
Oesophagite	115	100	2%	-13%
Diagnostics significatifs	5 619	5 001	81%	-11%
Diagnostics non significatifs	1 543	1 173	15%	-24%
Total anti-acides	7 162	6 174		-14%
Anti-H2				
Reflux gastro-œsophagien	569	402	25%	-29%
Gastrite et duodénite	412	318	20%	-23%
Douleur abdominale et pelvienne	336	2658	16%	-21%
Diagnostics significatifs	1319	987	61%	-25%
Diagnostics non significatifs	1026	636	39%	-38%
Total Anti-H2	2345	1624		-31%
Inhibiteurs de la pompe à protons				
Reflux gastro-œsophagien	1 583	2 579	28%	63%
Dorsalgies	511	832	9%	63%
Oesophagite	478	605	7%	27%
Ulcère de l'estomac	354	428	5%	21%
Autres arthroses	120	207	2%	73%
Ulcère du duodénum	139	150	2%	8%
Lésions de l'épaule	81	114	1%	41%
Autres polyarthrites rhumatoïdes	80	106	1%	32%
Autres affections articulaires	65	106	1%	62%
Prescription AMM (diagnostics significatifs)	3 410	5 125	56%	50%
Gastrite et duodénite	527	772	8%	46%
Hernie diaphragmatique	451	558	6%	26%
Douleur abdominale et pelvienne	320	543	6%	70%
Cause inconnue et non précisée de morbidité	275	274	3%	-1%
Prescription hors AMM (diagnostics significatifs)	1 574	2 156	23%	37%
Diagnostics non significatifs	1 356	1 907	21%	41%
Total Inhibiteurs de la pompe à protons	6 339	9 189		45%

Source : Base Eppm - IMS ; traitement Drees.

Le nombre global de prescriptions d'anti-acides entre les périodes juin 1998 - mai 1999 et juin 2000 - mai 2001 a diminué de 14 %. Cette baisse est surtout imputable à la réduction des prescriptions d'anti-acides dans le cadre de diagnostics de RGO (- 13 %) et de hernies diaphragmatiques (- 45 %). Seules, les prescriptions d'anti-acides pour diarrhée et gastro-entérite d'origine infectieuse et pour les autres maladies de l'intestin ont augmenté durant cette période.

A l'instar des prescriptions d'anti-acides, les prescriptions d'anti-H2 ont connu, sur la même période, une baisse importante : - 31 %. Cette baisse traduit une réduction des prescriptions pour l'ensemble des diagnostics, cette réduction étant plus marquée pour le diagnostic de reflux gastro-oesophagien (- 25 %). On peut toutefois souligner que les causes de prescription des anti-H2 décrites dans le tableau 5 correspondent toutes à des prescriptions qui ne sont pas envisagées par l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), à l'exception du reflux qui concerne un quart des motifs de prescription. Les trois premiers diagnostics en terme d'importance sont :

- pour les anti-acides : diarrhée et gastro-entérite, RGO et douleur abdominale ;
- pour les anti-H2 : RGO, gastrite et douleur abdominale ;
- pour les IPP : RGO, dorsalgies et oesophagite.

Enfin, les prescriptions d'IPP ont, quant à elles, augmenté de 45 % entre 1999 et 2001. Ce sont les prescriptions pour RGO qui expliquent la plus forte part de la croissance avec un taux de croissance de 63 %. Les prescriptions pour dorsalgies, arthroses, lésions de l'épaule, polyarthrites rhumatoïdes et affections articulaires ont aussi connu une forte hausse (+ 59 %). Il est probable que ces diagnostics correspondent à une co-prescription avec des anti-inflammatoires non-stéroïdiens dont les effets secondaires peuvent être limités par l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. Il faut, toutefois, souligner que la co-prescription d'anti-ulcéreux et d'AINS est encadrée par une RMO qui stipule qu'il n'y a pas lieu de prescrire des anti-ulcéreux avec des AINS en dehors d'un risque avéré (âge > 65 ans, antécédents d'ulcères ou antécédents d'intolérance aux AINS).

En rapprochant les données et les indications de l'AMM des inhibiteurs de la pompe à protons, on peut donc penser, en première analyse, que plus de la moitié des prescriptions se font dans le cadre de l'AMM. 23 % des prescriptions se situent au contraire hors du cadre de

l'AMM, 21 % correspondant à des diagnostics dont la fréquence est trop faible pour être distingués (on regroupe ces diagnostics sous l'appellation « diagnostics non-significatifs »). Les prescriptions hors AMM concernent principalement les diagnostics de gastrite, de duodénite et de hernie diaphragmatique.

Si l'ensemble des prescriptions d'IPP connaît une croissance, ce phénomène est moins prononcé pour les prescriptions dont on peut penser qu'elles sont hors du cadre de l'AMM (avec un taux de croissance de 37 %) et pour celles correspondant à un diagnostic non significatif (+ 41 %). Le taux de croissance des prescriptions validées par l'AMM est de 50 %.

Cette analyse des prescriptions montre que les inhibiteurs de la pompe à protons, les anti-acides non-associés et les antagonistes des récepteurs H2 ne sont pas utilisés uniquement pour soigner l'ulcère et le reflux gastro-oesophagien. De plus, l'analyse des motifs de prescription reste sommaire. Par exemple, si les IPP sont indiqués dans le traitement du reflux gastro-oesophagien, les conférences de consensus recommandent que ce recours soit limité aux cas les plus sévères. Or, on ne peut pas, à partir des données dont on dispose, évaluer la gravité de cette affection.

4.2.3.2. Les effets de substitution sur la période juin 1998-mai 2001 par diagnostic

Les effets de substitution entre les anti-acides, les anti-H2 et les IPP, que l'on peut observer au niveau général, peuvent aussi s'analyser de manière plus fine en utilisant les prescriptions des ces trois classes par diagnostic.

L'évolution des parts de marché relatives de ces trois classes entre les périodes juin 1998 - mai 1999 et juin 2000 - mai 2001 ne peut être présentée que pour 6 diagnostics : œsophagite, reflux gastro-oesophagien, gastrite et duodénite, hernie diaphragmatique, douleur abdominale et pelvienne et les causes inconnues et non-précisées de morbidité (tableau 6). En 2001, ces diagnostics représentaient 34 % des motifs de prescription des anti-acides, 72 % pour les anti-H2 et 58 % pour les IPP.

Tableau 6 - Les prescriptions d'anti-acides et d'anti-ulcéreux pour quelques pathologies

	Nombre de prescriptions juin 98 - mai 99	Structure juin 98 - mai 99	Nombre de prescriptions juin 00 - mai 01	Structure juin 00 - mai 01	Taux de croissance
Oesophagite	812 293		865 623		7%
anti-acides	114 964	14%	100 022	12%	13%
antiH2	ns	ns	ns	ns	ns
IPP*	477 881	58%	505 058	40%	27%
Tous les autres	145 484	18%	102 573	12%	29%
Reflux gastro-œsophagien	4 788 535		5 153 524		8%
anti-acides	1 252 211	26%	1 098 054	21%	13%
AntiH2	569 948	12%	402 548	8%	29%
IPP	1 582 636	33%	2 578 965	50%	63%
Tous les autres	1 383 739	29%	1 095 457	21%	22%
Gastrite et duodénite	1 950 527		1 980 404		2%
anti-acides	421 084	22%	357 137	18%	15%
antiH2*	412 613	21%	318 489	16%	23%
IPP*	527 453	27%	771 550	39%	46%
Tous les autres	589 377	30%	533 147	26%	10%
Hernie diaphragmatique	1 285 889		1 005 210		-22%
anti-acides	347 662	27%	192 874	19%	45%
antiH2*	138 578	11%	93 223	8%	54%
IPP*	451 440	35%	566 164	57%	26%
Tous les autres	348 209	27%	180 950	17%	48%
Douleur abdominale et pelvienne	4 188 365		4 927 728		18%
anti-acides*	570 010	16%	561 430	11%	16%
antiH2	336 440	8%	266 582	5%	21%
IPP	319 793	8%	542 913	11%	70%
Tous les autres	2 962 123	68%	3 556 803	72%	24%
Cause inconnue et non précisée de morbidité	25 530 393		17 966 492		-30%
anti-acides	352 969	1%	179 527	1%	49%
antiH2	127 837	1%	93 096	1%	51%
IPP	275 199	1%	273 584	2%	1%
Tous les autres	24 774 394	97%	17 450 185	97%	30%

Source : Epim - IMS.

* = ce diagnostic ne fait pas partie des indications validées par l'Anm pour ce type de produit.

Pour l'ensemble de ces diagnostics, les effets de substitution sont en faveur des IPP (avec les anti-H2 et les anti-acides) et au détriment des anti-H2 qui perdent des parts de marché à la fois par rapport aux IPP et aux anti-acides (tableau 6). L'effet de substitution entre les IPP et les anti-acides est, en général, plus fort que celui entre les IPP et les anti-H2 : ce résultat est assez paradoxal car, comme nous l'indiquions déjà plus haut, les indications des IPP sont beaucoup plus proches de celles des anti-H2 que de celles des anti-acides.

En ce qui concerne le RGO, la part des prescriptions d'IPP est ainsi passée de 33 % pour la période juin 1998 – mai 1999 à 50 % entre juin 2000 et mai 2001.

Les diagnostics de dorsalgies, de polyarthroses, d'affections articulaires ou encore de lésions de l'épaule ne sont pas représentés dans le tableau 6 car il s'agit de motifs de prescription spécifiques aux IPP : il ne peut donc pas y avoir de substitution avec les deux autres classes.

Par ailleurs, cette indication étant propre aux IPP, il est délicat d'interpréter la hausse de leur part de marché dans ce cadre ; le recours aux IPP afin de prévenir les effets secondaires des AINS permet de prescrire ces derniers plus largement mais AINS et IPP sont alors complémentaires et non pas substituables.

Dans le même temps, la part des prescriptions d'anti-H2 a reculé de 12 % à 8 % alors que celle d'anti-acides reculait de 26 % à 21 %. Cette substitution entre les IPP et les deux autres classes thérapeutiques est assez forte pour les prescriptions hors AMM, à savoir les gastrites et duodénites, les hernies diaphragmatiques, les douleurs abdominales et pelviennes et les causes inconnues et non-précisées de morbidité.

Par exemple, face à un diagnostic de hernie diaphragmatique, les médecins prescrivaient un IPP dans 35 % des cas durant la période juin 1998 – mai 1999 alors que pour la période juin 2000 - mai 2001, un IPP était prescrit dans 57 % des cas.

Cette évolution des prescriptions d'IPP ne peut que conduire à s'interroger sur leur bien-fondé dès lors que leur efficacité n'est pas démontrée pour ces indications. Par ailleurs, il convient aussi de s'interroger sur l'évolution des coûts que ces effets peuvent entraîner, le prix moyen unitaire des IPP étant nettement supérieur à celui des anti-acides (2,4 € pour les anti-acides contre 22,25 € pour les IPP).

4.2.4. ANNEES 2000 : QUELLES PERSPECTIVES ?

Mercredi 14 avril 2004, le brevet de l'oméprazole est tombé dans le domaine public. On comprend qu'avec un chiffre d'affaires de 382,2 millions d'euros à la fin janvier 2004 (source Merck génériques), il y ait un important marché à saisir pour les laboratoires

génériques, et ce n'est pas moins de 12 présentations génériques différentes qui sont sorties en France au printemps 2004.

4.2.4.1. Le lancement d'un « nouveau » produit

Pour les laboratoires AstraZeneca, il y avait gros à perdre... Alors, ils ont pris les devants : la sortie en France d'INEXIUM® au printemps 2002 était annoncée comme une révolution du traitement anti-ulcéreux. Leur slogan « changer pour avancer » semble assez explicite : abandonnez MOPRAL®, même si vous en êtes satisfait et substituez lui INEXIUM®, « pour avancer ». Mais pour avancer dans quoi, au juste ?

Pari gagné, puisque dès la première année de lancement, INEXIUM® fait partie des 100 premiers produits présentés au remboursement.

En 2001, on constatait la forte pénétration de PARIET®, dernier né des IPP, et de coût moins élevé que l'oméprazole, et on pensait que ce phénomène associé à la baisse négociée depuis octobre 2001 par le Comité Economique des Produits de Santé du prix des spécialités de cette classe devait en limiter la progression globale en 2002. Le constat en 2002 est à l'inverse de toutes les attentes : la dynamique de la classe continue avec 18,8 % d'évolution des remboursements. Non seulement, INEXIUM® contribue à 2,5 points de la croissance au bout de 8 mois de commercialisation mais, en plus, il relance les prescriptions.

4.2.4.2. Un prix Nobel de chimie qui tombe à pic

→ La synthèse asymétrique

En 2001, le prix Nobel de chimie a été attribué à trois chercheurs du monde de la chimie organique : les Professeurs William S. Knowles (Saint-Louis, Missouri, États-Unis) et Ryoji Noyori (Université de Nagoya, Chikusa, Nagoya, Japon), pour leurs travaux sur les réactions d'hydrogénation catalysées «par chiralité», et le Professeur K. Barry Sharpless (Institut de Recherche Scripps, La Jolla, Californie, États-Unis), pour ses travaux sur les réactions d'oxydation catalysées «par chiralité». Il est incontestable que ces trois chercheurs

ont fait franchir un pas gigantesque à la synthèse organique au cours des vingt dernières années.

Leur recherche a porté à la fois sur les concepts, ce qui est considéré comme primordial pour l'attribution du prix Nobel, mais également sur des applications industrielles immédiates, ce qui est beaucoup plus rare. Certaines réactions chimiques sont largement utilisées en synthèse organique. Il s'agit notamment de la réduction (ou hydrogénation) des alcènes ou des composés carbonylés (cétones) et de l'activation des alcènes par oxydation et de leur transformation en époxydes. Si les réactions d'oxydation et de réduction étaient, dans le passé, assez bien maîtrisées, le contrôle de la chiralité des produits obtenus ne l'était en revanche pas. L'approche des réactifs sur la molécule à transformer se fait en effet de manière égale par les deux faces, et l'on obtient alors un mélange racémique, c'est-à-dire contenant, à parts égales, deux composés non superposables, les isomères optiques appelés aussi énantiomères. Or, ces isomères optiques peuvent avoir des activités biologiques différentes et, à partir des années 1960, la demande de substances chirales pour la biologie (notamment de médicaments) devint pressante. Il devenait alors indispensable de produire des médicaments ou des outils biologiques propres au sens premier du terme, c'est-à-dire exempts aussi de leur isomère optique.

On connaissait déjà quelques exemples de réactions d'hydrogénation catalysées par des métaux de transition qui, en présence d'acide tartrique ou de certains autres produits naturels, délivraient en fin de réaction l'un des énantiomères en excès, par une catalyse asymétrique. Cependant, chaque cas était un cas particulier et il n'existait pas à l'époque de concept général. Ce « verrou » a été levé par deux découvertes majeures. La première, celle de Willinkson (Prix Nobel de Chimie en 1973), est la découverte de la catalyse homogène (milieu réactionnel homogène) à l'aide de métaux de transition (Rhodium, Ruthénium...). La seconde, celle de Knowles et Noyori (129, 130), est l'utilisation de catalyseurs chiraux. Ceux-ci sont formés de composés phosphorés, appelés phosphines, qui sont complexés aux métaux de transition.

Ces catalyseurs orientent le transfert d'hydrogène sur une face seulement de la double liaison, ce qui permet de produire de façon majoritaire un seul énantiomère. Les excès énantiomériques deviennent alors proches de la perfection. Ces travaux ont notamment permis de préparer industriellement des composés comme la L-Dopa [(S)-3-(3,4-dihydroxyphényl) alanine], médicament utilisé dans la maladie de Parkinson, dans des conditions quasi idéales

avec un rapport substrat/catalyseur très faible, et la (L)-phénylalanine un composant de l'aspartame, édulcorant de synthèse. L'apport de Noyori a été déterminant pour la fabrication industrielle de motifs présents dans certains antibiotiques comme les carbapénems, mais aussi pour celle de diverses fragrances comme le menthol.

→ L'utilisation du prix Nobel de Chimie 2001 par les Laboratoires

Un communiqué de presse (131) des laboratoires AstraZeneca, suite à l'annonce de ce prix Nobel, titre pompeusement : « De la chimie chirale au remède chimique : des millions de patients du monde entier pourront bénéficier de la technologie des isomères ». Puis de donner un avis scientifique, qui ne fait que reconnaître les qualités de la synthèse asymétrique, mais ne préjuge en rien du progrès apporté par l'ésoméprazole :

« Voici les explications du Docteur Per Lindberg, conseiller scientifique chez AstraZeneca : " La technologie des isomères apporte d'énormes possibilités en matière de progrès médical. Avec de nombreux composants médicaux, l'une des formes inverses optiques est plus efficace, ou associée à moins d'effets secondaires, que sa jumelle. En général, la capacité de produire uniquement l'isomère le plus utile peut potentiellement créer des médicaments plus sûrs, plus rapides et plus efficaces, ainsi que plus prévisibles pour le patient. " »

Et de citer, suite à cet avis scientifique, comme exemple l'ésoméprazole, isomère actif de l'oméprazole, lui même chef de file des IPP, dont l'efficacité n'est plus à prouver :

« L'un des exemples déjà utilisés les plus significatifs de cette technologie est le traitement NEXIUM® (*non commercial de l'INEXIUM® dans de nombreux pays*), contre les brûlures d'estomac, l'ulcère duodéal et *Helicobacter pylori*. Il s'agit du premier inhibiteur de la pompe à protons produit par un seul isomère. Ainsi, une plus grande proportion d'une dose déterminée de NEXIUM® est administrée aux pompes à protons, par rapport à une dose déterminée d'oméprazole (LOSEC® (*non commercial du MOPRAL® dans de nombreux pays*)) duquel provient le NEXIUM® et qui est composé des deux isomères. Le résultat est un traitement qui permet d'obtenir des taux de guérison bien supérieurs et une dissipation plus rapide des symptômes pour les 50 millions d'Européens qui souffrent de graves brûlures d'estomac.»

Certes, on ne remettra pas en cause les découvertes récompensées par le prix Nobel de chimie ; c'est plutôt l'utilisation abusive qu'il en a été faite. Le communiqué s'appuie sur cette fameuse catalyse asymétrique pour légitimer son médicament : « Le développement du NEXIUM®, réalisé grâce au même type de recherche révolutionnaire en matière de technologie des isomères que celle des lauréats du Prix Nobel, est une démonstration claire de la façon dont AstraZeneca respecte ses objectifs pour satisfaire les besoins des patients grâce à sa valeur et à ses innovations, déclare le Docteur Martin Nicklasson, vice-président directeur de GI Franchise, AstraZeneca. »

L'innovation porte sur la méthode de synthèse et le médicament n'a en lui même rien de nouveau. C'est d'ailleurs ce que soulignait le bulletin d'information sur le médicament Worst Pills Best Pills (132) (Etats-Unis d'Amérique) : « L'ésoméprazole n'est pas un nouveau médicament. Les patients qui ont pris de l'oméprazole depuis sa mise sur le marché en 1989 ont aussi pris de l'ésoméprazole à chaque fois ».

4.2.4.3. Des études comparatives pas si comparatives que ça...

AstraZeneca annonce : « Le résultat est un traitement qui permet d'obtenir des taux de guérison bien supérieurs et une dissipation plus rapide des symptômes pour les 50 millions d'Européens qui souffrent de graves brûlures d'estomac. » Il renvoie à deux études (133, 134), dont l'une (étude de Castell) était acceptée pour présentation lors de la conférence UEGW, à Amsterdam, et donc pas encore validée.

Et de poursuivre avec « Les données provenant des études du pH ont démontré la plus grande biodisponibilité de l'ésoméprazole, par rapport à l'oméprazole, ce qui se traduit par une suppression plus efficace de l'acidité intragastrique. Il a également été démontré que l'ésoméprazole permet un meilleur contrôle du pH intragastrique, par rapport au pantoprazole, au lansoprazole et au rabéprazole, lors d'essais conduits avec des patients souffrant de reflux gastro-oesophagien et des volontaires sains. » Et de nous renvoyer à l'étude de Röhss (135), qui démontre un meilleur contrôle de la sécrétion acide de la part de l'ésoméprazole **à la dose de 40 mg**, vis-à-vis de tous les autres IPP.

D'ailleurs, les revues scientifiques ne s'y sont pas trompées : la Revue Prescrire (136) évoquait, en avril 2002, des essais sur des milliers de patients, mais pas de différence

d'efficacité, ni au niveau des effets indésirables, le profil n'étant pas différent de celui de l'oméprazole. La Revue Prescrire concluait à une « entourloupe » et citait ses confrères de différents bulletins indépendants d'information sur le médicament :

- Medical Product Agency (Suède) : « Comme les autres inhibiteurs de la pompe à protons, l'ésoméprazole est un traitement efficace des troubles liés à l'acidité, mais il n'a pas été montré qu'il apportait quelque chose de nouveau. » ;
- Pharma-Selecta (Pays-Bas) : « Son prix bas par rapport aux autres inhibiteurs de la pompe à protons est actuellement un avantage, bien que cet avantage disparaisse probablement quand les génériques de l'oméprazole seront disponibles (...) » ;
- Pharma-Kritik (Suisse) : « On a rarement autant critiqué un médicament lors de son arrivée sur le marché que l'ésoméprazole. Des rapports indépendants font état par exemple "d'utilisation abusive du droit des brevets, en premier lieu au profit des actionnaires" et annoncent que "le médicament doit seulement son existence au besoin de la firme de conserver une grosse part du marché des inhibiteurs de la pompe à protons". Effectivement, on peut constater que les principaux essais ont été conçus de sorte que les doses utilisées puissent démontrer une efficacité égale ou à peine supérieure à l'oméprazole. Les experts médicaux de l'Agence américaine du médicament (FDA) ont en tout cas conclu qu'objectivement, aucune supériorité de l'ésoméprazole sur l'oméprazole n'est démontrée. Des génériques de l'oméprazole devaient bientôt être mis à disposition (...). Il est grand temps que les prix élevés de cette classe de médicaments diminuent ».

4.2.4.4. Le « chiral-switch », nouvelle technique des laboratoires pour échapper aux génériques

L'industrie pharmaceutique promotionne à grands frais de nouveaux médicaments présentés comme l'isomère (le plus) actif et/ou le plus sûr (moins d'effets indésirables) d'une molécule plus ancienne qui est, en fait, un mélange de deux stéréo-isomères (isomères dans l'espace) de la même molécule. L'oméprazole est un mélange (dit racémique) de deux molécules ayant la même formule chimique mais une disposition spatiale « en miroir » l'une par rapport à l'autre, dites énantiomères, à l'image des 2 gants d'une même paire. Le carbone

possédant quatre substituants ou groupements chimiques disposés spatialement différemment est appelé asymétrique ou « chiral ». D'où l'appellation « chiral switch » parfois utilisée pour signifier le passage d'un mélange racémique à un seul des énantiomères. Ce « chiral-switch » représente-t-il un apport clinique pertinent ?

D'un point de vue théorique, nous pouvons penser que l'intérêt clinique d'un des deux stéréo-isomères (ou énantiomères) par rapport au mélange racémique pourrait être :

- que les deux stéréo-isomères sont actifs mais l'un d'eux présente moins d'effets indésirables. Dans ce cas, nous parlerons d'eutomère et de distomère (effets indésirables propres au distomère) ;
- un effet bénéfique plus important d'un des deux stéréo-isomères ;
- qu'un énantiomère est inactif mais avec un effet indésirable dose-dépendant ;
- que les deux stéréo-isomères possèdent des propriétés cliniques différentes (comme la quinine et la quinidine) ;
- si une différence pharmacologique (pharmacocinétique ou pharmacodynamique) entre l'énantiomère (le plus) actif et/ou le moins nocif et le mélange racémique (racémate) est mise en évidence dans des études adéquates, encore faut-il vérifier la pertinence clinique d'une telle différence en terme d'efficacité clinique et/ou de profil réellement plus intéressant au point de vue des effets indésirables ; une autre motivation de l'industrie pharmaceutique pour commercialiser un énantiomère est la fin du brevet du mélange racémique ; une nouvelle protection commerciale par brevet devient possible pour une molécule ainsi « recyclée » alors qu'elle ne présente pas d'avantage clinique pertinent.

Certaines molécules sont commercialisées d'emblée sous la forme de l'énantiomère réellement le plus intéressant : la D-pénicillamine, la sertraline, la paroxétine ou des molécules extraites d'emblée sous la forme d'un isomère comme la lévothyroxine, la lévodopa ou la L-noradrenaline. D'autres produits de synthèse sont des mélanges racémiques : l'adrénaline, la warfarine, la fluoxétine, l'oméprazole.

Parmi les molécules initialement commercialisées sous forme de mélange racémique et ensuite remises sur le marché, sous forme d'eutomère, à l'expiration du brevet initial,

figurent notamment (pas forcément en France) : l'ésoméprazole (INEXIUM®) *versus* oméprazole (MOPRAL®, ZOLTUM®, génériques), la lévocétirizine (XYZALL®) *versus* cétirizine (ZYRTEC®, VIRLIX®), la lévofloxacine (TAVANIC®) *versus* ofloxacine (OFLOCET®), le lévosulpiride *versus* sulpiride (DOGMATIL®, génériques), l'escitalopram *versus* citalopram (SEROPRAM®, génériques), le R-salbutamol *versus* salbutamol (VENTOLINE®),...

Pour l'ésoméprazole, par exemple, la seule étude significative, comparant cette molécule à l'oméprazole (137) dans le traitement aigu de l'oesophagite érosive, a employé 40 mg d'ésoméprazole *versus* 20 mg d'oméprazole. Or, suivant les études pharmacologiques, l'ésoméprazole est deux fois plus puissant que l'oméprazole. L'étude de Richter a donc comparé des doses d'une puissance théorique de 4 (ésoméprazole) à 1 (oméprazole). Il ne s'agit donc pas d'une étude strictement comparative. Les études comparant des doses similaires des deux molécules n'ont pas montré de différence significative. Les conclusions de la presse sont unanimes (136, 132, 138) : aucun apport de l'ésoméprazole par rapport à l'oméprazole.

Pour la lévocétirizine *versus* cétirizine, les conclusions de la presse ISDB (International Society of Drugs Bulletins) sont similaires (139, 140) : aucun apport clinique supplémentaire. Pour le lévosulpiride *versus* sulpiride, la seule revue de la littérature identifiée date de 1987 ! et cite une étude sur 37 patients montrant une efficacité anti-émétique plus importante du lévosulpiride (141). Cette propriété (établie sur une base statistiquement peu solide) était donc connue de longue date. Pour la lévofloxacine *versus* ofloxacine, les conclusions de la presse sont également claires : aucun apport thérapeutique (142, 143). Pour l'escitalopram *versus* citalopram, Medical Letter (144) conclut : « il n'a pas été démontré que son efficacité soit supérieure, que son effet s'installe plus rapidement ou qu'il provoque moins souvent des effets indésirables, y compris les dysfonctions sexuelles, que le citalopram ou les autres ISRS ».

Alors certes, l'ésoméprazole est métabolisé dans une moindre mesure par le CYP2C19 que son double isomère, l'oméprazole, qui contient les deux isomères. Par conséquent, l'ésoméprazole est sujet à un métabolisme de premier passage hépatique moindre et à une clairance plasmatique moindre que l'oméprazole, et il bénéficie donc d'une biodisponibilité plus importante que l'oméprazole... Encore faut-il que toutes ces qualités pharmacocinétiques apportent un bénéfice clinique. A l'heure actuelle, il n'existe, aucune démonstration d'un

intérêt clinique réel de la commercialisation d'un énantiomère après l'expiration du délai du brevet commercial du mélange racémique initialement commercialisé. Les énantiomères apportant réellement une meilleure efficacité ou sécurité sont commercialisés d'emblée sous cette forme.

4.3. BON USAGE DES ANTI-ULCEREUX

4.3.1. LES TEXTES EXISTANTS

4.3.1.1. Les Conférences de Consensus et les recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS

Les recommandations de bonne pratique publiées par l'AFSSAPS (79) et les conférences de Consensus de la Société nationale française de gastro-entérologie (Snfge) (77, 78), fournissent des éléments d'évaluation bien documentés en ce qui concerne la prescription des anti-acides et des anti-sécrétoires en cas de reflux gastro-œsophagien ou d'ulcère.

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique du reflux gastro-oesophagien, la conférence de consensus de 1999 de la Snfge propose la stratégie suivante :

- symptômes typiques espacés : utilisation des anti-acides ou des anti-H2 faiblement dosés ;
- symptômes typiques rapprochés chez des patients de moins de 50 ans : prescription d'un IPP à demi-dose ou d'un anti-H2 à dose standard pendant 4 semaines ;
- symptômes d'alarme (amaigrissement, dysphagie, hémorragie digestive, anémie) : traitement par IPP à dose standard et endoscopie.

Bien que le recours aux IPP ne soit envisagé que dans le cas de symptômes rapprochés, le texte de la conférence de consensus n'en souligne pas moins que « les inhibiteurs de la pompe à protons ont une efficacité supérieure à celle de toutes les autres

classes thérapeutiques sur les symptômes et les lésions d'œsophagite en traitement d'attaque.» De plus, l'efficacité des anti-H2 en traitement d'entretien est « souvent décevante » alors que les IPP permettent d'obtenir de bons résultats, sans effet secondaire significatif.

Lorsque le traitement d'entretien ne permet pas d'éviter des rechutes fréquentes retentissant sur la qualité de vie, un traitement chirurgical peut être envisagé. Le traitement des ulcères gastriques et duodénaux a aussi fait l'objet de recommandations de bonne pratique (79). Pour les premiers, le recours aux IPP permet d'obtenir de meilleurs résultats que les anti-H2 alors que ces deux classes ont une efficacité similaire pour le traitement des ulcères duodénaux.

4.3.1.2. Les références médicales opposables

Les RMO sont des critères scientifiques reconnus qui définissent les soins et les prescriptions médicalement inutiles, redondants, voire dangereux. Le dispositif des RMO vise à corriger l'hétérogénéité de certaines pratiques médicales, démontrée par de nombreuses études. Or, si les différences de pratique ne sont pas liées à des différences de situations pathologiques, ce sont les principes de qualité et d'égalité de traitement des patients qui sont pris en défaut.

Les RMO sont une originalité française parmi l'ensemble des référentiels de pratique, leurs principales spécificités tiennent au fait que :

- elles ont acquis force légale (la loi du 02/02/95 a validé l'arrêté du 25/11/93 portant approbation de la convention nationale des médecins) ;
- leur diffusion se fait par voie réglementaire (parution au J.O.) ;
- elles sont opposables puisqu'il s'agit d'empêcher les pratiques dangereuses et de limiter celles qui sont inutiles.

Mises en place à partir de mars 1994, elles s'appliquent à tous les médecins conventionnés et sont rendues, pour eux seuls, opposables. Les sanctions prévues à cet effet sont constituées de retenues financières. Ce dispositif de sanction a, toutefois, rencontré de

sérieuses difficultés avec les comités paritaires médicaux locaux dont le fonctionnement était bloqué puis avec le comité médical régional qui a été boycotté.

Par ailleurs, le Conseil d'État a annulé le dispositif de calcul des sanctions en 1999. Depuis, les RMO sont certes opposables mais leur non-respect n'est pas sanctionnable. Les RMO résultent de recommandations établies par l'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) ou par l'AFSSAPS en ce qui concerne les prescriptions pharmaceutiques. Le dispositif prévoit une réactualisation de ces références en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques.

Le premier train de RMO, issu de la Convention médicale de 1993, portait sur environ un tiers du marché des médicaments remboursables et sur des classes en forte progression (antibiotiques, anti-inflammatoires, anti-ulcéreux, diabète). Le deuxième train de RMO intervenu en 1995 concernait un nombre plus restreint de classes dont le poids économique était nettement moins important. Enfin, en 1997, les nouvelles RMO concernaient surtout les vasodilatateurs et les veinotoniques.

Concernant les anti-ulcéreux, les RMO sont parues au JO en mars 1994 (3 RMO) puis en janvier 1995 (3 RMO supplémentaires) et enfin en mars 1997 (5 RMO concernant les généralistes et 5 concernant les spécialistes). Les RMO sur la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) indiquent aussi qu'il n'y a pas lieu d'associer un anti-ulcéreux à un AINS à dose anti-inflammatoire sans avoir évalué le risque digestif individuel (âge > 65 ans, antécédents d'ulcère, antécédents d'intolérance aux AINS).

L'arrêté du 22 mars 1994 renseigne sur les références standard retenues par le comité médical paritaire national pour l'élaboration de critères d'opposabilité sur la prescription des anti-ulcéreux :

- il n'y a pas lieu d'associer ou de prescrire simultanément deux antiulcéreux ;
- il n'y a pas lieu, dans l'ulcère duodénal, de prolonger le traitement à doses d'attaque, plus de 6 semaines, sauf en cas de persistance des symptômes,
- il n'y pas lieu de prescrire des antiulcéreux dans les gastrites chroniques.

4.3.2. REACTION DES ORGANISMES SOCIAUX

4.3.2.1. L'exemple de l'URCAM de Bretagne et l'augmentation de prescription d'IPP à pleine dose

L'augmentation importante des prescriptions d'antiulcéreux et la parution de référentiels récents sur leur prescription ont incité l'URCAM de Bretagne (Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie) et l'URML de Bretagne (Union Régionale des Médecins Libéraux) à entreprendre une action de promotion de la qualité des soins sur ce thème. L'objectif était d'améliorer la qualité de prescription des antiulcéreux, notamment les IPP, dans le traitement du reflux gastro-œsophagien (127).

→ Matériel et Méthodes

La population étudiée inclut les médecins généralistes bretons les plus forts prescripteurs d'antiulcéreux et, parmi ceux-ci, ceux qui prescrivent le plus d'IPP pleine dose. Un état des lieux de leurs prescriptions a été réalisé, en juin 2000, à partir de quatre indicateurs issus des bases de données de l'Assurance Maladie :

- le nombre d'ordonnances comportant des IPP pleine dose rapporté au nombre d'ordonnances comportant des antiulcéreux ;
- le pourcentage de médecins ayant prescrit au moins une fois deux antiulcéreux sur une ordonnance ;
- le nombre d'associations d'un antiulcéreux et d'un AINS sur une même ordonnance rapporté au nombre de prescriptions d'AINS pour des patients de moins de 65 ans ;
- le nombre d'ordonnances comportant un corticoïde et un antiulcéreux rapporté au nombre de prescriptions de corticoïdes.

Au cours de rencontres individuelles médecin traitant/médecin conseil, les indicateurs étaient présentés aux médecins et les référentiels leur étaient rappelés. Une comparaison avant/après des indicateurs a été réalisée à distance des actions, en avril 2001.

→ Résultats

Pour les 171 médecins rencontrés :

- le pourcentage de prescriptions d'IPP pleine dose rapporté aux prescriptions d'antiulcéreux a baissé de 13,6 % (75,8 % à 65,5 % $p < 0,001$) ;
- le pourcentage de médecins prescrivant au moins une fois deux antiulcéreux sur la même ordonnance a diminué de 24,6 % à 14 % ($p = 0,004$) ;
- le pourcentage d'ordonnances associant un AINS et un antiulcéreux rapporté aux ordonnances d'AINS a baissé de 23 % à 17,2 % ($p < 0,001$) ;
- le nombre d'ordonnances associant un antiulcéreux à un corticoïde rapporté au nombre d'ordonnances de corticoïdes n'a pas varié.

→ Conclusions et étapes ultérieures

L'amélioration des pratiques sur les sujets évoqués lors de l'échange confraternel médecin traitant/médecin conseil montre l'intérêt d'une démarche de promotion de la qualité des soins menée conjointement par l'Assurance Maladie et les professionnels de santé. Les résultats obtenus devront être confirmés à plus long terme et d'autres actions de ce type pourront être initiées.

4.3.2.2. L'exemple de l'URCAM Rhône-Alpes : analyse des pratiques de prescription de longue durée

Plus récemment, l'Union régionale des Caisses d'Assurance Maladie de la région Rhône-Alpes a publié une enquête en février 2004 dont l'objectif est de mieux connaître les

modalités de prise en charge des patients soumis à un traitement IPP au long cours, dans un contexte où les données de la littérature sur les risques potentiels à long terme sont encore contradictoires (145).

→ Approche clinique:

L'approche clinique confirme les données de la littérature avec une prédominance du RGO compliqué ou non d'œsophagite et un faible effectif pour la maladie ulcéreuse. La recherche d'*Helicobacter pylori* est absente chez 66 % des patients, bien que la moitié ait eu une fibroscopie. Cela prouve que les biopsies systématiques ne sont pas réalisées, certains spécialistes évoquant le problème du coût des pinces à usage unique en raison de la transmission possible d'agents infectieux (essentiellement le virus de l'hépatite C : VHC).

Quatre-vingt six pour cent des recherches d'HP ont abouti à une abstention thérapeutique, ce qui s'explique par le faible pourcentage de maladies ulcéreuses, seule indication pour laquelle l'éradication est actuellement recommandée. Plus de 70 % des patients sont traités de façon continue, alors qu'on ignore leur statut vis-à-vis d'*Helicobacter pylori*. Bien qu'il n'y ait pas de consensus sur les risques potentiels des IPP au long cours en présence de la bactérie, on peut se poser des questions, à plus forte raison lorsqu'on constate que près d'un tiers des patients âgés de 50 ans ou plus suit un traitement de longue durée sans jamais avoir eu d'exploration fibroscopique.

La pratique de la fibroscopie systématique en cas de reflux est discutée, le diagnostic étant souvent clinique. Il existe cependant des critères de gravité du RGO qui permettent de décrire dans quel cadre il faut pratiquer une fibroscopie conformément aux recommandations de l'AFSSAPS en 1999.

La question de l'âge seuil pour explorer un reflux traînant n'est pas réglée. Cet âge est de 50 ans pour l'ANAES, 60 ans pour l'AFSSAPS, ce qui ne facilite pas l'appropriation des recommandations de bonne pratique clinique. Pour l'enquête il a été choisi l'âge le plus bas compte tenu du risque plus grand d'une exposition prolongée aux IPP.

Dans cette étude, près d'un cinquième des patients présentant des rechutes à l'arrêt du traitement, tous motifs confondus, n'a bénéficié d'aucune exploration. Il faut rappeler cependant :

- la difficulté de faire accepter la fibroscopie aux patients car elle est considérée comme un examen invasif, bien que les nouvelles techniques utilisent des tubes beaucoup plus fins ;
- le coût allégué par les professionnels pour la réalisation systématique des biopsies au cours des gastroscopies, compte tenu de l'obligation de matériel à usage unique ;
- le diagnostic par test respiratoire qui permet d'éviter la fibroscopie n'est pas courant. En effet, le test Héli-kit® inscrit au remboursement en 2002 à une autorisation de mise sur le marché limitée au seul contrôle de l'éradication ; le test Infai® ayant obtenu l'AMM européenne pour le diagnostic d'HP a vu sa commercialisation arrêtée en novembre 2003.

Cette approche clinique mériterait des analyses complémentaires auprès des patients pour évaluer la gravité du reflux et l'observance thérapeutique.

→ Stratégie thérapeutique

Près de 20 % des patients atteints de reflux présentent une prise en charge non conforme aux critères de jugement retenus. Il est donc important de rappeler qu'à partir de 50 ans, tout patient présentant un reflux récidivant devrait bénéficier au moins d'une fibroscopie pour éliminer des lésions oeso-gastriques. Cela se justifierait aussi par le fait que plus les symptômes se multiplient, plus l'efficacité du traitement par IPP sera modérée en l'absence de lésion. Or, dans notre échantillon, 24 % des patients présentant plus d'un motif de prescription n'a jamais eu d'exploration gastrique.

Onze pour cent des patients soumis à une association IPP/médicaments gastrototoxiques auraient une prise en charge non conforme, ce qui laisse supposer que les IPP sont utilisés comme "couverture" médico-légale. Des études plus spécialement axées sur ce problème semblent nécessaires. La connaissance des risques n'influe pas sur l'arrêt ou l'intention d'arrêter le traitement. Cela est probablement lié au fait qu'il n'y a pas de consensus sur la recherche et l'éradication systématique d'*Helicobacter pylori* chez des patients à risque. Il est

cependant important de rappeler qu'un certain nombre de patients exerçaient une pression sur leur médecin traitant afin de poursuivre les IPP.

→ Optimisation de la prise en charge des affections oeso-gastriques au long cours

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des anti-sécrétoires puissants qui ont apporté un réel bénéfice aux patients présentant une pathologie gastrique invalidante. Toutefois il ne faut pas céder à la facilité de prescription en l'absence d'évaluation d'une symptomatologie persistante, à plus forte raison si le patient présente des risques liés à l'âge ou à ses antécédents.

Selon certains auteurs, l'administration prolongée d'antiacides entraîne une hypergastrinémie ; celle-ci, associée à une gastrite atrophique, le plus souvent liée à *Helicobacter pylori*, entraînerait des modifications de la muqueuse gastrique pouvant être à l'origine de néoplasies. Différentes souches d'HP avec des pouvoirs ulcérogènes inégaux peuvent jouer un rôle plus ou moins important dans l'apparition de cette atrophie (146, 147). On estime que près de 9 % des hommes et 30 % des femmes présentant une atrophie gastrique risquent de développer un cancer gastrique dans les 15 ans (148). Or, toutes les modifications de la muqueuse gastrique mises en évidence avec toute thérapie antisécrétoire chez les patients infectés par HP disparaissent après éradication, malgré la poursuite du traitement antisécrétoire (149, 150). L'apparition d'une gastrite fundique serait donc un argument suffisant pour préconiser l'éradication, en particulier chez les jeunes patients souffrant d'un reflux, seule indication pour laquelle un traitement antisécrétoire au long cours est envisagé. Il faut souligner, cependant, que les modifications de la muqueuse fundique dépendraient de la sévérité de la gastrite avant traitement (148, 151, 152, 153, 154, 155). Or, le diagnostic de gastrite ou d'atrophie ne peut être confirmé que par la réalisation d'une fibroscopie qui permet de réaliser en même temps une recherche d'HP.

Le lien de cause à effet entre HP et cancer gastrique a été démontré (HP est classé comme agent carcinogène par l'OMS). Son éradication pourrait ainsi prévenir ou retarder l'apparition de néoplasies (156).

Actuellement, un débat est ouvert sur l'opportunité du dépistage d'*Helicobacter pylori* sur des populations à risque (antécédents personnels ou familiaux de néoplasme gastrique,

lésions pré-néoplasiques). On sait qu'*Helicobacter pylori* multiplie par 28 le risque de cancer gastrique. Selon une communication 2003 du Groupe d'Etude Français des Helicobacter (GEFH) : sur une cohorte théorique de 100 000 personnes en France, il y a 35 000 porteurs d'HP (compte tenu que 35 % des personnes sont infectées). Dans 30 ans, il y aura 360 cancers gastriques chez les personnes infectées par *Helicobacter pylori* alors qu'il y en aura 90 chez les 65 000 non-infectées. Il faut bien sûr nuancer le débat et tenir compte de l'histoire clinique du patient.

Or, une étude chinoise très récente a démontré que l'éradication ne serait efficace qu'avant l'apparition de lésions précancéreuses (atrophie gastrique, métaplasie intestinale, dysplasie) ce qui met en cause le dépistage systématique (157, 158).

Le rôle protecteur de certaines souches d'*Helicobacter pylori* vis-à-vis du RGO a été souvent évoqué. Mais, sur ce point, les études sont encore contradictoires et il n'y a pas de consensus vrai sur l'éradication de la bactérie en cas de RGO (148, 159, 160, 161, 150, 162, 163).

Il n'y a donc pas de véritable consensus sur les risques au long cours des IPP en présence d'*Helicobacter pylori*, ni sur l'éradication systématique de la bactérie en dehors de la maladie ulcéreuse. Le débat se place souvent sur un plan physiopathologique et, dans l'impossibilité de réaliser des études de grande envergure avec étude anatomo-pathologique sur des cohortes, les incertitudes persistent, d'autant plus que la dysplasie gastrique est multifactorielle (164, 165, 155, 166, 167).

Si les risques des IPP au long cours n'ont pas encore été prouvés, il y en a un qui ne doit pas être oublié : celui de masquer par un traitement chronique, sans évaluation préalable, une pathologie grave.

Dans ce contexte, en cas de traitement prolongé, il semble opportun de :

- respecter les recommandations de bonne pratique actuellement en vigueur ;
- éviter toute prescription au long cours si le diagnostic est incertain et réaliser un bilan chez les personnes à risque ;
- en cas de traitement au long cours, réaliser une évaluation clinique après fenêtre thérapeutique.

Une attention particulière doit être apportée aux patients âgés de plus de 50 ans, présentant une symptomatologie digestive traînante, chez lesquels les risques d'une lésion gastro-œsophagienne sous-jacente ou d'une infection à HP sont plus importants.

En cas de pathologie persistante, tout patient "reflueur" devrait bénéficier d'une fibroscopie au moins une fois dans son histoire clinique.

4.3.3. UNE PRISE DE CONSCIENCE COLLECTIVE

Avec une dette qui atteint les 32 milliards d'euros, on parle aujourd'hui de « faillite » de l'assurance maladie. Le 17 mai 2004, le Ministre de la Santé, le Docteur Philippe Douste-Blazy, exposait les grandes lignes de son projet afin d'endiguer ce déficit colossal : économiser, responsabiliser et faire entrer de nouvelles recettes, voilà les trois principaux objectifs de la réforme de l'assurance maladie.

La classe A (voies digestives et métabolisme), où se place la famille des anti-ulcéreux, est la 3^{ème} classe de médicaments prescrite en France, après les médicaments du système nerveux central et ceux du système cardiovasculaire. Au delà du seul problème des IPP, c'est l'augmentation du nombre de prescriptions et du coût des remboursements qui est préoccupante pour l'Etat qui souhaite stopper l'hémorragie.

4.3.3.1. La maîtrise des dépenses de santé

Fin septembre 2004, Philippe Douste-Blazy exposait son projet de loi de financement de la Sécurité sociale pour 2005. Un plan qui repose essentiellement sur les médicaments génériques. Le Ministre de la Santé mise sur différentes mesures pour favoriser la poursuite de leur développement.

→ Elargissement de la définition des groupes génériques à certains produits de marque

L'élargissement concerne les produits dits de contournement, c'est-à-dire de forme chimique proche, mais à effets thérapeutiques similaires : ces produits n'étant qu'une

technique des laboratoires pour détourner la prescription vers de pseudo-nouveaux produits, protégés par un brevet donc non-généralisables, alors que les brevets des substances phares sont tombés dans le domaine public. Ceci aurait pour but d'éviter le « chiral-switch » que nous évoquions précédemment. Des molécules comme l'ésoméprazole (INEXIUM®) ou la lévocétirizine (XYZALL®) sont évidemment visées.

Malheureusement, cette décision ne semble pas permettre la substitution de médicaments où il est « ajouté » une molécule comme dans le PROPOFAN®, où la caféine est ajoutée à l'association paracétamol/dextropropoxyphène, ou plus récemment dans le SPIFEN®, nouvelle spécialité anti-inflammatoire où de l'arginine est associée à de l'ibuprofène, pour soi-disant en augmenter l'efficacité. Il y a fort à parier que bon nombre de laboratoires vont exploiter cette voie pour échapper aux génériques.

→ Protection à dix ans par produit, et non plus par dosage ou par forme galénique

Autre technique des laboratoires, toujours dans le même but : allonger la protection de leur produit. Lorsque leur molécule tombe dans le domaine public, on sort un nouveau dosage. Ce fut le cas d'AZANTAC® à 300 mg en 1989 et de la metformine (GLUCOPHAGE® à 1 000 mg). Ou bien encore une nouvelle forme galénique : les comprimés dispersibles (PROZAC® comprimés dispersibles, SOLUPRED®Oro...), ou les formes à libération modifiée, avec des molécules comme la trimétazidine (VASTAREL®35), le gliclazide (DIAMICRON® LM 30).

→ Les tarifs forfaitaires de responsabilité (TFR) restent d'actualité

Le Ministère de la santé envisage aussi et surtout de généraliser le TFR. Depuis l'automne dernier, 71 médicaments de marque (AZANTAC®, TAGAMET®, CORVASAL®, LEXOMIL®...) sont remboursés au prix de leurs génériques. Cette première vague de TFR ne concernait que des produits pour lesquels la place des génériques était jugée insuffisante (moins de 45 % des boîtes vendues), soit 17 % du marché accessible aux génériques. Le champ d'application du TFR devrait être élargi : il concernerait les molécules pour lesquelles la part de marché des génériques est inférieure à 70 %.

Et pour accroître encore les économies, le montant du TFR serait réduit. Actuellement, le remboursement par la sécurité sociale se fait sur la base d'un prix en moyenne 28 % inférieur à celui des médicaments de marque. Un taux qui pourrait passer à 40 %, voire 50 %, pour forcer les fabricants de génériques à diminuer aussi leurs tarifs.

→ Adapter les conditionnements aux « réalités des traitements »

Le Ministère de la Santé veut modifier le conditionnement en vendant des boîtes de médicament plus grosses, contenant l'équivalent de 3 mois de traitement au lieu de 30 jours par exemple, pour éviter des renouvellements de prescription. Ou, inversement, avec des boîtes plus petites, des multiples de 7, au lieu de 10 ou de 20, pour que le conditionnement corresponde mieux aux durées de traitement.

Dès la fin 2004, le Ministère annonce un premier programme en partenariat avec l'industrie pour des médicaments largement prescrits dans le traitement chronique des affections cardio-vasculaires (statines, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans).

→ Baisses de prix

Des baisses de prix sont aussi envisagées sur certains autres médicaments ainsi que sur certains dispositifs médicaux, le gouvernement défendant le principe « d'une gestion dynamique du prix des médicaments en fonction du cycle de vie des produits ». Ces réductions tarifaires permettraient d'économiser 100 millions d'euros pour les médicaments et 50 millions d'euros pour les dispositifs médicaux. Elles ont aussi pour but d'encourager l'innovation.

→ Les déremboursements de médicaments

Philippe Douste-Blazy n'a pas écarté cette éventualité, tout en insistant sur le fait qu'« un ministre ne dérembourse pas », cette décision dépendant d'avis rendus par des experts, sur la base d'une évaluation scientifique. Le déremboursement des médicaments à Service Médical Rendu insuffisant (soit quelques 426 produits) va être poursuivi sous l'égide

d'une Haute Autorité de la Santé Publique, composée de 12 membres nommés pour 6 ans non-renouvelables : 3 par le Chef de l'Etat et 3 par les Présidents du Sénat, de l'Assemblée Nationale et du Conseil Economique et Social.

4.3.3.2. La continuité des soins

L'impact relativement prononcé qu'ont pu avoir les références médicales opposables sur le marché des anti-ulcéreux laisse penser que l'outil de la maîtrise médicalisée des dépenses pharmaceutiques peut être mobilisé avec un certain succès. En revanche, pour être pleinement efficace, cette politique ne peut pas exclusivement reposer sur des critères médicaux. En effet, des mesures telles que les RMO ne sont pas suffisantes. Elles peuvent induire une fausse sécurité dans le système de soins car elles sont opposables aux seuls médecins et non aux patients. Car les patients peuvent :

- consulter plusieurs médecins,
- consulter en ville et à l'hôpital (où les RMO ne sont pas opposables),
- provoquer des consultations multiples et cumuler les prescriptions, notamment pharmaceutiques, s'exposant ainsi à leurs effets délétères.

La seule façon de limiter cette dualité de responsabilité entre médecin et patient est d'instaurer des systèmes de continuité des soins. La continuité des soins est un droit du patient, impliquant des devoirs. Il devrait être proposé à son choix, en sachant que ce dispositif, garant de la qualité des soins, introduit un dilemme : l'antinomie entre la qualité totale des soins et le respect absolu de l'intimité. L'échec du carnet de santé montre qu'une coopération sans contrepartie financière n'est pas acceptée, que ce soit par les prescripteurs ou par les malades.

La carte vitale, en permettant l'avance des frais pharmaceutiques et le remboursement plus rapide des frais médicaux est complètement intégrée dans notre société. Elle permet aux caisses de connaître parfaitement les dépenses effectuées mais ce système présente aussi des failles. Elle désensibilise l'assuré pour lequel les médicaments apparaissent comme gratuits, alors qu'ils ont un coût. De plus, dans un souci de respect de confidentialité des soins, la carte vitale ne contient que peu de renseignements quant à l'identité de l'assuré. L'Igas (Inspection

générale des affaires sociales) soulignait récemment l'usage abusif qui pouvait en être fait. En réaction à ces fraudes, le Ministre de la santé Philippe Douste-Blazy souhaite une évolution de la carte vitale, afin d'en faire une véritable « carte d'identité de santé ».

L'instauration du « dossier médical partagé » est une des mesures envisagées par le gouvernement pour permettre la mise en commun des informations afin d'améliorer la coordination des soins et d'augmenter les échanges entre les réseaux médecine de ville, hôpitaux et secteurs médico-social. Concrètement, ce dossier informatisé limiterait les consultations multiples, la répétition des examens complémentaires pour le même motif, et permettrait aussi de gagner du temps quand un patient a des antécédents lourds. Sa mise en place devrait se faire dans les deux ans, à partir de 2005.

4.3.3.3. La responsabilisation des assurés sociaux

De plus en plus, la maîtrise des dépenses de santé passe par la responsabilisation des assurés sociaux, grâce à des campagnes de communication, telle celle sur le bon usage des antibiotiques. Effectuée auprès des médecins comme des patients, elle montre que l'on peut mobiliser avec un certain succès les acteurs comme les bénéficiaires des dépenses de santé.

Pour les antibiotiques, cela s'est fait par :

- une diffusion par les médias (TV, radio, presse),
- des actions de terrain : parents, acteurs de la petite enfance, brochures distribuées en pharmacie,
- la formation des médecins,
- la mise à disposition des Tests de Diagnostic Rapide (T.D.R.) pour l'angine auprès des généralistes, pédiatres et O.R.L.

Ainsi, 4 millions de traitements antibiotiques inappropriés ont pu être évités en France, sur la période de septembre 2002 à février 2003.

D'autres mesures, financières, visent à responsabiliser les assurés sociaux :

- la consultation à un euro : cet euro symbolique acquitté par l'assuré pour chaque feuille de soins a pour objectif de faire prendre conscience du coût d'un acte médical. Cette mesure ne concerne ni les enfants, ni les bénéficiaires de la CMU ;
- le passage par un « médecin traitant », reprise sous forme plus souple du système du « médecin référent » proposé par le ministère précédent : les consultations de spécialistes ne seraient remboursées que si le patient a préalablement consulté son médecin généraliste ; sinon, le spécialiste pourrait augmenter ses honoraires et ce dépassement ne serait pas remboursé.

Ces réformes doivent permettre de réaliser « entre 15 et 16 milliards d'euros » d'économies par an. Soit 10 milliards de dépenses en moins, 5 milliards de recettes en plus, et 1 milliard issu de la réduction des intérêts de la dette. Sur les recettes, les évaluations peuvent être fiables. Mais, côté dépenses, les estimations sont très aléatoires. Elles reposent d'abord sur des changements escomptés du comportement des patients et des prescripteurs.

Ainsi, le forfait d'un euro par consultation rapporterait 630 millions d'euros. C'est le nombre de consultations annuelles multipliées par un euro, sans compter les enfants et les bénéficiaires de la CMU. Mais, la mesure peut avoir un effet induit. Positif si elle dissuade un nombre significatif de patients d'aller consulter à la moindre inquiétude. Négatif, si elle multiplie les actes mis au nom des enfants. Et l'effet ne sera pas le même selon que cet euro pourra ou non être remboursé par la complémentaire, un point pas encore tranché.

Plus aléatoire encore est l'évaluation de 3,5 milliards d'euros d'économies correspondant à la généralisation des « bonnes pratiques » : passage chez le médecin traitant avant de consulter un spécialiste, meilleure coordination hôpital-médecine de ville grâce au dossier médical informatisé, définition des protocoles de soins. Il s'agit là de mesures de moyen terme, et l'échéance de 2007 est optimiste, à supposer que les praticiens jouent le jeu...

Seules sont certaines les nouvelles recettes, bien que mal vécues par les assurés sociaux qui ont encore l'impression de se faire détrousser. Le passage de 0,13 à 0,16 % du chiffre d'affaires du taux de contribution de sécurité sociale des sociétés (C₃S) rapportera 1 milliard d'euros et l'augmentation de 6,2 à 6,6 % de la CSG pour les retraités imposables, 3 milliards. L'Etat ajouterait 1 milliard d'euros de recettes fiscales (tabac et alcools)

supplémentaires, tandis que la consolidation de la dette économiserait 1 milliard de frais financiers.

CONCLUSION

L'analyse du marché des anti-ulcéreux sur 25 ans met en lumière la dynamique des produits existants sur le marché pharmaceutique. La croissance globale du marché résulte de l'apparition de nouveaux modes de traitement, plus chers, mais plus efficaces. Dans un contexte où, pour les patients, la demande est solvabilisée du fait de l'assurance maladie et du recours aux complémentaires santé, les contraintes financières ne sont pas prégnantes dans le choix entre les différents produits présents sur le marché. Quant aux critères purement médicaux, ils permettent seulement de classer les médicaments selon leur efficacité. Ainsi, les inhibiteurs de la pompe à protons sont les médicaments les plus efficaces pour maîtriser l'acidité gastrique. Toutefois, le gain en efficacité n'est pas identique selon qu'il s'agit de soigner des patients atteints d'un ulcère ou des patients souffrant ponctuellement de RGO. Du point de vue général, l'arbitrage coût - efficacité est donc largement dépendant des pathologies traitées et de leur degré de gravité. Du point de vue individuel, en revanche, l'arbitrage coût - efficacité est toujours en faveur des produits les plus efficaces, quel qu'en soit le coût qui n'est supporté que très marginalement par les patients.

Au niveau financier, avec l'expiration du brevet d'un produit comme MOPRAL® qui a représenté jusqu'à 70 % du chiffre d'affaires d'AstraZeneca, c'est la survie du laboratoire qui risquait d'être remise en cause. Jusqu'au milieu des années 70, tout le monde était convaincu que le flux de l'innovation ferait vieillir et disparaître l'usage des anciens médicaments avant même que les brevets ne cessent de les protéger. Beaucoup de pays, comme la France et la Suisse, ont ainsi attendu la fin des années 60 pour adopter une législation sur les brevets pharmaceutiques. Or, aujourd'hui, alors qu'on nous dit que l'innovation est galopante, subsiste un drôle de paradoxe : il se trouve que des médicaments vieux de 20, 30 ou même 40 ans sont toujours médicalement utiles dans des pathologies essentielles. Les anciennes molécules n'ont pas été remplacées par de nouvelles qui les auraient rendues obsolètes. L'industrie pharmaceutique reconnaît volontiers qu'elle est entrée dans une phase de rendements décroissants quand elle avoue que le coût de la mise au point d'un médicament double tous les cinq ans. Le nombre de nouvelles molécules mises sur le marché est passé, aux Etats-Unis, de 146 en 1996, à 63 en 1999 et à 39 en 2002...

Il revient évidemment moins coûteux pour les laboratoires de proposer un produit légèrement amélioré, que d'engager des frais dans de nouvelles voies de recherche qui risquent de ne pas aboutir. Grâce à la mise en place d'un pseudo-nouvel inhibiteur de la pompe à protons, INEXIUM®, AstraZeneca a non seulement détourné la prescription vers un produit protégé, mais a en plus relancé les prescriptions. Souvent, la plus grande nouveauté que ces « nouvelles » molécules apportent par rapport aux médicaments de référence plus anciens est leur prix ! Le plus extraordinaire dans la situation actuelle est qu'on n'a aucun moyen de savoir de manière systématique si un nouveau médicament est plus efficace qu'un médicament déjà existant.

C'est ce contre quoi s'insurge Philippe Pignarre, ancien cadre de l'industrie pharmaceutique. Selon lui, la maîtrise des dépenses de santé ne doit être ni médicale, ni comptable, mais politique. Il propose que nos députés votent en France et au parlement européen une motion rendant les études comparatives obligatoires et les place sous le contrôle des pouvoirs publics. Il propose, ensuite, que l'on décide collectivement des domaines thérapeutiques où nous avons besoin de nouveaux médicaments. Sur le budget que la Sécurité sociale consacre chaque année au remboursement des médicaments, un prélèvement de 20 à 30 % pourrait servir à financer, après appels d'offres, les projets de recherche d'équipes de recherches quelle que soit leur origine.

C'est, pour lui, possible si on n'accepte pas les prix exorbitants demandés par les laboratoires pour leurs nouveautés. C'est de cette manière que fonctionnent les associations de patients qui réussissent à lever des fonds importants. A l'inverse, le financement actuel favorise les gros laboratoires existants qui captent à leur profit tous les fonds disponibles.

Sur le marché très particulier des médicaments, « la demande » (les consommateurs) n'a aucun poids face à « l'offre » (l'industrie pharmaceutique) : celui qui choisit le médicament n'est pas celui qui le consomme, qui n'est pas celui qui le paie (directement). Mais on pourrait imaginer que cette « demande » se manifeste politiquement pour dire ce qu'elle veut et ce qu'elle refuse. C'est déjà ce qu'ont fait la mutualité française, l'association Prescrire, Médecins sans frontières et d'autres quand ils se sont unis pour s'opposer auprès du Parlement européen à la publicité pour les médicaments vendus sur ordonnance.

BIBLIOGRAPHIE

1. MARIEB E. Anatomie et physiologie humaines. Adaptation française de R. LACHAINE. Traduction de la 4^{ème} édition américaine par JP ARTIGAU et al. De Boeck Université, Paris, 1999 (imprimé au Canada), 1194 p.
2. FARRO M. L'évolution du concept de l'ulcère gastroduodéal avec *Helicobacter pylori*. 124 p. Th. : Pharmacie : Limoges : 1999 ; n°309.
3. URIOS MC. Les inhibiteurs de la pompe à protons. 68 p. Th. : Pharmacie : Toulouse : 1993 ; n°2024.
4. HILON P, BELON JP. Hépatogastroentérologie. Thérapeutique pour le pharmacien. Masson, Paris, 1999 83 p.
5. Association nationale des enseignants de pharmacie clinique sous la direction de GIMENEZ F. Pharmacie clinique et thérapeutique. Masson, Paris, 2000. Partie 3 - pathologie gastro-intestinale, 177-249.
6. RAMBAUD JC. Traité de gastro-entérologie. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 2000, 1054 p.
7. GANSER AL, FORTE JG. K^+ stimulated ATPase in purified microsomes of bullfrog oxyntic cells *Biochim. Biophys Acta*, 1973, 307 :169-180.
8. SACHS G, CHANG HH, RABONE S et al. A nonelectrogenic H^+ pump in plasma membrane of Hog Stomach. *J Biol Chem*, 1976, 251 : 7690-7698.
9. SACHS G. The gastric Proton pump : the H^+/K^+ ATPase in Johnson LR ed *Physiology of the Gastrointestinal Trad*, 2nd Ed New York, Raven Press, 1987, 865-881.
10. SOUMARON A, LEWIN MJM. Gastric H^+/K^+ ATPase. *Biochimie*, 1986, 68 : 1287-1291.

11. SHULL GE, LINGREL JB. Molecular cloning of rat stomach H⁺/K⁺ATPase. *J Biol Chem*, 1986, 261 : 16788-16791.
12. SMOLKA A, HELLAND HF, SACHS G. Monoclonal Antibodies against H⁺/K⁺ATPase. *Am J Physiol*, 1983, 245 : 589-596.
13. SOUMARON A, ABASTADO M, BONFILS LEWIN MJM. Cl⁻ transport in gastric microsomes. An ATP-dependent influx sensitive to membrane potential and to proteinkinase inhibitor. *J Biol Chem*, 1980, 255 : 1682-1687.
14. WOLOMIN JM, FORTE JG. Changes in the membrane environment of the H⁺/K⁺ATPase following stimulation of the gastric oxyntic cell. *J Biol Chem* 1981, 256 : 3149-3152.
15. BERNHAND K, STURN E, JÖRG W et al. H⁺/K⁺ATPase inhibiting 2-[(2pyridylméthyl) sulfinyl] benzimidazoles. A novel series of Dimethoxypyridyl Substituted inhibitions with enhanced selectivity. The selection of pantoprazole as a clinical candidate. *J Med Chem*, 1992, 35 : 1049-1057.
16. LINDBERG P, BRANDSTROM A, WALLMARK B et al. Omeprazole : the first proton pump inhibitor. *Med Res Rev*. 1990, 10 :1-54.
17. Mc TAVISH D, BUCKLEY MM, HEEL RC. Omeprazole. An updated review of its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs*, 1991, 42 :138-170.
18. BARRADELL LB, FAULDS D, Mc TAVISH D. Lansoprazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetics properties and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs*, 1992, 44 : 225-250.
19. WALLMARK B, JARESTEN BM, LARSON H et al. Differentiation among inhibit actions of omeprazole, cimetidine and SCN⁻ on gastric acid secretion. *Am J Physiol*, 1983, 245 (suppl.1) G 64 – G 71.

20. WALLMARK B, LORENTZON P, LARSON H. The mechanism of action of omeprazole a survey of its inhibitory action in vitro. Scand J Gastroenterol. 1985, 20 suppl. 108 : 37-51.
21. HELLANDER HF, SMOLKA A, RAMSAY CH et al. Localization of gastric H⁺/K⁺ATPase. Hepatogastroenterology, 1983, 30 : 74.
22. HELLANDER HF, RAMSAY CH, REGARDH CG. Localization of omeprazole and metabolites in the mouse. Scand J Gastroenterol. 1985, 20 suppl 108 : 95-104.
23. BRANDSTOM A, WALLMARK B. Evidence for acid activation of omeprazole for inhibition of gastric H⁺/K⁺ATPase. VIIIth International Symposium on medical Chemistry Uppsala, Sweden, August 27-31, 1984 (Abst).
24. WALLMARK B, JARESTEN BM, LARSON H et al. Differentiation among inhibitory actions of omeprazole, cimetidine and SCN on gastric acid secretion. Am J Physiol, 1984, 245 suppl. G64-G71.
25. Dictionnaire VIDAL. Monographie des spécialités. Edition 2004.
26. BARDOU M. Antagonistes des récepteurs H₂ et inhibiteurs de la pompe à protons. Principes et règles d'utilisation. Rev Prat, 2001, 51 : 789-795.
27. SPENCER CM, FAULDS D. Esomeprazole. Drugs, 2000, 60(2) : 321-329.
28. STEDMAN CAM, BARCLAY ML. Review article : comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2000, 14 : 963-978.
29. GAUTHIER L. Le traitement du reflux gastro-œsophagien chez la femme enceinte. L'Omnipraticien, 2001, jan : 20-23.
30. NOUSBAUM et coll. Gastroenterol Clin Biol, 1992, 16, A113.

31. WILLIAM MP, SERCOMBE J, HAMILTON MI, et al. A placebo-controlled trial to assess the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24 h intragastric acidity and plasma gastrin concentration in young healthy male subject. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998 Nov, 12 : 1079-1089.
32. INOUE M, SHIRAKAWA T, MURAKAMI Y, et al. Effect of a new proton pump inhibitor E3810 on intragastric pH in the patient with peptic ulcer [abstract]. *Gastroenterology*, 1991 May, 100 suppl. : 89.
33. GUGLER R, JENSEN J. Omeprazole inhibits oxidative drug metabolism. Studies with diazepam and phenytoin in vivo and 7-ethoxycoumarin in vitro. *Gastroenterology*, 1985, 89 : 1235-1241.
34. HENRY D A, SOMERVILLE K W, KITCHINGMAN G et al. Omeprazole : effects on oxydative drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol*, 1984, 18 : 195-200.
35. SERLIN M J, SIBEAN R G, MOSSMAN S et al. Cimetidine : interaction with oral anticoagulants in man. *Lancet*, 1979, 11 : 317-319.
36. CERF M. Gastric anacidity. Effects on gastrointestinal microflora and physiopathological consequences. *Gastroenterol Clin Biol*, 1991, 15 : 94-101.
37. KARNES WE JR, WALSH JW. The gastrin hypothesis. Implications for antisecretory drug selection. *J Clin Gastroenerol*, 1990, 12 : S7-S12.
38. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. *Rev Prescr*, 2001, 21 : 687-692.
39. CADIOT G, LEHY TH. Conséquences des traitements prolongés par antisécrétoires gastriques acides sur la muqueuse fundique. *Ann Pathol*, 1996, 16 : 81-90.
40. LAMBERTS R, CREUTZFELD W, STRÜBER HG et al. Long-term omeprazole therapy in peptic ulcer disease : gastrin, endocrine cell growth, and gastritis. *Gastroenterology*, 1993, 104 : 1356-70.

41. KLINKENBERG-KNOL EC, FESTEN HPM, JANSEN JBMJ et al. Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis, efficacy and safety. *Ann Intern Med*, 1994, 121 : 161-7.
42. MIGNON M. Utilisation des IPP au long cours : Quels risques réels, quels problèmes rencontrés ? EPU Paris VII^{ème} Journée de Gastro-entérologie, 7 Janvier 2000.
43. SOLCIA E, VILLANI L, LUINETTI O et al. Proton pump inhibitors, enterochromaffin-like cell growth and *H.pylori* gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*, 1993, 7 : S25-S28.
44. GARNETT WR. Considerations for long-term use of proton-pump inhibitors. *Am J Health-Syst Pharm*, 1998, 55 : 2268-2279.
45. KUIPER EJ, LUNDELL L et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication during omeprazole therapy for GERD. *New England J Med*, 1996, 334 : 1018-1022.
46. GENTA RM. Acid suppression and gastric atrophy : sifting fact from fiction. *Gut*, 1998, 43 : S35-S38.
47. LAINE L, AHNEN D, MC CLAIN C et al. Review article : potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14 : 651-668.
48. LUNDELL L, MIETTINEN P, MYRVOLD HE et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. Nordic GERD study group. *Gastroenterology*, 1999, 117 : 319-326.
49. DENT J. Review article : is *helicobacter pylori* relevant in the management of reflux disease ? *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15 : 16-21.
50. MOAYYEDI P, WASON C, PEACOCK R et al. Changing patterns of *Helicobacter pylori* gastritis in long standing acid suppression. *Helicobacter*, 2000, 5 : 206-14.

51. VAN GRIEKEN NC, MEIJER GA, WEISS MM et al. Quantitative assessment of gastric corpus atrophy in subjects using omeprazole : a randomized follow-up study. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96 : 2882-2886.
52. SANDULEANU S, JONKERS D, DE BRUINE A et al. Double gastric infection with *Helicobacter pylori* and non *Helicobacter pylori* bacteria during acid-suppressive therapy : increase of pro-inflammation cytokines and development of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001, 15 : 1163-1175.
53. WEINSTEIN WM. Proton pump inhibitors and *H. pylori* infection : why the concern ? *Curr Gastroenterol Rep*, 1999, 1 : 507-510.
54. GISBERT JP., PAJARES JM., LOSA C. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease: friends or foes ? *Hepatogastroenterology*, 1999, 46 : 1023-1029.
55. PORRO GB, PACE F. Should we eradicate *Helicobacter pylori* in patient with recurrent gastro-oesophageal reflux disease ? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 12 : S7-S10.
56. STOLTE M, MEINING A. Changes in *Helicobacter pylori* gastritis caused by therapy with inhibitors of gastric acid secretion. *Gastroenterol*, 1999, 37 : 1029-1036.
57. STOLTE M, MEINING A, KOOP H et al. Eradication of *Helicobacter pylori* heals atrophic corpus gastritis caused by long-term treatment with omeprazole. *Virchows Arch*, 1999, 434 : 91-94.
58. LOGAN RPH, WALKER MM, MISIEWICZ JJ et al. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. *Gut*, 1999, 36 : 12-16.
59. SOLCIA E, VILLANIL, FIOCCA R et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* on gastritis in duodenal ulcer patients. *Scand J Gastroenterol*, 1994, 201 : 28-34.

60. KUIPERS EJ, KLINKENBERG-KNOL EC, FESTEN HP. Reflux oesophagitis, is the preventive eradication of *Helicobacter pylori* needed in patients on omeprazole ? Ned Tijdschr Geneeskd, 1988, 142 : 883-885.
61. SCHENK BE, KUIPERS EJ, NELIS GF et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. Gut, 2000, 46 : 615-621.
62. O'CONNOR HJ. *Helicobacter pylori* and gastrooesophageal reflux disease-clinical implications and management. Aliment Pharmacol Ther, 1999, 13 :117-122.
63. LAINE L, AHNEN D, MC CLAIN C et al. Review article : potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2000, 14 : 651-668.
64. UEMURA N, OKAMOTO S, YAMAMOTO S et al. Changes in *Helicobacter pylori*-induced gastritis in the antrum and corpus during long-term acide-suppressive treatment in Japan. Aliment Pharmacol Ther, 2000, 14 : 1345-1352.
65. ROSENKRANZ HS, KLOPMAN G. Omeprazole : an exploration of its reported genotoxicity. Mutagenesis, 1991, 6 : 381-384.
66. MARTELLI A, MATTIOLI F, MERETTO E et al. Evaluation of omeprazole genotoxicity in a battery of in vitro and in vivo assays. Toxicology, 1998, 130 : 29-34.
67. BANK S, GREENBERG R, INDARAM A, BRIGANTE L. The natural history of fundal polyps in patients on omeprazole for 5-10 years -To stop or not to stop ? Esophageal, Gastric and duodenal disorders, 1999, A117.
68. EL-ZIMAITY HM, JACKSON FW, GRAHAM DY. Fundic gland polyps developing during omeprazole therapy. Am J Gastroenterol, 1997, 92 : 1858-1860.
69. UEMURA N. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. New Engl J Med, 2001, 345 :778-784.

70. McDONAGH M, CARSON S. Drug Class Review on Proton Pump Inhibitors. Executive summary. OSHU Evidence-based Practice Center. 2003, 6 p.
71. LESUR G, LEVY PH et BERNADES P. Ulcères gastroduodénaux chroniques : physiopathologie, clinique. Editions techniques. Encycl Med Chir (Paris-France), Gastroenterologie, 9-0201-B-10, 1993, 12p.
72. MARSCHALL B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis (letter). Lancet, 1983, 1 : 1273-1274.
73. VALLE J, KEKKI M, SIPPONEN P et al. *Helicobacter* infection pathogenesis in patients with gastritis : 32-year follow-up. Scand J Gastroenterol, 1996, 31 : 546-550.
74. HOWDEN CW, HUNT RH. Guidelines for the management of *H. pylori* infection. *Ad Hoc* committee on practice parameters of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol, 1998, 93 : 2330-2338.
75. BOREN T, FALK P, ROTH KA et al. Attachment of *H. pylori* infection to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. Science, 1993, 262 : 1892-1899.
76. BERNADES P. Rôle du tabac, de l'alcool et des médicaments gastrotoxiques dans la maladie ulcéreuse. In Dive Ced La maladie ulcéreuse. Paris, Doin, 1990. 91-98.
77. CONFERENCE DE CONSENSUS. Maladie ulcéreuse et gastrites à l'heure d'*Helicobacter pylori*. Texte des experts et du groupe de travail bibliographique. Conclusions et recommandations du jury. Gastroenterol Clin Biol, 1996, 20 : S1-S166.
78. CONFERENCE DE CONSENSUS. *Helicobacter pylori* – Révision 1999. Conclusions et recommandations révisées du Groupe de travail. Gastroenterol Clin Biol, 1999, 23 : C95-C104.
79. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Recommandations de bonne pratique « Les anti-ulcéreux : indications chez l'adulte ». Juillet 1999 : 1-19. www.agmed.santé.gouv.fr.

80. BUXERAUD J. L'Annuel du médicament 2003. Les Actualités pharmaceutiques édition spéciale : soirées thématiques OCP, Hors série, 2003, 88p.
81. LIND T, VELDHULYZEN VAN ZANTEN SJO, UNGE P et al . Eradication of *H. pylori* using one-week triple therapies comprising omeprazole with two antimicrobials. The MACH I study. *Helicobacter*, 1997, 1 : 31-45.
82. LIND T , MEGRAUD F, UNGE P et al. Eradication of *H. pylori* with 1-week triple therapies. *Gastroenterology*, 1999, 116 : 248-253.
83. MALFERTHEINER P, BAYERDÖRFEFER E, DIETE U et al. The GU-Mach study : eradication of *H. pylori* ulcer healing and relapse in gastric ulcer patients. Omeprazole and clarithromycin in combination with either amoxicillin or metronidazole. *Gut*, 1997, 41 (suppl 1) : A97.
84. VAN DER HULST RWM, KELLER JJ, RAUWS EA et al. Treatment of *H. pylori* infection : a review of the world litterature. *Helicobacter*, 1996, 1 : 6-19.
85. HUANG JQ, CHIBA N, WILKINSAN JM et al. Which combination therapy can eradicate more than 90 % *H.pylori* infection? A meta-analysis of amoxicillin, metronidazole, tetracyclin and clarithromycin containing regimens. *Gastroenterology*, 1997, 112 : A19.
86. HENTSCHEL E, BRANDSTÄTTER G, DRAGOSICS B et al. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *H.pylori* and recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med*, 1993, 328 : 308-312.
87. SUNG JJY, CHUNG SCS, LING TKW et al. Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with *H. pylori*. *N Engl J Med*, 1995, 332 : 139-142.
88. DE BOER WA, DRIESSEN WMM, POTTERS HVP et al. Randomised study comparing 1 with 2 weeks of quadruple therapy for eradication of *H. pylori*. *Am J Gastroenterol*, 1994, 89 : 1994-1997.

89. HOSKING SW, LING TWK, CHUNG SCS et al. Duodenal ulcer healing by eradication of *H. pylori* without antacid treatment : randomised controlled trial. *Lancet*, 1994, 343 : 508-510.
90. BURGET DW, CHIVERTON SG, HUNT RH. Is there an optimal degree of acid suppression of duodenal ulcer ? A model of the relationship between ulcer healing and acid suppression. *Gastroenterology*, 1990, 99 : 345-351.
91. FESTEN HPM. Prevention of duodenal ulcer relapse by long-term treatment with omeprazole. *Scand J Gastroenterol*, 1994, 29 : 39-41.
92. RUSZNIEWSKI P, LEVY P, MIGNON M. Analyse économique du traitement d'entretien de la maladie ulcéreuse duodénale par la ranitidine 150 mg. *Gastroenterol Clin Biol*, 1992, 16 : 842-847.
93. PENSTON JG, WORMSLEY KG. Long -term maintenance treatment of gastric ulcer with ranitidine. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996, 4 :339-355.
94. DE BONA M, BELLUMAT A, DOGLIONI C et al. Ulcer relapse in gastric ulcer maintenance therapy with omeprazole : 12 month follow-up study. *Gastroenterology*, 1994, 106 : A68.
95. BRUNNER G, ARNOLD R, HENNING U et al. An open trial of long-term therapy with lansoprazole in patients with peptic ulceration resistant to extended high-dose ranitidine treatment. *Aliment Pharmacol Ther*, 1993, 7 : 51-55.
96. FREXINOS J et al. *Hépto-gastro-entérologie clinique*, 4^{ème} édition. Simep, Paris, 1991. 483 p.
97. EBERHART CE, DUBOIS RN. Eicosanoids and the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 1995, 109 : 285-301.
98. ESTES LL, FUHS DW, HEATON AH et al. Gastric ulcer perforation associated with the use of injectable ketorolac. *Ann Pharmacother*, 1993, 27 : 42-43.

99. WALLACE JL, MAC KNIGHT GW. Characterization of a simple animal model for nonsteroidal anti-inflammatory drug induced antral ulcer. *Am J Physiol Pharmacol*, 1993, 71 : 447-451.
100. GRAHAM DY, SMITH JL, DOBBS SM. Gastric adaptation occurs with aspirin administration in man. *Dig Dis Sci*, 1983, 28 :3-6.
101. BROZOWSKI T, KONTUREK PC, KONTUREK SL et al. Gastric adaptation to injury by repeated doses of aspirin strengthens mucosal defense against subsequent exposure to various strong irritants in rats. *Gut*, 1995, 37 :749-757.
102. BERNARD JA, BEAUCHAMP RD, RUSSELL WE et al. Epidermal growth factor-related peptides and their relevance to gastrointestinal pathophysiology. *Gastroenterology*, 1995, 108 : 564-580.
103. KONTUREK JW, DEMBINSKI A, KONTUREK SJ et al. Infection by *Helicobacter pylori* in gastric adaptation to continued administration of aspirin in humans. *Gastroenterology*, 1998, 114 : 245-255.
104. RAINSFORD KD, WILLIS C. Relationship of gastric mucosal damage induced in pigs by anti-inflammatory drugs to their effects on prostaglandin production. *Dig Dis Sci*, 1982, 27 : 624-635.
105. XIE W, ROBERTSON DL, SIMMONS DL. Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthase : a new target for nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drug Dev Res*, 1992, 25 : 249-245.
106. REDFERN JS , LEE E, FELDMAN M. Effect of immunization with prostaglandin metabolite on gastrointestinal ulceration. *Am J physiol*, 1988, 255 : 723-730.
107. VANE JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature*, 1971, 231 : 232-235.

108. SMITH WL, MARNETT LJ. Prostaglandin endoperoxide synthase : structure and catalysis. *Biophys Acta*, 1991, 1083 :1-17.
109. SMITH WL, MARNETT LJ, DEWITT DL. Prostaglandin and thromboxane biosynthesis. *Pharmacol Ther*, 1991, 49 :153-159.
110. XIE W, ROBERTSON DL, SIMMONS DL. Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthetase : a new target for nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drug Dev Res*, 1992, 25 : 249-265.
111. LEE SH, SOYOOLA E, CHANMUGAM P et al. Selective expression of mitogen-inducible cyclo-oxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *J Biol Chem*, 1992, 267 : 25934-25938.
112. COYNE DW, NICKOLS M, BERTRAND W et al. Regulation of mesangial cyclo-oxygenase synthesis by cytokines and glucocorticoids. *Am J Physiol*, 1992, 263 : F97-102.
113. DUBOIS RN, AURAD J, MORROW J et al. Regulation of eicosanoid production and mitogenesis in rat intestinal epithelial cells by transforming growth factor- α and phorbol ester. *J Clin Invest*, 1994, 93 : 493-498.
114. HAWKEY CJ, KARRASCH JA, SZCZEPANSKI L et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med*, 1998, 338 : 729-734.
115. GRAHAM DY, AGRAWAL NM, ROTH SH. Prevention of NSAID-induced gastric ulcer with misoprostol : multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 1988, 2 : 1277-1280.
116. GRAHAM DY, WHITE RH, MORELAND LW et al. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritis patients taking NSAIDS. *Ann Intern Med*, 1993, 119 : 257-262.

117. RASKIN JB, WHITE RH, JACKSON JE et al. Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers : a comparison of three regimens. *Ann Intern Med*, 1995, 123 : 344-350.
118. TAHA AS, HUDSON N, HAWKEY CJ et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*, 1996, 334 : 1435-1439.
119. HAWKEY CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet*, 1999, 353 : 307-314.
120. WOLFE MM, LICHTENSTEIN DR, SINGH G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*, 1999, 17 : 1888-1898.
121. MIGNON M., HOCHLAF S., FORESTIER S. et al. Effet dose-réponse du lanzoprazole chez des malades atteints d'un syndrome de Zollinger-Ellison. *Gastroenterol. Clin. Biol*, 1994, 18 : 13-16.
122. VINAYEK R., AMANTEA MA., MATON PN. et al. Pharmacokinetics of oral and intravenous omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome *Gastroenterology*, 1991,101 : 138-147.
123. MEDIC'Assurance Maladie : Les médicaments remboursés par le Régime Général d'Assurance Maladie au cours des années 1999 et 2000. CNAMTS, Avril 2001.
124. MEDIC'Assurance Maladie : Les médicaments remboursés par le Régime Général d'Assurance Maladie au cours des années 2001 et 2002. CNAMTS, Juillet 2003.
125. Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie de la région Ile-de-France. Prescription des anti-ulcéreux en Ile-de-France. Septembre 2002.
126. Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie de la région Rhône-Alpes (URCAM Rhône-Alpes). La prescription des inhibiteurs de la pompe à protons dans la région Rhône-Alpes – Données du régime général 2000. Rapport 2001.

127. Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie de la région Bretagne (URCAM Bretagne). Modification des pratiques de prescriptions d'antiulcéreux par un groupe de médecins généralistes bretons à l'issue d'une campagne d'échanges confraternels réalisée en mars 2001. Etude n°227/01, décembre 2002.
128. Direction de la Recherche des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques (DRESS). Les ventes d'anti-acides et d'anti-ulcéreux depuis vingt ans : des substitutions en faveur des médicaments les plus récents. Etudes et résultats, n°172, mai 2002.
129. KNOWLES WS, SABACKY MJ. Catalytic asymmetric hydrogenation employing a soluble, optically active, rhodium catalyst. *J Chem Soc Chem Commun*, 1968 : 1445-1446.
130. NOYORI R. *in* «Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis» John Wiley and Sons, Inc, New York, 1994.
131. Communiqué de presse AstraZeneca du 10/12/2001. www.astrazeneca.com.
132. Public Citizen. Esomeprazole (NEXIUM®) – the fifth proton pump inhibitor to suppress stomach acid. *Worst pills Best pills*, 2001, 7 (11) : 81-83.
133. CASTELL D, KAHRILAS P, RICHTER J et al. Esomeprazole provides more effective healing than lansoprazole in GERD patients with erosive esophagitis. Accepté pour présentation lors de la conférence UEGW, à Amsterdam, du 6 au 10 octobre 2001.
134. KAHRILAS PJ, FALK GW, JOHNSON D, et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux esophagitis patients : a randomised controlled trial. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2000, 14 : 1249-1258.
135. RÖHSS K, WILDER-SMITH C, CLAAR-NILSSON C et al. Esomeprazole 40mg provides more effective acid control than standard doses of all other proton pump inhibitors. *Gut*, 2001, 49 : A2649.

136. LRP. Esoméprazole, un isomère de l'oméprazole, sans progrès thérapeutique. *Revue Prescrire*, 2002, 22 (227) : 248-250.
137. RICHTER J, KAHRILLAS P, JOHANSSON J et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis : a randomised controlled trial. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96 : 656-665.
138. Therapeutics Letter. Do single stereoisomer drugs provide value? June-September 2002. www.ti.ubc.ca.
139. LRP. Lévocétirizine : me-too : juste l'énantiomère actif de la cétirizine. *Revue Prescrire*, 2003, 23 (240) : 411-412.
140. GEBU. Levocetirizine. *Geneesmiddelen bulletin*, 2002, 36 (6) : 70-71.
141. FORGIONE A. Levosulpiride. *Drugs of the future*, 1987, 12 (10) : 944-949.
142. GEBU. Levofloxacin. *Geneesmiddelen Bulletin*, 1998, 32 (9) : 107.
143. LRP. Lévoﬂoxacin, un isomère de l'ofﬂoxacin, rien de plus. *Revue Prescrire*, 2001, 21 (215) : 167-72.
144. ML. Escitalopram contre la dépression. *Medical Letter (FR)*, 2002, 24 (22) : 95-96.
145. Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie de la région Rhône-Alpes. Les inhibiteurs de la pompe à protons : analyse des pratiques de prescription de longue durée. Février 2004.
146. SOZZI M, VALENTINI M, FIGURA N et al. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* infection : the role of CagA status. *Am J Gastroenterol*, 1998, 93 : 375-379.
147. SCHENK BE, KUIPERS EJ, NELIS GF et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut*, 2000, 46 : 615-621.

148. VAN GRIEKEN NC, MEIJER GA, WEISS MM et al. Quantitative assessment of gastric corpus atrophy in subjects using omeprazole : a randomized follow-up study. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96 : 2882-2886.
149. STOLTE M, MEINING A. Changes in *Helicobacter pylori* gastritis caused by therapy with inhibitors of gastric acid secretion. *Gastroenterol*, 1999, 37 : 1029-1036.
150. STOLTE M, MEINING A, KOOP H et al. Eradication of *Helicobacter pylori* heals atrophic corpus gastritis caused by long-term treatment with omeprazole. *Virchows Arch*, 1999, 434 : 91-94.
151. LAINE L, AHNEN D, MC CLAIN C et al. Review article : potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14 : 651-668.
152. MOAYYEDI P, WASON C, PEACOCK R et al. Changing patterns of *Helicobacter pylori* gastritis in long standing acid suppression. *Helicobacter*, 2000, 5 : 206-214.
153. GISBERT JP, PAJARES JM, LOSA C. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease : friends or foes ? *Hepatogastroenterology*, 1999, 46 : 1023-1029.
154. O'CONNOR HJ. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease-clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999, 13 : 117-127.
155. MC CARTHY CJ, CROFFORD LJ, GREENSON J et al. Cyclooxygenase-2 expression in gastric antral mucosa before and after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *AM J Gastroenterol*, 1999, 94 : 1218-1223.
156. UEMURA N. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *New Engl J Med*, 2001, 345 : 784-789.

157. WONG BC, LAM SK, WONG WM et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China : a randomized controlled trial. JAMA, 2004, 291 (2) : 187-194.
158. PARSONNET J, FORMAN D. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer for want of more outcomes. JAMA, 2004, 291 (2) : 244-245.
159. GENTA RM. Acid suppression and gastric atrophy : sifting fact from fiction. Gut, 1998, 43 : S35-S38.
160. DENT J. Review article : is *Helicobacter pylori* relevant in the management of reflux disease ? Aliment Pharmacol Ther, 2001, 15 : 16-21.
161. SHARMA P ; *Helicobacter pylori* : a debated factor in gastroesophageal reflux disease. Dig Dis 2001, 19 : 127-133.
162. CALAM J. *Helicobacter pylori* modulation of gastric acid. Yale, J Biol Med, 1999, 72 : 195-202.
163. KUIPERS EJ, KLINKENBERG-KNOL EC, MEUWISSEN SG. *Helicobacter pylori*, proton pump inhibitors and gastro-oesophageal reflux disease. Yale, J Biol Med, 1999, 72 : 211-218.
164. KARNES WE JR, WALSH JW. The gastrin hypothesis. Implications for antisecretory drug selection. J Clin Gastroenterol, 1990, 12 : S7-S12.
165. LAMBERTS R, CREUTZFELD W, STRÜBER HG et al ; Long-term omeprazole therapy in peptic ulcer disease : gastrin, endocrine cell growth, and gastritis. Gastroenterology, 1993, 104 : 1356-1370.
166. WEINSTEIN WM. Proton pump inhibitors and *H.pylori* infection : why the concern ? Curr Gastroenterol Rep, 1999, 1 : 507-510.

167. SOLCIA E, VILLANI L, FIOCCA R et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* on gastritis in duodenal ulcer patients. Scand J Gastroenterol, 1994, 201 : 28-34.

ABREVIATIONS

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AINS : anti-inflammatoires non-stéroïdiens

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMPc : adénosine mono-phosphate cyclique

ANAES : agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

AntiH2 : anti-histaminiques H2

ASC : aire sous la courbe

ASMR : amélioration du service médical rendu

ATP : adénosine tri-phosphate

CCK : cholécystokinine

COX : cyclo-oxygénase

CYP : cytochrome

DCI : dénomination commune internationale

ECL : cellule entérochromaffine ou enterochromaffin cell-like

EGF : facteur de croissance épidermique

FDA : agence américaine du médicament (food and drug administration)

GIP : peptide inhibiteur gastrique

HP : *Helicobacter pylori*

IL-8 : interleukine 8

IMS : institut médical de statistiques

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

J.O. : Journal Officiel

MUGD : maladie ulcéreuse gastro-duodénale

NEM : néoplasie endocrine multiple

OMS : organisation mondiale pour la santé

PG : prostaglandine

RMO : référence médicale opposable

RGO : reflux gastro-œsophagien

SIO : sphincter inférieur de l'œsophage

SZE : syndrome de Zollinger-Ellison

TFR : tarif forfaitaire de responsabilité

TGF- α : facteur de croissance alpha ou transforming growth factor alpha

TNF- α : facteur de croissance cancéreuse alpha ou tumor necrosis factor alpha

UD : ulcère duodénal

UG : ulcère gastrique

UGD : Ulcère GastroDuodénal

URCAM : union régionale des caisses d'assurance maladie

TABLE DES MATIERES

SOMMAIRE	p.9
INTRODUCTION	p.12
PARTIE 1: PHYSIOLOGIE GASTRO-DUODENALE	p.13
1.1. <u>RAPPELS ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES</u>	p.14
1.1.1. ANATOMIE.....	p.14
1.1.2. HISTOLOGIE.....	p.16
1.1.3. STRUCTURES SECRETOIRES.....	p.18
1.1.3.1. Au niveau gastrique.....	p.18
1.1.3.2. Au niveau duodéal.....	p.24
1.1.4. L'INNERVATION DU TRACTUS GASTRO-DUODENAL.....	p.25
1.2. <u>LA SECRETION ACIDE</u>	p.25
1.2.1. MECANISME.....	p.25
1.2.2. LA CELLULE PARIETALE.....	p.28
1.2.3. LA POMPE A PROTONS.....	p.30
1.2.4. LES AUTRES SYSTEMES INTERVENANT.....	p.32
PARTIE 2 : LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS	p.34
2.1. <u>PRESENTATION</u>	p.35
2.1.1. DECOUVERTE.....	p.35
2.1.2. MECANISME D'ACTION.....	p.39

2.1.3. INTERET.....	p.40
2.1.3.1. Une action au stade terminal de la sécrétion acide, quel que soit le stimulus	p.40
2.1.3.2. Une localisation restreinte de la H ⁺ /K ⁺ ATPase, visant à une haute spécificité.....	p.41
2.2. PHARMACOCINETIQUE.....	p.41
2.2.1. ABSORPTION ET DISTRIBUTION.....	p.41
2.2.2. METABOLISME ET ELIMINATION.....	p.43
2.2.3. ETUDES CINETIQUES CHEZ DES POPULATIONS PARTICULIERES	p.44
2.3. EFFETS DES IPP.....	p.45
2.3.1. ACTIVITE ANTISECRETOIRE	p.45
2.3.1.1. Intensité de l'effet anti-sécrétoire.....	p.45
2.3.1.2. Durée de l'action anti-sécrétoire.....	p.46
2.3.2. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	p.47
2.3.3. EFFETS INDESIRABLES.....	p.48
2.3.4. AUTRES EFFETS SECONDAIRES.....	p.49
2.3.4.1 Effets des anti-sécrétoires sur la micro-écologie gastro-intestinale et les composés nitrés.....	p.49
2.3.4.2. Effets sur les hormones gastriques et conséquences histologiques.....	p.50
2.4. COMPARAISON DES DIFFERENTES MOLECULES ENTRE-ELLES.....	p.56
2.4.1. COMPARAISON DES DIFFERENTES MOLECULES DANS LE TRAITEMENT DU RGO.....	p.56
2.4.1.1. Efficacité.....	p.56
2.4.1.2. Symptômes.....	p.57
2.4.1.3. Prévention des rechutes.....	p.57
2.4.1.4. Effets indésirables.....	p.58
2.4.2. COMPARAISON DES DIFFERENTES MOLECULES DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE ULCEREUSE.....	p.59
2.4.2.1. Ulcère duodéal.....	p.59
2.4.2.2. Ulcère gastrique.....	p.59
2.4.2.3. Ulcère induit par les A.I.N.S.....	p.60

2.4.2.4. Prévention des ulcères induits par les AINS.....	p.60
2.4.2.5. Eradication d' <i>Helicobacter pylori</i>	p.61
2.4.3. EFFETS DE SOUS-GROUPES.....	p.61

PARTIE 3 : INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES IPP.....p.63

3.1. LA PATHOLOGIE ŒSOPHAGIENNE.....p.65

3.1.1. PHYSIOPATHOLOGIE.....	p.65
3.1.2. STRATEGIE THERAPEUTIQUE.....	p.69
3.1.2.1. Règles d'hygiène de vie.....	p.69
3.1.2.2. Prise en charge du RGO.....	p.70
3.1.2.3. Prise en charge de l'œsophagite.....	p.71
3.1.2.4. Traitement du nourrisson et de l'enfant.....	p.72
3.1.2.5. Observance thérapeutique.....	p.72

3.2. LA MALADIE ULCEREUSE GASTRO-DUODENALE.....p.73

3.2.1. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE ULCEREUSE GASTRODUODENALE.....	p.73
3.2.1.1. Pathogenèse.....	p.73
3.2.1.2. Déséquilibre agression/ défense/ réparation.....	p.74
3.2.2. FACTEURS DE RISQUES.....	p.78
3.2.2.1. <i>Helicobacter pylori</i> (HP).....	p.78
3.2.2.2. Autres facteurs étiologiques.....	p.80
3.2.3. CONSEILS AUX PATIENTS.....	p.80
3.2.3.1. Règles d'hygiène de vie.....	p.81
3.2.3.2. Observance thérapeutique.....	p.82
3.2.4. SCHEMAS THERAPEUTIQUES.....	p.82
3.2.4.1. Traitement d'éradication d' <i>Helicobacter pylori</i>	p.82
3.2.4.2. Effets de l'éradication d' <i>Helicobacter pylori</i> dans la maladie ulcéreuse...p.88	
3.2.4.3. Traitement de la maladie ulcéreuse par les anti-sécrétoires seuls.....	p.89
3.2.4.4. Traitement en cas d'échec des antisécrétoires.....	p.91

**3.3. LESIONS GASTRODUODENALES DUES AUX ANTI-INFLAMMATOIRES
NON STEROÏDIENS.....p.96**

3.3.1. EFFETS DES AINS.....p.96

3.3.1.1. Effets locaux des AINS.....p.96

3.3.1.2. Effets systémiques des AINS.....p.97

3.3.1.3. Influence d'*Helicobacter pylori*.....p.98

3.3.2. NOUVELLES APPROCHES POUR UN TRAITEMENT

ANTI-INFLAMMATOIRE PLUS SUR.....p.101

3.3.2.1. Traitement des ulcères gastro-duodénaux dus aux AINS.....p.101

3.3.2.2. Traitement préventif des ulcères gastro-duodénaux chez les patients
sous traitement par AINS.....p.102

3.4. LE SYNDROME DE ZOLLINGER ELLISON.....p.106

3.4.1. DEFINITION.....p.106

3.4.2. PHYSIOPATHOLOGIE.....p.106

3.4.3. TRAITEMENT.....p.107

PARTIE 4 : LA SUPREMACIE DES IPP.....p.110

4.1. LE MARCHE DES ANTI-ULCEREUX DE 1980 A 2000.....p.111

4.1.1. HISTORIQUE DES ANTI-ULCEREUX : DECOUVERTES SCIENTIFIQUES
ET INNOVATIONS MEDICAMENTEUSES.....p.112

4.1.2. EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE DES PATHOLOGIES
DIGESTIVES.....p.113

4.1.3. EXPLOSION DE LA PRESCRIPTION DES ANTI-ULCEREUX.....p.114

4.2. LA MONTEE EN FORCE DES IPP.....p.117

4.2.1. EVOLUTION DE QUELQUES CARACTERISTIQUES DU MARCHE DES
ANTI-ULCEREUX.....p.117

4.2.1.1. Nombre de produits.....p.117

4.2.1.2. Part de marché du produit réalisant le plus gros chiffre d'affaires.....	p.117
4.2.1.3. Age moyen des produits.....	p.118
4.2.2. ANALYSE DU MARCHÉ PAR CLASSE THERAPEUTIQUE.....	p.119
4.2.2.1. Evolution du chiffre d'affaires des classes thérapeutiques.....	p.119
4.2.2.2. Les effets de substitution sur la période 1990-2000.....	p.122
4.2.3. MOTIF DE PRESCRIPTION DES ANTI-ACIDES ET DES ANTI-SECRETORIQUES ET EFFETS DE SUBSTITUTION.....	p.124
4.2.3.1. Les diagnostics associés aux prescriptions.....	p.124
4.2.3.2. Les effets de substitution sur la période juin 1998-mai 2001 par diagnostic.....	p.127
4.2.4. ANNEES 2000 : QUELLES PERSPECTIVES ?.....	p.129
4.2.4.1. Le lancement d'un « nouveau » produit.....	p.130
4.2.4.2. Un prix Nobel de chimie qui tombe à pic.....	p.130
4.2.4.3. Des études comparatives pas si comparatives que ça.....	p.133
4.2.4.4. Le « chiral-switch », nouvelle technique des laboratoires pour échapper aux génériques.....	p.134
4.3. <u>BON USAGE DES ANTI-ULCEREUX</u>	p.137
4.3.1. LES TEXTES EXISTANTS.....	p.137
4.3.1.1. Les Conférences de consensus et les recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS.....	p.137
4.3.1.2. Les références médicales opposables.....	p.138
4.3.2. REACTION DES ORGANISMES SOCIAUX.....	p.140
4.3.2.1. L'exemple de l'URCAM de Bretagne et l'augmentation de prescription d'IPP à pleine dose.....	p.140
4.3.2.2. L'exemple de l'URCAM Rhône-Alpes : analyse des pratiques de prescription de longue durée.....	p.141
4.3.3. UNE PRISE DE CONSCIENCE COLLECTIVE.....	p.146
4.3.3.1. La maîtrise des dépenses de santé.....	p.146
4.3.3.2. La continuité des soins.....	p.149
4.3.3.3. La responsabilisation des assurés sociaux.....	p.150

CONCLUSION.....p.153

BIBLIOGRAPHIE.....p.155

ABREVIATIONS.....p.173

TABLE DES MATIERES.....p.175

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 344

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME :

Les inhibiteurs de la pompe à protons, sont considérés comme les plus puissants inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique. Limités au traitement de l'ulcère gastro-duodéal, et du syndrome de Zollinger-Ellison dans un premier temps, les IPP ont vu leurs indications s'étendre au traitement du reflux gastro-œsophagien, première indication de prescription aujourd'hui, ainsi qu'à la prévention des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

Au delà de l'avancée thérapeutique qu'ils représentent, les IPP suscitent des enjeux financiers importants : avec 450 millions d'euros pour la seule année 2002, l'oméprazole, chef de file des IPP, est le médicament le plus coûteux pour la Sécurité sociale, car le plus prescrit. D'où les enquêtes menées par les organismes payeurs sur le bien-fondé des prescriptions et les profits substantiels qu'ils représentent pour les laboratoires.

Sur un marché en pleine expansion depuis 25 ans, les IPP ont réussi à supplanter les autres anti-ulcéreux, que ce soit les anti-acides ou les anti-histaminiques H2. Des mesures ont été envisagées afin de juguler l'inflation galopante des prescriptions, telles que les conférences de consensus, les règles de bonnes pratiques et les références médicales opposables, mais elles se sont révélées insuffisantes et le bon usage des anti-ulcéreux passe par une prise de conscience collective.

Proton pump inhibitors : therapeutic and financial interests

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

MOTS-CLES : antisécrétoires, inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), anti-ulcéreux, oméprazole.

Faculté de Pharmacie et de Médecine
Laboratoire de chimie thérapeutique
2, rue du Docteur Marcland
87025 LIMOGES
