

I. RAPPELS

1. Ulcère gastroduodénal

- Physiopathologie

La physiopathologie se traduit par la destruction localisée de la muqueuse gastrique ou duodénale peu évoluée ou être par poussées. Cet ulcère peut se révéler par :

- Des crampes douloureuses épigastriques
- Une complication: • Hémorragie,

- perforation,

- sténose

Elle sera aggravée par la sécrétion chlorhydrique gastrique et son apparition sera favorisée par la présence d'*Helicobacter pylori* (son éradication diminue le risque de récurrence dans l'année, de 60 à 5%)

Remarque : L'ulcère gastrique peut être lié à un cancer gastrique.

- Epidémiologie

En ce qui concerne l'épidémiologie, l'incidence de cette maladie est en diminution constante (Incidence annuelle de l'UD (ulcère duodénal) = 0,2% l'UG (ulcère gastrique) = 0,05%).

L'ulcère de l'estomac est une maladie multifactorielle liée à des facteurs :

- génétiques groupes O et A
- environnementaux : tabac, stress ...

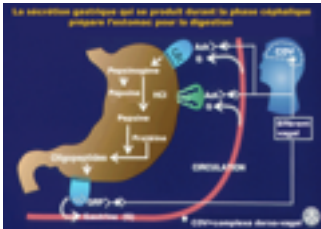
- Diagnostic

Le diagnostic repose sur la fibroscopie oesogastroduodénale + biopsies où l'on recherchera la bactérie *Helicobacter pylori* (voir plus haut) et le cancer (s'il y a des lésions gastriques). On peut également rechercher : AINS (anti-inflammatoire non stéroïdiens), Crohn duodénal, Zollinger Ellison

- Traitement

Le traitement est débuté après confirmation du diagnostic par fibroscopie.

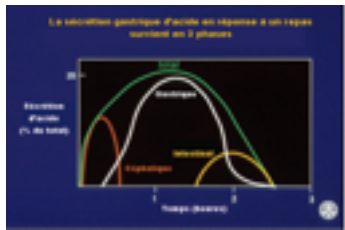
2. Physiologie de la sécrétion gastrique



Le pepsinogène est transformé en pepsine, la pepsine va dégrader les protéines en oligopeptides et le contenu acide de l'estomac permet de stériliser le bol alimentaire.

La sécrétion gastrique qui se produit durant la phase céphalique prépare l'estomac pour la digestion.

La sécrétion gastrique d'acide en réponse à un repas survient en 3 phases: la sécrétion des lipases céphaliques, des lipases gastriques, puis intestinales de la sécrétion gastrique.



3. Histologie de l'estomac

L'estomac est un muscle important, très épais, très dur et recouvert d'une couche épaisse de mucus parce que le pH est extrêmement agressif.

On observe une structure en 4 couches:

- muqueuse: présence de l'ensemble des cellules gastriques qui vont sécréter
- sous muqueuse
- musculieuse très épaisse
- enveloppe

Les cellules gastriques et leurs sécrétions

Cellule	Localisation	Sécrétion	Rôle
à mucus	Toute la paroi	Mucus	Protection de la muqueuse
Principales	Fundus	Pepsinogène	Dégradation des protéines
Pariétale	Fundus	HCL	Activation du pepsinogène en pepsine + stérilise le bol alimentaire
Cellules G	Antre	Gastrine	Stimule les glandes pariétales
Cellules ECL (Entero-chromaffin like cells)	Dans le chorion sur toute la paroi	Histamine	Stimule la sécrétion d'HCl Par les cellules pariétale

II. Les médicaments de l'Ulcère GD et du RGO

Les Antisécrétoires

- Inhibiteurs de la pompe à protons

Chef de file : Oméprazole

Inhibent la sécrétion gastrique acide de manière puissante et prolongée

- Inhibiteurs des récepteurs H2 à l'histamine

Chef de file : Cimétidine

Inhibent la sécrétion gastrique

Antisécrétoires et cytoprotecteurs

Analogue de la prostaglandine E1 = Misoprostol

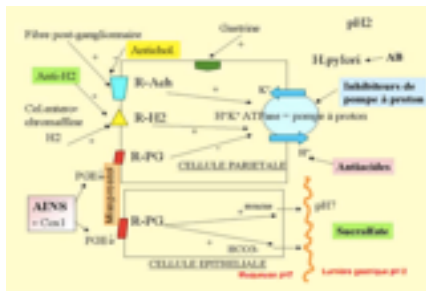
Antiacides à effet topique prolongé

Sucralfate (polysaccharide sulfate + aluminium)

Antiacides

à base d'aluminium et de magnésium neutralisent l'HCl gastrique

Sécrétion d'acide et protection de la muqueuse



La pompe à proton réabsorbe les K^+ et excrète des ions H^+ pour donner de l' HCl dans l'estomac. Cette pompe à protons est stimulé par l'Ach c'est la raison pour laquelle il a 20ans on coupait les nerfs vagues car il y avait des ulcères à répétitions mais ça ne se fait plus, heureusement. Les récepteurs à l'Histamine qui vont aussi stimuler la pompe à protons. Les prostaglandines inhibent la

pompe à protons et ont un grand rôle au niveau de la trophicité de la muqueuse gastrique. La prostanglandine ont sous leur dépendance la sécrétion du mucus donc plus les prostaglandines sont actives plus le mucus est sécrété.

1. Les inhibiteur de la pompe a protons



Les inhibiteurs de la pompe à proton (liste II), leur DCI est l'omeprazole (Mopral). Ce sont des bloqueurs en fin de chaîne des ions H^+ quelque soit le stimuli et cela entraîne la suppression prolongée de la sécrétion d'acide. Ils agissent sur la cellule parietale.

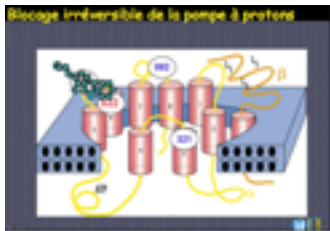
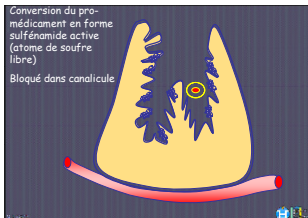
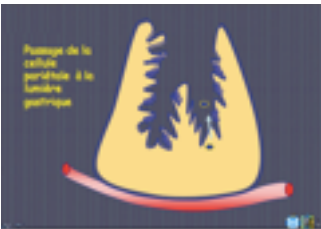
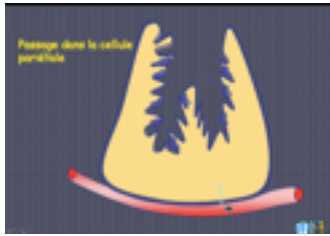
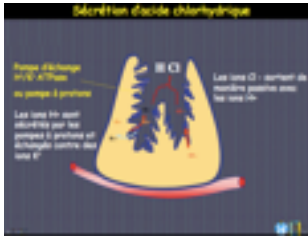
• Mécanisme d'action:

Lorsque la cellule est au repos, les pompes H^+/K^+ ATPases sont en réserve dans tubulovésicules intra cytoplasmiques.

Quand la cellule sera activée, les vésicules migrent vers la membrane et forment des canalicules sécrétoires.

La Sécrétion d'acide chlorhydrique se fait via les pompes d'échange H^+/K^+ ATPase. En effet les ions H^+ sont sécrété et échangé contre les ions K^+ . Les ions Cl^- sortent de manière passive avec les ions H^+ .

Cette pompe à protons génère le plus important gradient acide de l'organisme des vertébrés (dans la cellule et la muqueuse $\text{pH} = 7,3$ alors que dans le canalicule $\text{pH} = 0,8$)



Ce sont des inhibiteurs irréversibles spécifiques de la pompe H⁺ / K⁺ ATPase de la cellule pariétale gastrique, qui sont actifs sur la phase terminale de la sécrétion. Ils diminuent et maintiennent la diminution de sécrétion d'acide de 80% pendant 24 h.

• Produits

Esoméprazole	Inexium*	forme orale
Lansoprazole	Lanzor*, Ogast*, Ogasturo*	forme orale
Oméprazole	Mopral*, Zoltum* ...	formes orale et inj
Pantoprazole	Eupantol*, Inipomp*	formes orale et inj
Rabéprazole	Pariet*	forme orale

• Indications

- Ulcères duodénaux et gastriques (trt d'attaque et d'entretien)
- Oesophagite par reflux
- RGO
- Syndrome de Zollinger Ellison
- Traitement curatif et préventif des lésions GD induites par les AINS

• Principaux effets indésirables

- Gastrointestinaux: nausées, douleurs abdominales, troubles du transit, élévation des transaminases
- Neurologiques: céphalées, vertiges, troubles du sommeil, confusion mentale, hallucinations, agitation
- Cutanés: photosensibilisation, éruptions par foissévères, alopecie
- Réactions d'hypersensibilité
- Endocriniens: gynécomastie
- Musculo-squelettiques: arthralgies, myalgies

• Grossesse et Allaitement

IPP en 2ème intention si nécessaire mais à éviter lors de l'allaitement.

• Attention

CONTRE-INDICATION de l'association oméprazole – atazanavir car cela diminuera l'efficacité de l'antiviral

Attention à l'association omé/ésoméprazole et clopidogrel car ce dernier pourrait perdre de son efficacité

- Posologie

La posologie et la durée de traitement sont définies en fonction de l'indication. La posologie sera plus élevée dans le Zollinger Ellison, l'éradication d'*Helicobacter pylori* et l'oesophagite sévère.

Et plus faible dans le RGO ainsi que le traitement d'entretien de l'ulcère duodénal
Le médicament sera administré en 1 ou 2 prises...

- Les différents IPP:

OMEPRAZOLE 10 ET 20 mg		
ACIPRAL®	Astra	1989
ZOLTUM®	Astra	1991
LANZOPRAZOLE 15 ET 30 mg		
LANZOL®	Astra	1992
ONAST®	Takeda	1992
PANTOPRAZOLE 20 ET 40 mg		
INZOPRA®	Synthelabo	1995
EUPANTOL®	Pfizer	1995
RABEPRAZOLE 10 ET 20 mg		
PARSET®	Janssen-Cilag	2000
ESOMEPRAZOLE 20 mg et 40 mg		
INZOXOL®	Astra	2002

- Comparaison de l'efficacité des inhibiteurs des pompes à protons

Dans la prise en charge du RGO (avis de la COMMISSION de TRANSPARENCE disponibles sur le site de l'AFSSAPS)

Efficacité étudiée face au placebo pour atteindre 24h sans pyrosis ont montré que ces médicaments sont tous très efficaces ≈ 10 fois plus vite que le placebo.

- SMR important (service médical rendu important)
- ASMR (niveau V)
- Aucune amélioration du service médical rendu

Le moins cher sera le générique !

- Exemple : Traitement symptomatique du R.G.O.

En première intention (souvent en automédication) on prendra des mesures hygiéno-diététiques ou des Antiacides et/ou Surnageant.

Si échec ou inadaptation on prendra plutôt :

- Anti-H2 (cimétidine 200 mg , ranitidine 75 mg)
- I.P.P. : (Omeprazole 10 mg et 20 mg Lanzoprazole 15 mg Pantoprazole 20 mg)

2. Les anti-H2

Ils ont révolutionné en leur temps la prise en charge des Ulcères gastro duodénaux.

Leur chef de file est la cimétidine (Tagamet®).

Ils agissent sur les cellules à ECL.

- Mécanisme d'action:

Blocage des récepteurs H2 situés sur les cellules pariétales des glandes fundiques donc inhibition de la principale voie d'activation de la sécrétion d'acide .

CIMÉTIDINE	TAGAMET® 1977 STOMEDDINE® (Automédication)
RANÉTIDINE	AZANTAC® RANIPLEX®
FAMOTIDINE	PEPZINE® PEPSIDAC® (Automédication)
NIZATIDINE	NIZAXID®

Ce sont des agonistes des récepteurs à l'histamine type 2 et donc inhibent la sécrétion gastrique induite par l'histamine (pentagastrine, caféine, aliments)

- Produits

Cimétidine =	Tagamet*	formes orale, inj
Famotidine =	Peptine*	forme orale
Nizatidine =	Nizaxid*	forme orale
Ranitidine =	Azantac* Raniplex*	formes orale, inj

- Indications :

- Ulcères duodénaux et gastriques (traitement d'attaque et d'entretien)
- Syndrome de Zollinger-Ellison
- Oesophagite par reflux
- Prévention des ulcérations induites par les AINS

- Posologie :

Dose d'attaque et dose d'entretien (à prendre le soir pour inhiber le pic de sécrétion acide gastrique du petit matin)

- Principaux effets indésirables :

- Gastrointestinaux, élévation des transaminases
- Cardiaques : bradycardie, trouble de conduction AV
- Neurologiques : céphalées, tremblements, myoclonies
 - Confusion mentale (dose-dépendante)

- Grossesse et Allaitement

Bon recul concernant la ranitidine chez la femme enceinte mais l'allaitement est à éviter car la concentration lait/plasma sera importante et sera maximale 8h après la prise.

- Attention

Ces médicaments nécessitent une élimination rénale avec une adaptation posologique (clairance)

(Présence d'aspartam dans les cp effervescentes → C.I. phénylcétonurie)

Particularités de la cimétidine

- inhibiteur enzymatique hépatique du CYP 3A4
- possibles gynécomasties, galactorrhées et impuissances

3. Analogue de la prostaglandine: protection de la muqueuse

Ils agissent sur les cellules à mucus sous forme d'analogue synthétique de la PGE1, qui inhibe la sécrétion acide et stimule la sécrétion de mucus protecteur ainsi que la vascularisation.

- Produits

Le cytotec est tellement efficace qu'il a été décliné en association avec un anti-inflammatoire, le diclofenac, pour donner une spécialité, l'Artotec qui a donc une action anti-inflammatoire et une action de protection de la muqueuse gastrique.

Le Misoprostol: traitement de l'ulcère gastrique duodénal évolutif, c'est le traitement des lésions gastro duodénal induite par les AINS et c'est le traitement préventif des lésions gastro duodénal chez les sujets âgés

- Indications toujours dans le traitement :

- de l'ulcère gastrique ou duodénal évolutif
- des lésions GD induites par les AINS
- préventif des lésions GD chez les sujets âgés

- Posologie

1 cp à 400 µg x 4 par jour

l'intérêt de faire 4 prises par jour est du à l'absorption et l'élimination rapides de ces médicaments.

- Contre-indications

Grossesse ou femme en période d'activité génitale car risque de foetopathies, de contractions utérines et d'interruption de grossesse.

- Effets indésirables

Diarrhée +++ dose-dépendante

Troubles gastro-intestinaux

Céphalées, vertiges

4. Les cyto-protecteurs : le sucralfate (ulcar® , keal®)

C'est un sel d'aluminium de sucrose octo-sulfate.

- Mécanisme :

si pH < 5, formation d'un gel visco-adhésif

- Liaison sélective au tissu ulcéré nécrotique

→ barrière contre HCl, pepsine, bile

- Stimule la synthèse des Prostaglandines endogènes gastriques

- efficacité

alternative aux anti-H2 dans la prévention des ulcères

% de cicatrisation des ulcères = % obtenu avec Cimétidine

- indication et posologie : Traitement curatif ou préventif
- Effets indésirables: 5% des cas : constipation, diarrhée, nausées
- interaction: Diminution de l'absorption digestive des autres médicaments

5. Les anti-acides

- Mode d'action

- Pouvoir tampon

- Neutralisation des ions H⁺

- Protection de la muqueuse gastrique

. par pouvoir couvrant

. parfois par modification du mucus gastrique

- Mécanisme d'action et conséquences :

- ↓ ions H⁺ du milieu gastrique par neutralisation donc on a une élévation du pH gastrique et effet tampon qui sont une prévention de la chute du pH

- Inhibition de l'activité protéolytique qui provoque une ↑ de la libération de gastrine et une ↑ tonus du sphincter inférieur de l'oesophage

- Les limites :

- Action brève car évacuation gastrique rapide et association d'argiles qui ↑ la sécrétion de mucus et de pectines qui ↑ l'adhésivité de l'AA

- Prises multiquotidiennes nécessaires avec un problème d'acceptabilité du goût du produit...

• Efficacité: Bonne si on fait des administrations toutes les 2 h (formes suspensions +)

- Administration: Et environ 1h30 après les repas
- Indication : dans tous les troubles liés à l'acidité pathogène.

Les antiacides et les pansements digestifs sont à prendre au moment des troubles ou en prévention lors de facteurs déclenchants

Ils sont composés d'acide alginique auquel on associe:

+ aluminium (constipation) + magnésium + silice

Topaal* cp et suspension buvable

Topalkan* cp à croquer

+ Bicarbonate de sodium

Gaviscon* suspension buvable (sachet)

Désomat* susp buv

+ Bicarbonate de sodium + aluminium

Gaviscon* cp

+ Bicarbonate de sodium + calcium carbonate

Gaviscon* menthe, citron, cp à croquer

Gavisconell* menthe cp à croquer

	Seis d'Al Hydroxyde	Ca Carbonate	Mg Hydroxyde
Pouvoir	+	+++	+++
	Variable avec préparation		
action	retardée prolongée	rapide prolongée	rapide brève
	(liquide préférable)		
Déplétion phosphorée		Effet rebond	
	Constipation	Constipation	Lexatif
	Phosphate (Phosphalugel®)		Carbonate Trisilicate
Associations :	Maalox®, Mutsa®, Topaal®, Gaviscon®, Gastropulgit® ...		

Le pouvoir antiacide est d'autant plus efficace qu'il s'agit de carbonate de calcium ou d'hydroxyde de magnésium

• Effets indésirables :

- Sur transit intestinal :

Aluminium provoque une constipation alors que le Magnésium une diarrhée.

- Surcharge sodée (base faible + HCl → sel + eau)

- Déplétion phosphorée

hydroxyde d'Al + P → phosphate d'Al qui entraîne asthénie, anorexie, douleurs osseuses.

- AA anionique (ex : carbonate calcique) provoque une alcalose et une hypercalcémie.

Ce qui ↓ la filtration glomérulaire donc il y a un danger : Insuffisance rénale.

• Interaction médicamenteuse :

Ils tapissent l'intestin et va donc empêcher les autres médicaments d'être absorbés.

Modification de la biodisponibilité des traitements associés par :

- adsorption

- ↑ pH

- altération de l'excrétion rénale

Elles sont Innombrables et peuvent être grave

- Digitaliques (digoxine)

- AVK: INR doit être maintenu entre 2 et 3. En dessous de 2, il y a risque d'embol, au delà de 3, il y a un risque hémorragique donc il faut faire très attention avec des interactions avec les pansements gastriques.

- Antibiotiques (cyclines, fluoroquinolones) peuvent soit précipiter soit ne plus être absorbés

- Anti-Inflammatoire Non Steroïdiens (AINS) et antalgiques (indométacine, diflunisal, salicylés)

- Anti-ulcéreux (antiH2, lansoprazole)

• CAT : Respecter un délai moyen de 2h entre l'administration d'un AA et un traitement associé, il vaut mieux prendre le traitement d'abord et l'AA après

6. Autres médicaments :

• Prokinétiques et RGO :

Les modificateurs de la motricité oesogastrique, dompéridone (motilium) et métoclopramide (primperan) sont parfois utilisés mais ne sont pas recommandés par les références car ils sont inefficaces sur les relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'œsophage responsable du RGO.

Les molécules capables d'agir sur ces relaxations transitoires possèdent trop d'effets indésirables donc un bénéfice / risque négatif.

Motilium: agit sur la lactation des femmes, le traitement induit une sécrétion de prolactine

Primperan: anti vomitif chez le sujet âgé

L'un comme l'autre sont 2 neuroleptiques et ont donc des effets indésirables, on ne les utilise qu'à indication très précise

Ex : on ne les emploie pas sauf à indication extrêmement précise dans le RGO

- Atropine inhibiteur des récepteurs muscariniques donc ça entraîne l'inhibition de l'Acétylcholine.

- Loxiglumine
- Morphine
- Ondansétron, granisétron
- Baclofène

III. Traitements des troubles fonctionnels intestinaux

1. Topiques sur les « pansements gastro-intestinaux »

- Silicates et silicones

- Argiles (silicates d'origine naturelle type attapulgite, kaolinite, smectite montmorillonite ...ou de synthèse): Actupulgite, Bedelix, Gastropulgite, Smecta, Mucipulgite ...

- Diméticone ou polysilane (surfactant inclus dans certaines préparations) ça peut faire une couche à la surface du voile gastrique par exemple une couche qui flotte et qui va empêcher que ça brûle quand ça remonte :

Gel de polysilane, Pepsane, Polysilane

- Polyvinylpyrrolidone :

Poly-karaya, Bolinan

- Charbon

Carbolevure et Carbosylane

2. Topiques sur les « pansements intestinaux »

Action locale de protection de la muqueuse intestinale

- Mécanisme d'action:

POUVOIR COUVRANT (adhésion à la muqueuse)

POUVOIR ADSORBANT (Gaz, Sels biliaires, Toxines microbiennes): par exemple dans le cas d'une intoxication médicamenteuse, ça va adsorbé le médicament qui a été absorbé par la muqueuse gastroduodénale

- Indication :

Traitement symptomatique des colopathies fonctionnelles

Si constipation associée on peut ajouter un MUCILAGE (gomme Sterculia, gomme Guar) ou SORBITOL

- Posologie :

30 mn - 1h avant les principaux repas

- Interactions médicamenteuses : Nombreuses

- Effets indésirables :

- Diabète : teneur en sucre de certains produits

(Actapulgate*, Mucipulgate*, Mulquine*, Polysilane*)

3. Topiques intestinaux

Ces médicaments auront une action protectrice sur la muqueuse locale du tube digestif ainsi qu'au niveau du grêle et du colon . Mais ils auront peu ou pas d'activité anti-acide.

- Mécanisme

Pouvoir couvrant (« barrière » protectrice)

Pouvoir adsorbant (pepsine, sels biliaires)

- Composition

- l'aluminium y prédomine

Silicates d'aluminium - naturels (argiles) : actapulgate, kaolinite, smectite

- de synthèse

Phosphates d'aluminium

Association à un mucilage

- Indications

Colopathies fonctionnelles (à prendre avant les repas)

Choix du produit déterminé par la symptomatologie

Si constipation on va préférer le sorbitol et mucilage

Si météorisme alors on prescrira plus du diméticone

- Effets indésirables

- Ostéomalacie par chélation des sels de phosphate et élimination sous forme de phosphates insolubles

- Encéphalopathie chez l'insuffisant rénal

- Précaution

En cas de diabète, certains produits contiennent du sucre :

- Actapulgate*

- Mucipulgate*

- Polysilane*

- Interactions

Diminuent l'absorption de médicaments pris en même temps