Les maladies gastro-intestinales

Eva Moser

Numéro FPH: 1-162-92-10-P6.25

But de l'apprentissage

- Connaître les bases de l'anatomie et de la physiologie de l'estomac, ses mécanismes de protection, ainsi que les facteurs qui les détruisent.
- Connaître les formes et les causes de gastrite, ainsi que les agents déclenchants des ulcères gastro-intestinaux.
- Connaître les différentes possibilités thérapeutiques et savoir définir les limites de l'auto-médicamentation.
- Connaître les actions, les effets secondaires et les interactions des médicaments employés et pouvoir informer le client sur leur prise et leur observance.

Resumé

L'estomac possède un système combiné, la barrière muqueuse, pour se protéger de l'acide chlorhydrique produit par les cellules pariétales. Le faible pH de l'estomac est assuré par le fonctionnement de la pompe à protons que l'on trouve dans les cellules pariétales. Si l'intégrité de la barrière muqueuse n'est plus assurée, des dommages inflammatoires, une gastrite, ou des dommages plus profonds peuvent survenir: un ulcère de l'estomac ou du duodénum. La bactérie *Helicobacter pylori* (HP) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont souvent à l'origine de l'ulcère. Le stress, les mauvaises habitudes alimentaires et la formation d'auto-anticorps sont d'autres facteurs déclenchants. Les médicaments utilisés attaquent la pompe à protons, les récepteurs de l'histamine et des prostaglandines ou neutralisent l'acide gastrique. Pour le traitement de l'infection à HP, une palette d'antibiotiques est à disposition. Le personnel de la pharmacie peut, grâce à ses conseils judicieux, participer au succès thérapeutique.

Introduction

Les maladies peptiques ont une histoire mouvementée derrière elles, aussi bien au niveau de leur traitement que de la compréhension de leur apparition. Depuis le 19ème siècle, on sait que le stress et les émotions influencent les sécrétions gastriques. En 1950, la notion d'«ulcère de stress» apparaît pour désigner des crampes d'estomac récurrentes chez les patients; les troubles psychosomatiques sont alors soupçonnés de déclencher des ulcères d'estomac. Mais la découverte en 1984, par Marshall et Warren, de la bactérie *Helicobacter pylori* (HP) change la donne; celle-ci s'avère en effet considérablement impliquée dans l'apparition des ulcères. C'est ainsi que l'«ulcère gastro-intestinal» est passé d'une maladie psychosomatique à une maladie infectieuse.

Les ulcères gastro-intestinaux sont traités par chirurgie depuis 1880, ce qui entraîne chez les personnes concernées des effets secondaires importants et une diminution de leur qualité de vie.

Depuis l'introduction sur le marché de H_2-bloquants (premier représentant clinique pertinent: la cimétidine) dans les années 70 et surtout de l'inhibiteur de la pompe à protons (IPP) oméprazole en 1988, le nombre d'interventions chirurgicales a fortement diminué. Le traitement de l'HP au moyen d'un traitement d'éradication permet à beaucoup de patients d'obtenir une guérison durable suffisante et ce, avec peu de moyens [1].

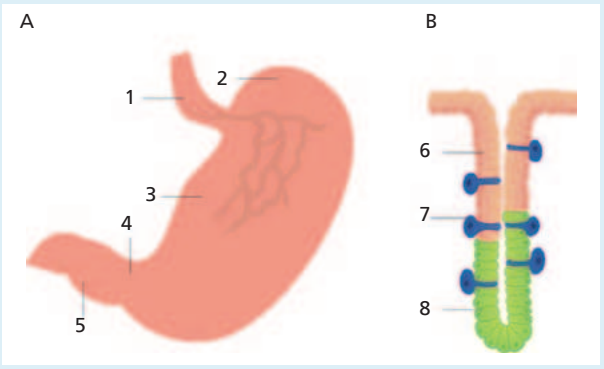

Illustration 1
Représentation schématique de l'estomac.
A: L'estomac se compose des éléments suivants: le cardia (l'entrée de l'estomac) (1), le fundus (grosse tubérosité) (2), le corps (3), l'antre (4) et le pylore (la sortie de l'estomac) (5).
B: Glandes de la muqueuse gastrique: dans les glandes de la muqueuse gastrique, on trouve, au niveau de la couche supérieure, les cellules à mucus (6), au niveau de la couche intermédiaire, les cellules pariétales (7) et les cellules principales (8), qui sont essentiellement localisées dans la partie basale.

Anatomie

Anatomie de l'estomac

L'estomac humain est composé des parties suivantes: le *cardia* (entrée de l'estomac), assurant la jonction entre l'oesophage et l'estomac, le *fundus* (cavité gastrique située au-dessus du *cardia*), le *corps* (corps de l'estomac), l'*antre* (prolongement situé avant la sortie de l'estomac) et, finalement, le *pylore* (orifice inférieur de l'estomac), qui ferme l'estomac en direction du *duodénum*. L'estomac est délimité par deux bords de taille et de courbure différentes, la grande et la petite *courbure*.

Constitution et fonction de la muqueuse gastrique

L'estomac est recouvert par la muqueuse gastrique. La surface de la muqueuse gastrique est constituée d'une rangée d'épithélium cylindrique. Celui-ci est disposé en replis profonds (plissements gastriques) où se trouvent des glandes en forme d'utricules qui produisent le suc gastrique. Même si ces glandes sont réparties dans tout l'estomac, le suc gastrique n'est produit que dans le *fundus* et le *corps*. Au niveau du *cardia*, de l'*antre* et du *pylore*, seul le mucus (mucine) est vraisemblablement formé. Dans l'antre, on trouve de plus, les cellules G, qui libèrent la gastrine dans le sang et les cellules D, qui produisent la somatostatine (illustration 1).

À l'intérieur des glandes, on peut distinguer trois types de cellules différentes: les cellules pariétales se trouvent avant tout au niveau de la section moyenne des utricules glandulaires. Elles produisent l'acide chlorhydrique (HCl) et le facteur intrinsèque, nécessaire à l'absorption de la vitamine B_{12}. Les cellules principales, se trouvant au fond d'utricules glandulaires, produisent le pepsinogène et la lipase. Les cellules à mucus sécrètent le mucus. Elles se trouvent au niveau de l'encolure glandulaire et passent dans l'épithélium de surface. Celui-ci produit du mucus et du bicarbonate (hydrogénocarbonate).

Mécanisme de la sécrétion gastrique

La muqueuse gastrique sécrète quotidiennement deux à trois litres de suc gastrique, dont les composants principaux sont le HCl, le facteur intrinsèque, le pepsinogène, la mucine et le bicarbonate. La sécrétion de bicarbonate et de mucine est continue, celle d'acide chlorhydrique et de pepsine est liée à la digestion. À jeun, seules de petites quantités d'une substance visqueuse, neutre à légèrement basique sont sécrétées. Lors de la consommation d'aliments, c'est par contre une substance fortement acide (pH = 0,8–1,5), presque isotonique et riche en enzymes qui est sécrétée. L'HCl active le pepsinogène, tue les micro-organismes, libèrent le fer, le calcium et la vitamine B_{12} des protéines alimentaires et dénature en plus les protéines alimentaires «natives».

Les maladies gastro-intestinales

L'HCl est produit par les cellules pariétales, dont les canalicules de sécrétion intracellulaires sont en relation avec le lumen glandulaire. La partie essentielle du processus de sécrétion se compose d'un transport actif de H^+ de la membrane des canalicules au lumen; les protons sont alors échangés dans les mêmes proportions avec des ions potassium. Le transport s'opère face à un important gradient de concentration de H^+ (pH des cellules: pH des canalicules = 7,0–7,2:1). L'énergie nécessaire est libérée par dégradation de l'ATP. L'enzyme catalyseur est l'ATPase H^+/K^+ (pompe à protons) dans la membrane des microvillosités sécrétrices.
La sécrétion d'HCl est déclenchée par l'acétylcholine, via les récepteurs à muscarine, histamine et H_2 et la gastrine via les récepteurs à gastrine. Elle est inhibée par la prostaglandine E_2 et la somatostatine.

Protection de la muqueuse gastrique et duodénale: la barrière muqueuse

Afin que les parois protéiques de l'estomac et du duodénum ne soient pas elle-même digérées par le mélange acide-pepsine de la sécrétion gastrique, des mécanismes de défense sont nécessaires; on les regroupe sous la notion de barrière muqueuse. La surface de l'épithélium est protégée par un film de mucus à base de glycoprotéines de 0,1–0,5 mm d'épaisseur. Ce film est produit par les cellules à mucus.
L'épithélium sécrète du HCO_3^-. En plus d'enrichir directement la couche de liquide, il diffuse aussi dans le film de mucus, où il peut neutraliser les ions H^+ venant du lumen de l'estomac. Les prostaglandines sont d'importants stimulateurs de la sécrétion de HCO_3^- et agissent ainsi de manière cytoprotectrice.

Tableau 1
Eléments de la barrière muqueuse et perturbations possibles

Elément de la barrière muqueuse	Elément perturbateur, destructeur de la barrière	Le risque d'ulcère augmente à cause
Film muqueux (du mucus)	Pepsine	d'une infection par la bactérie HP
Sécrétion de bicarbonate	HCl	d'une augmentation de la sécrétion de suc gastrique
Barrière de l'épithélium	Détergents biologiques (dans le cas d'un reflux biliaire)	d'une diminution de la sécrétion de HCO_3^-
Irrigation sanguine des muqueuses	Glucocorticoïde	d'une diminution de la néoformation de cellules
	AINS	d'une diminution de l'irrigation sanguine
	Infection à l'HP	

Concernant la protection de la paroi gastrique, une bonne irrigation des muqueuses est importante; elle permet d'évacuer rapidement les ions H^+ et d'assurer l'apport en ions HCO_3^-. Un facteur protecteur essentiel, à côté de ceux déjà cités, est l'intégrité des membranes de toutes les cellules de surface. Celle-ci est assurée par une bonne irrigation sanguine de la muqueuse et par une réparation rapide des dommages superficiels par la régénération des cellules. Les prostaglandines interviennent aussi ici.
Si la barrière muqueuse n'est plus intacte, respectivement si des facteurs destructeurs de la couche protectrice sont prédominants, des modifications pathologiques de l'estomac, respectivement du duodénum peuvent survenir (tableau 1).

Le duodénum est la première partie de l'intestin grêle, reliée au pylore. L'épithélium doit être ici protégé de l'acidité du bol alimentaire sortant de l'estomac. La muqueuse de l'intestin grêle produit quotidiennement 2,5–3,0 l de suc intestinal; ses composants principaux sont des mucines protégeant la paroi intestinale. Ce suc a, en outre, une concentration élevée en HCO_3^-, de telle sorte que les sécrétions du duodénum ont un pH de 8–9.

Pathologie des maladies peptiques

Par maladies peptiques, on désigne les maladies de l'appareil gastro-intestinal supérieur, pour lesquelles l'acide chlorhydrique et certains enzymes prennent part à la survenue. La plupart du temps, on est en présence d'un déséquilibre entre facteurs agressifs et protecteurs, engendrant des lésions au niveau des tissus.

La gastrite

La gastrite est une maladie inflammatoire de la muqueuse gastrique; selon son évolution, on distingue la forme aiguë de la forme chronique. Toutes les formes aiguës peuvent persister et passer à une forme chronique. Les possibles complications sont de graves dommages de la muqueuse gastrique, comme les ulcères, les hémorragies et les perforations gastriques [2].
Pour établir un diagnostic sûr, une gastroscopie est nécessaire; lors de cet examen, des échantillons de tissus de la muqueuse modifiée et non modifiée doivent être prélevés, dans la région de l'antre et du corps de l'estomac, puis être analysés. Cet examen est particulièrement important, car les symptômes n'ont aucun rapport avec la gravité de l'endommagement des muqueuses, l'image endoscopique n'étant pas corrélée aux modifications histologiques.

La gastrite aiguë

Les causes d'une gastrite aiguë sont, la plupart du temps, des facteurs extérieurs, comme une infections à la bactérie HP, à des virus ou des salmonelles, une consommation excessive d'alcool et de café, la prise de médicaments

(cytostatiques, acide salicylique et autres AINS), l'ingestion de nourriture avariée, des allergies alimentaires, un grave traumatisme, une opération ou une septicémie. Le stress constitue aussi une cause fréquente.
Une gastrite aiguë survient brusquement et peut entraîner des douleurs lancinantes ou poignantes au niveau de l'épigastre, une perte d'appétit, des nausées, des vomissements et un goût désagréable en bouche [2]. Normalement, une gastrite aiguë guérit spontanément une fois sa cause éliminée.

La gastrite chronique
On distingue trois types de gastrite chronique, chacune présentant des causes et des localisations distinctes.
Lors d'une gastrite de **type A** (gastrite atrophique, gastrite auto-immune), des anticorps se forment contre les cellules pariétales et le facteur intrinsèque. La muqueuse gastrique s'atrophie. L'estomac produit moins de suc gastrique et la vitamine B_{12} est moins bien absorbée, ce qui entraîne au fil des ans une anémie pernicieuse. L'anémie est le seul symptôme survenant lors d'une gastrite auto-immune.
En réaction à la diminution de la production d'acide gastrique, les cellules G libèrent plus de gastrine, dont la concentration augmente durablement à cause des cellules pariétales qui ne fonctionnent plus. Cela entraîne une augmentation sensible du risque de carcinome gastrique.
La gastrite de **type B** (gastrite bactérienne) est principalement déclenchée par la bactérie HP, mais aussi, bien que très rarement, par d'autres bactéries ou virus, chez des patients dont le système immunitaire est affaibli [2]. Si la bactérie HP est à l'origine de la gastrite, celle-ci entraîne, dans 10–15 % des cas, un ulcère gastrique ou duodénal et, plus rarement, un lymphome de MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*). Le risque de carcinome gastrique (cancer de l'estomac) est aussi accru pour les patients atteints de gastrite de type B.
La gastrite de **type C** (gastrite induite chimiquement ou gastrite médicamenteuse) est occasionnée par la prise de médicaments endommageant les muqueuses (par ex. les AINS), par des reflux biliaires accrus de l'intestin grêle dans l'estomac, ainsi que par la consommation de boissons fortement alcoolisées. D'autres substances irritantes, comme les épices fortes et la fumée de cigarette, sont considérées comme des déclencheurs potentiels [3].

L'ulcère
L'ulcère peptique est une déformation en forme de cratère de la muqueuse qui pénètre, via la muqueuse gastrique, dans la paroi gastro-intestinale. On observe une diminution étiologique inexpliquée de la résistance de la muqueuse gastrique à l'acide chlorhydrique et à la pepsine. Les causes principales sont les infections à la bactérie HP (pour 90 % des patients atteints d'*Ulcus duodeni* et pour 70–80 % de ceux atteints d'*Ulcus ventriculi*). En outre, la prise d'AINS et la surproduction d'acide – par exemple lors d'un gastrinome, une tumeur de l'appareil digestif produisant de la gastrine (syndrome de Zollinger-Ellison) – peuvent entraîner la formation d'un ulcère. Les facteurs favorisants l'ulcère sont, entre autres, le stress émotionnel (psychique), le tabagisme et le stress maladif. L'*Ulcus ventriculi* est plus rare (♀:♂ = 1:1) que l'*Ulcus duodeni* (♀:♂ = 2:1). Typiquement, on rencontre pour un ulcère un taux de récidive élevé, de l'ordre de 40–80 % dans l'année. Si l'ulcère n'est pas traité, une maladie ulcéreuse chronique se développe, avec des poussées aiguës répétitives [3]. Après l'éradication de la bactérie HP, le taux de récidive baisse à moins de 5 % par an. Les symptômes typiques de l'ulcère sont des douleurs comme des brûlures insistantes, taraudantes, parfois spasmodiques au niveau de l'épigastre (région supérieure et moyenne de l'abdomen). Ces douleurs surviennent souvent la nuit et s'atténuent par la prise d'aliments. Les autres symptômes sont des nausées, des vomissements, des renvois, et un manque d'appétit. La perte de poids, des selles noires indiquant une hémorragie gastrique et des vomissements de sang sont des symptômes alarmants [3]. Des maux survenant de manière périodique sont également des symptômes typiques d'un ulcère: des phases de douleurs aiguës peuvent alterner avec des intervalles de plusieurs mois sans aucun symptôme.
Comme pour la gastrite, environ 30 % des altérations ulcéreuses n'engendrent aucune douleur subjective. Il n'y a souvent aucune corrélation entre les douleurs, la taille de l'ulcère et son stade de gravité. Les hémorragies, la perforation ulcéreuse (perforation de la paroi donnant dans l'abdomen) et la pénétration, par ex., dans le pancréas représentent des complications sérieuses. Les complications tardives sont la formation de cicatrices dans l'appareil gastro-intestinal qui peuvent entraîner des sténoses et des troubles de la motilité. Les carcinomes de l'appareil gastro-intestinal occasionnent des douleurs semblables à celles engendrées par l'ulcère. Dans le cas d'une importante perte de poids, de douleurs au niveau de l'épigastre, de sensations de «trop plein» et de pression, de répugnance pour certains plats, surtout la viande, ainsi que d'éventuels antécédents familiaux, on peut fortement soupçonner la présence d'un carcinome. Comme l'*Ulcus duodeni* est dû dans plus de 90 % des cas à la bactérie HP, il n'est pas nécessaire de procéder à une clarification par biopsie. Il en va autrement pour l'*Ulcus ventriculi*: dans ce cas, des biopsies devraient être faite pour exclure tout carcinome et pour mettre en évidence la présence de la bactérie HP.

Ulcère engendré par des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)
Le traitement au moyen d'AINS est associé à de nombreux effets secondaires, en particulier à des ulcères et à des lésions de la muqueuse gastro-intestinale. Dans le cas d'une prise régulière, on détecte par endoscopie un ulcère gastrique chez 12–30 % des utilisateurs et un ulcère duodénal pour 2–19 % [4]. La majorité des ulcères détec-

Les maladies gastro-intestinales

Encadré 1
Facteurs de risque pour les hémorragies gastro-intestinales et les ulcères sous AINS

- Âge > 65 ans
- Ulcère de l'estomac/du duodénum ou pathologies gastro-intestinales dans l'anamnèse
- Troubles de la coagulation et de la fonction thrombocytaire
- Présence de sévères maladies cardiaques, hépatiques ou rénales
- Dosage élevé ou thérapie prolongée avec des AINS
- Thérapie simultanée avec:
  – différents AINS
  – de l'acide acétylsalicylique (indépendamment du dosage)
  – des corticoïdes
  – des anticoagulants
- Alcoolisme, consommation importante de nicotine
- Mise en évidence de la bactérie HP

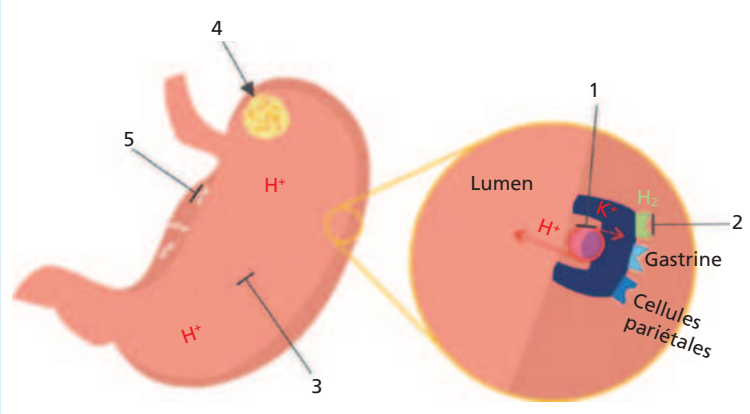

Illustration 2
Aperçu des possibilités thérapeutiques dans le cas de maladies peptiques.
La production d'acide des cellules pariétales peut être jugulée par une inhibition directe de la pompe à protons, grâce à des IPP (1), ou par un blocage des récepteurs H_2 des cellules pariétales (2). L'acide gastrique restant peut être lié à des anti-acides (3). Le sucralfate (4) forme un polymère imbriqué qui protège les lésions de la muqueuse gastrique contre des facteurs agressifs et empêche ainsi la propagation de l'ulcère. En présence d'une infection par la bactérie HP, il est judicieux de l'éradiquer, grâce à un traitement antibiotique (5) combiné à une inhibition de la production d'acide gastrique.

tables par endoscopie reste cliniquement inaperçus, le risque d'une hémorragie ou d'une perforation est cependant considérable. Des complications potentiellement mortelles surviennent chez 1,5 % des patients et ce, souvent sans crier gare [5].

Les actions et effets secondaires des AINS sont imputés à une inhibition de la cyclooxygénase (COX), l'enzyme de la synthèse de la prostaglandine. Il existe au minimum deux iso-enzymes, la COX-1 et la COX-2. La stimulation de la COX-1 entraîne, entre autres, la production de prostacycline, qui agit de manière cytoprotectrice sur la muqueuse gastrique. La COX-2 est surtout induite par des médiateurs inflammatoires. On suppose que l'action anti-inflammatoire des AINS repose sur une inhibition de l'enzyme COX-2, tandis que les effets secondaires surviendraient surtout à cause de l'inhibition de l'enzyme COX-1. La diminution de la synthèse de prostaglandine entraîne une diminution de la production de mucus et de bicarbonate et une moindre irrigation sanguine de la muqueuse. En plus de l'action systémique, certains AINS endommagent directement la muqueuse gastrique. Les AINS avec une sélectivité COX-2 plus élevée (inhibiteur de la COX-2) présentent un risque plus faible d'engendrer des effets secondaires gastro-intestinaux [5]; il existe, par ex., des études sur le célécoxib [11]. On les soupçonne néanmoins d'entraîner plus de problèmes cardio-vasculaires [6]. D'un point de vue clinique, l'endommagement gastro-intestinal se remarque non seulement par l'apparition de douleurs abdominales diffuses, mais aussi par des vomissements de sang, des selles noires et un iléus paralytique (fermeture incomplète de l'intestin). L'absence de douleurs chez 40 % des patients présentant des lésions de la muqueuse est à remarquer. Les facteurs de risque des complications gastro-intestinales sont énumérés dans l'encadré 1. Le risque varie aussi selon le type d'AINS utilisé: naproxène > piroxicam > indométacine > diclofénac/acide acétylsalicylique > méloxicam > ibuprofène. L'ibuprofène, à des doses inférieures à 1 200 mg/jour, présente le risque le plus faible. De manière générale, le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux augmente avec le dosage [7].

En pharmacie, les patients sous AINS doivent être régulièrement interrogés sur de possibles signes d'intolérance. Si le patient sous AINS rencontre des douleurs ou des aigreurs d'estomac,il doit être dirigé vers un médecin et, dans ce cas, aucune automédication ne devrait avoir lieu [8].

Principes thérapeutiques

Le principe est de réajuster le déséquilibre entre les facteurs protecteurs et les facteurs nuisibles. L'illustration 2 présente une vue d'ensemble des possibilités thérapeutiques dans le cas de maladies peptiques. Chaque médicament sera détaillé dans la section «Médicaments».

Thérapie dans le cas d'une gastrite aiguë

D'un point de vue thérapeutique, il suffit de combattre le déclencheur; les symptômes devraient décroître après un à sept jours. Selon la gravité des symptômes, des anti-acides, des H_2-bloquants ou encore des inhibiteurs de la pompe à

protons peuvent être administrés. Les médicaments phytopharmaceutiques sont souvent considérés comme utiles [2]. Acet effet, on utilise des substances amères (par ex.: racine de gentiane) pour accroître la sécrétion de suc gastrique et des substances favorisant la motilité (par ex.: racine d'acore odorant). On peut également utiliser des substances spasmolytiques (par ex.: fenouil et cumin) et antiphlogistiques (par ex.: fleurs de camomille).
Dans les formes graves de gastrite aiguë, on devrait suivre un régime avec un apport suffisant en liquide (encadré 2). Si, suite à des vomissements, une déshydratation survient, un apport parentéral de liquide est nécessaire, ainsi qu'un essai de traitement par des antiémétiques, influençant la motilité, comme le métoclopramide ou le dompéridone, en combinaison avec un antiacide. Si les symptômes persistent encore après trois semaines de traitement, le diagnostic devrait être vérifié au moyen d'un sonogramme de l'abdomen supérieur et d'une gastroscopie avec biopsies.

Thérapie d'une gastrite chronique

Il n'existe pas de thérapie causale de la **gastrite de type A**. Dans le cas d'une carence en vitamine B_{12}, celle-ci doit être substituée tous les trois mois par voie intramusculaire. On recommande, en outre, un contrôle annuel des modifications malignes au niveau de l'appareil gastro-intestinal.
Dans le cas de la **gastrite de type B**, une thérapie d'éradication de l'HP devrait être menée (voir l'ulcère positif à la bactérie HP).
Dans le cas d'une **gastrite de type C**, les substances nocives doivent avant tout être évitées. Ensuite, la guérison survient en règle générale rapidement [2]. On devrait aussi renoncer à fumer car le tabac favorise le reflux duodéno-gastrique et la sécrétion gastrique. On utilise aussi des médicaments régulant la motilité, comme le dompéridone. Si l'usage d'AINS est soupçonné d'être à l'origine de la gastrite, on traite directement, de la même manière que pour l'ulcère induit par des AINS (cf. cette section).

Thérapie de l'ulcère

De manière similaire que dans le cas d'une gastrite, l'alimentation devrait être modifiée dans le cadre d'une thérapie de l'ulcère (voir encadré 2).
Dans le cas d'un **ulcère négatif à la bactérie HP**, le but du traitement est l'inhibition de la sécrétion d'acide. Dans ce cadre, les IPP sont les mieux indiqués. La durée de la thérapie devrait durer de six à huit semaines.
Pour les ulcères **positifs à la bactérie HP**, on doit suivre une thérapie d'éradication qui consiste, en règle générale, à la combinaison de deux antibiotiques (par ex.: l'amoxicilline, la clarithromycine, le métronidazole) et un IPP (ce que l'on appelle une «thérapie triple»).
Comme l'HP (encadré 3) s'est extraordinairement bien adapté à sa niche écologique, la muqueuse gastrique, et qu'il présente aussi une variabilité génétique élevé, le traitement n'est pas toujours simple. On rencontre surtout des résistances au métronidazole et à la clarithromycine mais aussi contre ce que l'on appelle les antibiotiques de réserve, qui posent problème.
La durée d'une thérapie triple dure en règle générale sept jours; dans le cas de résistances déjà existantes, des schémas thérapeutiques plus complexes doivent être mis en place [10]. Lors du choix du schéma thérapeutique à mettre en oeuvre, un traitement préalable par antibiotiques est à considérer, à cause d'autres infections possibles et afin d'éviter des échecs thérapeutiques consécutifs au développement de résistances. La motivation pour une thérapie, une modification de l'alimentation, l'arrêt du tabagisme et une inhibition suffisante de l'acide est importante pour le succès thérapeutique. Les médicaments doivent être pris avant les repas. Les probiotiques peuvent diminuer les effets secondaires gastro-intestinaux des antibiotiques et ainsi améliorer l'observance thérapeutique.

Lorsque la thérapie de premier choix échoue, on met en place une thérapie de deuxième choix, avec des antibiotiques de réserve (levofloxacine, rifabutine). Si ce traitement échoue à nouveau, le patient devrait être dirigé vers un spécialiste expérimenté en matière de détermination des résistances et de régimes de réserve.
Le succès thérapeutique doit être vérifié au moyen d'une endoscopie de contrôle et d'un test à la bactérie HP, en cas de lymphome MALT, d'*Ulcus ventriculi* et d'*Ulcus duodeni* compliqués. Dans le cas d'*Ulcus duodeni* simple, un test de l'haleine ou des selles est suffisant. Afin d'éviter des résultats de tests erronés, on doit respecter une distance d'au minimum quatre semaines entre la fin de la thérapie aux antibiotiques et un test de l'haleine ou des selles. Au terme d'une thérapie aux IPP, on doit attendre au minimum deux semaines. Si le test est effectué plus tôt, il y a un risque que les germes aient juste disparus, sans avoir été anéantis [10].

Encadré 2
Indications alimentaires en cas de gastrite et d'ulcère

Gastrite:

Pour les formes sévères:	Régime et apport suffisant en liquide (thé, solutions d'électrolytes) éviter le café, l'alcool et la nicotine
En cas d'amélioration:	Crème d'avoine, bouillie de semoule ou de riz, toasts
En cas de bonne tolérance:	Séré, poisson, viande de veau cuite, lent retour à une alimentation normale

Ulcère:
Arrêter le tabac!
Alimentation mixte, complète et facile à digérer, en petites quantités.
Eviter les stimulants acides (alcools, café, thé fort).
Eviter les boissons ou les plats fortement grillés, très acides, très chauds ou très froids.

Les maladies gastro-intestinales

Encadré 3
La bactérie Helicobacter pylori (HP)

Plus de la moitié de la population mondiale est infectée par la bactérie HP, la transmission se faisant un individu à l'autre (infections par salissure via des vomissures, des selles, de la salive). L'infection entraîne une gastrite chronique active, dont les conséquences peuvent être l'apparition d'un ulcère [10].
La bactérie HP possède une série de propriétés complexes qui lui permettent de survivre des décennies dans la muqueuse gastrique. Un bref séjour dans le milieu acide du lumen gastrique lui permet de dégrader, à l'aide de l'enzyme uréase, l'urée en ammoniaque et en dioxyde de carbone. Sa multitude de flagelles unipolaires et ses senseurs chimiotactiles lui permettent de trouver facilement le chemin de l'épithélium de la muqueuse gastrique, presque neutre. La bactérie HP possède une variabilité génétique extrême, en raison d'un taux élevé de mutations. Pratiquement chaque patient présente sa propre souche de bactérie, plus ou moins virulente selon les individus. Il n'est toutefois pas encore possible de déterminer par avance, selon le bagage génétique de la bactérie en question, quel patient va développer une pathologie gastrique, suite à son infection. Cela semble aussi dépendre des antécédents génétiques de l'hôte [9].

Thérapie et prophylaxie des ulcères induits par les AINS

Thérapie

Pour traiter les ulcères gastriques et duodénaux induits par les AINS, on recourt aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), aux antagonistes des récepteurs H_2 et aux analogues à la prostaglandine (misoprostol).
Si des ulcères surviennent à cause d'AINS, la prise de ces derniers devrait être, autant que faire se peut, interrompue ou, au minimum, leur dosage réduit. Il est aussi judicieux de changer d'AINS au profit d'un autre, au potentiel ulcérogène plus faible (par ex. l'ibuprofène).
Sous IPP, même de gros ulcères guérissent (env. 90 % après huit semaines et ce, malgré une thérapie continue aux AINS). C'est avec l'oméprazole qu'on a le plus d'expérience. L'administration de 20–40 mg devrait avoir lieu une fois par jour, le matin, avant le repas.
L'effet des antagonistes aux récepteurs H_2 est un peu moins probant que celui des IPP, avec un taux de guérison de 70 % après huit semaines et sous prise continue d'AINS. La dose journalière recommandée, pour la ranitidine, est de 1 x 300 mg le soir.
Le misoprostol (3 x 200 µg, un analogue de la prostaglandine E_1) est comparable dans son action à la ranitidine, mais il entraîne souvent des effets secondaires, comme des maux de ventre et de la diarrhée, raison pour laquelle il n'est aujourd'hui utilisé que de manière isolée. Chez les patients présentant simultanément une infection à la bactérie HP, celle-ci doit être éliminée.

Prophylaxie médicamenteuse

Les patients qui ne peuvent renoncer à la prise d'AINS ou d'inhibiteurs COX-2, en raison de leurs pathologies et qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque à la survenue d'un ulcère, devraient recevoir une prophylaxie contre ce dernier. De manière générale, ce sont les mêmes médicaments que ceux utilisés lors d'une thérapie, les IPP étant particulièrement importants [5]. Les patients plus âgés posent problème, car, en raison de troubles cardiovasculaires, ils doivent souvent prendre de l'acide acétylsalicylique, en plus d'AINS ou d'inhibiteurs COX-2. Si de l'acide acétylsalicylique (ASS) est combiné avec un inhibiteur COX-2, l'effet protecteur sur l'estomac de l'inhibiteur COX-2 est annulé [11]. On trouvera un aperçu des prophylaxies possibles de l'ulcère dans le tableau 2.

Médicaments

Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Mécanisme d'action

Les IPP représentent les médicaments de premier choix pour la thérapie de l'ulcère peptique, car en bloquant la pompe à protons, on peut obtenir une suppression presque complète de la production d'acide gastrique. D'un point de vue chimique, il s'agit des dérivés du benzimidazole, comme l'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole, le rabéprazole et l'ésoméprazole. En dernier, est arrivé l'énantiomère S de l'oméprazole (encadré 4). Les dérivés du benzimidazole sont des prodrogues. Ils sont résorbés dans l'intestin grêle, après leur passage dans l'estomac et accèdent par voie sanguine aux canalicules des cellules pariétales. À cet endroit se forme, en milieu acide, la forme proprement active, le sulfénamide cyclique. Celui-ci bloque la pompe à protons de manière irréversible. Une régénération enzymatique n'est possible que par une néoformation, de telle sorte que l'action des IPP perdure environ un à trois jours, beaucoup plus longtemps que leur durée de demi-vie (une à deux heures). La sécrétion d'acide est inhibée à son dernier chaînon, la pompe à protons, et ceci indépendamment de stimulus (nourriture etc.).

Tableau 2
Recommandations pour la prophylaxie de l'ulcère chez les patients sous AINS [10]

Médication de la maladie de base	Prophylaxie
AINS	En présence d'au moins un facteur de risque: IPP Alternative: administration d'un inhibiteur COX-2 sélectif à la place de la combinaison AINS + IPP
AAS + inhibiteur de la COX-2	En cas d'antécédents d'hémorragies gastro-intestinales ou d'autres facteurs de risque: recommander les IPP
AAS + AINS	Les IPP dans tous les cas

Tableau 3
Aperçu des médicaments

	Substance active	Préparation (exemple)
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	Esoméprazole	Nexium®
	Lansoprazole	Agopton® Lansoprazol-Teva® Lansoprax®
	Oméprazole	Antramups® Omezol-Mepha® Omeprazol Spirig®
	Pantoprazole	Pantozol® Pantoprazol Sandoz® Zurcal®
	Rabéprazole	Pariet®
H_2-bloquants	Cimétidine	Cimetidin-Mepha®
	Ranitidine	Zantic® Ranimed® Ulcidin®
Anti-acides	Algeldrate, hydroxyde de magnésium	Alucol®
	Carbonate de calcium, carbonate de magnésium	Rennie®
	Carbonate de calcium, trisilicate de magnésium	Zeller Estomac
	Carbonate de calcium, carbonate de magnésium, argile blanche, trisilicate de magnésium	Neutroses®
	Magaldrate (hydroxyde d'aluminium et de magnésium sulfahydraté)	Riopan®
	Hydrotalcite (hydroxycarbonate de magnésium et d'aluminium hydraté)	Rennie® Gel Hydrotacit
	Hydroxyde d'aluminium/ carbonate de magnésium	Andursil® (en combinaison avec le siméticone)
Sucralfate	Sucralfate	Ulcogant®
Prostaglandine E	Misoprostol	Cytotec® Arthrotec® (en combinaison avec le diclofénac)

Grâce à la hausse persistante du pH dans l'estomac que les IPP entraînent, ils facilitent l'éradication de la bactérie HP, mais ne possèdent néanmoins aucune action antibactérienne.
Un phénomène intéressant est la chute nocturne du pH gastrique, lors d'un traitement par des IPP (*nocturnal gastric acid breakthrough*). Cette «percée acide» n'a, à ce jour, pas encore pu être expliquée de manière satisfaisante, mais peut être diminuée par l'administration le soir d'un H_2-bloquant [18].
Pour leur action, il est important que les IPP puissent atteindre les cellules pariétales par la voie sanguine et qu'ils ne soient pas déjà transformés, lors de leur passage dans l'estomac, par l'acide gastrique. Pour cette raison, les IPP sont toujours administrés sous la forme de médicaments résistants aux sucs gastriques.

Effets secondaires
En général, les IPP sont bien tolérés. La diarrhée, les nausées, la constipation, une coloration des selles et des troubles du goût sont des effets secondaires fréquents. On rencontre plus rarement des vertiges, de la fatigue, des maux de tête, une augmentation du nombre d'enzymes hépatiques ainsi que des modifications cutanées.
Une fonction importante de l'acide gastrique est l'élimination des germes dans l'estomac. Une acidité réduite (comme elle survient après l'administration d'IPP) peut augmenter le nombre de bactéries intra-gastriques. Ainsi, sous IPP, le risque d'une infection aux salmonelles et/ou aux bactéries du genre *campylobacter* est légèrement accru. Les patients qui entreprennent un voyage dans des pays aux standards d'hygiène faibles devraient être informés des mesures de précaution à prendre, pour garantir une hygiène suffisante des aliments et de l'eau potable qu'ils vont consommer. Un traitement par *Saccharomyces boulardii* peut aussi être judicieux, afin de lutter préventivement contre une colonisation par des germes pathogènes.

Interactions
Lors d'un traitement aux IPP, une série d'interactions possibles est à prendre à considération. La hausse du pH gastrique peut influencer la résorption gastro-intestinale d'autres médicaments. Par exemple, la résorption et la biodisponibilité des antifongiques, tels l'itraconazole et le kétoconazole sont amoindries. L'augmentation du pH et l'intervention au niveau des processus de transport augmentent la biodisponibilité et le taux plasmatique de la digoxine, ce qui entraîne une augmentation de la toxicité de la digitale. Les influences sur les biotransformations hépatiques sont d'une grande importance. Les IPP sont métabolisés essentiellement par le CYP2C19 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A4. Ils peuvent ainsi ralentir l'élimination des substances qui sont aussi métabolisées par oxydation. Le diazépam, la phénytoïne et la warfarine sont par exemple concernés. On rencontre également des

Les maladies gastro-intestinales

Encadré 4
Miroir, mon beau miroir…

Un racémate, ou mélange racémique, est un mélange en proportions égales (1:1) de deux isomères d'une molécule chirale, qui sont les images l'une de l'autre dans un miroir (énantiomères). L'utilisation d'énantiomères purs promet une amélioration du succès thérapeutique, par rapport à un racémate, lorsqu'un énantiomère s'avère plus efficace que l'autre [15].
L'oméprazole est un racémate. A l'échéance de la protection du brevet de l'oméprazole en 1999, l'entreprise d'origine a lancé sur le marché l'ésoméprazole, l'entité lévogyre protégée par un brevet. Le préfixe «Es» indique une configuration (S) [15, 16].
Pour l'oméprazole, l'atome de soufre dans l'oxyde de soufre représente le centre de chiralité avec quatre substituants différents. Lors de l'activation en milieu acide des cellules pariétales, le centre de chiralité est perdu et des deux énantiomères résulte la même molécule achirale, le sulfénamide. La pharmacodynamique des deux énantiomères est identique.
Par contre, il existe des différences pharmacocinétiques, plus précisément dans la biotransformation stéréosélective. Les trois principaux métabolites de l'oméprazole ne sont plus actifs biologiquement, leur quantité totale est néanmoins trois fois supérieure avec le (R)-oméprazole qu'avec sa forme (S) qui est inactivée et éliminée plus lentement [15].
Quel est le meilleur isomère ? … La réponse est controversée. Le faible taux de métabolisation de l'ésoméprazole mène, avec le même dosage, à un taux plasmatique un peu plus élevé qu'avec l'oméprazole [17]. D'un point de vue clinique, cela n'est pas pertinent, car les deux énantiomères sont donnés dans la même dose [15]. En outre, il faut remarquer qu'une supériorité de l'esoméprazole n'a pu être démontrée que dans certaines études, avec des dosages de 40 mg d'ésoméprazole par rapport à 20 mg d'oméprazole [17].

interactions avec le millepertuis, car il s'agit d'un inducteur du CYP2C19. Cela peut entraîner une dégradation accélérée des IPP et en diminuer ainsi l'efficacité. D'autres interactions se produisent avec les antiviraux, dont le taux sérique est diminué, par exemple avec l'atazanavir et le nelfinavir. Dans le cadre d'un traitement visant à éradiquer la bactérie HP, la clarithromycine entre en concurrence avec l'oméprazole et l'ésoméprazole, autour du CYP3A4, la biodisponibilité de ces deux substances augmentant. Cela ne constitue cependant pas un obstacle pour une thérapie combinée. On ne recense pas d'interactions significatives avec les aliments, l'alcool ou la caféine.
En comparant les différents IPP, on peut déterminer des différences au niveau du potentiel d'interactions, l'affinité aux cytochromes variant selon les IPP. Ainsi, le rabéprazole et le pantoprazole présentent un faible potentiel d'interaction et sont utilisés avantageusement chez les patients âgés présentant une polymorbidité [14]. De manière générale, l'utilisation d'IPP doit être faite avec précaution [8].
Actuellement, des études sont en cours sur les interactions avec le clopidogrel, un médicament antiagrégant plaquettaire, par l'inhibition de l'activation métabolique du clopidogrel par le CYP2C19. Selon une étude canadienne, il n'y a pas de risques accrus pour le pantoprazole, au contraire d'autres IPP, tels que l'oméprazole, le lansoprazole et le rabéprazole. Le risque de survenue d'un accident cardio-vasculaire augmente avec la durée d'utilisation, mais semble être indépendant du dosage [12]. La thérapie par un IPP devrait être considérée avec précaution chez les patients traités au clopidogrel. Un traitement par des H_2-bloquants, comme la ranitidine (mais pas la cimétidine! Peut aussi entraîner des interactions!) peut-être suffisante pour une suppression acide [12].
Les multiples interactions possibles avec les IPP revêtent une importance particulière, car l'oméprazole et le pantoprazole sont aussi autorisés en Suisse en automédicamentation. Les symptômes indiquant les limites de l'automédicamentation sont énoncées dans l'encadré 5.

Conseils d'utilisation

Lors de la prise d'IPP, plusieurs points doivent être pris en considération. Afin que les IPP ne soient pas activés de manière prématurée par le contact avec l'acide gastrique, leurs préparations contiennent la substance active dans des comprimés, respectivement des pellets enrobés résistants aux sucs gastriques, dans une matrice porteuse ou une capsule de gélatine rigide. Avec la galénique MUPS® (*multiple-unit-pellet-system*), on utilise des microgranules enrobés d'Eudragit®. Ces derniers présentent l'avantage de pouvoir être plus rapidement libérés de la matrice de cellulose et de passer plus vite dans l'estomac, même dans le cas de sténose du pylore. Les comprimés devraient être pris avant le repas et ne pas être mâchés, afin de préserver leur enrobage résistant aux sucs gastriques. Comme chaque pellet (granule) est enrobé d'une couche résistante aux sucs gastriques, les patients présentant des douleurs/des difficultés à avaler peuvent aussi ingérer les IPP sous forme de suspension. À cet effet, les comprimés matriciels, respectivement les capsules, après ouverture, peuvent être mis en suspension dans de l'eau plate. Cela n'est par contre pas possible pour les comprimés monolithiques, car leur film résistant aux sucs gastriques serait de la sorte détruit [8].

Les H_2-Bloquants

Mécanisme d'action

Les H_2-bloquants (antihistaminiques H_2, bloquants histamine-H_2) représentent les médicaments de second choix dans le traitement de l'ulcère, car, au regard de leur taux de guérison inférieur, ils sont moins probants que les IPP.
Les H_2-bloquants bloquent de manière compétitive les récepteurs H_2 de l'histamine au niveau des cellules pariétales de la muqueuse gastrique et inhibent la sécrétion basale d'acide (nocturne) et celle stimulée par l'histamine. En outre, ils jugulent de manière non compétitive la libération d'acide induite par le nerf vague et la gastrine, mais ce, dans une moindre mesure. La ranitidine, la cimétidine et la famotidine sont disponibles. Lors de la prise de la

Encadré 5
Inhibiteurs de la pompe à protons en automédication

En Suisse, les IPP tels que le pantoprazole (Pantozol Control®) et l'oméprazole (AntraPro®, Omed® antacide 10) sont disponibles à des doses destinées à l'automédication. En pharmacie, ils peuvent être délivrés pour le traitement de courte durée des symptômes du reflux gastrique, comme les brûlures d'estomac et les renvois acides chez les adultes, à un dosage unique et quotidien de 20 mg maximum. La durée maximale d'utilisation est de deux semaines pour l'oméprazole et de quatre semaines pour le pantoprazole.
Une visite urgente chez le médecin devrait être conseillée dans les cas suivants:

- Antécédents d'ulcère de l'estomac ou de l'intestin.
- Symptômes persistants sans clarification médicale.
- Perte de poids, vomissements répétés, vomissements de sang, selles sombres ou avec du sang, douleurs à la déglutition.
- Âge ≥ 55 ans, modification des symptômes ou apparition de nouveaux symptômes.
- Aggravation des symptômes.
- Symptômes toujours présents après 14 jours sous oméprazole, pas d'amélioration après encore 14 jours sous pantoprazole et persistance des symptômes après quatre semaines.

Autres mesures à observer:

- Un test respiratoire ou des selles doit être planifié au minimum deux semaines après le traitement.
- En raison du grand nombre d'interactions possibles avec les IPP, on doit avoir un oeil particulièrement attentif aux autres médicaments ayant pu être pris conjointement.

dose unique usuelle du soir, le pH gastrique monte à plus de cinq pendant quatre à six heures (douze heures pour la famotidine). Le pH de l'estomac est aussi augmenté pour une plus courte période qu'avec les IPP, d'où la supériorité de ces derniers dans la thérapie des maladies peptiques.

Effets secondaires

Lors d'une thérapie aux H_2-bloquants, on observe occasionnellement des maux de tête, de la fatigue, des diarrhées, une constipation, des troubles du goût (cimétidine), des douleurs articulaires et musculaires et une augmentation transitoire des transaminases sériques. Sous cimétidine, on rencontre des effets anti-androgéniques réversibles et des troubles de la puissance sexuelle.

Interactions

Le risque d'interactions concerne principalement la cimétidine, qui inhibe différents cytochromes. Un dosage précis est nécessaire pour la nifédipine, de même que le dosage doit être adapté avec la phénytoïne et la théophylline. Dans le cas d'une prise simultanée d'anticoagulants, le temps de prothrombine doit être surveillé. Certains antidépresseurs tricycliques et la benzodiazépine s'éliminent plus lentement, lors de la prise simultanée de cimétidine. L'augmentation du pH diminue l'action du kétoconazole et de l'itraconazole. L'effet de l'alcool, de la carbamazépine et de la quinidine est amplifié. Aucune interaction relative aux CYP n'est à répertorier avec la ranitidine, prise aux doses thérapeutiques usuelles. Chez les patients suivant un traitement par des antagonistes de la vitamine K, il est recommandé de surveiller le temps de prothrombine. La modification du pH gastrique peut entraîner, par ex., une augmentation de la résorption du triazolam, du midazolam et de la didanosine, ou encore une résorption diminuée pour le kétoconazole et l'atazanavir. Le sucralfate, à des doses > 2 g, diminue la résorption de la ranitidine et devrait donc être pris deux heures après la ranitidine.

Conseils d'utilisation

Comme avec les IPP, l'augmentation du pH (en particulier lors d'une perfusion de doses élevées) augmente le risque de colonisation de l'estomac par des germes pathogènes. Comme les H_2-bloquants n'inhibent pas complètement la production d'acide, le risque de colonisation bactérienne lors d'une thérapie orale est moindre que sous IPP. Le traitement par des H_2-bloquants peut masquer les symptômes d'un carcinome gastrique et retarder son diagnostic; la durée du traitement en automédication ne devrait donc pas dépasser deux semaines.

Les anti-acides

Mécanisme d'action

Les anti-acides sont des substances basiques qui neutralisent ou se lient à l'acide chlorhydrique de l'estomac. Le fait qu'ils se lient en plus à des acides biliaires, stimulent la synthèse ou la libération de prostaglandine et présentent un effet protecteur local est controversé. Les substances utilisées comme anti-acides sont, par ex., l'hydroxyde de magnésium, l'hydrotalcite et le magaldrate. Pour élever le pH de manière efficace, on recommande une dose unique neutralisant 50 mmol d'HCl. Les composés de magnésium et d'aluminium et leurs combinaisons sont efficaces et bien tolérés. La prise devrait avoir lieu une à trois heures après le repas et avant d'aller au lit.

Effets secondaires

Lors de la prise prolongée d'oxyde, respectivement, d'hydroxyde de magnésium, les patients souffrant de troubles rénaux présentent un risque d'hypermagnésémie. Les ions magnésium ont un effet laxatif, en raison de leur action osmotique. Après une utilisation prolongée, l'hydroxyde d'aluminium peut entraîner, chez les patients dialysés, une accumulation cérébrale d'ions aluminium, pouvant entraîner une encéphalopathie. Chez les patients sans autres pathologies, une utilisation prolongée présente le risque de développer une carence en phosphate. L'hyperparathyroïdisme qui en résulte peut entraîner une ostéomalacie. En outre, l'hydroxyde d'aluminium est légèrement constipant. L'usage du carbonate de calcium a beaucoup perdu d'importance. Une utilisation prolongée présente le

Les maladies gastro-intestinales

risque d'une hypercalcémie, ainsi que l'accumulation de sels calcaires, surtout au niveau des reins. L'usage du bicarbonate de sodium est aujourd'hui obsolète.

Interactions
En raison de leurs propriétés absorbantes, les anti-acides ne devraient jamais être pris avec d'autres médicaments. Ils baissent la résorption des sels de fer, de la tétracycline, des hormones thyroïdiennes, des bisphosphonates, des inhibiteurs de la gyrase, par absorption ou formation de complexes. L'intervalle entre la prise d'anti-acides et celle d'autres médicaments devrait, en général, être d'une à deux heures [2].

Le sucralfate
Mécanisme d'action
Le sulfate de saccharose d'aluminium basique forme, à la surface de l'ulcère et des lésions de la muqueuse gastrique, des composés complexes de protéines et empêche ainsi les attaques de facteurs agressifs, comme l'acide chlorhydrique, la pepsine et la bile. En outre, les ions aluminium libérés amplifient la synthèse des prostaglandines. Les ulcères de l'estomac et du duodénum guérissent très rapidement après l'administration de sucralfate. La prise devrait se faire si possible à jeun. Comme un milieu acide est nécessaire pour le maillage moléculaire, les anti-acides et les IPP ne devraient pas être pris simultanément avec le sucralfate.

Effets secondaires
En raison de leur effet astringent, les ions aluminium peuvent entraîner une constipation. Dans le cas d'une fonction rénale fortement amoindrie, le sucralfate est contre-indiqué en raison du risque d'une encéphalopathie due à un excès d'aluminium. En outre, la résorption de différents médicaments est entravée.

Interactions
Des interactions sont possibles avec la tétracycline, la phénytoïne, le sulpiride, la digoxine, la cimétidine, la ranitidine, la lévothyroxine et la quinolone. En cas de traitement anticoagulant simultané, il est recommandé de surveiller le temps de prothrombine.

Le misoprostol
Mécanisme d'action
Le misoprostol est un analogue de la prostaglandine E_1. Comme la prostaglandine naturelle, il stimule la production de mucus et inhibe la production d'acide, via les récepteurs à prostaglandine des cellules pariétales. En raison d'effets secondaires considérables, le misoprostol n'est aujourd'hui utilisé, chez les patients à risque, que comme thérapie d'accompagnement à des fins prophylactiques, lors de l'administration d'AINS.

Effets secondaires
Les effets secondaires rencontrés sont avant tout des troubles gastro-intestinaux, tels que douleurs abdominales, diarrhée, nausées, dyspepsie, vomissements, flatulences et constipation. Des maux de tête, une torpeur et des troubles de la menstruation peuvent aussi survenir. Le misoprostol est contre-indiqué chez les femmes enceintes, en raison du risque de contraction de l'utérus chez les patientes présentant des pathologies inflammatoires de l'intestin.

Interactions
La prise simultanée de doses élevées d'anti-acides diminue la biodisponibilité du misoprostol.

Conclusion et perspectives

La délivrance de médicaments destinés au traitement des pathologies gastriques en automédication est le lot quotidien du pharmacien. On attend du personnel de la pharmacie qu'il soit tout à fait compétent dans ce domaine, car un «mal d'estomac» mal traité peut avoir de fâcheuses conséquences pour le patient.
Des connaissances de l'anatomie, de la physiologie et de la patho-physiologie délivrent les connaissances de base nécessaires pour pouvoir décider si une automédication est possible ou si le patient doit être dirigé vers un médecin.
Le fait qu'un pourcentage non négligeable des ulcères est engendré par des anti-douleurs montre combien il est important, dans la prise en charge du patient par le pharmacien, de l'interroger de manière ciblée sur les médicaments qu'ils prend régulièrement et s'il fait partie d'un groupe à risque.
En Suisse, même si l'oméprazole et le pantoprazole sont disponibles sans ordonnance, le personnel de la pharmacie doit garder un oeil ouvert sur les interactions et les symptômes qui laisseraient présager de graves pathologies.
Les prazanes (premier représentant: soraprazane) représentent un éventuel progrès dans la thérapie des pathologies gastriques. Ils inhibent la pompe à protons de manière réversible et se distinguent par une entrée en action rapide et un contrôle prolongé de la sécrétion d'acide [1]. Ils ne sont par contre par encore autorisés en Suisse.
Le développement d'un vaccin contre la bactérie HP s'avère particulièrement intéressant. Les antigènes, par ex. les protéines CagA et VagA, d'importants facteurs de pathogénicité de la bactérie, offriraient des possibilités d'approche. Une autre approche consisterait à utiliser, comme antigène, les sous unités A et B de l'enzyme uréase [13].
L'histoire de la thérapie de l'ulcère est loin d'être achevée et elle promet encore de futurs chapitres captivants.

Bibliographie

1 Syha Y, Popescu L, Wurglics M, Schubert-Zsilavecz M. Geschichte der Ulcustherapie. Pharmazie in unserer Zeit 2005;34:188–192

2 Tietze N. Oberbauchbeschwerden: Auf den Magen geschlagen. Pharmazeutische Zeitung online 2008;10

3 Hotz J, Madisch A. Ratgeber für Patienten: Gastritis und Geschwüre des Magens und Zwölffingerdarms. Gastro Liga e.V.

4 NSAR-bedingte peptische Geschwüre: Wie vorbeugen? arznei-telegramm 2000;31:91–97

5 Lehmann S, Beglinger C. Standortbestimmung in der Prophylaxe und Therapie NSAR-induzierter Ulzera. Schweizerische Medizinische Wochenschrift 1999; 129:1073–1080

6 Gysling E, Marty-Nekora N, Redle S. COX-2-Hemmer. EMH medkalender. EMH Schweizerischer Ärzteverlag, 2008 (126. Aufl.)

7 Seager JM, Hawkey CJ. Indigestion and non-steroidal anti-inflammatory drugs. British medical journal 2001;323:1236–1238

8 Martin E. Protonenpumpenhemmer in der Apotheke. Pharmazie in unserer Zeit 2005;3:228–235

9 Kist M, Glocker E, Suerbaum S. Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Helicobacter-pylori-Infektion. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 2005;48:669–678

10 Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffmann JC, Bolten W, Bornschein J, Götze O, Höhne W, Kist M, Koletzko S, Labenz J, Layer P, Miehlke S, Morgner A, Peitz U, Preiß JC, Prinz C, Rosien U, Schmidt WE, Schwarzer A, Suerbaum S, Timmer A, Treiber G, Vieth M. S3-Leitlinie «Helicobacter pylori und gastroduodenale Ulkuskrankheit» der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). Zeitschrift für Gastroenterologie 2009;47:68–102

11 Chan F, Wong V, Suen B, Wu J, Ching J, Hung L, Hui A, Leung V, Lee V, Lai L, Wong G, Chow D, To K, Leung W, Chiu P, Lee Y, Lau J, Chan H, Ng E, Sung J. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double blind, randomised trial. Lancet 2007;369:1621–1626

12 Alban S, Dingermann T, Griese N, Kämmerer W, Schubert-Zsilavecz M, Schulz M, Trenk D, Zagermann-Muncke P. Klinisch relevante Interaktion zwischen Clopidogrel und Protonenpumpen-Inhibitoren: Gemeinsame Stellungnahme der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) und der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft e.V. (DPhG). 09. April 2009. Pharmazeutische Zeitung online 2009;16

13 Becker C. Impfstoffe gegen Ulcus und Magenkrebs. Pharmazeutische Zeitung online 2005;38

14 Fessler B. Dosis-Wirkäquivalenz von PPIs belegt. Pharmazeutische Zeitung online 2006;16

15 Wünsch B. Die bessere Hälfte bewährter Arzneistoffe. Pharmazeutische Zeitung online 2005;30

16 Protonenpumpenhemmer Esomeprazol. arznei-telegramm 2000;31:82–83

17 Schubert-Zsilavecz M, Stark H. Protonenpumpeninhibitoren. Pharmazie in unserer Zeit 2005;3:194–199

18 Wang Y, Pan T, Wang Q, Guo Z. Additional bedtime H2-receptor antagonist for the control of nocturnal gastric acid breakthrough. Cochrane Database Systematic Reviews 2009;4:CD004275

Ouvrages de formation et adresses Internet

- Mutschler E, Schaible H, Vaupel P. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2007 (6. Aufl.)
- Schäffler A, Menche N (Herausgeber). Mensch Körper Krankheit. Urban & Fischer Verlag München, Jena, 1999 (3. Aufl.)
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, Schäfer-Korting M. Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2001 (8. Aufl.)
- Weihrauch TR (Herausgeber). Internistische Therapie 2008/2009. Urban & Fischer Verlag München, Jena, 2008 (17. Aufl.)
- Silbernagel S, Lang F. Taschenatlas der Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2005 (2. Aufl.)
- Furger P, Suter T. SURF med© Guidelines Innere Medizin der Schweiz. Editions D&F GmbH Neuhausen am Rheinfall/Schweiz, 2009 (2. Aufl.)

Auteure

Eva Moser

Heimentalstrasse 30

CH-5430 Wettingen

memoser@bluewin.ch