

Item 290 : *Ulcère gastrique et duodéal : Gastrite : argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient*

Les antihistaminiques
Les antagonistes des récepteurs H2 ou anti H2

Introduction

L'ulcère gastrique est une pathologie qui résulte d'un déséquilibre entre la production d'acide par la paroi de l'estomac et le synthèse des facteurs protecteurs (mucus, bicarbonates ...).

Le traitement médical de l'ulcère gastrique (sans parler du problème d'*Helicobacter Pylori*) comporte donc deux volets:

1. Renforcer les barrières de protection: pansements gastriques, stimulants de la production de mucus (prostaglandines).
2. Diminuer la production d'acidité: antagonistes muscariniques de l'Ach, antagonistes de la gastrine, antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine et inhibiteurs de la "pompe à protons".

L'histamine, les récepteurs H₂ et la sécrétion acide gastrique

Il existe trois voies principales de régulation de la sécrétion acide de l'estomac:

1. la voie de l'acétylcholine libérée par le nerf vague
2. la stimulation endocrine réalisée par la gastrine (libérée par les cellules G antrales)
3. la stimulation paracrine exercée par la libération locale d'histamine par les cellules entérochromaffines.

Figure 1

Ce schéma explique la puissance relative des différentes classes d'anti-ulcéreux: "plus on se rapproche de la voie finale commune plus on est efficace".

Les anti-H₂

1. Les produits
Cimétidine Tagamet* Stomédine*
Famotidine Pepdine* Pepsidac*
Nizatidine Nizaxid*
Ranitidine Raniplex* Ulcirex* Azantac*

Dérivés de l'histamine qui possèdent une longue chaîne en lieu et place du radical éthyl-amine et:

En gardant le cycle imidazole: **cimétidine**

Avec un noyau furane: **ranitidine**

Avec un noyau thiazole: **famotidine, nizatidine.**

2. Pharmacologie

a. Propriétés pharmacologiques

Les anti-H₂ sont des antagonistes compétitifs (réversibles), sélectifs des récepteurs H₂. Ces drogues ont peu d'effets dans d'autres tissus que la paroi gastrique.

b. Effets tissulaires

- **Estomac:** ces substances réduisent la sécrétion acide gastrique basale et stimulée de manière dépendante de la dose. Ce blocage s'exerce le jour (y compris lors de stimulations par: les repas, la distention gastrique ou par des agents pharmacologiques comme l'acétylcholine ou la gastrine) mais aussi la nuit (cet élément pouvant expliquer la grande efficacité de ces produits. Ils diminuent le volume des sécrétions et augmentent leur pH.
- **Flore bactérienne intestinale:** par l'augmentation du pH gastrique, ces composés peuvent augmenter la production de nitrosamines, sans répercussions cliniques.
- **Facteur intrinsèque:** les anti-H₂ réduisent sa production mais cet effet est trop faible pour pouvoir modifier l'absorption de la vitamine B₁₂.
- **Motricité gastro-oesophagienne:** les anti-H₂ réduisent le tonus du sphincter du bas œsophage, sans modification de la fonction gastrique.
- **SNC:** très peu d'effets car trop peu de passage de la BHE (composés très hydrophiles).

3. Pharmacocinétique

Ces produits sont très bien absorbés par voie orale mais un effet de premier passage hépatique important en limite la biodisponibilité aux alentours de 50% sauf pour la nizatidine (environ 90%). Demi-vies: aux alentours de 2 à 3 heures.

Liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 30%.

Élimination: urinaire +++ sans métabolisme. Il est donc important d'adapter les posologies au niveau de la fonction rénale.

4. Effets indésirables

Ils sont faibles et ne sortent dans les statistiques que parce qu'un très grand nombre de patients ont été traités. On peut ainsi considérer qu'aux posologies usuelles, les anti-H₂ autres que la cimétidine n'induisent aucun effet indésirable.

Avec la cimétidine et chez moins de 1% des patients, on peut observer: céphalées, nausées, fatigue, myalgies et "rash" cutanés. A dose forte et chez les sujets insuffisants

rénaux, on peut observer des troubles de la lactation (augmentation de la sécrétion de prolactine) et une gynécomastie (antagonisme sur les récepteurs des androgènes).

5. Interactions médicamenteuses

La cimétidine (mais pas les autres anti-H₂) est un **inhibiteur du cytochrome P450** hépatique et modifie donc le catabolisme de tous les médicaments dégradés par cette voie oxydative. Elle va donc prolonger la demi-vie de: la phénytoïne, la théophylline, le phénobarbital, la ciclosporine, la carbamazépine, le propranolol, les anti-calciques, la quinidine, la méxilétiline ...

6. Utilisations thérapeutiques

- **Ulcère duodéal:** efficaces sur la symptomatologie et la cicatrisation des lésions. Deux à trois administrations quotidiennes. On peut facilement augmenter la posologie. Importance de la dose du soir.
- **Ulcère gastrique:** efficace, 2 mois de traitement suffisent chez 50 à 75% des patients.
- **Syndrome de Zollinger-Ellison** (tumeur pancréatique productrice de gastrine): les inhibiteurs de la pompe à protons sont plus efficaces.
- **Reflux gastro-oesophagien:** les produits sont efficaces.

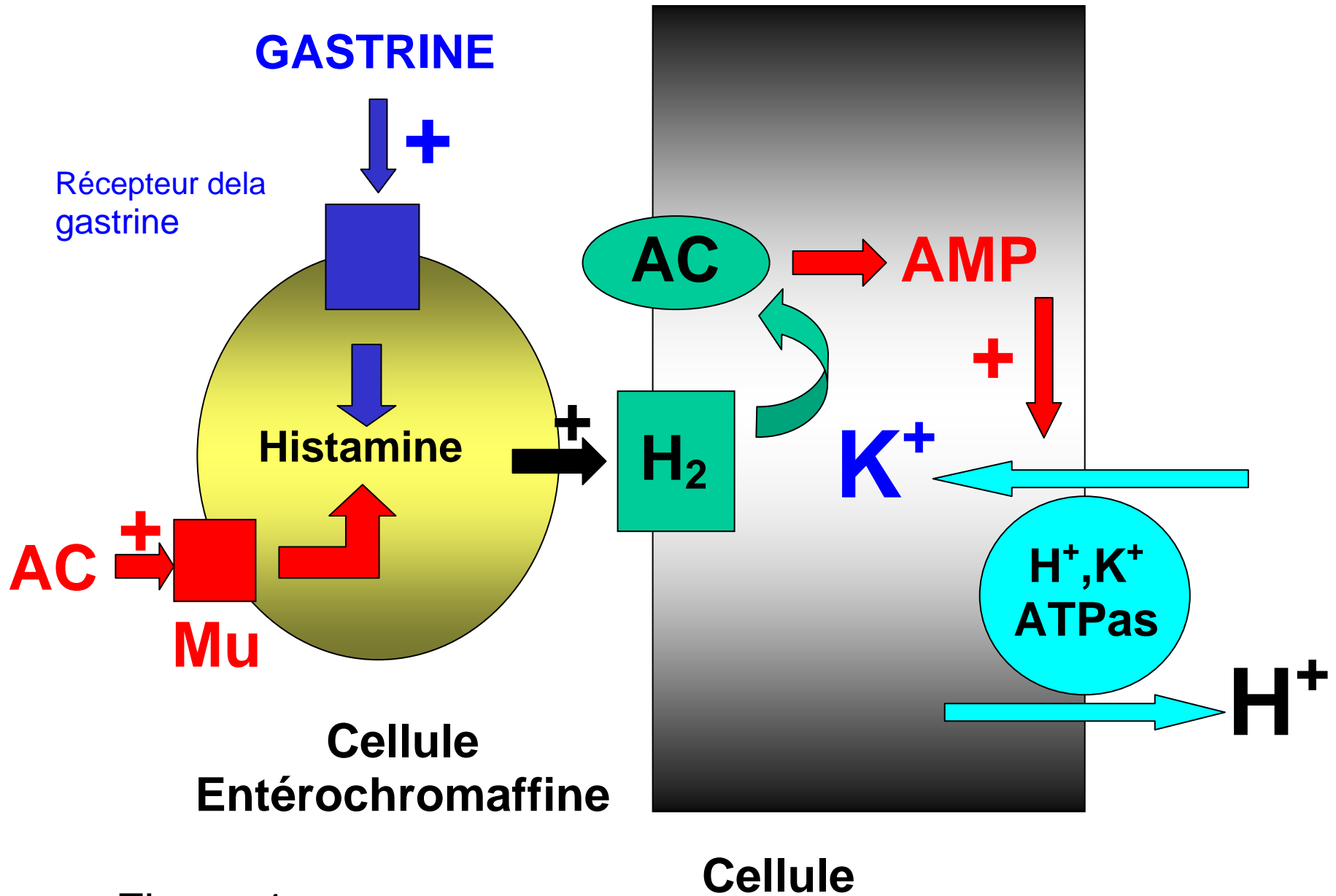


Figure 1