

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

Objectifs:

- Connaître le mécanisme d'action des inhibiteurs de la pompe à protons
- Connaître les indications des inhibiteurs de la pompe à protons
- Connaître les effets indésirables, les interactions et les règles de maniement des inhibiteurs de la pompe à protons

Plan

Introduction

Les médicaments

- 1. Effets pharmacologiques - mécanismes d'action**
 - 2. Effets cliniques - indications**
 - 3. Pharmacocinétique**
 - 4. Effets indésirables**
 - 5. Interactions médicamenteuses**
 - 6. Maniement**
-

Pour vous aider à mémoriser les informations, elles sont présentées avec la mise en forme suivante

- Information très importante
- Information importante

INTRODUCTION

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

Au niveau de l'estomac, cette pompe assure la sécrétion de protons responsables de l'acidité du liquide gastrique. Elle génère un gradient de pH de plus de 6 unités : alors que le pH du sang est de 7,3, celui du liquide gastrique est voisin de 1. La pompe à protons est située au pôle apical, c'est-à-dire luminal, des cellules pariétales de la muqueuse gastrique. Elle présente beaucoup d'analogie avec la pompe Na^+/K^+ -ATPase.

Elle échange un ion potassium contre un proton d'une manière électroneutre, c'est-à-dire sans modification de la polarisation cellulaire. L'énergie requise pour assurer cet échange est fournie par l'hydrolyse de l'ATP synthétisée par les mitochondries. La sécrétion de Cl^- est probablement couplée à celle du K^+ qui est recyclé. Le principal stimulant de la pompe H^+/K^+ -ATPase est la prise d'aliments qui agit par libération d'histamine, de gastrine et d'acétylcholine, lesquelles activent, par l'intermédiaire de l'AMP cyclique ou du calcium, les protéines kinases qui, elles-mêmes, activent la H^+/K^+ -ATPase.

LES MEDICAMENTS

L'oméprazole a été le premier inhibiteur de la pompe à protons, suivi du lansoprazole et du pantoprazole.

| | |
|---------------------|--|
| <i>Oméprazole</i> | <i>Mopral ®, forme orale et IV, Zoltum ®</i> |
| <i>Lansoprazole</i> | <i>Lanzor ®, Ogast ®</i> |
| <i>Pantoprazole</i> | <i>Eupantol ®, Inipomp ® forme orale et IV</i> |

1 Effets pharmacologiques - mécanismes d'action

L'oméprazole, le lansoprazole et le pantoprazole, inhibiteurs irréversibles de la pompe à protons, n'agissent pas directement par contact avec la muqueuse gastrique mais après absorption intestinale puis distribution dans l'organisme sous forme non ionisée et sécrétion dans la zone canaliculaire des cellules pariétales gastriques.

Dans le micro-canal où le pH est bas, voisin de 2, ces inhibiteurs sont ionisés et transformés en molécules actives qui établissent des liaisons covalentes avec le groupe SH de la cystéine de la sous-unité α de la pompe. La pompe est ainsi inhibée d'une manière irréversible. La reprise d'activité de pompage nécessite la synthèse de nouvelles pompes. Comme la demi-vie de renouvellement des pompes est de l'ordre de 18 à 24 heures, une prise unique permet une inhibition de près de 24 heures.

Le fait que les inhibiteurs ne soient actifs qu'en milieu acide, après protonation, explique qu'ils ont peu d'effets sur la H^+/K^+ -ATPase extra-gastrique située au niveau du rein et du colon.

Si ces inhibiteurs étaient administrés sous forme non gastro-résistante, ils se transformeraient en métabolite actif dans l'estomac, mais sans pour autant atteindre au niveau du micro-canal une concentration suffisante pour inhiber la pompe à protons.

La sécrétion de Cl^- qui est parallèle à celle de H^+ pour donner HCl, n'est pas directement modifiée par les inhibiteurs de la H^+/K^+ -ATPase. *Le mécanisme de la sécrétion de Cl^- reste mal connu. Elle paraît couplée à celle du potassium, ce qui permet le recyclage de ce dernier.*

Une conséquence de l'inhibition de H^+/K^+ -ATPase gastrique est l'élévation réactionnelle de la gastrinémie, très importante chez le rat, mais faible chez l'homme. L'hypergastrinémie pourrait entraîner une hyperplasie des cellules entérochromaffines.

2 Effets cliniques – indications

Ils réduisent de façon très importante (95 %) la sécrétion acide gastrique sans modification du volume de sécrétion, ni de la motricité gastrique. Leur durée d'action est prolongée (>24 heures). Leur efficacité est supérieure à celles des autres anti-ulcéreux. Ils peuvent même abolir complètement la sécrétion gastrique à fortes doses ce qui les rend irremplaçables dans les syndromes de Zollinger-Ellison.

Remarque

*L'ulcère gastroduodénal n'apparaît et ne se maintient que s'il y a sécrétion acide de l'estomac, sans pour autant que l'acidité gastrique soit la cause directe de la maladie. Celle-ci est liée à la présence au niveau de la muqueuse gastrique de *Helicobacter pylori*.*

*L'inhibition de la sécrétion gastrique acide permet d'obtenir une guérison de l'ulcère gastrique ou duo-dénal. Mais en absence d'éradication de *Helicobacter pylori* la maladie risque de reprendre à l'arrêt du traitement antisécrétoire. L'éradication de *Helicobacter pylori* par un traitement associant deux antibiotiques (ou un antibiotique et un sel de bismuth) pendant environ deux semaines constitue le traitement étiologique.*

Indications

- Ulcère duodénal évolutif : cicatrisation endoscopique dans 75 à 90 % des cas après 4 semaines de traitement, plus de 90 % des cas après 6-8 semaines, plus de 80 % des cas après 8 semaines dans les cas rebelles aux antihistaminiques H2.
- Oesophagite par reflux gastro-oesophagien résistant aux autres traitements, notamment les oesophagites érosives
- Syndromes de Zollinger-Ellison pour lequel ils forment le traitement de référence

3 Pharmacocinétique

L'oméprazole, la lansoprazole et le pantoprazole sont administrés par voie buccale sous une forme gastrorésistante, à délitement intestinal.

Administrés par voie buccale, ils sont absorbés par l'intestin en 3 à 6 heures et se distribuent dans l'ensemble de l'organisme malgré une fixation à 95 % aux protéines plasmatiques. Leur demi-vie plasmatique est d'environ une heure mais, comme ils inhibent l'enzyme H^+/K^+ -ATPase d'une manière irréversible, leur action dure le temps du renouvellement de l'enzyme, c'est-à-dire près de 24 heures.

4 Effets indésirables

Ils ont en commun avec les autres antisécrétoires de favoriser le développement de bactéries intragastriques par diminution du volume et de l'acidité du suc gastrique. Plus spécifiquement les effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons sont généralement très rares (< 4 %) et transitoires en début de traitement :

- *nausées, vomissements, flatulence*
- *céphalées et vertiges*
- *réactions cutanées allergiques (très rares)*

5 Interactions médicamenteuses

L'oméprazole et le lansoprazole sont métabolisés par le cytochrome P-450 et les interactions métaboliques avec d'autres médicaments sont possibles mais pas clairement démontrées.

En l'état actuel des données, les interactions ne concernent que les topiques gastriques en raison de la diminution de la résorption des inhibiteurs de la pompe à protons : ceci nécessite d'espacer les prises d'au moins 2 heures.

6 Maniement

Bien qu'ils n'aient pas montré d'effet tératogène lors des expérimentations animales, leur prescription, comme celle de beaucoup de médicaments récents, est déconseillée pendant la grossesse, notamment durant le premier trimestre.

Pour en savoir plus :

- Voir en annexe la fiche de transparence 1999: Traitement médicamenteux de l'ulcère gastrique

Annexe : AFSSaPS Fiche de transparence

<http://afssaps-prd.afssaps.fr/html/has/sgt/htm/fiches99/infidich.htm>

Appareil digestif et métabolisme **Traitement médicamenteux de l'ulcère gastrique**

Prescription des anti-ulcéreux (*)

- Il n'y a pas lieu d'associer simultanément deux anti-ulcéreux.
- Il n'y a pas lieu, dans l'ulcère duodéal, de prolonger le traitement anti-ulcéreux à doses d'attaque [prescrit ou non après un traitement d'éradication d'*H. pylori*] (**), sauf en cas de persistance des symptômes et après réévaluation clinique.
- Il n'y a pas lieu, dans l'ulcère duodéal, en cas d'éradication d'*Helicobacter pylori*, de prescrire un traitement anti-ulcéreux d'entretien.
- Il n'y a pas lieu de prescrire des formes injectables d'anti-ulcéreux quand la voie orale est possible.

(*) *Anti-ulcéreux* : ce vocable recouvre les différentes classes d'anti-ulcéreux tels qu'ils sont définis dans la fiche de transparence. Sont donc inclus : les inhibiteurs des récepteurs H2 à l'histamine, les inhibiteurs de la pompe à protons, les analogues des prostaglandines, le sucralfate, les anti-acides ayant l'indication de l'Autorisation de Mise sur le Marché dans l'ulcère.

(**) *La dose d'attaque est prescrite, selon les médicaments concernés, pendant 4 à 8 semaines.*

RMO parues au JO du 14 novembre 1998

PHYSIOPATHOLOGIE

L'ulcère duodéal et gastrique est en général la conséquence d'une infection de la muqueuse par *Helicobacter pylori* (HP), d'une toxicité médicamenteuse (AINS, aspirine) et/ou d'une hypersécrétion acide.

Il existe deux grandes classes de traitement anti-ulcéreux : les anti-ulcéreux "classiques" (anti-sécrétoires, sucralfate, antiacides, analogue des prostaglandines) et les antibiotiques efficaces sur HP en association avec des antiulcéreux.

Quand les biopsies de l'antre gastrique montrent la présence d'HP, l'éradication de ce germe par l'association de deux traitements antibiotiques à un traitement antisécrétoire permet de diminuer très significativement le pourcentage de rechute de l'ulcère.

CLASSIFICATION

• Antiulcéreux

Les antisécrétoires

- Les inhibiteurs des récepteurs H₂ à l'histamine (cimétidine, ranitidine, famotidine, nizatidine) inhibent fortement la sécrétion gastrique acide, basale et stimulée par un repas ou par différents stimulants pharmacologiques.
- Les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, lansoprazole et pantoprazole) sont des anti-sécrétoires gastriques qui agissent en inhibant l'activité enzymatique de l'ATPase H + K + au niveau de la cellule pariétale gastrique. Leur activité antisécrétoire est puissante et prolongée.

Le sucralfate, sel d'aluminium de sucrose octo-sulfate, agit localement sur l'ulcération par un effet protecteur et topique. Il stimule la synthèse des prostaglandines endogènes gastriques.

Les antiacides ayant l'indication de l'AMM dans l'ulcère agissent en neutralisant la sécrétion acide dans l'estomac.

L'analogue des prostaglandines (misoprostol) a un effet antisécrétoire et un effet cytoprotecteur sur les cellules de la muqueuse gastro-duodénale.

• Antibiotiques efficaces sur *Helicobacter pylori*

L'éradication d'HP est obtenue avec plus de succès par l'association de certains antisécrétoires à certains antibiotiques :

- clarithromycine et amoxicilline ou clarithromycine et imidazolés dans le cas du lansoprazole, de l'oméprazole et du pantoprazole.
- amoxicilline et imidazolés dans le cas du pantoprazole.
- clarithromycine et métronidazole (ou tinidazole) ou clarithromycine et tétracycline dans le cas de la ranitidine.

QUAND PRESCRIRE ?

L'ulcère gastrique ou duodéal évolutif endoscopiquement prouvé, est l'indication essentielle de l'éradication d'HP après mise en évidence de ce germe. Le principe de l'éradication repose sur l'association d'un antisécrétoire et de deux antibiotiques. Après cette trithérapie, il convient de poursuivre le traitement antisécrétoire seul afin d'obtenir la cicatrisation de l'ulcère. La durée globale du traitement est de 4 semaines en cas d'ulcère duodéal et de 4 à 6 semaines en cas d'ulcère gastrique.

L'éradication d'HP permet de diminuer très significativement le pourcentage de rechute de l'ulcère au cours de l'année suivante.

Chez les patients où HP n'est pas retrouvé, le traitement de cicatrisation fait appel aux anti-sécrétoires.

En l'absence d'éradication d'HP, les inhibiteurs H₂, le lansoprazole, l'oméprazole, le sucralfate ont fait la preuve de leur efficacité dans la prévention des rechutes de la maladie ulcéreuse. Un traitement d'entretien par l'oméprazole et le lansoprazole peut être indiqué en cas de rechute d'ulcère duodéal malgré un premier traitement d'entretien par inhibiteur H₂. Les inhibiteurs H₂, l'oméprazole, le lansoprazole ont également comme indication le rare syndrome de Zollinger-Ellison.

En cas d'ulcérations gastro-duodénales induites par les AINS, le traitement curatif peut utiliser le misoprostol ou l'oméprazole, en se limitant aux patients chez qui la poursuite des AINS est indispensable. Le misoprostol et l'oméprazole peuvent être prescrits à visée préventive en association avec les AINS chez les patients à risque (notamment âge supérieur à 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou d'intolérance aux AINS) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est jugé indispensable.

Aucun de ces traitements médicamenteux n'a de justification dans le traitement symptomatique des épigastralgies non liées à un ulcère ou à un reflux gastro-œsophagien.

QUEL ANTI-ULCEREUX PRESCRIRE ?

Les médicaments anti-ulcéreux ont tous fait la preuve de leur efficacité contre placebo dans le traitement de la maladie ulcéreuse évolutive.

Lorsque HP a été éradiqué par le traitement associant 2 antibiotiques et un antisécrétoire, le traitement d'entretien est inutile.

Pour l'ulcère duodéal évolutif, en terme de cicatrisation endoscopique et en se limitant à l'appréciation de l'efficacité sans faire intervenir des considérations économiques, l'oméprazole, le lansoprazole et le pantoprazole sont les plus efficaces, puis vient un groupe de produits d'efficacité comparable comprenant ranitidine, nizatidine, famotidine et sucralfate, puis cimétidine, antiacides à forte dose et misoprostol.

Ces données sur la cicatrisation avec les anti-ulcéreux sont secondaires par rapport à l'éradication d'HP qui est le but principal à atteindre pour éviter les récurrences. Cette éradication semble être obtenue avec succès en utilisant pendant 7 jours un inhibiteur de la pompe à protons (oméprazole, lansoprazole, pantoprazole) à double dose, associé à deux antibiotiques : clarithromycine et amoxicilline ou clarithromycine et imidazolés ou encore amoxicilline et imidazolés dans le cas du pantoprazole. La ranitidine peut être aussi utilisée pendant 14 jours associée à deux antibiotiques : clarithromycine et métronidazole (ou tinidazole) ou clarithromycine et tétracycline.

COMMENT PRESCRIRE ?

Quelle que soit la cause de l'ulcère, l'association de deux anti-ulcéreux "classiques" est illogique et n'apporte aucun gain d'efficacité. Le malade doit être averti que le fait de fumer retarde la cicatrisation de l'ulcère évolutif et favorise les récurrences. Le contrôle endoscopique à la fin du traitement n'est nécessaire que pour l'ulcère gastrique.

• **Ulcères associés à HP**

En cas de présence d'HP, le traitement comporte une phase d'éradication du germe et une phase de finalisation de la cicatrisation de l'ulcère.

L'efficacité du traitement dépend du respect du schéma posologique, du strict respect des durées de traitement et en particulier les antibiotiques ne doivent pas être pris pour des durées plus courtes que celles préconisées. Quatre anti-ulcéreux "classiques" ont prouvé leur efficacité associés aux antibiotiques actifs sur HP : oméprazole, lansoprazole, pantoprazole et ranitidine :

• **l'oméprazole** s'utilise à double dose (20 mg matin et soir) pendant 7 jours en association aux deux antibiotiques (phase d'éradication) puis :

- pendant 3 semaines supplémentaires à 20 mg/jour dans l'ulcère duodéal,
- pendant 3 à 5 semaines supplémentaires à 20 mg/jour dans l'ulcère gastrique.

• **le lansoprazole** s'utilise à double dose (30 mg matin et soir) pendant 7 jours en association aux deux antibiotiques (phase d'éradication) puis :

- pendant 3 semaines supplémentaires à 30 mg/jour dans l'ulcère duodéal,
- pendant 3 à 5 semaines supplémentaires à 30 mg/jour dans l'ulcère gastrique.

Les deux antibiotiques devant être prescrits pendant 7 jours avec oméprazole ou lansoprazole sont clarithromycine (500 mg matin et soir) et amoxicilline (1 g matin et soir) ou clarithromycine (500 mg matin et soir) et métronidazole ou tinidazole (500 mg matin et soir).

• **le pantoprazole** s'utilise à double dose (40 mg matin et soir) pendant 7 jours en association aux deux antibiotiques (phase d'éradication) puis :

- pendant 3 semaines supplémentaires à 40 mg/j dans l'ulcère duodéal,
- pendant 3 à 5 semaines supplémentaires à 40 mg/j dans l'ulcère gastrique.

Les deux antibiotiques devant être prescrits pendant 7 jours avec le pantoprazole sont clarithromycine (500 mg matin et soir) et amoxicilline 1 g (matin et soir) ou clarithromycine (500mg matin et soir) et métronidazole ou tinidazole (500 mg matin et soir) ou encore amoxicilline (1 g matin et soir) et métronidazole ou tinidazole (500 mg matin et soir).

• **la ranitidine** s'utilise à double dose (300 mg matin et soir) pendant 14 jours en association à deux antibiotiques (phase d'éradication) puis :

- pendant 2 semaines supplémentaires à 300 mg en cas d'ulcère duodéal,
- pendant 2 à 4 semaines supplémentaires en cas d'ulcère gastrique.

Les deux antibiotiques devant être prescrits pendant 14 jours sont clarithromycine (500 mg matin et soir) et métronidazole ou tinidazole (500 mg matin et soir) ou clarithromycine (500 mg matin et soir) et tétracycline (1000 mg matin et soir).

• **Ulcères sans HP**

Le choix doit porter sur un seul anti-ulcéreux.

Inhibiteurs H2

En cas d'ulcère évolutif sans HP, la dose quotidienne est de 800 mg pour la cimétidine, de 300 mg pour la ranitidine, de 40 mg pour la famotidine et de 300 mg pour la nizatidine. Cette dose peut être administrée en une seule prise le soir au coucher ou au dîner ou répartie en 2 prises égales, matin et soir. La durée du traitement est en général de 4 à 6 semaines. Si un traitement préventif des rechutes apparaît nécessaire, la dose est la moitié de celle utilisée pour l'ulcère évolutif sans HP, le soir au coucher ou au dîner. La tolérance des inhibiteurs H2 est excellente bien que des effets indésirables soient possibles. La prescription à long terme des antisécrétoires semble sans inconvénient sur la physiologie gastrique.

Oméprazole

En cas d'ulcère duodéal évolutif sans HP, la posologie est de 1 gélule à 20 mg par jour pendant 4 semaines. En cas d'ulcère gastrique sans HP, la posologie est de 1 gélule à 20 mg le matin pendant 4 à 6 semaines.

Dans le cas d'ulcère duodéal sans HP ayant résisté à un traitement d'entretien par les inhibiteurs H2, un traitement d'entretien par l'oméprazole peut être prescrit à la posologie de 1 gélule à 20 mg par jour.

Lansoprazole

En cas d'ulcère duodéal évolutif sans HP, la posologie est de 1 gélule à 30 mg par jour pendant 4 semaines. En cas d'ulcère gastrique évolutif sans HP, la posologie est de 1 gélule à 30 mg le matin pendant 4 à 6 semaines. En cas d'ulcère duodéal sans HP, un traitement d'entretien par le lansoprazole peut être prescrit à la posologie de 1 gélule à 15 mg par jour.

Pantoprazole

En cas d'ulcère duodéal évolutif sans HP, la posologie est de 1 comprimé à 40 mg par jour pendant 4 semaines. En cas d'ulcère gastrique évolutif sans HP, la posologie est de 1 comprimé à 40 mg/jour pendant 4 à 8 semaines.

Sucralfate

En cas d'ulcère évolutif sans HP, la posologie est de 4 g par jour en 2 ou 4 prises pendant 4 à 6 semaines. En prévention des rechutes, elle est de 2 g par jour en 1 ou 2 prises.

Antiacides

En cas d'ulcère duodéal évolutif sans HP, la posologie du produit ayant l'AMM est de 10 ml 4 fois par jour pendant 4 à 6 semaines.

Analogues des prostaglandines

En cas d'ulcère gastrique et duodéal évolutif sans HP, la posologie est de 200 µg 4 fois par jour pour le misoprostol. En cas d'ulcère duodéal sans HP, cette dose peut être répartie en 2 prises égales, matin et soir pour le misoprostol. La durée du traitement est de 4 à 8 semaines. En cas de traitement préventif des ulcères induits par les AINS chez les sujets à risque, quand un traitement anti-inflammatoire est jugé indispensable, la posologie est de 1/2 comprimé à 200 µg 4 fois par jour ou 1 comprimé à 200 µg 2 fois par jour, soit 400 µg par jour pendant 10 jours, puis si cette dose est bien tolérée, 1 comprimé à 200 µg 4 fois par jour, soit 800 µg par jour [en cas d'intolérance (diarrhée) à la dose élevée, la dose de 400 µg par jour doit être poursuivie].

La diarrhée est un effet indésirable possible.

Les interactions médicamenteuses de ces produits sont nombreuses. Elles peuvent avoir des conséquences cliniques : se reporter au cahier des interactions médicamenteuses (Dictionnaire Vidal).

Se reporter au Dictionnaire Vidal pour les effets indésirables des antibiotiques.