



HAL
open science

**Les maladies du système digestif haut :
physiopathologie, diagnostic et place des IPP dans la
prise en charge thérapeutique**

Elyes Kahia

► **To cite this version:**

Elyes Kahia. Les maladies du système digestif haut : physiopathologie, diagnostic et place des IPP dans la prise en charge thérapeutique. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01187977

HAL Id: dumas-01187977

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01187977v1>

Submitted on 28 Aug 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX
COLLEGE SCIENCES DE LA SANTE
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015

Thèse N° 54

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 mai 2015

Par **Elyes KAHIA**

Né le 31 mars 1988 à Tunis

**LES MALADIES DU SYSTÈME DIGESTIF HAUT :
PHYSIOPATHOLOGIE, DIAGNOSTIC ET PLACE DES IPP DANS
LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE**

Directeur de thèse
Monsieur Stéphane MOREAU

Jury

M. Christian TOUSSAINT
M. Stéphane MOREAU
M. Jean-Charles LEDIT

Maître de Conférences
Maître de Conférences
Docteur en Pharmacie

Président
Assesseur
Assesseur

Remerciements

A Monsieur le Professeur Christian TOUSSAINT, qui a accepté de présider le jury de ma thèse. Veuillez agréer ma reconnaissance, mon profond respect et mes salutations les plus respectueuses.

A Monsieur le Professeur Stéphane MOREAU, qui a accepté d'encadrer et diriger ma thèse. Je vous remercie pour votre soutien et votre implication durant ce travail de rédaction.

A Monsieur le Docteur Jean-Charles LEDIT, qui a accepté de faire partie de mon jury de thèse. Veuillez retrouver dans ce travail le témoignage de ma gratitude et mes remerciements les plus sincères.

A mon père, Monsieur Raouf KAHIA, qui m'a transmis sa passion pour le métier de pharmacien dès mon plus jeune âge et qui m'a soutenu, encouragé et financé tout au long de mes études.

A ma mère, Madame Najoua KAHIA, qui m'a soutenu et motivé durant toutes ces années d'études malgré la distance, et qui a été un exemple de réussite et de persévérance.

A mon frère Slimane et à ma sœur Khadija, qui suivent également un long parcours universitaire loin de notre résidence familiale.

A tous les membres de ma famille et mes amis de Tunis qui m'ont soutenu tout au long de ces années d'études malgré la distance.

A Monsieur Jean-Charles LEDIT, Monsieur François-Xavier FRANCHAUD, Madame Charlotte CAUSSIL, qui m'ont généreusement accueilli pour mon stage de 6^{ème} année dans leur officine, et qui m'ont transmis leur savoir faire et leur professionnalisme.

A toute l'équipe de la Pharmacie Du Grand Parc, Christine, Béatrice, Marie, François-Xavier, Isabelle, Sophie, Faiza, Gérald, avec qui j'ai partagé des moments tant professionnels que chaleureux et qui ont contribué à ma formation tout au long de ce stage.

A Madame Nathalie PICCIRILLO, son associé Monsieur Jean-Claude VAYSSIE, et toute l'équipe de la Pharmacie De Magonty, qui m'ont amicalement accueilli pour les stages de 3^{ème} et 4^{ème} année d'études.

A la famille PICCIRILLO qui m'a accueilli et soutenu durant ce cursus universitaire, et qui s'est montrée très chaleureuse.

A Jordane, mon amie qui m'a soutenu dans les moments difficiles durant toutes ces années.

A la famille Ben Mhenni, qui m'a généreusement accueilli et soutenu dès mon arrivée en France.

A toute l'équipe de Pizza Hut Bordeaux que je dirige depuis 4 ans, et dont je garderai un souvenir mémorable.

A toute ma promotion universitaire, avec qui j'ai vécu des moments inoubliables,

A tous les professeurs qui ont participé à mon enseignement et ma formation professionnelle,

A mon binôme et fidèle ami Monsieur Quentin LABARTHE, avec qui j'ai partagé toutes les séances de travaux dirigés au cours de ces six dernières années.

A mes amis de la promotion, Mathieu, Julien, Hugo, Damien, Chungy, Dorian, Arnella, Gwen, Alexia, Julie, Margaux, Manon, Anne-Sophie, Oihanna, Florent, Margaux, Laura, Constance, Jordi, Emma, Mathilde, Camille...

A notre regretté Monsieur Mohamed KATIBI décédé durant son parcours universitaire.

Je vous remercie de votre présence, de votre écoute, et de votre générosité, qui ont fait de ces années d'études un véritablement accomplissement personnel et professionnel.

Table des matières

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION..... | 8 |
| PREMIERE PARTIE : ANATOMIE ET PATHOLOGIE | 9 |
| I) Rappels physiologiques de l'appareil digestif..... | 9 |
| A) L'œsophage : | 9 |
| 1) Définition et anatomie de l'œsophage | 9 |
| 2) Physiologie de l'œsophage : | 9 |
| 3) Les pathologies de l'œsophage :..... | 10 |
| a) L'achalasie : | 11 |
| b) Le reflux gastro-œsophagien : | 12 |
| A) L'estomac : | 14 |
| 1) Définition et anatomie :..... | 14 |
| 2) Physiologie et histologie : | 14 |
| a) La paroi gastrique : | 14 |
| b) Les structures sécrétoires :..... | 16 |
| c) Les mécanismes de la sécrétion acide : | 17 |
| d) Le cycle physiologique : | 20 |
| 3) Les pathologies de l'estomac :..... | 22 |
| a) La gastrite : | 22 |
| b) L'ulcère gastrique : | 23 |
| C) Le duodénum :..... | 26 |
| 1) Définition et anatomie :..... | 26 |
| 2) Physiologie du duodénum : | 27 |
| 3) Les pathologies du duodénum :..... | 28 |
| a) L'ulcère duodénal : | 28 |
| b) Le syndrome de Zollinger-Ellison : | 31 |
| D) Les organes annexes du tube digestif :..... | 33 |
| 1) Le pancréas :..... | 33 |
| 2) Le foie :..... | 34 |
| II) Quelques techniques de diagnostic..... | 35 |
| A) L'endoscopie :..... | 35 |
| B) La fibroscopie : | 35 |
| C) La manométrie : | 36 |
| D) La pH-métrie :..... | 37 |

| | | |
|-----|---|----|
| E) | La recherche du germe <i>Helicobacter pylori</i> | 38 |
| 1) | Par stratégie invasive : | 38 |
| | La culture : | 38 |
| | Amplification génique : | 39 |
| | Le test à l'uréase : | 39 |
| 2) | Par stratégie non invasive : | 40 |
| | Le test respiratoire à l'urée marquée ¹³ C : | 40 |
| | La méthode sérologique : | 40 |
| | La détection antigénique dans les selles : | 41 |
| | Deuxième partie : Les médicaments du système digestif haut. | 41 |
| I) | Les anciennes familles thérapeutiques : | 41 |
| A) | Les topiques : | 41 |
| 1) | Les alginates : | 41 |
| 2) | Les antiacides : | 42 |
| 3) | Les pansements œso-gastro-intestinaux : | 43 |
| B) | Les prokinétiques : | 44 |
| 1) | La dompéridone et le métoclopramide : | 44 |
| 2) | Le cisapride : Prepulsid® | 45 |
| C) | Les anti-sécrétoires gastriques : | 45 |
| 1) | Les antihistaminiques anti-H ₂ : | 46 |
| 2) | Les prostaglandines : le misoprostol | 47 |
| II) | Les inhibiteurs de la pompe à protons : | 48 |
| A) | Présentation et historique : | 48 |
| B) | Le mécanisme d'action : | 48 |
| C) | Pharmacocinétique : | 50 |
| D) | Pharmacodynamie : | 51 |
| E) | Les indications : | 52 |
| F) | Les interactions médicamenteuses : | 53 |
| G) | Les contre-indications : | 55 |
| H) | Les effets indésirables : | 55 |
| I) | Les risques et impacts lors d'une utilisation au long court : | 56 |
| J) | Les spécialités sur le marché : | 58 |
| 1) | Les spécialités en fonction de la molécule : | 58 |
| 2) | Les particularités entre molécules : | 59 |

| | | |
|--|---|----|
| III) | Comparaison et intérêt thérapeutique :..... | 60 |
| A) | Une action ciblée :..... | 61 |
| B) | Un blocage sur la phase terminale de la sécrétion acide :..... | 61 |
| Troisième partie : le bon usage des IPP..... | | 62 |
| I) | L'usage thérapeutique des IPP :..... | 62 |
| A) | Le reflux gastro-œsophagien :..... | 63 |
| 1) | Les signes cliniques :..... | 63 |
| 2) | Le diagnostic :..... | 64 |
| 3) | Le traitement :..... | 64 |
| 4) | Evolutions et complications :..... | 66 |
| a) | L'œsophagite peptique :..... | 67 |
| b) | Endobrachyœsophage :..... | 68 |
| B) | L'ulcère :..... | 69 |
| 1) | Le syndrome ulcéreux :..... | 69 |
| a) | Les signes cliniques :..... | 69 |
| b) | Le diagnostic :..... | 70 |
| c) | Modalités de la recherche d' <i>Helicobacter pylori</i> :..... | 71 |
| 2) | La prise en charge thérapeutique :..... | 73 |
| a) | Le traitement du syndrome ulcéreux <i>Helicobacter</i> négatif :..... | 73 |
| b) | Le traitement du syndrome ulcéreux <i>Helicobacter</i> positif :..... | 74 |
| 3) | Evolutions et complications :..... | 77 |
| a) | Perforation et hémorragie digestive :..... | 78 |
| b) | Le cancer gastrique :..... | 79 |
| C) | Le syndrome de Zollinger-Ellison :..... | 80 |
| 1) | Les signes cliniques :..... | 80 |
| 2) | Le diagnostic :..... | 80 |
| 3) | Le traitement :..... | 81 |
| D) | Les IPP en rhumatologie :..... | 83 |
| 1) | Physiopathologie induite par les AINS :..... | 83 |
| 2) | Toxicité et manifestation gastroduodénale des AINS :..... | 84 |
| 3) | Prise en charge préventive des lésions induites par les AINS :..... | 85 |
| 4) | Prise en charge curative des lésions induites par les AINS :..... | 87 |
| E) | Cas particulier du nourrisson :..... | 89 |
| 1) | Le reflux gastro-œsophagien du nourrisson :..... | 89 |

| | |
|--|-----|
| 2) Le traitement hygiénodietétique :..... | 90 |
| 3) La prise en charge medicamenteuse : | 91 |
| II) Conseils, chiffres et bonnes pratiques..... | 92 |
| A) Le rôle du pharmacien :..... | 93 |
| 1) Education thérapeutique pour la santé du patient :..... | 93 |
| 2) Rappel des règles hygiénodietétiques : | 94 |
| 3) Sensibilisation à la bonne observance : | 94 |
| 4) Intérêt du dossier pharmaceutique : | 95 |
| B) Le traitement à la demande | 95 |
| 1) L'automédication :..... | 95 |
| 2) Statut des formes disponibles au conseil et à l'automédication :..... | 96 |
| 3) Le conseil et ses limites en officine :..... | 97 |
| C) Chiffres, impact et perspectives | 98 |
| 1) Statistiques et étude globale du marché : | 98 |
| 2) Génériques et remboursement : | 99 |
| 3) Perspectives et impact sur la sécurité sociale :..... | 101 |
| CONCLUSION..... | 102 |
| Références bibliographiques..... | 103 |

INTRODUCTION

Les pathologies du système digestif haut représentent encore à ce jour un réel problème de santé publique, tant par leurs prévalences et l'impact de celles-ci sur le mode de vie des patients, que par le coût engendré par leur prise en charge diagnostique et thérapeutique à l'heure où le système de santé publique est marqué par un lourd déficit.

Ces vingt-cinq dernières années ont vu la réalisation de nombreux progrès tels que la mise sur le marché d'une nouvelle classe thérapeutique d'antiulcéreux, la découverte de l'implication du germe *Helicobacter pylori* dans certaines pathologies, et le développement des techniques de diagnostic.

Face à ces évolutions étiologiques et thérapeutiques, les recommandations de bonne pratique se sont adaptées, intégrant ainsi les nouvelles notions physiopathologiques et les nouveaux moyens à disposition, tout en visant une meilleure maîtrise des dépenses de santé.

La découverte du rôle pathogène d'*Helicobacter pylori* et la mise sur le marché de la classe des inhibiteurs de la pompe à protons dans les années 1990 ont permis de redéfinir des pathologies liées à une acidité gastrique excessive anciennement chroniques ou à tendance évolutive, vers des pathologies limitées à une crise ou sensiblement contrôlées.

La première partie de ce travail traitera de la physiopathologie des atteintes du haut système digestif ainsi que les principales techniques de diagnostic.

La seconde partie décrira les différentes classes thérapeutiques indiquées dans le traitement de ces pathologies et la place écrasante des inhibiteurs de la pompe à protons face aux anciennes familles de médicaments.

La troisième partie présentera le bon usage des inhibiteurs de la pompe à protons dans une démarche diagnostique et thérapeutique, adaptée aux recommandations de bonne pratique.

Enfin, nous étudierons une approche globale du marché des médicaments du système digestif en France, ainsi que le rôle du pharmacien d'officine en tant qu'acteur et professionnel de santé.

PREMIERE PARTIE : ANATOMIE ET PATHOLOGIE

I) Rappels physiologiques de l'appareil digestif

A) L'œsophage :

1) Définition et anatomie de l'œsophage : [1]

L'œsophage fait partie du segment haut de l'appareil digestif, il se situe entre le pharynx et l'estomac. Il s'agit d'un conduit musculaire d'environ 25cm, qui transporte le bol alimentaire en traversant successivement le cou, le thorax, le diaphragme et l'abdomen. L'œsophage fait suite à l'hypopharynx en débutant par le sphincter supérieur œsophagien, il achemine le bol alimentaire le long du corps thoracique de l'œsophage par péristaltisme, et se termine par le sphincter inférieur au niveau du cardia, permettant ainsi le passage des aliments dans la cavité gastrique.

L'œsophage présente une paroi d'une épaisseur moyenne de 3mm, constituée de plusieurs couches tissulaires successives.

- La muqueuse est la couche interne de la paroi œsophagienne, elle est directement en contact avec la lumière du corps œsophagien. Elle est constituée d'un épithélium stratifié, dépourvu de cellules à mucus.
- La sous-muqueuse est une fine couche de tissu conjonctif riche en vaisseaux sanguins et en fibres nerveuses associées au plexus submuqueux, dit plexus de Meissner, contrôlant les sécrétions.
- La musculuse est constituée de deux couches musculaires. On retrouve une couche interne, composée de fibres musculaires circulaires, et une couche externe, composée de fibres musculaires longitudinales. Entre ces deux couches musculaires, se trouve le plexus nerveux d'Auerbach qui contrôle la motricité.
- L'adventice est la couche la plus externe de la paroi. Elle est constituée d'une couche fibreuse riche en cellules adipeuses. Elle enveloppe le corps œsophagien sur toute sa longueur et permet son maintien aux organes adjacents.

2) Physiologie de l'œsophage : [1]

Le mécanisme de déglutition, qu'il soit volontaire ou réflexe, permet, suite à une activation des neurones cholinergiques du centre bulbaire de la déglutition, une adaptation anatomique du complexe bouche-pharynx-larynx. Cette adaptation morphologique chemine le bol alimentaire vers le sphincter supérieur de l'œsophage.

D'un point de vue physiologique, le sphincter supérieur de l'œsophage présente une contraction permanente afin de limiter l'entrée d'air dans l'œsophage et de prévenir également des régurgitations œsopharyngées. Lors de la déglutition, il y a une inhibition des signaux cholinergiques par le centre bulbaire, ce qui permet une relaxation ponctuelle du sphincter supérieur favorisant le passage du bol alimentaire. Cette relaxation est précédée d'une contraction du sphincter supérieur, qui amorce l'onde péristaltique vers le bas de l'œsophage.

Le cheminement du bol alimentaire dans le corps œsophagien se fait grâce à l'activité motrice de la musculature. Ce péristaltisme résulte de l'activation du système nerveux entérique sur les motoneurones excitateurs et inhibiteurs du plexus d'Auerbach au niveau de la musculature.

Il existe deux types de péristaltisme :

- Le péristaltisme primaire : induit par le mécanisme de déglutition.
- Le péristaltisme secondaire : induit par une distension du corps œsophagien.

Le bol alimentaire s'achemine par péristaltisme vers la jonction œsogastrique, zone de haute pression suite à un épaississement de la musculature œsophagienne au niveau du sphincter inférieur de l'œsophage.

Au niveau du sphincter inférieur œsophagien, on retrouve également une contraction permanente empêchant le contenu gastrique de passer dans l'œsophage. Mais toute déglutition induit une relaxation transitoire et brève par stimulation des fibres inhibitrices utilisant le monoxyde d'azote, permettant ainsi le passage du bol alimentaire dans la cavité gastrique.

L'œsophage permet par sa position et son élasticité contractile, le cheminement du bol alimentaire du pharynx jusqu'à l'estomac, tout en assurant une protection anti-reflux œsopharyngé et gastro-œsophagien à travers la musculature renforcée et la coordination contractile de ses sphincters supérieur et inférieur.

3) Les pathologies de l'œsophage :

Les maladies de l'œsophage se scindent en deux principales catégories qui s'apparentent d'une part aux troubles moteurs de l'œsophage telle l'achalasie, et d'autre part au reflux gastro-œsophagien.

a) L'achalasia : [2]

L'achalasia est un trouble moteur primitif de l'œsophage, qui correspond à une absence de l'onde contractile propagée nécessaire au transport du bol alimentaire vers le bas de l'œsophage et à une hypertonicité du sphincter inférieur œsophagien. Il en résulte un apéristaltisme œsophagien et une absence de relaxation du sphincter inférieur qui vont provoquer une dilatation progressive spontanée de l'œsophage appelée mégacœsophage. Il s'agit d'un trouble moteur qui entraîne un obstacle fonctionnel au transit du bol alimentaire.

1) *Epidémiologie :*

L'incidence de l'achalasia est estimée aux alentours de 0.5 pour 100000 habitants par an avec une prévalence de 8 pour 100000 habitants. Peu de données épidémiologiques françaises sont disponibles et la majorité des études sont d'origines américaines. L'achalasia touche indifféremment les deux sexes, elle affecte tous les âges mais reste néanmoins rare avant 15 ans.

2) *Etiologie :*

Selon certaines études, l'origine de l'achalasia serait un processus infectieux conditionné par un terrain génétique favorable. Ceci induirait un processus inflammatoire et/ou auto-immun provoquant ainsi une dégénérescence neuronale par apoptose au niveau du plexus d'Auerbach.

3) *Physiopathologie :*

Cette pathologie œsophagienne se développe suite à une dégénérescence des fibres nerveuses post-ganglionnaires au niveau du plexus moteur d'Auerbach, avec une réduction voire une absence de celles-ci. D'un point de vue histologique, les fibres nerveuses cholinergiques et adrénérgiques sont rarement atteintes. Les anomalies sont dues à une détérioration voire une apoptose totale des fibres nerveuses inhibitrices utilisant comme neurotransmetteurs le monoxyde d'azote NO et le peptide vasoactif intestinal VIP. L'absence de neurotransmetteurs inhibiteurs confère à la musculature œsophagienne un état hypertonique, qui se traduit par un apéristaltisme et une achalasia du sphincter inférieur œsophagien. Ce trouble moteur de l'œsophage implique un obstacle fonctionnel au transit alimentaire qui engendre comme principal symptôme un phénomène de dysphagie d'évolution progressive selon la dégénérescence du plexus nerveux.

b) Le reflux gastro-œsophagien : [3]

Le reflux gastro-œsophagien est par définition la remontée d'une partie du contenu gastrique dans l'œsophage. Ce phénomène de reflux du contenu gastrique est la conséquence d'une défaillance de la barrière anti-reflux située au niveau de la jonction œso-gastrique. Le reflux est un phénomène physiologique en phase post prandiale, mais il prend un caractère pathologique avec la survenue de symptômes et/ou de lésions œsophagiennes.

1) Épidémiologie :

Le reflux gastro-œsophagien touche 15 à 25% de la population générale. Il s'agit d'une affection chronique avec une symptomatologie quotidienne touchant 8 à 10% des sujets adultes. La prévalence augmente considérablement avec l'âge et touche plus l'homme que la femme.

Le reflux gastro-œsophagien est à l'origine de 10 à 20% des consultations médicales en gastro-entérologie.

2) Étiologie :

Le reflux gastro-œsophagien est une pathologie multifactorielle dont l'étiologie reste à ce jour incertaine. Certaines études orientent vers un caractère génétique à transmission héréditaire. Ces études se basent notamment sur la concordance entre plusieurs caractères pris en compte sur des cas de jumeaux témoins issus d'une famille avec un antécédent d'adénocarcinome développé sur l'endobranchyœsophage. Les résultats sont donc incertains, d'autant plus que certains facteurs tels que la consommation de tabac, alcool et autres produits, ainsi que l'obésité contribuent à la survenue de ce type de reflux.

3) Physiopathologie :

Le reflux gastro-œsophagien est principalement dû à une défaillance de la barrière anti-reflux. Ce dispositif est défini comme une zone de haute pression œsophagienne et est constitué du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) jouant le rôle de sphincter interne et du muscle diaphragmatique jouant le rôle de sphincter externe. Parmi les anomalies, on retrouve :

- La défaillance fonctionnelle du SIO : les études manométriques œsophagiennes ont permis de mettre en évidence des variations de pressions du SIO dites relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'œsophage (RTSIO), induites par des distensions gastriques, et survenant en dehors des déglutitions. Ces relaxations du

SIO s'associent à une ouverture plus rapide pendant une durée plus longue du dispositif anti-reflux. Outre les relaxations transitoires, dans certains cas, on peut parler d'une hypotonie du SIO c'est-à-dire qu'il présente une pression moyenne inférieure à celle mesurée chez un sujet témoin. Il s'agit d'un autre type de défaillance fonctionnelle du SIO qui en revanche engendre un reflux gastro-œsophagien lors de pressions habituellement inférieures à 10mmHg, essentiellement retrouvées lors de cas d'œsophagite sévère.

- L'altération anatomique au niveau de la pince diaphragmatique : le muscle diaphragmatique se contracte lors de chaque inspiration et par ce fait, joue un rôle de renfort au niveau de la zone à haute pression du SIO. Une hernie hiatale se caractérise par un décalage de la jonction œso-gastrique de la pince diaphragmatique d'environ 2cm. Cela induit une dissociation du muscle diaphragmatique du sphincter inférieur, entraînant ainsi une défaillance du dispositif anti-reflux. Des études récentes ont démontré qu'une hernie hiatale n'entraîne pas systématiquement un reflux, mais que cette altération anatomique peut accentuer les manifestations d'un reflux gastro-œsophagien et favoriser les lésions d'œsophagites.

Le reflux gastro-œsophagien est une pathologie multifactorielle. Parmi les facteurs pouvant entrer en jeu dans la physiopathologie de ce dernier, nous retrouvons :

- L'altération de la clairance œsophagienne : il s'agit là du pouvoir autonome de l'œsophage à évacuer son contenu et ainsi réduire la durée d'une exposition à l'acide gastrique en cas de reflux. Ce phénomène s'effectue en deux temps, d'une part l'œsophage évacue le contenu acide par péristaltisme gravitationnel secondaire car non engendré par la déglutition, d'autre part le volume résiduel est tamponné par la sécrétion salivaire riche en bicarbonates. Ainsi une défaillance motrice de l'œsophage et/ou une réduction de la sécrétion salivaire peuvent altérer la clairance physiologique de l'œsophage. Lors de la phase de sommeil profond, on retrouve une abolition du péristaltisme et de la déglutition, rendant ainsi la clairance œsophagienne minimale et expliquant le caractère virulent du RGO nocturne.
- Le ralentissement de la vidange gastrique : un ralentissement de la vidange gastrique peut augmenter à la fois le nombre et la durée d'un reflux. De plus, une vidange gastrique lente est à l'origine de distensions gastriques, elles-mêmes responsables des relaxations transitoires du SIO.
- L'altération de la muqueuse œsophagienne : une défaillance de résistance de la muqueuse œsophagienne n'entre pas dans la physiopathologie du reflux gastro-

œsophagien, mais représente une source favorable au développement de lésions œsophagiennes induites par le reflux acide.

A) L'estomac :

1) Définition et anatomie : [4] [5]

L'estomac est un segment dilaté du tube digestif, un organe creux en forme de J, qui permet le stockage et la digestion du bol alimentaire provenant de l'œsophage. Il se localise dans la partie haute de l'abdomen, sous le diaphragme, en contact avec le lobe gauche du foie. Il est maintenu dans la cavité abdominale par des ligaments rattachés au foie, au diaphragme et à la rate.

La morphologie de l'estomac se divise en 4 principales parties :

- La zone de jonction avec l'œsophage qui détermine le début de la cavité gastrique est appelée cardia.
- Une portion verticale qui représente les 2/3 supérieurs de l'estomac et se compose de :
 - La grosse tubérosité ou fundus, qui sert de poche à air gastrique
 - Le corps de l'estomac ou corpus, qui sert de réservoir et de site sécrétoire.
- Une portion horizontale qui représente le 1/3 inférieur de l'estomac, appelée antrum, qui assure à la fois une fonction sécrétoire, une fonction de broyage et de mélange du bol alimentaire, ainsi qu'une fonction d'évacuation vers la partie terminale de l'estomac.
- Une partie terminale, appelée pylore ou sphincter pylorique, constituée d'un anneau musculaire qui permet le passage du contenu gastrique vers le duodénum et représente la zone de jonction gastroduodénale.

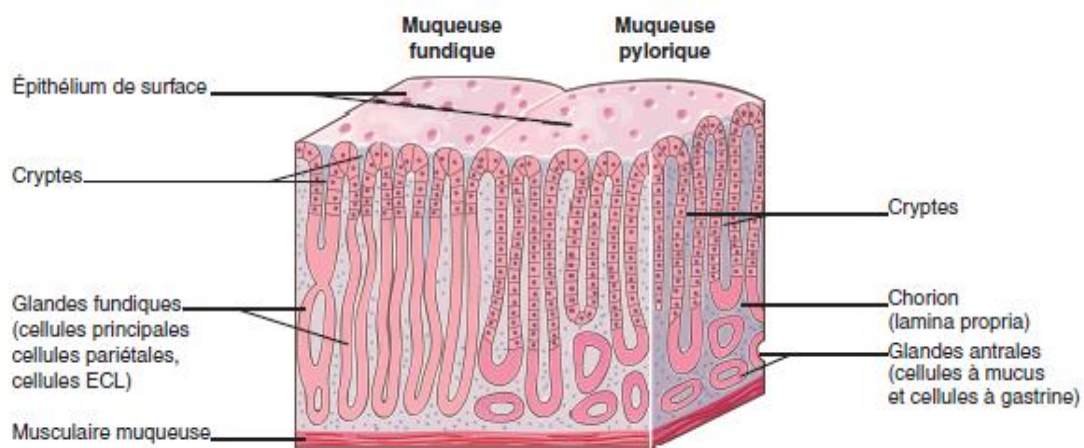
2) Physiologie et histologie :

a) La paroi gastrique : [6] [7]

Les fonctions de l'estomac sont assurées par les composants de sa paroi. La paroi gastrique a une épaisseur moyenne de 5mm et se constitue de l'intérieur vers l'extérieur par la superposition de la muqueuse, d'une sous muqueuse, d'une musculuse et d'une séreuse.

- La muqueuse gastrique est la couche tissulaire interne de l'estomac, en rapport direct avec la lumière stomacale. Au sein de cette muqueuse, on distingue :
 - Un épithélium de surface en contact avec la lumière.
 - Les cryptes ou plis, formés par les invaginations de l'épithélium dans le chorion.
 - Les glandes gastriques qui diffèrent en fonction de la localisation au sein du corps gastrique.
 - Une fine couche musculaire qui délimite en profondeur la muqueuse gastrique.

La coupe suivante décrit la structure histologique de la paroi gastrique :



- La sous-muqueuse est formée d'une couche de tissus conjonctifs qui renferment des vaisseaux et des neurones du système nerveux parasympathique dont le neurotransmetteur, l'acétylcholine, stimule les glandes gastriques.
- La musculature gastrique est constituée de trois couches de muscles lisses superposées :
 - Une couche oblique interne, spécifique de l'estomac ayant pour rôle principal le brassage intense du contenu gastrique.
 - Une couche circulaire intermédiaire.
 - Une couche longitudinale externe.

Cette composante musculaire gastrique est stimulée par l'acétylcholine, et permet à la fois le brassage du bol alimentaire et d'assurer la continuité du péristaltisme de l'appareil digestif.

- La séreuse est une fine couche transparente recouvrant l'intégralité de l'estomac et forme ainsi le péritoine viscéral.

b) Les structures sécrétoires : [6] [7]

La muqueuse gastrique renferme les glandes sécrétoires, qui diffèrent selon la localisation au sein de l'estomac.

On distingue 3 zones de sécrétions différenciées :

- La muqueuse cardiale renferme des glandes mucosécrétantes dites cellules à mucus.
- Au niveau de la grosse tubérosité et du corps de l'estomac, on retrouve les glandes fundiques droites et peu profondes, dont:
 - Les cellules pariétales ou cellules bordantes qui sécrètent de l'acide chlorhydrique (HCl) et le facteur intrinsèque.
 - Les cellules principales ou cellules peptiques qui sécrètent le pepsinogène.
 - Les cellules neuroendocrines ou cellules ECL qui sécrètent l'histamine.
- Au niveau de la muqueuse antro-pylorique, on retrouve les glandes pyloriques contournées et profondes, faites principalement de :
 - Cellules mucosécrétantes
 - Cellules neuroendocrines ou cellules G, sécrètent de la gastrine, hormone qui stimule la sécrétion d'acide chlorhydrique par les glandes fundiques ainsi que la prolifération des cellules ECL à l'histamine.
 - Cellules neuroendocrines dites cellules EC sécrétant la sérotonine.
 - Cellules neuroendocrines dites cellules D sécrétant la somatostatine.

Quelque soit le type de muqueuse, on retrouve des cellules mucipares dans toutes les zones de l'estomac. Le mucus est un gel adhérent à la muqueuse gastrique, riche en bicarbonates qui permet de neutraliser les protons et donc assure un rôle de protection de la paroi face à l'attaque acide et enzymatique.

Le tableau suivant résume les différentes sécrétions gastriques en fonction des parties de l'estomac :

| Zone gastrique | Cellules ou glandes | Le produit sécrété |
|-----------------------------|---|---|
| Cardia | Cellules mucosécrétantes | Mucus |
| Fundus et grosse tubérosité | Cellules pariétales Cellules principales Cellules ECL | HCl + facteur intrinsèque Pepsinogène Histamine |
| Antre-pylorique | Cellules G Cellules EC Cellules D | Gastrine Sérotonine Somatostatine |

Le produit ainsi formé par cette multitude de glandes sécrétrices est le suc gastrique. Le suc est un liquide clair, visqueux et acide. Le débit sécrété est rythmé par les repas. On compte un volume quotidien moyen de 2 à 2,5L.

Le facteur intrinsèque sécrété par les cellules pariétales est indispensable à l'absorption de la vitamine B12.

Le pepsinogène est sécrété par les cellules principales sous forme de pepsinogène inactif, qui est activé en pepsine par les protons au niveau de la lumière gastrique. La pepsine est une enzyme protéolytique qui permet d'hydrolyser et de fragmenter les molécules complexes du bol alimentaire en polypeptides simples en vue de leur digestion ultérieure.

c) Les mécanismes de la sécrétion acide : [6] [7]

1) *Présentation de la cellule pariétale :*

La sécrétion d'acide gastrique se fait exclusivement au niveau des cellules pariétales. Ce sont des cellules volumineuses, pourvues d'un noyau cellulaire repoussé en périphérie. Elles présentent une structure spécifique :

- Un cytoplasme riche en mitochondries, apportant une grande source en ATP mitochondrial.
- Un vaste réseau de canalicules internes, formé des invaginations membranaires au niveau de la lumière du tube stomacal.
- Un transporteur membranaire : la pompe à proton ou pompe $H^+/K^+/ATPase$, dont le rôle principal est d'assurer la sortie des protons au niveau de la lumière stomacale, qui vont se lier aux ions chlorure Cl^- afin de former de l'acide chlorhydrique HCl.
- Des récepteurs membranaires situés au niveau du pôle basal, spécifiques de certains médiateurs parmi lesquels on compte :
 - Récepteur à acétylcholine
 - Récepteur à gastrine
 - Récepteur à histamine H_2
 - Récepteur à prostaglandine

La présentation du mode de fonctionnement de la pompe à proton est un point essentiel pour une meilleure compréhension du mécanisme de la sécrétion acide au niveau de l'estomac.

2) La pompe à protons :

La pompe à protons est une enzyme transmembranaire située sur la membrane luminale des cellules pariétales. Il s'agit d'une protéine capable de former un canal membranaire virtuel favorisant le passage des ions H^+ .

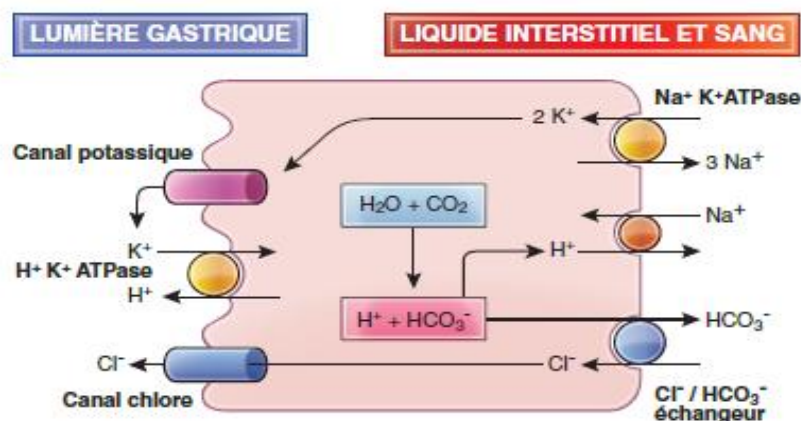
D'une façon générale, un échange d'ions à travers une membrane cytoplasmique s'effectue selon deux principes :

- Soit par une diffusion passive, c'est-à-dire selon le gradient de concentration, où un ion passe du milieu le plus concentré au milieu le moins concentré. Dans ce cas, le transfert d'ion s'effectue sans consommation d'énergie par la cellule.
- Soit par une diffusion active, c'est-à-dire contre le gradient de concentration. Ce principe de contre gradient nécessite une forte consommation d'énergie par la cellule. On retrouve ce cas de figure lors du passage membranaire des ions H^+ au niveau des cellules pariétales.

La pompe à protons utilise l'ATP comme source d'énergie nécessaire à sa phosphorylation. Cette phosphorylation permet son changement de conformation spatiale avec une alternance entre deux états. Un état E1 dit état non phosphorylé, ayant une faible affinité pour les ions K^+ , et un état E2 dit phosphorylé, ayant une forte affinité pour ces derniers. Les ions H^+ proviennent de la dissociation d'acide carbonique (H_2CO_3), produit formé à partir de dioxyde de carbone (CO_2) et d'eau (H_2O) par une anhydrase au niveau de la cellule pariétale.

Chaque cycle catalytique de phosphorylation conduit à un transfert d'ion H^+ vers la lumière gastrique et un ion K^+ vers le cytoplasme pariétal. Ce phénomène de transport est également couplé à un canal membranaire qui permet le transfert des ions K^+ vers la lumière et de ce fait un ravitaillement continu des ions K^+ nécessaires au fonctionnement de la pompe à protons. L'échange membranaire des ions K^+ est suivi par un passage d'ions Cl^- vers la lumière, afin de maintenir un état électriquement neutre dans la cellule.

Le schéma suivant résume le mécanisme de la sécrétion d'acide chlorhydrique par la cellule pariétale :



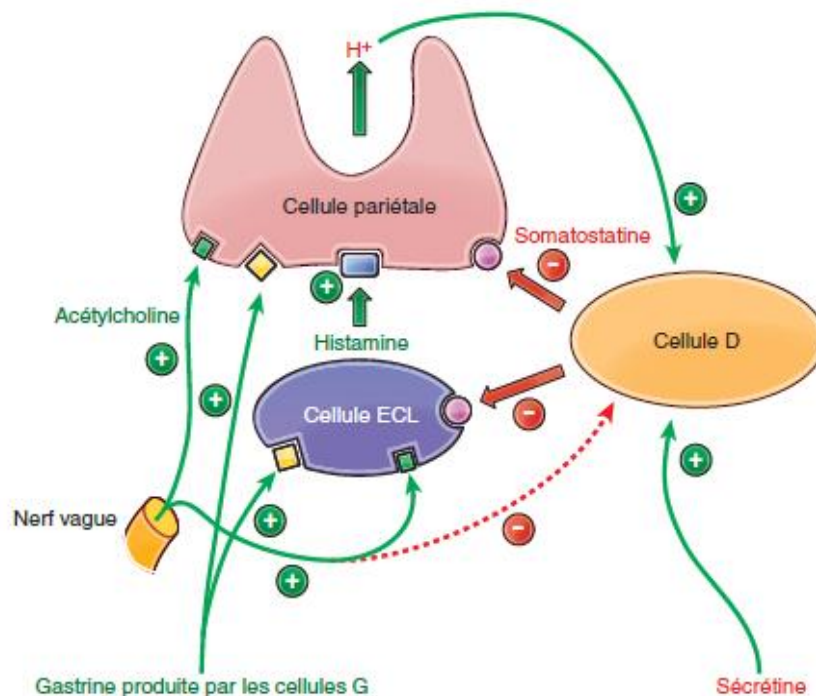
3) *Les mécanismes de régulations :*

Au niveau de la membrane basale des cellules pariétales, se trouvent les récepteurs à médiateurs de la sécrétion gastrique. Ces médiateurs peuvent être activateurs ou inhibiteurs et sont véhiculés par voie endocrine, paracrine ou nerveuse. L'activation de ces récepteurs est couplée à des systèmes de transduction cellulaire et de transport de l'information jusqu'au pôle luminal de la cellule pariétale afin d'activer ou d'inhiber la sécrétion gastrique.

- Stimulation par la gastrine : par voie endocrine, la gastrine est sécrétée par les cellules G des glandes antre-pyloriques. Elle agit directement par liaison au récepteur membranaire de la cellule pariétale et indirectement par liaison au récepteur des cellules ECL stimulant ainsi la sécrétion de l'histamine.
- Stimulation par l'acétylcholine : par voie nerveuse, l'acétylcholine est libérée par les neurones post ganglionnaires du système nerveux parasympathique. Elle agit directement par liaison au récepteur membranaire de la cellule pariétale, et indirectement par stimulation de la sécrétion de la gastrine par les cellules G et de l'histamine par les cellules ECL.
- Stimulation par l'histamine : par voie paracrine, l'histamine est produite par les cellules ECL, elle stimule directement par liaison au récepteur histaminique H₂ au niveau de la cellule pariétale.
- Inhibition par la somatostatine : par voie paracrine, la somatostatine est produite par les cellules D de l'antre pylorique, et représente le principal facteur inhibiteur de la sécrétion acide. Elle agit directement par liaison au récepteur membranaire au niveau de la cellule pariétale et indirectement par l'inhibition de la libération d'histamine par les cellules ECL. La libération de somatostatine reste sous la dépendance d'une réaction en cascade. En effet, la sécrétion de somatostatine est favorisée d'une part par une augmentation de la concentration des ions H⁺ dans la lumière gastrique, et d'autre part par une hormone duodénale, la sécrétine, dont la libération est stimulée par l'arrivée des nutriments digérés dans le duodénum.

Un autre phénomène sécrétoire est observé au niveau de la cavité gastrique ; en effet, les prostaglandines sont synthétisées par les cellules épithéliales de la muqueuse et assurent un rôle majeur dans l'intégrité de cette dernière. Les prostaglandines agissent par liaison au récepteur spécifique sur les cellules mucosécrétantes, stimulant ainsi la production mucine, principale protéine constituante du mucus. Les prostaglandines sont également des médiateurs de l'inflammation, elles permettent la dilatation des vaisseaux de la muqueuse et favorisent un meilleur apport en oxygène pour les cellules. Elles assurent un rôle de protecteur physiologique de la cavité gastrique.

Le schéma suivant illustre le contrôle de la sécrétion d'acide gastrique au niveau de la cellule pariétale :



d) Le cycle physiologique : [6] [7]

L'estomac est un organe central de l'appareil digestif. Son cycle physiologique est décrit en 3 phases, avec un parallélisme entre d'une part sa motricité et d'autre part la régulation de ses fonctions sécrétrices.

- A jeun, dite phase céphalique.

A jeun, la sécrétion d'acide gastrique est faible, mais l'absence de bol alimentaire confère un pH proche de 2 car il agit normalement comme neutralisant. L'activité motrice à jeun est décrite par le complexe migrant moteur (CMM), dont le cycle dure de 90 à 120min et se décompose en 3 phases. Absence de contraction lors de la phase primaire, puis une phase avec des contractions irrégulières et enfin une phase finale avec des fortes contractions régulières. L'enchaînement de ce complexe moteur permet l'évacuation générale des particules indigestibles.

Au cours de cette phase céphalique, il existe une régulation nerveuse issue soit d'une stimulation centrale par excitation du centre bulbaire par des stimuli sensoriels ou psychiques tels que la vue, l'odeur ou le goût des aliments, soit d'une stimulation périphérique comme par exemple une hypoglycémie donnant une sensation de faim. Ces

stimuli du système nerveux parasympathique activent le système nerveux intrinsèque au niveau du plexus de Meissner de la sous-muqueuse et induisent la libération d'acétylcholine.

Ce neuromédiateur excitateur va entraîner la réaction en cascade au niveau de la muqueuse gastrique avec :

- Activation des cellules pariétales : sécrétion d'HCl et facteur intrinsèque
- Activation des cellules principales : sécrétion du pepsinogène
- Activation des cellules G : sécrétion de la gastrine et indirectement de l'histamine
- Activation des fibres nerveuses : stimulation du péristaltisme primaire.

- En post prandial, dite phase gastrique :

L'ingestion d'aliments provoque une distension gastrique qui est, entre-autres, à l'origine de la sécrétion acide. Le pic de cette dernière est atteint environ une heure après le début d'un repas. En revanche, l'ingestion d'aliments annule le CMM et induit une phase de relaxation fundique. En effet il s'agit d'une accommodation gastrique permettant une augmentation du volume de la cavité gastrique sans augmentation de pression motrice, favorisant ainsi le remplissage de l'estomac. Ce phénomène est possible grâce à un réflexe vago-vagal qui stimule les neurones inhibiteurs à monoxyde d'azote et du peptide intestinal vasoactif.

Au cours de cette phase gastrique, on retrouve une régulation hormonale induite à la fois par une distension antrale et par la simple présence des aliments. En effet ce stimulus va activer le pneumogastrique favorisant la sécrétion de facteurs pro-gastriques.

Il existe néanmoins un mécanisme paracrine de rétrocontrôle au cours de cette phase gastrique. Un excès d'ions H^+ stimule la libération de somatostatine par les cellules D et va ainsi mettre en avant un phénomène feedback de freinage de la sécrétion d'acide gastrique.

Un cycle de digestion gastrique est dépendant de la consistance du bol alimentaire.

| Consistance bol alimentaire | Volume de suc gastrique produit | Durée gastrique nécessaire à la digestion |
|-----------------------------|---------------------------------|---|
| Liquide | Faible volume | Rapide |
| Solide | Volume important | Modérée |
| Lipide – gras | Volume modéré | Lente |

- La phase intestinale :

L'arrivée du chyme, produit de la digestion gastrique dans le duodénum est pulsatile, adaptée à la capacité de stockage de ce dernier, avec des contractions musculaires qui se propagent du haut de l'estomac vers le pylore. La présence du chyme acide dans le duodénum stimule la sécrétion de sécrétine par les cellules endocrines de l'intestin grêle. La sécrétine vient alors inhiber la production d'acide gastrique et amorce par ce biais la vidange gastrique.

3) Les pathologies de l'estomac :

Les études épidémiologiques des affections de l'estomac mettent en avant plusieurs pathologies d'impacts variés. En effet la dyspepsie représente le motif le plus courant des consultations en gastro-entérologie avec le reflux gastro-œsophagien. Les techniques de diagnostic et de thérapie pour cette affection sont coûteuses à la sécurité sociale mais cette pathologie reste sans gravité ni complication. En revanche, la gastrite et l'ulcère gastrique sont des pathologies à caractère plus virulent et peuvent évoluer vers un cancer de l'estomac.

a) La gastrite : [8] [9]

La gastrite est par définition est une atteinte de type inflammatoire de la muqueuse gastrique. Elle se caractérise d'une part par un infiltrat inflammatoire au niveau du tissu conjonctif visible par la présence de polynucléaires dans le chorion, et d'autre part par des lésions épithéliales pouvant causer une atrophie, une métaplasie ou une dysplasie du revêtement épithélial.

1) Epidémiologie :

Les gastrites chroniques sont très fréquentes et touchent environ 30% de la population adulte.

En revanche, les cas de gastrites aiguës sont rares si on exclut les gastrites médicamenteuses dues aux AINS. En effet, les AINS représentent 5% des prescriptions médicales mais reflètent 25% des effets indésirables indiqués aux centres de pharmacovigilance.

2) Etiologie :

Les gastrites aiguës sont le plus souvent médicamenteuses notamment par le traitement au long courant avec des AINS ou de l'aspirine. On retrouve aussi certains cas de gastrite aiguë par abus d'alcool ou de tabac.

Les gastrites chroniques sont majoritairement infectieuses dues à *Helicobacter pylori*, responsable de 80 à 90% des cas. Ce type de gastrite est souvent asymptomatique et son diagnostic n'engendre pas systématiquement la mise en place d'un traitement d'éradication.

3) Physiopathologie :

La gastrite reflète un état inflammatoire et un état lésionnel au niveau de la muqueuse. La physiopathologie de cette affection dépend de son étiologie.

L'atrophie de la muqueuse gastrique résulte de la perte de la différenciation cellulaire au niveau épithélial pouvant impliquer la disparition des glandes sécrétrices. Dans un cas de gastrite à *Helicobacter pylori*, la gastrite est dite active au début avec un état inflammatoire marqué, puis devient inactive par une atrophie des glandes sécrétrices. Cette atrophie implique la disparition naturelle de la bactérie du fait de l'absence d'acidité dans le milieu.

L'atrophie gastrique de l'anémie de Biermer est très rare mais représente un cas extrême de régression glandulaire au niveau fundique. Il en résulte d'une part une achlorhydrie c'est-à-dire une abolition sévère de la sécrétion gastrique même avec une stimulation de celle-ci, et d'autre part, une disparition de la sécrétion du facteur intrinsèque nécessaire à l'absorption de la vitamine B12.

La prise au long court d'AINS ou d'aspirine va induire une érosion de la muqueuse le plus souvent au niveau de l'antrum et peut évoluer vers un stade hémorragique plus sévère.

Certains cas d'abus d'alcool ou de tabac engendrent une gastrite avec un état œdémateux réversible à l'arrêt.

b) L'ulcère gastrique : [10] [11]

L'ulcère gastrique se présente comme une perte de substance touchant les couches les plus profondes de la paroi gastrique. Cette affection est de localisation gastrique, elle est caractérisée d'une part, par un cratère ulcéreux atteignant la muqueuse, la sous muqueuse et la musculature, et d'autre part par une réaction inflammatoire profonde. Cette notion de profondeur le différencie des manifestations d'érosion, d'abrasion et d'exulcération superficielle qui n'atteignent pas la couche musculaire de la paroi.

Il s'agit d'une affection évoluant par poussées, symptomatiques ou non, et laissant des cicatrices à la guérison. Autrefois considérée comme fréquente et chronique, elle se limite aujourd'hui à une seule poussée grâce à une thérapie adaptée résultant notamment de la découverte d'un germe en cause et du développement d'une classe médicamenteuse spécifique. Ainsi, l'éradication du germe *H. pylori* fait baisser le taux de récurrences à environ 6% alors que l'absence d'éradication présente un taux de récurrences de l'ordre de 59%.

1) *Epidémiologie :*

La prévalence de l'ulcère gastrique est estimée à 2% de la population générale avec une incidence annuelle de 0.5/1000 avec un sex-ratio de 1. Le pic de fréquence est observé dans la tranche des 55 à 65 ans avec une mortalité d'environ 2.5% des patients atteints. L'ulcère gastrique reste néanmoins quatre fois plus rare que l'ulcère duodénal, mais seul l'ulcère gastrique peut être associé à un cancer.

La prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* est un facteur épidémiologique important dans le cas de l'ulcère gastrique ou duodénal. Le seul réservoir connu de cet agent est l'estomac humain, ce qui suggère une contamination interhumaine exclusive avec un mode oro-oral ou oro-fécal. Cette prévalence bactérienne dépend de l'âge et du pays d'origine. En effet, étant donné le mode de contamination, la prévalence est de l'ordre de 80% en Afrique, Asie et Europe de l'est, due à un niveau d'hygiène souvent bas et elle est de l'ordre de 30 à 50% dans les pays développés.

2) *Etiologie :*

L'étiologie de l'ulcère gastrique se scinde principalement en deux grandes entités :

- Le germe *Helicobacter pylori* est le plus souvent mis en cause, en effet une infection par *H. pylori* est retrouvée 7 fois sur dix lors d'un ulcère gastrique. Il s'agit d'un bacille Gram négatif de petite taille, à croissance lente et très résistant. Il est à la fois mobile grâce à ses flagelles et adhère à l'épithélium gastrique grâce à ses facteurs d'adhésion. La bactérie est classée depuis 1994 par l'organisation mondiale de la santé (OMS) comme agent cancérogène de classe 1 de par son implication dans le cancer de l'estomac.
- La toxicité des AINS représente la deuxième source d'ulcère gastrique. Lors de la prise prolongée d'AINS, 12 à 30 % des complications évoluent en ulcère gastrique.

Outre l'infection à *Helicobacter pylori* et la consommation de médicaments gastrototoxiques, d'autres facteurs favorisent la survenue d'un ulcère gastrique :

- L'âge, avec un seuil critique de 60 – 65 ans, suite à diminution des prostaglandines endogènes gastriques.
- Le tabagisme augmente la sécrétion acide et retarde la cicatrisation.
- Le stress physique et psychique potentialise l'ulcérogénèse.
- L'alcool, malgré son rôle stimulant de sécrétion de gastrine, n'est pas à ce jour retenu comme facteur de risque de la maladie ulcéreuse.

3) Physiopathologie de l'ulcère gastrique

L'ulcère d'une façon générale est décrit comme un déséquilibre entre les facteurs d'agression et les mécanismes de défense. L'ulcérogenèse de l'ulcère gastrique est encore sujette à de nombreuses études mais contrairement à l'ulcère duodéal où les facteurs d'agression prédominent, l'ulcère gastrique est dû à une altération de la défense pariétale.

La découverte du germe *Helicobacter pylori* en 1983 par Warren et Marshall a apporté une nouvelle vision de la physiopathologie ulcéreuse. Ce germe est à l'origine d'une gastrite chronique. Dans l'ulcère gastrique, la gastrite est dite de localisation diffuse et se localise plutôt du côté fundique au niveau du corps de l'estomac. Cette localisation détermine le profil sécréteur de l'ulcère gastrique comme étant normo ou hypo-sécréteur suite à la destruction des cellules pariétales situées au niveau du fundus.

Cette sécrétion anormalement basse peut être la résultante d'autres facteurs tels :

- Une masse cellulaire pariétale plus faible
- Une extension de la gastrite du fundus vers des zones plus hautes avec un état inflammatoire et atrophique plus sévère
- Une atrophie des cellules ECL à histamine suite à la gastrite
- Une neutralisation de l'acidité par un reflux duodéal alcalin

Après colonisation de la muqueuse gastrique par *Helicobacter pylori*, son mécanisme d'attaque se met en place et altère les mécanismes de défense selon plusieurs processus enzymatiques.

Grâce à une protéase et une phospholipase, elle détruit la structure polymérique de la mucine, puis détruit le surfactant phospholipidique du mucus. Ce mécanisme est doublement nocif pour le rôle de barrière du mucus car il devient structurellement plus faible et moins résistant dans un premier temps, mais il perd également son hydrophobicité. Il en résulte une perméabilité double aux ions H^+ au niveau de la paroi gastrique suite à l'altération structurelle du gel de mucus adhérent. De plus, la bactérie utilise le surfactant détruit pour se protéger contre la digestion acide.

La bactérie possède notamment une uréase, nécessaire à la colonisation bactérienne. En effet cette enzyme permet la production d'ammoniaque à partir des ions hydrogènes du milieu, afin de maintenir un pH au dessus de 4 indispensable à sa survie. L'ammoniaque produite, inhibe le renouvellement cellulaire et altère la phase de réparation et de cicatrisation de la muqueuse.

La bactérie possède également des lipopolysaccharides, qui modifient la qualité des mucines aggravant ainsi l'efficacité du mucus, et par conséquent stimulent la sécrétion de pepsinogènes.

Certaines souches (50 à 60%) de la bactérie produisent une cytotoxine dite vacuolisante, capable d'induire des lésions directement dans la muqueuse.

Ainsi par ce schéma complexe d'attaque du germe *Helicobacter pylori*, s'explique la notion d'altération des mécanismes de défense lors d'un ulcère gastrique. Cette défaillance induite de la barrière protectrice gastrique dans un milieu fortement acide et riche en enzymes va provoquer une perte de substance touchant les couches les plus profondes de la paroi gastrique, et pouvant provoquer des complications telles qu'une perforation ou une hémorragie digestive.

C) Le duodénum :

1) Définition et anatomie : [12]

Le duodénum est le segment premier de l'intestin grêle, qui se compose successivement du duodénum, du jéjunum et du colon. Le duodénum est un conduit qui fait suite à l'estomac, il commence au pylore et débouche dans le jéjunum à l'angle de Treitz. Sa position dans le tractus digestif permet le cheminement du bol alimentaire transformé en chyme acide par l'estomac. Au sein du duodénum, l'acidité du chyme est neutralisée au niveau local par une régulation hormonale qui permet une action sur les sécrétions gastriques et parallèlement une action hépato-pancréatique nécessaire à l'absorption des nutriments digérés.

Le duodénum est un organe profond du système digestif, dont la forme rappelle la lettre « C » et épouse le corps supérieur du pancréas. Sa morphologie externe se présente tel un conduit cylindrique d'une longueur moyenne de 30cm, ponctuée de 3 coutures qui le segmentent en 4 parties distinctes.

- Le premier duodénum ou D1 est en position horizontale, et succède directement au pylore.
- Le second duodénum ou D2, est en position verticale descendante. Il fait suite au D1 après l'angle duodéal supérieur. Sur la face intérieure du second duodénum, se trouve l'abouchement de l'ampoule de Vater. Cette ampoule est définie comme réservoir du canal cholédoque provenant du foie, et du canal pancréatique principal.
- Le troisième duodénum ou D3, est en position horizontale, et succède au D2 après l'angle duodéal inférieur dit *genu inferius*.
- Le quatrième duodénum ou D4, est en position verticale ascendante, et débouche sur le jéjunum au niveau de l'angle de Treitz.

D'un point de vue histologique, la paroi du duodénum est identique à celle de l'intestin grêle dont il fait partie avec néanmoins quelques particularités. La paroi duodénale est composée de quatre couches successives avec de l'intérieur vers l'extérieur :

- La muqueuse qui est formée d'un épithélium de surface riche en entérocytes et en cellules mucosécrétantes, d'un chorion et d'une fine couche musculaire en profondeur. Elle se caractérise par une alternance de villosités et de cryptes. Les villosités sont formées par des expansions du chorion dans l'épithélium, alors que les cryptes sont formées par les invaginations de l'épithélium dans le chorion.
- La sous-muqueuse duodénale qui contient les glandes de Brunner, responsables de la sécrétion alcaline et des cellules neuroendocrines telles que les cellules S qui sécrètent la sécrétine.
- La musculuse qui est composée de deux couches musculaires successives, une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe.
- La séreuse qui enveloppe le corps du duodéal et forme ainsi son péritoine viscéral.

Le duodénum est donc le segment initial de l'intestin grêle, siège de la rencontre du contenu gastrique avec les sécrétions biliaires et pancréatiques.

2) Physiologie du duodénum : [7] [13]

L'arrivée du chyme dans le duodénum correspond à la phase intestinale du cycle physiologique de la digestion. Du fait de sa position dans le système digestif, le duodénum n'est pas un lieu d'absorption des nutriments comme dans les parties basses de l'intestin grêle, mais celui d'une action chimique régulée par des hormones duodénales.

Dans le duodénum, l'arrivée du chyme à pH acide représente le principal stimulus de la phase duodénale de digestion. En effet, ce pH acide favorise d'une part la sécrétion de sécrétine par les cellules S duodénales et d'autre part une sécrétion d'un mucus alcalin par les glandes de Brunner.

La sécrétine est un antagoniste de la gastrine, hormone gastrique qui stimule à la fois les cellules pariétales et la libération d'histamine. Elle exerce ainsi un rétrocontrôle négatif sur les sécrétions gastriques.

La sécrétine agit également au niveau pancréatique par stimulation des acini pancréatiques. Lors de la phase intestinale, la stimulation de ces cellules par la sécrétine favorise la sécrétion d'une solution bicarbonatée qui vient participer à la neutralisation du pH acide du chyme.

Cette phase de sécrétion multiple possède un rôle primordial pour le maintien de l'intégrité de la paroi duodénale, car elle permet à la fois de tamponner le pH acide provenant de

l'estomac mais également d'exercer un rétrocontrôle négatif sur les sécrétions gastriques par l'effet antagoniste de la sécrétine.

Une autre hormone duodénale intervient au cours de cette phase intestinale. Contrairement à la sécrétine dont la sécrétion est stimulée par la présence d'un pH acide, la sécrétion de cholécystokinine est elle stimulée par l'arrivée d'acide gras, acide aminés ou de peptones dans la cavité duodénale. La cholécystokinine a une action sur deux organes distincts :

- Elle agit sur le pancréas en stimulant la sécrétion d'un suc riche en enzymes telles que la trypsine, la chymotrypsine, l'amylase et la lipase nécessaires à la digestion des lipides, protéines et glucides.
- Elle agit au niveau du foie en favorisant la production de la bile, et stimule la contraction de la vésicule biliaire ainsi que le relâchement du sphincter d'Oddi. Elle vient par ce fait potentialiser les effets de la sécrétine en provoquant la chasse biliaire et permet de déverser les sécrétions biliaires et pancréatiques dans le duodénum.

Le duodénum représente ainsi le compartiment intestinal où se mélange le chyme gastrique avec les sécrétions biliopancréatiques en vue de la neutralisation du pH acide et la digestion des nutriments. Le duodénum reste néanmoins le siège d'une absorption irrégulière et débouche vers le jéjunum, site principal de l'absorption des nutriments issus de la digestion.

3) Les pathologies du duodénum :

Dans le duodénum, l'affection la plus courante est l'ulcération. Elle peut être soit typiquement un ulcère duodéal, soit la résultante d'une sécrétion tumorale comme dans le syndrome de Zollinger-Ellison.

a) L'ulcère duodéal : [10] [11] [14]

Tout comme l'ulcère gastrique, l'ulcère duodéal se présente comme une perte de substance au niveau de la paroi, atteignant ses couches les plus profondes. Cette affection est de localisation duodénale et plus précisément dans le bulbe duodéal.

De même que pour l'ulcère gastrique, il s'agit d'une affection évoluant par poussées, symptomatiques ou non, et laissant des cicatrices à la guérison. Autrefois considérée comme fréquente et chronique, elle se limite aujourd'hui à une seule poussée grâce à une thérapeutique adaptée.

1) Epidémiologie :

La prévalence de l'ulcère duodénale est estimée à 8% de la population générale avec une incidence annuelle de l'ordre de 0.8 à 5/1000. L'ulcère duodénal est plus fréquent chez l'homme avec un sex-ratio de 3/1. Le pic de fréquence est observé dans la tranche des 45 à 65 ans avec une mortalité d'environ 1% des patients atteints. L'ulcère duodénal est quatre fois plus fréquent que l'ulcère gastrique mais il n'est pas associé à un caractère cancéreux.

Tout comme l'ulcère gastrique, la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* est un facteur épidémiologique important dans l'ulcère duodénal. L'absence d'éradication de ce germe présente un taux de récurrence de l'ordre de 67%.

2) Etiologie :

L'étiologie de l'ulcère duodénal se scinde principalement en deux grandes entités :

- Le germe *Helicobacter pylori* est le plus souvent mis en cause, en effet une infection par *H. pylori* est retrouvée 9 fois sur dix lors d'un ulcère duodénal.
- La toxicité des AINS représente la deuxième source d'ulcère duodénal. Lors de la prise prolongée d'AINS, 2 à 19 % des complications évoluent en ulcère duodénal.

Outre l'infection à *Helicobacter pylori* et la consommation de médicaments gastrotoxiques, d'autres facteurs favorisent la survenue d'un ulcère gastrique :

- L'âge
- Le tabagisme augmente la sécrétion acide et retarde la cicatrisation.
- Le stress physique et psychique potentialise l'ulcérogénèse.
- L'alcool, malgré son rôle de stimulant de sécrétion de la gastrine, n'est pas à ce jour retenu comme facteur de risque de la maladie ulcéreuse.
- Les sujets du groupe sanguin O non sécréteurs des antigènes spécifiques présentent un risque de 1.5 à 2.5 fois plus élevé de développer un ulcère duodénal.

3) Physiopathologie :

L'ulcère qu'il soit gastrique ou duodénal, est décrit par un déséquilibre entre les facteurs d'agression et les mécanismes de défenses. Lors d'un ulcère duodénal, les facteurs d'agression prédominent provoquant ainsi cette altération profonde de la paroi spécifique de l'état ulcéreux.

Contrairement à l'ulcère gastrique, *Helicobacter pylori* est responsable d'une gastrite chronique de localisation antrale qui prédispose à l'ulcère duodéal. Cette localisation de la gastrite confère le statut normo ou hypersécréteur acide de l'ulcère duodéal.

Ce statut d'hypersécréteur s'explique en plusieurs points :

- Le germe *Helicobacter pylori* se trouve au niveau antral lors d'un ulcère duodéal. L'uréase de la bactérie produit de l'ammoniaque en utilisant les ions H^+ du milieu modifiant ainsi le pH au niveau antral. Cette modification du pH autour des cellules G antrale provoque une stimulation permanente de celles-ci entraînant une hypergastrinémie responsable de la sur-activation des cellules pariétales.
- L'hypergastrinémie induite est notamment responsable d'une augmentation de la masse cellulaire pariétale. En effet, la gastrine joue un rôle trophique sur la masse cellulaire estimée, elle double chez plus de 20% des sujets atteints d'un ulcère duodéal. Plusieurs facteurs sont responsables de cette augmentation trophique de la masse cellulaire pariétale avec en premier lieu un excès de gastrine ou un déficit en somatostatine. Des facteurs génétiques et environnementaux tel que le tabac ou le stress sont également mis en cause. Cette prolifération excessive de la masse cellulaire pariétale est directement liée au débit acide maximal.
- Lors d'un ulcère duodéal, on remarque également une augmentation quantitative des récepteurs muscariniques sur les cellules pariétales fundiques. Cela engendre une sécrétion acide plus accentuée notamment par stimulation centrale. Cela détermine également le côté agressif de la sécrétion acide nocturne qui est sensiblement plus importante lors d'un ulcère duodéal.

Certaines études, telles que la méthode de Fordtran et Walsh et la technique de Malagelada, sur les sécrétions acides postprandiales démontrent que dans des conditions physiologiques normales, un sujet atteint d'ulcère duodéal présente une charge acide délivrée au duodénum trois à quatre fois supérieure à la normale.

Il en résulte une acidité plus importante au niveau du bulbe duodéal suite à un passage facilité par l'état inflammatoire que provoque la gastrite dans la jonction gastroduodénale. Ainsi, même avec un statut normo-sécréteur, la charge acide participe à la genèse de la lésion ulcéreuse bulbaire d'autant plus que chez un sujet atteint d'ulcère duodéal la production de bicarbonates par le duodénum est fortement réduite notamment suite à la lésion de la muqueuse duodénale.

La vitesse de la vidange gastrique joue également un rôle dans l'ulcérogenèse. En effet, chez les ulcéreux duodénaux, la vitesse de la vidange gastrique est souvent accélérée ne laissant pas aux bicarbonates duodénaux et aux sécrétions biliopancréatiques le temps nécessaire à la neutralisation du chyme acide.

Dans l'ulcère duodéal, la sécrétion acide accentuée n'est pas le seul facteur d'agression, généralement une agression chloropeptique est mise en cause.

L'étude du rapport débit peptique sur débit acide basal donne schématiquement 3 mécanismes d'attaque :

- Dans 50% des cas, le rapport est supérieur à 80 démontrant ainsi une hypertonie vagale associée à une sécrétion élevée de pepsine.
- Dans 10% des cas, le rapport est inférieur à 40 et met en évidence une hypergastrinémie avec une prédominance de la sécrétion acide.
- Dans 40% des cas, le rapport est intermédiaire, synonyme d'une attaque mixte acide-pepsine.

L'activité mucolytique de la pepsine est représentée par la mesure de l'acide sialique, marqueur du mucus dégradé. Cette activité est fortement augmentée lors d'un ulcère duodéal et le débit de pepsine est souvent corrélé aux lésions duodénales.

Les sécrétions duodénales de bicarbonates sont stimulées dans les conditions physiologiques par un pH acide dans le duodénum et par les prostaglandines. Cependant, la stimulation par des prostaglandines synthétiques ne modifie pas sensiblement la sécrétion de bicarbonates lors d'un ulcère duodéal. La diminution de la sécrétion de bicarbonates lors de cette affection n'est donc pas la résultante d'un défaut de stimulation mais au contraire provient d'une altération cellulaire profonde aggravée par les lésions ulcéreuses.

La colonisation par *Helicobacter pylori* engendre un état inflammatoire aigu au niveau du bulbe duodéal. Les polynucléaires infiltrent la muqueuse augmentant ainsi sa perméabilité. De plus, le germe, de par ses enzymes et ses cytotoxines qui varient en fonction des souches, va lui même engendrer des lésions directes au niveau de la paroi.

Ainsi, la paroi duodéale se retrouve face à une attaque chloropeptique accentuée, qui crée ce déséquilibre face à des facteurs de défense incapables de contenir cette agression.

b) Le syndrome de Zollinger-Ellison : [14] [15]

Le syndrome de Zollinger-Ellison s'inscrit dans le cadre de l'atteinte duodéno-pancréatique du Syndrome de Wermer. Il associe à la fois un ulcère duodéal, un reflux gastro-œsophagien et une diarrhée. Ces manifestations cliniques sont secondaires à une hypersécrétion acide due à une libération non régulée de la gastrine par une tumeur endocrine à gastrine dite gastrinome.

1) *Epidémiologie :*

Le syndrome de Zollinger-Ellison a une prévalence de 2-3 pour 1 000 000 de la population générale et représente 0.1 à 1% des manifestations d'ulcère duodéal. Cette pathologie se manifeste dans la tranche d'âge des 30 à 50 ans et touche deux fois plus les hommes que les femmes. Selon certaines études, la prévalence de ce syndrome est sous estimée du fait de

l'utilisation assez répandue des moyens thérapeutiques traitant la symptomatologie pure de cette affection d'une part et du caractère silencieux du gastrinome d'autre part.

Le syndrome de Zollinger-Ellison est tout de même responsable de la plus grande morbi-mortalité du syndrome de Wermer MEN1 du fait notamment du symptôme ulcéreux virulent d'une part et des risques liés à la chirurgie pancréatique d'exérèse des tumeurs sécrétantes d'autre part.

2) Etiologie :

Le syndrome de Zollinger-Ellison entre dans les manifestations pathologiques de la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 appelée syndrome de Wermer, qui fait suite à une mutation du gène MEN1. Cette mutation génétique est à l'origine de l'atteinte de plusieurs organes :

- Atteinte de la parathyroïde dans plus de 90% des cas induisant une hyperparathyroïdie.
- Atteinte duodéno-pancréatique et gastrique dans environ 50% des cas donnant une tumeur neuroendocrinienne.
- Atteinte hypophysaire dans 15 à 42% des cas donnant des adénomes sécrétants le plus souvent à prolactine.

Le syndrome de Wermer MEN1 développe dans plus de 25% des cas un syndrome de Zollinger-Ellison avec une localisation tumorale variable.

- Dans 50% des cas, la tumeur est de localisation pancréatique
- Dans 40% des cas, la localisation est duodénale
- Dans 10% des cas, la tumeur est gastrique ou hépatique.

Quelque soit la localisation de la tumeur, le syndrome de Zollinger-Ellison se manifeste dans 90% des cas par un ulcère duodéal.

3) Physiopathologie :

Le syndrome de Zollinger-Ellison est corrélé directement au gastrinome induisant une hypergastrinémie. Ce phénomène se traduit par une stimulation excessive de la gastrine au niveau des récepteurs spécifiques sur les cellules pariétales et les cellules ECL au niveau fundique. Il en résulte une hypersécrétion acide spécifique et caractéristique de ce syndrome :

- On retrouve un débit acide basal supérieur à 10mmol/h qui laisse suspecter un syndrome de Zollinger-Ellison. Lorsque le débit acide basal est supérieur à 30mmol/h le syndrome est confirmé avec une spécificité de 99% pour ce seuil.
- Une gastrinémie à jeun supérieure à 150pg/mL. (Normale inférieure à 150pg/mL).
- La concentration acide maximale dépasse les 100mmol/h chez plus de 80% des patients atteints.

La gastrine exerce une action trophique sur les cellules épithéliales gastriques ce qui favorise le phénomène d'accroissement de la masse cellulaire pariétale et accentue le caractère hypersécréteur acide.

Cette attaque acide représente le facteur d'agression qui engendre un ulcère duodéal localisé le plus souvent dans le premier segment du duodénum D1.

Au niveau de l'œsophage, 2/3 des patients présentent un reflux gastro-œsophagien simple mais pouvant se compliquer dans certains cas d'une œsophagite ou d'une ulcération nette de l'œsophage.

Le syndrome de Zollinger-Ellison s'accompagne dans 50% des cas de diarrhées indépendantes de l'affection ulcéreuse, elles peuvent être la seule manifestation de ce syndrome. Les diarrhées sont de types volumogéniques qui témoignent du dépassement des capacités de réabsorption de l'intestin grêle face à l'excès du débit acide sécrété. Elles sont également associées à des stéatorrhées résultant de l'inactivation des enzymes pancréatiques par un pH duodéal bas.

D) Les organes annexes du tube digestif :

1) Le pancréas : [16]

Le pancréas dérive de la partie haute de l'intestin primitif. Il s'agit d'un organe indissociable du duodénum de par sa localisation dans la cavité abdominale, sa vascularisation et la position de ses canaux excréteurs. Le pancréas est une glande à la fois exocrine et endocrine :

- La fonction de pancréas exocrine se scinde en 2 types de sécrétions. D'une part une sécrétion hydro-électrolytique riche en eau et en bicarbonate qui assure le transport des enzymes pancréatiques vers la lumière duodénale et la neutralisation du pH acide gastrique au niveau du duodénum. D'autre part, le pancréas exocrine synthétise au niveau des acini des enzymes digestives diverses. On compte parmi celles-ci les protéolytiques telle la trypsine pour la dégradation des protéides, les amylolytiques telle que l'amylase pour la dégradation des glucides et les lipolytiques telle que la lipase pour la dégradation des lipides. La plupart de ces enzymes sont sécrétées sous formes inactives ce qui permet une protection du pancréas face à une autodigestion. Les enzymes sont activées principalement dans le duodénum et dégradent ainsi le contenu du chyme gastrique en vue d'une absorption intestinale.
- Le pancréas endocrine joue un rôle fondamental dans l'homéostasie glucidique et lipidique par la synthèse d'insuline et de glucagon au niveau des îlots de Langerhans.

Les cellules β des îlots synthétisent l'insuline, hormone hypoglycémisante qui favorise l'utilisation périphérique du glucose et inhibe la glycogénolyse et la néoglucogenèse. Les cellules α des îlots synthétisent le glucagon, hormone hyperglycémisante qui stimule la glycogénolyse et la néoglucogenèse.

Les sécrétions pancréatiques exocrines sont régulées par deux hormones duodénales. La sécrétine, libérée par les cellules S de la muqueuse duodénale au contact du chyme acide, stimule les sécrétions hydro-électrolytiques. La cholécystokinine, synthétisée par les cellules de type I de la muqueuse duodénale, est le principal stimulus de la sécrétion d'enzymes pancréatiques. La présence d'acides aminés et d'acides gras dans le duodénum stimule la libération de cholécystokinine. Cette dernière exerce ses effets stimulants sur la sécrétion enzymatique et provoque la contraction de la vésicule biliaire en postprandial, permettant ainsi le largage de la bile hépatique et du suc pancréatique dans la cavité duodénale.

2) Le foie : [17]

Le foie est un organe abdominal central, logé dans l'hypochondre droit. Il s'agit du viscère humain le plus volumineux avec un poids moyen d'environ 2% du poids corporel. Du fait de sa position dans l'abdomen, il assure de nombreuses fonctions nécessaires à l'homéostasie de l'organisme et participe notamment à la digestion des nutriments à travers la bile sécrétée.

Son rôle d'organe annexe du système digestif est principalement décrit par sa faculté à produire et excréter de la bile. La bile est sécrétée par les hépatocytes et les cellules épithéliales biliaires. Elle a une double fonction pour la glande hépatique ; elle représente un mode d'élimination des produits du catabolisme hépatique et une sécrétion exocrine essentielle aux fonctions digestives d'absorption. Le foie produit environ 600mL de bile par jour, composée essentiellement d'eau (à 97%) et riche en acide biliaire, phospholipides, cholestérol, bilirubine, protéines et notamment en ions tels que les bicarbonates.

Entre les repas et notamment la nuit, la bile est produite puis stockée dans la vésicule biliaire hépatique. L'arrivée du chyme acide riche en acide gras stimule la sécrétion duodénale de cholécystokinine qui va provoquer l'ouverture du sphincter d'Oddi et la contraction de la vésicule biliaire. La cholécystokinine permet le largage via le canal cholédoque de la bile hépatique ainsi que les sécrétions pancréatiques dans le duodénum.

Cette bile liquide alcaline exerce un pouvoir tampon supplémentaire sur l'acidité du chyme gastrique et permet une solubilisation micellaire des produits résultant de l'action des lipases et des estérases pancréatiques sur les lipides alimentaires. Cette solubilisation des lipides et vitamines liposolubles favorise leur diffusion vers la membrane des entérocytes permettant ainsi leur absorption.

II) Quelques techniques de diagnostic

A) L'endoscopie : [18]

L'endoscopie est une technique d'exploration visuelle qui permet dans les années 60 de révolutionner les techniques d'imageries du tractus digestif. Si le terme d'endoscopie est encore souvent utilisé, la pratique de cette dernière se fait de plus en plus rare. En effet, le terme endoscopie se réfère à un endoscope dit rigide. Un endoscope est schématiquement un tube rigide se composant d'un système optique qui permet la visualisation des parois, d'un système d'éclairage et de petits canaux permettant l'insufflation, le lavage et l'aspiration dont le but est de dégager l'angle d'observation du système optique.

L'endoscopie permet une étude complète de la paroi œsophagienne mais devient moins pertinente au niveau du bas œsophage. Elle ne permet donc pas l'exploration gastroduodénale.

L'endoscope est inséré directement par la bouche à l'aide d'un tube d'introduction. Cette technique d'exploration nécessite tout de même une anesthésie générale et un jeûne d'au moins six heures. La manipulation est facilitée par une lubrification préalable de l'appareillage.

B) La fibroscopie : [18]

La fibroscopie est en quelque sorte une évolution technologique de l'endoscopie. En effet, dans ce cas, on utilise un gastroscopie appelé également œso-gastro-duodénoscope. Cette technique d'exploration est utilisée dans un but diagnostique, thérapeutique ou de surveillance.

Le gastroscopie est un appareil fin et souple, également muni d'une tête optique, d'un système d'éclairage et de canaux d'insufflation, lavage et aspiration. D'autres instruments peuvent être installés sur ce type d'appareil, tels que des pinces à biopsie, des anses pour l'exérèse de lésions ou des pinces à corps étranger.

Dans des conditions favorables chez un patient conscient et coopérant, la fibroscopie peut être pratiquée sans anesthésie générale ou avec une simple anesthésie locale. Le plus souvent, la lidocaïne est utilisée en gel permettant à la fois l'anesthésie et la lubrification.

Ces techniques de diagnostics sont indiquées dans :

- Un bilan de reflux gastro-œsophagien
- Un bilan de maladie ulcéreuse
- La surveillance et le contrôle après un traitement antiulcéreux
- La recherche d'un cancer digestif

C) La manométrie : [18]

Cette méthode permet l'évaluation de la motricité œsophagienne. Le principe est d'enregistrer les contractions mécaniques et les variations de pression dans le corps de l'œsophage ainsi qu'au niveau du sphincter supérieur et inférieur. L'enregistrement des valeurs permet l'observation du péristaltisme œsophagien en vue d'un diagnostic.

Il existe deux méthodes pour apprécier le péristaltisme œsophagien:

- la manométrie stationnaire est un simple examen d'une durée moyenne de 20 minutes.
- la manométrie ambulatoire sur 24h permet l'enregistrement de la variation de pression œsophagienne sur une longue durée. Le plus souvent cette méthode est combinée à la pH-métrie.

Ce type d'examen s'effectue après un jeûne d'au moins 6 heures, avec une anesthésie nasale. Aucune prémédication n'est nécessaire, mais il est important de suspendre 12 à 24h au préalable, tout traitement médicamenteux qui pourrait avoir une action sur la motricité œsophagienne.

Le matériel utilisé est une sonde renfermant plusieurs cathéters munis de capteurs de pression. Le nombre de capteurs diffère selon le type de sonde ; certaines peuvent contenir jusqu'à 21 capteurs externes réalisant ainsi autant de points d'enregistrement. La sonde est également reliée à un système d'amplification ainsi qu'à un logiciel informatique qui permet le traitement numérique des valeurs enregistrées.

La sonde est introduite dans l'œsophage depuis un orifice nasal, par nasogastroscopie. L'extrémité de la sonde est placée dans l'estomac et la valeur intragastrique retenue sert de pression basale.

L'exploration de la pression contractile œsophagienne est étudiée en modifiant la nature de la déglutition. L'examen commence toujours par une déglutition salivaire dite sèche et se termine par une épreuve de déglutition humide à l'aide d'une pompe de perfusion hydropneumatique qui perfuse un faible débit d'eau à travers les cathéters.

La manométrie œsophagienne est indiquée dans:

- La dysphagie non expliquée par fibroscopie
- Les douleurs thoraciques non-cardiaques d'origine indéterminée
- L'achalasie (test diagnostique de référence)
- Les spasmes diffus
- Le bilan préopératoire d'un RGO récidivant et résistant au traitement.

D) La pH-métrie : [19]

La pH-métrie œsophagienne permet de mesurer les variations du pH dans la lumière de l'œsophage. Cette exploration met en évidence les épisodes où le pH œsophagien, normalement compris en 5 et 7, chute en dessous de 4 pendant une durée minimum de dix secondes. Ce type d'épisode évoque le reflux du contenu gastrique dans le corps œsophagien. Cette technique permet alors d'évaluer le reflux gastrique acide selon deux critères.

- Une étude quantitative qui marque par un pourcentage le temps pendant lequel le pH est inférieur à 4. Le pourcentage normal étant de 4.2%.
- Une étude qualitative qui précise la relation temporelle entre le symptôme et l'intensité du reflux acide.

L'étude du pH œsophagien s'effectue en ambulatoire sur une durée de 3 à 24 heures. Le plus souvent, l'étude sur une journée est privilégiée car elle permet notamment de se rapprocher des conditions de vie habituelles du patient.

En pratique, l'examen nécessite un jeûne d'au-moins 4h ainsi qu'un respect d'une durée d'arrêt des traitements fonction de leur classe. En effet, les inhibiteurs de la pompe à protons doivent être arrêtés huit jours avant, les antihistaminiques H₂ 48 heures avant et les prokinétiques 12 heures au préalable.

La pose du matériel nécessite en général l'anesthésie locale d'une narine par de la lidocaïne en spray. La sonde est insérée par nasogastroscopie et doit être placée 5 cm au dessus du sphincter inférieur de l'œsophage. Pour cela, certains spécialistes ont recours à une manométrie œsophagienne préalable, ou au repérage du sphincter inférieur par gradient de pH.

Schématiquement, le matériel utilisé pour effectuer une pH-métrie se compose d'une électrode de mesure, d'un boîtier d'enregistrement et d'un support informatique pour le traitement des données enregistrées.

Parmi les électrodes, on retrouve les filaires. Ce sont des électrodes à l'antimoine ou en verre. Les électrodes de verre sont peu utilisées en raison d'un coût plus élevé malgré des performances techniques supérieures grâce notamment à un temps de réponse rapide qui leur confère un choix de première intention lors d'études pharmacologiques.

Depuis quelques années, la pH-métrie sans fil a vu le jour avec la capsule Bravo[®], munie d'une électrode à l'antimoine. Les variations de pH sont observées par télémetrie sur le boîtier d'enregistrement. Cette dernière évolution vient appuyer la volonté d'effectuer un diagnostic dans des conditions habituelles optimales, car elle permet la suppression de l'inconfort nasal et pharyngé observé avec la pH-métrie filaire. La capsule Bravo[®] est

installée par un dispositif de mise en place qui permet la fixation de celle-ci à la paroi œsophagienne. La capsule est éliminée dans les selles suite à un détachement spontané dans les 48 heures suivant sa fixation.

La pH-métrie a été pendant longtemps le « gold standard » pour le diagnostic d'un reflux gastro-œsophagien, mais la combinaison de pH-impédancemétrie tend à devenir la méthode de référence. En effet, cette dernière combine à la fois l'étude de la variation de pH au niveau œsophagien et les reflux liquides et gazeux qu'ils soient acides ou non.

La pH-métrie gastrique est quand à elle utilisée dans un but pharmacologique, notamment pour contrôler et ajuster les doses efficaces en inhibiteurs de la pompe à protons dans les pathologies avec un caractère hypersécréteur acide telles que le syndrome de Zollinger-Ellison.

E) La recherche du germe *Helicobacter pylori* : [20]

En 1982, la découverte par Warren et Marshall de l'implication du germe *Helicobacter pylori* dans la genèse des pathologies ulcéreuses et de l'adénocarcinome gastrique a révolutionné les stratégies thérapeutiques de ces derniers.

La confirmation de l'infection par *Helicobacter pylori* devint alors une étape primordiale pour une prise en charge thérapeutique adaptée. Les méthodes de diagnostic de l'infection sont nombreuses, d'un côté on retrouve les méthodes faisant suite à une stratégie invasive à l'issue d'une gastroscopie et correspondant à l'étude des biopsies prélevées, et de l'autre les méthodes dites non invasives faisant appel à des caractéristiques spécifiques de la bactérie.

1) Par stratégie invasive :

La culture :

Schématiquement, cette méthode se scinde en 3 étapes essentielles en vue d'un diagnostic complet. La première étape est une étude microscopique faisant apparaître un bacille Gram négatif, innervé et spiralé. L'examen microscopique possède une bonne sensibilité mais ne permet pas à lui seul de confirmer le diagnostic.

Puis, la mise en culture proprement dite, dans un milieu gélosé additionné de sang donne les primo-cultures au bout de 3 jours d'incubation à 35°C. L'identification de *Helicobacter pylori* est basée sur les critères d'exigence du milieu de culture, l'aspect Gram négatif ainsi que sur la présence d'activités uréase, oxydase et catalase spécifiques à la bactérie.

La dernière étape consiste à effectuer un antibiogramme sur le milieu de culture afin de déterminer la sensibilité de la bactérie aux différents antibiotiques.

La mise en culture est le test de référence pour le diagnostic bactériologique de l'infection. Cependant cette dernière n'est utilisée qu'en cas d'échec thérapeutique, car malgré le fait qu'elle soit d'une excellente spécificité et remboursée par la sécurité sociale, elle exige des critères de conservation de l'échantillon relativement difficiles à appliquer, tels que le transport des biopsies dans les conditions spécifiques parfois très onéreuses.

Amplification génique :

La détection par réaction de polymérisation en chaîne du germe *Helicobacter pylori*, a permis de détourner les contraintes de la mise en culture bactériologique classique. En effet, la méthode par amplification ne nécessite pas de conditions de transport et de conservation exigeantes car elle fait appel à l'étude des séquences d'ADN de la bactérie. Aujourd'hui, grâce notamment à des techniques de PCR en temps réel, on arrive à détecter les séquences d'ADN spécifiques du germe *Helicobacter pylori* ainsi que certaines séquences de mutations génétiques lui conférant une résistance à certains antibiotiques.

La méthode de diagnostic de l'infection par PCR présente une excellente sensibilité et des contraintes minimales, mais elle reste non remboursée par la sécurité sociale pour le moment.

Le test à l'uréase :

Le test à l'uréase est effectué directement en salle d'endoscopie avec une étude directe sur l'échantillon de la biopsie gastrique. Le principe de ce test se base sur le virage d'un indicateur coloré sensible au pH du milieu. En effet, l'uréase de la bactérie dégrade l'urée en ammoniac faisant ainsi varier le pH. Le test est rapide ; il donne un résultat en moins d'une heure. La positivité de ce test est suffisante pour l'initiation d'un traitement antibiotique. En revanche, sa négativité n'exclut pas l'infection notamment en raison d'une sensibilité moyenne qui nécessite la combinaison avec une autre méthode pour confirmer le diagnostic. Le plus souvent, le test à l'uréase est associé à un examen anatomopathologique, qui permet l'étude histologique des biopsies et la caractérisation du type de lésions présentes.

2) Par stratégie non invasive :

Le test respiratoire à l'urée marquée ^{13}C :

Le test respiratoire à l'urée marquée est disponible en pharmacie de ville. Il est dispensable avec une ordonnance et la réalisation du test se fait en laboratoire d'analyses médicales. Le principe de cette méthode se base sur l'activité uréasique de la bactérie. En effet, l'ingestion d'urée marquée en ^{13}C est suivie de l'hydrolyse de cette dernière en ammonium et bicarbonate. Sous l'influence du milieu acide, les bicarbonates sont transformés en gaz carbonique donnant un rejet de dioxyde de carbone marqué $^{13}\text{CO}_2$ dans l'air expiré. La détection d'une infection active à *Helicobacter pylori* est déterminée par la mesure du rapport $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$, qui permet de traduire le taux d'enrichissement isotopique de l'air expiré.

Un seuil limite de 4‰ est à prendre en compte. Une valeur en dessous signifie la négativité du test, alors qu'une valeur supérieure confirme la présence du germe.

Il s'agit du test le plus efficace pour le diagnostic d'*Helicobacter pylori*. Avec une sensibilité et une spécificité proches des 95%, cette technique est utilisable tant pour poser le diagnostic que pour la confirmation de l'éradication du germe.

Le kit contient également une dose d'acide citrique qui permet de ralentir la vidange gastrique et ainsi d'allonger le temps d'interaction entre l'urée marquée et l'uréase bactérienne pour favoriser la réaction.

Parmi les spécialités, on retrouve Helikit® 75mg, classé dans la catégorie des produits de diagnostic. Ce kit est remboursé à hauteur de 65% par la sécurité sociale, et son prix de vente est de 34,64€ TTC.

La méthode sérologique :

Le principe des kits sérologiques est de type immuno-enzymatique ELISA, dont le but est de détecter les immunoglobulines G spécifiques de la bactérie. Les tests sérologiques actuellement sur le marché ne sont pas adaptés au contrôle post-thérapeutique. En revanche, avant l'initiation d'un traitement ils présentent l'avantage majeur de posséder une importante sensibilité du test indépendamment de la charge bactérienne.

Les kits de sérologies sont de faible coût et sont remboursés par la sécurité sociale.

La détection antigénique dans les selles :

Le principe de ce test repose sur la détection des antigènes bactériens dans les selles, par la méthode ELISA avec un anticorps monoclonal dirigé contre *Helicobacter pylori*. Elle permet de mettre en évidence une infection avant ou après traitement antibiotique. Cette technique reste tout de même peu utilisée car elle nécessite des moyens de manipulation et de conservation de l'échantillon très onéreux. Cependant, grâce à son excellente sensibilité, cette méthode reste une référence de seconde intention dans les cas où le test à l'urée marquée n'est pas envisageable, notamment pour les enfants.

Deuxième partie : Les médicaments du système digestif haut.

I) Les anciennes familles thérapeutiques :

A) Les topiques :

Les topiques exercent leurs effets localement au niveau du système digestif. Ils permettent un soulagement rapide des manifestations douloureuses liées aux affections œso-gastro-duodénales. L'efficacité de ces derniers en traitement symptomatique est bien démontrée, ainsi les topiques sont très souvent utilisés en prises pluriquotidiennes notamment en automédication. Qu'ils soient remboursés ou non, les médicaments appartenant à cette classe thérapeutique sont dispensables sans ordonnance et font partie pour la plupart des formes conseils en officine.

1) Les alginates : [21] [22]

Les alginates forment un gel surnageant au contact du liquide gastrique acide, formant une barrière physique qui s'oppose au reflux gastro-œsophagien. Le gel flottant au niveau de la jonction gastro-œsophagienne, régurgite en premier lieu en cas de reflux sévère protégeant ainsi la paroi œsophagienne du liquide gastrique irritant. La formulation des alginates comportent également du bicarbonate de sodium, qui permet de tamponner le pH acide au niveau du cardia augmentant, celui-ci de 2 unités sans pour autant modifier le pH gastrique.

Qu'ils soient sous forme de suspension buvable ou de comprimés à croquer, la transformation en gel mousseux est immédiate au contact du liquide gastrique acide. L'action dure de 2 à 4 heures, puis le gel est évacué au fur et à mesure de la vidange gastrique sans modification du transit intestinal.

Les alginates sont indiqués dans le traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien.

Les résultats des études pH-métriques mettent en évidence l'intérêt des alginates. En effet, ces derniers présentent une efficacité symptomatique démontrée notamment par la réduction du pourcentage de temps global passé à pH acide dans la cavité œsophagienne ainsi que par la baisse significative du nombre et de la durée moyenne des épisodes de reflux. Ils ne présentent cependant aucune efficacité sur les lésions d'œsophagite.

Certaines formulations contiennent en plus du carbonate de calcium, leur conférant un pouvoir antiacide supplémentaire et ouvre leur champ d'indication au traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien accompagné de pyrosis.

Parmi les spécialités, on retrouve :

- Gaviscon® (alginate de sodium, bicarbonate de sodium) – Remboursé à 15%.
- Gaviscon®Menthe (alginate de sodium, bicarbonate de sodium, carbonate de calcium) - Remboursé à 15%.
- Gavisconell®Menthe/Citron (alginate de sodium, bicarbonate de sodium, carbonate de calcium) – Non remboursé.
- Topaal® (acide alginique, oxyde d'aluminium, silice hydratée, carbonate de magnésium) – Remboursé à 15%.

2) Les antiacides : [21] [22]

Les antiacides agissent par action directe dans la lumière gastrique en neutralisant l'acide chlorhydrique sécrété par les cellules pariétales. Ils sont définis comme antiacide de contact, et permettent de moduler le pH gastrique en l'augmentant. Les formes habituelles retrouvées combinent de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium. D'autres formulations comportent des bicarbonates, des phosphates ou des silicates. La différence de composition confère aux antiacides des capacités de neutralisation variables. L'efficacité des antiacides est comparée selon leur capacité à neutraliser l'acidité appelée capacité antiacide. Cette dernière est exprimée en mEq, et correspond à la quantité d'ions H⁺ neutralisée par dose.

Les antiacides ont une action brève et les prises sont pluriquotidiennes, notamment en prise à la demande au moment des symptômes. En revanche, contrairement aux alginates dont l'action est immédiate, les antiacides nécessitent un temps intermédiaire de 15 à 30min pour l'obtention d'un pouvoir antiacide.

Les antiacides sont indiqués dans le traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien en présence de manifestations douloureuses. Tout comme les alginates, ils ne présentent aucune efficacité sur les lésions d'œsophagite.

Certains troubles intestinaux sont tout de même rapportés avec l'utilisation des antiacides. En effet, le magnésium est responsable de diarrhée alors que l'aluminium constipe, d'où l'intérêt de l'association de ces deux composants dans certaines spécialités. De plus, la prise d'antiacides peut diminuer l'absorption d'autres médicaments pris par voie orale. Ainsi, ils doivent être pris à distance des autres traitements en respectant un délai d'environ deux heures.

Parmi les spécialités, on retrouve :

- Gelox® (hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium, monmectite) – Remboursé à 15%.
- Maalox® (hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium) – Non remboursé
- Xolaam® (hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium) – Remboursé à 15%.
- Moxidar® (hydroxyde de magnésium, aluminium phosphate) – Remboursé à 15%.
- Phosphalugel® (hydroxyde de magnésium, oxyde d'aluminium) – Remboursé à 15%.
- Rennie® (carbonate de calcium, carbonate de magnésium) – Non remboursé.

3) Les pansements œso-gastro-intestinaux : [21] [22]

Dans cette classe thérapeutique, on retrouve principalement le sucralfate qui agit comme antiulcéreux et protecteur de la muqueuse digestive. L'action du sucralfate est tout d'abord mécanique. En effet, ce dernier se transforme en une substance visqueuse dans le tractus digestif et se fixe spécifiquement sur les lésions de la muqueuse œso-gastro-intestinale. Cette substance visqueuse est adhésive et fortement polarisée. La sélectivité vis-à-vis des lésions digestives s'effectue grâce à une affinité par interaction électrostatique entre le sucralfate chargé négativement et les protéines de l'exsudat inflammatoire chargées positivement au niveau des lésions. Le complexe formé permet d'une part d'isoler et de protéger les lésions gastroduodénales, et d'autre part de s'opposer à la diffusion des ions H⁺, de la pepsine et des sels biliaires par son pouvoir adsorbant, apportant ainsi un rôle de soutien dans son rôle de pansement en réduisant la présence de facteurs d'agression sur une muqueuse lésée.

Le sucralfate stimule dans un second temps la libération de protecteurs physiologiques tels que le mucus, les bicarbonates et les prostaglandines au niveau de la muqueuse gastroduodénale.

Les spécialités contenant du sucralfate sont indiquées dans le traitement des ulcères gastriques et duodénaux évolutifs.

Parmi les spécialités, on retrouve :

- Keal® (sucralfate) - Remboursé à 15%.
- Ulcar® (sucralfate) – Non remboursé

La diosmectite, principe actif du Smecta®, présente une indication dans le traitement symptomatique des douleurs liées aux affections œso-gastro-duodénales. En effet, la diosmectite est un silicate d'aluminium et de magnésium naturel dont la viscosité plastique lui confère un pouvoir couvrant au niveau de la muqueuse digestive. Le médicament tapisse la muqueuse et joue alors un rôle de barrière de protection. La diosmectite permet également par interaction avec les glycoprotéines du mucus, d'augmenter l'adhérence et la résistance du gel de mucus face aux facteurs d'agression.

- Smecta® (diosmectite) – Remboursé à 30%

B) Les prokinétiques :

Les prokinétiques stimulent la motricité œso-gastro-duodénale et accélèrent la vidange gastrique. Leurs effets antireflux ont permis pendant des années de traiter les symptômes liés au reflux gastro-œsophagien. Cependant, le rapport bénéfice-risque des prokinétiques est mis en doute depuis quelques années, ce qui a conduit au retrait des certaines spécialités.

1) La dompéridone et le métoclopramide : [21] [22]

La dompéridone et le métoclopramide sont des antiémétiques antagonistes de la dopamine. Chez l'homme, des études ont montré la présence d'un effet antireflux suite à une augmentation du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage, ainsi qu'une amélioration de la motricité gastroduodénale. Ces deux effets combinés accélèrent la vidange gastrique et soulagent les symptômes de type reflux.

La dompéridone est un antidopaminergique périphérique pur ne passant pas la barrière hémato-encéphalique tandis que le métoclopramide est un antidopaminergique central et périphérique. Même si l'effet périphérique est prédominant, ces deux molécules exercent un effet antireflux au prix d'effets indésirables tels que fatigue et somnolence, syndrome d'aménorrhée-galactorrhée, ainsi que des troubles extrapyramidaux exceptionnels pour la dompéridone mais fréquents pour le métoclopramide.

Des études récentes sur les effets indésirables cardiaques associés à l'utilisation de ces molécules ont redéfini le rapport bénéfice-risque. Des troubles tels qu'un allongement de l'espace QT, des torsades de pointes, une arythmie ventriculaire grave et des cas de mort subite ont été rapportés lors d'utilisation à long terme et aux doses thérapeutiques maximales. En conséquence, le champ d'indication a été réduit au seul « soulagement des symptômes de types nausées et vomissements » et les posologies usuelles ont été revues. Même s'ils n'ont jamais détenu d'AMM pour le traitement des symptômes liés au reflux, ces deux molécules ont longtemps été utilisées dans le cadre du traitement du symptôme du reflux gastro-œsophagien et des troubles de la motricité digestive.

Les spécialités :

- Motilium® : dompéridone – remboursé à 30%
- Primpéran® : métoclopramide – remboursé à 30%.

2) Le cisapride : Prepulsid® [22]

Le cisapride est un prokinétique pur, il agit comme un cholinergique périphérique en stimulant la libération physiologique d'acétylcholine au niveau du plexus d'Auerbach. Il en résulte une stimulation de la motricité digestive tout le long du système digestif.

Au niveau de l'œsophage, le cisapride renforce le péristaltisme et augmente la pression au niveau du sphincter inférieur. Au niveau gastrique, il augmente la contractilité du corps stomacal accélérant ainsi la vidange gastrique. L'action stimulante sur le péristaltisme se poursuit au niveau du duodénum avec une augmentation de l'activité propulsive qui permet à son tour d'améliorer le transit intestinal.

Le cisapride était indiqué uniquement pour « le traitement des manifestations aiguës et sévères de la gastroparésie chronique d'origine idiopathique ou diabétique prouvée, après échec des autres traitements ».

En 2002, des restrictions des conditions de prescriptions ont été imposées au Prepulsid® (cisapride), qui devint alors soumis à une prescription hospitalière réservée aux gastro-entérologues. En effet, le cisapride appartient à la liste des médicaments responsables de torsades de pointe. En dehors de ses effets cardiaques graves, le cisapride compte énormément d'effets indésirables et de précautions d'emploi dues aux interactions médicamenteuses possibles. En accord avec le laboratoire et l'ANSM, ce dernier a été retiré du marché en mars 2011 par précaution.

C) Les anti-sécrétoires gastriques :

Comme nous l'avons présenté lors de la première partie, la physiopathologie de certaines maladies du système digestif haut est liée à des facteurs d'agression tels que l'acide principalement et la pepsine. La sévérité voire même l'origine de certaines pathologies est corrélée au caractère hypersécréteur acide ou au temps passé à pH acide dans la lumière de l'appareil digestif. Les anti-sécrétoires gastriques ont apporté un soutien thérapeutique dans la prise en charge de certaines pathologies. Ainsi, les antihistaminiques et les prostaglandines ont été d'une part les premiers médicaments efficaces dans le traitement symptomatique des manifestations du reflux gastro-œsophagien, et d'autre part sont considérés comme antiulcéreux par leur pouvoir anti-sécréteur et protecteur de la muqueuse digestive.

1) Les antihistaminiques anti-H₂ : [21] [22] [23]

En 1972, Sir James Whyte Black, médecin et pharmacologue écossais, inventeur du propranolol, a contribué aux recherches qui ont conduit à la découverte des récepteurs histaminiques ainsi que leurs implications respectives dans les phénomènes allergiques pour les récepteurs H₁ et dans la sécrétion d'acide gastrique pour les récepteurs H₂. Il a également participé à la synthèse de la cimétidine, premier antihistaminique H₂, marquant ainsi le début d'une nouvelle classe thérapeutique agissant sur la sécrétion gastrique.

Les antihistaminiques H₂ sont classés comme anti-sécrétoires gastriques et antiulcéreux. Ces derniers inhibent la sécrétion gastrique par blocage des récepteurs à l'histamine au niveau de la cellule pariétale. Il en résulte alors une baisse de l'acidité gastrique basale et une diminution de la capacité de sécrétion acide maximale.

Les antihistaminiques ont un champ d'indications large mais variable selon la posologie. Ils sont indiqués dans le traitement de l'ulcère gastrique ou duodénal évolutif ainsi que dans le traitement des œsophagites par reflux gastro-œsophagien chez l'adulte et l'enfant à partir de 3 ans. L'utilisation chez l'enfant doit être impérativement de courte durée. A forte dose, certains antihistaminiques sont indiqués dans le traitement du syndrome de Zollinger-Ellison ainsi qu'en association dans le traitement d'éradication de *Helicobacter pylori*.

Les molécules disponibles sur le marché telles que la cimétidine, la ranitidine, la famotidine ou la nizatidine ont une efficacité démontrée sur les symptômes de reflux gastro-œsophagien et les lésions d'œsophagites non sévères. En revanche, la cicatrisation des lésions aux doses thérapeutiques standards reste modeste, avec un taux de l'ordre de 50% après un traitement de 4 semaines et pouvant évoluer vers un pourcentage plus important en rallongeant la durée de traitement à 6 ou 8 semaines. Certaines études démontrent qu'une augmentation des posologies et du nombre de prises quotidiennes peut améliorer l'efficacité des antihistaminiques. Ce type de schéma thérapeutique se heurte à deux inconvénients majeurs. D'une part, les antihistaminiques subissent des phénomènes de tolérance pharmacologique qui se manifestent par une perte d'efficacité dans le temps et donc une baisse du pouvoir anti-sécréteur, et d'autre part, une augmentation des posologies et du nombre de prises quotidiennes entraîne une moins bonne observance et impose un coût plus élevé.

L'utilisation de la ranitidine, famotidine et nizatidine est préférable à celle de la cimétidine en raison d'un moindre risque d'interactions médicamenteuses et de l'absence d'effets anti-androgéniques.

Les antihistaminiques présentent néanmoins un réel potentiel pour les formes modérées de reflux gastro-œsophagien avec une bonne tolérance et une grande sécurité d'emploi. Certaines formes sont disponibles en vente libre, en vue d'un traitement à la demande, avec

notamment les formes effervescentes dotées d'un délai d'action rapide permettant de soulager les symptômes de reflux.

Les spécialités :

- Azantac[®], Raniplex[®] (ranitidine) – Remboursé à 15%.
- Pepsiduo[®] (famotidine + hydroxyde de magnésium + carbonate de calcium) – Non remboursé.
- Nizaxid[®] (Nizatidine) – Remboursé à 15%.

2) Les prostaglandines : le misoprostol [21] [22]

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E1. Les prostaglandines physiologiques ont un double rôle protecteur au niveau de la cavité gastrique. Elles stimulent la sécrétion de mucus qui protège la paroi gastrique et contribue à un effet freinateur de la production d'acide gastrique. Ainsi, les prostaglandines synthétiques sont définies comme anti-ulcéreux par leur rôle cytoprotecteur de la muqueuse gastroduodénale, et anti-sécrétoires gastriques par une activité inhibitrice sur les sécrétions acides spontanées diurnes et nocturnes.

Les prostaglandines sont indiquées dans le traitement des ulcères gastriques et duodénaux évolutifs, ainsi qu'en traitement curatif et préventif des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

L'efficacité du misoprostol est souvent discutée car il ne permet pas une totale protection en cas de prises au long court d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le service médical rendu sous misoprostol varie du niveau faible à insuffisant selon les indications. De plus, la survenue de diarrhée modérée et transitoire motive très fréquemment l'arrêt du traitement.

Des cas de malformations congénitales ainsi que des troubles de contractions utérines ont été signalés lors d'utilisation du misoprostol chez la femme enceinte, il est donc contre indiqué chez la femme en âge de procréer en l'absence de contraception.

Certaines formulations associent du misoprostol à un anti-inflammatoire réduisant ainsi le nombre de prises et favorisant une observance optimale.

Les spécialités :

- Cytotec[®] (misoprostol) – Remboursé à 15%.
- Artotec[®] (misoprostol, diclofénac) – remboursé à 15%.

II) Les inhibiteurs de la pompe à protons :

Les inhibiteurs de la pompe à protons, dits « IPP », forment une classe thérapeutique qui a révolutionné le traitement des pathologies liées à l'acidité gastrique au niveau de l'appareil digestif. Les IPP appartiennent à un groupe de molécules dont l'action cible la pompe à protons des cellules pariétales gastriques. Le développement de cette classe thérapeutique est tout d'abord le fruit des études sur la nature du système de transport capable de produire une concentration d'ions H^+ un million de fois plus élevée dans le suc gastrique que dans le sang.

A) Présentation et historique : [24]

En 1973, une série de travaux dirigés par G. Sachs a démontré la présence d'un transporteur membranaire capable de transporter un ion H^+ en utilisant un ion K^+ en contre-ion, et dont le fonctionnement repose essentiellement sur un mécanisme de phosphorylation. Les résultats de ces études ont permis de nommer ce transporteur la pompe ATPase H^+/K^+ plus communément appelée la pompe à protons, qui représente plus de 85% des protéines membranaires des cellules pariétales et dont la localisation est exclusivement au niveau gastrique.

A la fin des années 1970, des recherches sur un éventuel pouvoir antiviral du pyridylthioacétamide ont mis en évidence le caractère antisécrétoire de ce composé. C'est ainsi que le timoprazole, de structure proche de ce dernier, un benzimidazole de pyridylméthylsulfoxyde a été expérimenté sur la pompe ATPase H^+/K^+ et a confirmé le caractère antisécrétoire des sulfoxydes. Les recherches se sont alors orientées vers des études d'optimisation par substitution et addition de radicaux sur les cycles benzimidazolique et pyridinique afin d'obtenir des constantes d'ionisations ajustées à un pH inférieur à 4 spécifiques du milieu gastrique. C'est ainsi qu'en 1989, l'oméprazole devint le premier inhibiteur spécifique de la pompe à protons disponible sur le marché et constitua le chef de file d'une nouvelle classe thérapeutique. Ont suivi par la suite chronologiquement, le lansoprazole en 1990, le pantoprazole en 1995, le rabéprazole en 1998 et enfin l'ésooméprazole en 2000.

B) Le mécanisme d'action : [24]

Une meilleure appréciation du mécanisme d'action des inhibiteurs de la pompe à protons passe par une assimilation plus approfondie de la structure de la cible. La pompe à protons se situe dans la membrane des canalicules sécrétoires de la cellule pariétale. Sa structure comprend deux sous-unités α et β . La sous-unité α représente la structure active, elle remplit à la fois les fonctions enzymatiques et de transport transmembranaire des ions. La

sous-unité β joue quand à elle un rôle structurel en assurant le maintien de la structure ainsi que le repliement de la sous-unité α . Schématiquement, l'enzyme ATPase H^+/K^+ transporte un proton vers l'extérieur de la cellule en échange d'un ion potassium. Cet échange transmembranaire s'effectue contre le gradient de concentration, l'apport énergétique nécessaire est fourni par hydrolyse de l'ATP. C'est ainsi que l'enzyme ATPase H^+/K^+ permet de générer et maintenir une différence aussi importante du pH entre l'espace canaliculaire acide avec un pH à 1 et le cytoplasme avec un pH neutre. Les inhibiteurs de la pompe à protons agissent tous en inhibant la sécrétion d'acide gastrique par blocage de l'activité enzymatique de l'adénosine triphosphatase qui apporte l'énergie nécessaire pour le passage transmembranaire des ions.

Leur mécanisme d'action se scinde en 3 principales étapes :

- L'accumulation :

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont des promédicaments. Lors d'une administration par voie orale, les inhibiteurs de la pompe à protons sont absorbés au niveau intestinal et passent dans la circulation sanguine. Ces derniers diffusent par transport sanguin et sont retrouvés sous formes inactives dans le cytoplasme de la cellule pariétale.

La structure chimique ainsi qu'un état électriquement neutre confèrent à ces promédicaments un statut de base faible très lipophile, qui favorise alors leur passage facilité de la membrane canaliculaire. Les inhibiteurs de la pompe à protons s'accumulent alors sous forme inactive dans l'espace canaliculaire acide.

- L'activation :

Grâce au pH acide de l'espace canaliculaire, le groupement sulfoxyde est réduit en sulfénamide, qui représente la forme active du médicament à l'origine du pouvoir inhibiteur. Le cycle sulfénamide possède un soufre réactif qui forme une liaison covalente irréversible avec le groupe thiol des cystéines aminotermiales libres de la sous-unité α .

Cette étape de protonation joue un rôle clé dans la spécificité du mécanisme d'action des inhibiteurs de la pompe à protons. En effet, cette dernière n'est possible que dans le canalicule de la cellule pariétale car il représente le seul compartiment biologique dont le pH soit suffisamment bas afin de permettre à la fois l'accumulation et l'activation de la forme inactive du médicament.

- L'inhibition :

L'inhibition de la pompe à protons est la conséquence d'une liaison covalente irréversible formée au niveau de la face luminale de la cellule pariétale, entre la fonction sulfénamide d'un IPP et le groupement thiol de la cystéine 813 de la sous-unité α , zone de transport des ions H^+ .

L'inhibition qui en résulte est totale et dure environ 24 heures. Cette dernière dépend en fait du délai nécessaire à la synthèse physiologique d'une nouvelle pompe à protons qui est de l'ordre de 18 à 24 heures.

C) Pharmacocinétique : [21] [22]

Les inhibiteurs de la pompe à protons ont des propriétés pharmacocinétiques semblables dans l'ensemble, mais ils présentent cependant quelques particularités propres à chaque molécule.

- Absorption et distribution :

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont tous instables en milieu acide, ainsi leur administration par voie orale impose des formes de granulés gastro-résistants en gélules ou en comprimés afin d'éviter leur protonation dans la cavité gastrique. L'absorption de ces derniers au niveau de l'intestin grêle est rapide, et on note un pic plasmatique moyen environ 1 à 2 heures après ingestion. On considère que l'absorption est totale en 3 à 6 heures. En revanche, le rabéprazole présente une absorption plus lente et donne un pic plasmatique au bout de 3 à 4 heures.

La biodisponibilité des inhibiteurs de la pompe à protons est le caractère variable en fonction de la molécule. Cette dernière peut varier pour une même molécule en fonction du nombre de prises. La prise concomitante d'aliments peut également influencer la biodisponibilité absolue de certaines d'entre-elles.

| Molécules | Biodisponibilité en dose unique | Biodisponibilité en doses répétées | Influence de la prise alimentaire |
|--------------|---------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| Oméprazole | 40% | 60% | Aucune influence |
| Lansoprazole | 80 à 90% | 80 à 90% | Réduit la biodisponibilité de 50% |
| Pantoprazole | 77% | 77% | Retarde le pic plasmatique |
| Rabéprazole | 52% | 52% | Aucune influence |
| Esoméprazole | 64% | 89% | Retarde le pic plasmatique |

Le volume de distribution des inhibiteurs de la pompe à protons est important grâce à une forte liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 97% pour toutes les molécules. La concentration plasmatique maximale est dose-dépendante.

- Métabolisme :

Le métabolisme des inhibiteurs de la pompe à protons est exclusivement hépatique, par le biais des enzymes du cytochrome P450. La majeure partie de leur métabolisme est dépendante de l'isoforme CYP2C19 qui forme le principal métabolite plasmatique. L'isoforme CYP3A4 est également impliqué dans le métabolisme des IPP mais à un degré moindre. Ainsi, de par leur forte affinité pour l'isoforme CYP2C19, les inhibiteurs de la pompe à protons présentent un risque potentiel d'interactions par inhibition compétitive avec les substrats de cet isoforme. Les IPP n'ont par ailleurs aucun pouvoir inducteur ou inhibiteur sur les principales enzymes du cytochrome P450.

- Elimination :

Les inhibiteurs de la pompe à protons ont une demi-vie d'élimination plasmatique d'environ une heure après administrations répétées à raison d'une prise unique par jour. La demi-vie d'élimination des IPP ne reflète pas leur durée d'action prolongée suite à une liaison irréversible à la pompe à protons au niveau de la cellule pariétale.

L'excrétion se fait sous forme de métabolites, elle se répartit et on compte à peu près 80% par voie urinaire et 20% par voie fécale, provenant principalement de la sécrétion biliaire. En revanche, le lansoprazole présente essentiellement une élimination par voie fécale de l'ordre de 80%.

D) Pharmacodynamie : [21] [22] [24]

L'efficacité d'un inhibiteur de la pompe à protons est essentiellement basée sur sa capacité à maintenir un pH intragastrique supérieur à 3 ou 4 sur une durée de 24 heures. La pharmacodynamie de ces derniers est donc appréciée par des études pH-métriques sur 24 heures. Malgré quelques variabilités intermoléculaires, il n'existe pas de différence significative et le pourcentage moyen de temps passé à pH supérieur à 4 est compris entre 59 et 70% sur une journée.

D'autres facteurs rentrent en compte dans l'étude pharmacodynamique des inhibiteurs de la pompe à protons, avec notamment le degré d'inhibition de la sécrétion acide basale ou stimulée par la pentagastrine, ainsi que le délai moyen pour atteindre une efficacité thérapeutique optimale.

| Paramètres | Oméprazole 20mg | Lansoprazole 30mg | Rabéprazole 20mg | Pantoprazole 40mg | Esoméprazole 20mg |
|--|--------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| Degré d'inhibition acidité sur 24 heures | 80% | 90% | 62% | 85% | 80% |
| Délai pour efficacité optimale | 4 jours | 7 jours | 3 jours | 7 jours | 5 jours |
| Degré d'inhibition acidité stimulée | 70% | 85% | 82% | - | 90% |

L'effet antisécrétoire des inhibiteurs de la pompe à protons est dose-dépendant, mais le doublement de celle-ci n'entraîne pas obligatoirement une double efficacité. Cela s'explique d'une part, par une activité inhibitrice stable dans le temps suite à la liaison irréversible formée avec la cible, et d'autre part, par la demi-vie plasmatique de ces molécules qui, ne dépassant pas les deux heures, ne couvre pas le délai nécessaire au renouvellement des nouvelles pompes à protons.

Certaines études montrent que l'administration en une prise matin et soir permet une meilleure inhibition de l'acidité gastrique qu'avec la même dose administrée en une seule fois. En effet, la séparation d'une dose dans le temps favorise le blocage des nouvelles pompes.

En prenant en considération le temps de demi-vie très court et l'incapacité des molécules à fournir un blocage total de la sécrétion acide en une prise unique, l'inhibiteur de la pompe à protons doit être stocké au niveau du canalicule de la cellule pariétale au moment où l'activité des pompes à protons en est à son maximum. Ainsi, afin d'obtenir une efficacité optimale, la prise des inhibiteurs de la pompe à protons doit se faire avant le repas car le pic de sécrétion acide se situe en période postprandiale.

E) Les indications : [21] [22]

Le développement de la classe des inhibiteurs de la pompe à protons a révolutionné la prise en charge des maladies liées à l'acidité gastrique. De par leur puissant pouvoir antisécrétoire et une parfaite tolérance chez les patients, les inhibiteurs de la pompe à protons ont réussi à détrôner les antihistaminiques H₂ du cadre de certaines pathologies acido-dépendantes.

Le champ d'indications des inhibiteurs de la pompe à protons englobe toutes les pathologies décrivant le caractère agressif de l'acide gastrique. Le service médical rendu de ces molécules justifie leur place en traitement de première d'intention de ces pathologies.

Les cinq molécules sur le marché des IPP ont les mêmes indications thérapeutiques :

- Traitement curatif et préventif de l'ulcère gastrique ou duodéal évolutif, en association à une antibiothérapie dans le cadre d'une éradication du germe *Helicobacter pylori*.
- Traitement curatif et préventif des œsophagites érosives suite à un reflux gastro-œsophagien.
- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien.
- Traitement curatif et préventif des formes d'ulcère gastrique ou duodéal induits suite à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, notamment chez les patients à risque.
- Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison.

L'oméprazole 10mg et l'ésoméprazole 10mg sont indiquées chez l'enfant à partir de un an où dont le poids dépasse les dix kilos, dans le traitement du reflux gastro-œsophagien et dans l'œsophagite érosive par reflux.

F) Les interactions médicamenteuses : [21] [22]

Les inhibiteurs de la pompe à protons diminuent l'acidité intragastrique et peuvent modifier la biodisponibilité de certaines substances actives dont l'absorption est dépendante du pH du milieu. Ce paramètre est retrouvé lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur de la pompe à protons et d'atazanavir, de nelfinavir, de kétoconazole ou d'itraconazole, qui voient leur absorption fortement diminuée. En revanche, la digoxine présente une augmentation de sa biodisponibilité en cas de baisse du pH intragastrique. Ce type d'interactions impose une surveillance thérapeutique et une adaptation posologique et peut également conduire à une contre-indication absolue dans le cas de l'atazanavir ou du nelfinavir.

L'utilisation de topiques en association avec un inhibiteur de la pompe à protons est souvent retrouvée chez certains patients notamment pour un soulagement instantané des symptômes en traitement à la demande. Seul le lansoprazole nécessite un espacement d'au moins une heure entre les deux prises, car le sucralfate et les antiacides en topique peuvent diminuer sa biodisponibilité. Les autres IPP ne présentent pas d'interactions lors de l'administration concomitante de topiques.

Comme précédemment détaillé, les inhibiteurs de la pompe à protons présentent un métabolisme hépatique avec une forte affinité pour l'isoforme CYP2C19 et une faible affinité pour l'isoforme CYP3A4. Ces derniers n'ont pas de réel pouvoir inhibiteur ou inducteur enzymatique, mais lors d'une administration concomitante de médicaments métabolisés par le CYP2C19, les concentrations plasmatiques de certaines substances actives peuvent être augmentées, ceci nécessite parfois une adaptation de la posologie.

De nombreuses études se sont portées sur le pouvoir inhibiteur enzymatique potentiel des inhibiteurs de la pompe à protons. Même si les résultats montrent bien une variation des taux plasmatiques, l'effet clinique ne varie pas de façon significative pour la plupart des substrats du CYP2C19 tels que le diazépam, le citalopram, la phénytoïne, etc..., mais l'association nécessite une surveillance particulière à l'initiation d'un traitement avec des molécules à faible marge thérapeutique. Cela doit être également pris en compte lorsque qu'un inhibiteur de la pompe à protons est délivré en conseil en officine pour un traitement à la demande.

L'oméprazole (le racémique) et, l'ésoméprazole (l'énantiomère S) présentent tout de même une interaction significative du fait de leur affinité au CYP2C19 ; en effet, l'association de l'une de ces deux molécules au clopidogrel empêche la formation du métabolite actif de ce dernier par le cytochrome et entraîne donc une diminution du pouvoir antiagrégant plaquettaire de l'ordre de 21% en traitement d'entretien. Les résultats cliniques observés avec cette interaction donnent des résultats contradictoires sur la survenue de complications cardiovasculaires. Ainsi l'oméprazole et l'ésoméprazole sont contre-indiqués en traitement concomitant avec le clopidogrel.

Les autres inhibiteurs de la pompe à protons diminuent également la formation du métabolite actif du clopidogrel par affinité au cytochrome mais provoquent une moindre réduction du pouvoir antiagrégant. L'association de ces derniers avec le clopidogrel est possible.

Les taux plasmatiques des métabolites des inhibiteurs de la pompe à protons sont eux aussi influencés par les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques du cytochrome. En effet, une association avec des inducteurs des CYP2C19 et CYP3A4 tels que la rifampicine et le millepertuis engendrent une diminution des concentrations plasmatiques des métabolites des IPP, alors que les substances inhibitrices telles que la clarithromycine et le voriconazole peuvent augmenter les taux sériques par diminution du métabolisme. L'ajustement des doses d'IPP n'est pas systématique car ils sont globalement bien tolérés même en cas de fortes doses, mais il est nécessaire de réadapter les posologies en cas d'insuffisance hépatique ou si un traitement au long court est envisagé.

G) Les contre-indications : [21] [22]

Le champ des contre-indications à l'utilisation des inhibiteurs de la pompe est minime ce qui explique d'autant plus leur utilisation très répandue. Ces derniers sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité aux dérivés benzimidazoles ou à l'un des excipients.

L'association des inhibiteurs de la protéase tel que l'atazanavir avec un inhibiteur de la pompe à protons est formellement contre-indiquée.

L'utilisation des IPP pendant la grossesse et l'allaitement est sujette à plusieurs études et les données cliniques sont insuffisantes. Des études menées chez l'animal mettent en évidence un faible passage fœto-placentaire pour l'oméprazole, le rabéprazole et le pantoprazole. Les résultats affirment l'absence de risque pour le fœtus pour l'oméprazole et le rabéprazole et une discrète fœtotoxicité à forte dose pour le pantoprazole. En revanche, seul l'oméprazole passe dans le lait maternel. Malgré des données insuffisantes et parfois absentes, les cinq molécules présentent néanmoins des statuts différents face à l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement.

| Utilisation | Oméprazole | Lansoprazole | Rabéprazole | Pantoprazole | Esoméprazole |
|-------------|------------|-------------------|-------------------|--------------|-------------------|
| Grossesse | Possible | Déconseillé | Contre-indication | Déconseillé | Déconseillé |
| Allaitement | Possible | Contre-indication | Contre-indication | Déconseillé | Contre-indication |

H) Les effets indésirables : [21] [22] [25]

L'utilisation répandue des inhibiteurs de la pompe à protons est la conséquence de leur efficacité remarquable ainsi qu'une bonne tolérance. D'un point de vue général, les cinq molécules ne présentent pas d'effets indésirables majeurs ou récurrents, mais sont tout de même à l'origine de quelques manifestations généralement transitoires notamment à l'initiation du traitement et réversibles à l'arrêt de celui-ci.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont d'ordre gastro-intestinal, avec des cas de nausées ou vomissements, flatulences, constipation, douleurs abdominales et des diarrhées. Ces troubles sont généralement d'impact modéré et surviennent le plus souvent à l'initiation du traitement. L'effet indésirable le plus recensé est la survenue de diarrhées, parfois importantes et pouvant nécessiter l'arrêt du traitement.

Plus rarement, l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons peut être à l'origine de céphalées et de sensations vertigineuses. Ces dernières ne nécessitent pas de mesures particulières outre qu'un traitement symptomatique ainsi qu'une surveillance biologique, et au cas échéant, un arrêt du traitement peut être envisagé.

La survenue de réactions cutanées allergiques a également été recensée mais elle reste très rare. Des événements tels que l'urticaire, la dermatite, le prurit isolé et le rash cutané peuvent apparaître pour toutes les molécules et obligent l'arrêt immédiat du traitement.

I) Les risques et impacts lors d'une utilisation au long court : [24]

Les études récentes s'orientent spécifiquement vers les risques liés à l'utilisation au long court des inhibiteurs de la pompe à protons et plus précisément sur les conséquences de l'action antisécrétoire puissante de ces derniers.

La diminution de la sécrétion d'acide gastrique au niveau de la pompe à protons provoque une stimulation physiologique normale de la gastrine. Cette hypergastrinémie basale est variable selon les individus et les valeurs peuvent grimper jusqu'à quatre fois le seuil théoriquement accepté. Même si cette dernière est réversible en quelques semaines après l'arrêt du traitement, elle est à l'origine d'une hypertrophie cellulaire au niveau de la muqueuse gastrique avec une multiplication anarchique des cellules ECL à histamine. Certaines études démontrent que l'association d'une hypochlorhydrie, d'une hypergastrinémie et d'une hyperplasie cellulaire est à l'origine de tumeurs carcinoïdes gastriques chez le rat, mais ne sont pour l'instant toujours pas mises en évidence chez d'autres espèces. De plus, les rares cas de tumeurs carcinoïdes observées sont liées au syndrome de Zollinger-Ellison et impliquent donc un facteur génétique prédisposant à une néoplasie endocrine multiple de type 1. Ce type de manifestations peut être observé lors d'un traitement à pleine dose, voire à double dose et pendant une durée minimum de cinq années. Les données à ce jour sont encore insuffisantes et parfois contradictoires, ainsi aucune surveillance particulière de la gastrinémie basale n'est recommandée lors d'un traitement au long court par des inhibiteurs de la pompe à protons et le risque de tumeur carcinoïde gastrique n'est pas à prendre en compte pour le moment.

D'autres études suggèrent que l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons est un facteur de risque au développement de cancer gastrique. Ces études se basent sur l'impact de l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique à l'origine d'une potentielle prolifération et colonisation du fundus stomacal par des bactéries nitrate réductase. L'enzyme de ces bactéries réduit les nitrates assimilés dans le bol alimentaire en nitrites, puis en nitrosamines et augmentent par ce biais la production de *N*-nitrosamines volatiles, cancérogènes chez l'homme. La théorie de cette hypothèse réclame davantage de recherches pour confirmer cette implication, mais les résultats observés ne sont pas reproductibles et les études

épidémiologiques ne recensent pas encore le traitement au long court par des inhibiteurs de la pompe à protons comme facteurs de risque pour la survenue de cancer gastrique. Les recommandations préconisent tout de même la confirmation fibroscopique de l'absence d'anomalie pariétale, pouvant suspecter un néoplasie gastrique avant l'initiation d'un traitement prolongé par les IPP.

Outre les bactéries nitrate réductase et leur potentiel pouvoir carcinogène, l'hypochlorhydrie induite par les inhibiteurs de la pompe à protons fragilise la barrière protectrice qu'est l'acide gastrique face aux bactéries environnementales. En effet, l'augmentation durable du pH gastrique suite à un traitement continu par des IPP favorise la colonisation bactérienne du tractus digestif haut. Ainsi, l'effet inhibiteur de ces médicaments engendre un risque d'infection intestinale par les shigelles, les salmonelles, *Campylobacter* et *Clostridium difficile* au long terme.

L'acidité gastrique joue un rôle indirect dans l'absorption de certains minéraux et vitamines. Schématiquement, l'acidité intragastrique permet la libération des minéraux de leur support organique et permet le maintien en solution des ions métalliques. Une augmentation du pH gastrique induite par un traitement au long court par des inhibiteurs de la pompe à protons, peut modifier à long terme la biodisponibilité de certains minéraux ainsi que leur absorption dans le bas intestin. Les résultats des études menées ont cependant permis de mettre en évidence l'absence de modification significative de l'absorption iléale du calcium, du phosphore, du magnésium et du zinc, mais en revanche, qu'un pH au dessus de 4 peut diminuer modérément l'absorption du calcium insoluble et la densité osseuse. Cela implique une légère augmentation du risque de fracture du col du fémur lors d'une utilisation au long court d'inhibiteurs de la pompe à protons, surtout chez les personnes âgées avec un terrain prédisposant.

L'acidité gastrique joue également un rôle dans la libération de la vitamine B12 de son support organique dans le bol alimentaire et peut donc modifier par ce fait sa biodisponibilité et son absorption intestinale. Les études effectuées montrent une réelle diminution de l'absorption de la vitamine B12 à court et long terme, les taux sériques diminuent mais se maintiennent dans les valeurs normales durant les trois premières années de traitement en milieu hypochlorhydrique. Ainsi, les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent être responsables d'une potentielle carence en vitamine B12 lors d'un traitement à très long court, diagnostiqué par un dosage sanguin et pouvant être corrigé par une supplémentation orale ou injectable.

J) Les spécialités sur le marché :

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont classés A02BC selon la classification ATC, c'est-à-dire anatomique, thérapeutique et chimique :

| | |
|----------------|---|
| A : | Voies digestives et métabolisme |
| A02 : | Médicaments pour les troubles de l'acidité |
| A02B : | Médicaments pour l'ulcère gastroduodénal et le reflux gastro-œsophagien |
| A02BC : | Inhibiteurs de la pompe à protons. |

La classe des inhibiteurs de la pompe à protons s'est fortement développée depuis les années 1990 avec la synthèse de nouvelles molécules qui ont vu le jour après la mise sur le marché de l'oméprazole, le chef de file de ce groupe médicamenteux. De nombreux laboratoires ont alors orienté leurs recherches dans le développement d'un inhibiteur de la pompe à protons afin de prendre part au marché fructueux de ces nouveaux antiulcéreux.

1) Les spécialités en fonction de la molécule : [21] [22]

Actuellement, dans cette classe pharmaco-thérapeutique, on compte cinq molécules sur le marché et sont toutes génériquées. Parmi les spécialités et génériques, on retrouve :

L'oméprazole :

- **Mopral® 10 et 20mg** : gélule avec microgranules gastrorésistants
- **Zoltum® 10 et 20mg** : gélule avec microgranules gastrorésistants
- **Mopralpro® 20mg** : gélule avec microgranules gastrorésistants – Non remboursé
- Oméprazole®10 et 20mg générique

Le lansoprazole :

- **Lanzor® 15 et 30mg** : gélule avec microgranules gastrorésistants
- **Ogast® 15 et 30mg** : gélule avec microgranules gastrorésistants
- **Ogastoro® 15 et 30mg** : comprimé orodispersible
- Lansoprazole® 15 et 30 mg générique

Le pantoprazole :

- **Eupantol® 20 et 40mg** : comprimé gastrorésistant
- **Eupantol® 40mg** : poudre pour solution injectable – Sortie de la réserve hospitalière depuis 2004
- **Inipomp® 20 et 40mg** : comprimé enrobé gastrorésistant

- **Inipomp® 40mg** : poudre pour solution injectable – Sortie de la réserve hospitalière depuis 2004
- **Ipraalox® 20mg** : comprimé gastrorésistant – Non remboursé
- **Inipepsia® Gé 20mg** : comprimé enrobé gastrorésistant – Non remboursé
- **Pantoloc control® 20mg** : comprimé enrobé gastrorésistant – Non remboursé
- **Prazopant® Gé 20mg** : comprimé enrobé gastrorésistant – Non remboursé
- Pantoprazole® 20 et 40mg générique

Le rabéprazole :

- **Pariet® 10 et 20mg** : comprimé enrobé gastrorésistant
- Rabéprazole® 10 et 20mg générique

L'ésoméprazole :

- **Inexium® 20 et 40mg** : comprimé gastrorésistant
- **Inexium® 10mg** : granules gastrorésistants en sachet-dose pour suspension buvable – Forme pédiatrique réservé à l'enfant de 1 à 11ans.
- **Inexium® 40mg** : poudre pour solution injectable – Réservé à hôpital
- **Nexium control® 20mg** : comprimé gastrorésistant – Non remboursé
- Esoméprazole® 20 et 40mg générique

Mise à part les formes injectables, les spécialités et génériques existent pour la plupart en différentes présentations avec des conditionnements contenant 7, 14, ou 28 comprimés ou gélules, proposés sous formes de plaquettes thermoformées ou dans un flacon en polyéthylène.

2) Les particularités entre molécules : [21] [24] [25]

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont généralement considérés comme équivalents suite à un mécanisme d'action et un effet pharmacodynamique semblables. Cependant, les recherches pour le développement des cinq molécules présentes sur le marché ont conduit à la synthèse de structures physicochimiques différentes dans le but d'obtenir des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques spécifiques à chacune d'entre-elles.

Le mécanisme d'action des IPP précédemment détaillé, passe par un enchainement de trois étapes essentielles pour l'obtention de l'effet inhibiteur. En effet, l'accumulation et l'activation de molécules peuvent être influencées par la structure chimique de ces promédicaments. Ainsi, grâce à des structures différentes, les molécules présentent des capacités d'ionisations spécifiques conférant à celles-ci une rapidité et une durée d'action théoriquement différentes selon la molécule.

De plus, la troisième étape de leur mécanisme d'action est dépendante de la liaison covalente du sulfénamide activé avec une cystéine présente dans la structure de la pompe à protons. Les structures chimiques des IPP présentent également un champ d'attaque potentiellement variable grâce à un pouvoir de liaison à des cystéines différentes selon la molécule.

| Cystéines | Oméprazole | Lansoprazole | Pantoprazole | Rabéprazole | Esoméprazole |
|-----------|------------|--------------|--------------|-------------|--------------|
| 813 | X | X | X | X | X |
| 822 | - | X | X | X | - |
| 892 | X | X | - | X | X |
| 321 | - | X | - | X | - |

Cependant, seules les cystéines 813 et 822 se situent dans la zone de transport des ions H⁺, et donc seules les liaisons covalentes à ces dernières sont à l'origine du pouvoir antisécrétoire des inhibiteurs de la pompe à protons. Les liaisons covalentes formées aux cystéines 892 et 321 situées dans une zone externe du transporteur membranaire, n'influencent pas la pharmacodynamie des IPP.

Malgré ces quelques particularités intermoléculaires, les études sur des cas témoins sous traitement par les différentes molécules ne révèlent aucune conséquence thérapeutique. Ainsi, à partir des analyses critiques de la littérature et des études cliniques les plus récentes, la Haute Autorité de Santé (HAS) a réévalué l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte et précise qu'il n'existe pas de différences d'efficacité et de tolérance cliniquement pertinente entre les différentes molécules ; aucune raison ne permet de recommander un IPP plutôt qu'un autre.

III) Comparaison et intérêt thérapeutique :

L'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons s'est fortement répandue depuis leur mise sur le marché. Grâce à leur efficacité, les cinq molécules appartenant à cette classe thérapeutique font désormais partie des cinquante médicaments les plus vendus mondialement. Le mode d'action et la puissante inhibition de la sécrétion acide leurs confèrent un service médical rendu nettement supérieur aux autres alternatives thérapeutiques.

A) Une action ciblée : [21] [23] [24]

Les antihistaminiques et les inhibiteurs de la pompe à protons représentent les deux classes thérapeutiques avec un effet antisécrétoire gastrique puissant. Leur mode d'action respectif s'effectue au niveau de la cellule pariétale gastrique mais à des endroits différents.

Les antihistaminiques H₂ inhibent la sécrétion d'acide gastrique par blocage des récepteurs à l'histamine au niveau du pôle vasculaire de la cellule pariétale. Ce blocage en amont, permet une baisse de l'acidité gastrique basale et une diminution de la capacité de la sécrétion acide maximale.

Le mécanisme d'action en trois étapes des inhibiteurs de la pompe à protons représente à lui seul un mode d'action spécifique car l'accumulation et l'activation des promédicaments en substances actives ne sont réalisables que dans les canalicules de la cellule pariétale gastrique. De plus, les IPP agissent en bloquant l'enzyme H⁺/K⁺ ATPase responsable du passage transmembranaire des protons vers la lumière gastrique. Le blocage de l'enzyme s'effectue au niveau du pôle apical de la cellule pariétale c'est-à-dire sur la face luminale des canalicules au contact avec la lumière gastrique.

B) Un blocage sur la phase terminale de la sécrétion acide : [21] [23] [24]

Les antihistaminiques anti-H₂ inhibent la sécrétion acide par blocage du récepteur à histamine, médiateur stimulant de la sécrétion gastrique. Ces derniers parviennent donc à inhiber partiellement la sécrétion d'acide gastrique par blocage d'une seule voie stimulante. En revanche, les inhibiteurs de la pompe à protons permettent un blocage du transporteur membranaire des protons responsables de l'acidité gastrique. L'action des IPP se trouve donc sur la phase terminale de la sécrétion d'acide gastrique et permet une inhibition totale de la cible car elle inhibe celle-ci quel que soit le stimulus.

De plus, le blocage des récepteurs histaminiques au niveau de la cellule pariétale est considéré comme réversible et l'efficacité d'action qui en découle est temps-dépendante. Parallèlement à cela, les inhibiteurs de la pompe à protons fournissent un blocage irréversible de la cible suite à la liaison covalente formée avec la ou les cystéines du transporteur membranaire. L'inhibition est alors plus intense et plus prolongée car la reprise de la sécrétion acide basale est dépendante du temps de renouvellement de nouvelles pompes à protons.

L'intérêt majeur de l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons réside donc cette capacité d'inhibition puissante de la sécrétion d'acide gastrique basale et du pic d'acide maximal libéré dans le temps. En effet, le recours thérapeutique à un traitement en continu par un IPP donne d'une part un blocage permanent d'environ 70% des pompes à protons et d'autre part permet l'obtention d'un pH gastrique supérieur à 3 ou 4 pendant une durée moyenne comprise entre 59 et 70% du temps sur une journée.

Troisième partie : le bon usage des IPP

La médecine et le domaine pharmaceutique sont en constante évolution dans le monde grâce au développement de nouveaux outils dans le cadre de la prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique des pathologies les plus rares ou de celles à forte incidence. Que ce soit pour le diagnostic ou pour la prise en charge médicamenteuse d'une pathologie, les acteurs de santé ont recours aux recommandations professionnelles définies comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ». Les recherches au sujet de la prise en charge des pathologies du système digestif haut sont toujours d'actualité et elles visent une amélioration de la qualité des soins et un usage optimal des traitements médicamenteux et chirurgicaux.

I) L'usage thérapeutique des IPP : [26]

La prise en charge des pathologies du système digestif haut a connu deux principales avancées au cours de ces vingt dernières années. En effet, la découverte de l'implication du germe *Helicobacter pylori* dans la physiopathologie des maladies digestives hautes et le développement de la classe pharmaco-thérapeutique des inhibiteurs de la pompe à protons, ont révolutionné la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces maladies et ont fortement réduit leurs incidences. Les inhibiteurs de la pompe à protons sont actuellement les antisécrétoires gastriques les plus efficaces sur le marché. Ces derniers sont les successeurs des antihistaminiques anti-H₂, largement dépassés par la puissance pharmacodynamique des IPP ainsi que par leur longue durée d'action, tout en ayant une bonne tolérance et une innocuité d'utilisation. Cependant, le recours à l'usage thérapeutique par des IPP doit se situer dans les normes des recommandations de bonne pratique, car malgré une efficacité approuvée et un champ d'indications couvrant la quasi-totalité des pathologies digestives hautes, l'utilisation d'un antisécrétoire puissant n'est pas obligatoire et l'initiation du traitement par ces derniers nécessitent parfois des mesures préalables. En effet, la prescription d'IPP selon les règles de bonnes pratiques doit être ultérieure à un examen endoscopique, sauf dans le cadre d'un traitement préventif des lésions induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les sujets âgés présentant un facteur de risque ou dans le cadre du traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien typique chez l'adulte en absence de signe de gravité.

A) Le reflux gastro-œsophagien :

Le reflux gastro-œsophagien est décrit par le passage anormal et répétitif d'une partie du contenu gastrique dans l'œsophage. Cette pathologie est multifactorielle, mais résulte le plus souvent d'une défaillance de la barrière antireflux au niveau de la jonction œso-gastrique. Le principe du reflux est avant tout un phénomène physiologique normal chez l'adulte et l'enfant, mais revêt un caractère pathologique avec la survenue de symptômes ou de lésions œsophagiennes faisant suite à une fréquence plus élevée et une durée d'exposition plus longue. Cette nuance entre le phénomène physiologique et pathologique peut porter à confusion et représente aujourd'hui le motif de 10 à 20% des consultations médicales en gastro-entérologie.

1) Les signes cliniques : [27] [28]

Le tableau clinique d'un reflux gastro-œsophagien typique se traduit par la présence de manifestations digestives spécifiques. Cependant, d'autres symptômes peuvent également apparaître et sont le plus souvent synonymes de gravité, avec notamment les manifestations évoquant un reflux gastro-œsophagien compliqué d'une œsophagite, et les manifestations extradigestives.

Les symptômes digestifs typiques du reflux gastro-œsophagien associent à la fois le pyrosis et les régurgitations acides atteignant le pharynx sans effort de vomissement :

- Le pyrosis se définit comme une sensation de brûlure rétrosternale débutant au niveau du creux de l'estomac et remontant vers le pharynx. Il peut donner lieu à des douleurs épigastriques pouvant s'irradier vers le cou et la face.
- Les régurgitations expriment spécifiquement le phénomène du reflux. Il s'agit de la remontée du contenu gastrique acide dans la cavité œsophagienne ; elles sont donc à l'origine du pyrosis. Les régurgitations d'un reflux gastro-œsophagien sont à caractère postural et s'expriment lors de toute manifestation physique pouvant augmenter la pression abdominale.

Les symptômes extradigestifs du reflux gastro-œsophagien peuvent atteindre la sphère pulmonaire, stomatologique, cardiaque et oto-rhino-laryngologique. Le plus souvent, on peut retrouver une toux chronique invalidante, des problèmes respiratoires et un défaut de déglutition. De plus, les manifestations nocturnes du reflux notamment en position allongée sont parfois à l'origine de troubles du sommeil.

Les symptômes tels que la dysphagie, un amaigrissement marqué ou une anémie représentent des signaux d'alarmes et nécessitent une prise en charge renforcée ainsi qu'une surveillance endoscopique.

2) Le diagnostic : [27] [28]

Le diagnostic du reflux gastro-œsophagien repose avant tout sur l'interrogatoire du patient, car la présence de sensations douloureuses de brûlures rétrosternales associées à des régurgitations perçues par le patient comme étant le reflux du contenu gastrique dans la cavité buccale ou le pharynx, peuvent suffire pour poser le diagnostic. La présence de symptômes atypiques tels que des douleurs thoraciques, des troubles du sommeil, la toux, la raucité de la voix ou l'érosion dentaire, représentent les manifestations extradigestives d'un reflux et peuvent alors orienter vers des mesures de diagnostics spécifiques pouvant confirmer un reflux gastro-œsophagien.

Le test de référence pour le diagnostic d'un reflux gastro-œsophagien est la pH-métrie ambulatoire sur 24 heures. Celle-ci permet la mesure véritable du pH dans la lumière œsophagienne à l'aide d'une sonde placée 5cm au dessus du sphincter inférieur de l'œsophage. Les résultats d'une pH-métrie donnent une approche plus précise au praticien avec notamment le nombre de reflux observés sur une journée, leurs durées, ainsi qu'un lien temporel entre l'impact du reflux et l'activité en cours du patient. Cette méthode de diagnostic peut être associée à l'impédancemétrie qui permet la détection de reflux liquides et gazeux, qu'ils soient acides ou non. L'objectif de cette démarche est de quantifier le pourcentage de temps œsophagien passé à pH inférieur à 4. Un pourcentage supérieur à 4.2% du temps sur une journée passé à pH inférieur à 4 est considéré comme pathologique.

En présence de symptômes atypiques, des examens complémentaires peuvent être prescrits par le praticien telles que la fibroscopie œsogastrique pour la recherche de lésions et la manométrie œsophagienne pour mettre en évidence un défaut péristaltique ou une anomalie musculaire au niveau du sphincter inférieur de l'œsophage. Ces deux dernières ne font pas partie des examens de première intention pour le diagnostic d'un reflux gastro-œsophagien mais en revanche, elles permettent une meilleure argumentation physiopathologique et parfois une orientation thérapeutique différente.

3) Le traitement : [23] [28] [29] [30]


Peu importe l'impact et la sévérité du reflux gastro-œsophagien, le traitement doit intégrer des mesures hygiénodététiques :

- Respecter un délai d'au moins 3 heures entre le dîner et le coucher
- élévation de la tête du lit par plusieurs oreillers
- Eviction des aliments et boissons favorisant un reflux (acide, épice, café)
- Arrêt du tabac et diminution de la consommation d'alcool
- Réduction d'un excès pondéral éventuel

Selon la HAS, seuls le délai dîner-coucher et la surélévation de la tête ont un réel impact sur l'atténuation des symptômes, mais il est tout de même important d'éviter ou de corriger tout facteur susceptible d'aggraver le caractère pathologique d'un reflux.

Le traitement médicamenteux a pour objectif la disparition ou l'atténuation des symptômes ainsi que la cicatrisation d'éventuelles lésions d'œsophagite. La prise en charge médicamenteuse est obligatoire chez tout sujet présentant des symptômes fonctionnels du reflux avec un impact relatif nuisant à leur qualité de vie. En revanche, l'absence de troubles ou de lésions ne nécessite pas une prise en charge médicamenteuse et une application rigoureuse des mesures hygiéno-diététiques permet une amélioration de la symptomatologie.

Selon les règles de bonnes pratiques, la prise en charge médicamenteuse du reflux gastro-œsophagien est fonction du type de symptômes, de l'âge et de la fréquence des épisodes de reflux comme le résume le tableau suivant :

| Prise en charge du reflux gastro-œsophagien chez l'adulte | | |
|---|---|---|
| Symptômes typiques | Symptômes atypiques | Signes d'alarme |
| Age < à 50ans | Age > à 50ans  | Fibroskopie œso-gastro-duodénale |
| Traitement selon la fréquence | Absence de lésions = Traitement selon fréquence | Présence de lésions d'œsophagite |
| Symptômes espacés survenant moins d'une fois par semaine | Symptômes fréquents survenant plus d'une fois par semaine | Œsophagite (sera détaillé dans les complications du RGO) |
| Antiacides ou Alginates ou Antihistaminiques anti-H ₂ + Règles hygiéno-diététiques | Traitement continu par IPP à demi-dose pendant une durée de 4 semaines + Règles hygiéno-diététiques | Traitement continu par IPP à demi ou pleine dose pendant une durée de 8 semaines + Règles hygiéno-diététiques + Surveillance endoscopique |

En résumé, pour les formes modérées de reflux gastro-œsophagien avec des symptômes espacés, la HAS recommande l'utilisation d'un topique tel que les alginates ou les antiacides pour un soulagement rapide des symptômes grâce à leur effet thérapeutique immédiat, avec la possibilité d'un traitement à la demande par ces derniers. Les antihistaminiques sont également efficaces sur les symptômes de reflux avec un effet relativement rapide mais de courte durée. Cependant, ces derniers ne sont pas recommandés en traitement d'entretien suite à leur perte d'efficacité par un phénomène de tolérance pharmacodynamique.

Pour les formes de reflux avec une symptomatologie fréquente, les recommandations orientent vers un traitement continu par un inhibiteur de la pompe à protons à demi-dose, sauf pour l'oméprazole qui nécessite une prise à pleine dose. Le traitement est prescrit pour une durée de 4 semaines. Lors d'un traitement par un inhibiteur de la pompe à protons, un traitement à la demande par des alginates ou des antiacides n'est pas nécessaire et ce grâce à l'effet retardé mais prolongé d'un IPP.

En cas de non réponse au traitement ou de rechute précoce à l'arrêt de ce dernier, le praticien doit avant tout rechercher des signes de complications par fibroscopie et s'assurer de la bonne observance de son patient. Quand les résultats endoscopiques assurent l'absence de complication, les recommandations ouvrent le champ soit à un traitement à long terme par un IPP à dose minimale efficace dans le cas de rechute précoce, soit à un traitement à la demande par IPP dans le cas de survenue moindre des symptômes. En revanche, pour les cas de non réponse au traitement, et uniquement après vérification de l'observance du patient, le praticien peut envisager une augmentation de la posologie ou la fragmentation de la dose usuelle en deux prises séparées au cours de la journée.

Si la thérapie médicamenteuse reflète un échec total, une intervention chirurgicale est envisagée mais nécessite une batterie de tests diagnostics préopératoires tels que la manométrie œsophagienne et la pH-impédancemétrie sous traitement par IPP. La chirurgie est strictement réservée aux patients présentant des symptômes invalidants de reflux malgré une bonne observance, ainsi que pour les patients dit IPP-dépendants refusant un traitement à long terme. L'intervention chirurgicale de référence s'effectue sous cœlioscopie et se nomme « la fundoplicature de Nissen ». Cette dernière a pour objectif un repositionnement du bas œsophage sous le muscle diaphragmatique et doit générer une résistance antireflux qui ne s'oppose pas au péristaltisme physiologique.

4) Evolutions et complications :

L'exposition fréquente et répétitive de l'acidité gastrique lors d'un reflux gastro-œsophagien peut évoluer vers un état inflammatoire marqué de lésions spécifiques d'une œsophagite peptique ou d'un endobrachyœsophage dit œsophage de Barrett.

a) L'œsophagite peptique : [23] [27] [28]

L'œsophagite peptique est un état inflammatoire marqué de l'œsophage suite à l'agression du contenu gastrique sur la muqueuse. L'atteinte se localise au niveau du bas œsophage et se traduit par des lésions inflammatoires dont la sévérité est fonction à la fois du type, de la durée et de la fréquence du reflux gastro-œsophagien.

La société nationale française de gastro-entérologie utilise la classification de Los Angeles pour définir le grade d'œsophagite peptique.

- Grade A : présence d'une ou plusieurs lésions de moins de 5mm au niveau de la muqueuse avec perte de substance.
- Grade B : présence d'une ou plusieurs lésions de plus de 5 mm au niveau de la muqueuse avec perte de substance.
- Grade C : présence de plusieurs lésions affectant moins de 75% de la circonférence du corps œsophagien.
- Grade D : présence de plusieurs lésions affectant plus de 75% de la circonférence du corps œsophagien.

Il existe également la classification de Savary et Miller :

- Grade 1 : présence d'érythème et d'érosions sur un pli
- Grade 2 : présence de lésions érosives et exsudations sur plusieurs plis
- Grade 3 : présence d'érosions exsudatives confluentes sans sténose
- Grade 4 : ulcération chronique ou sténose peptique ou endobrachyœsophage

Peu importe la classification, seuls les deux derniers grades sont considérés comme sévères. L'œsophagite est une complication toujours secondaire à un reflux gastro-œsophagien et associe généralement les signes typiques de ce dernier avec des signaux d'alarme tels que des douleurs épigastriques chroniques, un amaigrissement ou une anémie secondaire à une hémorragie par perforation. Le diagnostic est posé uniquement par fibroscopie et des rappels endoscopiques sont nécessaires pour le suivi des cicatrises des lésions après initiation du traitement.

Le traitement a pour but dans un premier temps de réduire l'impact du reflux gastro-œsophagien afin d'obtenir dans un second temps une cicatrisation des lésions et prévenir les récurrences. Les mesures hygiéno-diététiques sont également recommandées en parallèle avec un traitement adapté.

La HAS recommande un traitement par IPP à demi-dose pour les deux premiers grades pendant une durée de quatre semaines. Un contrôle endoscopique est nécessaire à l'issue de cette première phase thérapeutique pour observer l'avancée de la cicatrisation.

En cas d'inefficacité, le passage à pleine dose est recommandé pour une durée supplémentaire de quatre semaines avec une possibilité de fragmentation de la dose en deux prises séparées.

En revanche, pour les formes sévères d'œsophagites, un IPP doit être prescrit à pleine dose pour une durée de huit semaines. Un contrôle endoscopique est nécessaire à l'issue de la thérapie.

Certaines formes d'œsophagites peptiques évoluent vers une sténose avec un rétrécissement de la lumière œsophagienne secondaire à l'état inflammatoire. Elles se manifestent par une dysphagie sévère évoquant une gêne lors du passage de solides ou liquides. La prise en charge de ces sténoses associe à la fois un IPP à pleine dose pendant huit semaines et une dilatation préalable à l'aide de bougies de Savary ou de ballons de dilatation, pratiquée sous contrôle endoscopique.

La chirurgie par fundoplicature reste une alternative dans le cas d'une nécessité d'un traitement continu par un IPP ou d'une non cicatrisation des lésions d'œsophagite, toujours associée à une dilatation pré ou postopératoire en cas de sténose confirmée.

Cependant, il est important de noter que très peu de patients sont résistants au traitement, et que dans des conditions d'utilisation optimales des IPP, ces derniers permettent une cicatrisation des lésions d'œsophagite de l'ordre de 75 à 80% en quatre semaines de traitement, et pouvant atteindre plus de 90% en huit semaines de traitement sous contrôle endoscopique.

b) Endobrachyœsophage : [23] [27] [28]

L'endobrachyœsophage dit également œsophage de Barrett est une complication évolutive secondaire à un reflux gastro-œsophagien sévère. Selon la classification de Savary et Miller, elle correspond à un grade 4 d'une œsophagite compliquée et se traduit par un remplacement progressif de la muqueuse malpighienne du bas œsophage par une métaplasie glandulaire de type intestinal. L'endobrachyœsophage expose les patients atteints à un risque d'adénocarcinome 30 à 40 fois supérieur par rapport à un sujet sain. Le diagnostic ainsi que le suivi thérapeutique de cette pathologie reposent essentiellement sur la surveillance endoscopique avec une nécessité de prélèvement histologique afin de documenter une éventuelle évolution néoplasique.

L'objectif du traitement est dans un premier temps de réduire l'impact du reflux gastro-œsophagien ainsi que la cicatrisation des lésions d'œsophagite secondaire à ce dernier afin de freiner la transformation de la muqueuse. La prise en charge médicamenteuse est similaire à celle d'une œsophagite compliquée, elle associe les mesures hygiénodététiques d'un reflux à un IPP à pleine dose voire à double dose et en prises séparées.

Dans un second temps, la prise en charge dépend du degré de dégénérescence du bas œsophage car le traitement antisécrétoire seul ne permet pas une régression de la métaplasie malpighienne. Les spécialistes peuvent avoir recours à la photocoagulation laser, l'électrocoagulation au plasma argon voire dans certains cas à une photochimiothérapie, sous contrôle endoscopique, et en association à un traitement continu à double dose d'IPP.

Grâce à de telles thérapies, l'évolution peut être favorable avec une destruction totale de la métaplasie glandulaire et une régénération de la muqueuse œsophagienne. En revanche, en présence d'une dégénérescence de haut grade du bas œsophage, l'exérèse chirurgicale représente une alternative curative mais avec un risque de morbidité et mortalité important.

B) L'ulcère :

Le syndrome ulcéreux, qu'il soit gastrique ou duodéal, se définit par une atteinte de l'intégrité de la paroi digestive pouvant affecter les couches les plus profondes de celle-ci. Il est caractérisé par la formation d'un cratère ulcéreux et d'une réaction inflammatoire sévère. L'ulcère vrai est à différencier des abrasions et érosions qui n'affectent pas la couche musculaire de la paroi digestive :

- L'abrasion : destruction de la partie superficielle de l'épithélium de surface
- L'érosion : destruction affectant les cryptes et les glandes sans atteinte de la musculature.
- L'ulcération : destruction avec perte de substance atteignant la musculature et la sous-muqueuse, associée à un état inflammatoire.

L'impact de cette pathologie a fortement régressé depuis la découverte du rôle pathogène et de l'implication du germe *Helicobacter pylori* dans le développement et les récurrences de la maladie.

1) Le syndrome ulcéreux :

Bien qu'ils soient de localisation et de physiopathologie différentes, l'ulcère gastrique et l'ulcère duodéal présentent une symptomatologie identique et s'ouvrent à une démarche diagnostique similaire.

a) Les signes cliniques : [31] [32]

L'ulcère gastrique ou duodéal peut être strictement asymptomatique, et dans ce cas, le diagnostic repose sur une découverte fortuite de celui-ci à l'issue d'une endoscopie digestive.

Cependant, la plupart des ulcères présentent un tableau clinique avec une symptomatologie spécifique décrivant :

- Des douleurs abdominales fréquentes
- Des douleurs épigastriques perçues comme des crampes ou sensation de faim douloureuse
- Les douleurs sont calmées par la prise alimentaire
- Les douleurs sont post prandiales et nocturnes
- Les douleurs sont calmées par la prise d'antisécrétoires

De plus, toutes les manifestations douloureuses surviennent par poussées durant 3 à 4 semaines, ponctuées de phases totalement asymptomatiques.

Parfois, le tableau clinique d'un syndrome ulcéreux peut être sensiblement atypique avec notamment :

- Une sensation de brûlures épigastriques laissant penser à un reflux gastro-œsophagien
- Une sensation douloureuse ou de gêne sous les côtes
- Une absence d'influence de la prise alimentaire sur la symptomatologie
- Une absence du caractère post prandial ou nocturne de la pathologie

Dans les formes les plus sévères du syndrome ulcéreux, le tableau clinique peut évoluer avec des douleurs brutales et intenses, des nausées et vomissements, une pâleur, ainsi qu'une accélération du pouls. Cependant, ce type de manifestations n'est quasiment plus observé grâce à un diagnostic souvent précoce et une prise en charge thérapeutique adaptée.

b) Le diagnostic : [31] [32]

Le diagnostic d'un ulcère débute par l'interrogatoire du patient avec l'évocation des symptômes typiques du syndrome ulcéreux et la recherche de facteurs favorisants tels que le tabagisme ou la prise récente d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'examen de l'abdomen par palpation permet de confirmer la localisation typique des sensations douloureuses.

La confirmation du diagnostic repose tout de même sur les résultats d'une fibroscopie œso-gastro-duodénale effectuée chez un gastro-entérologue, pouvant confirmer la présence de cratère ulcéreux au niveau de la muqueuse gastrique ou duodénale. L'ulcère apparaît généralement comme une perte de substance laissant un creux rond ou ovalaire au niveau de la muqueuse. La couleur associée détermine l'état d'avancement de ce dernier, ainsi l'aspect noirâtre de la lésion signifie un état nécrotique de l'ulcération. La fibroscopie permet également de déterminer la localisation des lésions. L'ulcère gastrique siège le plus

souvent au niveau de l'antre et de la petite courbure de l'estomac tandis que l'ulcère duodéal est retrouvé au niveau du bulbe.

Lorsque l'ulcère est de localisation gastrique, une biopsie supplémentaire sur les berges de l'ulcère est nécessaire afin de vérifier la présence de lésions cancéreuses. L'ulcère duodéal ne nécessite pas une telle précaution car seul l'ulcère gastrique peut être associé à un cancer.

Cependant, quelque soit la localisation des ulcérations, le gastro-entérologue procède à des biopsies au niveau de l'antre et du fundus afin de rechercher la présence du germe *Helicobacter pylori* et statuer sur le degré de la gastrite associée à ce dernier.

c) Modalités de la recherche d' *Helicobacter pylori* : [20] [33]

La découverte de l'implication d'une colonisation bactérienne dans la physiopathologie du syndrome ulcéreux a permis la requalification de cette pathologie anciennement définie comme chronique et évoluant par poussée, à un état pathologique limité à une crise grâce à un nouveau protocole diagnostique et thérapeutique adapté à cette évolution étiologique.

Face au rôle pathogène du germe *Helicobacter pylori* et au bénéfice apporté par une éventuelle éradication, la recherche de l'infection par ce dernier a fait l'objet d'un consensus international, retenant cette démarche diagnostique dans cinq indications :

- L'ulcère gastrique ou duodéal, évolutif ou non avec un impact étiologique de l'ordre de 70% pour l'ulcère gastrique et 90% pour l'ulcère duodéal associé à une infection.
- La dyspepsie non ulcéreuse associée à une infection dans 50 à 60% des cas.
- Le lymphome gastrique du MALT, dont plus de 80% des cas présentent une infection
- Mise sous traitement prolongé par AINS ou aspirine à faible dose.
- Dans trois pathologies extradiigestives idiopathiques :
 - Purpura thrombopénique
 - Anémie microcytaire par carence martiale
 - Carence en vitamine B12

Les techniques de diagnostic de l'infection par *Helicobacter pylori* précédemment développées sont nombreuses. La HAS oriente vers une démarche diagnostic spécifique dans le cas d'un ulcère. En effet, selon les recommandations de bonnes pratiques, le diagnostic de la présence de l'infection débute par le prélèvement systématique de biopsies au cours de la fibroscopie, initialement prescrit dans le but de confirmer la présence d'un syndrome ulcéreux.

Ainsi, les premières démarches à la recherche de l'infection par *Helicobacter pylori* dans le syndrome ulcéreux sont invasives avec notamment le test rapide à l'uréase, l'examen anatomopathologique et la mise en culture.

Le praticien peut avoir recours directement au test rapide à l'uréase effectué dans la salle d'endoscopie. Deux tests existent sur le marché : Clo-test® et Pylori-test®, tous deux ne sont pas remboursés par la sécurité sociale. Un résultat positif confirme la présence d'un statut infectieux et permet l'initiation d'un traitement d'éradication. Cependant, un résultat négatif ne permet pas d'écarter une possible colonisation par le germe, car cette technique est dépendante de nombreux facteurs, tels que le nombre d'échantillons étudiés, le site de la biopsie, la charge bactérienne, et surtout l'utilisation récente d'antibiotiques ou d'antisécrétoires gastriques.

L'examen anatomopathologique de la biopsie est systématiquement effectué. Ce dernier permet à la fois par une étude histologique, la détection de la bactérie mais également l'observation d'une éventuelle gastrite associée évoquant alors indirectement le statut infectieux, ainsi que la découverte d'un lymphome ou d'un adénocarcinome gastrique.

La mise en culture reste tout de même la méthode de référence car malgré les contraintes rigoureuses d'acheminement de l'échantillon vers un laboratoire bactériologique, uniquement cette dernière permet l'obtention d'un antibiogramme en vue d'un traitement adapté à la sensibilité bactérienne. Cependant, la mise en culture n'est indiquée qu'après l'échec d'un traitement d'éradication. L'alternative d'une amplification génique est à prendre en compte face aux contraintes d'une mise en culture, et permet par ailleurs la détermination d'une résistance éventuelle de la bactérie face aux macrolides et aux fluoroquinolones.

Parmi les méthodes de diagnostic non citées précédemment, seule la sérologie est indiquée dans le diagnostic initial de la recherche de l'infection par *Helicobacter pylori*. Elle est en effet recommandée lorsque le test à l'uréase, l'examen anatomopathologique et la culture peuvent être sensiblement mis à défaut notamment en cas d'un ulcère hémorragique, d'une atrophie accentuée, d'un lymphome du MALT ou lors de l'utilisation récente d'antibiotiques associés à un antisécrétoire puissant.

La recherche de l'infection par *Helicobacter pylori* est donc une étape primordiale avant l'initiation d'une prise en charge thérapeutique de la pathologie ulcéreuse. Lorsque la présence d'*Helicobacter* est confirmée, un traitement d'éradication est mis en place avec des mesures de contrôle de l'éradication. En revanche, lorsque le statut infectieux n'est pas mis en cause, le gastro-entérologue doit rechercher une autre étiologie à l'origine de l'ulcération.

2) La prise en charge thérapeutique :

Le traitement de la pathologie ulcéreuse dépend d'une part du statut infectieux, et d'autre part de la localisation des lésions ulcéreuses. Cependant, l'objectif de la prise en charge vise en premier lieu, au soulagement rapide des symptômes cliniques, à l'accélération de la cicatrisation des lésions par une inhibition de la sécrétion d'acide gastrique, et enfin la prévention des récives et des complications.

a) Le traitement du syndrome ulcéreux *Helicobacter* négatif : [25] [26]

Le traitement d'un ulcère gastrique ou duodénal non rattaché à l'infection par *Helicobacter pylori* et non induit par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, repose essentiellement sur la notion de cicatrisation des lésions ulcéreuses par inhibition du facteur d'agression de la muqueuse gastroduodénale qu'est l'acide gastrique.

Avant l'initiation d'un traitement, le gastro-entérologue doit systématiquement éliminer toutes suspicions d'un syndrome de Zollinger-Ellison, d'une maladie de Crohn ou d'un cancer gastrique discret.

La prise en charge thérapeutique nécessite la prescription d'un antisécrétoire gastrique puissant. Les antihistaminiques H₂ et les inhibiteurs de la pompe sont indiqués dans le traitement curatif du syndrome ulcéreux, cependant l'efficacité des IPP est nettement supérieure sur la cicatrisation des ulcères et la durée du traitement par ces derniers est plus courte. Les IPP sont donc prescrits en première intention dans le traitement curatif de l'ulcère gastrique ou duodénal.

Dans le cas d'un ulcère duodénal actif:

- Traitement par un IPP à pleine dose pendant 4 semaines. La cicatrisation est généralement obtenue au bout de 2 semaines de traitement. A l'issue du traitement, le taux de cicatrisation sous IPP atteint plus de 90%.
- Pour les patients dits faiblement répondeurs, le traitement nécessite un IPP à double dose, en une prise unique, pendant 4 semaines.

A l'issue du traitement, l'ulcère duodénal ne nécessite pas de contrôle endoscopique des lésions et la thérapie s'achève donc au bout des 4 semaines de traitement. Cependant, dans les formes compliquées de l'ulcère duodénal, ou chez les patients à fort risque de récive, un traitement au long cours par un IPP à demi-dose peut être envisagé par le praticien.

Dans le cas d'un ulcère gastrique actif :

- Traitement par un IPP à pleine dose pendant 4 à 8 semaines. La cicatrisation des lésions est plus lente que lors d'un ulcère duodéal. Cette dernière survient généralement au bout de 4 semaines de traitement. Cependant, dans le cas d'une cicatrisation incomplète, le traitement est poursuivi pour une durée supplémentaire de 4 semaines afin d'obtenir une cicatrisation de l'ordre de 90%.
- Pour les patients faiblement répondeurs, une double dose d'IPP en une prise est nécessaire et le traitement est établi pour une durée minimum de 8 semaines.

A l'issue du traitement d'un ulcère gastrique, un contrôle endoscopique est systématique afin de confirmer la cicatrisation des lésions et l'absence d'un cancer gastrique évolutif.

Très peu de patients sont résistants au traitement par un inhibiteur de la pompe à protons, et la persistance d'un syndrome ulcéreux gastrique ou duodéal doit conduire à une nouvelle recherche étiologique afin d'adapter la prise en charge thérapeutique. Contrairement au reflux gastro-œsophagien, le syndrome ulcéreux ne requiert pas de règles hygiéno-diététiques mise à part une éviction du tabagisme, car ce dernier retarde la cicatrisation et peut être donc à l'origine d'un allongement de la durée de traitement.

En revanche, en cas de persistance d'un ulcère gastrique ou duodéal face à une prise en charge thérapeutique adaptée et une observance confirmée, un traitement chirurgical peut être envisagé.

b) Le traitement du syndrome ulcéreux *Helicobacter* positif : [20] [33] [34]

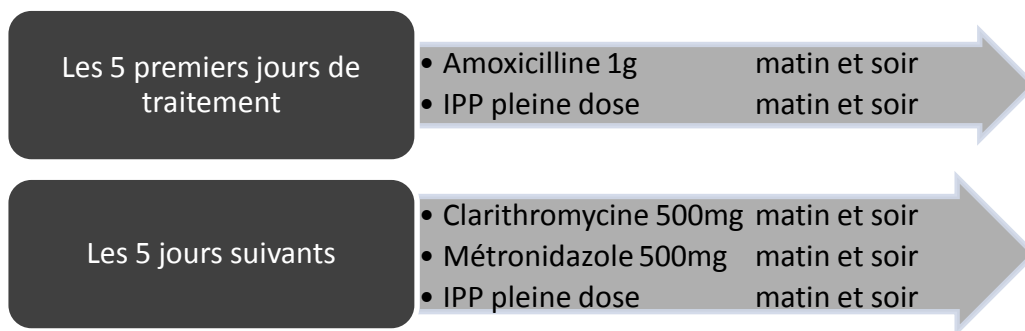
Le traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal rattaché à *Helicobacter pylori* se scinde en deux principales étapes fondamentales. En premier lieu, l'objectif du traitement se porte sur l'éradication de la bactérie par un traitement antibiotique associé à un antisécrétoire gastrique. Dans un second temps, le traitement vise la cicatrisation des lésions ulcéreuses afin de soulager la symptomatologie douloureuse du syndrome ulcéreux et la prévention des récurrences et complications.

- **Le traitement d'éradication :**

La prise en charge médicamenteuse de l'éradication d'*Helicobacter pylori* a récemment évolué et les résultats ont été publiés en 2010 dans le traité de Maastricht IV faisant référence aux recommandations européennes, et reprises dans les recommandations de bonnes pratiques françaises en 2012. En effet, depuis les années 2000, le traitement probabiliste d'éradication de première intention était une trithérapie d'une durée de 7 à 10 jours associant un IPP à pleine dose, Amoxicilline 1g et Clarithromycine 500mg, avec une prise de chaque matin et soir. Avec cette trithérapie, les taux d'éradication étaient de l'ordre

de 70%, évoquant ainsi un taux d'échec éventuel de 30% suite à la résistance de la bactérie face aux antibiotiques, et incriminant en premier lieu la résistance primaire à la clarithromycine. Les études récentes démontrant une augmentation de la résistance d'*Helicobacter pylori* face aux antibiotiques ont justement conduit au traité de Maastricht IV en vue d'une nouvelle optique thérapeutique. Les résistances sont à ce jour de l'ordre de 23% pour la clarithromycine, 40 à 60% pour le métronidazole, et 15 à 17% pour les fluoroquinolones, ces derniers étant inscrits dans le cadre d'une prise en charge probabiliste de première ou seconde intention. Ainsi, selon les nouvelles recommandations de bonne pratique, la trithérapie de 7 jours à base de clarithromycine n'est plus indiquée en première intention dans le traitement probabiliste de l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

Actuellement, les nouvelles recommandations optent pour une thérapie dite séquentielle, indiquée en première intention dans le traitement probabiliste d'éradication. La thérapie séquentielle s'étend sur une durée de 10 jours et se compose de deux séquences :



Cette nouvelle thérapie probabiliste par traitement séquentiel permet l'obtention d'un taux d'éradication d'*Helicobacter pylori* de l'ordre de 91%.

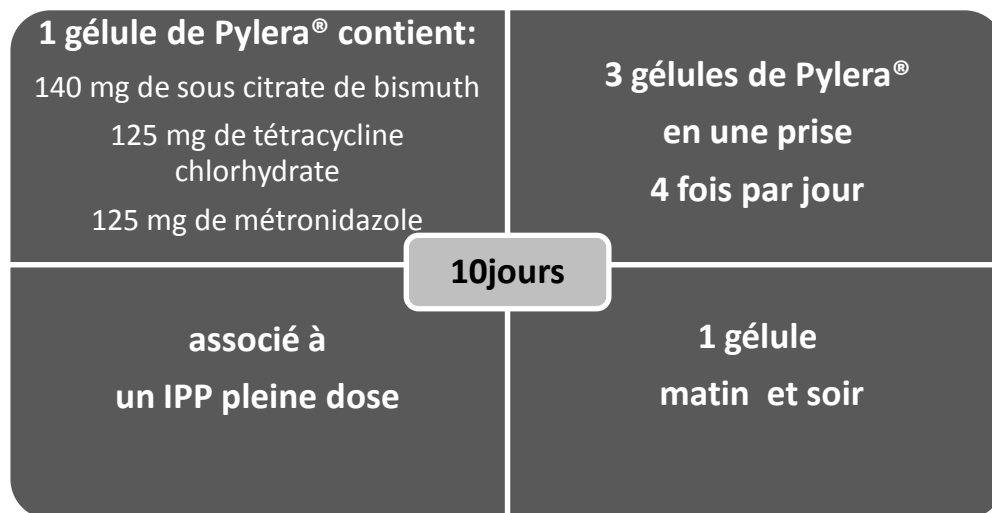
L'alternative de première ligne à la thérapie séquentielle notamment en cas d'allergie aux β -lactamines est la quadrithérapie bismuthée. Une nouvelle formulation galénique renfermant du bismuth associé à deux antibiotiques répond parfaitement au besoin thérapeutique visant une éradication d'*Helicobacter pylori* face à l'évolution des phénomènes de résistance d'une part, et représente d'autre part une alternative thérapeutique de choix face à une éventuelle allergie aux β -lactamines. En effet, la formulation de Pylera[®] réunit dans une seule gélule 140mg de bismuth, 125mg de métronidazole et 125 mg de tétracycline. Ce médicament a fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France depuis 2006, pour obtenir finalement une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Avril 2013. L'AMM ainsi obtenue en France, s'accompagne d'un plan de gestion des risques liés à l'utilisation du bismuth, incriminé dans les années 1970 dans des troubles neurologiques graves. Le programme de surveillance englobe des procédures spécifiques de pharmacovigilance en cas de suspicion d'effets indésirables d'ordre neurologique et impose donc à tous les professionnels de santé la déclaration immédiate des troubles neurologiques au centre régional de pharmacovigilance.

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a conclu à un rapport bénéfice-risque favorable à l'utilisation de cette nouvelle formulation et ce grâce notamment à :

- Les résultats rassurants sur les données de sécurité obtenues aux Etats-Unis depuis la mise sur le marché de Pylera® en 2007.
- La forme sous-citrate de bismuth potassique utilisée est différente du sel de bismuth incriminé dans les années 1970.
- La dose quotidienne ingérée est de 1680mg de bismuth, nettement inférieure aux doses thérapeutiques de l'ordre de 5 à 20g par jour anciennement utilisées.
- La durée du traitement se limite à 10 jours.

Ainsi, Pylera® est indiquée en association avec un inhibiteur de la pompe à protons, dans le traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori*, ainsi que dans la prévention des récurrences de l'ulcère gastrique ou duodénal chez les patients avec un antécédent d'ulcère associé à une infection par *Helicobacter pylori*.

Le schéma thérapeutique de la quadrithérapie bismuthée :



La quadrithérapie bismuthée permet l'obtention d'un taux d'éradication d'*Helicobacter pylori* de plus de 85%. Ainsi, selon les nouvelles recommandations du traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori*, la quadrithérapie constitue une alternative thérapeutique de première ligne en cas d'allergie aux β -lactamines ou en cas d'échec de la thérapie séquentielle.

Pylera® 140/125/125mg flacon de 120 gélules est disponible en officine, au prix de 58,74€ ; avec un taux de remboursement de 65%.

Quelle que soit la méthode utilisée, le contrôle de l'éradication est systématique après 4 semaines de l'antibiothérapie et au moins 15 jours après l'arrêt des IPP. La méthode de référence utilisée pour le contrôle de l'éradication est le test respiratoire à l'urée marquée, qui permet la détection de la bactérie par une méthode non invasive.

En cas d'échec de l'éradication, la prise en charge thérapeutique doit être documentée par un antibiogramme de la souche afin d'initier un traitement antibiotique adapté aux résistances de la bactérie.

- **La cicatrisation des lésions et prévention des récives :**

La thérapie d'éradication est généralement poursuivie par un traitement typique du syndrome ulcéreux avec une thérapie à base d'IPP à pleine dose pendant une durée de 3 semaines pour l'ulcère duodénal et jusqu'à 7 semaines pour l'ulcère gastrique. Seul l'ulcère duodénal non compliqué ne nécessite pas de poursuite du traitement par un inhibiteur de la pompe à protons, l'intérêt de cette thérapie étant de favoriser une cicatrisation totale des lésions ulcéreuses et de prévenir les récives et les complications. C'est à l'issue de cette thérapie que le contrôle d'éradication d'*Helicobacter pylori* est généralement effectué.

Pour les patients faiblement répondeurs, une double dose d'IPP en une prise est indiquée pour la cicatrisation des lésions et ce pendant une durée de 7 semaines.

Comme vu précédemment, si l'ulcère est de localisation gastrique, un contrôle endoscopique est obligatoire à la fin de la thérapie afin de confirmer la cicatrisation des lésions et l'absence de lésions cancéreuses. Cependant, en cas de cicatrisation incomplète, le traitement antisécrétoire par un inhibiteur de la pompe à protons est prolongé, sous contrôle endoscopique jusqu'à obtention d'une cicatrisation totale des lésions ulcéreuses.

3) Evolutions et complications :

L'avancée méthodique dans la prise en charge thérapeutique de la maladie ulcéreuse s'est nettement développée au cours de ces vingt dernières années notamment par la découverte de l'implication étiologique d'*Helicobacter pylori* ainsi que par le développement et l'évolution des moyens diagnostiques et thérapeutiques adaptés à cette pathologie. Ainsi, l'incidence des complications de la pathologie ulcéreuse gastrique ou duodénale a fortement diminué mais reste tout de même à l'ordre du jour suite à certaines formes sévères ou latentes et asymptomatiques de cette maladie. En effet, la mise en place de la pathologie ulcéreuse peut être strictement asymptomatique, induisant alors un diagnostic fortuit par endoscopie, ou bien au contraire, le caractère discret de la pathologie peut être révélé à un stade avancé suite à une complication secondaire à l'ulcération gastrique ou duodénale.

a) Perforation et hémorragie digestive : [32] [35]

La perforation secondaire à une ulcération gastrique ou duodénale est une complication relativement rare du syndrome ulcéreux avec une incidence de l'ordre de 5% qui affecte dans 95% des cas l'ulcère de localisation duodénale. Elle est révélée par des douleurs intenses de localisation restreinte en début de complication, puis évolue vers une douleur généralisée secondaire à la péritonite induite. Dans certains cas, on parle d'ulcère perforé bouché lorsque les douleurs disparaissent spontanément suite à un accollement d'un organe adjacent. Ce type de complication tend à disparaître du tableau clinique du syndrome ulcéreux car la survenue d'une perforation est généralement l'évolution naturelle d'une forme classique d'un ulcère symptomatique non traité.

En revanche, la survenue d'une hémorragie digestive n'est pas spécifique d'un syndrome ulcéreux classique, cependant cette dernière demeure à l'origine d'un tiers des diagnostics de la maladie ulcéreuse. L'hémorragie digestive secondaire à un ulcère gastrique ou duodénal est généralement détectée en phase aiguë, révélée par une hématomèse, d'un méléna ou d'une rectorragie dans les formes les plus graves. La révélation d'une hémorragie à caractère chronique marquée par une anémie est rarement observée lors d'un syndrome ulcéreux. En France, la maladie ulcéreuse gastroduodénale est la principale cause d'hémorragies digestives hautes avec une incidence de l'ordre de 25 000 cas par an. L'état hémorragique est secondaire à une rupture artérielle ou artériolaire au niveau du cratère ulcéreux. L'ulcère gastrique est compliqué d'une hémorragie digestive dans 20 à 30% des cas, avec un taux de récurrence de l'ordre de 10 à 30%. La survenue d'hémorragie abondante ou récidivante dans le cadre d'une complication de la maladie ulcéreuse gastroduodénale est dans 11% de cas à l'origine d'un recours à la chirurgie d'urgence, et dans 15% des cas à l'origine d'un décès.

La prise en charge d'une hémorragie digestive secondaire à un ulcère gastrique ou duodénal est une urgence thérapeutique multidisciplinaire, associant des médecins urgentistes, des gastroentérologues et des chirurgiens. Elle consiste en premier lieu à un traitement d'urgence visant à restaurer la volémie sanguine, puis à un traitement hémostatique de la lésion à l'origine du saignement. Généralement, dès l'obtention d'un état hémodynamique stable, un traitement par un inhibiteur de la pompe à protons est initié avec une dose d'attaque, suivie d'une dose de 8mg par heure en perfusion continue pendant 72 heures. Dans cette prise en charge thérapeutique d'urgence, les inhibiteurs de la pompe à protons permettent le blocage de la sécrétion acide, et jouent indirectement un rôle de stabilisateur du caillot sanguin par ralentissement de la fibrinolyse en pH neutre. La prise en charge hémostatique peut être réalisée soit par un traitement endoscopique à l'aide de poudre hémostatique dans les cas à faible risque de récurrence, soit par recours à la suture chirurgicale de l'ulcération ou la vagotomie pour les formes d'hémorragies graves. Ces dernières années, le développement des techniques d'endoscopies hémostatiques a fortement réduit le

recours au traitement chirurgical. Cependant, lorsque l'ulcère est de localisation gastrique, la gastrectomie supprimant la lésion ulcéreuse tend à être privilégiée à la fois en raison de meilleurs résultats hémostatiques et d'un faible taux de récurrence, mais également dans un but oncologique.

b) Le cancer gastrique : [36]

L'évolution d'un ulcère gastrique en stade cancéreux est sujette à de nombreuses théories. En effet, certaines études privilégient l'idée d'une éventuelle évolution de la pathologie ulcéreuse gastrique tandis que d'autres optent vers des lésions cancéreuses non diagnostiquées initialement ou donnant des faux négatifs lors de l'étude anatomopathologique des biopsies pratiquées pour le diagnostic du syndrome ulcéreux. Actuellement, aucune relation n'est formellement établie entre la pathologie ulcéreuse et le cancer gastrique, cependant seul l'ulcère gastrique peut évoluer vers une forme cancéreuse.

L'adénocarcinome gastrique représente 8% des cas de cancers dans le monde, avec une tendance à la baisse. En France, l'incidence était en 2011 d'environ 6500 cas dont la moitié était âgée de plus de 75 ans. Même si aucune relation entre l'ulcération gastrique et le cancer associé n'est véritablement bien établie, le germe *Helicobacter pylori* est clairement incriminé et représente le facteur de risque majeur multipliant le risque de survenue d'un adénocarcinome gastrique de 18 à 28 fois. Ainsi, la prise en charge thérapeutique d'éradication d'*Helicobacter pylori* est indiquée tant dans la gastrite chronique et l'ulcère gastrique symptomatique ou non, que lors de la survenue d'un adénocarcinome gastrique épithélial en association à une thérapie adaptée. L'éradication préventive d'*Helicobacter pylori* est notamment indiquée chez les patients dits à fort risque tels que les personnes apparentées au premier degré d'un porteur d'adénocarcinome gastrique.

Le diagnostic d'un adénocarcinome gastrique repose essentiellement sur l'étude de l'état épithéliale de la muqueuse gastrique par endoscopie et la confirmation du diagnostic s'effectue par l'analyse anatomopathologique des biopsies. Le diagnostic clinique est d'autant plus difficile que l'adénocarcinome gastrique peut être totalement asymptomatique ou présenter des signes peu spécifiques tels que des troubles digestifs répétitifs, une dysphagie, ou une hémorragie digestive haute aiguë ou chronique.

La prise en charge thérapeutique de l'adénocarcinome dépend de l'envahissement de ce dernier sur la muqueuse gastrique. Les formes superficielles de l'adénocarcinome peuvent être traitées par endoscopie ou par résection chirurgicale complète de la tumeur et des territoires adjacents. En revanche, une chimiothérapie systémique est indiquée pour les formes métastatiques, à base de 5-Fluorouracile (5-FU) et de Cisplatine.

Récemment, une thérapie ciblée associée à une chimiothérapie a donné des résultats optimistes, d'autant plus que 15 à 20% des sujets atteints d'un adénocarcinome gastrique ont une surexpression du récepteur HER2. Ainsi, selon les nouvelles recommandations

françaises du Thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD), un adénocarcinome HER2 positif est traité par une association de 5-FU, cisplatine et d'un inhibiteur d'HER2 (trastuzumab) commercialisé sous le nom de Herceptin®.

C) Le syndrome de Zollinger-Ellison :

Le syndrome de Zollinger-Ellison est la résultante clinique d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1, d'atteinte duodéno-pancréatique, à l'origine d'une tumeur à gastrine dite gastrinome. Ce dernier constitue la seconde tumeur endocrine fonctionnelle en terme de fréquence après l'insulinome et évolue en syndrome de Zollinger-Ellison lorsque la gastrinémie atteint des seuils très élevés engendrant des manifestations cliniques sévères.

1) Les signes cliniques : [37] [39] [40]

Le tableau clinique d'un syndrome de Zollinger-Ellison inclut à la fois un syndrome ulcéreux, une diarrhée volumogénique et parfois une oesophagite peptique secondaire à un reflux gastro-œsophagien.

La maladie ulcéreuse développée lors d'un syndrome de Zollinger-Ellison est particulièrement sévère. L'ulcère est le plus souvent récidivant, avec des ulcérations multiples, dont la localisation est généralement duodénale, parfois gastrique, il peut être totalement atypique avec la présence de lésions dans les derniers segments duodénaux. Le syndrome ulcéreux est compliqué de perforations et d'hémorragies digestives dans plus de 25% des cas.

Une diarrhée volumogénique chronique est associée au syndrome ulcéreux dans plus de 70% des cas. Les diarrhées témoignent du dépassement des capacités intestinales face au caractère hypersécréteur acide induisant une indigestion partielle du bol alimentaire, une malabsorption de l'intestin grêle ainsi qu'une accélération du transit intestinal.

Dans les formes les plus sévères du syndrome de Zollinger-Ellison, un reflux gastro-œsophagien chronique peut évoluer vers une oesophagite peptique complétant alors le tableau clinique par des douleurs épigastriques, un amaigrissement ou une anémie.

2) Le diagnostic : [14] [37] [38] [39] [40]

Le diagnostic d'un syndrome de Zollinger-Ellison est rarement précoce car les manifestations cliniques sont souvent contrôlées par un traitement symptomatique. L'utilisation répandue des inhibiteurs de la pompe à protons en est le parfait exemple, car la symptomatologie spécifique d'un syndrome de Zollinger-Ellison est masquée par la prise de ces derniers engendrant alors un diagnostic tardif, souvent à un stade très avancé. Cependant,

l'interrogatoire du patient peut faire suspecter un syndrome de Zollinger-Ellison notamment par l'évocation de diarrhées volumogéniques associées à un syndrome ulcéreux résistant à un traitement bien conduit, récidivant malgré un traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori*, principal agent responsable des récives de la pathologie ulcéreuse. Les diarrhées significativement améliorées par la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devraient idéalement orienter le diagnostic vers un syndrome de Zollinger-Ellison.

Le diagnostic de cette pathologie passe dans un premier temps par la recherche d'une tumeur de localisation duodénale ou pancréatique typique d'un gastrinome. Dans un second temps, la démarche diagnostique se doit de démontrer le caractère hypersécréteur acide spécifique du syndrome de Zollinger-Ellison.

Ainsi, l'échoendoscopie est la méthode de référence pour la détection et l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Cependant, lors d'un syndrome de Zollinger-Ellison, la localisation de la tumeur à gastrine est dans 45% des cas pancréatique, dans 45% des cas logée dans la paroi duodénale, et pour les 10% restants elle peut être gastrique ou hépatique. Une localisation duodénale du gastrinome réduit fortement la sensibilité de l'échoendoscopie et rend la mise en évidence de la tumeur plus difficile. Par conséquent, l'identification de la tumeur à gastrine est à la fois aléatoire et fortuite, le plus souvent tardive, et plus d'un quart des sujets atteints sont diagnostiqués à un stade métastatique évolué.

La confirmation du diagnostic d'un syndrome de Zollinger-Ellison reste néanmoins dépendante de la mise en évidence du caractère hypersécréteur acide par la mesure du débit acide basal. En effet, seule la démonstration d'une hypersécrétion acide permanente et non régulée physiologiquement permet la différenciation d'un syndrome de Zollinger-Ellison d'un gastrinome latent. Cette démarche diagnostique est basée sur le test à la sécrétine en perfusion qui devrait dans une normale physiologique réduire la gastrinémie et diminuer la sécrétion d'acide gastrique. Ainsi, lors d'un syndrome de Zollinger-Ellison, la réponse au test à la sécrétine est physiologiquement opposée, mettant alors en évidence une stimulation paradoxale de la sécrétion acide avec une augmentation de la gastrinémie et du débit acide basal.

3) Le traitement : [25] [26] [37] [39] [40]

La prise en charge d'une pathologie secondaire à une hypersécrétion hormonale induite par une tumeur endocrine est une urgence thérapeutique, car le diagnostic est le plus souvent tardif et le pronostic vital dépend de l'évolution du tableau clinique. Généralement, le syndrome de Zollinger-Ellison est suffisamment contrôlé par une thérapeutique médicamenteuse adaptée, cependant la survenue d'une hémorragie digestive reste un facteur de risque et nécessite un contrôle endoscopique régulier des lésions ulcéreuses.

Le traitement symptomatique d'un syndrome de Zollinger-Ellison se compose exclusivement d'inhibiteurs de la pompe à protons. En effet, l'atténuation du caractère hypersécréteur

acide par blocage efficace des pompes à protons permet le contrôle ainsi que la régression du syndrome ulcéreux et des diarrhées. Les IPP ont permis une grande avancée dans la prise en charge du syndrome de Zollinger-Ellison avec une diminution significative de la mortalité et des complications relatives à ce syndrome. La thérapeutique à base d'inhibiteurs de la pompe à protons vise la réduction de la sécrétion acide, la cicatrisation des ulcérations et la prévention des complications. Le traitement est directement initié et les posologies sont adaptées afin d'obtenir un débit acide basal inférieur à 10Meq d'ions H⁺ par heure. Un tel objectif nécessite généralement une double-dose voire une triple-dose d'IPP.

Un bilan régulier est nécessaire pour le suivi et l'adaptation des posologies avec un dosage de la gastrinémie, un contrôle du débit acide basal sous traitement, une fibroscopie œso-gastro-duodénale avec biopsie gastrique et un contrôle de la taille du gastrinome.

En cas de non réponse au traitement ou d'incapacité à atteindre un débit acide basal inférieur à 10Meq d'ions H⁺ par heure, la prise en charge thérapeutique peut s'orienter vers une chirurgie d'exérèse tumorale à condition que celle-ci soit localement restreinte et non métastasée. Les tumeurs dont la taille ne dépasse pas 1cm peuvent faire l'objet d'une destruction ou résection endoscopique, tandis que celles de taille supérieure ou atteignant la musculuse font appel à une résection chirurgicale pouvant aller jusqu'à la gastrectomie totale. Malheureusement, étant donné le diagnostic souvent tardif, plus d'un quart des sujets diagnostiqués sont à un stade métastatique et ne sont donc pas éligibles à la chirurgie d'exérèse. Une chimiothérapie à base de Cisplatine et Etoposide est actuellement le traitement de référence avec une bonne réponse en début de traitement mais un risque de récurrence important induisant un taux de survie à deux ans inférieur à 20%.

La décision d'une alternative chirurgicale doit être longuement discutée car elle est fonction du terrain du sujet, du nombre de tumeurs, des extensions de celles-ci mais également du risque de mortalité secondaire à une chirurgie d'exérèse. Le dosage de la gastrinémie anciennement utilisé pour établir le diagnostic d'un syndrome de Zollinger-Ellison est actuellement considéré comme un test de choix pour évaluer l'efficacité d'une chirurgie d'exérèse.

Cependant, l'acte chirurgical enlevant la tumeur est le seul traitement curatif possible face à un syndrome de Zollinger-Ellison, auquel cas un traitement par un inhibiteur de la pompe à protons à forte dose est nécessaire à vie.

D) Les IPP en rhumatologie :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) font partie d'une classe médicamenteuse dotée de propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques. Leur utilisation est très répandue en France et dans le monde, avec une tendance à la hausse des prescriptions de ces derniers notamment en raison du vieillissement de la population générale et de l'impact des pathologies inflammatoires chroniques associées. Cependant, leur efficacité indiscutable dans le traitement de l'état inflammatoire aigu ou chronique se heurte à la question préoccupante de leur gastrotoxicité à court et long terme. En effet, les AINS sont considérés comme la première classe médicamenteuse responsable d'affections digestives iatrogènes et sont à l'origine de plus d'un quart des déclarations d'effets indésirables dans les centres de pharmacovigilance. Ainsi, la prévalence des ulcères gastroduodénaux chez des sujets sous AINS à long terme est de l'ordre de 15 à 30% et explique entre autres la stabilité du statut épidémiologique de la maladie ulcéreuse malgré une prise en charge thérapeutique adaptée visant la prévention des récives. Par conséquent, la prise d'AINS est un facteur de risque à part entière, pouvant induire ou compliquer un syndrome ulcéreux.

1) Physiopathologie induite par les AINS : [11] [41] [42]

L'effet anti-inflammatoire, antipyrétique et antalgique des AINS est obtenu par l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX), responsable de la transformation des phospholipides membranaires en prostaglandines. Ces dernières représentent le principal médiateur physiologique de l'inflammation par inhibition de la migration des polynucléaires et l'adhésion plaquettaire, elles participent également à la réparation tissulaire et la modulation de la fibrose. L'effet thérapeutique des AINS a été pendant des années considéré comme indissociable de la toxicité gastroduodénale induite par ces derniers. Cependant, la découverte de la présence de deux cyclo-oxygénases a permis la réévaluation de cette théorie.

La COX-1 est une enzyme constitutionnelle présente dans la plupart des tissus. Au niveau du tractus digestif, elle synthétise des prostaglandines jouant un rôle dans la protection de la muqueuse digestive et le maintien du flux sanguin. En revanche, la COX-2 est une enzyme dite inductible, exprimée par les monocytes, les macrophages, les fibroblastes et les cellules endothéliales. La COX-2 synthétise des prostaglandines impliquées dans le processus inflammatoire, la douleur, la fièvre et la carcinogénèse.

Cela est à l'origine du développement des inhibiteurs spécifiques de la COX-2, appelés les anti-inflammatoires non stéroïdiens sélectifs visant alors une modulation de l'état inflammatoire sans induire de toxicité gastroduodénale.

A ce jour, les cyclo-oxygénases et leurs rôles respectifs restent partiellement définis. En effet, les études récentes ont mis en évidence l'implication probable de la COX-1 dans le processus inflammatoire et la COX-2 dans un processus de cicatrisation des lésions ulcéreuses gastroduodénales. De plus, une troisième cyclo-oxygénase a été identifiée et aurait une implication dans la douleur et la fièvre au niveau encéphalique.

Le mécanisme lésionnel des AINS non sélectifs est double, avec d'une part une toxicité locale dite de contact, et d'autre part, une toxicité obtenue par voie systémique induite par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines cytoprotectrices secondaire à l'inhibition de la COX-1.

La toxicité de contact résulte d'une interaction locale induite par les propriétés physicochimiques des molécules telles que l'aspirine. En effet, certaines molécules d'AINS modifient localement la perméabilité de la muqueuse gastrique, engendrant une faille dans la barrière hydrophobe protectrice et favorisant alors la diffusion des ions H⁺ à l'origine des premières lésions. Les lésions de contact sont généralement superficielles, elles surviennent dans les heures suivant l'administration d'AINS ou d'aspirine, et disparaissent spontanément par le renouvellement cellulaire physiologique.

Certaines modifications galéniques visant à réduire l'impact de la toxicité de contact des AINS n'ont pas réellement apporté de bénéfice majeur en faveur de la protection de la muqueuse gastroduodénale car elles n'affectent qu'un seul mécanisme lésionnel.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines endogènes par les AINS reste tout de même le principal mécanisme d'agression de la muqueuse gastroduodénale. En effet, le déficit en prostaglandines secondaire à l'inhibition de la COX-1 se manifeste par la réduction de la sécrétion de mucus et des bicarbonates, ainsi que par l'altération de la microcirculation sanguine au niveau du tractus digestif. De plus, chez les sujets porteurs d'*Helicobacter pylori*, un infiltrat inflammatoire par adhésion massive des polynucléaires est responsable d'une apoptose accentuée des cellules épithéliales de la muqueuse gastrique. Ainsi, suite à un processus ischémique associé à la réduction des facteurs de protection de la muqueuse digestive, la prise d'AINS engendre des lésions gastroduodénales chez plus de 60% des patients sous traitement anti-inflammatoire.

2) Toxicité et manifestation gastroduodénale des AINS : [11] [41] [42]

La dyspepsie est de loin l'effet indésirable le plus fréquemment mentionné lors d'un traitement par AINS avec une incidence variant de 8 à 61%. Cependant, l'impact des effets indésirables dépend de la posologie, de la durée du traitement et du terrain pathologique. La survenue de dyspepsie n'est pas forcément en lien avec l'évolution de lésions ulcéreuses,

mais reste tout de même un motif induisant l'arrêt du traitement suite à l'altération de la qualité de vie des sujets.

Les lésions de la muqueuse digestive sont également très fréquentes lors d'un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs, et sont généralement asymptomatiques. La prévalence des lésions varie de 20 à 80% pendant un traitement au long cours, mais nécessite la distinction entre les lésions superficielles et les lésions ulcéreuses. En effet, l'incidence réelle est de 7 à 26% pour les lésions ulcéreuses de localisation gastrique et de 1 à 22% pour les ulcérations duodénales, dont seulement 1 à 2% peuvent évoluer vers des complications graves du syndrome ulcéreux. Une étude statistique américaine a permis de chiffrer le nombre de décès secondaire à une complication gastroduodénale sous traitement par AINS chez les sujets atteints d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde ; elle démontre que la mortalité annuelle recensée est comparable à celle résultante d'un syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) aux Etats-Unis.

En France, l'utilisation de l'aspirine à faible dose en prévention cardiovasculaire est très répandue. La recherche d'une dose minimale efficace d'aspirine avec un pouvoir antiagrégant dénué de toxicité digestive n'a pas abouti et on considère donc que, malgré les faibles posologies généralement comprises entre 75 et 325mg par jour, l'effet antiagrégant de l'aspirine est indissociable de sa toxicité gastroduodénale. Une étude expérimentale démontre que la toxicité gastroduodénale survient avant même d'atteindre le seuil nécessaire pour obtenir un pouvoir antiagrégant. En effet, un essai incluant dix sujets volontaires sains prenant une dose de 10mg par jour d'aspirine pendant une durée de trois mois, démontre bien l'absence d'un pouvoir antiagrégant à ce faible dosage, mais confirme la toxicité de celle-ci par la présence de lésions gastroduodénales chez tous les sujets, dont un ayant développé des lésions ulcéreuses gastriques. Les lésions superficielles à l'initiation d'un traitement par un AINS sont constantes, avec une phase de progression les premiers jours suivie d'une phase de régression spontanée de celles-ci malgré la poursuite du traitement. L'idée d'une adaptation de la muqueuse gastroduodénale pourrait expliquer ce phénomène de cicatrisation spontanée lors d'une utilisation à long terme chez certains sujets, mais il existe néanmoins un risque de complication et d'évolution des lésions superficielles nécessitant la mise en place d'un suivi endoscopique régulier et d'une prise en charge préventive des complications éventuelles.

3) Prise en charge préventive des lésions induites par les AINS : [11] [21] [25] [26]

La prise en charge préventive en vue d'un traitement au long cours par un anti-inflammatoire non stéroïdien passe dans un premier temps par l'identification des facteurs de risques. En effet, l'incidence des complications ulcéreuses augmente en fonction du terrain, des modalités de traitement par un anti-inflammatoire et des traitements associés à ce dernier.

Concernant le terrain, l'âge est un facteur à prendre en compte tant dans la maladie ulcéreuse que pour les lésions induites par les AINS. En effet, l'incidence de la pathologie ulcéreuse augmente avec l'âge, avec un pic observé aux alentours des soixante ans. De plus, l'impact des lésions ulcéreuses liées à la prise d'anti-inflammatoires est en corrélation avec d'une part, les modifications pharmacocinétiques observées chez un sujet âgé et d'autre part, avec la diminution de la synthèse physiologique de prostaglandines naturelles. Les antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal représentent également un facteur de risque face à l'initiation d'un traitement anti-inflammatoire au long cours.

Le statut infectieux du germe *Helicobacter pylori* a longtemps été discuté face à l'impact des lésions ulcéreuses induites par un traitement anti-inflammatoire et la recherche de ce dernier ne figurait pas dans les recommandations de bonnes pratiques en vue d'une initiation d'un traitement par un AINS au long cours. Les études récentes ont permis la démonstration d'un lien de causalité affirmant que le risque de développement d'un syndrome ulcéreux est multiplié par 3,5 en présence d'un statut infectieux *Helicobacter* positif associé à la prise d'AINS, avec une incidence plus élevée pour l'ulcération duodénale. Par conséquent, le dernier consensus de Maastricht IV portant sur les recommandations de diagnostic et de prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*, a retenu l'indication formelle de la recherche et l'éradication de ce germe avant l'initiation d'un traitement par AINS ou par aspirine à faible dose. Cette dernière mesure a été intégrée dans les nouvelles recommandations françaises dans le cadre de la prise en charge préventive des lésions induites par les AINS.

Les modalités de traitement par AINS représentent également un facteur à prendre en compte face aux lésions gastroduodénales éventuelles. En effet, même si la notion de dose minimale efficace est approuvée notamment par la prise d'aspirine à faible dose à visée cardiovasculaire préventive, l'obtention d'un effet thérapeutique anti-inflammatoire est dose-dépendant, surtout lors des affections rhumatismales nécessitant parfois des posologies élevées. Cependant, la notion de durée reste contestée à ce jour car les lésions gastroduodénales sont généralement observées à l'initiation du traitement.

Etant donné l'incidence des complications en corrélation avec l'âge, les sujets à risques sont souvent pluripathologiques. Ainsi, une association entre aspirine à visée cardiovasculaire et un anti-inflammatoire prescrit dans le cadre d'une pathologie rhumatismale chronique est souvent observée et majeure, par ce fait, le risque de survenue d'un ulcère gastrique ou duodénal. En revanche, une association entre un anticoagulant et un AINS ne majore pas le risque de survenue d'une ulcération gastroduodénale mais peut en revanche aggraver une complication hémorragique secondaire à un syndrome ulcéreux.

Ainsi, selon les recommandations de la HAS, la première mesure préventive consiste à chercher la dose minimale efficace de l'AINS pendant la durée la plus courte. De plus, la prise

en charge préventive par association d'un gastroprotecteur à un traitement par AINS n'est indiquée seulement pour les sujets à risques définis tels que :

- Sujet âgé de plus de 65ans
- Antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal
- Association à un traitement antiagrégant ou anticoagulant

Selon les dernières données, tous les antisécrétoires gastriques apporte une efficacité significative dans la prévention des lésions ulcéreuses induites par AINS. Cependant, seuls les inhibiteurs de la pompe à protons et le misoprostol présente un intérêt dans la prévention des complications ulcéreuses.

Le misoprostol réduit d'environ 70% le risque d'ulcère gastroduodéal et de 40% les complications ulcéreuses associées au cours d'un traitement par AINS de plus de trois mois. Cependant, ce dernier présente une efficacité significative nettement supérieure à raison de 800µg par jour par rapport à une posologie de 400µg par jour. Il peut donc être prescrit à pleine dose en traitement préventif des lésions induites par les AINS, à raison de quatre prises de 200µg par jour. Malgré son efficacité dans cette indication, son utilisation est limitée par l'impact de sa mauvaise tolérance digestive dose-dépendante.

Ainsi, les inhibiteurs de la pompe à protons représentent le traitement de référence de la prise en charge préventive médicamenteuse des lésions induites par les AINS. Les IPP sont donc prescrits à demi-dose, sauf l'oméprazole à pleine dose, pendant toute la durée du traitement anti-inflammatoire et il n'est généralement pas nécessaire de poursuivre le traitement après l'arrêt de la thérapie anti-inflammatoire. L'éradication d'*Helicobacter pylori* avant l'initiation d'un traitement par AINS ne dispense pas de la prise d'un IPP en mesure préventive.

Actuellement, les recommandations n'indiquent pas la nécessité d'associer un gastroprotecteur lors d'un traitement par aspirine à faible dose à visée cardiovasculaire. Cette mesure est cependant systématique en cas d'antécédent d'hémorragie digestive secondaire à un ulcère gastrique ou duodéal compliqué. En revanche, la recherche et l'éradication d'*Helicobacter pylori* font partie des nouvelles recommandations de bonnes pratiques avant l'initiation d'un traitement par aspirine à long terme à visée cardiovasculaire.

4) Prise en charge curative des lésions induites par les AINS : ***[11] [21] [25] [26]***

La survenue de lésions d'ulcérations gastriques ou duodénales induites par les AINS est assez fréquente. Le diagnostic des lésions ulcéreuses est documenté par une endoscopie tel que pour le syndrome ulcéreux non lié à la prise d'AINS. Un traitement curatif est

systématiquement mis en place et parallèlement, le rapport bénéfice-risque de la poursuite du traitement anti-inflammatoire doit être évoqué.

Ainsi, en cas de lésions ulcéreuses gastriques ou duodénales sévères, l'arrêt du traitement par AINS est indiqué en premier lieu. Le traitement curatif oriente en première intention vers la prescription d'un IPP à pleine dose, pendant une durée de 4 à 8 semaines avec un contrôle endoscopique des lésions. Seul l'ésoméprazole nécessite un traitement par demi-dose. L'arrêt du traitement par AINS est en soi une mesure préventive visant une cicatrisation plus rapide des lésions ulcéreuses. Par conséquent, en cas d'impossibilité d'arrêt du traitement par AINS, une adaptation posologique des IPP peut être évoquée afin de favoriser une meilleure protection de la muqueuse gastroduodénale et une surveillance plus stricte est nécessaire afin d'éviter toute survenue de complication ou d'évolution des lésions ulcéreuses déjà induites.

En cas de lésions superficielles du type érosions non profondes de la muqueuse gastroduodénale, le misoprostol peut être prescrit à raison de 800µg par jour. Il ne représente cependant pas un traitement de première intention en raison de l'impact de ses effets indésirables.

Bien que les antihistaminiques H₂ soient indiqués à forte dose dans le traitement curatif des lésions gastroduodénales induites par les AINS, ces derniers sont actuellement rarement utilisés en raison d'une moins bonne efficacité dans la cicatrisation des lésions ulcéreuses par rapport aux inhibiteurs de la pompe à protons.

L'éradication d'*Helicobacter pylori* est indiquée lors de survenue de lésions ulcéreuses gastroduodénales sous traitement par AINS. Cependant, cette mesure ne devrait plus être pratiquée car selon les nouvelles recommandations de bonnes pratiques, l'éradication de ce germe fait partie des mesures préventives avant l'initiation d'un traitement au long cours par un AINS ou par aspirine à faible dose.

Le développement d'une classe d'anti-inflammatoires sélectifs de cyclo-oxygénase 2 a présenté un intérêt majeur face à la toxicité gastroduodénale des AINS non sélectifs. Malheureusement, les inhibiteurs spécifiques de la COX-2, dits coxibs, présentent un risque cardiovasculaire non négligeable, ce qui a conduit au retrait de certaines molécules suspectées d'être responsables de décès d'origine cardiovasculaire. Le célécoxib représente le chef de file de cette classe thérapeutique et constitue une alternative de choix chez les patients à fort risque nécessitant un traitement anti-inflammatoire. Les études sur l'impact des éventuels effets indésirables d'ordre cardiovasculaire sont actuellement en cours, mais par précaution, ces derniers sont contre-indiqués chez les sujets ayant une atteinte cardiovasculaire. Par conséquent, étant donné l'incidence des pathologies inflammatoires chroniques en corrélation avec un âge souvent avancé et le terrain pluripathologique associé, l'utilisation des coxibs est en nette régression.

E) Cas particulier du nourrisson :

Le reflux gastro-œsophagien du nourrisson représente un motif fréquent de consultation en pédiatrie. Dans la plupart des cas, les reflux sont physiologiques, ils peuvent survenir plusieurs fois par jour et sont généralement bénins. L'incidence de ce dernier est très importante durant la première année de vie du nourrisson et elle régresse spontanément à partir de un an. Le RGO physiologique considéré bénin est présent chez 50% des nourrissons de moins de 3 mois. L'incidence du reflux présente un pic avec plus de 65% des nourrissons âgés de 4 à 6 mois, puis elle diminue pour être de l'ordre de 5% au 12^{ème} mois.

1) *Le reflux gastro-œsophagien du nourrisson : [43] [44]*

Le reflux gastro-œsophagien du nourrisson se définit par le reflux du contenu gastrique dans l'œsophage, accompagné ou non de vomissements. Il s'agit, dans la plupart des cas, d'un reflux physiologique, observé dès la naissance et distingué par un caractère postprandial généralement asymptomatique. Le reflux physiologique est transitoire et cesse naturellement à partir du 12^{ème} mois de vie du nourrisson, il est ainsi considéré comme bénin. La barrière entre le reflux physiologique et le reflux pathologique chez le nourrisson est très mince et porte souvent à confusion notamment suite à l'incapacité à documenter celui-ci par un interrogatoire, contrairement au reflux de l'adulte dont le diagnostic peut être posé par simple recensement de la symptomatologie. Même si le reflux pathologique chez le nourrisson est rare, celui-ci doit être suspecté lors d'une faible prise de poids, de pleurs excessifs secondaires à un pyrosis ou de troubles du sommeil fréquents.

La physiopathologie théorique du reflux gastro-œsophagien du nourrisson est identique à celle de l'adulte. Cependant, chez le nourrisson, le mécanisme prédominant du reflux s'effectue par la relaxation transitoire du sphincter inférieur de l'œsophage secondaire à des distensions gastriques. Ce phénomène fréquent chez le nourrisson est en parfaite corrélation avec le volume du bol alimentaire. En effet, les apports moyens sont d'environ 120ml/kg par jour chez le nourrisson contre 50ml/kg par jour chez l'adulte. A cette notion s'ajoute la quantité d'air dégluti à chaque tétée qui renforce l'effet volume dans la cavité gastrique. Par conséquent, ces deux facteurs combinés associés à un éventuel retard de la vidange gastrique sont responsables d'un reflux gastro-œsophagien physiologique asymptomatique survenant plusieurs fois par jour mais pouvant évoluer vers un reflux pathologique en cas de survenue plus fréquente de ce phénomène.

Ainsi, le diagnostic d'un reflux pathologique chez le nourrisson est difficilement abordable, d'autant plus que la symptomatologie de ce dernier est identique à celle d'une allergie alimentaire. Seul une pH-métrie ambulatoire sur 24 heures permet une réelle confirmation du diagnostic pathologique chez le nourrisson. La survenue d'une oesophagite secondaire à un reflux gastro-œsophagien chez le nourrisson est très rare, et se manifeste par des

symptômes contradictoires variant du refus alimentaire à la prise de poids excessive expliquée par la sensation de faim douloureuse. Malgré sa faible incidence, l'oesophagite compliquée représente la principale étiologie de l'hémorragie digestive du nourrisson.

2) Le traitement hygiénodietétique : [43] [44]

Face à un reflux du nourrisson, l'inquiétude des parents orientent fréquemment vers une consultation en pédiatrie. Généralement, le praticien vise avant tout le soulagement de la symptomatologie par des mesures hygiénodietétiques valables pour le reflux physiologique ou pathologique étant donné que celui-ci est rarement diagnostiqué dès la première consultation. Les parents doivent avant tout être rassurés sur la notion de phénomène physiologique transitoire qui tend à disparaître avec l'âge notamment par l'acquisition de la position assise et debout et par la diversification alimentaire progressive.

Globalement, la bonne compréhension des mesures hygiénodietétiques permet l'atténuation des symptômes de reflux. Ces dernières sont nombreuses mais d'application facile :

- Dans un premier temps, il faut dépister une éventuelle suralimentation ou une mauvaise préparation des biberons auquel cas il faut réduire quantitativement l'apport journalier et améliorer qualitativement la préparation de ce dernier.
- Il faut réduire le volume des repas liquides et fractionner ce dernier en plusieurs prises. Le fractionnement en plusieurs prises permet notamment au nourrisson l'élimination de l'air ingéré et par conséquent la réduction du phénomène de distension gastrique. Une position proclive ventrale est conseillée pour favoriser la survenue d'un rot chez le nourrisson.
- Eviter de coucher le nourrisson juste après un biberon et essayer de maintenir une position assise sur un siège incliné autant que possible pendant la journée.
- Lors du coucher, une position dorsale associée à une surévaluation de la tête du lit de 30° permet d'éviter les régurgitations.
- Eviction de toute source de tabagisme passif.
- Rappeler les bienfaits de l'allaitement maternel quand celui-ci est possible.
- Se renseigner auprès de son pharmacien sur les formules d'épaississement et les laits préépaissis. Le principe d'épaississement permet une augmentation de la viscosité du bol alimentaire en vue d'une diminution de la fréquence et du volume de régurgitations.

L'allaitement maternel apporte un réel bénéfice face au risque de survenue d'un reflux du nourrisson. En effet, le lait maternel riche en protéines solubles, s'évacue plus rapidement que le lait de vache riche en caséine, en raison de la floculation de celle-ci. La vidange gastrique du nourrisson est donc accélérée lors d'un allaitement maternel, ce qui réduit le risque de reflux. Généralement, les enfants allaités présentent une incidence moindre de reflux gastro-œsophagien et les symptômes sont moins sévères quand celui-ci vient à se produire.

L'utilisation des formules épaissies est très fréquente et apporte un réel bénéfice dans l'atténuation des phénomènes de reflux du nourrisson. L'épaississement du biberon peut être obtenu de deux façons :

- Soit par addition dans le lait de formule épaississante à base de pectine cellulosique (Gelopectose®), de mucilage (Gumilk®), ou d'amidon (Magimix®).
- Soit par utilisation d'un lait préépaissi par un amidon de maïs, de riz ou de caroube. L'usage d'un lait préépaissi évite la manipulation des poudres épaississantes et par conséquent supprime le risque de mauvaise préparation. Les laits préépaissis portent généralement des appellations commerciales suivies de « AR » pour anti-régurgitations.

En cas de persistance ou d'aggravation des symptômes, la réalisation d'exams complémentaires est nécessaire afin de documenter un éventuel reflux gastro-œsophagien pathologique.

3) La prise en charge médicamenteuse : [43] [44] [45]

Les recommandations de bonne pratique suggèrent que la prise en charge médicamenteuse d'un reflux gastro-œsophagien chez le nourrisson soit systématiquement documentée par les tests diagnostiques indiqués, à savoir la pH-métrie et éventuellement une endoscopie afin d'évaluer une oesophagite par reflux. Cependant, en prenant en compte l'acte traumatique que peut représenter une stratégie invasive chez un nourrisson en vue d'un diagnostic plus complet, le traitement empirique par un antisécrétoire peut être initié sans documentation préalable.

La stratégie thérapeutique incluait jusqu'à récemment l'utilisation d'un prokinétique, d'un antisécrétoire gastrique, d'un antiacide ou d'un alginate. Comme vu précédemment, la dompéridone en suspension buvable (Motilium®) représentait une solution thérapeutique dans le traitement d'un reflux gastro-œsophagien chez le nourrisson visant à améliorer le péristaltisme œsophagien et accélérer la vidange gastrique. Cependant, suite aux effets indésirables d'ordre cardiaque et une efficacité contestée dans le reflux gastro-œsophagien, son utilisation est maintenant limitée au seul « soulagement des symptômes de types

nausées et vomissements ». Par conséquent, seuls les antisécrétoires gastriques à savoir les inhibiteurs de la pompe à protons, les antiacides et les alginates sont actuellement cités dans les références pour une prise en charge médicamenteuse du reflux gastro-œsophagien chez le nourrisson.

Les alginates tels que le Gaviscon® nourrisson en suspension buvable sont indiqués dès la naissance pour le traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien. La posologie varie de 1 à 2 ml/kg par jour à administrer à la fin de chaque biberon et à répartir selon le nombre de repas quotidiens. Les alginates et les antiacides représentent le traitement de première intention pour le traitement symptomatique du RGO chez le nourrisson avec un service médical rendu jugé important dans cette indication.

Les inhibiteurs de la pompe à protons représentent une alternative aux antiacides en cas d'échec thérapeutique. Ils sont également inscrits dans le traitement de première intention de la symptomatologie du reflux gastro-œsophagien ou en cas de lésions d'œsophagites secondaires à ce dernier. Cependant, aucun IPP n'a d'AMM chez le nourrisson. Seul l'oméprazole (Zoltum® ou Mopral®) sous forme de gélules contenant des microgranules gastrorésistants et l'ésoméprazole (Inexium®) sous forme de granules gastrorésistants conditionnés en sachet dose pour suspensions buvables ont une AMM chez l'enfant de plus de un an. Malgré l'absence d'AMM, leur utilisation est acceptée chez le nourrisson de moins de un an avec précaution. En effet, les microgranules d'oméprazole doivent être déconditionnés de leur gélule et mélangés à un yaourt ou une compote, tandis que les granules d'ésoméprazole sont dissous dans un biberon d'eau. La posologie indiquée dans le reflux gastro-œsophagien ou les lésions d'œsophagite est de 0,5 à 1mg/kg par jour en une ou deux prises, avec une durée de traitement de 4 semaines pour le RGO et de 2 à 3 mois pour le traitement de l'œsophagite afin d'obtenir une cicatrisation totale des lésions. Les études actuelles tendent à prouver l'efficacité et la bonne tolérance des trois molécules n'ayant pas l'AMM pour le jeune enfant, afin de réévaluer et élargir leurs indications notamment pour une utilisation chez le nourrisson et le prématuré.

II) Conseils, chiffres et bonnes pratiques

Face à l'incidence des pathologies du système digestif haut, nombreux sont les patients qui s'orientent en premier lieu vers leur pharmacien. Outre son statut de professionnel de santé, le pharmacien d'officine est souvent sollicité grâce à son omniprésence géographique sur le territoire ainsi qu'une large disponibilité horaire. En effet, on compte près de 4 millions de personnes qui se rendent en officine chaque jour en France, que ce soit pour un conseil ou pour la délivrance de médicaments avec ordonnance. Ainsi, le pharmacien est le second professionnel de santé le plus sollicité par les Français, juste derrière le médecin généraliste. Par conséquent, il joue un rôle clé dans le système de santé publique, afin d'assurer son rôle

dans le cadre du monopole du médicament, mais aussi dans l'écoute, le conseil, l'information et l'éducation thérapeutique des patients.

A) Le rôle du pharmacien :

1) Education thérapeutique pour la santé du patient : [46]

L'éducation pour la santé est une obligation déontologique pour le pharmacien d'officine, telle qu'elle est précisée dans le code de la santé publique ; le pharmacien doit « contribuer à l'information et l'éducation du public en matière sanitaire et sociale » et « peut participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement du patient ». Même si la plupart des pathologies du système digestif haut nécessite une prise en charge diagnostique et thérapeutique spécifique effectuée et prescrite par un médecin généraliste ou un gastro-entérologue, le pharmacien s'intègre parfaitement tant dans l'information et le conseil, que dans le suivi de ces pathologies.

Le pharmacien joue un rôle important dans l'information, la prévention et le dépistage des maladies. En effet, sa formation professionnelle et sa crédibilité approuvée auprès du public lui confèrent un rôle de soutien tant dans le diagnostic que dans la prévention, en orientant les patients vers une consultation suite à l'évocation d'une symptomatologie douteuse et nécessitant une confirmation médicale. Les campagnes de sensibilisation et d'information relayées dans les officines appuient cette manœuvre de dépistage précoce d'une symptomatologie d'apparence anodine et s'intègre clairement dans les pathologies du système digestif haut.

La prise en charge des pathologies évoquées précédemment est très souvent médicamenteuse. Le pharmacien se trouve donc être le dernier maillon de la chaîne de santé publique ayant conduit au diagnostic et à la décision d'une thérapie médicamenteuse. Ainsi, l'éducation thérapeutique passe dans un premier temps par l'évaluation des connaissances du patient au sujet de sa maladie et du traitement prescrit afin de renforcer dans un second temps cette notion par des mots clairs et adaptés à la personne. Il en est de même pour la dispensation du traitement prescrit lors de laquelle le pharmacien doit promouvoir le bon usage du médicament notamment en insistant sur les modalités de prises et des posologies tout en informant au préalable des éventuels effets indésirables qui peuvent survenir. La prise en charge des pathologies digestives hautes est rarement plurimédicalisée, cependant, si la thérapie prescrite par le médecin l'exige, le pharmacien peut alors participer à l'élaboration d'un plan de prise en prenant en compte les contraintes du patient tout en favorisant un usage optimal des médicaments.

2) Rappel des règles hygiéno-diététiques : [23] [46] [47] [48]

L'efficacité de la prise en charge médicamenteuse des pathologies du système digestif haut a énormément réduit l'intérêt des mesures hygiéno-diététiques anciennement associées au traitement. Cependant, le pharmacien se doit de rappeler les règles hygiéno-diététiques primordiales en rapport avec l'état pathologique du patient. Bien que l'efficacité de celles-ci ne soit pas réellement démontrée, les mesures hygiéno-diététiques doivent être d'autant plus conseillées lors de manifestations bénignes ou au contraire pour les formes résistantes au traitement. Dans les pathologies du système digestif haut, ces mesures sont généralement conseillées lors d'un reflux gastro-œsophagien.

Chez un patient adulte présentant un reflux gastro-œsophagien, le respect d'un délai entre le dîner et le coucher et la surélévation de la tête du lit doivent être évoqués par le pharmacien, de même que le repos en position allongée après un repas doit être déconseillé. L'obésité est un facteur de risque dans plusieurs pathologies, notamment dans le cas d'un reflux où elle est responsable d'une diminution de pression du sphincter inférieur de l'œsophage. Par conséquent, le pharmacien doit guider et encourager le patient à la réduction d'un excès pondéral par des conseils visant un régime alimentaire adapté ou par l'orientation de ce dernier vers un nutritionniste. Le pharmacien peut également contribuer à la correction de certains facteurs dans l'alimentation du patient dans la prévention d'un reflux gastro-œsophagien. En effet, les matières grasses, le chocolat, les épices et les boissons acides favorisent la survenue d'un reflux.

L'arrêt du tabagisme et d'une consommation d'alcool excessive doivent être mentionnés et encouragés par le pharmacien tant pour le reflux gastro-œsophagien que pour l'ulcère gastro-duodéal.

3) Sensibilisation à la bonne observance : [46]

L'observance est par définition le degré d'application des prescriptions médicales par le malade incluant la posologie, le nombre de prises quotidiennes, les horaires de prises, la durée du traitement et les conseils associés. Le pharmacien joue un rôle clé à la fois dans la sensibilisation à la bonne observance en expliquant clairement l'intérêt du traitement face à la pathologie et dans l'évaluation de celle-ci.

L'efficacité de la prise en charge médicamenteuse des pathologies du système digestif haut est remarquablement importante et peu de patients présentent des résistances au traitement. Par conséquent, l'observance du traitement est le premier facteur à corriger en cas de non amélioration ou de persistance de la symptomatologie.

Le pharmacien se doit d'insister sur l'obligation d'une observance optimale du patient, notamment pour les formes ulcéreuses où la cicatrisation nécessite des traitements pour

une durée assez longue. Le pharmacien doit également informer sur la nécessité de la poursuite du traitement malgré une amélioration des symptômes.

De plus, une meilleure observance est obtenue par la parfaite compréhension des mécanismes d'action des différentes substances. En effet, le pharmacien doit indiquer l'intérêt de l'effet immédiat pour le soulagement des symptômes par un alginiate ou un antiacide par rapport à un effet retardé mais prolongé d'un inhibiteur de la pompe à protons.

4) Intérêt du dossier pharmaceutique : [49]

Le dossier pharmaceutique est un outil professionnel mis à disposition des pharmacies d'officine dont l'objectif principal est la sécurisation de la délivrance des médicaments. Le dossier pharmaceutique est facultatif pour le patient et sa création nécessite le consentement de ce dernier. Ce dispositif permet au pharmacien l'accès à l'historique des médicaments dispensés au patient dans toutes les officines au cours des 4 derniers mois.

Cet outil s'intègre parfaitement dans une démarche qualité de la délivrance du médicament mais également dans la sécurisation de l'acte de dispensation et du conseil à l'officine. En effet, avant la création du dossier pharmaceutique, seuls les ordonnances en cours ou un dossier client propre à l'officine pouvaient éclairer le pharmacien sur une éventuelle interaction ou contre-indication. Par conséquent, le dossier pharmaceutique permet d'une part de lutter contre l'iatrogénèse et la redondance médicamenteuse, et d'autre part de guider le pharmacien vers un conseil adapté notamment en cas du non signalement d'une pathologie par le patient, mais visible par déchiffrement du traitement inscrit sur son dossier pharmaceutique.

Cet outil apporte un certain bénéfice dans les pathologies du système digestif haut. En effet, le dossier pharmaceutique peut mettre en évidence un traitement en cours par un anti-inflammatoire prescrit tandis que le patient réclame un produit pouvant augmenter ou induire une gastrotoxicité. Cette précaution supplémentaire valorise le statut du pharmacien dans son rôle de professionnel de santé et pourra certainement à long terme réduire l'incidence des certaines formes du syndrome ulcéreux par pluri médication.

B) Le traitement à la demande

1) L'automédication : [50]

L'automédication est une pratique comportementale qui consiste à la prise d'un médicament face à un symptôme ou une maladie reconnue par le simple jugement du

patient. Cette pratique suggère un minimum de connaissance et de conscience du patient tant pour le diagnostic de sa symptomatologie que dans la maîtrise de la substance et la dose à administrer. Les brochures de prévention et les campagnes publicitaires peuvent en effet apporter un soutien au patient face à ce genre de pratiques. Bien qu'elle ne soit jamais approuvée par les professionnels de santé, l'automédication un comportement ancien qui remonte à plusieurs siècles et qui demeure toujours d'actualité.

L'automédication est en soi un geste simple visant à soulager la plupart du temps un symptôme bénin et passager. Selon les individus, l'automédication peut basculer vers une situation dangereuse et ce par l'utilisation d'un médicament en dehors de son champ d'indication, par l'usage de médicaments sous prescription médicale obligatoire anciennement délivrés ou encore par une erreur de dosage ou suite à une interaction médicamenteuse avec un traitement en cours.

Les données recensées montrent que la sphère digestive se place en deuxième position dans les domaines d'utilisation des médicaments d'automédication en terme de valeur de marché en prix consommateur, devant les médicaments à visée antalgique et derrière les médicaments de la sphère ORL et respiratoire. Les données représentent globalement les médicaments achetés en officine, sans prescription médicale et donc sans remboursement par la caisse nationale d'assurance maladie. Les résultats ne sont cependant pas significatifs de l'ampleur de l'automédication purement définie, car ils représentent à la fois les médicaments achetés à l'officine par une demande précise du patient et les médicaments délivrés secondairement à un conseil en officine.

De plus, la mesure de l'ampleur de l'automédication se heurte à un phénomène de pratique courante mais de valeur peu déontologique. En effet, dans certains cas, le médecin prescrit une substance remboursée par la sécurité sociale suite à une demande du patient en évoquant son besoin de soulagement ponctuel d'une symptomatologie. Par conséquent, la notion de l'automédication devient confuse car celle-ci doit normalement engendrer une responsabilité financière du patient et ne doit en aucun cas être prise en charge par la caisse nationale d'assurance maladie.

2) Statut des formes disponibles au conseil et à l'automédication : [50]

Qu'il soit prescrit ou non, remboursé ou non, un médicament possède une AMM et doit s'intégrer dans la définition du médicament à savoir : « on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger, ou modifier leurs fonctions organiques ». Cependant, malgré leur AMM,

les médicaments de l'automédication et du conseil ne possèdent pas de réel statut réglementaire en France.

En effet, on considère en France que la prescription est obligatoire pour les substances appartenant aux listes I, II et des stupéfiants, et par conséquent les spécialités concernées ne peuvent être associées à l'automédication ou au conseil en officine. En réalité, cette notion porte à confusion, car théoriquement cela sous entend que toutes les spécialités non listées peuvent être associées à l'automédication ou au conseil. Cependant, cette notion de réciprocité n'est jamais évoquée et, dans la pratique, on considère que les médicaments de l'automédication sont des produits de prescription médicale facultative (PMF), n'appartenant à aucune liste (I, II ou stupéfiants) et ne peuvent faire l'objet d'un remboursement. La notion de remboursement peut également porter à confusion pour les patients car cette dernière nécessite une prescription médicale et par ce fait ne rentre plus dans la définition de l'automédication.

Face à ce statut réglementaire large, certains laboratoires pharmaceutiques entament des procédures de délistage de leur produit afin d'ouvrir le champ de leur AMM à une prescription médicale facultative et par conséquent prendre part au marché du conseil et de l'automédication. Cette procédure reste tout de même bien encadrée et nécessite une étude de considération de la forme, du dosage unitaire, du conditionnement et surtout de la sécurité de l'utilisation en cas d'absence d'avis médical.

L'AMM d'un produit de prescription médicale facultative comporte 4 annexes :

- Annexe 1 : résumé des caractéristiques du produit destiné aux acteurs de santé
- Annexe 2 : données pharmaceutiques et conditions de délivrance
- Annexe 3a : données obligatoires relatives à l'étiquetage de la spécialité
- Annexe 3b : notice et information au public

L'annexe 3b présente un intérêt majeur dans l'information au public visant entre autre une aide à l'automédication tout en respectant les règles de sécurité lors de l'usage du médicament. La notice et le conditionnement secondaire représente l'unique moyen d'information du patient en vue d'une automédication surtout lorsque ce dernier se sert directement dans son armoire à pharmacie personnelle. Sauf restriction par l'AMM, certains PMF peuvent faire l'objet d'une publicité réglementée uniquement s'il s'agit de spécialité non remboursée par les caisses d'assurance maladie.

3) Le conseil et ses limites en officine : [50]

En France, le pharmacien d'officine détient le monopôle du médicament humain et par conséquent, peu importe que la spécialité soit remboursée ou non, qu'elle soit de prescription médicale obligatoire ou facultative, l'achat d'un médicament ne peut se faire qu'à travers une pharmacie. Cela renforce à la fois les missions du pharmacien en tant

qu'acteur de santé et apporte également une sécurisation de la dispensation en vue d'une automédication.

Dans son officine, le pharmacien engage sa responsabilité lors de ses actes et ceux de son équipe. Le conseil à l'officine est une mission à part entière et impose au pharmacien la nécessité d'une connaissance et d'une maîtrise approfondies de la pharmacie clinique. En effet, le pharmacien doit reconnaître la plainte d'une symptomatologie par les simples formulations du patient, afin d'adapter son conseil et d'aboutir à une délivrance spécifique dans le respect de la déontologie. Le savoir du pharmacien débute lors de son enseignement universitaire et s'enrichit quotidiennement par l'expérience acquise derrière le comptoir de son officine.

Le développement professionnel continu permet une mise à jour perpétuelle des connaissances du pharmacien et renforce par ce fait le savoir acquis par son exercice de la profession.

Le conseil et l'automédication présentent néanmoins un risque, car comme vu précédemment, la symptomatologie de certaines maladies à caractère évolutif lent peut être discrète ou partiellement masquée par une automédication ou un traitement symptomatique conseillé en officine. Sur ce point, se croisent à la fois les limites de l'automédication et du conseil, et le rôle du pharmacien d'officine, qui doit nécessairement orienter vers une consultation médicale face à une demande récurrente d'une substance donnée. De plus, grâce à la maîtrise de la pharmacie clinique, le pharmacien se doit déontologiquement, d'orienter vers une consultation médicale à l'évocation de signaux d'alarme ou de complications ainsi que face à un caractère récidivant d'un symptôme d'apparence bénigne.

Dans son rôle d'acteur de santé, le pharmacien peut éventuellement adresser au médecin l'historique chronologique des substances prises en automédication, d'où l'intérêt majeur de la création et de l'inscription de toutes spécialités vendues en officine dans le dossier pharmaceutique du patient.

C) Chiffres, impact et perspectives

1) Statistiques et étude globale du marché : [51]

En 2013, le marché du médicament en France s'est élevé à 26,8 milliards d'euros dont 20,6 milliards d'euros de vente en officines. Ce dernier a régressé de 2,4% par rapport en 2012 en chiffre, mais la consommation en quantité est plus importante. Cela s'explique à la fois par le développement du marché des génériques et par les baisses des prix de nombreuses spécialités observées en 2013. Cependant, le marché en ville a globalement augmenté de

1.6% par an depuis les années 2000 avec une augmentation de 2,1% par an pour les substances de prescription médicale obligatoire et une baisse de 0.6% par an pour les substances de prescription médicale facultative malgré des procédures de délistage validées par l'ANSM. Cet aspect global du marché du médicament s'explique en fait par un effet déflationniste induit par les génériques qui représente approximativement 95% en valeur du marché des médicaments de prescription médicale obligatoire (PMO).

Le marché du médicament est relativement en baisse malgré une augmentation de la population recensée de 3.7 millions d'habitants au cours de ces dix dernières années, une population vieillissante avec 17.5% de celle-ci âgée de plus de 65 ans et près d'une personne sur dix âgée de plus de 74 ans. En moyenne, un français consomme 48 boîtes de médicaments par an.

Le marché du médicament en France est dominé par les PMO qui représentent 84% du chiffre d'affaire totale et 54% en quantité de boîtes vendues. Parmi les PMO, 96.8% d'entre eux sont remboursables en terme de quantité par les régimes de sécurité sociale, soit 97.5% du marché de ces derniers en valeur.

Les médicaments non remboursables représentent quant à eux 9% du chiffre d'affaire global et environ 15% en quantité. Le paracétamol reste tout de même le médicament le plus vendu en chiffre d'affaire et en quantité, en incluant les formes remboursées ou non.

Parmi les trente médicaments les plus vendus en quantité, on retrouve l'ésoméprazole en 13^{ème} position, l'oméprazole en 15^{ème} position et le pantoprazole en 30^{ème} position. Ce classement inclut le nombre de boîtes de princeps et génériques, qu'ils soient soumis à une prescription médicale obligatoire ou facultative. Cette première notion de quantité montre l'impact de l'utilisation quantitative des inhibiteurs de la pompe à protons dans le marché actuel du médicament.

En effet, les 30 premières spécialités vendues représentent 40.4% du nombre total de boîtes de médicaments vendues en officine, soit environ 1.15 milliard de boîtes en 2013. Cependant, en termes de valeur et de parts du marché, seul l'ésoméprazole est placé en 23^{ème} position. Les autres molécules n'apparaissent pas dans les 30 premières spécialités vendues en termes de valeur car leurs prix est plus bas que celui de l'ésoméprazole.

2) Génériques et remboursement : [51]

Le marché du générique est en perpétuelle évolution, notamment grâce à l'impact de la mesure tiers payant-générique, qui oblige indirectement les patients à accepter les substitutions. En effet, les génériques représentent 15% du marché en valeur et plus de 30% en quantité.

En France, le marché des génériques est en parfaite corrélation avec la notion de prescription médicale obligatoire. En effet, les génériques des PMO représentent 96% du marché des génériques en valeur, soit environ 90% de ce dernier en quantité. En revanche, les génériques des PMF ne représentent que 4% du marché des génériques en valeur, soit environ 10% en quantité.

Les génériques non remboursables représentent quant à eux 5% du marché des médicaments non remboursés en valeur, soit environ 7.7% en quantité de ce dernier.

La part de marché des génériques des inhibiteurs de la pompe à protons appuie la notion de quantité évoquée précédemment. Parmi les génériques les plus vendus en 2013, on retrouve :

- Oméprazole en 3^{ème} position, avec 20 millions de boîtes vendues soit environ 2.4% du marché des génériques en quantité.
- Esoméprazole en 6^{ème} position, avec 19 millions de boîtes vendues soit environ 2.3% du marché des génériques en quantité.
- Pantoprazole en 19^{ème} position, avec 11 millions de boîtes vendues soit environ 1.4% du marché des génériques en quantité.

Ce classement permet une vision plus précise de l'ampleur de l'utilisation quantitative des inhibiteurs de la pompe à protons dans le marché actuel. En terme de valeur, l'impact est d'autant plus important sur les caisses d'assurances maladies, et on retrouve :

- Oméprazole en 3^{ème} position, avec 84 millions d'euros de chiffre d'affaire soit 2.8% du marché des génériques en valeur.
- Esoméprazole en 4^{ème} position, avec 81 millions d'euros de chiffre d'affaire soit 2.7% du marché des génériques en valeur.
- Pantoprazole en 9^{ème} position, avec 47 millions d'euros de chiffre d'affaire soit 1.6% du marché des génériques en valeur.

Globalement, face à l'incidence des pathologies secondaires à une sécrétion acide, le marché des différentes classes thérapeutiques indiquées est en perpétuelle évolution. En 2013, les médicaments indiqués pour les troubles de l'acidité, toutes classes thérapeutiques confondues représentaient le 4^{ème} groupe le plus vendu en officine, avec plus de 104 millions de boîtes vendues et un chiffre d'affaire équivalent à 465 millions d'euros.

Le nombre de boîtes vendues de cette gamme thérapeutique a connu une croissance de 4.7% par rapport à 2012 et représentait 3.3% de part du marché en nombre total de boîtes vendues. Cependant, le chiffre d'affaire évoqué précédemment a connu une baisse de croissance de 25.1% suite notamment à la baisse des prix mais également à l'évolution du marché du générique secondaire à une substitution obligatoire en officine.

3) Perspectives et impact sur la sécurité sociale : [50] [51]

En France, contrairement à certains pays européens, la notion de PMF n'est pas en corrélation avec la notion de remboursement. En effet, en France 72% des PMF sont remboursables en quantité, soit près 60.3% du marché de ces derniers en valeur. Cette notion pèse lourd sur les régimes d'assurances maladies car la prescription d'une substance de prescription médicale facultative engendre dans la plupart des cas un remboursement, ce qui oriente d'autant plus vers une prescription médicale anticipée par la demande du patient face à une automédication éventuelle.

L'usage des PMF en automédication reste de faible ampleur en France et par conséquent très peu de survenues d'effets indésirables y sont rattachées. Cette notion ne stipule pas réellement le bon usage des PMF en automédication, mais peut résulter de l'absence de recommandations de ces derniers par les prescripteurs. En effet, il y a une réelle méconnaissance du corps médical de certaines PMF non remboursées, suite notamment au manque de données relatives référencées dans le Vidal mais également suite à un manque d'informations transmises par les laboratoires pharmaceutiques concernés qui limitent leurs visites à l'officine.

Parmi les PMF les plus vendus, on retrouve le Gaviscon® en 6^{ème} position en nombre de boîtes vendues en 2013 et en 15^{ème} position en valeur de part de marché de ces derniers. Cette liste de PMF va certainement voir l'arrivée des certains inhibiteurs de la pompe à protons, notamment suite aux procédures de délistage telles que pour le Mopralpro®, ainsi que la mise sur le marché de spécialités conseil tel que le Nexium® control.

Ainsi, face à la dette engendrée par les régimes de sécurité sociale, un éventuel déremboursement des produits de prescription médicale facultative pourrait alléger partiellement le coût relatif au remboursement par les caisses nationales d'assurances maladies. Dans cette optique, le pharmacien verra son rôle de conseil accru d'où un intérêt majeur de son implication dans la formation professionnelle continue.

CONCLUSION

Les pathologies du système digestif haut sont fréquentes, d'impact variable et pouvant survenir de la naissance à un âge avancé. Même si l'incidence de celles-ci tend à la baisse, l'évolution vers une forme compliquée est assez courante, et peut en fonction du terrain, mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Les outils diagnostics actuellement disponibles présentent un atout majeur dans la prise en charge de ces pathologies et permettent l'instauration d'une thérapeutique médicamenteuse adaptée à la physiopathologie de ces atteintes.

Le développement de la classe des inhibiteurs de la pompe à protons a vraisemblablement bouleversé la prise en charge médicamenteuse de ces pathologies grâce à leur innocuité d'utilisation, mais surtout par leur puissance pharmacodynamique supplantant les autres antisécrétoires gastriques.

Les mises à jour bactériologiques relatives à la sensibilité du germe *Helicobacter pylori* face à certains antibiotiques sont d'un intérêt primordial pour l'obtention d'un taux d'éradication conséquent lors d'un traitement probabiliste.

Face à toutes ces évolutions dans le domaine médical, le pharmacien est d'autant plus sollicité dans l'éducation thérapeutique du patient visant à freiner l'impact de ces pathologies et des éventuelles complications. De plus, dans son rôle d'acteur de santé, le pharmacien est vecteur de l'information au public, et participe par ses connaissances de la pharmacie clinique au conseil à l'officine, notamment pour les formes légères et transitoires du reflux gastro-œsophagien chez l'adulte et le nourrisson.

Un dépistage précoce de l'infection par le germe *Helicobacter pylori* dans la population générale pourrait vraisemblablement réduire l'impact de ces pathologies. En effet, certains chercheurs proposent l'idée d'un diagnostic précoce de l'infection ainsi qu'un traitement d'éradication avant l'installation des manifestations cliniques afin de limiter l'évolution du caractère pathogène de la bactérie. Cette notion pourrait dans un futur proche faire partie des recommandations de bonnes pratiques, mais pour l'instant les organismes de sécurité sociale s'opposent à cette idée en évoquant le coût d'un tel dépistage qui se révèle nettement supérieur à celui de la prise en charge de ces pathologies.

Références bibliographiques

- [1]- Prades J.-M., Asanau A. Anatomie et physiologie de l'œsophage. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 20-800-A-10, 2011.
- [2]- Metman E.-H., Debbabi S., Negreanu L. Troubles moteurs de l'œsophage. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie, 9-201-A-10, 2006.
- [3]- Ducrotté P., Chaput U. Physiopathologie du reflux gastro-œsophagien. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie, 9-000-A-16, 2005.
- [4]- Mutter D. et Marescaux J. Gastrectomies pour cancer : principes généraux, anatomie vasculaire, anatomie lymphatique, curages. Encyclopédie Méd Chir (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), technique chirurgicales – Appareil digestif, 40-330-A, 2001, 8p.
- [5]- Bret P., Valette P.J. Exploration de l'estomac Techniques et anatomie radiologique. EMC – radiologie et imagerie médicale : Abdominale - Digestive Article 33-105-A-10, 1986.
- [6]- Bado A., Sobhani I. Physiologie de la sécrétion gastrique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), gastro-entérologie, 9-000-C-10, 2011.
- [7]- Beaugerie L., Sokol H. Les fondamentaux de la pathologie digestive. Enseignement intégré-Appareil digestif. Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie. Estomac – duodénum. Elsevier Masson. pp18-32, octobre 2014.
- [8]- Bigard M.-A., Guide pratique des maladies du tube digestif. Collection Médiguides. MMI éditions. Les troubles moteurs de l'œsophage. Pp77-83, janvier 2001.
- [9]- Moussata D., de Korwin J.D. Gastrites chroniques. EMC – Gastro-entérologie 2015 ; 10(1) : 1-12 [Article 9-017-A-10].
- [10]- Bigard M.-A., Guide pratique des maladies du tube digestif. Collection Médiguides. MMI éditions. Maladie ulcéreuse gastroduodénale. Pp103-111, janvier 2001
- [11]- Bouarioua N., Merrouche M., Pospai D., Mignon M. Physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale à l'ère d'Helicobacter pylori. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), gastro-entérologie, 9-020-A-10, 2007.

[12]- Schmutz G., Le Pennec V. Anatomie et imagerie du duodénum. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiodiagnostic – appareil digestif, 33-150-A-10, 2005.

[13]- Beaugerie L., Sokol H. Les fondamentaux de la pathologie digestive. Enseignement intégré-Appareil digestif. Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie. Motricité digestive. Elsevier Masson. pp170-177, octobre 2014.

[14]- Merrouche M., Bouarioua N. utilisation clinique de l'exploration fonctionnelle de la sécrétion gastrique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), gastro-entérologie, 9-009-A-10, 2010.

[15]- Chanson P., Murat A. Néoplasie endocrinienne multiple de type 1. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), endocrinologie-Nutrition, 10-036-A-05, 2009.

[16]- Dufresne M. Physiologie du pancréas exocrine. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) – Hépatologie article 7-007-A-40 9p. 2012.

[17]- Maitre M., Blicklé J.-F. Métabolismes hépatiques. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), hépatologie, 7-005-B-10,2008.

[18]- Merrot O., Gleizal A. Explorations de l'œsophage de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 20-805-A-10, 2006.

[19]- Roumeguère P., Zerbib F. Explorations fonctionnelles du reflux gastro-œsophagien. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie, 9-009-A-20, 2011.

[20]- Korwin J.D., Kalach N. Prise en charge diagnostique et thérapeutique en cas d'infection à *Helicobacter pylori*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), gastro-entérologie article 9-021-E-20 11p, 2014.

[21]- Vidal 2015 : Le Dictionnaire. Issy-les-Moulineaux, France. 91^{ème} édition 2015.

[22]- Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. Thériaque [Ressource électronique]. Banque de données sur tous les médicaments disponibles en France. Disponible sur : http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php. Consulté le 20/04/15.

[23]- Zerbib F., Galmiche J.-P. Traitement du reflux gastro-œsophagien de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie, 9-202-C-10, 2011.

[24]- Vallot T., Mathieu N. Action des inhibiteurs de la pompe à protons sur la sécrétion gastrique acide : mécanisme, effets des traitements au long cours. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie, 9-023-D-10,2007.

[25]- HAS réévaluation IPP 2009. : Haute Autorité De Santé, Commission De La Transparence, Réévaluation des inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. 7 Janvier 2009.

[26]- AFSSAPS agence française de sécurité sanitaire des produits de santé : les antisécrétoires gastriques chez l'adulte, recommandations de bonne pratique, Novembre 2007.

[27]- Blanchet C., Mondain M. Manifestations oto-rhino-laryngologiques du reflux gastro-œsophagien. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 20-822-A-10, 2010.

[28]- Watrin A, Ouksel H. Reflux gastro-œsophagien et manifestations respiratoires. EMC – Pneumologie 2014 ; 11(3) : 1-9 [article 6-062-B-10].

[29]- Zerbib F., conseil de pratique de prise en charge du reflux gastro-œsophagien, Société Nationale Française de Gastro-entérologie SNFGE, décembre 2011.

[30]- Hauters P., Bertarnd C. Traitement chirurgical du reflux gastro-œsophagien de l'adulte. EMC – Techniques chirurgicales – Appareil digestif 2014 ; 9 (4) : 1-17 [Article 40-188].

[31]- Améli-santé.fr, L'ulcère gastroduodéal [En ligne]. Disponible sur : <http://www.ameli-sante.fr/ulcere-gastroduodenal/les-symptomes-et-le-diagnostic-de-lulcere-gastroduodenal.html> consulté le 3/02/2015.

[32]- Ferec M., Bronstein J.-A. Clinique et endoscopie des ulcères gastroduodénaux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie, 9-020-A-70, 2008.

[33] - Courillon-Mallet A., Lamarque D. Conseil de pratique Infection à Helicobacter pylori de l'adulte. Société Nationale Française de Gastro-entérologie, Mars 2012.

[34]- PYLERA : Haute Autorité De Santé, Avis de la Commission De la Transparence, Pylera 140mg/125mg/125mg, gélule. 3 octobre 2012.

[35]- Pateron D., Pourriat J.L. Hémorragies digestives non traumatiques de l'adulte. EMC – Anesthésie- Réanimation 2015 ; 12 (1) : 1-12 (Article 36-726-D-10).

[36]- Gangloff A., Michel P. Cancers de l'estomac. EMC – Traité de Médecine Akos 2013 ; 8 (4) : 1-6 [Article 4-0485].

[37]- Baudin E, Goere D. Tumeurs neuroendocrines du pancréas: diagnostic, caractérisation Clinique, pronostic et traitement. EMC – Hépatologie 2013 ; 8 (1) : 1- 16 [Article 7-107- A – 70].

[38]- Sapin R. Gastrine. EMC - Biologie médicale 2003:1-0 [Article 90-10-0470].

[39]- Dromain C., De Baere T. Tumeur endocrine du pancréas : Tumeurs endocrines du pancréas. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiologie et imagerie médicale – abdominale – digestive, 33-656-A-10, 2009.

[40]- Mitry E. Tumeur neuroendocrine EMC : Tumeurs neuroendocrines digestives. EMC – Gastro-entérologie 2013 ; 8 (4) : 1-13 [Article 9-089-C-20].

[41]- Thiéfin G. Toxicité gastroduodénale des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris) Gastro-entérologie, 9-021-D-10, 2003, 11p.

[42]- Timour Q. Anti-inflammatoires : avantages et inconvénients des AINS versus corticoïdes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Stomatologie/Odontologie, 22-012-C-11, 2007, Médecine buccale, 28-195-P-10,2008.

[43]- Améli-santé.fr. Le Reflux gastro-œsophagien du nourrisson [En ligne]. Disponible sur : <http://www.ameli-sante.fr/reflux-gastro-oesophagien-du-nourrisson/que-faire-et-quand-consulter-en-cas-de-reflux-gastro-oesophagien-du-nourrisson.html> consulté le 15/02/2015.

[44]- Jung C., Bellaïche M. Reflux gastro-œsophagien chez l'enfant. EMC – Pédiatrie 2012 ; 7 (3) : 1-9 [Article 4-014-L-10].

[45]- AFSSAPS agence française de sécurité sanitaire des produits de santé : les antisécrétoires gastriques chez l'enfant, Argumentaire, recommandations de bonne pratique, Juin 2008.

[46]- Cespharm.fr Cespharm Education et prévention pour la santé. Le Rôle du pharmacien [En ligne]. Disponible sur : <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien> consulté le 18/02/2015.

[47]- Alimentation : Rigaud D. Alimentation, nutrition et pathologie digestive. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), gastro-entérologie, 9-117-A-10, 2008.

[48]-Améli-santé.fr. Le reflux gastro-œsophagien de l'adulte [En ligne]. Disponible sur : <http://www.ameli-sante.fr/reflux-gastro-oesophagien-de-ladulte/que-faire-et-quand-consulter-en-cas-de-reflux-gastro-oesophagien.html> consulté le 25/02/2015.

[49]- Les guides de la CNIL Commission nationale de l'informatique et des libertés, Guide Professionnels de Santé, Le dossier Pharmaceutique, Ficher N° 7 p24. Edition 2011.

[50]- Baumelou A., Lauraire S. Automédication. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), traité de Médecine Akos, 1-0153, 2006.

[51]- Cavalié P., Djeraba A. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Rapport Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. ANSM.fr, juin 2014.

Les maladies du système digestif haut ; physiopathologie, diagnostic et place des IPP dans la prise en charge thérapeutique

RÉSUMÉ : Les pathologies du système digestif haut représentent encore à ce jour un réel problème de santé publique, tant par leurs prévalences et l'impact de celles-ci sur le mode de vie des patients, que par le coût engendré par leur prise en charge diagnostique et thérapeutique à l'heure où le système de santé publique est marqué par un lourd déficit.

Ces vingt-cinq dernières années ont vu la réalisation de nombreux progrès tels que la mise sur le marché d'une nouvelle classe thérapeutique d'antiulcéreux, la découverte de l'implication du germe *Helicobacter pylori* dans certaines pathologies et le développement des techniques de diagnostic.

Face à ces évolutions étiologiques et thérapeutiques, les recommandations de bonnes pratiques se sont adaptées, intégrant ainsi les nouvelles notions physiopathologiques et les nouveaux moyens à disposition, tout en visant une meilleure maîtrise des dépenses de santé.

Après avoir traité la physiopathologie des atteintes du système digestif haut et les principales techniques de diagnostic, les différentes classes thérapeutiques indiquées dans le traitement de ces pathologies sont présentées. Les outils diagnostics actuellement disponibles présentent un atout majeur dans la prise en charge de ces pathologies et permettent l'instauration d'une thérapeutique médicamenteuse adaptée à la physiopathologie de ces atteintes.

Le développement de la classe des inhibiteurs de la pompe à protons a vraisemblablement bouleversé la prise en charge médicamenteuse de ces pathologies grâce à leur innocuité d'utilisation et surtout à leur puissance pharmacodynamique supplantant les autres antisécrétoires gastriques.

Face à toutes ces évolutions dans le domaine médical, le pharmacien est d'autant plus sollicité dans l'éducation thérapeutique du patient visant à freiner l'impact de ces pathologies et ses éventuelles complications.

TITLE: Diseases of the upper digestive system; physiopathology, diagnosis and management of the Proton Pump Inhibitors (PPI) within the therapeutic care.

Mots-clés: Système digestif haut – Traitement antiulcéreux – *Helicobacter pylori* – IPP

UFR des Sciences Pharmaceutiques
Université de Bordeaux
146 rue Léo Saignat
33076 BORDEAUX CEDEX