



HAL
open science

Inhibiteurs de pompe à protons et aspirine

Aurélien Monard

► **To cite this version:**

Aurélien Monard. Inhibiteurs de pompe à protons et aspirine. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02945752

HAL Id: dumas-02945752

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02945752>

Submitted on 22 Sep 2020

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.

UNIVERSITÉ CLERMONT-FERRAND

UFR DE PHARMACIE

Année : 2019

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 16 septembre 2019

par

MONARD Aurélien

INHIBITEURS DE POMPE A PROTONS ET ASPIRINE

Directeur de thèse : **Mr Nicolas Goncalves-Mendes**

Jury

Président :

Mme Marie-Ange Civiale

Maître de conférences, UFR Pharmacie
de Clermont-Ferrand

Membres :

Mr Nicolas Goncalves-Mendes

Maître de conférences, UFR Pharmacie
de Clermont-Ferrand

Mr Antoine Dupuis

Docteur en Pharmacie

Remerciements

Je souhaite remercier chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé pendant la réalisation de ma thèse.

A savoir mon directeur, Nicolas Goncalves-Mendes qui a bien voulu diriger ce travail, sans compter ses heures. Il a été mon conseiller et mon guide tout au long de ce travail faisant preuve d'une immense disponibilité malgré ses nombreuses charges. Merci donc à son implication à toutes épreuves.

A Mme Civiale, pour l'honneur qu'elle me fait de présider cette thèse.

A Antoine Dupuis, pharmacien titulaire qui m'a donné la chance de pouvoir travailler à ses côtés. C'est lui qui m'a ouvert les yeux sur le véritable rôle de pharmacien en officine. Je tiens aussi à remercier Mme Dubost et toute l'équipe officinale de Sémaphore à Cébazat, qui m'ont permis d'acquérir : autonomie, confiance professionnelle, maturité et sens de la relation humaine.

A ma compagne, Aurélie Bertrand, toute jeune diplômée en pharmacie, qui a galéré avec moi et m'a toujours soutenu et redonné le moral quand je flanchais. Son dynamisme et sa bonne humeur, m'ont été d'un grand secours.

A Gisèle, qui avec humour et patience m'a assisté sur le plan grammatical.

Et merci bien sûr à ma famille pour avoir contribué à l'aboutissement de mes aspirations professionnelles.

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS	7
LISTE DES ILLUSTRATIONS.....	9
INTRODUCTION	12
Chapitre 1: l'hémostase primaire	14
1 Introduction.....	15
2 Les acteurs principaux.....	16
2.1 La paroi vasculaire.....	16
2.1.1 L'intima.....	17
2.1.1.1 L'endothélium.....	17
2.1.1.2 Le sous-endothélium.....	19
2.1.2 La média.....	19
2.1.3 L'adventice.....	19
2.1.4 Les rôles de la paroi vasculaire dans l'hémostase.....	19
2.2 Thrombocyte.....	20
2.2.1 La mégacaryopoïèse.....	20
2.2.2 Le lignage des mégacaryocytes.....	21
2.2.3 Les différents stades morphologiques.....	22
2.2.4 L'obtention des plaquettes.....	24
2.2.5 La thrombopoïéine.....	25
2.2.6 Morphologie.....	25
2.2.7 Structure et anatomie fonctionnelle.....	26
2.2.7.1 La membrane plasmique.....	26
2.2.7.1.1 Les lipides.....	27
2.2.7.1.2 Les glycoprotéines.....	27
2.2.7.2 La charpente plaquettaire : le cytosquelette.....	29
2.2.7.2.1 Les microtubules.....	29
2.2.7.2.2 Le réseau de filaments d'actine.....	29
2.2.7.3 Système membranaire intra-cytoplasmique.....	31
2.2.7.3.1 Système canaliculaire ouvert à la surface.....	31
2.2.7.3.2 Le système tubulaire dense.....	32
2.2.7.4 Les granules : alpha et dense et lysosome.....	33
2.2.7.4.1 Les granules denses.....	33
2.2.7.4.2 Les granules alpha.....	34
2.2.7.4.3 Les lysosomes.....	35
2.2.8 Durée de vie.....	35
2.3 Protéines majeures dans l'hémostase.....	35
2.3.1 Le facteur de Von Willebrand.....	35
2.3.1.1 Biosynthèse.....	35
2.3.1.2 Structure.....	36
2.3.1.3 Fonction.....	37
2.3.2 Le fibrinogène.....	38
3 Les étapes de l'agrégation plaquettaire : formation du thrombus blanc.....	39
3.1 Le temps vasculaire.....	39
3.2 Le temps plaquettaire.....	40
3.2.1 L'adhésion.....	40
3.2.2 L'activation plaquettaire.....	41
3.2.3 La sécrétion plaquettaire.....	44
3.2.4 L'agrégation plaquettaire.....	45
3.2.5 Le thrombus blanc (clou plaquettaire).....	48

4	L'exploration de l'hémostase primaire	48
4.1	La numération plaquettaire	49
4.2	Le temps de saignement et le temps d'occlusion plaquettaire ou TPO	50
4.3	Le dosage qualitatif et quantitatif du facteur de Von Willebrand	50
Chapitre 2 : L'estomac.....		52
1	Introduction.....	53
2	Anatomie de l'estomac.....	53
2.1	Localisation.....	53
2.2	Aspect externe.....	54
2.2.1	Généralités	54
2.2.2	La partie verticale.....	54
2.2.3	La partie horizontale	55
2.2.4	Les deux faces	55
2.3	Aspect interne	56
2.3.1	Généralité.....	56
2.3.2	La séreuse	56
2.3.3	La musculuse	56
2.3.4	La sous-muqueuse.....	58
2.3.5	La muqueuse gastrique	58
2.3.5.1	Généralités	58
2.3.5.2	La muqueuse oxyntique : fundus et corps.....	58
2.3.5.3	La muqueuse pylorique : antre pylorique.....	59
2.3.6	La cellule pariétale.....	61
2.3.7	Le chorion ou lamina propria.....	62
3	Physiologie.....	62
3.1	Généralités	63
3.2	Fonctionnement de la pompe à protons.....	64
3.3	La composition du suc gastrique.....	64
3.3.1	Eau et électrolyte.....	65
3.3.2	Les mucoprotéines.....	65
3.3.3	Les protéases	65
3.3.4	Le facteur intrinsèque.....	65
3.4	Voies de régulation de la sécrétion gastrique.....	66
3.4.1	Généralités	66
3.4.2	Les agents stimulants de la sécrétion	66
3.4.3	Les agents inhibiteurs de la sécrétion	67
3.4.4	L'action des médiateurs activateurs sur la cellule pariétale.....	67
3.5	Rôle de l'acide chlorhydrique.....	69
3.6	Le contrôle de la sécrétion gastrique	70
3.6.1	La phase céphalique	71
3.6.2	La phase gastrique	71
3.6.3	La phase intestinale	72
Chapitre 3 : L'acide acétylsalicylique.....		74
1	Epidémiologie	75
1.1	En pharmacie de quartier.....	75
1.2	En France	76
2	Historique (28)	80
3	La synthèse chimique	81
4	Le mécanisme d'action.....	84
5	Chimie thérapeutique	86
6	Pharmacologie	86
6.1	Indication.....	86
6.1.1	Antiplaquettaire.....	86
6.1.2	Anti-inflammatoire	87
6.1.3	Antipyrétique.....	88
6.1.4	Antalgique.....	89

6.2	Pharmacocinétique.....	89
6.3	Contre-indications	89
6.4	Précaution d'emploi	90
6.5	Les interactions médicamenteuses	91
6.6	Les effets indésirables.....	92
6.7	Posologie et mode d'administration.....	93
Chapitre 4 : les inhibiteurs de pompe à protons		94
1	La découverte d'un nouvel anti-sécrétoire	95
2	Epidémiologie	97
2.1	En pharmacie de quartier.....	97
2.2	En France	98
2.3	En Europe	101
2.4	Internationale.....	103
2.4.1	États-Unis.....	104
2.4.2	Canada.....	104
3	La structure de base, exemple de l'Oméprazole	106
4	Relation structure-activité, exemple de l'Oméprazole	106
5	Mécanisme d'action des inhibiteurs de la pompe à proton.....	107
6	Pharmacologie (35).....	110
6.1	Indications (35).....	111
6.2	Contre-indications (35).....	112
6.3	Précautions d'emploi (35)	113
6.4	Interactions médicamenteuses (35).....	114
6.5	Posologie dans la population gériatrique	118
6.6	Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés chez les IPPs.....	119
6.7	Les effets indésirables suite à une consommation chronique d'inhibiteur de pompe à protons.....	119
6.7.1	Hyponatrémie chez le sujet âgé.....	119
6.7.2	Atteinte rénale.....	120
6.7.2.1	L'insuffisance rénale interstitielle immuno- allergique (61).....	120
6.7.2.2	L'insuffisance rénale chronique	121
6.7.2.2.1	Comment expliquer cette toxicité chronique rénale ?	122
6.7.2.2.1.1	Mécanisme rénal.....	122
6.7.2.2.1.2	Mécanisme via le tube digestif.....	123
6.7.2.2.1.2.1	L'hypomagnésémie (64)	123
6.7.2.2.1.2.2	Modification du microbiote intestinal.....	123
6.7.2.2.1.3	Mécanisme endothélial.....	124
6.7.3	Hypergastrinémie.....	126
6.7.4	Hyperplasie des cellules EC-L et tumeur carcinoïde	127
6.7.5	Cancer du côlon.....	128
6.7.6	Hypergastrinémie et polype glandulokystiques fundiques	128
	Dans une étude publiée en 1998 (71), les patients sous IPPs avaient tendance à développer plus de polypes glandulokystiques fundiques que la population témoin.	128
6.7.7	Gastrite atrophique.....	128
6.7.8	Infection bactérienne	129
6.7.8.1	Introduction	129
6.7.8.2	Pneumonie communautaire et nosocomiale.....	129
6.7.8.3	Infection à clostridium difficile gastro-intestinal	130
6.7.8.4	Autres infections intestinales.....	131
6.7.9	Carence en vitamine B12	131
6.7.10	Carence en fer.....	133
6.7.11	Risque fracturaire	135
6.7.12	Pharmacodépendance.....	137
Chapitre 5: La nouvelle recommandation		140
1	Les recommandations actuelles.....	141
1.1	Selon la Haute Autorité de Santé (HAS).....	141

1.2	Les possibilités d'évolution de ces recommandations.....	142
2	La nouvelle recommandation	142
2.1	Généralités	142
2.2	La méthode : une étude prospective de cohorte	144
2.3	Pourquoi une telle méthode ?	145
2.4	Résultats de l'étude	146
2.4.1	Lien entre l'âge et le risque de présenter un risque hémorragique.....	147
-	Risque de présenter un événement hémorragique la première année.....	147
-	Risque de présenter un événement hémorragique entre la première et la quatrième année.....	148
-	Risque de présenter un événement hémorragique entre la quatrième et la dixième année 148	
2.4.2	Localisation du risque hémorragique.....	150
-	Les hémorragies non majeures.....	151
-	Les hémorragies majeures n'engageant pas la vie du patient.....	151
-	Les hémorragies engageant la vie du patient.....	151
-	Les hémorragies fatales.....	151
2.4.3	Localisation et âge.....	154
2.4.4	Les inhibiteurs de pompe à protons, la solution ?.....	156
2.5	Les points forts de l'étude	158
2.6	Les limites de cette étude	159
2.7	Une recommandation reprise ?.....	160
2.8	Conclusion de la recommandation	160
	CONCLUSION.....	161
	BIBLIOGRAPHIE.....	162

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
ADN : Acide DesoxyriboNucléique
ADP : Adénosine Diphosphate
ADPase : Adénosine Diphosphatase
AMPc : Adénosine MonoPhosphate cyclique
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMP : Adénosine MonoPhosphate cyclique
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ATP : Adénosine Triphosphate
COX1 : Cyclo-oxygénase de type 1
COX2 : Cyclo-oxygénase de type 2
CYP : Cytochrome
DAG : Diacylglycérol
ECL : Enterochromaffin –like cell
EDTA : Ethylène Diamine Tétra Acétique
ERDF : Endothélium Derived Relaxing Factor
GAG : Glycoaminoglycane
GMPc : Guanosine Monophosphate Cyclique
GPIa : Glycoprotéine de type 1a
GPIIa : Glycoprotéine de type 2a
GPIIb : Glycoprotéine de type 2b
GPIIb/IIIa : Glycoprotéine de type 2b 3a
GPiV : Glycoprotéine de type IV
HAS : Haute Autorité de santé
HCL : Acide Chlorhydrique
IP3 : Inositol Triphosphate
IPP : Inhibiteur de Pompe à Protons
IRA : Insuffisance Rénale Aigüe

IRC : Insuffisance Rénale Chronique
NADPH : Nicotiamine AdenineDinucléotide Phosphate
NB : Nombre
NIA : Néphropathie Interstitielle immuno-Allergique
NTT : Nombre de sujets à traiter
NOSs : Nitric Oxide Synthase
NO : Monoxyde d'azote
PAI-1 : Plasminogène de type 1
PAF : Facteur d'Activation Plaquettaire
PECAM-1 : Platelet Endothelial Cell Adhésive Molécule 1
PFA : Platelet Function Analyser
PGI2 : Prostaglandine de type I2
PGG2 : Prostaglandine G2
PGH2 : Prostaglandine H2
PMF : Prescription Médicale Facultative
PMO : Prescription Médicale Obligatoire
RGO : Reflux Gastro-Oesphagien
TNF alpha : Tumor Necrosis Factor
TPO : Thrombopïétine
TX2 : Thromboxane A2
VWF : Facteur de Von Willebrand

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Les figures

Figure 1: Représentation schématique des différentes tuniques de la paroi vasculaire (4).....	16
Figure 2: Synthèse du NO à partir de la L-arginine catalysée par la NO synthétase(5).	18
Figure 3 : Cascade hématopoïétique(1).....	20
Figure 4 : Le mégacaryoblaste, stade 1 (6).	22
Figure 5 : Le mégacaryocyte basophile, stade 2 (6).....	23
Figure 6 : Le mégacaryocyte granuleux, stade 3 (6).	23
Figure 7 : Le mégacaryocyte plaquettogène, stade 4 (6).....	24
Figure 8 : Mégacaryocyte en fin de maturation. La cellule se retrouve déformée, projetant de longs pseudopodes tentaculaires, les pro-plaquettes (6).....	24
Figure 9 : Plaquette en microscopie électronique, représentant les différents ultra structures qui la constituent (3).	25
Figure 10 : Construction d'un filament microtubulaire (10).....	29
Figure 11 : Le métabolisme de l'acide arachidonique(12).	33
Figure 12 : Fonction et organisation du pré-pro-facteur de Von Willebrand(13).....	36
Figure 13 : Organisation de la sous-unité mature du facteur de Von-Willebrand(13).	37
Figure 14 : Représentation de la brèche vasculaire avec fixation d'une plaquette avec le sous-endothélium vasculaire par l'intermédiaire du facteur de Von Willebrand (2).	40
Figure 15 : Schématisation du rôle qu'occupe la thromboxane A2 dans l'activation du thrombocyte (15).....	43
Figure 16 : L'agrégation plaquettaire (2).	45
Figure 17 : Représentation schématique de l'intégrine GPIIb/IIIa, GPIIa site de fixation de la séquence RGD (12).....	46
Figure 18 : Le pontage entre deux plaquettes, par le biais du fibrinogène et de l'intégrine GPIIb/IIIa (2).	47
Figure 19: Amas plaquettaires sur frottis sanguin dans le cadre d'une fausse thrombopénie (17).....	49
Figure 20 : Aspect extérieur de l'estomac (20).....	54
Figure 21 : Les différentes tuniques de l'estomac (20).....	56
Figure 22 : Organisation musculaire de l'estomac (21).	57
Figure 23: Glandes gastrique et muqueuse (23).....	60
Figure 24 : Représentations d'une cellule pariétale en phase de repos (A) et en phase de sécrétion (B) (24).....	62
Figure 25 : Représentation schématique des mouvements ioniques au sein de la cellule pariétale (24).	63

Figure 26: Représentation schématique de la régulation de la sécrétion gastrique (22).....	67
Figure 27: Représentation schématique de l'activation du pepsinogène (23).	70
Figure 28: Synthèse de l'aspirine à partir de la saule (28).	83
Figure 29: Synthèse de l'aspirine à partir d'un phénol (30).	84
Figure 30: Représentation schématique de l'action de l'aspirine et des AINS sur le site catalytique des cyclo-oxygénases de type 1 et 2 (11).	85
Figure 31: Représentation de la formule semi développée de l'aspirine (33).	86
Figure 32: Formule chimique de la lidocaïne (43).	95
Figure 33: Formule chimique du timoprazole (43).	95
Figure 34 : Formule chimique du picoprazole (43).	96
Figure 35: Formule chimique de l'oméprazole (43).	96
Figure 36: Graphique représentant le nombre de visites médicales ambulatoires dans lesquelles la prescription des inhibiteurs de pompe à protons a été documentée, entre 2002 et 2009 (48).	104
Figure 37 : Algorithme de déprescription au Canada des inhibiteurs de pompe à protons(49).	105
Figure 38 : Représentation d'un noyau pyridine(50).	106
Figure 39 : Représentation d'un noyau benzimidazole(50).	106
Figure 40: Représentation des trois composants essentiels de la prodrogue (Oméprazole) (43).	107
Figure 41: Schématisation du cheminement de l'activation de l'oméprazole(44).	108
Figure 42 : Schématisation du processus de blocage de la pompe à protons par l'oméprazole (52).	109
Figure 43 : Représentation schématique des multiples mécanismes de la néphrotoxicité induit par les inhibiteurs de pompe à protons (64).	122
Figure 44 : Les différentes étapes pour prévenir le risque de troubles gastro-intestinaux chez les patients sous antiplaquettaire(100).	143
Figure 45 : Schématisation d'une étude de cohorte prospective (101).	145
Figure 46 : Equation de Kaplan-Meier (102).	146
Figure 47 : Progression du risque de saignement des personnes de moins de 75 ans par rapport aux patients de plus de 75 ans sur une période de suivi de 10 ans (99).	147
Figure 48: Taux annuel d'événements hémorragiques particuliers à l'âge nécessitant des soins médicaux (99).	149
Figure 49 : Progression du risque de saignements majeurs chez les patients de moins de 75 ans par rapport aux patients de plus de 75 ans stratifiée par site de saignement (99).	152
Figure 50 : Nombre de sujets à traiter (NTT) selon l'âge, dans le cadre de la prévention des saignements gastro-intestinaux supérieurs. Les sujets sont sous antiplaquettaire (aspirine) dans la prévention secondaire d'un événement vasculaire (99).	157

Les tableaux

Tableau 1 : Tableau représentant le nombre de ventes sur 3 ans de 4 spécialités ayant la même indication dans une officine de quartier.	75
Tableau 2 : Tableau incluant les 15 substances les plus vendues en ville en 2013 sur le territoire Français (27).	76
Tableau 3 : Tableau incluant les substances les plus vendues en ville en 2013 (15 à 30) sur le territoire Français (27).	77
Tableau 4 : Liste des 25 spécialités à PMF les plus vendues en quantité. Issues du rapport d'analyse des ventes de médicaments en France en 2013 (27).	78
Tableau 5 : Liste des spécialités de PMF les plus vendues en France en valeur. issue du rapport d'analyse des ventes médicamenteuses en France en 2013 (27)..	79
Tableau 6 : Tableau représentant le nombre de boites vendu annuellement sur 3 années consécutives (2015,2016,2017), de 5 inhibiteurs de pompe à protons disponible en officine de quartier (PMF et PMO).	97
Tableau 7 : Liste des 25 génériques les plus vendus en quantité, issue du rapport d'analyse des ventes de médicaments en France en 2013 (27).	99
<i>Tableau 8 : Liste des 25 génériques les plus vendus en valeur, issue du rapport d'analyse des ventes de médicaments en France en 2013 (27).</i>	<i>100</i>
Tableau 9 : « Histogramme représentant les tranches de chaque classe thérapeutique prescrite par les médecins généralistes en France, en 2012 »(45)..	101
Tableau 10 : Tableau recensant le nombre d'unités standard par habitant (2006) des 8 médicaments représentant la majorité des dépenses totales (46).	102
Tableau 11 : Tableau recensant le coût par habitant (2006) des 8 médicaments représentant la majorité des dépenses totales (46).	103
Tableau 12 : EN 2005, dépenses de produits pharmaceutiques en US par tête (46).	103
Tableau 13 : Tableau représentant les indications et les doses quotidiennes recommandées des inhibiteurs de pompe à protons (58).	118
Tableau 14 : Sites des accidents hémorragiques nécessitant des soins médicaux (99).	150
Tableau 15 : Tableau basé sur le REACH SCORE (99).	154
Tableau 16 : Résumé des tests des inhibiteurs de pompe à protons dans la prévention des complications intestinales supérieures associées avec des antiplaquettaires, notamment l'aspirine (99).	156

INTRODUCTION

Le premier chapitre sera consacré au phénomène d'hémostase primaire qui correspond à la première étape lors d'une hémorragie. Il regroupe tous les acteurs nécessaires au bon déroulement de ce mécanisme de défense. Ce chapitre est important pour comprendre par la suite l'action de l'aspirine sur les plaquettes.

Le second chapitre portera quant à lui sur un organe faisant partie du système digestif, il s'agit de l'estomac. Nous allons faire quelques rappels sur la morphologie de cet organe, puis sur son rôle physiologie. Nous nous concentrerons principalement sur une population de cellule, les cellules pariétales. Pourquoi ce type cellulaire en particulier ? Pour comprendre comment les inhibiteurs de pompe à protons sont capables de réguler l'acidité gastrique à travers ces unités.

Le troisième chapitre reposera sur l'acide acétylsalicylique de faible dosage, plus connu sous le nom d'aspirine. Il contient l'histoire de cette molécule, mais aussi, les données épidémiologiques, la pharmacologie et la pharmacodynamie. Il est important, dans le sens où l'on va préciser l'action de l'aspirine sur la plaquette.

La quatrième partie quant à elle, va se concentrer sur les inhibiteurs de pompe à protons, antiacide largement prescrit.

Il s'agit de parler de la consommation excessive et abusive de ces médicaments, d'après des données épidémiologiques en France, en Europe et à l'international.

Puis nous allons partir à la découverte de ces molécules, leur histoire, leur synthèse chimique, mais aussi, la pharmacologie, la pharmacodynamie.

Sachant que ces molécules sont sur-prescrites, nous allons à la recherche des potentiels effets indésirables qu'ils peuvent induire en cas de consommation à long terme.

Et pour terminer, le chapitre qui lie les précédents, portera sur une nouvelle recommandation datant de juin 2017 issu du célèbre journal THE LANCET. Cette recommandation met en avant les bienfaits des inhibiteurs de pompe à protons chez

les personnes de plus de 75 ans sous antiplaquettaire, notamment l'aspirine, qui selon elle pourrait réduire les risques d'hémorragies gastro-intestinales supérieures.

Chapitre 1: l'hémostase primaire

Ce tout premier chapitre rappelle en profondeur toutes les facettes de l'hémostase primaire.

1 Introduction

L'hémostase est un phénomène physiologique constitué de trois grandes étapes : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

Les trois étapes ne se déroulent pas strictement les unes après les autres, mais enchevêtrées et amorcées simultanément.

Ce processus physiologique assure le maintien du sang à l'état fluide dans les vaisseaux. Impliquant deux phénomènes antagonistes : l'arrêt hémorragique et la prévention des thromboses.

Sans l'hémostase, l'organisme ne serait pas protégé contre ces deux urgences vitales : l'hémorragie et la thrombose (1).

Le mécanisme de l'hémorragie est simple, c'est l'écoulement du sang à l'état fluide en dehors du vaisseau suite à la rupture de ce dernier. Rupture induite par une pression intravasculaire bien supérieure à la pression extracellulaire par desquamation endothéliale.

On dénombre deux grands types d'hémorragies : interne et externe.

Toutes deux mettent en jeu le pronostic vital du patient, soit par une perte sanguine externe fatale, ou bien par l'accumulation de sang interne, pouvant comprimer un viscère vital (exemple : le cerveau : on parlera d'hématome sous-dural) (2).

De plus, le déclenchement, l'exécution, la régulation de l'hémostase devront être parfaitement réalisés sous peine de faire basculer l'homéostasie hémorragie/thrombose.

Par conséquent, l'hémostase est une réaction physiologique fondamentale et vitale.

En cas de trouble de l'équilibre hémostatique ou dans la recherche préventive, des traitements comme l'aspirine à faible dose sont capables de rendre définitivement inactives les plaquettes et donc de favoriser la fluidification sanguine.

Nous nous concentrerons plus particulièrement sur l'hémostase primaire : elle conduit au colmatage initial de la brèche vasculaire d'origine plaquettaire.

2 Les acteurs principaux

La paroi des vaisseaux sanguins, les plaquettes et les protéines plasmatiques (fibrinogènes et facteur de Von Willebrand) sont des acteurs indispensables au déroulement de l'hémostase primaire.

2.1 La paroi vasculaire

Les vaisseaux sanguins permettent l'acheminement du sang du cœur aux organes et inversement. Toutefois, la composition de leur paroi fait de ces vaisseaux, de véritables acteurs polyvalents, notamment dans la formation du clou plaquettaire.

En effet, la paroi vasculaire joue un rôle primordial dans l'hémostase, elle est composée de trois tuniques, de l'intérieur vers l'extérieur : l'intima => la média => l'adventice. L'intima est séparée de la média par une limitante élastique interne et l'adventice et séparée de la média par une limitante élastique externe (3) .

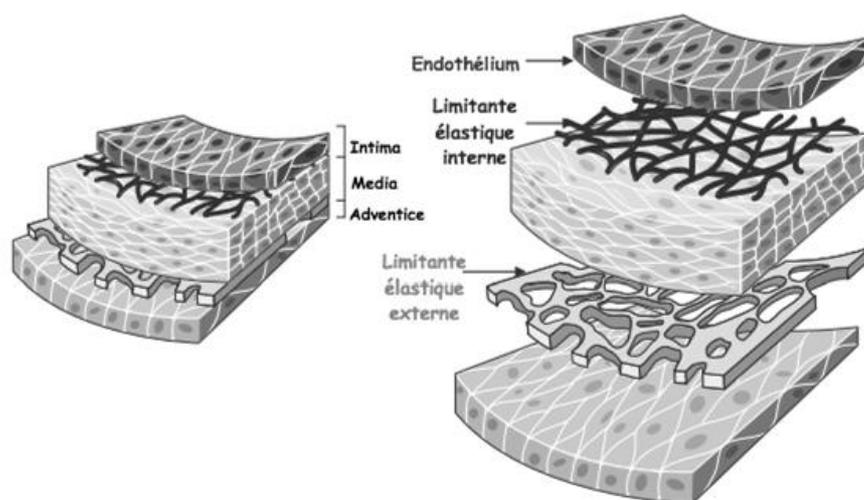


Figure 1: Représentation schématique des différentes tuniques de la paroi vasculaire (4).

2.1.1 L'intima

L'intima est la couche la plus profonde des vaisseaux sanguins. Cette tunique est recouverte de cellules bien particulières : les cellules endothéliales d'une part et les cellules du sous-endothélium d'autre part.

2.1.1.1 L'endothélium

Les cellules endothéliales forment une monocouche constituée de cellules allongées, nucléées. Elles possèdent un capital de renouvellement faible et sont hétérogènes tout le long des ramifications sanguines.

La cohésion de cette monocouche est garantie par la présence de contacts cellule-cellule assuré par des B1 intégrines ainsi qu'une molécule dénommée : platelet endothelial cell adhesive molecule-1 : PCAM-1...

La surface endothéliale saine est dite biocompatible (thrombo-résistant), c'est-à-dire, qu'au contact du sang, le sang restera à l'état fluide. De nombreux facteurs permettent cette biocompatibilité, des facteurs externes et internes.

Les facteurs externes comprennent les glycosaminoglycanes (GAG) proches de l'héparine à la surface des cellules endothéliales, ces molécules sont chargées négativement, tout comme les plaquettes. Ce qui fait des GAG, des répulsifs à plaquettes et s'oppose alors naturellement à la thrombose.

Cette membrane endothéliale possède des ectonucléotinasés, c'est le cas de l'adénosine diphosphatase (ADPase), qui a pour rôle l'inactivation de l'adénosine diphosphate (ADP) sécrétée par les plaquettes.

Les facteurs internes comprennent des agents antiplaquettaires synthétisés par la cellule endothéliale. C'est le cas des prostacyclines de type 2 (PGI₂) du monoxyde d'azote ou encore de l'endothelium derived relaxing factor (ERDF).

(1,2)

Exemple du monoxyde d'azote :

L'oxydation de la L-arginine par les nitric oxide synthases (NOSs) synthétases permet la synthèse de la citrulline et du monoxyde d'azote ou NO. Les cofacteurs mis à disposition sont le NADPH ou nicotinamide adenine dinucleotide phosphate et l'oxygène moléculaire.

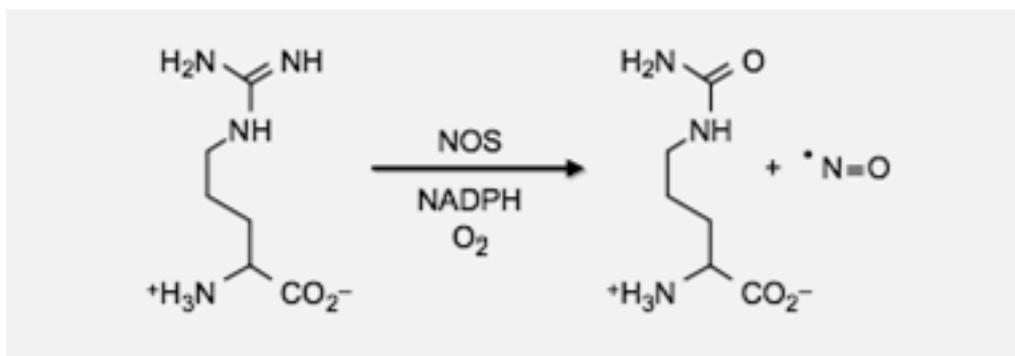


Figure 2: Synthèse du NO à partir de la L-arginine catalysée par la NO synthétase(5).

Le NO une fois synthétisé possède de nombreuses propriétés biologiques, celles qui nous importent, sont les capacités de vasodilatation et antiplaquettaires.

Cette vasodilatation réduit le flux sanguin, et donc diminue la chance d'interaction plaquette-plaquette. Le NO provoque la chute du taux intra cytoplasmique de calcium dans les plaquettes par l'augmentation de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) (5).

Dernière action du NO, il proscriit le roulement des leucocytes le long de l'endothélium, empêchant la fixation mécanique des plaquettes au sous-endothélium (5).

Exemple de prostacycline : PGI₂

PGI₂ est un dérivé de l'acide arachidonique, elle possède une action vasodilatatrice et antiplaquettaire très puissante. En effet, dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins, elle augmente le taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) bloquant l'activation plaquettaire. Toutefois, cette prostacycline se retrouve rapidement hydrolysée en un composé intermédiaire inactif, elle ne possède qu'une demi-vie courte (3).

Dans le cas où l'endothélium se retrouverait à nu, les cellules endothéliales sont douées de synthèse de molécules constitutives du sous-endothélium tels que : la facteur Von Willebrand, des facteurs de la coagulation ou encore des facteurs de la fibrinolyse (3).

2.1.1.2 Le sous-endothélium

Le sous-endothélium est constitué d'une membrane basale, de collagène de type III, de fibronectine, de laminine ainsi que des microfibrilles ou encore du facteur de Von Willebrand provenant des cellules endothéliales sus-jacentes. C'est à ce niveau que les plaquettes adhèrent lorsque l'endothélium desquame, on parle de surface thrombogène.

À la suite d'une lésion de l'endothélium, la mise à nu du sous-endothélium provoque le déclenchement de l'hémostase primaire.

(3)

2.1.2 La média

La média est faite de cellules musculaires lisses et de composants élastiques.

Les cellules musculaires possèdent des récepteurs aux prostaglandines telles que PGI₂, impliquant lors de la fixation de l'agoniste, une relaxation vasculaire.

À l'inverse, une contraction peut avoir lieu, puisque les cellules musculaires sont aussi dotées de récepteurs du tromboxane A₂ plaquettaire (TX₂).

Ainsi, la média possède elle aussi un rôle fondamental dans l'hémostase.

(2)

2.1.3 L'adventice

L'adventice est une couche conjonctive séparée de la média par une lame élastique externe.

Elle ne possède pas de rôle prépondérant dans l'hémostase primaire. Elle permet surtout de faire le lien avec les structures du voisinage. Pour les gros vaisseaux, l'adventice peut contenir des vaisseaux, des nerfs assignés à la paroi vasculaire.

(2)

2.1.4 Les rôles de la paroi vasculaire dans l'hémostase

Comme nous avons pu le voir précédemment, la paroi vasculaire est riche en composants servant l'hémostase, son rôle est incontournable.

D'une part la média possède des récepteurs à la thromboxane A₂ plaquettaire et à la sérotonine, composants libérés par les thrombocytes lors de la mise en marche de l'agrégation plaquettaire. Liaison induisant la contraction localisée du vaisseau sanguin.

Pourquoi une telle contraction lors de l'hémostase primaire ? Elle permet de diminuer les pertes hémorragiques pendant la formation du thrombus blanc. La vasoconstriction est cependant éphémère, elle ne dure que quelques secondes, tout doit s'orchestrer rapidement et sans fausses notes.

La réduction de calibre, notamment dans les petits vaisseaux (artère ou veine), augmente fortement la force de cisaillement, maximisant la chance d'interaction plaquette-plaquette, favorisant alors l'hémostase primaire.

D'autre part, en cas de lésion et donc de mise à nu du sous-endothélium, la fibre de collagène de type III permet l'arrimage des thrombocytes au site de la brèche vasculaire et l'activation de celles-ci (2).

2.2 Thrombocyte

2.2.1 La mégacaryopoïèse

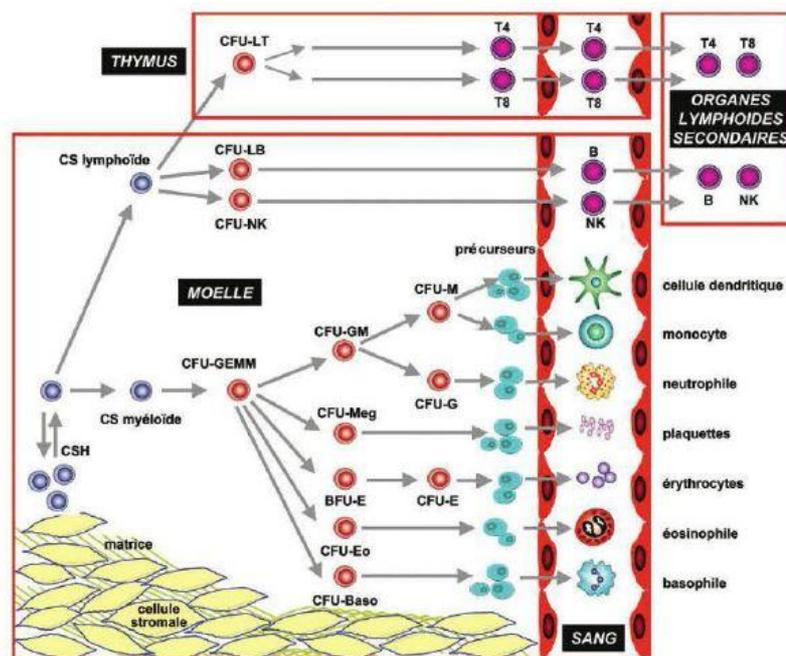


Figure 3 : Cascade hématopoïétique(1).

Tout au long de notre vie, le système hématopoïétique produit de nombreuses cellules, permettant le renouvellement des cellules myéloïdes (ex : hématie, thrombocyte) ainsi que les cellules lymphoïdes (ex : les lymphocytes). Pour donner

un ordre de grandeur, la fabrication médullaire quotidienne plaquettaire est de l'ordre de $100 \cdot 10^9$ cellules.

2.2.2 Le lignage des mégacaryocytes

C'est la cellule souche hématopoïétique ou CSH qui est à l'origine des éléments du sang.

Elle possède deux fonctions : la première est celle de s'auto-renouveler et la seconde, celle qui nous intéresse, la production de cellules différenciées comme les plaquettes par exemple.

Ces cellules souches sont fixées aux cellules stromales situées dans les niches hématopoïétiques, elles-mêmes situées dans la moelle osseuse.

Chez l'adulte, la moelle osseuse se trouve principalement dans les os plats (omoplates et sternum), et le bassin (1).

Avant d'arriver à une cellule différenciée et fonctionnelle, il faut avoir franchi la cascade hématopoïétique, qui s'organise autour de trois compartiments :

- Les progéniteurs hématopoïétiques
- Les précurseurs
- Les cellules différenciées

Le progéniteur engagé dans la lignée mégacaryocytaire (CFU-MK) réalise la maturation dans la moelle osseuse suivant 3 phases successives :

- Multiplication cellulaire : durant cette étape les progéniteurs mégacaryocytaires ne sont pas reconnaissables du point de vue morphologique mais possèdent cependant des caractéristiques qui leur sont propres : les marqueurs CD34+. Ils prolifèrent selon une méthode classique : la mitose
- Seconde multiplication cellulaire : les mégacaryoblastes, ils sont identifiables morphologiquement, et perdent leur statut de progéniteurs pour celui de précurseurs. Ce sont des cellules subissant l'endoduplication ou endomitose. Cellules ayant perdu leur capacité de division cellulaire, tout en gardant la réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Cette réplication de l'ADN se caractérise par la condensation de la chromatine, une augmentation

considérable de la taille du noyau (par augmentation de la teneur en acide désoxyribonucléique), sans aucune granulation, riche en ribosomes.

- Naissance des mégacaryocytes : par l'apparition de signes de différenciations telle que : formation de granules sécrétoires, segmentation nucléaire, délimitation de la membrane, antigène croissance du cytoplasme, présence d'organites. Il existe quatre stades de mégacaryocytes. La durée totale de maturation est de 8 jours en moyenne pour la mégacaryopoïèse.

(6)

2.2.3 Les différents stades morphologiques

Stade initial : le pro-mégacaryoblaste, c'est une petite cellule ronde de faible ploïdie (2N à 4N) qui dérive des CFU-MK.

- **Stade 1** : le mégacaryoblaste. La ploïdie est de l'ordre de 4N à 8N, un noyau non segmenté, compact, un rapport noyau cytoplasme important (signe d'une cellule encore immature), ne contient pas encore de granulation. Cette cellule continue de synthétiser de l'ADN et de subir l'endomitose. À ce stade, la cellule va être capable d'exprimer des protéines définissant ses fonctions futures comme la glycoprotéine de type IIIa ou GPIIIa ou le facteur de Willebrand par exemple (6).

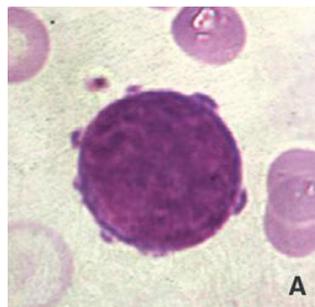


Figure 4 : Le mégacaryoblaste, stade 1 (6).

- **Stade 2** : mégacaryocyte basophile. À ce stade, la cellule peut atteindre jusqu'à 64N et peut interrompre la synthèse d'ADN. Cependant ; il faut savoir que la majorité des mégacaryocytes stoppent leur synthèse d'ADN à 16N seulement. C'est une cellule caractéristique du point de vue morphologique puisqu'elle possède un noyau en forme

de fer-à-cheval. De plus, elle donne lieu à des granulations basophiles et quelques granulations azurophiles (6).

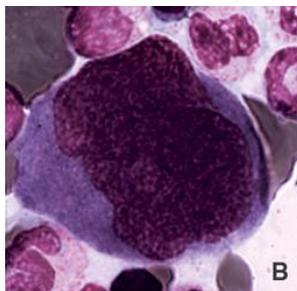


Figure 5 : Le mégacaryocyte basophile, stade 2 (6).

- **Stade 3** : mégacaryocyte granuleux. Le rapport noyau-cytoplasme est faible, il présente un cytoplasme acidophile et un noyau multi-lobulaire. La cellule est saupoudrée de nombreuses granulations azurophiles dans tout le cytoplasme. Avec un début de démarcation membranaire, laissant paraître différents territoires cellulaires (6).

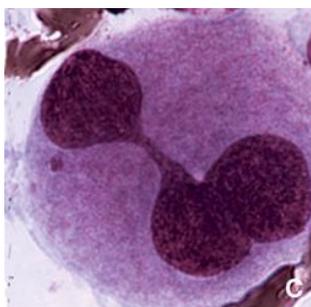


Figure 6 : Le mégacaryocyte granuleux, stade 3 (6).

- **Stade 4** : mégacaryocyte mature ou mégacaryocyte plaquettogène. Il est composé d'un noyau multi-lobulaire, pycnotique, dense. Ce noyau pycnotique désigne une cellule avec un profond remaniement nucléaire par condensation de la chromatine, conduisant irrémédiablement vers sa dégradation rendant le noyau cellulaire non fonctionnel. D'un cytoplasme profondément acidophile avec de nombreuses granulations azurophiles regroupées en paquets de 10 ou 12 (6).

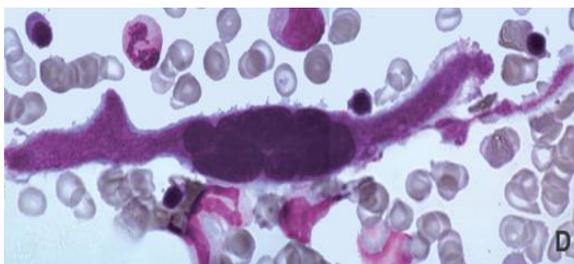


Figure 7 : Le mégacaryocyte plaquettogène, stade 4 (6).

2.2.4 L'obtention des plaquettes

« L'obtention des plaquettes est un processus original dans la mesure où le précurseur est une cellule géante » (7), en effet les plaquettes sont formées à partir du cytoplasme du mégacaryocyte mature selon trois mécanismes possibles :

- Diffusion des pseudopodes à travers la paroi sinusoïde de la moelle, puis cassure de ces pseudopodes dans la circulation, libérant dès lors les plaquettes
- Passage direct des mégacaryocytes matures dans la paroi des sinusoides de la moelle. Faisant escale au niveau pulmonaire avec ruptures des pseudopodes.
- Dislocation du mégacaryocyte directement dans l'environnement médullaire

En ce qui concerne le nombre de plaquettes produit par la cellule mature, il est variable, fonction de la ploïdie, mais aussi du stade de maturation du cytoplasme. On parle de centaines de plaquettes par cellules mégacaryocytaires (2).

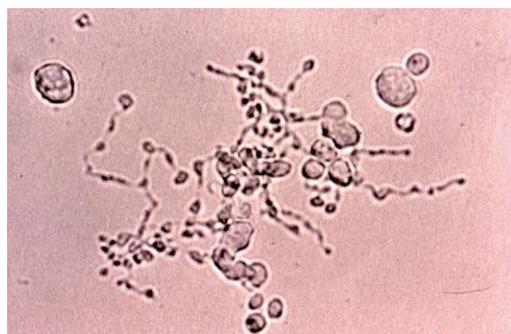


Figure 8 : Mégacaryocyte en fin de maturation. La cellule se retrouve déformée, projetant de longs pseudopodes tentaculaires, les pro-plaquettes (6).

2.2.5 La thrombopoïéine

La régulation plaquettaire est dépendante d'une cytokine : la thrombopoïétine dite plus communément TPO. Celle-ci a été découverte en 1994 précédée par la reconnaissance de son récepteur : c-Mpl, le tout analysé par une équipe française de recherche, l'équipe de Françoise Wendling et de William Vainchenke (8).

La TPO se fixe sur son récepteur, c-Mpl, elle possède une action large, aussi bien sur la prolifération que sur la maturation de la lignée plaquettaire.

La thrombopoïétine n'est cependant pas nécessaire en toute fin de chaîne : en effet, la formation des plaquettes à partir du cytoplasme du mégacaryocyte mature se fait sans elle.

Comment savoir si l'organisme possède assez de plaquettes pour assurer l'hémostase ? Ou bien s'assurer que le taux n'est pas trop important, risquant d'engendrer des thromboses ?

Il existe un mécanisme : le feedback : le taux de TPO circulant est fonction du taux de plaquettes circulantes (6).

2.2.6 Morphologie

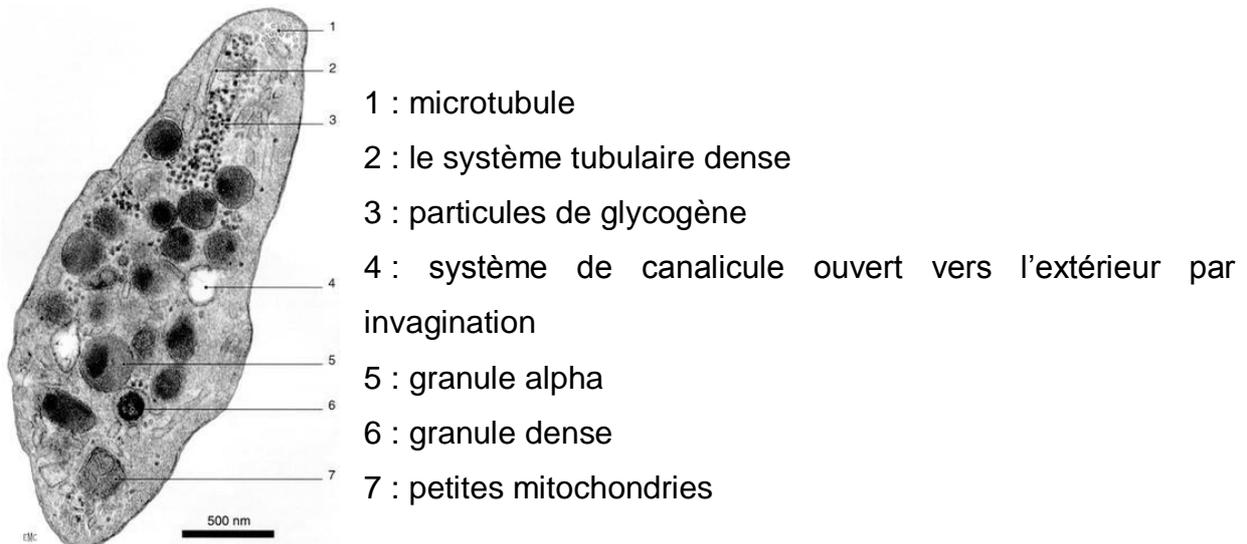


Figure 9 : Plaquette en microscopie électronique, représentant les différents ultra structures qui la constituent (3).

Le thrombocyte est la plus petite cellule des éléments figurés du sang. En effet, son diamètre est compris entre 2 et 3 micron, si on se réfère au diamètre d'une hématie à

titre de comparaison, le globule rouge fait 7,8 micron, c'est-à-dire, deux voire trois fois plus grands qu'une plaquette. Elle a une forme discoïde, biconvexe, mais elle ne renferme pas de noyau, c'est le produit de la dégradation du cytoplasme du mégacaryocyte plaquetogène (9).

En microscopie optique, à sa périphérie, le thrombocyte ne possède aucune granulation. Le centre quant à lui est riche en granulation azurophile.

En y regardant de plus près en microscopie électronique, on peut observer des ultrastructures propres à cet élément figuré du sang : une bicouche phospholipidique dans laquelle sont insérés des glycoprotéines d'amarrages transmembranaires, un système complexe de canalicule ouvert vers l'extérieur par invagination, des microtubules et microfilaments de tubuline ce qui forme le cytosquelette cellulaire essentiel au changement de configuration tridimensionnelle cellulaire (discoïde => sphérique) (9).

Elle détient dans son cytoplasme des mitochondries de petite taille, un réticulum endoplasmique lisse en forme de tubule dense qui stocke le calcium intracellulaire.

Enfin, la plaquette ayant besoin d'énergie pour fonctionner correctement, des molécules de glycogène en amas ou dispersées sont présentes dans le cytoplasme pour y remédier.

On compte 150 à 400.0⁹/L plaquettes dans le sang, leur durée de vie oscille entre 9 et 12 jours (9).

2.2.7 Structure et anatomie fonctionnelle

2.2.7.1 La membrane plasmique

La membrane plaquettaire comporte des lipides neutres et polaires (phospholipides et sphingolipides) dans laquelle s'intercalent des glycoprotéines douées de mouvement. Cet ensemble est en perpétuelle réorganisation avec un taux de renouvellement élevé (9).

2.2.7.1.1 Les lipides

Dans 78% des cas, les lipides sont représentés par des phospholipides distribués de manière asymétrique le long de la membrane tri-laminaire. Le feuillet interne est formé de :

- La phosphatidyl-sérine,
- Du phosphatidyl-inositol
- Et enfin d'une céphaline, la phosphatidyl-éthanolamine.

Le feuillet externe est représenté généralement par la sphingomyéline (9).

2.2.7.1.2 Les glycoprotéines

Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, la membrane abrite des agents intercalants : les glycoprotéines, que l'on retrouve généralement en périphérie de la membrane.

Les glycoprotéines sont composées d'un sucre terminal particulier, l'acide sialique. Celui-ci leur confère une charge électronégative, ainsi au repos, la plaquette est chargée négativement.

Il faut rappeler que les cellules endothéliales sont elles aussi chargées négativement, ainsi sans lésion vasculaire, le thrombocyte est repoussé naturellement par la cellule endothéliale. C'est un moyen de protection, assurant la bonne fluidité sanguine.

Notons que la membrane est le précurseur des prostaglandines, nous reverrons cela plus loin dans la partie « système membranaire intracytoplasmique ».

En plus d'avoir un rôle de protection, ces glycoprotéines membranaires ont une autre fonction, elles assurent l'adhésion et l'agrégation (9).

Pour y voir plus clair avec les nombreuses glycoprotéines qu'abritent les thrombocytes, il a été établi un classement comprenant trois grands groupes : I, II et III.

Classement répondant à une donnée principale : le poids moléculaire, poids déterminé après la migration sur l'électrophorèse avec gel de polyacrylamide.

Notons tout de même que seules les glycoprotéines ayant un rôle de récepteurs dans l'hémostase seront classées.

(9)

Succinctement, voici le classement :

- **Groupe I** : il possède essentiellement la glycoprotéine GPIa , GPIIa et GPIb.
 - L'association de la glycoprotéine Ia et IIa, donne naissance au récepteur Ia/IIa, on compte environ 4000 sites plaquettaires. Ces intégrines sont riches en cystéine et permettent la fixation de la membrane plaquettaire au collagène de type 1 ou 3 du sous-endothélium.
 - La glycoprotéine Ib riche en acide sialique, avec un poids moléculaire de 150KDa, est façonnée selon deux chaînes : la première est longue (alpha), et la seconde est courte (bêta).

Les deux chaînes s'assemblent en un seul tenant par un pont disulfure. Contrairement aux 4 000 sites Ia/IIa, la GPIb en compte près de 26 000 sur une même plaquette. Sa tâche est déterminante, puisqu'elle permet la jointure entre la plaquette et le facteur de Von Willebrand. En revanche, seule, la GPIb n'est pas stable, en effet, elle a besoin d'être couplée avec la GP IX et V, aboutissant à un complexe stable et fonctionnel.

La structure **GPIb/IX** communique avec le système sous membranaire par le biais de l'actin-binding-protein.
- **Groupe 2** : on compte au moins trois grandes glycoprotéines : IIa, IIb, et IIc.
- **Groupe 3** : il contient principalement la GP IIIa et la IIIb.
 - La GP IIIb n'est formée que d'une seule chaîne avec un poids moléculaire aux alentours de 88KDa.
 - L'association **GPIIb et IIIa**, possède jusqu'à 50 000 sites thrombocytaires, dépendant du taux intra calcique. En effet, lors de l'activation plaquettaire, l'augmentation de ce taux va engendrer la formation de l'intégrine IIb/ IIIa, intégrine ayant pour rôle la fixation des plaquettes entre elles par le biais du fibrinogène.

Enfin, nous pouvons citer une dernière glycoprotéine moins connue, il s'agit de la GP G, décrite il y a peu de temps. Elle intervient dans la transduction des signaux extérieurs à travers la bicouche phospholipidique. En direction du feuillet interne de la membrane, activant une enzyme, qui active un second messager, stimulant d'autres réactions enzymatiques en cascade (essentiellement kinase et phosphatase) (9).

2.2.7.2 La charpente plaquettaire : le cytosquelette

2.2.7.2.1 Les microtubules

Pour garder sa forme discoïde, le thrombocyte non activé possède une charpente périphérique qui est bâtie à partir d'un réseau circulaire de microtubules formant plusieurs tours sur lui-même (environ 10 tours).

Un filament microtubulaire est la résultante d'une association entre proto-filaments, proto-filament qui est la combinaison de sous-unités de tubuline alpha et bêta.

Le microtubule n'est pas orienté n'importe comment au sein de la cellule plaquettaire, en effet, il possède un pôle de polymérisation ou pôle positif, et inversement un pôle de dépolymérisation ou pôle négatif (10).

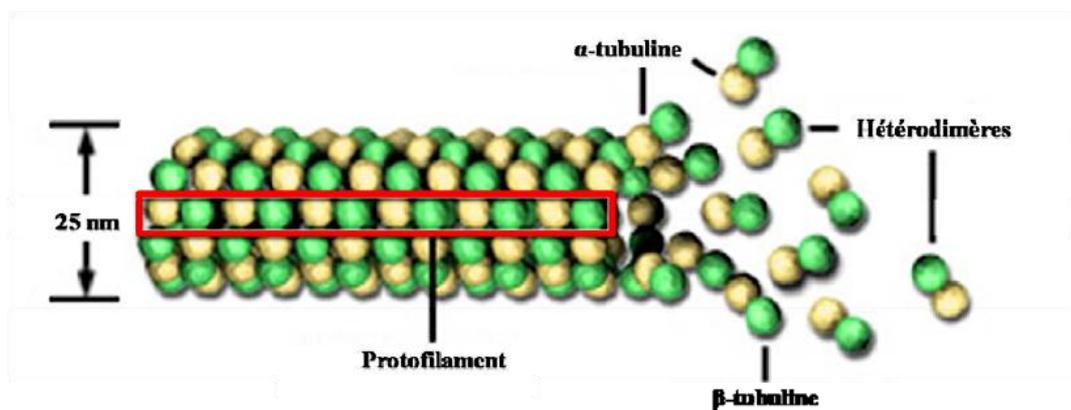


Figure 10 : Construction d'un filament microtubulaire (10).

2.2.7.2.2 Le réseau de filaments d'actine

Comme nous avons pu le voir ci-dessus, la forme discoïde est permise par les filaments micro tubulaires, mais le contour membranaire est quant à lui fonction de l'organisation des filaments d'actine.

L'actine possède deux formes, l'une dite monomérique ou actine G et l'autre polymérique ou actine F.

La production d'actine F, reprend le schéma précédent, par la construction de proto-filaments, qui s'associent entre eux pour former l'actine polymérique.

L'actine, filament orienté, avec un pôle dit barbé (de polymérisation) et un pôle pointu (de dépolymérisation).

Du point de vue structural, le cytosquelette d'actine se dichotomise en deux parties : le cytosquelette sous membranaire (charpente membranaire) et en cytosquelette cytoplasmique (ou intracellulaire).

(10)

Le cytosquelette d'actine cytoplasmique : il est constitué de grand filament d'actine qui parcourt la cellule d'une extrémité à l'autre. On constate non seulement ce grand filament, mais aussi des protéines comme par exemple : l'alpha-actinine ou la tropomyosine (10).

Le cytosquelette d'actine sous membranaire : Il est constitué de court filament d'actine recouvrant la partie interne de la structure tri-laminaire mais aussi les canaux ouverts vers l'extérieur (ou système canaliculaire). Des protéines comme la filamine dite, actin-binding-protein, la taline, amarrent des récepteurs membranaires (GPIb-IX-V) au cytosquelette sous-membranaire (10).

Lors de l'activation plaquettaire, le thrombocyte change de conformation tridimensionnelle, il passe d'un arrangement discoïde à sphérique.

Par quel processus cet arrangement est possible ?(10)

Il est rendu possible grâce au cytosquelette d'actine, selon trois grandes étapes :

- Démantèlement du cytosquelette sous membranaire : le but étant d'obtenir des extrémités libres. Phénomène permis par l'augmentation du taux de calcium intracellulaire, qui par la suite, active une protéine, la gelsoline. Elle polymérise les monomères d'actine pour ensuite les cliver.
- Formation des sites de polymérisation : une fois les extrémités libres obtenues, elles seront employées comme ébauches à de nouvelles polymérisations. Les acteurs principaux, réalisant la polymérisation sont : les Rho GTases : Rac ou Cdc42 ainsi que le complexe Arp2/3
- Création de filopodes ou de lamellipodes à partir de filaments d'actine associée et aménagée. La formation de filopodes est peu connue, c'est un allongement membranaire édifié à partir de filaments d'actine arrangés en faisceau.

En revanche le lamellipode, n'a rien à voir avec un allongement membranaire. Il forme un vaste réseau de filaments courts d'actine fixés les uns avec les autres quasiment à angle droit (70°-90°). Ce réseau sous membranaire se propage sur des nombreux μ^2 , augmentant considérablement la surface de la cellule, rendant la plaquette capable de s'étaler.

Ainsi, pendant l'activation, la plaquette subit un profond remaniement cytosquelettique, donnant naissance aux filopodes et lamellipodes nécessaires au

passage d'une cellule discoïde à une cellule sphérique. L'avantage de la sphère, c'est qu'elle possède une surface bien plus importante, augmentant ses capacités d'interaction avec le milieu. De plus, elle prend physiquement plus de place, capacité essentielle au bouchage d'une brèche vasculaire (10).

2.2.7.3 Système membranaire intra-cytoplasmique

Le système membranaire intra-cytoplasmique des plaquettes est complexe, il met en jeu deux protagonistes :

- Le système canaliculaire ouvert à la surface
- Le système tubulaire dense (10).

2.2.7.3.1 Système canaliculaire ouvert à la surface

Ce système est peu développé dans la littérature scientifique et pourtant il n'en reste pas moins majeur dans la physiologie plaquettaire.

La cellule encore inactive détient des saccules et des vacuoles riches en granulations de stockage.

Saccules et vacuoles, façonnent à elles seules un réseau de canalicules intracellulaire. Ce réseau communique avec le monde extracellulaire à travers la membrane plaquettaire par de petites embouchures. Ces embouchures ne sont pas distribuées aléatoirement à la surface de la plaquette, mais dans de profondes invaginations membranaires (2).

Ce système canaliculaire possède de multiples fonctions :

- La première étant la sécrétion des granules de stockage en dehors du thrombocyte vers le milieu extracellulaire (le plasma). C'est un système de communication essentiel à l'hémostase primaire.
- Il participe lors de l'activation plaquettaire à la fondation des pseudopodes par évagination de la couche tri-laminaire
- Lors de l'activation, le système canaliculaire se trouvant dans les invaginations jusqu'alors, subit l'évagination comme dit précédemment, rendant alors des récepteurs spécifiques à l'hémostase visible.

(10)

2.2.7.3.2 Le système tubulaire dense

Ce système est un vestige du réticulum endoplasmique lisse, acteur dans le stockage du calcium ionisé et dans la synthèse de prostaglandines.

Contrairement au système canaliculaire ouvert, il ne communique pas directement avec la membrane cellulaire (10).

Métabolisme de l'acide arachidonique

Le thrombocyte détient la phospholipase A2. Elle est activée suite à un stimulus extérieur. À partir de phospholipides membranaires, cette dernière, laisse place à un acide gras poly-insaturé composé de 20 atomes de carbone et de 4 doubles-liaisons : l'acide arachidonique.

Ce précurseur peut par la suite donner des molécules telles que les prostanoides, les leucotriènes, le thromboxane.

Les cyclo-oxygénases prennent part à la formation de deux prostanoides, la PGG2 et la PGH2. Plus précisément, la PGG2 est le substrat d'une endopéroxydase qui l'oxyde en PGH2.

Récemment, en 1991 des chercheurs ont découvert l'existence de deux types de cyclo-oxygénases (11)

L'une dite constitutive (COX 1) ou ubiquitaire, elle se trouve dans la majorité des types cellulaires. L'autre dite inductible (COX 2), n'est présente que dans un type cellulaire bien précis, ce n'est pas le cas de la plaquette. En effet, la plaquette n'utilise que la cyclo-oxygénase constitutive.

Les prostanoides cités ci-dessus, sont les précurseurs de métabolites actifs définitifs :

- Sous l'action de la prostacycline synthase dans la cellule endothéliale, formation de la PGI2. Prostaglandine, connue pour son action vasodilatatrice et anti-thrombotique.
- Sous l'action de la thromboxane synthase dans la cellule thrombocytaire, il y a formation de la thromboxane A2. Acteur incontournable de l'hémostase primaire, connue pour son rôle de vasoconstricteur et pro-agrégant.
- Sous l'action de prostaglandines isomérases, obtention de : PGE2 et PGD2 (12).

Autres que les cyclo-oxygénases, les lipooxygénases, qui synthétisent à partir de l'acide arachidonique les leucotriènes (LTB₄ ;C₄ ;D₄ ;E₄). Ces agents agissent à plusieurs niveaux et sont réputés pour de nombreuses activités notamment pro-inflammatoires ou mobilisateurs de la lignée leucocytaire.

Finalement, on citera les époxygénases qui donneront vie aux acides époxy-eicosatriénoïques (12).

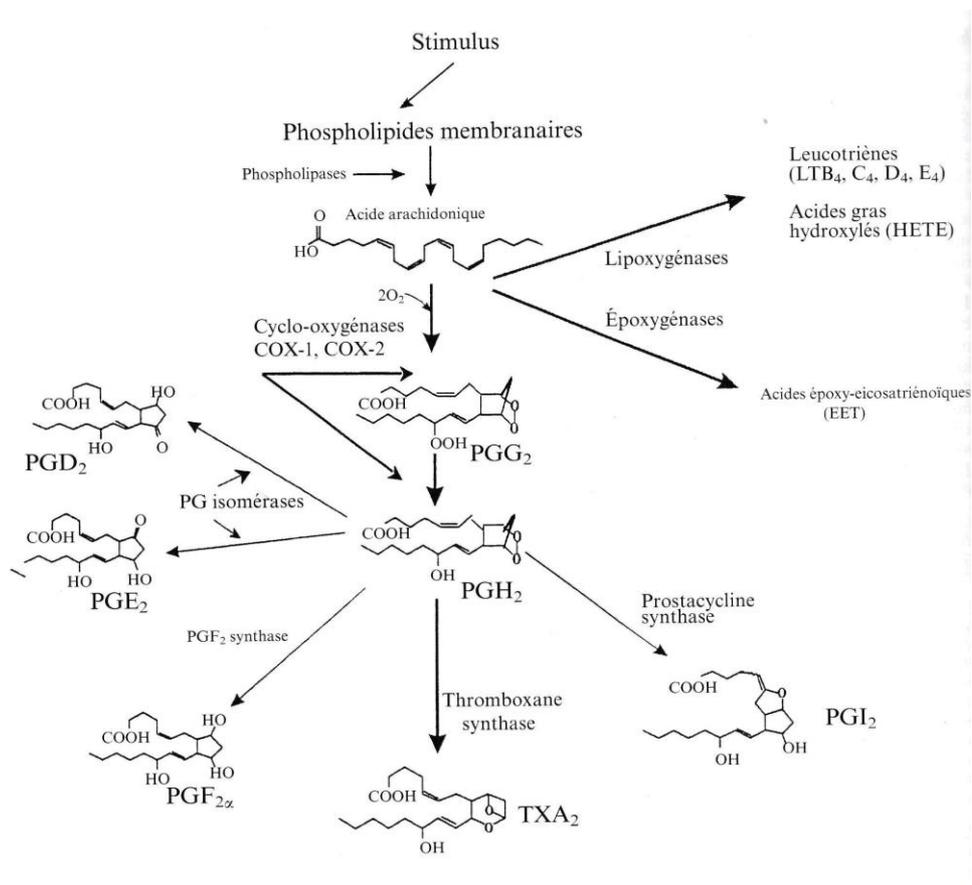


Figure 11 : Le métabolisme de l'acide arachidonique(12).

2.2.7.4 Les granules : alpha et dense et lysosome

2.2.7.4.1 Les granules denses

On dénombre en moyenne 6 granules denses par plaquette. Elles possèdent un faible diamètre, environ 150 nm. En microscopie électronique, le centre de taille irrégulier paraît extrêmement compact aux électrons. Il est entouré d'un halo lumineux de petite taille. Cette densité vient du fait que le cœur granulaire stocke du calcium ionisé et du phosphore. Le noyau de ces corps denses n'est pas le seul lieu de stockage, puisqu'en périphérie, on sauvegarde des nucléotides inactifs comme l'adénosine diphosphate (ADP), ou encore l'adénosine triphosphate (ATP). Cette

réserve nucléotidique, contenue dans les granules, représente un peu moins de 65% de la réserve totale plaquettaire (9).

De surcroît, cette structure dense entrepose un neurotransmetteur important, la sérotonine.

Les composés de stockage que nous venons de citer ne sont pas indépendants les uns avec les autres. Bien au contraire, ils forment une structure dense et sont connectés entre eux par de puissantes forces intermoléculaires.

Élément important, leur membrane recèle plusieurs petites protéines G, notamment Ral et Rav27. Mais aussi de glycoprotéines connues comme le GPIb et la GPIIb-IIIa (9).

2.2.7.4.2 Les granules alpha

On dénombre environ une centaine de granules alpha par plaquette avec un diamètre deux fois plus grand que les granules vus précédemment.

La microscopie électronique dichotomise la granule alpha en deux régions (9) :

Une région très dense (nucléoïde) contenant un bon nombre de protéoglycanes et le facteur 4 plaquettaire.

Une région moins dense que l'on peut couper en trois parties distingue :

- Une partie avoisinant la région nucléoïde
- Une partie intermédiaire susceptible de contenir des protéines plasmatiques d'adhérence, notamment : la thrombospondine, le fibrinogène, et la fibronectine
- Une partie périphérique, susceptible de contenir d'imposantes protéines et une armature tubulaire. Quelles protéines en particulier ? Le facteur de Von Willebrand et le facteur V.

Ces protéines jouent un rôle principal dans les fonctions hémostatiques

Les constituants que l'on retrouve dans les granules alpha, ont pour origine (9) :

- Le mégacaryocyte qui a permis la fabrication de la plaquette et la synthèse des constituants en question.
- Le phénomène d'endocytose passive ou active.

Ces granules peuvent contenir des facteurs mitogéniques, angiogéniques, des protéases tel que l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 ou PAI-1.

Des glycoprotéines sont exprimées au niveau de la membrane granulaire, notamment la sélectine P ou GMP 140, mais aussi la glycoprotéine IV.

Le corps alpha possède des protéines G comme Rap 1 et Rab 4, qui sont acteurs dans le phénomène de sécrétion plaquettaire (9).

2.2.7.4.3 Les lysosomes

Ces entités montrent une densité proche des corps denses, et une taille comprise entre les granules denses et les granules alpha.

Elle se compose essentiellement d'enzymes en tous genres : protéase, protéines à activité antibactérienne, glycosidases, collagénase.

La membrane détient une protéine servant de marqueur uniquement, on la nomme lysosomal integral membrane protein ou LIMP.

Notons que la sécrétion des enzymes par les lysosomes ne se fait que par stimulation maximale du thrombocyte (9).

2.2.8 Durée de vie

La durée de vie estimée d'une plaquette oscille entre 8 et 10 jours.

2.3 Protéines majeures dans l'hémostase

2.3.1 Le facteur de Von Willebrand

2.3.1.1 Biosynthèse

Le facteur de Von Willebrand (VWF) est produit dans les deux tiers des cas par les cellules endothéliales de la paroi vasculaire. Le dernier tiers est quant à lui fabriqué par les mégacaryocytes. Willebrand est alors présent à la fois dans les cellules endothéliales, dans le sous-endothélium, mais aussi à l'intérieur des plaquettes, et des mégacaryocytes dans le sang circulant (13).

Le gène qui code pour le facteur de Von Willebrand se situe au niveau du bras court du chromosome 12, ce gène est imposant puisqu'il se propage sur près de 178 kilobases.

Ce gène code pour la production d'un précurseur que l'on nomme pré-pro-VWF. C'est un polypeptide composé d'environ 3 000 acides aminés que l'on peut découper en trois grandes régions : peptide signal, pro-peptide et la sous-unité mature (13).

Le monomère subit un clivage protéolytique par un signal peptidase, délivrant la pro-VWF.

Ces ébauches (les pro-VWF) sont conduites au réticulum endoplasmique de la cellule pour être dimérisées. En effet, deux pro-VWF vont être réunis via leur extrémité C-terminale riche en cystéine par un pont disulfure. L'association de ces deux monomères par un pont disulfure, compose un protomère.

Une fois les protomères obtenus, ils sont dirigés vers l'appareil de Golgi pour essayer une sulfatation, une O-glycosylation et enfin une polymérisation.

Enfin, il y a métamérisation des pro-VWF, puis clivage par une endoprotéase après la position 763 aboutissant aux multimères de VWF.

Ces multimères, une fois synthétisés seront placés dans des structures cellulaires, connues sous le nom de : Weibel-Palade (13).

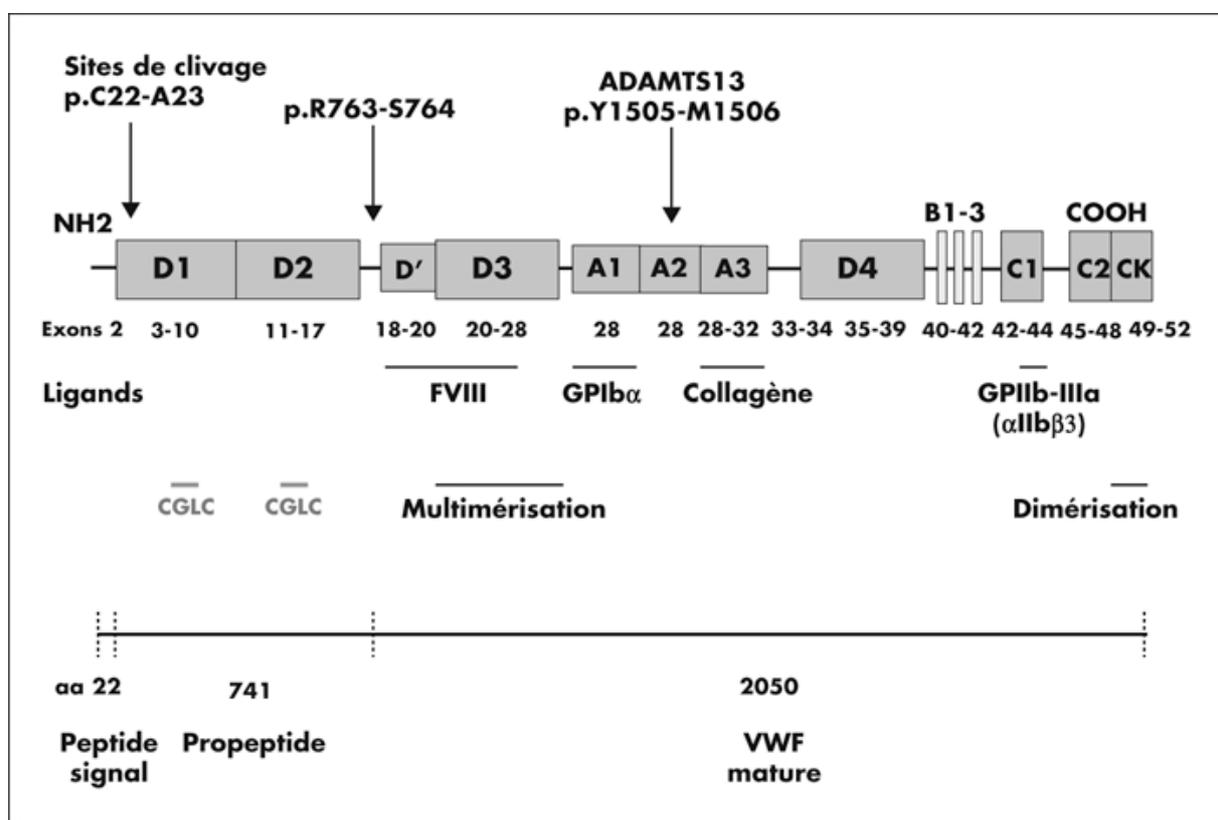


Figure 12 : Fonction et organisation du pré-pro-facteur de Von Willebrand(13).

2.3.1.2 Structure

Les sous-unités du facteur de Von Willebrand (ou monomères), grandes de 270 kDa possèdent les mêmes spécificités structurales (13):

- Elles sont riches en hydrates de carbone (aux alentours de 20%).

- Maintenant que nous savons que les ponts disulfures sont nécessaires, il est important que les sous unités soient riches en cystéine, on en compte au maximum 1500).
- Il existe deux boucles, l'une située dans la zone A1 et l'autre dans la zone A3
- Dans la région C1, une séquence RGD (arginine-glycine-asparagine) est présente. Elle est mêlée dans la fonction que joue le facteur de Von Willebrand dans l'agrégation plaquettaire. (nouvellement C4, figure 12)
- Dans la région A2, un emplacement protéolytique est présent.

2.3.1.3 Fonction

La vocation du facteur de Von Willebrand dans l'hémostase est double : premièrement, le facteur rend possible la fixation des plaquettes au sous-endothélium en cas de lésion vasculaire par fixation entre le collagène et le récepteur GPIb plaquettaire. Les domaines mis à contribution sont : domaine A1 et domaine A3 (13).

Deuxièmement, il augmente la chance d'interaction entre plaquettes, en effet il maîtrise la capacité de se fixer sur le récepteur GPIIb/IIIa des thrombocytes. Le domaine mis à contribution est : C4 (13).

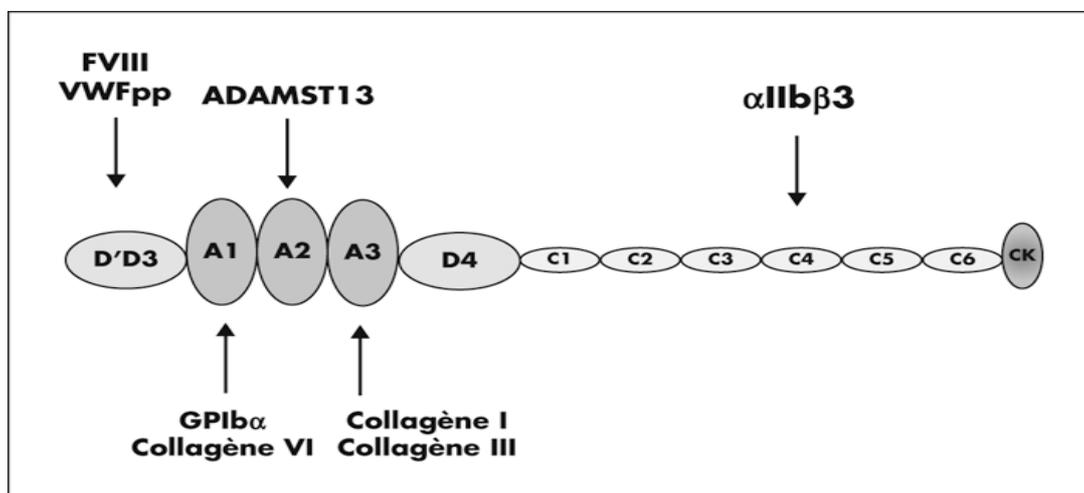


Figure 13 : Organisation de la sous-unité mature du facteur de Von-Willebrand(13).

En cas de dommage vasculaire, le facteur fixé sur les fibres de collagène de type III du sous-endothélium se découvre, exhibant son site de liaison à la GPIb. Laissant la possibilité aux plaquettes de s'y amarrer. Notons que durant l'exposition du site de

liaison, le facteur de Von Willebrand endure une modification tridimensionnelle seulement et seulement si les forces de cisaillement vasculaire sont élevées.

Il existe un lien de proportionnalité entre la taille du multimère et l'affinité du facteur pour le récepteur GPIIb. En effet, plus le poids augmente et plus l'affinité augmente et inversement (13).

Le domaine D'-D3 du multimère fixe le facteur de coagulation VIII (2), ayant pour effet :

- De le protéger contre les agressions extérieures
- De diminuer son catabolisme, augmentant de surcroît sa durée de vie, passant de 2 heures en temps normal à près de 20h.
- D'augmenter son taux au point d'hémostase primaire

Tout cela pour dire que le facteur de Von Willebrand est un acteur incontournable de l'hémostase primaire. En cas de déficit qualitatif ou quantitatif, on parle de maladie de Willbrand, qui est une maladie hémorragique. Pathologie compartimentée en trois types : le type I (déficit quantitatif partiel), le type II (déficit qualitatif), et le type III (déficit quantitatif total) lourd de conséquences pour son porteur (13).

2.3.2 Le fibrinogène

Le foie conçoit une glycoprotéine plasmatique de haut point moléculaire : le fibrinogène ou facteur I de la coagulation.

Il est stocké dans les granules alpha des plaquettes, dans les mégacaryocytes et circule dans le plasma.

Concernant la structure, il est formé par deux sous-unités, elles-mêmes formées par trois chaînes polypeptidiques le tout assemblé par des ponts disulfures.

Le gène codant ces trois chaînes polypeptidiques se situe sur le chromosome 4.

Il joue un rôle central dans l'hémostase primaire, il est capable de lier les récepteurs GPIIb/IIIa des plaquettes, créant des ponts entre celles-ci. Phénomène essentiel à la constitution du thrombus blanc (14).

3 Les étapes de l'agrégation plaquettaire : formation du thrombus blanc

3.1 Le temps vasculaire

Le temps vasculaire semble anodin, et pourtant il incarne une étape clef de l'hémostase primaire.

Suite à une entaille vasculaire, le vaisseau subit une vasoconstriction immédiate et éphémère (environ 1 minute) pour limiter la perte sanguine. Les cellules musculaires lisses de la média du vaisseau rendent possible la vasoconstriction.

Cet événement est encouragé par des médiateurs plaquettaires tels que la thromboxane A₂ et la sérotonine, des médiateurs endothéliaux et végétatifs.

Le rôle ne se limite pas à la diminution de la perte sanguine, mais aussi à l'augmentation du taux de cisaillement, amplifiant l'hémostase primaire (2).

3.2 Le temps plaquettaire

3.2.1 L'adhésion

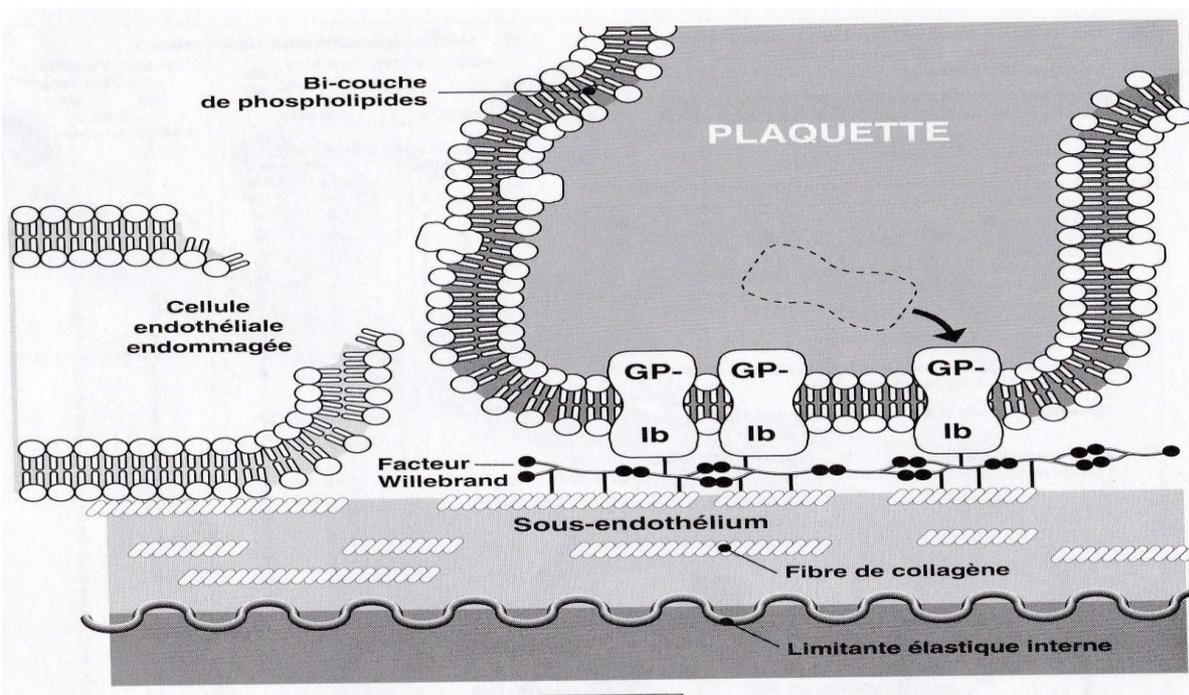


Figure 14 : Représentation de la brèche vasculaire avec fixation d'une plaquette avec le sous-endothélium vasculaire par l'intermédiaire du facteur de Von Willebrand (2).

En temps normal, l'intima des vaisseaux sanguins est recouverte d'une monocouche de cellules endothéliales qui tapisse l'intérieur de nos vaisseaux.

Ces cellules ont une activité de thrombo-résistance empêchant les plaquettes de s'y amarrer, ce qui protège l'organisme des thromboses.

Cependant en cas de brèche vasculaire, l'intégrité de la monocouche endothéliale n'est plus assurée, son activité de thrombo-résistance s'estompe pour laisser place à l'initiation de l'hémostase primaire.

Le sous-endothélium qui est une surface thrombogène, riche en collagène rend possible la liaison des plaquettes à la paroi vasculaire par l'intermédiaire d'un facteur : le facteur de Von Willebrand. Lui-même libéré par les plaquettes et les cellules endothéliales.

Ce facteur est fixé aux collagènes sous endothélial, et dans le cadre d'une desquamation de la monocouche, son site de liaison avec la glycoprotéine GPIb devient visible.

En effet, dans un petit vaisseau où la force de cisaillement vasculaire est élevée, les glycoprotéines GPIb des plaquettes vont s'amarrer à la paroi vasculaire via le facteur de Von Willebrand, lui-même fixé au collagène du sous-endothélium, c'est l'initiation de l'hémostase primaire.

Notons que les thrombocytes peuvent s'accrocher directement au collagène fibrillaire (type I et III) à l'aide d'autres récepteurs : GP Ia/IIa, GPVI, cependant, cette alternative au facteur de VWF est minoritaire.

(9)

3.2.2 L'activation plaquettaire

L'activation plaquettaire est un ensemble de réactions morphologiques et biochimiques, selon une chronologie précise.

Des agonistes primaires comme par exemple le collagène ou bien l'ADP viennent se fixer sur des récepteurs membranaires plaquettaires couplés à des protéines G intramembranaire. Leurs amarrages engendrent l'activation du récepteur et par conséquent la transduction du signal que cela implique.

Le signal va alors enclencher la protéine G, catalysant une certaine phospholipase C. Cette phospholipase est reconnue pour cliver le phosphatidyl-inositol membranaire en deux seconds messagers incontournables : le diacylglycérol ou DAG et l'inositol triphosphate ou IP3 (9).

Le DAG entreprend alors l'activation du troisième second messager : le thromboxane A₂.

Par quel moyen ? Le diacylglycérol active la phospholipase A₂ (qui est calcium dépendant) qui libère l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires. L'acide arachidonique sera par la suite métabolisé en thromboxane A₂. Ce composé une fois métabolisé va venir à son tour se fixer sur des récepteurs spécifiques et activer la phospholipase C (9).

L'IP3 quant à lui augmente considérablement la concentration en calcium intra cytoplasmique, et cela, par deux moyens. Le premier provient de la mobilisation du calcium à partir du système tubulaire dense qui concentre un stock important. Le second vient du milieu extracellulaire.

Cette puissante augmentation de calcium intra plaquettaire, compose le messager tertiaire, son rôle : la rétroaction positive.

Cette rétroaction va amplifier les activations intra-plaquettaires (9).

Notons qu'en plus des récepteurs activateurs couplés aux protéines G, il existe des récepteurs inhibiteurs essentiels à la régulation de l'hémostase primaire. Ils sont capables de stimuler l'adénylate-cyclase, et de produire de l'AMP cyclique engendrant une diminution du calcium intracellulaire par incorporation du calcium dans les systèmes de réserve : système tubulaire dense notamment (2).

Les conséquences de l'activation plaquettaire sont nombreuses (2) :

- On observe une modification tridimensionnelle de la plaquette : passage d'un thrombocyte discoïde en thrombocyte sphérique pourvu de pseudopodes et d'invagination. Cette modification structurale est utile puisqu'elle accroît la place qu'elle occupe dans l'espace. Ayant pour conséquence des capacités d'agrégations et d'adhésions accrues
- On observe l'association des glycoprotéines GPIIb et GPIIa, formant le récepteur membranaire au fibrinogène GP IIb/IIIa, facilitant l'agrégation.
- Suite à l'activation, la plaquette va sécréter des métabolites obtenus à partir des lipides membranaires :
 - PAF, thromboxane A2. Métabolites qui amplifient la phase d'activation.
- On peut remarquer la libération du contenu des granules : ADP, fibrinogène, la sérotonine, le facteur de Von Willebrand ce qui favorise à la fois l'agrégation, et l'intensification de l'adhésion et l'activation des plaquettes.

Rôle crucial de la thromboxane A2 dans l'activation plaquettaire : (15)

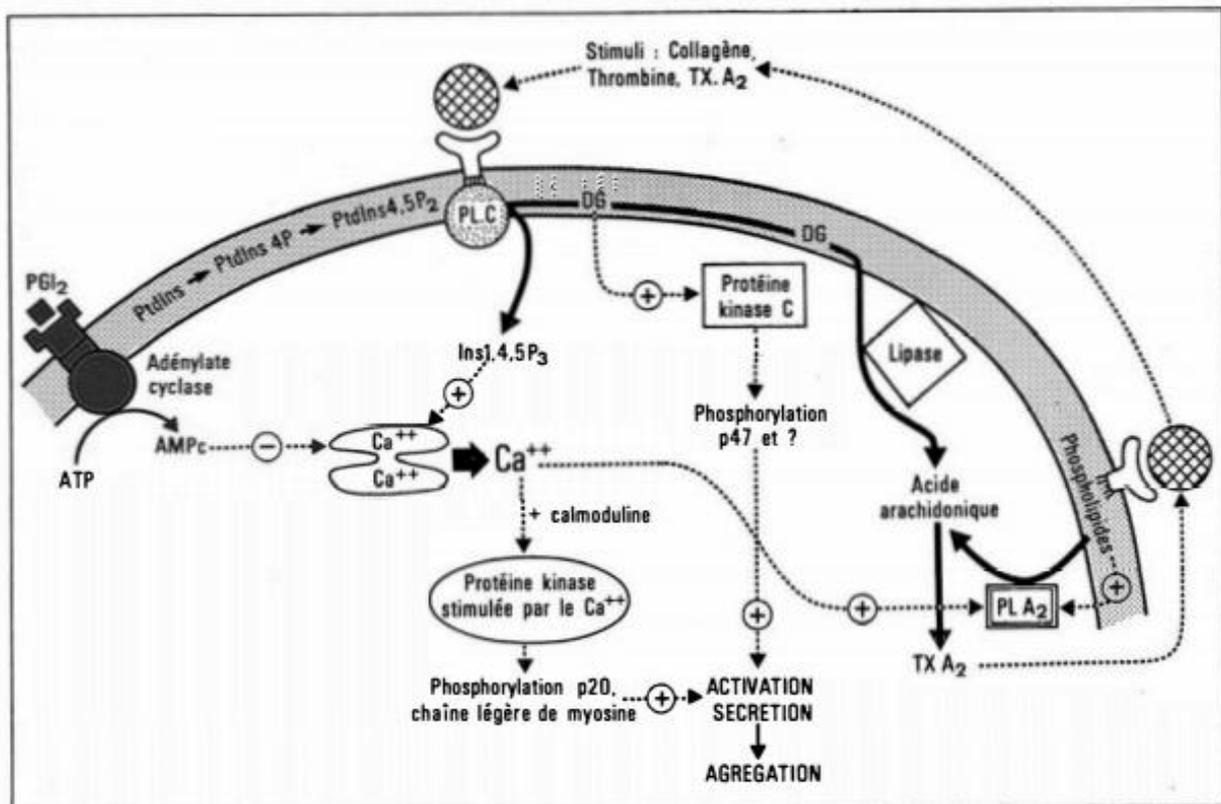


Figure 15 : Schématisation du rôle qu'occupe la thromboxane A2 dans l'activation du thrombocyte (15).

Dans ce chapitre, nous avons fait de nombreuses allusions à l'action de la thromboxane A2 dans l'hémostase primaire.

Nous allons concentrer les informations dans cette partie afin d'y voir plus clair.

Lors de la fixation de l'agoniste primaire (ex : ADP) la phospholipase C s'active, induisant une augmentation de calcium intracellulaire, provoquant la stimulation de la phospholipase A2.

À partir de l'acide arachidonique, nous obtenons la thromboxane A2 par le biais de la phospholipase.

La THXA2 est libérée, elle va réaliser une rétroaction positive, c'est-à-dire qu'elle va se fixer à son tour sur les récepteurs à la phospholipase C des plaquettes voisines.

Ainsi, elle recrute et active toutes les plaquettes se trouvant à proximité, réalisant une boucle d'amplification. Sa présence est primordiale dans l'activation mais aussi dans les autres étapes de l'hémostase, notamment dans la sécrétion et l'agrégation. N'oublions pas que l'hémostase débute par une phase vasculaire. La thromboxane

participe à cette phase en réalisant une vasoconstriction des cellules musculaires vasculaire.

(15)

En conclusion, c'est un agoniste secondaire pivot de l'hémostase primaire. Sans ce pivot, la boucle d'amplification ne pourrait pas voir le jour entraînant irrémédiablement la non-formation du thrombus blanc.

3.2.3 La sécrétion plaquettaire

Après la phase d'activation, et la hausse exponentielle de la concentration en calcium intracellulaire, deux types de substances sont sécrétés par le thrombocyte :

- Les substances stockées, déjà présente avant l'hémostase primaire
 - Les granules alpha
 - Les granules denses
 - Les lysosomes
- Les métabolites provenant des lipides membranaires obtenus durant l'hémostase primaire

Pour sécréter, le cytoplasme plaquettaire se contracte, ensuite les granulations se concentrent à proximité des canalicules reliés vers l'extérieur.

Enfin, la membrane des granules (alpha et dense) fusionne avec la membrane d'un canalicule ouvert, déversant les contenus de leurs composants dans le milieu extérieur.

Rappelons succinctement le contenu de chacun de ces granules :

- Granules alpha : facteur de Von Willebrand, fibrinogène, le facteur V
- Granules denses : ADP, ATP, sérotonine

Durant cette phase, l'évagination membranaire des canalicules s'intensifie, laissant paraître de nombreux récepteurs jusque-là encore enfouis.

Le système tubulaire dense détient aussi un rôle dans la phase sécrétoire, puisqu'il libère les prostaglandines notamment la thromboxane A2.

À la suite des diverses sécrétions, l'intensification de l'union entre deux glycoprotéines continue : GPIIb et GPIIIa.

Et enfin misent à nu des récepteurs GPIb.

Notons qu'il existe une substance d'origine lipidique produite par les globules blancs qui ont migré en direction de la brèche vasculaire : le PAF ou acétyl glycérol éther phosphorylcholine.

PAF sont produits par de nombreuses cellules telles que les polynucléaires neutrophiles, les macrophages, les cellules endothéliales et même la plaquette elle-même.

La membrane thrombocytaire ne possède que peu de récepteurs spécifiques pour cette molécule. Son action reste à élucider, mais il semblerait qu'elle modifie la morphologie, qu'elle oxyde l'acide arachidonique et qu'elle puisse faire augmenter le taux de calcium cytosolique (9).

3.2.4 L'agrégation plaquettaire

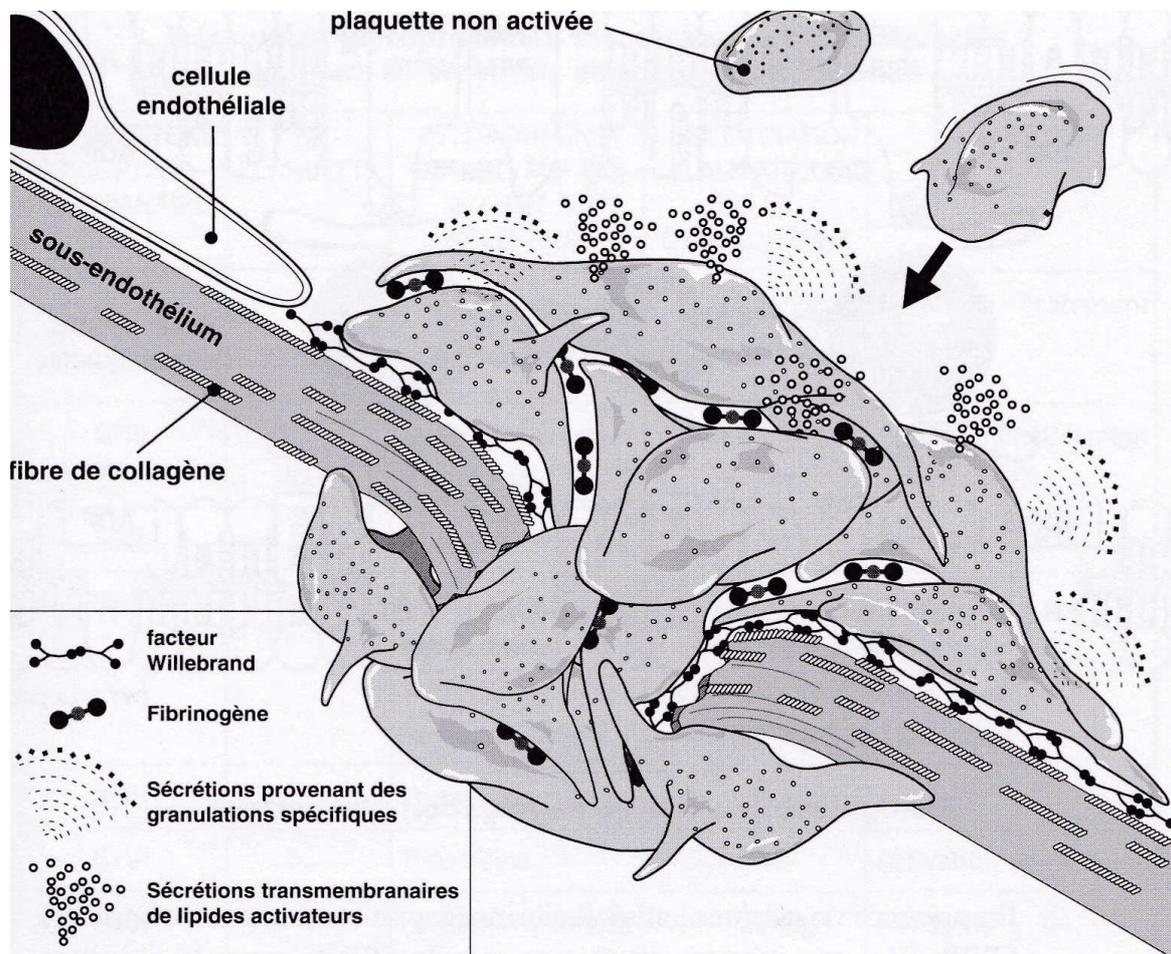


Figure 16 : L'agrégation plaquettaire (2).

Rappelons que les phases que nous venons de voir ne sont pas indépendantes les unes des autres, mais concomitantes.

Un très grand nombre de complexes GPIIb/IIIa deviennent visibles à la surface de la plaquette par activation, selon un phénomène de phosphorylation par la protéine-kinase C du résidu sérine ou thréonine du domaine intra cytoplasmique GPIIIa (9).

L'union de ces deux glycoprotéines est calcium dépendant, c'est-à-dire que plus le calcium intra cytoplasmique augmente et plus la cohésion entre les deux glycoprotéines se fait.

À ce stade, on dénombre environ 50 000 nouvelles intégrines sur la surface de la plaquette, pour donner une idée, l'intégrine GPIIb/IIIa recouvre à ce moment précis 50% de la surface totale plaquettaire (2).

Du point de vue moléculaire, la glycoprotéine GPIIIa de l'intégrine GPIIb/IIIa se fixe à un ligand caractéristique : une séquence tri-peptidique RGD (Arg-Gly-Asp).

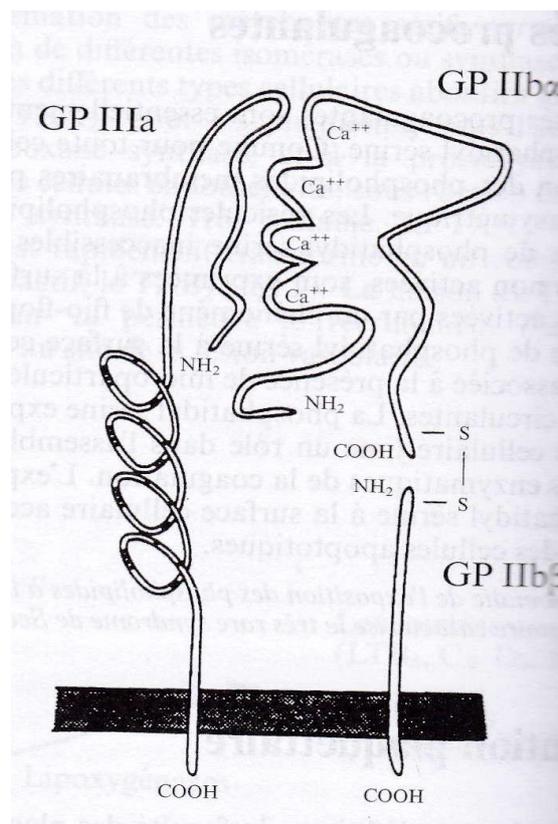


Figure 17 : Représentation schématique de l'intégrine GPIIb/IIIa, GPIIIa site de fixation de la séquence RGD (12).

Rappelons que le fibrinogène détient la séquence tri-peptidique et que l'intégrine possède quant à elle, un site de fixation au RGD.

Ainsi, en présence du calcium ionisé, le fibrinogène se combine avec l'intégrine, ce qui forme un pont entre deux plaquettes.

La séquence Arg-Gly-Asp est un motif de base que l'on rencontre au sein d'autres cytoadhésines, comme par exemple, le facteur de Von Willebrand, la fibronectine.

Ils peuvent eux aussi participer aux pontages entre les plaquettes par amarrage au site de fixation d'intégrine (GPIIb/IIIa) (3).

Récemment, il a été découvert que le fibrinogène présenterait un autre motif de base reconnue spécifiquement par la GPIIb. Ne retrouvant pas ce motif sur les autres cytoadhésines tel que le facteur de Von Will brand, le fibrinogène est le ligand principal par liaison prioritaire (3).

Physiologiquement, pour que l'agrégation soit viable et efficace, il faut qu'elle soit rapide.

Quelles conditions favorisent la rapidité de l'agrégation ?

L'agrégation détecte des conditions hémodynamiques favorables au point hémostatique, notamment dans les petits vaisseaux où le taux de cisaillement est de haute envergure. Cette forte turbulence accroît considérablement les contact interplaquettaires, et par conséquent la chance de former des ponts intercellulaires (2).

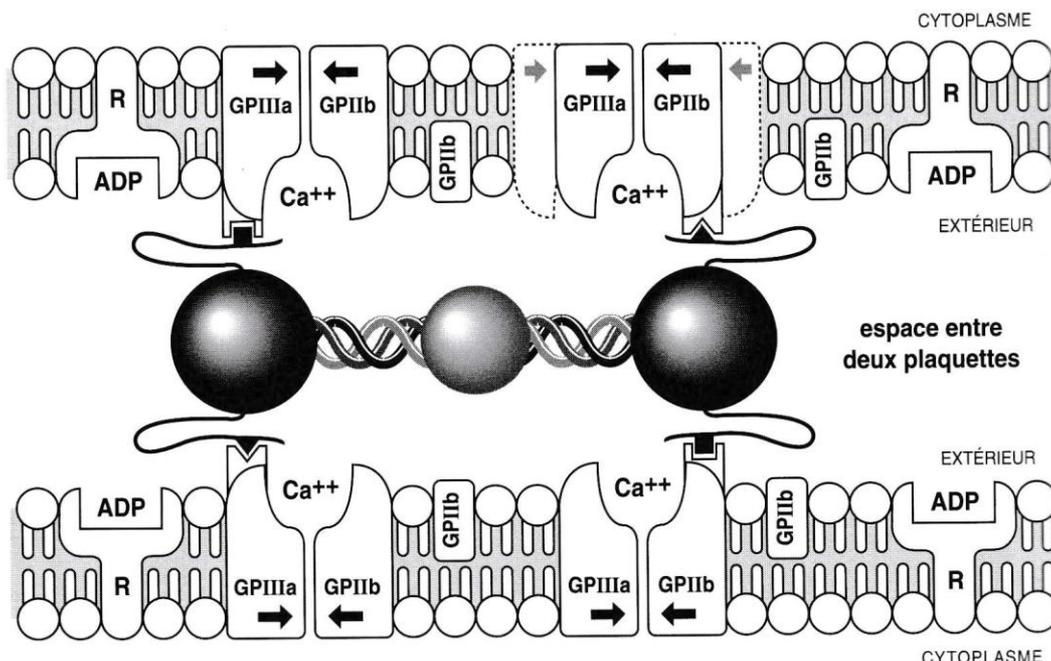


Figure 18 : Le pontage entre deux plaquettes, par le biais du fibrinogène et de l'intégrine GPIIb/IIIa (2).

3.2.5 Le thrombus blanc (clou plaquettaire)

Le thrombus blanc édifie un barrage hémostatique d'urgence. Il comble rapidement la brèche vasculaire et stop l'hémorragie.

L'agrégation plaquettaire est plus rapide à se mettre en place que la coagulation, cependant le thrombus blanc formé est instable et éphémère. En effet au bout de quelques heures seulement, les plaquettes se disloquent les unes après les autres, c'est là que la coagulation entre en jeu.

La thrombine et la fibrine, deux acteurs principaux de la coagulation, consolident le clou plaquettaire aboutissant au bouchon hémostatique stable.

(2)

N'oublions pas la dernière étape de l'hémostase : la fibrinolyse.

4 L'exploration de l'hémostase primaire

L'exploration de l'hémostase est réalisée en général dans deux conditions :

- Dans le diagnostic étiologique du syndrome hémorragique
- Dans l'estimation du risque hémorragique avant tout acte chirurgical

Notons que cette exploration peut être initiée chez un patient réalisant des thromboses à répétition qui pourraient aboutir à une embolie pulmonaire.

Un seul test ne peut explorer l'ensemble de l'hémostase, en effet, il n'existe pas de test global.

Rappelons que l'hémostase se compose de :

- L'hémostase primaire (la partie qui nous intéresse)
- L'hémostase secondaire ou coagulation
- La fibrinolyse

Nous avons à porter de main un ensemble de tests d'exploration pour chacune de ces grandes phases citées ci-dessus.

Il subsiste cependant une subtilité : tout bilan de l'hémostase, que ce soit l'hémostase primaire, secondaire ou bien la fibrinolyse sera irrémédiablement accompagné d'une numération plaquettaire.

Les tests qui explorent la première phase de l'hémostase sont : la numération plaquettaire, le temps de saignement et le temps d'occlusion plaquettaire (TPO), le dosage du facteur de Von Willebrand (16).

4.1 La numération plaquettaire

Comme nous venons de le dire, c'est un test incontournable et capital, il sera donc réalisé dans l'exploration de l'hémostase primaire.

Chez un sujet moyen, le nombre moyen de plaquettes se situe entre 150 giga/L et 400 giga/L (16). Si le patient se retrouve en dessous de la moyenne basse, alors il est en thrombopénie, en revanche s'il se situe au-dessus de la fourchette haute, alors on parle de thrombocytose.

Un professionnel de santé qualifié recueille le sang veineux du patient dans un tube contenant un anticoagulant : l'EDTA ou éthylène diamine tétra-acétique (16).

En cas de thrombopénie, on se doit d'effectuer un contrôle sur lame pour écarter les fausses thrombopénies qui sont dues à des agrégats plaquettaires. En règle générale, in vitro, l'anticoagulant (EDTA) en est responsable (16).

Notons cependant que ces fausses thrombopénies n'induisent en aucun cas de pathologie, elles faussent les résultats et par conséquent les interprétations, il faut donc seulement être prudent.

Ensuite, le professionnel doit effectuer un nouveau prélèvement sur un tube citraté pour déterminer le nombre réel de thrombocytes (16).

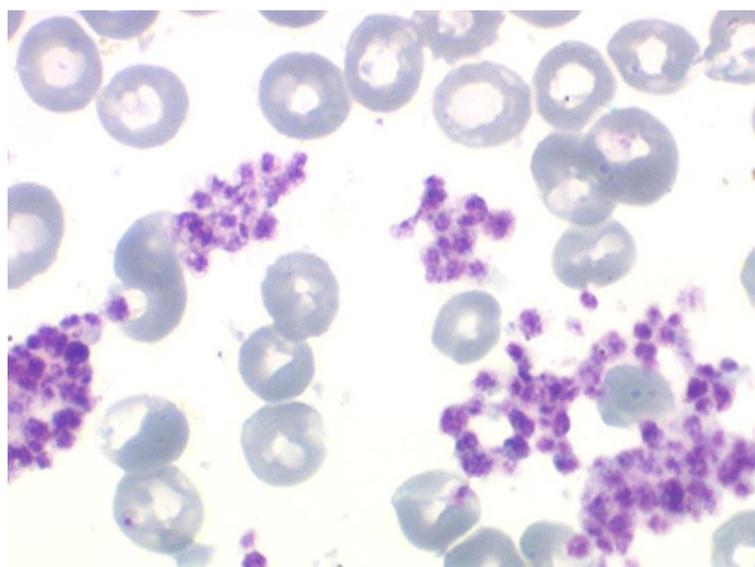


Figure 19: Amas plaquettaires sur frottis sanguin dans le cadre d'une fausse thrombopénie (17).

4.2 Le temps de saignement et le temps d'occlusion plaquettaire ou TPO

Le temps de saignement correspond au temps nécessaire à l'arrêt complet du saignement d'une plaie superficielle.

La méthode d'Ivy détermine le temps de saignement. Elle consiste en l'incision superficielle de la partie antérieure de l'avant-bras sous une pression définie, de 40 mm Hg. Sa fiabilité dépend de l'opérateur qui réalise l'opération, la technique nécessite donc un opérateur qualifié (16).

Le temps de saignement à lui seul ne peut valider de diagnostic, ni évaluer un risque hémorragique avec précision. On l'utilise en complément d'autres tests dans une démarche « diagnostic » (16).

Le temps d'occlusion plaquettaire quant à lui ne se réalise pas directement sur le patient, en effet, ce n'est pas une technique in vivo, mais in vitro.

Platelet function analyser ou PFA-100 est la machine nécessaire à la recherche du temps d'occlusion, elle évalue de manière automatisée et rapide l'aptitude des plaquettes à s'activer. Pour obtenir un résultat interprétable, la machine crée artificiellement un environnement avec un fort taux de cisaillement (16).

Attention, ce test est sensible à la prise de certains médicaments agissant sur l'hémostase primaire, c'est le cas de l'aspirine et des anti-inflammatoires non-stéroïdiens. L'interrogation du patient avant la réalisation du test reste une étape incontournable.

Malgré les atouts du PFA-100, il ne peut remplacer la méthode d'Ivy, pour la simple raison que tous les laboratoires ne sont pas en mesure de s'en procurer. (coût important) (16).

4.3 Le dosage qualitatif et quantitatif du facteur de Von Willebrand

Rappelons que la maladie de Willebrand est la plus courante des pathologies hémorragiques constitutionnelles.

Pour déceler cette maladie, il existe deux types de dosage du VWF, un dosage quantitatif et un dosage qualitatif.

La première méthode est immunologique (technique ELISA), elle quantifie ce facteur en utilisant des anticorps spécifiques. On nomme cette méthode : vWF : Ag.

L'interprétation des résultats n'est pas simple, d'un individu à un autre le taux de VWF varie entre 50 et 200%, de plus des facteurs tels que l'âge ou le groupe sanguin O font varier ce taux (16).

La seconde méthode est fonctionnelle, elle estime l'activité cofacteur à la ristocétine (test de référence du facteur de VWF). Ce dosage se prénomme vWf :RCoF.

La ristocétine est à l'origine un antibiotique sans visée thérapeutique humaine qui provoque une agrégation plaquettaire en présence du facteur de Von Willbrand.

On prend le plasma du patient, puis on y ajoute la ristocétine. Chez un individu normal c'est-à-dire sans atteinte du facteur, il devrait se produire une agrégation.

Dans le cas où l'agrégation ne se produirait pas, alors le patient possède un défaut fonctionnel (qualitatif) du facteur (18).

Il existe d'autres techniques d'exploration de la fonction plaquettaire, qui ne sont que très rarement utilisées :

- Des techniques électrophorétiques pour la recherche d'anomalies glycoprotéiques.
- Des techniques de dosage de la sérotonine marquée au carbone 14 pour explorer le phénomène de sécrétion plaquettaire.
- Des techniques qui visent à explorer le métabolisme plaquettaire par mesure des variations calcique intracellulaire, mesurent des variations du taux d'AMPc intracellulaire.

(16)

Ainsi, l'exploration de l'hémostase primaire se résume par les tests que nous venons de voir.

Chapitre 2 : L'estomac

Ce nouveau chapitre converge sur l'anatomie et la physiologie de l'estomac, et tout particulièrement sur les cellules pariétales.

1 Introduction

L'estomac est une portion du système digestif, c'est un réservoir en forme de J compris entre l'œsophage et le duodénum.

La jonction supérieure qu'il réalise avec l'œsophage est appelée cardia, et la jonction inférieure qu'il réalise avec le duodénum est nommée pylore.

Au sein du système digestif, l'estomac décrit trois rôles importants : le stockage des aliments ingérés, la sécrétion de substances nécessaires à la digestion et enfin le brassage.

Nous nous concentrerons principalement sur la fonction sécrétoire de l'estomac, et plus précisément sur les cellules pariétales douées dans la production d'acide chlorhydrique. Cellules cibles des inhibiteurs de pompes à protons.

2 Anatomie de l'estomac

2.1 Localisation

En haut de l'estomac, on trouve le diaphragme ainsi que le lobe gauche hépatique.

L'estomac se repose en bas sur le côlon et le mésocôlon transverse, la région céliaque en dedans, et la rate en dehors. Avec, l'ensemble de ces informations, nous pouvons admettre qu'il envahit quasiment toute la loge sous-phrénique gauche (19).

Sa position varie en fonction de la position du patient et de la réplétion de l'organe, cependant, il possède deux points fixes (19).

Le premier point concorde avec la jonction entre l'œsophage et l'estomac, et le second concorde avec la jonction entre l'estomac et le duodénum (19).

Le premier point désigne le cardia qui se trouve à gauche de la vertèbre dorsale n°11 (19).

Le second point est baptisé pylore, il se situe à droite de la vertèbre lombaire (19).

2.2 Aspect externe

2.2.1 Généralités

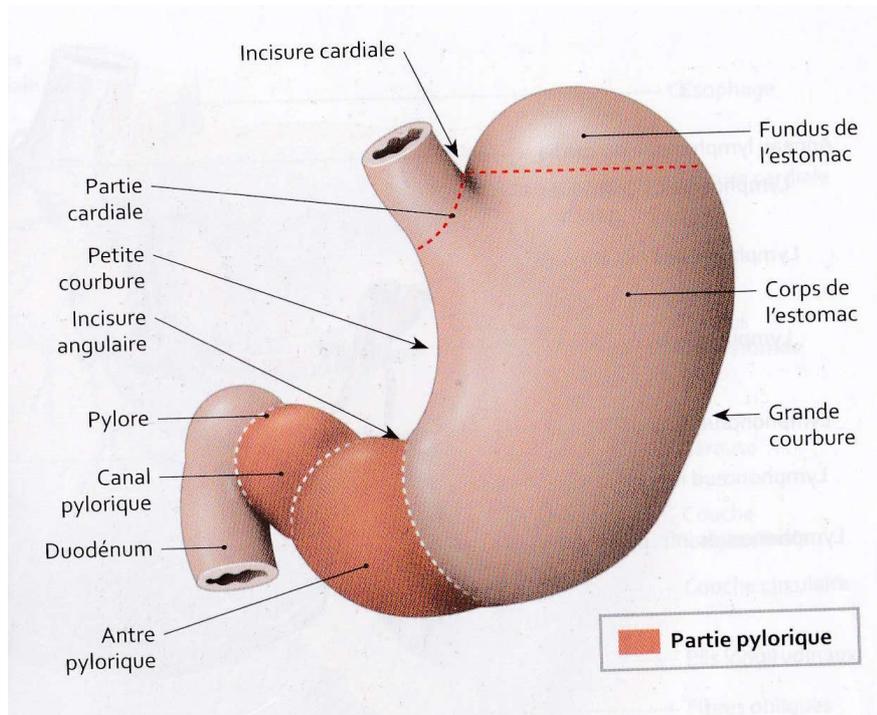


Figure 20 : Aspect extérieur de l'estomac (20).

L'estomac forme un J, toutefois, l'âge, la posture du patient, la réplétion du réservoir gastrique fait que la forme est variable. L'aspect externe de l'estomac peut être divisé en trois grandes parties : la partie verticale et enfin la partie inférieure (ou horizontale), ainsi que deux faces (antérieure et postérieure).

2.2.2 La partie verticale

Du point de vue anatomique, la partie verticale correspond à 65% de l'ensemble de l'estomac, elle est composée :

- Du cardia : qui est la jonction entre l'extrémité supérieure de l'estomac et l'extrémité inférieure de l'œsophage

- Le corps : il est orienté dans l'espace de façon oblique en bas et en avant, de manière à rendre le pôle inférieur déclive
- Le findus ou grande tubérosité, correspond au siège de la poche d'air

(19)

2.2.3 La partie horizontale

Ensuite, l'estomac détient une portion horizontale ou partie inférieure qui comporte l'antrum pylorique qui est oblique en haut à droite et en arrière. L'antrum pylorique se rétrécit pour donner naissance au canal pylorique puis au pylore (19).

2.2.4 Les deux faces

Enfin, cet organe a deux faces qui se réunissent par deux courbures essentielles :

À gauche : la grande courbure gastrique établit un angle saillant avec l'œsophage que l'on nomme angle de Hiss ou incisure cardiale. Ensuite, cette courbure délimite la grosse tubérosité ou Findus, puis le corps gastrique pour enfin terminer en arrière par le pylore (19).

À droite : la petite courbure gastrique est séparée en deux parties par l'incisure angulaire. L'une longe le corps de l'estomac, elle est verticale. L'autre longe l'antrum, le canal et le pylore, elle est horizontale (19).

2.3 Aspect interne

2.3.1 Généralité

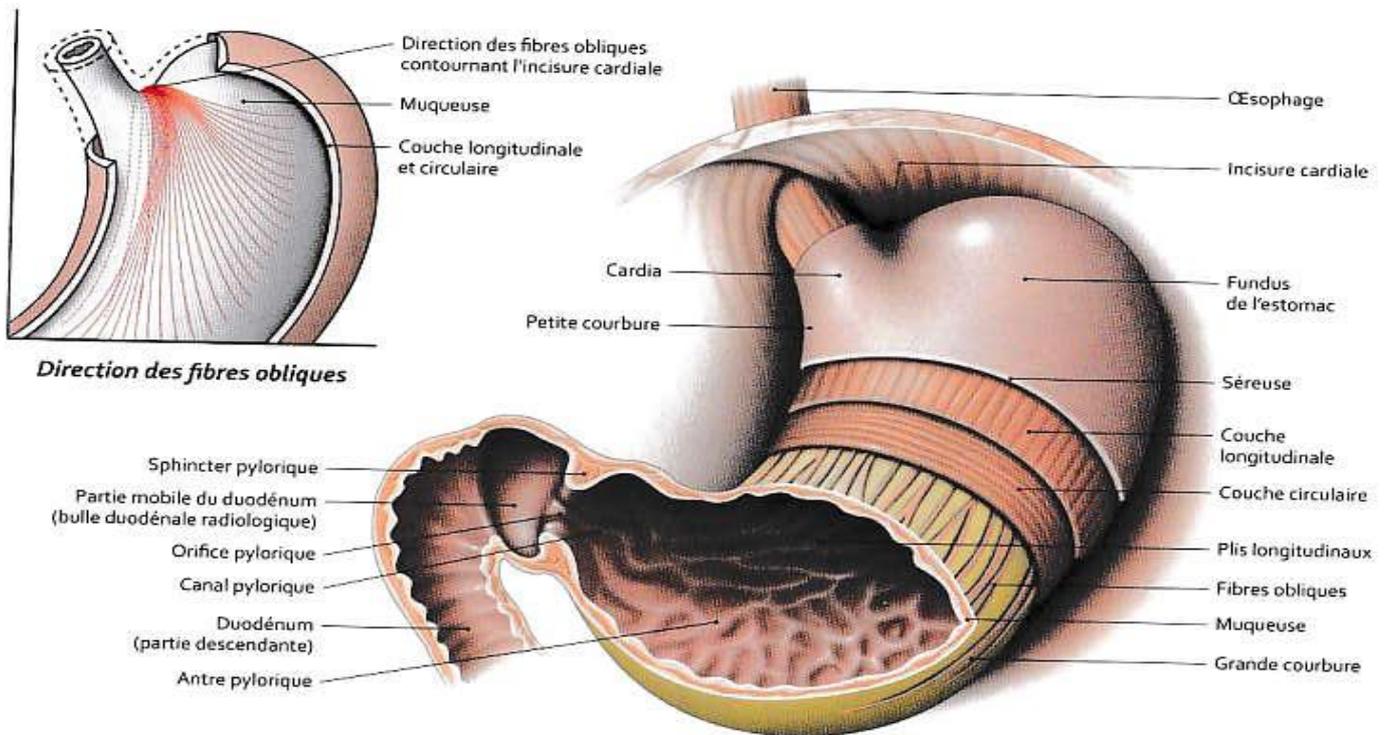


Figure 21 : Les différentes tuniques de l'estomac (20).

La paroi de l'estomac peut être divisée en 4 tuniques principales, superposées les unes sur les autres.

2.3.2 La séreuse

Cet organe est entouré par une séreuse modelée par le péritoine gastrique, c'est la tunique qui est la plus superficielle (19).

2.3.3 La musculuse

Ensuite, nous avons la tunique musculaire complexe également connu sous le nom de musculuse, elle est arrangée selon trois plans de fibres musculaires lisses :

- Le plan superficiel longitudinal : les fibres musculaires sont principalement concentrées sur la petite et la grande courbure sans compter la zone pylorique.
- Le plan moyen circulaire : ce sont des fibres musculaires d'origine oesophagienne qui continuent le long de l'estomac. Elles se concentrent principalement au niveau pylorique constituant le sphincter.
- Le plan profond oblique : les fibres musculaires lisses prennent naissance au niveau de l'angle de Hiss pour ensuite irradier sur les deux faces gastriques.

(19)

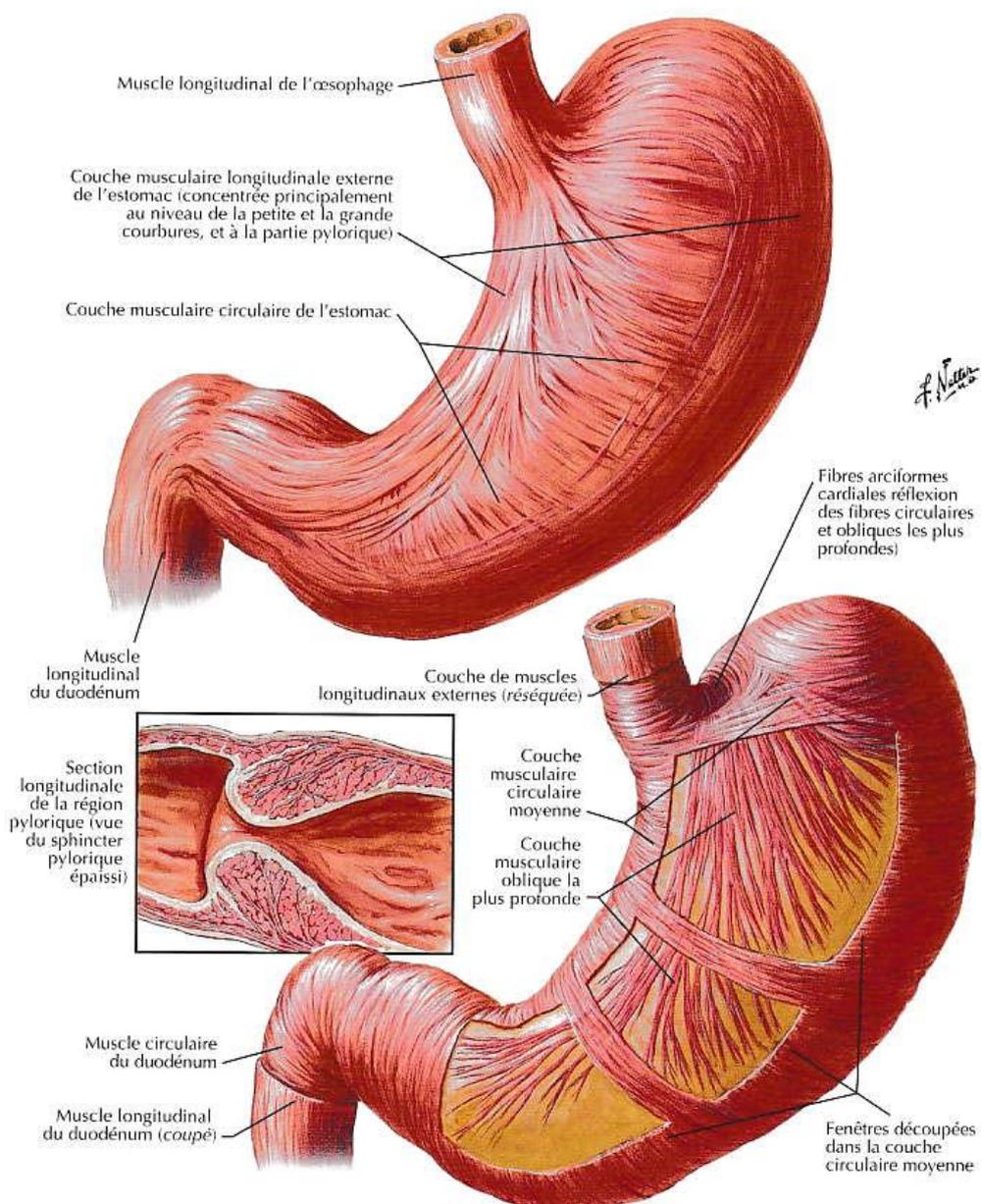


Figure 22 : Organisation musculaire de l'estomac (21).

2.3.4 La sous-muqueuse

Toujours de l'extérieur vers l'intérieur, on observe ensuite la sous-muqueuse dans laquelle cohabitent les vaisseaux et les nerfs gastriques, nécessaires à la vascularisation et à l'innervation de l'estomac (19).

2.3.5 La muqueuse gastrique

2.3.5.1 Généralités

C'est une tunique couleur saumon, très épaisse d'environ 1 mm formant des plis (cela permet d'augmenter la surface de la muqueuse).

On peut observer deux grands types de muqueuses en fonction de leur localisation dans l'estomac :

- La première étant la muqueuse oxyntique qui couvre le fundus (grande tubérosité) et le corps.
- La seconde étant la muqueuse antrale qui comme son nom l'indique tapisse l'antra.

La muqueuse gastrique est recouverte d'une monocouche épithéliale qui s'invagine pour former des cryptes dans lesquelles se trouvent des glandes gastriques.

Les glandes se décomposent en trois parties : l'isthme, le collet et la base.

En plus de cette monocouche épithéliale, la muqueuse se compose d'un tissu conjonctif, fortement vascularisé et innervé, c'est ce que l'on appelle le chorion ou lamina propria.

La surface de l'ensemble de la muqueuse de l'estomac est de l'ordre de 800 cm carré avec un volume moyen d'environ 50 cm cubes.

(19)(22)

2.3.5.2 La muqueuse oxyntique : fundus et corps

Rappelons succinctement les caractéristiques de la glande fundique : elle est tubuleuse, rectiligne, elle pénètre perpendiculairement la monocouche épithéliale et se prolonge jusqu'à la musculature. Sa lumière est étroite (22).

Des cellules spécifiques sièges au sein des cryptes et des glandes fundiques.

En effet, on y distingue trois genres de cellules sécrétrices : les cellules endocrines, les cellules exocrines et en les cellules paracrines.

Les cellules exocrines les plus abondantes sont les suivantes :

1. Les cellules à mucus qui produisent à leur surface du mucus et des bicarbonates. Le mucus protège la muqueuse des agressions.
2. Les cellules pariétales qui produisent le facteur intrinsèque et l'acide chlorhydrique
3. Les cellules principales qui sécrètent le pepsinogène.

Rappelons-nous, en plus des cellules exocrines, il existe un type de cellules endo/paracrines : on peut citer notamment les cellules entérochromaffine-like ou ECL qui synthétisent et libèrent l'histamine et qui logent dans la lamina propria.

(23)

2.3.5.3 La muqueuse pylorique : antre pylorique

On perçoit essentiellement des cellules exocrines telles que les cellules à mucus et quelques cellules principales. Cette muqueuse est habitée par un type cellulaire endocrines/paracrines comme la cellule G ou la cellule D capables de synthétiser la gastrine et la somatostatine (23).

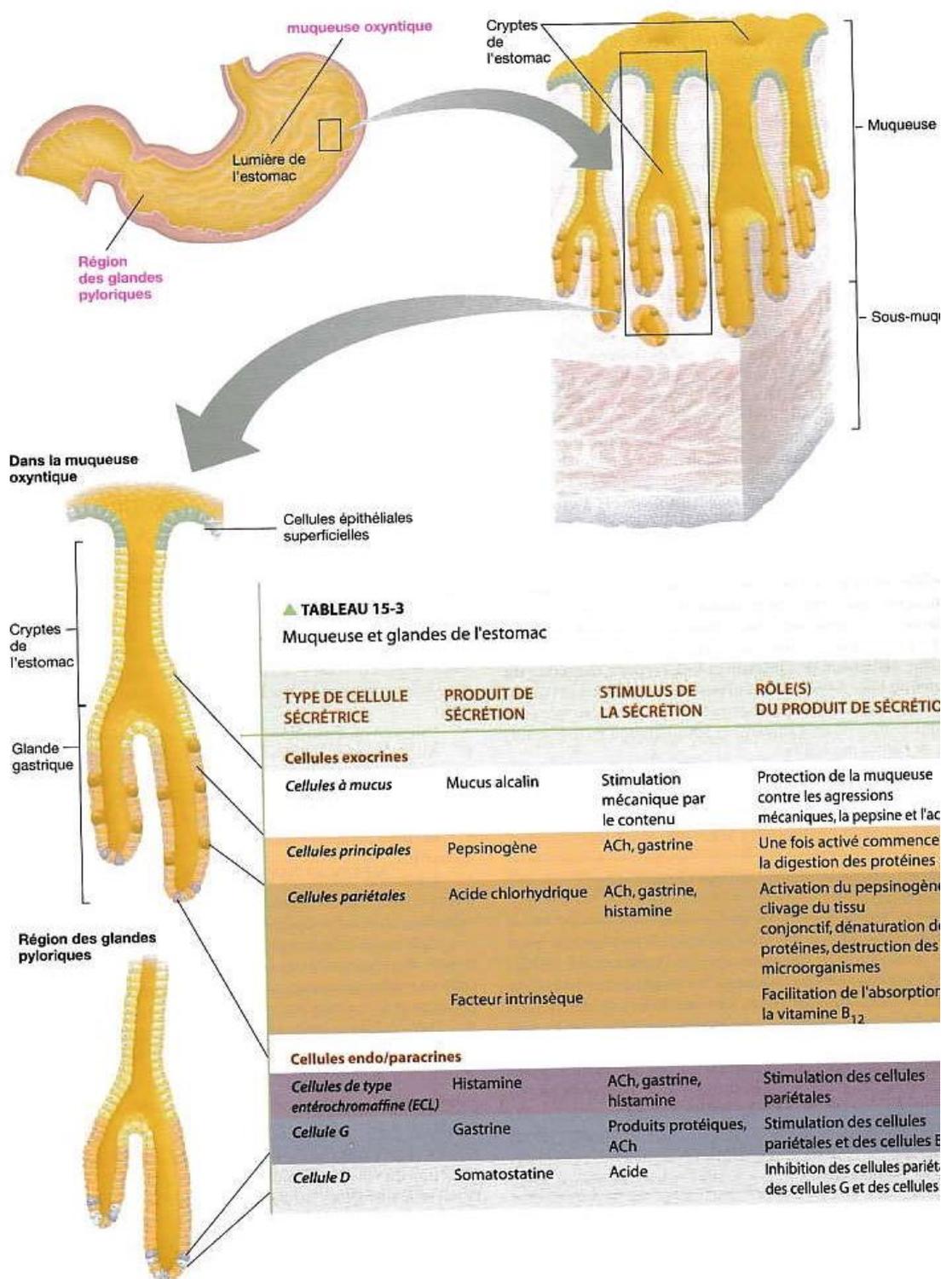


Figure 23: Glandes gastrique et muqueuse (23).

2.3.6 La cellule pariétale

Au sein de la moitié superficielle de la glande fundique se trouvent les cellules pariétales, chez l'homme on n'en dénombre pas moins d'un milliard (22).

Elles décrivent une forme piriforme avec un noyau au centre. Elles sont très riches en organites comme les lysosomes et les mitochondries, nous pouvons très clairement les observer sur la figure 24. Cette richesse procure une capacité énergétique sans égal (22).

Deux caractéristiques cellulaires permettent de la reconnaître :

- Des microvillosités qui augmentent considérablement la surface cellulaire. Durant la phase de sécrétion, ces microvillosités s'étendent ce qui augmente considérablement leur surface.
- Des canalicules sécrétoires ou invagination au niveau apical de la cellule. Durant la phase de sécrétion, ces invaginations ont tendance à s'amputer.

(22)

La production et la libération d'acide chlorhydrique dans la lumière gastrique font partie de la fonction principale de la cellule pariétale.

Chez l'homme, il est maintenant bien établi qu'elle rend possible l'absorption de la vitamine B12 par le facteur intrinsèque. En effet, elle est à l'origine de ce facteur qui est stocké dans le réticulum endoplasmique granuleux de l'appareil de Golgi (22).

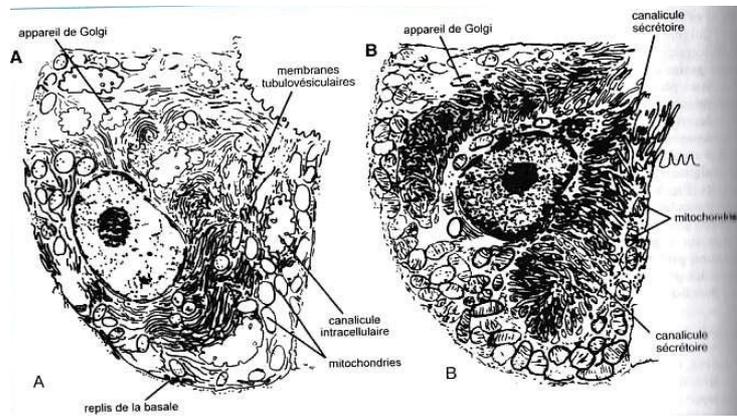


Figure 24 : Représentations d'une cellule pariétale en phase de repos (A) et en phase de sécrétion (B) (24).

2.3.7 Le chorion ou lamina propria

Le chorion ou lamina propria se compose essentiellement de fibres de collagène ainsi que d'un bon nombre de capillaires sanguins et lymphatiques et quelques liaisons nerveuses (22).

La lamina propria héberge des cellules solitaires comme des plasmocytes, des mastocytes (elles contiennent de l'histamine) et des lymphocytes (22).

Connaissant le rôle majeur de l'histamine et la présence de récepteurs H₂ à la surface des cellules pariétales à proximité du chorion, il est important de reconnaître l'importance de celui-ci dans la réplique sécrétoire de la cellule pariétale (22).

3 Physiologie

Maintenant que nous avons succinctement évoqué l'anatomie de l'estomac, nous allons nous concentrer sur la physiologie stomacale et plus particulièrement sur la formation d'acide chlorhydrique par la pompe à proton ou ATPase H⁺/K⁺ présente dans les cellules pariétales.

3.1 Généralités

L'ATPase H⁺/K⁺ est composée de deux sous-unités, alpha et bêta, celles-ci sont associées en binôme donnant naissance à un dimère, cependant dans certains cas rares, nous pouvons la retrouver sous forme tétramérique (22).

Les gènes qui codent pour la sous-unité alpha habitent sur le bras long du chromosome 19. Les gènes qui codent pour la sous-unité bêta logent sur le chromosome 13 (22).

Au repos, la pompe ATPase H⁺/K⁺ qui permet le largage d'ions H⁺ dans la lumière gastrique se situe sur des petites tubulo-vésicules à l'intérieur même de la cellule pariétale (22).

Suite à un stimulus, la pompe se trouvant dans les tubulo-vésicules cytosoliques, migrent en direction de la partie apicale de la cellule. Pour enfin fusionner avec les canalicules sécrétoires, en s'insérant dans la membrane plasmique en position transmembranaire (22).

Après la fusion, la pompe est présente au pôle apical de la cellule pariétale, à ce moment précis, l'ATPase H⁺/K⁺ domine largement puisqu'elle représente environ 85% des protéines membranaires totales (22).

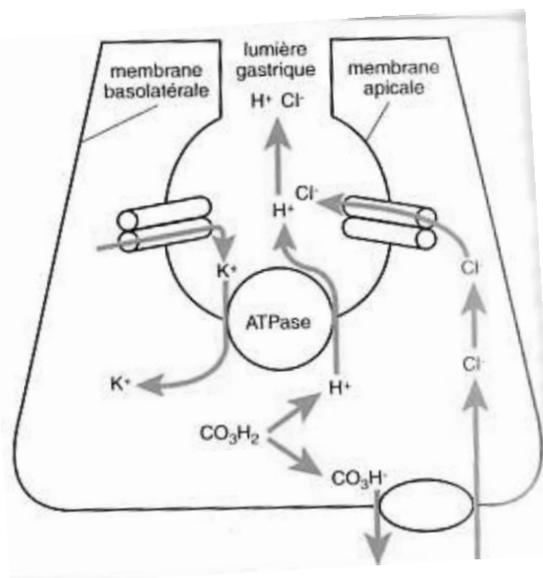


Figure 25 : Représentation schématique des mouvements ioniques au sein de la cellule pariétale (24).

Il faut savoir que la concentration en ions H⁺ dans le suc gastrique est 1 milliard de fois plus important que dans la circulation sanguine (22).

3.2 Fonctionnement de la pompe à protons

La pompe n'est pas la seule chose que l'on retrouve au pôle apical de la cellule pariétale. En effet, on y retrouve deux autres acteurs principaux, un canal potassique et un canal chlorure.

L'initiation de la production d'acide chlorhydrique commence par l'ouverture du canal chloré sous la dépendance d'AMPc. Une fois ce canal ouvert, un autre canal ionique s'ouvre et libère dans le milieu luminal des ions potassiques. Ainsi, à ce stade on aboutit à un transport électro neutre de chlorure de sodium dans la lumière gastrique. La présence de potassium dans les canalicules sécrétrices de la cellule pariétale actionne les pompes ATPase K^+/H^+ .

La pompe va alors libérer un proton dans la lumière stomacale, et en échange elle capte un ion potassique, qu'elle place dans le cytosol pariétal.

Le produit de sécrétion étant l'acide chlorhydrique.

Notons que le canal potassique à un autre rôle très important, il recycle K^+ .

Par souci d'échange stœchiométrique, celui-ci restera électriquement neutre, c'est-à-dire qu'il n'y aura pas de modification de polarité puisque la pompe échange un ion K^+ contre un proton.

(22)

Sans oublier le prix à payer pour effectuer cet échange, la pompe consomme une molécule d'adénosine triphosphate par cycle. Cette sécrétion acide demande un effort énergétique considérable, assuré par de nombreux organites cellulaires tels que les nombreuses mitochondries (24).

3.3 La composition du suc gastrique

On compte deux grandes théories sur la composition finale du suc gastrique, et rien ne permet de dire que l'une est meilleure que l'autre. C'est pour cela que nous allons droit au but en s'intéressant uniquement aux constituants que l'on rencontre : l'eau, les électrolytes, les mucoprotéines, les protéases, et le facteur intrinsèque.

Notons que la quantité quotidienne de suc gastrique est comprise entre 1,5 à 2L (22).

3.3.1 Eau et électrolyte

On compte quatre électrolytes principaux : le sodium, le chlore, le potassium et le proton.

Leurs concentrations varient en fonction de l'intensité de stimulation.

Dans le cadre de stimulation maximale, le suc gastrique est purement composé d'acide chlorhydrique, et de chlorure de potassium. Le reste des électrolytes communiquent entre eux selon l'équation suivante : $[Cl^-] = [H^+] + [Na^+]$.

N'oublions pas que le suc gastrique héberge des ions bicarbonates.

(22)

3.3.2 Les mucoprotéines

Certaines glycoprotéines et mucopolysaccharides sont à l'origine du mucus.

Les glycoprotéines se décomposent en deux groupes, celui des glycoprotéines neutres (fucomycines) et des glycoprotéines acides (ou sialomucines) (22).

3.3.3 Les protéases

La pepsine est la protéase capitale du suc gastrique, elle a été cristallisée en 1930 par un biochimiste américain dénommé John Howard Northrop(25).

La pepsine naît d'un précurseur inactif, le pepsinogène retrouvé dans les cellules principales dans le réticulum endoplasmique.

En présence de l'acide chlorhydrique, et d'un pH inférieur à 5,6, le pepsinogène donne naissance à la pepsine.

Par quel moyen ?

Le pepsinogène contenu dans le réticulum endoplasmique, se rend dans l'appareil de Golgi pour être encapsulé, ensuite, il rejoint le pôle apical cellulaire pour enfin fusionner avec la membrane cellulaire (22).

3.3.4 Le facteur intrinsèque

Il est présent dans le suc gastrique en très faible quantité.

C'est une mucoprotéine qui n'a pas de rôle de digestion dans le sens où on l'entend. Il participe activement à l'emprise de la vitamine B12 et par conséquent à son absorption.

La vitamine B12 n'a qu'une seule possibilité pour être absorbée par notre organisme, elle doit se combiner avec le facteur intrinsèque. Le complexe une fois formé, n'a plus qu'à se diriger vers l'iléon terminal, puis se fixer sur le récepteur prévu à cet effet, l'absorption se fait par endocytose.

Sans la vitamine B12, la formation normale des hématies serait amputée. La carence en cobalamine laisserait place à une anémie pernicieuse (23).

3.4 Voies de régulation de la sécrétion gastrique

3.4.1 Généralités

Physiologiquement, la sécrétion gastrique en réponse à l'alimentation est dominée par des mécanismes neuro-hormonaux d'une grande complexité.

3.4.2 Les agents stimulants de la sécrétion

Quels sont les agents stimulant la sécrétion gastrique ?

Les trois médiateurs activateurs de la sécrétion gastrique sont : l'histamine, la gastrine et enfin l'acétylcholine.

Les cellules Entero-Chromaffin Like ou ECL logeant dans la lamina propria synthétisent l'histamine et agissent sur les cellules pariétales par voie paracrine.

Lorsqu'une cellule produit et sécrète une substance qui exerce une action sur une cellule ou un tissu voisin, on dit qu'elle agit selon une voie paracrine.

La sécrétion paracrine est à opposer à la sécrétion endocrine, en effet, la sécrétion paracrine exerce une action de proximité alors que la sécrétion endocrine agit à distance.

Les cellules G que l'on retrouve essentiellement dans les glandes de la muqueuse gastrique fabriquent une hormone, la gastrine, elle agit par voie endocrine. Celle-ci opère directement sur la cellule pariétale ou indirectement, en dynamisant la production d'histamine.

Enfin, si l'on vient exciter le nerf vague, il libère de l'acétylcholine qui, comme la gastrine, opère directement sur la cellule pariétale ou indirectement, en stimulant la production d'histamine.

(22)

3.4.3 Les agents inhibiteurs de la sécrétion

Nombreux sont les facteurs inhibiteurs, cependant, nous n'avons que peu de renseignements les concernant.

Les cellules D qui logent dans la muqueuse gastrique produisent et libèrent la somatostatine qui agit par voie paracrine.

À un certain niveau d'acidité, la somatostatine est sécrétée, il semble qu'elle réalise une rétroaction négative locale sur les cellules pariétales.

On connaît deux autres facteurs inhibiteurs : les prostaglandines (paracrine) et la sécrétine (endocrine). Elles ont une action directe sur les cellules pariétales ou indirectes en inhibant la gastrine.

(22)

3.4.4 L'action des médiateurs activateurs sur la cellule pariétale

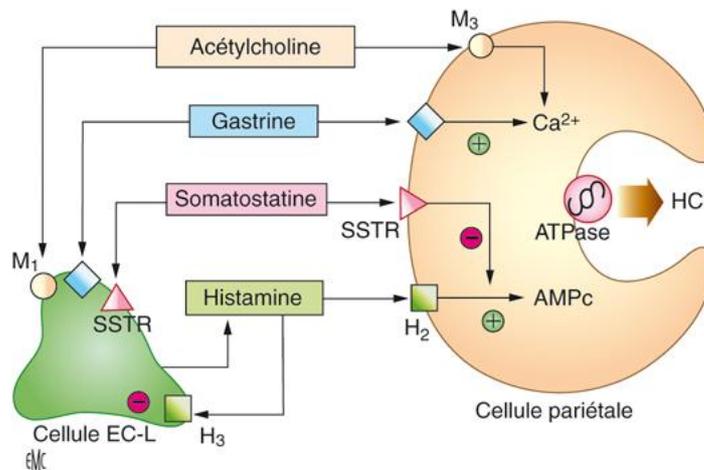


Figure 26: Représentation schématique de la régulation de la sécrétion gastrique (22).

La partie basale de la cellule pariétale héberge 4 grands types de récepteurs spécifiques :

- Le récepteur muscarinique (= récepteur à l'acétylcholine)
- Le récepteur à la gastrine
- Le récepteur H2 de l'histamine
- Et enfin le récepteur à la somatostatine

(22)

Gastrine

Lorsque la gastrine se couple spécifiquement sur le récepteur de la cellule pariétale, elle forme un complexe activateur.

L'activation du récepteur provoque une réaction en chaîne par mobilisation d'une protéine G, protéine qui stimule la phospholipase C membranaire.

La phospholipase C activée est capable de concevoir à partir de phospholipides membranaires deux messagers : l'inositol triphosphate (IP3) et le diacyl-glycérol (DAG).

L'IP3 mobilise les réserves de calcium contenues dans le réticulum endoplasmique, provoquant irrémédiablement l'augmentation de la concentration de calcium intracellulaire.

(22)

Acétylcholine

Pour ce qui est de l'acétylcholine, la réaction en chaîne est identique, elle aboutit à l'augmentation de calcium intracellulaire. Seule différence, l'acétylcholine vient se fixer sur les récepteurs prévus à cet effet : muscarinique (M3) (22).

Histamine

Une fois l'histamine sécrétée par voie paracrine, elle vient s'amarrer sur les récepteurs H2 formant un complexe activé. La protéine G couplée au récepteur, se réveille ce qui engendre l'entrée en scène de l'adénylate cyclase . Celle-ci catalyse la formation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) à partir d'adénosine triphosphate.

Les seconds messagers issus des deux voies de signalisation à savoir l'AMPC et le calcium, déclenchent l'union entre les tubulo-vésicules et les canalicules sécrétoires.

Une fois la fusion achevée, on assiste à l'activation des deux canaux : potassique et chloré et à la stimulation de la pompe à protons.

Ces voies de signalisation convergent et aboutissent à la formation d'acide chlorhydrique libéré dans la lumière gastrique.

Les cellules ECL qui se trouvent dans la lamina propria possèdent elles aussi les trois types de récepteurs que nous venons d'évoquer : muscarinique, histaminique et récepteur à la gastrine.

Le récepteur histaminique est différent de celui que l'on connaît, en effet, c'est un auto récepteur (H3) qui lorsqu'il fixe son médiateur (l'histamine quand il est en trop grande quantité), vient inhiber la production d'histamine. C'est un rétrocontrôle négatif.

À l'inverse, en présence des médiateurs stimulateurs, la cellule ECL est sollicitée et majore la production d'histamine qui vient se fixer sur la cellule pariétale, potentialisant la production d'acide chlorhydrique.

(22)

3.5 Rôle de l'acide chlorhydrique

La sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales dans la cavité gastrique peut faire chuter le pH à 2.

Cette chute de pH est nécessaire à l'activation du pepsinogène en pepsine, elle crée un milieu favorable à l'activité de celle-ci.

Une fois libérée la pepsine est capable de recruter de nouvelles molécules de pepsinogènes, on parle d'autocatalyse. L'autocatalyse consiste en la stimulation de l'enzyme par elle-même.(26)

L'HCl dénature les protéines du bol alimentaire en les déroulant, laissant apparaître les liaisons peptidiques, qui deviennent accessibles et vulnérables aux attaques.

La pepsine continue le travail en clivant les fameuses liaisons peptidiques, libérant de petits fragments peptidiques, les peptides.(23)

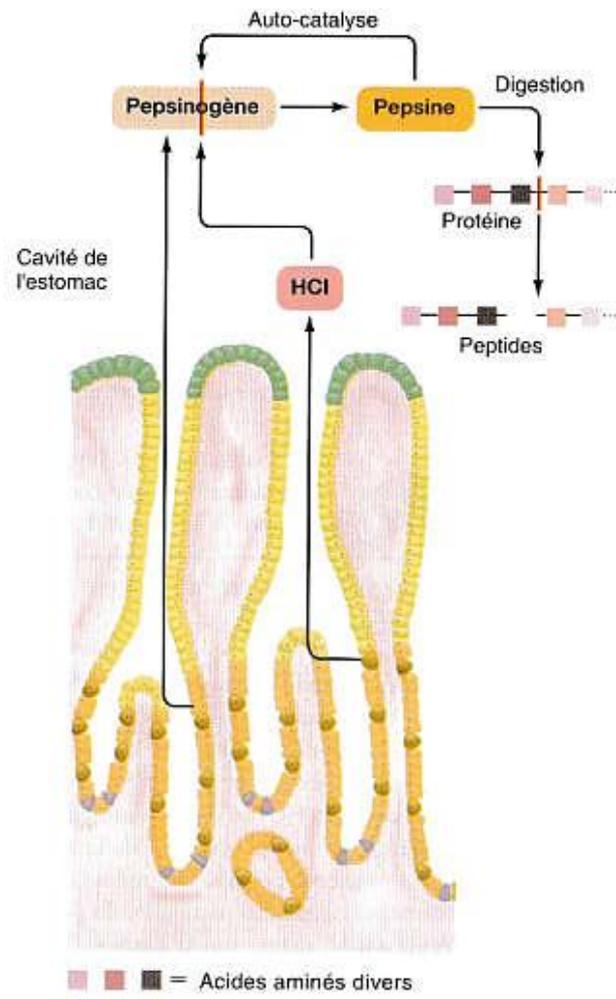


Figure 27: Représentation schématique de l'activation du pepsinogène (23).

L'intérêt de l'acide chlorhydrique ne s'arrête pas là, en effet, il permet la destruction des toxines et des pathogènes tels que les bactéries, les virus que l'on peut ingérer par l'alimentation par voie orale.

Enfin, il facilite l'assimilation du calcium, du fer et de la vitamine B12 essentiels au bon fonctionnement de notre organisme.

(22)

3.6 Le contrôle de la sécrétion gastrique

Le contrôle de la sécrétion gastrique est complexe, il se divise en trois grandes étapes :

- La phase céphalique : avant que l'estomac ne rencontre le bol alimentaire
- La phase gastrique : quand l'estomac abrite le bol alimentaire
- La phase intestinale : quand le bol alimentaire a quitté l'estomac, il est à présent dans le duodénum

(23)

3.6.1 La phase céphalique

Avant même que l'estomac n'héberge de la nourriture, des facteurs stimulants comme les odeurs, la déglutition, ou même le fait de penser à un aliment, provoquent une sécrétion acide intense.

Par quel moyen ?

Cette phase est caractérisée par la stimulation du nerf pneumogastrique, qui induit la production d'acide selon deux moyens.

Le premier, consiste en l'augmentation de l'acétylcholine qui vient se fixer sur les récepteurs muscariniques de la cellule pariétale actionnant la pompe à protons qui répond en libérant de l'acide chlorhydrique dans la lumière gastrique, abaissant ainsi le pH gastrique. L'acétylcholine agit sur l'acidité gastrique, mais aussi sur l'activation du pepsinogène.

La seconde, réside dans la dynamisation vagale de la gastrine issue des cellules G de la région antrale. Une fois de plus, on observe l'augmentation d'acide chlorhydrique et l'activation du pepsinogène, sans compter la fabrication de l'histamine qui potentialise l'éjection d'HCl dans l'estomac.

La phase céphalique est éphémère, elle ne dure qu'une heure après le stimulus initial (odeur, déglutition, vision d'un aliment ragoûtant).

(23)

3.6.2 La phase gastrique

Une fois que l'estomac accueille le bol alimentaire, la phase gastrique se met en place.

La sécrétion est sous la coupe de multiples facteurs stimulants/inhibiteurs :

- La distension fundique
- La distension antrale
- Les protéines
- L'alcool
- La caféine

Prenons l'exemple des protéines : la protéine est le facteur stimulant le plus puissant puisque à lui seul, il va être capable d'enclencher plusieurs voies activatrices.

Premièrement, des chémorécepteurs en présence de protéines s'activent, engageant le plexus nerveux intrinsèque. Ce dernier éveille les pompes à protons et par conséquent la production d'acide.

En second, ces macromolécules sont capables de moduler positivement les branches gastriques du nerf pneumogastrique, ce qui accentue l'activité du plexus nerveux intrinsèque. La conséquence, nous la connaissons, c'est bien évidemment la formation d'acide chlorhydrique à partir de la pompe à protons, mais ce n'est pas la seule répercussion, puisque la gastrine se retrouve à être sécrétée.

La gastrine favorise, à son tour la libération d'acide et l'activation de pepsinogène sans oublier la libération d'histamine par le biais des cellules entero-chromaffin like.

(23)

Prenons l'exemple de la distension fundique : Les aliments une fois dans l'estomac vont mécaniquement créer une distension de la partie fundique. La distension induit la production d'acide par la pompe à protons, sans pour autant initier l'exercice de la gastrine. Au fur et à mesure de la progression du bol alimentaire, la distension fundique disparaît pour laisser place la distension antrale. On aperçoit alors une inhibition de la sécrétion gastrique (23).

En matière de chiffre, la distension gastrique (fundique + antrale) ne représente que 1/5 de la sécrétion gastrique totale (23).

3.6.3 La phase intestinale

L'estomac évacue le bol alimentaire, qui se dirige dans le duodénum. Cette dernière phase est purement inhibitrice, elle est nécessaire pour limiter la production de suc gastrique au moment opportun (23).

Quels sont les facteurs qui réduisent progressivement l'acidification du suc gastrique ?

- Le fait d'atteindre un pH trop faible (aux alentours de 2), enclenche la production de somatostatine qui diminue l'excitabilité des cellules pariétales, G et enfin cellule ECL, aboutissant à la réduction de la sécrétion gastrique
- À partir du moment où le duodénum capte de l'acidité, il stimule les réflexes entéro-gastriques et libère la sécrétine. Ayant pour conséquence l'entrave des

cellules pariétales, principales et musculaires lisses. Aboutissant là encore à la réduction de la sécrétion gastrique et à la diminution de la motilité gastrique.

(23)

Chapitre 3 : L'acide acétylsalicylique

L'acide acétylsalicylique ou aspirine appartient à la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS, il est à la tête des salicylates.

Dans cette sous-partie, nous allons nous concentrer sur l'acide acétylsalicylique de faible dosage ayant pour nom de spécialité : KARDEGIC.

1 Epidémiologie

1.1 En pharmacie de quartier

Lors mon stage de professionnalisation, j'ai pu collecter le nombre de ventes sur 3 ans pour 4 spécialités. C'est une pharmacie de quartier qui reçoit environs 250 clients par jour. Concernant la clientèle, deux typologies sont omniprésentes. La première est représentée par de jeunes parents ayant de jeunes enfants, la seconde est représentée par les personnes âgées.

Tableau 1 : Tableau représentant le nombre de ventes sur 3 ans de 4 spécialités ayant la même indication dans une officine de quartier.

Spécialité	Dosage (en mg)	2015 (nb de boîte)	2016 (nb de boîte)	2017 (nb de boîte)
Aspirine Protect	100	130	357	500
Kardegic	75	1650	1720	1824
	160	103	121	100
	300	17	26	14
Aspégic	100	56	88	88
Résitune	75	0	0	30
Total	//	1956	2312	2529

Remarque : j'ai volontairement ajouté l'Aspégic nourrisson, car il est délivré dans 99% des cas pour des adultes dans la même indication que le Kardegic.

1.2 En France

Le rapport sur l'analyse des ventes de médicaments en France en 2013, publié par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (27), met en lumière l'importance qu'occupe l'acide acétylsalicylique dans les ventes de médicaments en ville. En effet, cette molécule fait partie des trente substances actives les plus vendues en quantité, prônant en septième position (Tableau 2 et 3).

Avec la levothyroxine et le phloroglucinol, ils représentent à eux trois 27,5% de parts de marché cumulé de 2013 (27).

Tableau 2 : Tableau incluant les 15 substances les plus vendues en ville en 2013 sur le territoire Français (27).

Rang	Substance active	Classe ATC	Statut	Part du marché 2013 cumulée
1	Paracétamol	Antalgique	PMF	Les 3 premières: 20,1%
2	Ibuprofène	Antalgique - Anti-inflammatoire	PMO/PMF	
3	Codéine en association	Antalgique	PMO/PMF	
4	Tramadol en association	Antalgique	PMO	Les 6 premières: 24,1%
5	Amoxicilline	Antibiotique	PMO	
6	Colécalciférol (vitamine D3)	Vitamine D	PMO/PMF	
7	Acétylsalicylique acide	Antithrombotique	PMF	Les 9 premières: 27,5%
8	Lévothyroxine sodique	Médicament de la thyroïde	PMO	
9	Phloroglucinol	Antispasmodique	PMF	
10	Paracétamol en association	Antalgique	PMO/PMF	Les 12 premières: 30,0%
11	Metformine	Antidiabétique	PMO	
12	Diclofénac	Anti-inflammatoire	PMO/PMF	
13	Esomeprazole	Anti-ulcéreux	PMO	Les 15 premières: 32,2%
14	Zolpidem	Hypnotique	PMO	
15	Oméprazole	Anti-ulcéreux	PMO/PMF	

Tableau 3 : Tableau incluant les substances les plus vendues en ville en 2013 (15 à 30) sur le territoire Français (27).

Rang	Substance active	Classe RTC	Statut	Part du marché 2013 cumulée
16	Macrogol	Laxatif	PMF	Les 18 premières: 34,2%
17	Amoxicilline et inhibiteur d'enzyme	Antibiotique	PMO	
18	Alprazolam	Anxiolytique	PMO	
19	Furosémide	Diurétique de l'anse	PMO	Les 21 premières: 36,0%
20	Zopiclone	Hypnotique	PMO	
21	Méthadone	Traitement substitutif des pharmacodépendances	PMO	
22	Prednisolone	Anti-inflammatoire	PMO	Les 24 premières: 37,6%
23	Bisoprolol	Bêta-bloquant	PMO	
24	Chlorhexidine en association	Antiseptique local	PMF	
25	Larmes artificielles et autres préparations	Médicament ophtalmologique	PMF	Les 27 premières: 39,1%
26	Atorvastatine	Hypolipémiant	PMO	
27	Lidocaïne/Prilocaine	Anesthésique local	PMO	
28	Lévonorgestrel et éthinyloestradiol	Contraceptif hormonal	PMO	Les 30 premières: 40,4%
29	Paroxétine	Antidépresseur	PMO	
30	Pantoprazole	Anti-ulcéreux	PMO/PMF	

Lorsque l'on parle de vente médicamenteuse, il faut distinguer deux types de spécialités : les spécialités de prescription médicale obligatoire (PMO) et les spécialités de prescription médicale facultative (PMF).

Les spécialités de PMO sont consignées sur une liste spécifique, elles requièrent une ordonnance après examen du patient par le médecin.

En revanche, les spécialités de PMF ne nécessitent pas de prescription médicale, elles peuvent être conseillées par le pharmacien.

Le Kardégic fait partie des PMF les plus vendues en quantité avec une croissance de 4,1%, il occupe le 4^{ème} rang. Le Kardégic, au côté du Doliprane, du Dafalgan, de l'Efferalgan et du Spasfon, qui à eux seuls, constitue 25,7 pourcents du marché officinal (Tableau 4). Le Kardégic se positionne également au 4^{ème} rang pour ce qui est des spécialités de PMF les plus vendues en valeur, avec une croissance de 4,2% en 2013 (Tableau 5) (27) .

Tableau 4 : Liste des 25 spécialités à PMF les plus vendues en quantité. Issues du rapport d'analyse des ventes de médicaments en France en 2013 (27).

Rang	Spécialité	Classe	% croissance moyen annuel 2013/2010	Cumul	Unités 2013 en millions	% Marché officinal
1	Doliprane	Antalgique	11,4%	Les 5 premières spécialités:	517	25,7%
2	Dafalgan	Antalgique	8,6%			
3	Efferalgan	Antalgique	-7,7%			
4	Kardegic	Anti-agrégant plaquettaire	4,1%			
5	Spasfon	Antispasmodique	2,4%			
6	Gaviscon	Traitement symptomatique du RGO	3,6%	Les 10 premières spécialités:	581	28,9%
7	Dexeryl	Emollient et protecteur	1,4%			
8	Météospasmyl	Antispasmodique	1,1%			
9	Biseptine	Antiseptique	21,6%			
10	Eludril	Antibactérien à usage local	94,1%			
11	Piasclédine	Médicament de l'arthrose	-6,0%	Les 15 premières spécialités:	630	31,3%
12	Bétadine	Antiseptique	2,9%			
13	Codoliprane	Antalgique	11,4%			
14	Hélicidine	Antitussif	1,7%			
15	Humex	Expectorant	3,4%			
16	Donormyl	Sédatif	0,5%	Les 20 premières spécialités:	668	33,2%
17	Lysopaine maux de gorge	Préparation pour la gorge	10,3%			
18	Smecta	Antidiarrhéique	1,7%			
19	Diffu k	Traitement des hypokaliémies	1,9%			
20	Rspégic	Antalgique	-3,3%			
21	Nurofen	Antalgique - Antiinflammatoire	-5,1%	Les 25 premières spécialités:	703	34,9%
22	Strepsil	Préparation pour la gorge	5,4%			
23	Maxilase	Préparation pour la gorge	6,0%			
24	Tardyferon	Traitement carences en fer	-1,2%			
25	Nurofenflash	Antalgique - Antiinflammatoire	81,0%			

Tableau 5 : Liste des spécialités de PMF les plus vendues en France en valeur. issue du rapport d'analyse des ventes médicamenteuses en France en 2013 (27).

Rang	Spécialité	Classe	% Croissance moyen annuel 2013/2010	Cumul	Ca 2013 en millions d'€	% Marché
1	Doliprane	Antalgique	11,8%	Les 5 premières spécialités	530	2,6%
2	Dafalgan	Antalgique	8,1%			
3	Permixon	Médec. utilisé dans hypertrophie bénigne prostate	-0,9%			
4	Kardegic	Anti-agrégant plaquettaire	4,2%			
5	Piasclédine	Anti-arthrosique	-5,2%			
6	Efferalgan	Antalgique	-7,4%	Les 10 premières spécialités	740	3,6%
7	Spasfon	Antispasmodique	3,4%			
8	Oscillococinum	Médicament homéopathique	18,6%			
9	Dafion	Veinotonique	-1,1%			
10	Dexeryl	Emollient et protecteur	1,7%			
11	Repevax	Vaccin associé	-2,5%	Les 15 premières spécialités	899	4,4%
12	Omacor	Hypolipémiant	7,6%			
13	Pentasa	Traitement du R.G.O.	-0,9%			
14	Strepsil	Préparation pour la gorge	11,0%			
15	Gaviscon	Traitement symptomatique du R.G.O.	4,5%			
16	Smecta	Antidiarrhéique	1,3%	Les 20 premières spécialités	1024	5,0%
17	Météospasmyl	Antispasmodique	1,3%			
18	Humex	Antiseptique local	10,3%			
19	Helicidine	Antitussif	2,8%			
20	Ginkor fort	Veinotonique	-0,6%			
21	Lysopaine	Préparation pour la gorge	10,7%	Les 25 premières spécialités	1132	5,5%
22	Nurofenflash	Anti-inflammatoire/Antalgique	108,4%			
23	Nicopatch	Traitement de la dépendance tabagique	16,7%			
24	Nicorette	Traitement de la dépendance tabagique	-3,7%			
25	Movicol	Laxatif	6,2%			

En vue des nombreuses délivrances, cette spécialité requière une réévaluation continue auprès des autorités de santé, un suivi et une attention toute particulière auprès des professionnelles de santé, et plus particulièrement le pharmacien qui est souvent en première ligne.

2 Historique (28)

Depuis la période sumérienne, bon nombre de plantes, notamment la feuille de saule sont exploitées à des fins médicinales.

À l'image de la période sumérienne, la Grèce antique, à travers de nombreux écrits atteste des vertus anti-inflammatoires de la feuille de saule.

Hippocrate et Galien évoquent avec modernité les propriétés de cette plante.

En effet, Galien, médecin grec de l'antiquité décrit l'effet anti-inflammatoire et antipyrétique de celle-ci.

Elle fut alors codifiée au sein de nombreux écrits pendant la période du Moyen-âge. De plus, sa substance, la Salicylate, est également découverte dans d'autres de genres de végétaux tels que la Salix, Filipendula ulmaria et gaulthèai.

Reverend Edward Stone a dans son ouvrage intitulé « rapport sur le succès de l'écorce de saule dans le traitement des fièvres » établit la première communication scientifique relative à cette plante aux vertus médicinales.

Suite à des essais cliniques concluants quant aux effets de la feuille de saule associée à la poudre d'écorce du Pérou concernant la fièvre, plusieurs pays tel que l'Allemagne et la France révèlent utiliser la plante de manière courante sous des formes aqueuses par exemple.

De plus, la salicine fut pour la première fois isolée par le pharmacien italien De Lazzia. Toutefois, Leroux, pharmacien à Vitry le- François et le pharmacien allemand Buchner ont également isolé la salicine à partir de l'écorce de saule.

Peu après, les propriétés de la feuille de saule ont été inscrites à l'intérieur du dictionnaire universel d'histoire naturelle. En ce sens, depuis le 19^es les propriétés antipyrétiques de la salicine sont universellement reconnues. En effet, l'action fébrifuge, l'efficacité anti-inflammatoire et antirhumatismale des salicylés ne sont plus discutées. Toutefois, le doute de l'efficacité de la plante est encore élevé chez certains et les effets indésirables au niveau gastrique à ne pas oublier.

Dans les années 50, l'aspirine aurait hypothétiquement des vertus préventives sur les accidents vasculaires selon les rhumatologues de l'époque.

Craven, un praticien américain, prescrivait de l'aspirine à hauteur de 300 mg par jour, dans le but de prévenir les maladies coronariennes.

Chez les patients atteints de pathologie hémorragique constitutionnelle, l'équipe de Jean Bernard atteste de l'effet aggravant de l'aspirine et donc d'une probable activité antithrombotique.

Ce n'est que quelques années plus tard (1968), qu'O'Brien dévoile l'activité antiplaquettaire de l'acide acétylsalicylique qui a été longtemps sans valeur probante.

D'après la commission de transparence du 11 septembre 2011(29), qui se charge du renouvellement de l'inscription du Kardegic sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, la date d'Autorisation de mise sur le marché de l'acide acétylsalicylique par dosage est :

- Kardégic 75mg : 25 juin 1998
- Kadégic 160mg : 21 février 1990
- Kardegic 300mg : 25 septembre 1989

3 La synthèse chimique

C'est en juin 1852 que le pharmacien Charles-Frédéric Gerhardt (1816-1856), chimiste Français de renom, présenta ses travaux sur les anhydrides d'acides.

Il décida de faire réagir le chlorure d'acétyle avec le salicylate de sodium. Le produit de cette réaction après isolation fut une poudre blanche, qu'il décrivait comme un anhydre mixte entre l'acide acétique et l'acide salicylique. Il baptisa sa recherche « acide acéto-salicylique »

En réalité, il venait de synthétiser pour la première fois l'acide acétylsalicylique sans pour autant l'identifier.

Seize ans plus tard, un dénommé H. Von Gilm obtenu l'acide acétylsalicylique consciemment mais sans but précis, en effet, pour le chimiste de l'époque ce n'était qu'un produit chimique de plus et rien d'autre. En 1860, soit deux ans après la découverte, un chimiste allemand nommé Hermann Kolbe (1818-1884) souhaita rédiger un procédé industriel qui permettrait de fabriquer à grande échelle l'acide salicylique dans le but de l'exploiter en tant qu'antiseptique.

Cependant sa technique reposait sur un grand défaut, le rendement. En effet, il n'atteignait pas les 50%. C'est alors qu'un dénommé R.Schmit résolut le problème en opérant sous pression : c'est la réaction de Kolbe-Schmit.

Friedrich Bayer, fondateur de l'entreprise Bayer en 1863, s'intéressa au produit pharmaceutique quelque temps après l'édification de son industrie.

C'est en 1895 qu'il réunit une équipe composée de Heinrich Dreser, pharmacologue et de, Arthur Eichengrun, docteur en médecine ainsi que plusieurs chimistes dont le célèbre pharmacien, Felix Hoffman.

La mission entreprise par le pharmacien Hoffman, fut de trouver un dérivé de l'acide salicylique afin d'atténuer sa toxicité.

Il s'inspira des travaux du chimiste Français, Charles-Frédéric, grâce auquel, il redécouvrit l'acide acétylsalicylique pur et stable.

Hoffman, porta le sujet auprès de son équipe, notamment au pharmacologue, mais celui-ci avait refusé de valider l'utilisation de l'acide acétylsalicylique à cause de sa possible toxicité cardiaque.

Le pharmacien, plus motivé que jamais, testa la molécule sur lui-même, avant d'envoyer des échantillons à des médecins aux quatre coins du pays.

Quelque temps après, une expertise extérieure valida l'efficacité de la molécule.

Le rapport relatif à l'efficacité du produit fut publié par le pharmacologue qui au départ avait refusé de valider l'utilisation de la molécule synthétisée par le pharmacien Hoffman.

Bayer imposa en Allemagne la marque « Aspirin », « A » correspondant au radical acétyle « spir » de spirsauere qui correspond en allemand au nom botanique de la Reine-des-prés, et enfin « in », un suffixe de l'industrie chimique.

Actuellement, l'aspirine employée en pharmacopée est obtenue par synthèse chimique à partir du phénol et non plus par extraction à partir d'une plante.

(28)

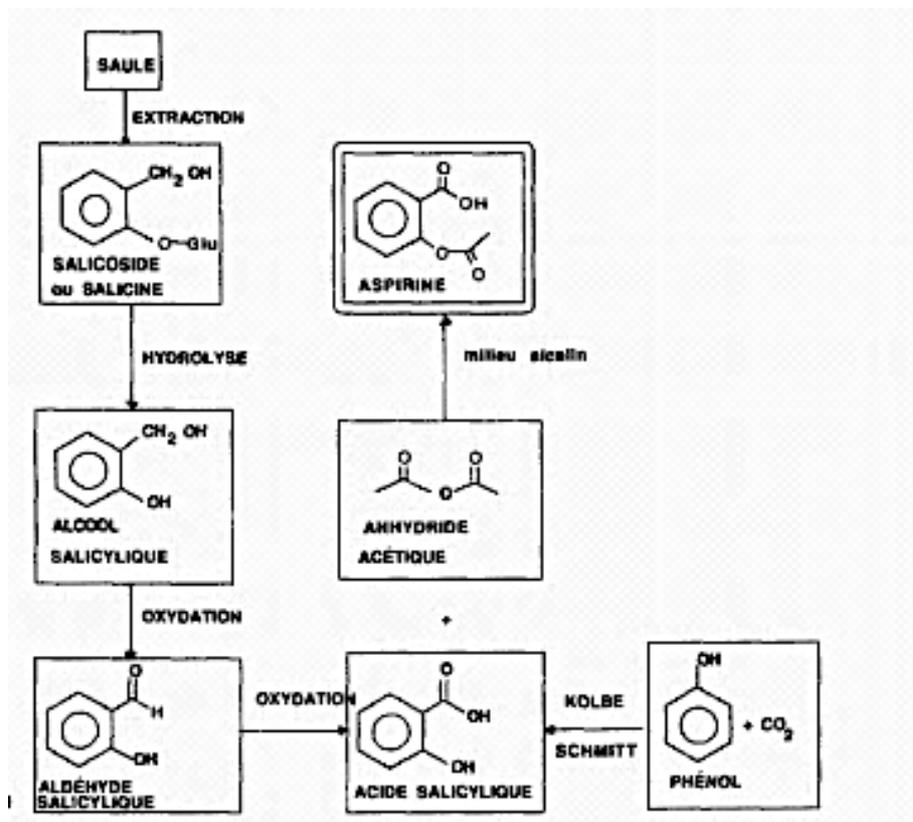


Figure 28: Synthèse de l'aspirine à partir de la saule (28).

Synthèse :

La synthèse chimique actuelle de l'aspirine est divisée en deux temps, elle est représentée par la figure 29 :

Etape n°1. Synthèse de l'acide salicylique : on fait agir un de la soude avec un groupement phénol, on obtient un phénolate de sodium.

Le phénolate de sodium donne le salicylate de sodium en présence de CO₂, d'un milieu sous haute pression et à haute température. En acidifiant, on obtient l'acide salicylique.

Etape n°2. On fait réagir l'acide salicylique avec l'anhydride acétique associé à un catalyseur : le produit étant l'acide acétylsalicylique et l'acide acétique.

(30)

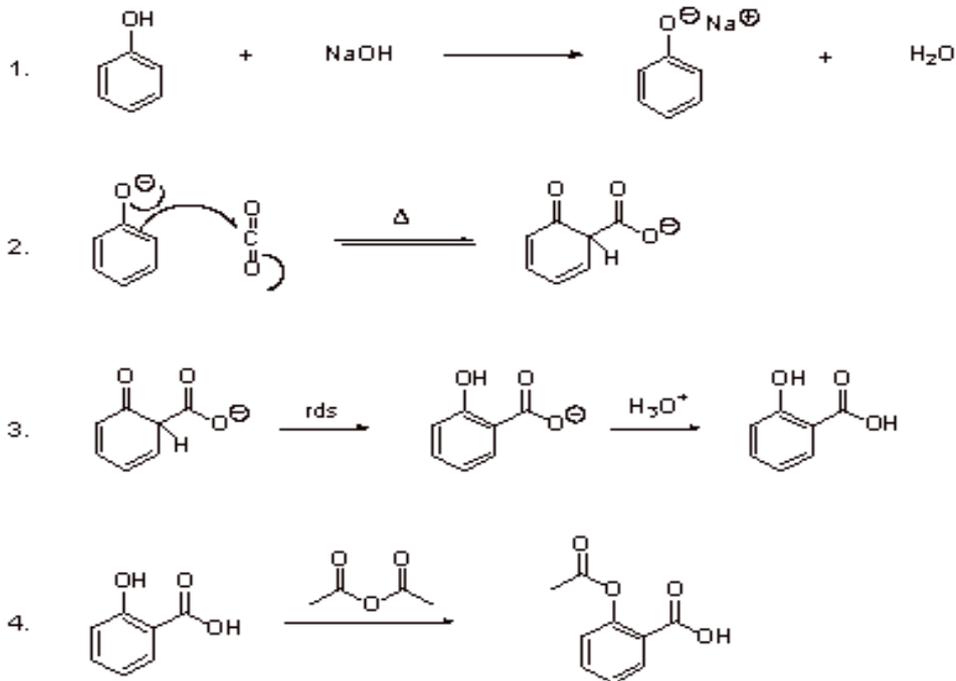


Figure 29: Synthèse de l'aspirine à partir d'un phénol (30).

4 Le mécanisme d'action

Même si l'aspirine fut commercialisée par les laboratoires Bayer depuis 1897, son mécanisme d'action quant à elle faisait toujours l'objet d'une certaine ignorance.

Ce n'est que 85 ans plus tard que, John Vane, médecin et pharmacologue britannique perça le mystère de ce fameux mécanisme d'action.

En effet, il obtint en 1982, le prix Nobel de médecine et de physiologie pour la découverte concernant les prostaglandines et les substances biologiquement actives, prix qu'il partagea avec Sune K. Bergstrom et Bengt I. Samuelsson (31).

Avec son équipe, il démontra, l'effet inhibiteur des anti-inflammatoires non stéroïdiens et notamment celui de l'aspirine, sur la synthèse des prostaglandines à partir d'acide arachidonique (32).

Il est impératif d'effectuer un rappel sur le métabolisme de l'acide arachidonique déjà évoqué à l'intérieur du chapitre sur l'hémostase afin de poursuivre l'étude du mécanisme d'action de l'aspirine :

L'acide arachidonique est obtenu à partir de phospholipide membranaire grâce à la phospholipase A2.

Ensuite des cyclo-oxygénases de type I (celles présentes dans les plaquettes), catabolisent l'acide en PGG puis en PGH2.

La thromboxane synthétase catabolise la PGH2 pour former **la thromboxane A2**.

(32)

Après ce bref rappel, abordons dès à présent le mécanisme d'action :

L'acide acétylsalicylique va inhiber de manière irréversible la cyclo-oxygénase de type 1 ou 2. Pour y parvenir, elle va acétyler le résidu sérine en position 529 se trouvant dans le site catalytique de la COX 1 ou alors en position 516 pour la COX 2. Une fois dans le site catalytique de l'enzyme, l'aspirine bloque et empêche l'amarrage de l'acide arachidonique par encombrement stérique. Inhibant ainsi la production de prostaglandines douées de propriétés diverses et notamment de thromboxane A2.

(11)

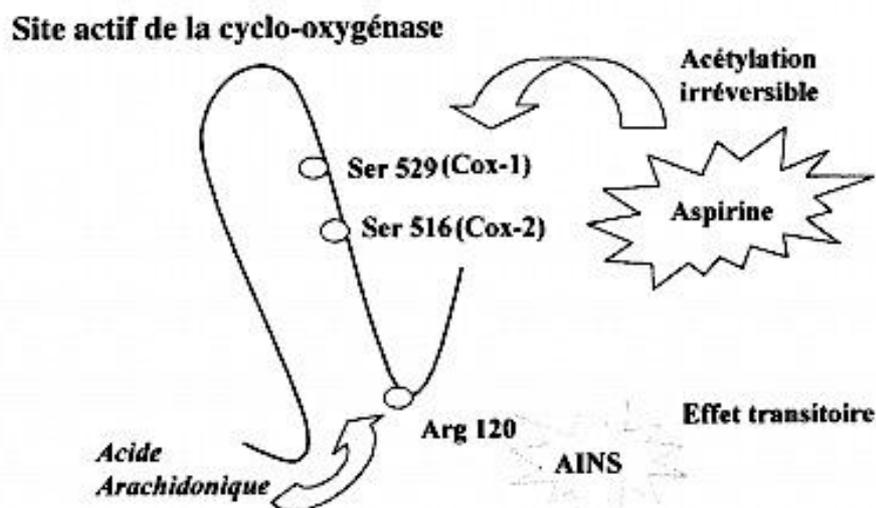


Figure 30: Représentation schématique de l'action de l'aspirine et des AINS sur le site catalytique des cyclo-oxygénases de type 1 et 2 (11).

5 Chimie thérapeutique

La formule semi développée de l'aspirine est la suivante :

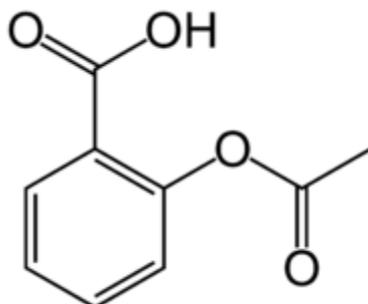


Figure 31: Représentation de la formule semi développée de l'aspirine (33).

L'acide acétylsalicylique est composé de deux groupements fonctionnels :

- Un groupement ester $-OCOCH_3$
- Un groupement acide $-COOH$

Le cycle de la molécule est un cycle aromatique.

6 Pharmacologie

Cela concerne tous les dosages d'acide acétylsalicylique.

6.1 Indication

6.1.1 Antiplaquettaire

C'est cette indication précise qui nous intéresse dans l'étude de la méta-analyse de la partie III. La seule spécialité possédant cette capacité antiplaquettaire est : KARDÉGIC (existe en trois dosages : 75, 160 et 300).

Cette indication se limite à des dosages compris entre 50 et 325 mg/24 h, mais certains points restent à éclaircir (32).

D'après le mécanisme d'action de l'aspirine, elle est capable d'empêcher la fixation de l'acide arachidonique sur le site catalytique de la cyclo-oxygénase, inhibant la formation de la thromboxane A₂.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre de l'hémostase, la thromboxane A₂ est la pierre angulaire dans l'hémostase primaire, puisqu'elle réalise une boucle d'amplification et joue sur toutes les phases. Sans elle, l'agrégation plaquettaire ne peut se dérouler normalement, le thrombus blanc ne verra pas le jour.

Il faut attendre 8 à 10 jours pour que le thrombocyte inactivé par l'aspirine ne soit dégradé par l'organisme pour laisser place à de nouvelles plaquettes fonctionnelles. En effet le thrombocyte est déchu de noyau et par conséquent il ne possède pas les outils nécessaires à la régénération de la cyclo-oxygénase (34).

Quant aux autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, ils n'inhibent que temporairement le site catalytique en fixant le résidu arginine en position 120.

D'après le Vidal (35) , les principales indications pour lesquelles le KARDÉGIC est prescrit sont les suivantes :

- Infarctus du myocarde en phase aiguë
- Angioplasties coronaires
- Accidents vasculaires cérébraux
- Accidents thromboemboliques artériels
- Accidents ischémiques myocardiques

6.1.2 Anti-inflammatoire

La sémiologie de l'inflammation aiguë se divise en quatre (36) :

- La douleur
- La chaleur
- La rougeur
- Et enfin l'œdème

Physiologiquement, l'organisme se défend de toute offensive extérieure par le recrutement coordonné de cellules telles que les macrophages ou les polynucléaires, ainsi que des molécules capables de guider tout le processus d'inflammation comme des cytokines pro-inflammatoire et des cytokines anti-inflammatoires.

L'objectif de l'inflammation se divise en trois parties distinctes (36):

- L'éradication de l'agresseur
- L'élimination des tissus souillés
- Et enfin la réparation des tissus

L'inflammation est à double tranchant, elle défend l'organisme en étroite collaboration avec le système immunitaire, on parlera d'inflammation aiguë, et peut dans certaines circonstances s'auto-entretenir, réalisant une boucle d'amplification,

qui à termes provoque un état pathologique, on parlera d'inflammation chronique (37).

L'interleukine-1 et le tumor necrosis factor- alpha (TNF- α), cytokines inflammatoires, sont libérés durant le processus notamment par le macrophage déclenchant par la suite une cascade d'événements inflammatoires de proximité (37).

Les deux acteurs activent l'isoforme inducible de la cyclo-oxygénase, responsable elle aussi du phénomène inflammatoire.

En effet, on observe également la synthèse de prostaglandines et des leucotriènes inflammatoires à partir de phospholipide membranaire.

Ces prostaglandines accroissent le phénomène inflammatoire et ont une fonction vasoactive. Les leucotriènes se concentrent sur l'adhérence et la migration des cellules (38).

Ainsi, l'inflammation aiguë se découpe en deux grandes parties, la phase vasculaire (prostaglandines) et la phase cellulaire (les macrophages qui secrètent les médiateurs inflammatoires).

La cyclo-oxygénase de type 2 par exemple est induite par les médiateurs pro-inflammatoires (interleukines-1 et TNF alpha).

Une fois formées, les prostaglandines induisent une vasodilatation en faveur du chimiotactisme en apportant tous les outils nécessaires à l'accomplissement de l'inflammation (notamment le système du complément). Ils sont à l'origine des symptômes que le patient peut présenter : rougeur, douleur, cachexie.

D'après le mécanisme d'action de l'aspirine (figure 30), la molécule est capable de bloquer la production de prostaglandines responsable de cet état inflammatoire, sans pour autant supprimer l'inflammation. L'aspirine ne fait que masquer les effets « désagréable » qu'induit ce phénomène.

6.1.3 Antipyrétique

L'interleukine 1 sécrété par les macrophages durant un processus inflammatoire agit également sur l'hypothalamus. Ce dernier est le centre de régulation de la température corporelle. Ainsi, la cytokine stimule l'hypothalamus qui à son tour

favorise la formation de prostaglandines de type E, provoquant une hausse de température et donc la fièvre.

La fièvre résulte de la contraction involontaire des muscles lisses à une vasoconstriction périphérique pour atténuer la perte de chaleur.

L'aspirine est capable de bloquer ce processus par interruption de la synthèse de prostaglandines par inhibition des cyclo-oxygénases (39).

L'aspirine ne provoque pas d'hypothermie.

6.1.4 Antalgique

Enfin, l'aspirine possède une activité antalgique en paralysant essentiellement la production de prostaglandines E₂ et I₂ connues pour sensibiliser des récepteurs périphériques (ex : récepteurs C) à l'action des substances algogènes.

Ainsi l'aspirine fait face à l'hyperalgie (40).

Nous nous concentrerons essentiellement sur la spécialité suivante dorénavant : KARDEGIC.

6.2 Pharmacocinétique

L'acide acétylsalicylique se fractionne aisément dans l'eau, c'est pourquoi l'absorption est rapide, elle se fait préférentiellement au niveau gastro-intestinal.

Le taux sanguin maximal est obtenu 30 minutes après l'ingestion. Une fois dans le plasma, l'acide acétylsalicylique est hydrolysé en acide salicylique.

Les salicylates passent inéluctablement dans le foie, ou ils subissent le processus de métabolisation hépatique par conjugaison et hydroxylation.

Qu'en est la demi-vie de la molécule, elle est dose-dépendante.

(35)

6.3 Contre-indications

Il existe deux types de contre-indication, les contre indications absolues et relatives :

Contre-indications absolues (35)

- Tout ulcère gastrique et duodéal en progression
- Les pathologies hémorragiques constitutionnelles ou acquises

- L'association avec un anticoagulant oral

Contre-indications relatives (35)

- L'association avec un anticoagulant oral (aspirine à dose plus faible, inférieur à 3 grammes par jours)
- Patient atteint de la goutte
- Femme présentant des métrorragies ou ménorragies. L'acide acétylsalicylique risque d'amplifier la durée et l'importance durant les règles. (Cela peut conclure à une anémie)

Certaines situations sont à prendre à compte (35)

- **La femme enceinte** : l'aspirine, rappelons que cette molécule appartient aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, c'est pour cette raison que cette molécule est contre indiquée absolue durant la grossesse à partir du 6^{ème} mois. En effet, d'après des études pré-cliniques, l'aspirine aurait un effet tératogène.
- **L'allaitement** : il reste fortement déconseillé, pour cause, l'aspirine est capable de passer dans le lait maternel.

6.4 Précaution d'emploi

Ce médicament renferme un excipient à effet notoire : le lactose.

Il est nécessaire de s'assurer que le patient ne présente pas d'intolérance au galactose, ou bien un syndrome de malabsorption du galactose ou du glucose et enfin, s'informer sur le non-déficit en lactase de LAPP.

En cas d'antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal, la décision sera prise selon la balance bénéfice risque calculée par le médecin. Il en est de même pour l'insuffisance rénale.

Les patients développant des crises d'asthme lors de la prise d'AINS, ne doivent en aucun cas être traités par Kardégic.

Notons un point positif, puisque la composition du médicament ne mentionne pas la présence de sodium, il convient donc de l'utiliser chez les patients sous régime désodé.

Lors de la délivrance de médicament, le pharmacien se doit de prévenir les patients sur le potentiel risque hémorragique en cas de geste chirurgical.

(35)

6.5 Les interactions médicamenteuses

Le Kardégic va naturellement interagir avec les autres molécules ayant une activité antiplaquettaire, majorant par conséquent le risque hémorragique, on peut citer : les AINS, le clopidogrel, les coxibs (abciximab), ticlopidine, ou encore le tirofiban.

Associations contre-indiquées (35)

- Le méthotrexate : l'aspirine va potentialiser la toxicité hématologique de ce dernier d'après deux mécanismes. Le premier consiste en la diminution de la clairance du méthotrexate, et le second repose sur le fait que l'aspirine va déplacer les molécules de méthotrexate fixées aux protéines plasmatiques. Ainsi, dans les deux cas, on observe une augmentation du taux circulant de ce dernier, ce qui augmente considérablement le risque hématologique.
- Les anticoagulants oraux : que ce soit avec un dosage anti-inflammatoire ou antalgique, l'aspirine est contre-indiquée si le patient présente des antécédents d'ulcère gastro-intestinal, la majoration du risque hémorragique est trop importante.

Associations déconseillées (35)

- Les anticoagulants oraux : que ce soit avec un dosage anti-inflammatoire ou antalgique, l'aspirine antiplaquettaire, la majoration du risque hémorragique est trop important.
- Uricosuriques : au moment de l'élimination, l'aspirine et l'uricosurique, notamment le probenecid, rentre en compétition, diminuant considérablement l'élimination de l'acide urique.
Il faut soit changer d'antalgique, ou modifier le traitement de fond de la goutte.
- Autres AINS : ne pas associer à l'aspirine à des doses antalgiques ou anti-inflammatoires, cela pourrait favoriser l'ulcérogénèse et majorer le risque d'hémorragie digestive.

Associations nécessitant une précaution d'emploi (35)

Les glucocorticoïdes (voie générale), sont capables d'accroître l'élimination rénale de l'aspirine, il est donc nécessaire d'augmenter les doses pour obtenir l'effet que l'on souhaite. En revanche, si l'on décide d'arrêter le traitement à base de corticoïde, le

patient risque le surdosage, par conséquent les doses devront être réduites. Dans les deux cas, l'adaptation posologique est indispensable.

Association à prendre en compte (35)

Les topiques gastro-intestinaux sont à prendre en compte, ils pourraient à terme alcaliniser les urines et favoriser l'élimination rénale de l'aspirine.

Attention également à la prise concomitante d'AINS, qui avec l'aspirine, majorent le risque d'ulcérogénèse et le risque d'hémorragie digestive.

Héparines : pour les patients âgés de moins de 65 ans, il est fortement déconseillé d'utiliser l'héparine à dose curative en simultanée avec l'aspirine.

Pour les patients de plus de 65 ans, quel que soit le dosage de l'héparine, il est déconseillé d'administrer l'héparine avec l'aspirine à des doses anti-agrégantes. Dans les deux cas, le risque hémorragique augmente et peut être fatal.

6.6 Les effets indésirables

Les effets indésirables font suite à l'inhibition des prostaglandines physiologiques par blocage de la cyclo-oxygénase de type 1 plaquettaire.

L'aspirine peut avoir un effet sur le système nerveux central en cas de surdosage. Sur le plan clinique, le patient peut présenter des bourdonnements auriculaires et/ou une diminution de l'acuité auditive.

Les effets indésirables se concentrent sur la sphère gastro-intestinale : ulcère gastrique ou hémorragies digestives qui à long terme peut induire une anémie ferriprive.

Cela concerne aussi l'hématologie par des syndromes hémorragiques tels que les épistaxis, purpura, gingivorragies. Le pharmacien est tenu de prévenir le patient sur les effets indésirables potentiels que l'on vient de citer. Par exemple, il se doit de conseiller une bonne hygiène buccale par l'utilisation d'une brosse à dents souple pour prévenir les gingivorragies. En cas de complication, notamment des saignements gingivaux, des épitaxies chroniques, le pharmacien doit orienter le patient chez son médecin traitant pour rediscuter du dosage, de la posologie ou de la balance bénéfice risque du médicament.

Une revue de médecine interne déplore les complications digestives liées à l'utilisation d'aspirine à faible dose (41).

6.7 Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

Le Kardégic est sous forme de sachet, le patient doit verser le contenu dans un verre, puis remplir avec de l'eau. Il faut s'assurer de la prise complète du médicament, en ne laissant rien au fond du verre après administration.

Posologie

En règle générale, la posologie recommandée est de 1 sachet quotidien. En pratique, les médecins préconisent de le prendre à 12h.

Chapitre 4 : les inhibiteurs de pompe à protons

1 La découverte d'un nouvel anti-sécrétoire

En 1966, les scientifiques travaillant pour la division HASSLE (firme suédoise du groupe ASTRA) ont initié les tous premiers travaux d'un bloqueur de l'acidité gastrique (42).

La première molécule ayant montré une diminution de l'acidité gastrique est un anesthésique local bien connu, la lidocaïne. Seulement, la molécule devait être administrée per os chez l'homme pour présenter une telle action.

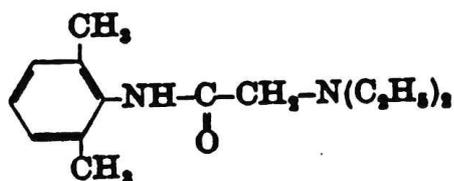


Figure 32: Formule chimique de la lidocaïne (43).

Toutes les recherches se sont basées sur la structure de la lidocaïne, les scientifiques ont synthétisé quelques années plus tard un composé, le H 81/75. Mais ce fut un échec, les tests cliniques chez l'homme n'ont pas été d'un franc succès (43).

Quelque temps après, une molécule du nom de timoprazole (H83/69) a vu le jour, c'est une molécule douée de puissantes propriétés anti-sécrétoire. En revanche, les études toxicologiques révèlent chez l'animal une augmentation des hormones thyroïdiennes entraînant une hyperthyroïdie et les conséquences cliniques associées (43).

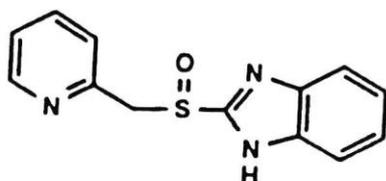


Figure 33: Formule chimique du timoprazole (43).

Après quelques modifications chimiques, les scientifiques obtiennent le picoprazole, qui ne présente pas l'effet de la molécule sur l'iode, c'est la molécule anti-sécrétrice de référence du moment (43).

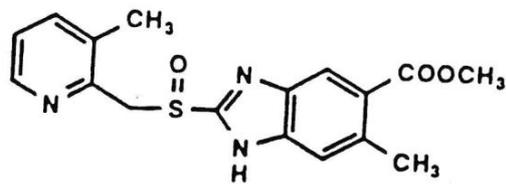


Figure 34 : Formule chimique du picoprazole (43).

En 1979, les chercheurs ont modifié les substituants se trouvant sur le noyau pyridine du picoprazole donnant naissance à un autre composé bien plus puissant, le H 168/68, plus connu sous le nom d'oméprazole (43).

Le terme « inhibiteur de pompe à protons » ou « pump blockers » a été introduit par Sachs G (44).

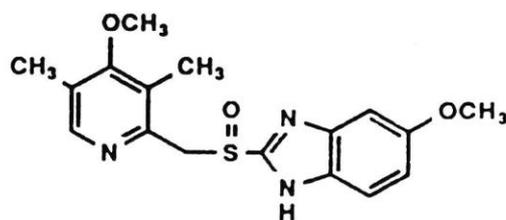


Figure 35: Formule chimique de l'oméprazole (43).

L'oméprazole obtient l'autorisation de mise sur le marché en 1996 en France sous le nom commercial : MOPRAL(35)

2 Epidémiologie

2.1 En pharmacie de quartier

Durant mon stage de professionnalisation de 6 mois, j'ai pu me rendre compte par moi-même la quantité astronomique d'inhibiteur de pompe à proton que l'on délivre quotidiennement. Il s'agit d'une pharmacie de quartier qui accueille en moyenne 250 patients par jour avec un chiffre d'affaires annuel d'environ 2 millions. Avec une typologie centrée sur les personnes âgées et les jeunes parents.

J'ai pu collecter le nombre de boites délivré annuellement pour 2017, 2016 et 2015. Et cela pour chaque référence, cependant, j'ai décidé trier par dosage et non par forme galénique.

Attention, le tableau qui suit ne compte que les inhibiteurs de pompe à protons listés. Le nombre total, nous donne une idée sur le nombre de boites vendu annuellement dans une officine de quartier.

Tableau 6 : Tableau représentant le nombre de boites vendu annuellement sur 3 années consécutives (2015,2016,2017), de 5 inhibiteurs de pompe à protons disponible en officine de quartier (PMF et PMO).

Dénomination commune internationale	Dosage en mg	2015 en nombre de boite	2016 en nombre de boite	2017 en nombre de boite
Oméprazole	10	231	317	248
	20	788	1067	1120
Esomeprazole	20	754	797	874
	40	633	813	846
Pantoprazole	20	191	250	245
	40	146	219	218
Rabéprazole	10	77	66	95
	20	115	113	114
Lansoprazole	15	284	418	389
	30	198	271	282
Total	//	3608	4328	4431

2.2 En France

À ce jour, les inhibiteurs de pompes à protons sont des molécules largement délivrées et tendent à une véritable banalisation aussi bien du côté des professionnels de santé que des patients.

En effet, d'après le rapport d'analyse des ventes de médicaments de 2013, trois molécules anti-sécrétrices, à savoir l'Esoméprazole (13^{ème} rang), l'Oméprazole (15^{ème} rang), et le Pantoprazole (30^{ème} rang) font partie des trente substances actives les plus vendues en ville en quantité (tableau 2 et 3).

Les données suivantes sont extraites du rapport cité ci-dessus (27) :

L'Esoméprazole, se positionne au 23^{ème} rang pour ce qui est des ventes en valeurs parmi les 30 substances actives les plus vendues.

Cette molécule est disponible uniquement sur ordonnance, en effet, elle est soumise à prescription médicale obligatoire, ce n'est pas le cas des deux autres antisécrétoires cités ci-dessus. (Oméprazole et Pantoprazole.)

En 2013, les génériques sont disponibles pour tous les inhibiteurs de pompe du marché.

OMEPRAZOLE

- En quantité, elle s'est écoulée à 20 millions d'exemplaires, représentant à elle seule 2,4 % du marché des génériques.
- En valeur, elle atteint des sommets avec 84 millions d'euros pour cette seule année, représentant 2,8% du marché des génériques. (Rang n°3)

ESOMEPRAZOLE

- En quantité, elle s'est écoulée à 19 millions d'exemplaires, représentant 2,3% du marché des génériques.
- En valeur, elle suit de très près son homologue avec 81 millions d'euros, représentant 2,7% du marché des génériques. (Rang n°4)

PANTOPRAZOLE

- En quantité, elle s'est écoulée à 11 millions de boîtes, soit 1,4% du marché des génériques
- En valeur, elle ne fait pas le poids face aux deux précédentes avec 47 millions d'euros, soit 1,6% du marché des génériques (Rang n°9)

Ainsi, 50 millions de boîtes génériques ont été délivrées en 2013 en ville, soit 6,1% du marché des génériques, en ne comptant que les trois molécules citées ci-dessus parmi les 5 inhibiteurs de pompe à proton existant sur le marché français.

(27)

Tableau 7 : Liste des 25 génériques les plus vendus en quantité, issue du rapport d'analyse des ventes de médicaments en France en 2013 (27).

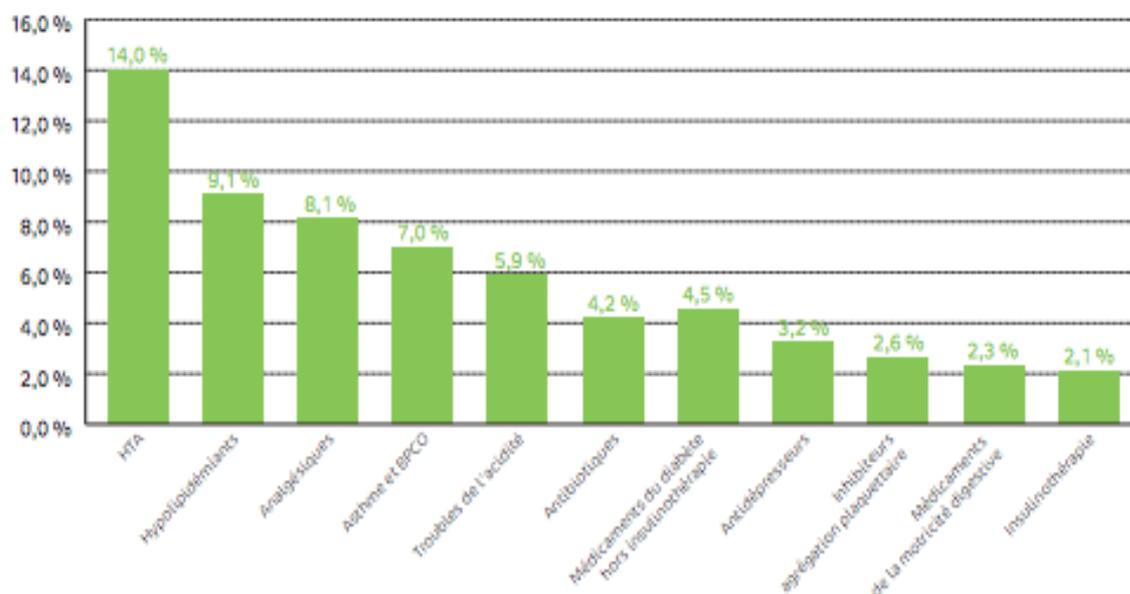
Rang	Dénomination commune du groupe	Classe	Millions de boîtes 2013	% du marché des génériques
1	Amoxicilline	Antibiotique	39	4,6%
2	Tramadol/paracétamol	Antalgique	26	3,1%
3	Zolpidem	Hypnotique	20	2,4%
4	Oméprazole	Anti-ulcéreux	20	2,4%
5	Ibuprofène	Anti-inflammatoire-antalgique	20	2,4%
6	Esoméprazole	Anti-ulcéreux	19	2,3%
7	Metformine	Antidiabétique	19	2,3%
8	Amoxicilline/acide clavulanique	Antibiotique	18	2,2%
9	Alprazolam	Anxiolytique	18	2,2%
10	Chlorhexidine / chlorobutanol	Préparation stomatologique	16	1,9%
11	Furosémide	Diurétique de l'anse	15	1,8%
12	Zopiclone	Hypnotique	14	1,7%
13	Prédnisolone	Glucocorticoïde	14	1,6%
14	Bisoprolol	Bétabloquant	13	1,5%
15	Diclofenac	Anti-inflammatoire	13	1,5%
16	Macrogol	Laxatif	12	1,5%
17	Atorvastatine	Hypolipémiant	12	1,5%
18	Paroxétine	Antidépresseur	11	1,4%
19	Pantoprazole	Anti-ulcéreux	11	1,4%
20	Desloratadine	Antihistaminique	10	1,2%
21	Cefpodoxime	Antibiotique	10	1,2%
22	Dompéridone	Antémétique	10	1,2%
23	Allopurinol	Antigoutteux	10	1,2%
24	Tramadol	Antalgique	9	1,1%
25	Econazole	Antifongique à usage topique	8	0,9%

Tableau 8 : Liste des 25 génériques les plus vendus en valeur, issue du rapport d'analyse des ventes de médicaments en France en 2013 (27).

Rang	Dénomination commune du groupe	Classe	Millions de boîtes 2013	% du marché des génériques
1	Amoxicilline	Antibiotique	39	4,6%
2	Tramadol/paracétamol	Antalgique	26	3,1%
3	Zolpidem	Hypnotique	20	2,4%
4	Oméprazole	Anti-ulcéreux	20	2,4%
5	Ibuprofène	Anti-inflammatoire-antalgique	20	2,4%
6	Esoméprazole	Anti-ulcéreux	19	2,3%
7	Metformine	Antidiabétique	19	2,3%
8	Amoxicilline/acide clavulanique	Antibiotique	18	2,2%
9	Alprazolam	Anxiolytique	18	2,2%
10	Chlorhexidine / chlorobutanol	Préparation stomatologique	16	1,9%
11	Furosémide	Diurétique de l'anse	15	1,8%
12	Zopiclone	Hypnotique	14	1,7%
13	Prédnisolone	Glucocorticoïde	14	1,6%
14	Bisoprolol	Bêtabloquant	13	1,5%
15	Diclofenac	Anti-inflammatoire	13	1,5%
16	Macrogol	Laxatif	12	1,5%
17	Atorvastatine	Hypolipémiant	12	1,5%
18	Paroxétine	Antidépresseur	11	1,4%
19	Pantoprazole	Anti-ulcéreux	11	1,4%
20	Desloratadine	Antihistaminique	10	1,2%
21	Cefpodoxime	Antibiotique	10	1,2%
22	Dompéridone	Antiémétique	10	1,2%
23	Allopurinol	Antigoutteux	10	1,2%
24	Tramadol	Antalgique	9	1,1%
25	Econazole	Antifongique à usage topique	8	0,9%

En 2012, la part (en pourcentage) des médicaments contre les troubles de l'acidité gastrique(dont IPP) prescrits par les médecins généralistes s'élève à 5,9%, se situant au 5^{ème} rang, avant la part des antibiotiques et des anti-diabétiques (45).

Tableau 9 : « Histogramme représentant les tranches de chaque classe thérapeutique prescrite par les médecins généralistes en France, en 2012 »(45).



2.3 En Europe

L'assurance maladie a publié en décembre 2007, un article intitulé « comparaisons européennes sur huit classes de médicaments », il met en avant une constatation : la France est en première position concernant le coût moyen médicamenteux par habitant. 40% de cette dépense serait dédiée à seulement 8 classes médicamenteuses dont les inhibiteurs de pompe à protons (46).

Une analyse réalisée en 2004 par la direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DRESS) (47), parmi les 5 pays européens suivants : Allemagne, Italie, Royaume-Uni, Espagne, et la France. Cette dernière fait le même constat puisqu'elle place la France en tête des dépenses de produits pharmaceutiques par habitant.

Concernant les IPP (46) :

Le tableau 10, met en lumière le nombre d'unités délivrées d'inhibiteur de pompe à protons en France par habitant, elle s'élève à 22 unités par habitant en 2006. En comparaison avec les autres pays Européens, elle se situe au second rang, après l'Espagne qui comptabilise 29 unités, soit 25% de plus.

En revanche, le tableau 11, met en évidence le coût en euros par habitant concernant la délivrance des IPP, les compteurs s'affolent avec 16,5 euros et

positionne la France en première position. Le pays qui prend la seconde position est l'Italie avec 12,0 euros par habitant, soit environ 28% de moins que la France.

En matière de valeur, la France se situe au premier rang alors qu'en nombre d'unités par habitant, elle ne se place que 2^{ème}.

Pourquoi la France prend la tête en termes de valeur et n'est que seconde en quantité ?

Cela s'explique par deux constatations, d'une part selon un effet structure, c'est-à-dire le type IPP prescrit, d'autre part, l'effet prix.

Tableau 10 : Tableau recensant le nombre d'unités standard par habitant (2006) des 8 médicaments représentant la majorité des dépenses totales (46).

	Allemagne	Espagne	France	Italie	Royaume-Uni
Antidiabétiques oraux	25	30	36	28	28
Antibiotiques oraux	8	18	22	14	19
Antiasthmatiques	56	70	78	44	175
Hypocholestérolémiant	21	23	42	18	32
<i>dont statines</i>	15	20	25	14	29
Produits de l'hypertension artérielle	144	82	110	108	118
<i>dont IEC et sartans</i>	51	36	39	49	34
Antidépresseurs	17	21	29	14	28
Tranquillisants	5	36	40	22	6
IPP	12	29	22	16	19
Total	289	309	380	265	425

Calcul CNAMTS sur source IMS-HEALTH 2006

Tableau 11 : Tableau recensant le coût par habitant (2006) des 8 médicaments représentant la majorité des dépenses totales (46).

	Allemagne	Espagne	France	Italie	Royaume-Uni
Antidiabétiques oraux	3,1	2,9	5,5	2,3	4,5
Antibiotiques oraux	5,5	6,7	12,3	12,7	4,4
Antiasthmatiques	11,4	11,7	15,4	9,4	19,8
Hypocholestérolémiants	8,2	12,7	20,6	13,5	16,5
<i>dont statines</i>	6,6	12,6	19,9	11,9	16,1
Produits de l'hypertension artérielle	28,2	23,3	36,6	34,6	24,6
<i>dont IEC et sartans</i>	15,8	14,6	21,2	21,6	11,5
Antidépresseurs	6,2	10,3	9,0	5,5	8,3
Tranquillisants	0,4	1,8	2,1	4,0	0,7
IPP	9,2	9,6	16,5	12,0	9,2
Total	72,2	79,0	118,0	94,0	88,0

Calcul CNAMTS sur source IMS-HEALTH 2006

2.4 Internationale

Sur le marché international, la France est à la marche du podium en matière de dépenses de santé par habitant. En effet, elle occupe la quatrième place après l'Amérique du nord (tableau 12).

Tableau 12 : EN 2005, dépenses de produits pharmaceutiques en US par tête (46).

Dépenses de produits pharmaceutiques par tête, en 2005 en US\$, parité de pouvoir d'achat

Allemagne	498
Espagne	517
États-Unis	792
France	554
Italie	509
Japon*	449
Pays-Bas**	318
Royaume-Uni	nd
Suède	351
Suisse	436

* en 2004

** en 2002

Source : Irdes-Eco-santé OCDE

2.4.1 États-Unis

Plus récemment dans le contexte ambulatoire aux États-Unis, le nombre de visites médicales concernant la prescription des IPP est passé de 30 millions à 84 millions entre 2002 et 2009. Ainsi, la consommation d'inhibiteurs de pompe à protons a connu une croissance exponentielle entre 2002 et 2009 (48).

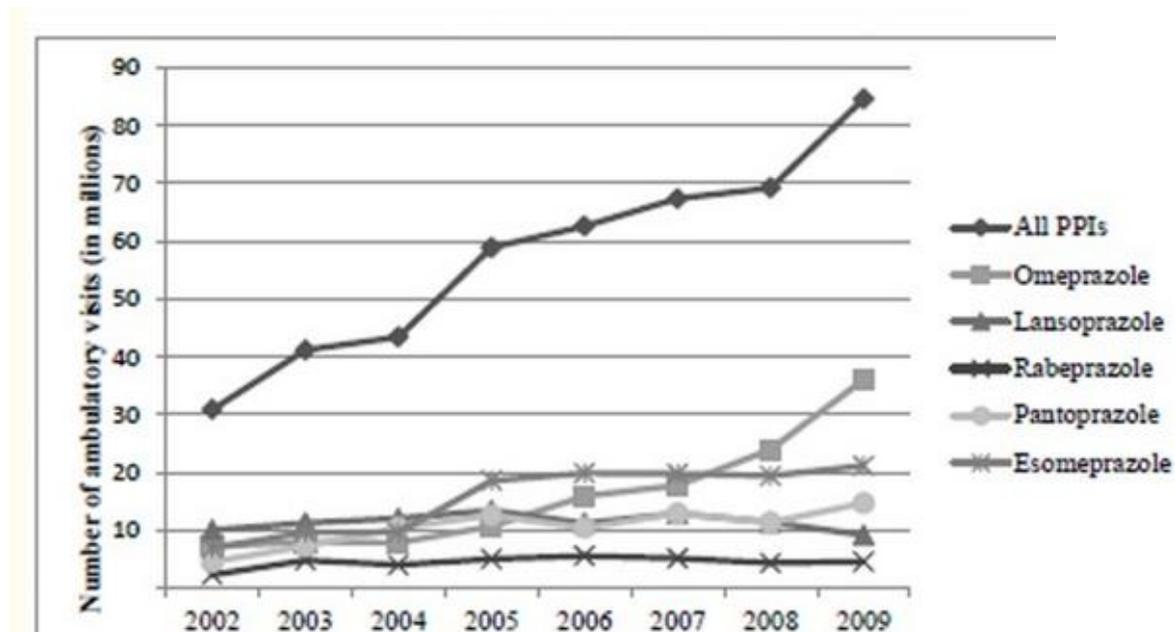


Figure 36: Graphique représentant le nombre de visites médicales ambulatoires dans lesquelles la prescription des inhibiteurs de pompe à protons a été documentée, entre 2002 et 2009 (48).

2.4.2 Canada

En mai 2017, est paru dans le collège des médecins de famille du Canada (49) ,la volonté de déprescrire les inhibiteurs de pompes à protons, notamment chez les personnes âgées selon un processus planifié et supervisé de réduction de la dose ou d'arrêt complet du médicament. En effet le Canada a décidé de réagir face à « l'utilisation non-conforme aux recommandations du résumé caractéristique du produit » des anti-acides.

Au Canada, le pantoprazole sur ordonnance se situe au 5^{ème} rang des médicaments les plus prescrits, concentrant près de 11 millions d'ordonnances exécutées.

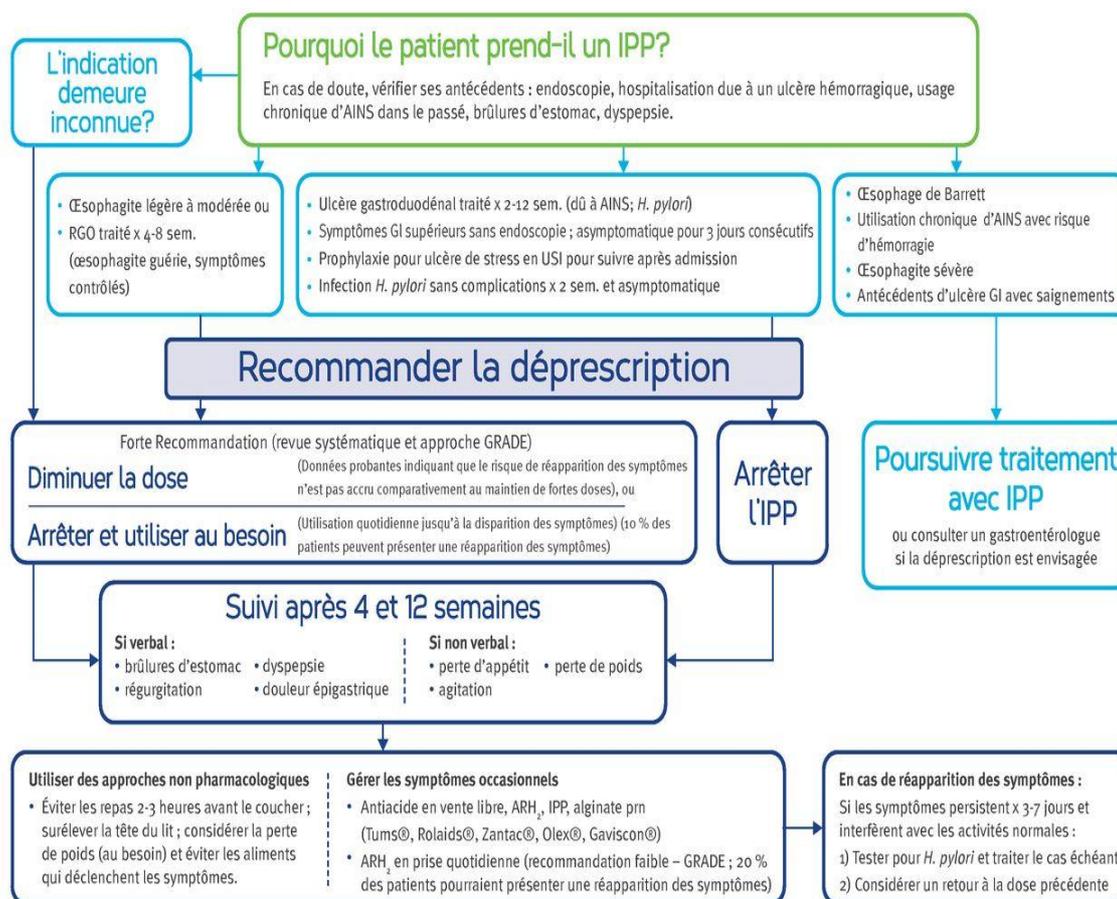
La problématique rencontrée est l'utilisation sur du long terme de cette classe thérapeutique qui présente peu d'effets indésirables sur le papier. Seulement, ces effets sont accrus dans la population gériatrique et peuvent avoir des conséquences graves sur la santé. Les dépenses publiques du Canada liées à la prescription de

ces médicaments totalisent 250 millions de dollars sur les 8 milliards prévus pour la prise en charge des médicaments d'ordonnance soit 3%. Les professionnels de santé pointés du doigt par cette volonté de déprescription sont : les médecins généralistes, les pharmaciens, les infirmières praticiennes et les spécialistes.

Le protocole mis en place est le suivant :

Mars 2016

Figure 1 | Algorithme de déprescription des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)



© Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.
Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.
Contact : deprescribing@bruyere.org ou visiter le site deprescribing.org pour de plus amples renseignements.
Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. Lignes directrices de pratique clinique fondées sur les données probantes. *Can Fam Physician* 2017;63:354-64 (ang), e253-65 (fr).



Figure 37 : Algorithme de déprescription au Canada des inhibiteurs de pompe à protons(49).

3 La structure de base, exemple de l'Oméprazole

Les inhibiteurs de pompe à protons, notamment l'Oméprazole, nécessitent trois éléments structuraux essentiels à l'action anti-sécrétoire (44).

- Un noyau pyridine

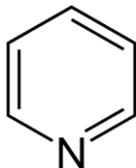


Figure 38 : Représentation d'un noyau pyridine(50).

- Un noyau benzimidazole

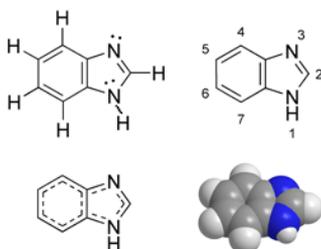


Figure 39 : Représentation d'un noyau benzimidazole(50).

- Une chaîne aliphatique avec un groupe sulfoxyde reliant les deux noyaux entre eux

4 Relation structure-activité, exemple de l'Oméprazole

Comme nous l'avons expliqué précédemment, l'Oméprazole n'est pas actif immédiatement, c'est une prodrogue qui lorsqu'il se protonise devient un sulfénamide doué d'activité antisécrétoire.

Pour que cette molécule active se forme, la prodrogue doit posséder trois composants essentiels, composants visibles sur la figure 40 :

- Cycle aromatique qui contient un atome donneur d'électrons
- Cycle aromatique qui contient un atome accepteur d'élections

- Enfin, une chaîne aliphatique qui possède un groupement sulfoxyde, reliant les deux cycles aromatiques précédents

Prenons l'exemple de l'Oméprazole, il ne déroge pas à la règle :

- L'atome d'azote du noyau pyridine se comporte comme le donneur d'électrons
- L'atome de carbone (position 2) du noyau benzimidazole se comporte comme l'accepteur d'électrons
- Et enfin une chaîne aliphatique contenant le groupement sulfoxyde

Une fois le sulfénamide formé et actif, il doit présenter certaines exigences pour assurer une bonne action :

- Pour qu'il reste piégé dans la cellule pariétale, il doit posséder un caractère cationique permanent, lui conférant une propriété hydrosoluble
- Enfin, une forte interaction avec le groupement sulhydryle de l'ATPase

(43)

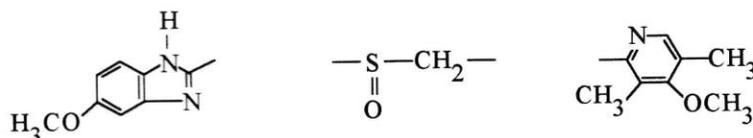


Figure 40: Représentation des trois composants essentiels de la prodrogue (Oméprazole) (43).

5 Mécanisme d'action des inhibiteurs de la pompe à proton

D'après la partie le chapitre sur l'estomac :

Au repos, les pompes à protons sont hébergées au sein de tubulo-vésicules intracytoplasmiques des cellules pariétales.

Suite à un stimulus, la tubulo-vésicule migre au pôle apical de la cellule et fusionne avec la membrane des canalicules sécrétoires. La pompe libère un ion H⁺ dans la lumière gastrique en échange d'un ion K⁺. Cet échange est actif, il nécessite la consommation d'une molécule d'ATP par transport (51).

Les inhibiteurs de pompe à protons sont absorbés par voie intestinale, pour ensuite se retrouver dans le cytoplasme de la cellule pariétale. À ce stade, ce n'est qu'un pro médicament, qui ne possède pas de pouvoir thérapeutique.

Les IPPs ont deux caractéristiques leur permettant de s'activer : leur caractère lipophile et leur affinité pour l'acidité comme ce sont des bases faibles.

Une fois dans le cytoplasme, la prodrogue va se diriger vers la membrane de la cellule pariétale et plus précisément dans la lumière acide des canalicules sécréteurs (51).

C'est alors que l'IPP est protonisé formant un sulfénamide doué d'activité, ce cheminement est schématisé par la figure 41.

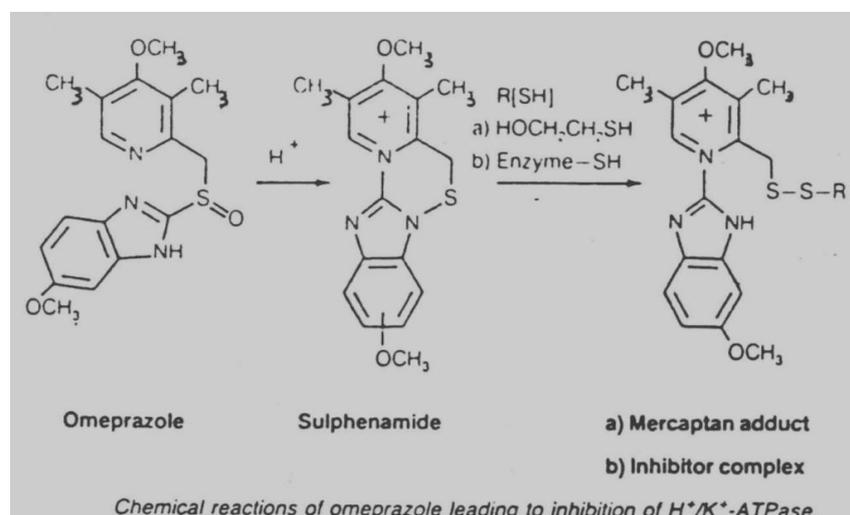


Figure 41: Schématisation du cheminement de l'activation de l'oméprazole(44).

En période de sécrétion, la pompe à protons dévoile du côté luminal une cystéine en position 813 présents au niveau de la sous-unité alpha. Celle-ci est la cible du sulfénamide, en effet l'IPP vient se lier au groupement thiol (-SH) de la cystéine formant une liaison disulfure, il s'agit d'une liaison covalente (52).

On vient inhiber cet acide aminé en particulier, car il se trouve en plein dans la zone d'échange de la pompe, la figure 42 schématise le processus.

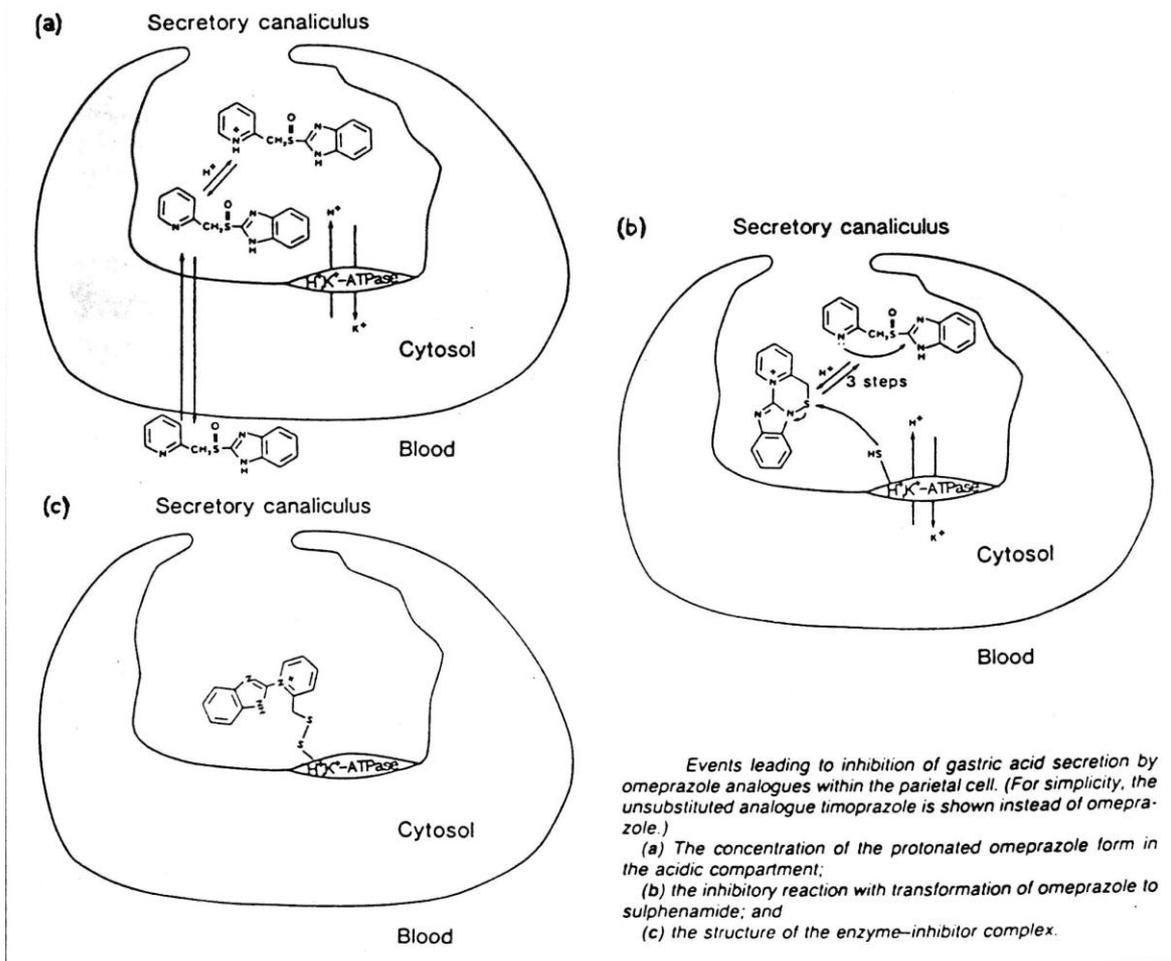


Figure 42 : Schématisation du processus de blocage de la pompe à protons par l'oméprazole (52).

La liaison covalente est stable, elle ne permet pas la reprise de l'activité de la pompe. Ainsi, la cellule pariétale doit synthétiser une nouvelle pompe pour produire à nouveau l'acide chlorhydrique.

Les inhibiteurs de pompe à protons ne sont opérationnels que durant la phase sécrétoire, en effet elles nécessitent un milieu acide pour pouvoir être protonisées et actives sur la pompe K^+/H^+ ATPase (52).

D'après un traité de gastroentérologie (51) les cinq IPPs disponibles sur le marché possèdent le même mécanisme d'action, mais avec une subtilité.

En effet, tous les IPPs sans exception se fixent à l'aide d'un pont disulfure sur un acide aminé, la cystéine 813.

Cependant, certains sont capables de se lier à d'autres résidus cystéines, entraînant des différences notamment sur la durée d'action de chacun.

=> Des IPPs différents interagissent avec des cystéines différentes.

Seuls les ponts disulfures formés sur les cystéines 813 et 822, bloquent l'effet de la pompe à protons. En effet, ces cystéines se situent dans la zone de transport des ions empêchant la libération d'acide chlorhydrique dans la lumière gastrique (51).

Les différents sites de fixation en fonction des molécules d'IPP :

- L'Oméprazole se fixe sur les cystéines en position 813,892
- Lansoprazole et rabéprazole se fixent sur les cystéines en position 813, 822, 321, 892
- Le pantoprazole se fixe sur les cystéines en position 813 et 822

(51)

6 Pharmacologie (35)

Nous allons nous intéresser aux cinq inhibiteurs de pompe à protons disponibles sur le marché :

- Oméprazole (Zoltium, Mopral et génériques)
 - Demi-dose : 10 mg
 - Pleine dose : 20 mg
- Esoméprazole (Inexium)
 - Demi-dose : 20 mg
 - Pleine dose : 40 mg
- Lansoprazole (Ogast, Ogastoro, Lanzor et génériques)
 - Demi-dose : 15 mg
 - Pleine dose : 30mg
- Rabéprazole (Pariet et générique)
 - Demi-dose : 10 mg
 - Pleine dose : 20mg
- Pantoprazole (Inipomp, Eupantol et générique)
 - Demi-dose : 10mg
 - Pleine dose : 20mg

6.1 Indications (35)

D'après le bon usage du médicament, la Haute Autorité de Santé, nous permet de faire un rappel sur les indications des inhibiteurs de pompe à protons (53).

Les IPPS sont indiqués dans le reflux gastro-œsophagien et les œsophagites.

- Pour traiter les symptômes du RGO, une demi-dose pendant 1 mois est nécessaire
- Pour traiter les œsophagites induites par les RGO et favoriser la cicatrisation, une pleine dose durant 1 à 2 mois est nécessaire.
- Pour entretenir et prévenir toutes récurrences d'œsophagite par RGO, une dose minimale efficace (plein ou demi-dose)

Les IPPS sont indiqués en cas de lésion gastrique et ou duodénale provoquée par les anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

- En effet, ils sont prescrits dans le but de prévenir toutes lésions gastroduodénales chez les patients à risques, uniquement. On entend par patient à risques «: les individus sous AINS de plus de 65 ans, les personnes avec antécédents d'ulcère gastroduodéal, les patients qui sont traités par des antiplaquettaires, anticoagulants et corticoïdes. Seul le rabéprazole ne possède pas d'AMM pour cette indication. L'arrêt du traitement a lieu à la fin du traitement sous AINS
- Ils traitent les lésions gastriques et duodénales induit par les AINS. La durée du traitement oscille entre 1 à 2 mois. Le rabéprazole et le pantoprazole n'ont pas l'AMM pour cette indication.

Les IPPS sont indiqués dans le cadre d'ulcère gastrique ou duodéal

- Ils participent à l'éradication de la bactérie *Helicobacter pylori*, responsable d'ulcère et à termes de cancer. En vue de l'augmentation des résistances à la clarithromycine et d'une mauvaise connaissance ou application des recommandations par les professionnels de santé, la Haute Autorité de Santé a tiré la sonnette d'alarme en 2017 et présente une nouvelle stratégie thérapeutique (54,55)

En traitement probabiliste, l'IPP est prescrit à double dose au sein de la quadrithérapie.

- Les ulcères gastriques et duodénaux non infectés par la *Helicobacter pylori* sont traités par les inhibiteurs de pompe à protons en pleine dose :
 - La durée de traitement pour l'ulcère gastrique est comprise entre 4 et 12 semaines, cela dépend de l'IPP que l'on utilise.
 - La durée de traitement pour l'ulcère duodéal est d'osciller entre 2 et 8 semaines, tout dépend de l'IPP mise en place.

L'esoméprazole ne possède pas l'autorisation sur le marché pour cette indication
- Si l'éradication n'a pas été possible ou le patient requière un entretien de courte durée suite à un ulcère duodéal, seul l'oméprazole possède l'autorisation de mise sur le marché pour cette indication.

6.2 Contre-indications (35)

Oméprazole est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité connue au principe actif et/ou aux excipients
- Il ne doit en aucun cas être prescrit avec l'Atazanavir
- Le traitement concomitant comprenant l'oméprazole et le Nelfinavir est à proscrire

Esoméprazole :

- Hypersensibilité connue au principe actif et/ou aux excipients
- Il ne doit en aucun cas être prescrit avec l'Atazanavir
- Ne pas l'associer avec le Nelfinavir

Lansoprazole :

- Hypersensibilité connue à la substance active et/ou aux autres composants
- La prescription concomitante avec l'Atazanavir est contre-indiquée

Rabéprazole :

- Cet inhibiteur de pompe à protons ne doit pas être prescrit chez la femme enceinte ou allaitante.

Pantoprazole :

- Hypersensibilité connue avec la substance active et ou l'un des excipients
- Ne pas associer à l'Atazanavir

6.3 Précautions d'emploi (35)

Les précautions d'emploi communes aux cinq inhibiteurs à protons sont les suivantes :

- Une augmentation du pH stomacal favorise le risque d'infection gastrique notamment les contaminations par salmonella et campylobacter
- Comme tout traitement supérieur à 1 an, un suivi régulier du patient est nécessaire
- Le suivi des patients présentant une maigre réserve de cyanocobalamine (= vitamine B12) doit être renforcé dans la mesure où tout traitement visant à augmenter le pH intra gastrique entraîne une diminution de l'absorption de cette vitamine. (56)
- Par précaution le traitement simultané d'ésoméprazole (ou d'oméprazole) et de clopidogrel doit dans la mesure du possible être limité
- Une carence en magnésium a été recensée chez des patients sous traitement d'inhibiteur de pompe à protons à long terme (> 3 mois). Cette carence s'exprimant par de grandes fatigues, des tétanies musculaires ainsi que des convulsions.
- Attention au patient à risque de fracture, qui peut selon l'état du patient être majoré par l'utilisation d'IPP sur une longue période.
- Certains IPPs ont la faculté d'interférer avec des tests de laboratoire, notamment lors du dosage de la concentration en Chromogranine A, utilisé dans la recherche de tumeur neuroendocrine.
- Comme tout médicament contenant du lactose, les patients atteints de malabsorption de glucose-galactose ou d'une déficience en LAPP lactase et enfin d'intolérance en galactose, ne doivent pas être soignés par des IPP en contenant.
- Comme tout médicament contenant du saccharose, les patients atteints de malabsorption de fructose et de galactose ou de déficit en sucrase-

isomaltase et enfin d'intolérance au fructose, ne doivent pas être traitées par des IPP qui en contiennent.

- Chez l'enfant, le traitement par rabéprazole n'est pas recommandé

6.4 Interactions médicamenteuses (35)

Oméprazole

Le traitement par les inhibiteurs de pompes à protons, provoque une diminution non négligeable de l'acidité intra-gastrique, ce qui peut influencer l'absorption d'autres médicaments dépendant du pH (35):

Avec la DIGOXINE

- C'est le cas notamment de la digoxine : en effet l'oméprazole à un dosage de 20 mg quotidiens potentialise la biodisponibilité de la digoxine d'environ 10%, rappelons que c'est un médicament à marge thérapeutique étroite. Ainsi, la consommation concomitante peut rendre toxique le traitement anti-arythmique, seulement, ce type de toxicité a été rapporté que rarement.

La personne âgée, population sévèrement touchée par les interactions médicamenteuses, requiert une prudence et une surveillance thérapeutique accrue. Surtout dans la consommation quotidienne de 20 mg d'oméprazole.

Avec le CLOPIDOGREL

- D'après la revue de médecine interne de 2013 (57), les inhibiteurs de pompe à protons seraient à l'origine d'une interaction avec un antiplaquettaire lourdement prescrit, le clopidogrel (Plavix). Rappelons que le clopidogrel est une pro-drogue, c'est-à-dire que pour être active, la molécule nécessite une métabolisation hépatique préalable. Cette métabolisation est rendue possible par l'action de certains cytochromes (isoformes engagés dans la métabolisation : CYP 2C19, CYP 3A4/5, CYP 2C9, enfin CYP 2B6), le clopidogrel suite à des réactions d'oxydation devient un métabolite pourvu d'activité antiplaquettaire.

Trois des cinq inhibiteurs de pompe à protons bloquent le cytochrome 2C19, on parle d'inhibiteur de la CYP2C19. Ainsi, en bloquant la métabolisation de la pro-drogue, on inhibe la formation du métabolite actif, ce qui rend en partie obsolète l'activité antiplaquettaire recherchée.

L'oméprazole interagit avec trois autres molécules selon un mécanisme encore méconnu :

- Chez certains patients, la co-administration d'oméprazole avec le méthotrexate à forte dose, entraîne une élévation du taux sérique de ce dernier. Il est alors préconisé d'arrêter le traitement d'inhibiteur de pompe à protons durant l'administration de méthotrexate.
- Tacrolimus l'association avec l'oméprazole, peut dans certains cas provoquer une augmentation de la concentration en Tacrolimus, il est important de surveiller la fonction rénale du patient durant ce traitement, et d'ajuster les dosages en cas de besoin.
- Saquinavir : l'association avec l'oméprazole peut potentialiser la concentration sérique de cet inhibiteur de protéase de près de 70%.

Esoméprazole

Cet IPP est métabolisé par deux cytochromes : le CYP 2C19 et le CYP3A4

Le traitement par les inhibiteurs de pompes à protons, provoque une diminution non négligeable de l'acidité intragastrique, ce qui peut influencer l'absorption d'autres médicaments dépendant du pH (35) :

Avec la CLARITHROMYCINE :

L'association de cet IPP et de l'antibiotique macrolide, engendre une augmentation non négligeable de l'aire sous la courbe de l'ésoméprazole (doublement). Cette aire sous la courbe correspond à la concentration de l'IPP dans le sang, ici, en présence de clarithromycine, la concentration d'ésoméprazole se retrouve doublée.

Avec le VORICONAZOLE :

Cet antifongique de la classe des triazoles est un inhibiteur des cytochromes cités ci-dessus, à savoir le CYP 2C19 et 3A4. L'utilisation concomitante de l'antifongique et de l'IPP, peut entraîner une augmentation de l'aire sous la courbe de près de 280%. Inversement les inhibiteurs de ces cytochromes comme le millepertuis ou la rifampicine, diminuent la concentration de l'inhibiteur de pompe à protons.

L'adaptation posologique ne se fait pas systématiquement, en effet, elle n'a lieu que chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou pour un traitement au long cours.

Lansoprazole :

Effet du lansoprazole sur d'autres médicaments

Le traitement par les inhibiteurs de pompes à protons, provoque une diminution non négligeable de l'acidité intragastrique, ce qui peut influencer l'absorption d'autres médicaments dépendant du pH (35) :

Avec l'ATANAVIR

Le traitement concomitant de cet IPP à hauteur de 60mg par jour et l'inhibiteur de protéase à hauteur de 400mg, a montré une diminution de l'aire sous la courbe de ce dernier de 90%. Cela constitue une contre-indication.

Avec le KETOCONAZOLE et l'ITRACONAZOLE

L'acide gastrique favorise l'absorption intestinale des deux antifongiques. Ainsi le traitement simultané par lansoprazole diminue l'absorption de ces deux molécules (imidazole et triazole)

Avec la DIGOXINE

L'association de cet IPP et de ce digitalique, induit une élévation de son taux plasmatique, nécessitant un ajustement des posologies. Rappelons que l'indicateur du surdosage de la digoxine est : vomissement.

Les médicaments métabolisés par le CYP 3A4 sont les proies du lansoprazole qui augmentent ou diminuent leurs concentrations plasmatiques, c'est le cas notamment de :

La Théophylline

Dans le cadre d'un traitement par lansoprazole et cet alcaloïde, la concentration plasmatique de ce dernier sera réduite. L'effet clinique recherché se trouvera amoindri.

Le Tacrolimus

Cet immunosuppresseur voit ses concentrations plasmatiques augmentées d'environ 81% en association avec l'inhibiteur de pompe à protons. Il est d'usage d'effectuer une surveillance du taux de tacrolimus sanguin en initiation de traitement ou en fin de traitement.

Effets d'autres médicaments sur le lansoprazole

La Fluvoxamine

Cet antidépresseur, inhibiteur de la recapture de la sérotonine, inhibe le CYP 2C19. Sachant que le lansoprazole est métabolisé en partie par ce cytochrome, il voit sa concentration plasmatique quadruplée, il est d'usage d'envisager une diminution de la dose de lansoprazole.

La rifampicine et le millepertuis

Ces deux molécules, induisent, quant à elle une induction du cytochrome 2C19, provoquant une diminution de la concentration plasmatique de l'IPP en question.

Autres :

Les antiacides et le sucralfate doivent être administrés une heure avant la prise du lansoprazole, dans la mesure où ils peuvent diminuer la biodisponibilité de l'IPP.

Rabéprazole

Avec l'itraconazole et le kétoconazole

La prise simultanée de cet IPP et de ces antifongiques, diminue les taux plasmatiques de ces derniers de manière significative.

Avec l'atazanavir

Le traitement par cet inhibiteur de protéase et le rabéprazole est contre-indiqué.

Pantoprazole

Une nouvelle fois, il est question de l'itraconazole, du kétoconazole et de l'atazanavir

6.5 Posologie dans la population gériatrique

D'après la fiche de bonne pratique et de bon usage de l'observatoire des médicaments, dispositifs médicaux, innovations thérapeutiques (58), les posologies sont inscrites sur le tableau suivant :

Tableau 13 : Tableau représentant les indications et les doses quotidiennes recommandées des inhibiteurs de pompe à protons (58).

INDICATIONS RECOMMANDÉES DES IPP ⁵ ET DOSES QUOTIDIENNES						
	Durée du traitement	Pantoprazole	Lansoprazole	Oméprazole	Esoméprazole	Rabéprazole
Reflux gastro-œsophagien (RGO) et œsophagite par reflux						
Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien sans œsophagite	4 semaines, puis éventuellement traitement d'entretien (à long terme, si rechute fréquente ou précoce)	Dose standard	Dose standard Dose forte si réponse insuffisante	Dose standard Dose forte si réponse insuffisante	Dose standard	Dose standard
Cicatrisation de l'œsophagite par RGO	4 semaines à 8 semaines (si sévère)	Dose forte Dose standard en cas d'œsophagite légère	Dose forte	Dose forte Double dose en cas d'œsophagite sévère résistante après 4 semaines	Dose forte	Dose forte
Prévention des récurrences d'œsophagite par RGO	au long cours	Dose forte	Dose minimale efficace**	Dose minimale efficace**	Dose standard	Dose minimale efficace**
Lésions gastroduodénales dues aux AINS						
Prévention des lésions gastroduodénales dues aux AINS chez les sujets à risques*	Jusqu'à la fin du traitement par AINS	Dose standard	Dose standard	Dose standard	Dose standard	
Traitement des lésions dues aux AINS	4 à 8 semaines		Dose forte	Dose forte	Dose standard	
Ulcère gastrique et duodénal						
Eradication d' <i>Helicobacter pylori</i> (non compliqué), en association à l'antibiothérapie	7 jours	Dose forte x 2	Dose forte x 2	Dose forte x 2	Dose standard x 2	Dose forte x 2
Eradication d' <i>Helicobacter pylori</i> compliquée**, en association à l'antibiothérapie	3 à 7 semaines (selon les symptômes)	Dose forte	Dose forte	Dose forte	Dose forte	Dose forte
Traitement de l'ulcère gastrique évolutif sans infection à <i>H. pylori</i>	4 à 8 semaines	Dose forte	Dose forte	Dose forte 4 à 6 semaines		Dose forte 6 à 12 semaines
Traitement de l'ulcère duodénal évolutif sans infection à <i>H. pylori</i>	4 semaines	Dose forte	Dose forte 2 semaines si cicatrisation complète	Dose forte		Dose forte 4 à 8 semaines
Traitement d'entretien de l'ulcère duodénal	au long cours			Dose minimale efficace**		
Syndrome de Zollinger-Ellison	Selon les besoins cliniques	Dose forte x 2	Dose forte	Dose forte x3 en 1 prise	Dose forte x 2	Dose forte x3 en 1 prise

* Eradication *H. pylori* compliquée = avec un ulcère duodénal compliqué d'une hémorragie ou perforation ; ou associé à un traitement par AINS, corticoïdes ou antiagrégant ; ou avec un ulcère gastrique.

• **Correspondance de dose entre IPP :**

Pantoprazole (Eupantol*, Inipomp*, Pantozol Control*, génériques)	20 mg	40 mg	Dose standard* (= 1/2 dose)
Lansoprazole (Lanzor*, Ogast*, Ogastoro*, génériques)	15 mg	30 mg	
Oméprazole (Mopral*, Zoltum*, génériques)	10 mg	20 mg	Dose forte* (= pleine dose)
Esoméprazole (Inexium*, génériques)	20 mg	40 mg	
Rabéprazole (Pariet*, génériques)	10 mg	20 mg	Spécialité ne disposant pas de l'AMM pour cette indication

• Pour une même indication il y a une **bioéquivalence** entre les DCI (même efficacité et même tolérance d'une DCI à l'autre) -> s'assurer de la correspondance de dose entre les différents IPP.

6.6 Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés chez les IPPs

Ces effets indésirables sont ressentis par 5% des patients traités par cette classe médicamenteuses :

- Des troubles digestifs : diarrhée, nausées et vomissement ainsi que des douleurs abdominales, flatulences
- Des maux de têtes
- Des réactions allergiques
- Fatigue

Après la fin du traitement, ces maux disparaissent.

(59)

6.7 Les effets indésirables suite à une consommation chronique d'inhibiteur de pompe à protons

6.7.1 Hyponatrémie chez le sujet âgé

D'après une étude réalisée sur 145 patients âgés de plus de 65 ans, il a été mis en évidence une corrélation entre la diminution du sodium sanguin et l'utilisation chronique d'inhibiteurs de pompe à protons.

Cette hyponatrémie se caractérise par une natrémie inférieure à 135 mmol/l, il existe différents stades :

- L'hyponatrémie modérée : <130 mmol/l
- L'hyponatrémie profonde < 120 mmol/l

Elles peuvent être aiguës ou chroniques :

- L'hyponatrémie aiguë (< 48 heures), peut provoquer de fortes convulsions résultant d'un œdème cérébral qui peut être potentiellement fatal pour le patient
Elle nécessite une prise en charge immédiate avec une correction de l'hyponatrémie par injection de sérum salé hypertonique à 3%
- L'hyponatrémie chronique (> 48 heures) quant à elle est le plus souvent asymptomatique. Dans certains cas, elle peut se caractériser par des troubles mnésiques, des myalgies diffuses et des nausées.

Contrairement à l'hyponatrémie aiguë, ce n'est pas une urgence immédiate hormis pour patient présentant des atteintes neurologiques (60).

6.7.2 Atteinte rénale

6.7.2.1 L'insuffisance rénale interstitielle immuno-allergique (61)

L'insuffisance rénale aiguë peut être induite par iatrogénie notamment chez les personnes âgées. Quatre grandes classes médicamenteuses sont capables de provoquer des néphropathies interstitielles immuno-allergiques ou NIA : les antibiotiques (surtout les bêta-lactamine), les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, les anti vitamine K et enfin les inhibiteurs de pompe à protons.

Physiopathologie des néphropathies interstitielle immuno-allergiques :

Ces atteintes sont d'origine allergique, elles s'incluent dans un tableau d'hypersensibilité retardée de type IV selon la classification de Gell et Coombs.

Le type IV est à médiation cellulaire, c'est-à-dire qu'il fait appel à des cellules telles que les lymphocytes T et les macrophages. Dans ce type IV, les effets sont retardés. De nombreux mécanismes peuvent conduire à l'activation de ces lymphocytes T par les médicaments.

En règle générale, après fixation d'une protéine, le médicament peut devenir immunogène, on parle de phénomène haptène-prohaptène.

Cet effet iatrogène peut survenir aussi bien dans le moment qui suit l'administration, que des années après la consommation. Le tableau clinique est très variable, il dépend de la classe médicamenteuse, et est très peu spécifique. On peut noter la présence de troubles digestifs, tels que des nausées, vomissements.

Associés à cela, des signes plus spécifiques peuvent être présents : état fébrile, éruption cutanée, douleurs lombaires.

En ce qui concerne les inhibiteurs de pompe à protons et leur possibilité d'induire une insuffisance interstitielle immuno-allergique, aucun signe clinique extra-rénale ne permet de le détecter.

Une étude prospective entre 2012 et 2014 réalisée dans 13 centres de néphrologie, valide le fait que les inhibiteurs de pompe sont bien à l'origine de cette atteinte rénale.

Les IPPs sont considérés comme étant la seconde classe médicamenteuse responsable de NIA après les antibiotiques de la famille des bêta-lactamine.

(61)

6.7.2.2 L'insuffisance rénale chronique

Cela fait près de 25 ans que l'on connaît les effets délétères d'inhibiteurs de pompe à protons sur le rein dans le cadre de l'insuffisance rénale interstitielle immuno-allergique. Toutefois, on connaît beaucoup moins bien le lien de causalité entre cette consommation effrénée des IPPs et l'insuffisance rénale chronique.

Récemment, des équipes de chercheurs ont tenté de lier la consommation excessive des IPPs et une atteinte rénale profonde, l'insuffisance rénale chronique.

Ce lien se base sur 3 études épidémiologiques publiées en 2016.

Lazarus et al démontre que la probabilité de développer une insuffisance rénale chronique est plus importante chez les personnes consommant régulièrement des inhibiteurs de pompe à protons (62).

La seconde étude rejoint la première, là encore, elle démontre que la consommation d'IPP nuit à la fonction rénale, et peut, à terme induire une insuffisance rénale chronique.

En revanche, elle apporte une plus-value, en effet, le risque est d'autant plus important que la durée de consommation soit importante (69).

L'étude qui ferme la marche, se focalise essentiellement sur l'évolution de l'insuffisance rénale chronique en insuffisance rénale chronique de type 5.

L'IRC de type 5, correspond au dernier stade de l'IRC, on parle d'IRC terminale avec un débit de filtration glomérulaire < 15 ml/mn.

Cette étude sélectionne des patients atteints d'IRC et de pathologie digestive qui justifient l'utilisation d'inhibiteurs de pompe à protons.

Il en ressort que la dose cumulée d'IPP, à un retentissement sur le risque de développer une IRC de type 5, toutefois, les 5 molécules IPPs ne se valent pas. Ainsi, il existe un vrai lien de causalité entre la dose cumulée d'IPP et l'augmentation du risque à développer une IRC terminale, les trois études plaident pour une toxicité rénale marquée (63).

6.7.2.2.1 Comment expliquer cette toxicité chronique rénale ?

Il existe plusieurs hypothèses à ce sujet, cependant la réponse à cette question reste quelque peu floue.

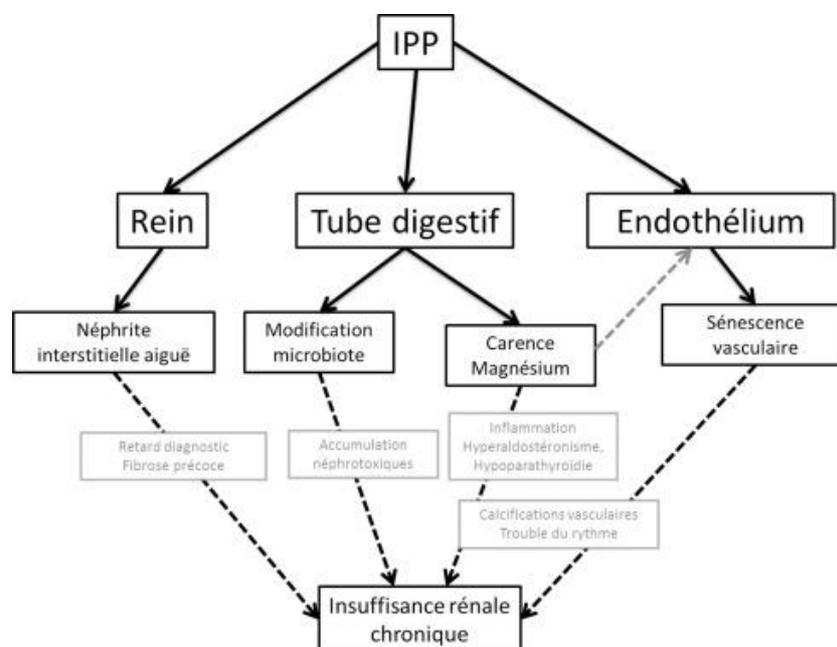


Figure 43 : Représentation schématique des multiples mécanismes de la néphrotoxicité induit par les inhibiteurs de pompe à protons (64).

6.7.2.2.1.1 Mécanisme rénal

Le premier mécanisme est de présenter de nombreux épisodes de néphropathie interstitielle allergique, qui passent en générale inaperçus. En effet, les patients sont généralement asymptomatiques, avec un diagnostic difficile à établir par les cliniciens.

La récupération de la fonction rénale n'est pas de 100 %, la néphropathie laisse des atteintes irréversibles.

En conséquence, le cumul de ces épisodes d'insuffisance rénale aiguë sur le long terme, sert de base au développement d'une insuffisance rénale chronique.

D'autres mécanismes encore mal élucidés sont responsables d'une toxicité rénale.

(64)

6.7.2.2.1.2 Mécanisme via le tube digestif

6.7.2.2.1.2.1 L'hypomagnésémie (64)

La consommation excessive et chronique des IPPs conduit au phénomène d'hypomagnésémie (diminution de magnésium dans le sang circulant).

En effet, en plus de modifier le pH gastrique, les IPPs modifient le pH intestinal altérant par conséquent le transport actif de magnésium.

Ainsi les inhibiteurs de pompe à protons entraînent une carence en magnésium : l'hypomagnésémie.

Cette carence en magnésium est associée à une manifestation d'insuffisance rénale chronique ou à l'aggravation d'une IRC déjà existante notamment chez les patients diabétiques.

Les individus carencés sont nettement plus sujets à développer de l'insuffisance rénale chronique que des personnes non carencées (65).

Cette corrélation avec l'établissement d'une insuffisance rénale à la consommation chronique d'inhibiteurs de pompe à protons reste encore à démontrer par d'autres études épidémiologiques.

6.7.2.2.1.2.2 Modification du microbiote intestinal

Les inhibiteurs de pompes à protons induisent par leur action sur les cellules pariétales une augmentation du pH gastrique.

D'après un article publié en mai 2016 (66), ce changement brutal de pH gastrique provoqué lors de la consommation d'un IPP, désintègre la barrière physiologique que l'on connaît jusqu'à maintenant. Ainsi bon nombre de micro-organismes provenant

de la flore commensale proximale du tube digestif ne sont plus détruits, facilitant ainsi, la colonisation de ces bactéries appartenant à la flore de la bouche, gorge et nez dans le tube digestif distal.

Cette non-destruction physiologique des bactéries se trouvant au début du tractus digestif modifie alors la composition du microbiote intestinal.

On retrouve particulièrement une élévation abondante des streptocoques.

Ces IPPS, altérant le microbiote intestinal, favorisent le développement de bactéries, notamment *Clostridium difficile*, pour entraîner à terme des coliques pseudomembraneuses. Cette diarrhée est traduite par une augmentation de p-cresol produite par fermentation bactérienne. La molécule de p-cresol peut se changer en p-cresyl sulfate qui est une toxine urémique. L'accumulation de cette toxine favorise là encore à une aggravation de la fonction rénale.

Ainsi la modification du microbiote intestinal par ce médicament, peut engendrer un essor de toxine rénale.

D'autres risques peuvent voir le jour comme une pneumonie à streptocoques, ou une élévation du risque de péritonite bactérienne.

D'autres études plus poussées doivent être menées pour mieux comprendre les conséquences qu'induisent les IPPs sur le microbiome intestinal. Et en découvrir peut-être de nouvelles.

6.7.2.2.1.3 Mécanisme endothélial

Il existe un tout dernier mécanisme induisant une atteinte rénale, un mécanisme endothélial.

Une étude datant du 10 juin 2016 (67) met en avant les altérations que peuvent provoquer l'ésoimeprazole sur les cellules endothéliales dans un contexte de consommation au long terme.

D'une part, il a été relevé une modification de l'activité enzymatique associée à une modification de l'acidité des lysosomes.

D'autre part, il est évoqué une dégénérescence de la voie de signalisation de la NO synthétase, avec accroissement d'espèces réactives de l'oxygène.

Ensuite, la cellule endure un raccourcissement des télomères. Les télomères sont les extrémités des chromosomes.

Dans l'espèce humaine, on trouve dans ces régions dites terminales des chromosomes comprenant des séquences très courtes, d'environ 6 paires de bases (TTAGGG).

Ces séquences sont répétées entre 250 et 1000 fois par chromosome. On parle de cluster, on a donc des clusters compris entre 1200 et 6000 paires de base.

Mais le nombre de répétitions n'est pas le même dans les différents tissus.

Il faut savoir que le nombre de répétitions est variable au cours du temps, et il existe une diminution de ces répétitions en fonction de l'âge de l'individu.

Le raccourcissement des télomères est d'environ 30 paires de base par an, c'est un marqueur de vieillissement cellulaire.

Ainsi, les inhibiteurs de pompe à protons auraient un impact négatif sur les télomères des cellules endothéliales, ils favoriseraient la destruction télomérique, et donc l'amplification de la senescence endothéliale.

La limite de cette publication est que toute la gamme d'IPP n'a pas été testée, l'étude repose uniquement sur l'ésoméprazole.

En conclusion, la consommation chronique de ce médicament entraîne une dysfonction générale de la cellule endothéliale, conduisant la cellule vers la senescence. Ainsi, on peut émettre le bilan suivant : les IPP augmentent la morbidité et mortalité cardiovasculaire et rénale.

Ainsi la consommation chronique d'inhibiteurs de pompe à protons aurait un impact rénal non négligeable selon trois grands mécanismes :

- Mécanisme rénal : que l'on connaît depuis des années
- Mécanisme intestinal
- Mécanisme endothélial

Des études épidémiologiques complémentaires seraient nécessaires pour valider ces nouveaux mécanismes (intestinal et endothélial). En effet, de nouveaux travaux sont à entreprendre pour élucider le lien IRC/IPP dans les moindres détails.

6.7.3 Hypergastrinémie

Quelques rappels s'imposent sur la gastrine (22)

Dans la région antrale de l'estomac, se trouvent deux types de cellules donnant la fonction endocrine à cet organe, on parle de cellules à la gastrine (cellule G) et la somatostatine (cellule D). Dans les prémisses, on parle de pro-hormone, de 101 acides aminés, la pré-progastrine, qui va subir des clivages et de multiples modifications pour aboutir à l'hormone fonctionnelle, la gastrine.

Les cellules à la gastrine logent dans les glandes pyloriques, glandes courtes et tubuleuses. Ces cellules sont présentes dans l'antré principalement, cependant, on peut trouver quelques spécimens dans le duodénum.

Cette hormone, comme pour les autres médiateurs (histamine par exemple), tend à augmenter la sécrétion acide soit directement (au niveau des récepteurs de la cellule pariétale) ou indirectement (augmentation de la sécrétion d'histamine par les cellules ECL).

La production de gastrine est causée par une prise alimentaire, et inhibée par deux systèmes de rétrocontrôle négatif : l'un pH dépendant et le second est décrit comme un mécanisme hormonal, qui ne s'active que par l'introduction d'HCL dans le duodénum, ou de graisse et enfin de boisson hypertonique et sucrée.

Les deux éléments fondamentaux à comprendre sont les suivants :

- Si le pH antrale est supérieur à 4, les cellules G produisent de la gastrine et donc de l'acidité
- Si le pH antrale est inférieur à 4, les cellules G ne produisent pas la gastrine et donc pas d'acidité

Autre élément important : les cellules entérochromaffines-like ou EC-L :

Elles se situent essentiellement dans le fundus gastrique. La gastrine produite par les cellules G vient se fixer sur les récepteurs de la cellule entérochromaffine. En réponse, elle libère de l'histamine qui va venir se fixer sur les récepteurs H₂ de la cellule pariétale. Aboutissant à la stimulation de la pompe à protons et donc à la synthèse d'acide chlorhydrique.

Maintenant que les rappels sont faits, il est temps de faire le lien entre la gastrine et les inhibiteurs de pompe à protons.

Nous connaissons parfaitement le fonctionnement de ces médicaments, ils induisent une augmentation de pH gastrique après avoir bloqué la pompe K^+/H^+ ATPase.

Ainsi, physiologiquement l'alcalinisation de l'antrum pylorique, va activer les cellules G, qui vont sécréter la gastrine. La gastrine va venir s'ancrer à la fois sur les cellules pariétales, mais aussi sur les cellules enterochromaffine-like, libérant une quantité massive d'histamine. Se fixant à son tour sur la cellule pariétale. Pour qu'au final, la pompe H^+/K^+ soit mise à contribution, diminuant alors le pH gastrique (augmentation de l'acidité gastrique).

Ainsi chez les individus traités par IPPs au long court, la gastrine basale est anormalement haute, on parle d'hypergastrinémie.

Selon une revue d'article publiée en 2001 (68), la patient sous IPPs aurait une gastrinémie 2 à 4 fois la normale.

Mise à part son action sur l'acidité gastrique, la gastrine possède un effet trophique sur trois populations de cellules bien connues, la cellule entérochromaffine-like, la cellule pariétale et enfin la cellule de la muqueuse colique.

6.7.4 Hyperplasie des cellules EC-L et tumeur carcinoïde

Pour rappel, une tumeur carcinoïde, est une tumeur neuroendocrine, le plus souvent digestive (69).

L'association de l'hypochlorhydrie (par l'action de l'IPP) et de l'hypergastrinémie (réponse physiologique des cellules EC-L), a longtemps fait redouter le risque d'apparition de tumeur carcinoïde à cellule entérochromaffine-like. Ces tumeurs ont été recensées seulement chez le rat, en effet, ce n'est pas décrit chez les autres espèces.

Ainsi, aujourd'hui, d'après une publication parue dans le courant 2006 (70), nous pouvons écarter ce risque.

Chez les patients traités par IPPs de manière chronique, il n'est pas nécessaire d'effectuer un suivi du dosage de la gastrine, le risque de tumeur carcinoïde étant infime.

Une revue d'article parue en 2000 (68) met le point sur le fait que l'utilisation prolongée d'IPP à des doses situées entre 20 et 80 mg d'oméprazole, l'hyperplasie des cellules entérochromaffines –like s'accroît.

Seulement, cette hyperplasie ne s'applique que pour 30% des malades.

Dans les 30% des malades présentant cette hyperplasie, aucun patient n'a développé une hyperplasie adénomatoïde ou quand bien même une dysplasie.

6.7.5 Cancer du côlon

Précédemment, nous avons évoqué le rôle trophique de l'hypergastrinémie sur la muqueuse colique des études démontrant que cette élévation du taux de gastrine n'entraîne pas d'augmentation de risque concernant le cancer du côlon.

Aujourd'hui, aucun lien n'existe scientifiquement entre l'usage prolongé des inhibiteurs de pompe à protons et l'élévation du risque de survenue et d'accroissement de tumeur colique.

(68)

6.7.6 Hypergastrinémie et polype glandulokystiques fundiques

Dans une étude publiée en 1998 (71), les patients sous IPPs avaient tendance à développer plus de polypes glandulokystiques fundiques que la population témoin.

Ces polypes gastriques sont décrits comme étant les plus fréquents, sans pouvoir tumoral.

Dire que les IPPs seraient la cause directe du développement des polypes glandulokystiques fundiques reste encore à débattre (70).

L'arrêt du traitement antiacide peut provoquer la dissolution du polype ou bien de sa conservation.

6.7.7 Gastrite atrophique

Chez les patients présentant une infection à *Helicobacter pylori*, Kluijpers et al (70), évoque que les IPPs encouragent l'expansion de la gastrite atrophique au niveau du fundus.

La cause reste quelque peu vague, en effet, la consommation d'IPP au long court et la formation de l'atrophie gastrique dans l'infection par *Helicobacter pylori* nécessite

plus de recherche et de discussions. Des études complémentaires, sérieuses, sur une durée de plus de 5 ans paraissent nécessaires pour apprécier un tel risque. Au regard de la Food and Drug Administration et des experts Français, cette « hypothèse » n'est pas suffisamment appuyée.

En revanche, nous pouvons attester que l'hypochlorhydrie induite par l'augmentation de pH serait à l'origine d'une modification de la distribution de la bactérie, préférentiellement dans le fundus.

6.7.8 Infection bactérienne

6.7.8.1 Introduction

Comme nous l'avons cité dans la partie 3.5 du chapitre 2, le milieu gastrique est nécessaire et indispensable au non développement de bactérie. En effet, l'estomac joue le rôle de barrière naturelle contre la colonisation des bactéries, de par son milieu hostile.

6.7.8.2 Pneumonie communautaire et nosocomiale

L'infection communautaire est définie selon : « Stricto sensu, une infection communautaire se propage dans une population vivant dans un espace relativement confiné, comme un immeuble, une caserne, une crèche. Elle est en règle générale provoquée par le développement de germes qui ont colonisé les canalisations d'eau ou le système de ventilation, comme c'est le cas pour la maladie du légionnaire, autrement dit la légionellose » (72).

L'infection nosocomiale est définie quant à elle par : « une infection nosocomiale est une infection contractée lors d'un séjour dans un établissement de santé. Elle est absente au moment de l'admission, information dont on ne dispose pas nécessairement. On considère qu'une infection est nosocomiale si elle apparaît après 48 heures d'hospitalisation ; avant la 48^{ème} heure, on estime qu'elle était en incubation, et qu'elle n'est donc pas nosocomiale » (72).

Maintenant que nous avons fait le point sur les deux définitions, intéressons-nous à l'impact de la consommation d'IPP avec les risques d'infection communautaire et nosocomiale.

Une première étude hollandaise cas-témoin (73) et Danoise (74), suggère deux éléments révélateurs :

1. L'hypochlorhydrie amplifie la colonisation des bactéries présentes dans le système digestif supérieur, notamment au niveau de la cavité orale. Ainsi, si des incidents de type reflux gastro-œsophagiens arrivent, ces mêmes bactéries auraient le pouvoir de contaminer les voies aériennes.
2. Les IPPs entraîneraient une altération directe sur les leucocytes

Une autre étude cas-témoin démontre que cette association n'est pas fondée (75). Mais au Canada, une nouvelle étude cas-témoin (76) a mis en évidence une tout autre réalité. Pour des patients de plus de 65 ans, hospitalisés pour une pneumopathie communautaire, l'étude démontre que les patients ayant reçu des antiacides après le premier événement, avaient plus de chance de subir de nouveau un événement infectieux.

6.7.8.3 Infection à *Clostridium difficile* gastro-intestinal

De nombreuses études rétrospectives attestent l'implication des inhibiteurs de pompe à protons dans la colonisation de cette bactérie qui à terme peut engendrer de lourds dégâts, notamment la colique pseudomembraneuse.

Le chemin pour vérifier l'exactitude de l'implication du médicament dans la colonisation de *Clostridium difficile* reste long, en effet, des informations de meilleur niveau de preuve sont essentielles pour approuver ce lien.

Une étude Américaine datée de 2010 (77) , met en avant l'effet néfaste que procure l'augmentation du pH intra-gastrique provoquée par les inhibiteurs de pompe à protons. Elle met le point sur le risque de développer une infection nosocomiale par un agent bactérien, tel que *Clostridium difficile*.

Selon les résultats, plus le pH devenait alcalin et plus le risque d'infection nosocomiale à cette bactérie augmentait. Cette étude semble sérieuse, puisqu'elle se base sur 101 796 sorties de centre de soin sur une durée de plus de 5 ans.

En revanche, les mécanismes liés à la colonisation ne sont pas clairement identifiés. Il s'agit évidemment de l'augmentation du pH. Mais aussi de la réponse physiologique à l'augmentation de la gastrine, avec un côté immunologique encore mal connu.

6.7.8.4 Autres infections intestinales

Une revue clinique Américaine de gastro-entérologie (78) s'est penchée sur les autres infections intestinales qui font que l'antiacide provoque ou majore le risque de colonisation par des bactéries néfastes. Ce document concentre 12 articles, comprenant près de 3000 patients atteints de clostridium difficile. Le résultat est sans équivoque, l'alcalinisation de pH gastrique majore la colonisation de bactéries et donc d'infection entérique.

En effet, une récente méta-analyse, nous ouvre les yeux sur le lien potentiel entre la consommation antiacide à long terme et le risque d'infection par certains germes, on peut citer Salmonella et Campylobacter et enfin Shigella.

Là encore, de nouvelles études prospectives sont nécessaires pour les patients consommant des IPPs à long terme pour valider le lien entre les IPPs et l'augmentation des infections intestinales.

6.7.9 Carence en vitamine B12

Faisons un rappel succinct sur l'absorption de la vitamine B12 (79):

La vitamine B12 est apportée uniquement par l'alimentation, c'est une vitamine dite essentielle. Elle est présente notamment dans le foie, les viandes, les œufs, le poisson, mais aussi les laitages.

Les besoins journaliers sont en moyenne compris entre 2 et 5 µg chez un adulte en bonne santé.

L'organisme est capable de stocker la vitamine B12 dans des réserves telles que : le cœur, la rate et le foie (+++). Cette réserve est auto-suffisante pour 3 à 5 ans.

La B12 va dans un premier temps se fixer à l'haptocorrines (produite par les sécrétions stomacales et salivaires). Ensuite, au niveau de l'iléon terminal, la glycoprotéine précédente est dégradée par l'action de protéase, ce qui libère la vitamine B12.

Une fois libre, la B12 se lie au facteur intrinsèque, facteur fabriqué par les cellules pariétales de l'estomac (corps + fundus).

Le complexe facteur intrinsèque-B12 vient s'ancrer sur un récepteur spécifique que l'on nommera cubuline. Ce récepteur se situe sur la partie apicale de l'entérocyte.

Une fois l'amarrage effectué, l'endocytose a lieu, la vitamine B12 pénètre dans l'entérocyte, alors que le facteur intrinsèque, est quant à lui libéré dans la lumière de l'intestin.

Enfin, un troisième transporteur va venir se fixer à la vitamine B12, il s'agit de la transcobalamine. Ce complexe va être largué à l'extérieur de la cellule, dans la circulation sanguine.

B12 et transcobalamine peuvent être endocyté par de nombreuses cellules, c'est le cas des cellules hépatiques, de la moelle osseuse et des glandes endocrines.

La vitamine B12, une fois endocytée dans les cellules utilisatrices va servir de coenzyme. Elle détient un rôle majeur dans :

1. Dans la transformation de l'homocystéine en méthionine
2. Dans la transformation du métylmalonyl coenzyme A en succinyl CoA
3. Dans la production de tymidylate

Ainsi, en cas de carence, on peut s'attendre à :

1. Une accumulation de méthyl THF
2. Une carence en acide thymidylique => cela jouant sur la production d'ADN
3. Une augmentation du taux de méthymlalonyl CoA mais aussi de l'acide méthymlalonique => pouvant à terme provoquer des atteintes neurologiques

Une étude des années 1994 (80), met déjà en avant le risque de carence en vitamine B12 en cas d'utilisation à long terme des inhibiteurs de pompe à protons.

Ce fut une étude réalisée sur un petit échantillon d'individus.

Il s'agirait d'un défaut de fixation entre les protéines et la vitamine B12 lors de son transport et donc une diminution de son absorption, d'où la carence.

Seulement quatre ans après Saltzman et al, une équipe de chercheur conduite par Termanini (81) a cherché à savoir si l'hypochlorhydrie peut avoir une conséquence

sur l'absorption de la vitamine B12, sachant que cette hypothèse reste controversée à cette époque.

L'étude se base sur une cohorte de 131 patients atteints de Zollinger-Ellison sous traitement antiacide (inhibiteur de pompe à protons et anti-H2), et sur un période d'environ 4,5 ans.

Le résultat est sans appel, la diminution d'acidité gastrique engendre une diminution caractéristique des taux sanguins de vitamine B12 chez ces patients atteints de la maladie Zollinger-Ellison.

Sept ans après Saltz et al, une étude cas-témoin Américaine cherche à démontrer l'incidence des inhibiteurs de pompe à protons et des anti-H2 sur l'altération de l'absorption de la vitamine B12 chez les personnes de plus de 65 ans (82).

La conclusion est simple, l'association supprimeur d'acide chlorhydrique (IPP et anti-H2) est bien à l'origine d'une carence en vitamine B12 chez les personnes âgées.

Mais des études supplémentaires sont nécessaires pour valider les résultats.

Une grande partie des données actuelles tendent à la même conclusion, l'utilisation au long court d'inhibiteur de pompe à protons, diminue le taux sérique de la vitamine B12.

Toutefois, cela reste insuffisant pour instaurer un suivi systématique et régulier chez les patients consommant ces médicaments chroniquement.

6.7.10 Carence en fer

Le tube digestif est capable d'absorber de manière efficace les macronutriments comme les protéines, les lipides, et les glucides à hauteur de 90% en général. En revanche le fer est quant à lui très faiblement absorbé, environ 10% du bol alimentaire. L'absorption du fer non hémérique se fait essentiellement à l'aide de la sécrétion gastrique (18).

En 1998 l'équipe guidée par Stewart en 1998 (83), sélectionne 109 patients atteints de Zollinger-Ellison, sous inhibiteur de pompe à protons et se questionne sur la

relation entre une potentielle carence martiale et la durée d'utilisation du suppresseur de l'acidité gastrique.

Les patients ont été traités sur 6 ans, aucun retour concernant la carence en fer n'a eu lieu.

Qu'est-ce que le syndrome Zollinger-Ellison : « Le syndrome de Zollinger-Ellison est caractérisé par une maladie peptidique sévère (ulcère/maladie oesophagienne) due à une hypergastrinémie secondaire à un gastrinome entraînant une hypersécrétion gastrique acide » (84).

En 2007, Hutchinson et al, décident de travailler sur des patients souffrant d'hémochromatose.

Qu'est-ce que l'hémochromatose ?

« L'hémochromatose est une maladie génétique due à une absorption intestinale excessive de fer avec pour conséquence le dépôt de cet élément au niveau de différents organes tels que le foie, le cœur et la peau. On l'appelle également hémochromatose génétique ou hémochromatose héréditaire » (85).

Les observateurs se sont aperçus que la consommation des inhibiteurs de pompe à protons dans cette population, réduit l'absorption de fer non héminique, diminuant le nombre annuel de phlébotomie.

Enfin, une petite étude (86) , comprenant 34 patients, a cherché à savoir si l'oméprazole à une quelconque incidence sur le fer.

Ainsi, Koop auteur de l'étude allemande, va étudier nos 34 patients atteints d'œsophagites par reflux sur une durée de 6 à 48 mois.

Il en découle que deux ou trois patients vont présenter un taux de ferritine et un taux de fer sérique en dessous de la moyenne. Il en déduit qu'il n'existe pas de lien de causalité. Ainsi il est peu probable d'après cette légère étude, que l'inhibiteur de pompe à protons puisse être à l'origine d'une quelconque carence en fer.

Mettant toutes les études bout à bout, il est possible que les IPPs diminuent l'absorption du fer, mais l'organisme met en jeu des mécanismes adaptatifs qui contre balancent la perte de fer alimentaire.

En conclusion, ces études ne sont pas suffisantes pour réaliser un suivi régulier de la ferritinémie chez les individus traités par IPPs au long court.

6.7.11 Risque fracturaire

De multiples études ont analysé le lien entre le risque de fracture et la consommation au long court des inhibiteurs de pompe à protons.

La première est une étude cas-témoins canadienne (87) qui se base sur la cohorte suivante : Population Health Research Data Repoditory.

Nous savons que la consommation d'IPP est liée à l'augmentation du risque de fracture, plus particulièrement au niveau de la hanche.

Cette étude canadienne se concentre sur la relation entre la durée d'exposition du médicament et les fractures associées à l'ostéoporose.

Rappelons que l'ostéoporose est une pathologie qui touche bon nombre d'individus dans notre société, on dénombre près de 16% chez les femmes et 7 % chez les hommes âgés de 50 ans et plus. Cette maladie est un facteur de risque accru dans les fractures du col du fémur, des vertèbres, de l'avant-bras et enfin de la hanche.

Pour donner une idée plus concrète, dans les années 2000 et dans le monde, on compte 56 millions de fractures.

Il en ressort deux éléments :

- Après 7 ans de consommation continue d'IPP, le risque de fracture ostéoporotique global est majoré. Comprendons que l'inhibiteur de pompe à proton augmente le risque de fracture chez une personne atteinte au préalable d'ostéoporose.
- Après 5 ans de consommation continue d'IPP, le risque de fracture de la hanche est majoré.

Cependant, le processus qui fait que l'inhibiteur de pompe à protons engendre un risque de fracture reste encore aujourd'hui, obscur.

Des hypothèses sont en marche, il s'agirait d'une accélération du taux de perte minérale de l'os en lien avec l'effet inhibiteur acide.

Par quel moyen ?

La baisse d'acidité gastrique par blocage de la pompe à proton de la cellule pariétale, modifie l'absorption du calcium au niveau de l'intestin grêle. Ainsi, le calcium ingéré insoluble ne pouvant être ionisé, n'est pas absorbé.

La seconde est une étude cas-témoin britannique qui se base sur la cohorte suivante : General Practice Research Database (88).

Cette étude britannique conclut que l'utilisation à long terme et à dose anormalement élevée, augmente le risque de fracture de la hanche (on entend par là, col du fémur) Un traitement de plus d'un an en continu suffit pour majorer ce risque de fracture.

L'étude canadienne et britannique concluent clairement que l'IPP augmente le risque de fracture, seulement ces deux études émettent des limites puisqu'elles sont toutes deux rétrospectives.

Toutefois, il ne s'agit que d'étude cas-témoins, en 2000 (89), une étude prospective féminine de grande envergure a vu le jour.

Notons, qu'une étude prospective consiste à une expérimentation épidémiologique qui vise à suivre sur une période donnée et généralement longue, une population bien définie. Cette population est dite « cohorte ».

Elle inclut 161 806 femmes ménopausées ayant un âge compris entre 50 et 79 ans, sans aucune fracture de la hanche pré-existante, elles étaient enregistrées à l'étude d'observation de la WHI : Women's Health Initiative.

Les grands critères sont : les fractures de la hanche, de l'avant-bras, du rachis, du poignet et enfin fracture totale.

Il en est ressorti que la consommation de médicaments inhibiteurs d'acidité gastrique est liée à une élévation du taux de fracture vertébrale, de l'avant-bras, du poignet, et enfin aux fractures globales.

Mais curieusement, l'étude n'a pas démontré une relation entre la suppression gastrique par les IPPs et l'élévation du risque de fracture de la hanche.

Une méta-analyse plus récente dirigée par Ye X et son équipe (90), s'intéresse au risque de fracture de hanche.

En effet, le but de cette méta-analyse plus récente est de trouver un lien entre la prise de supprimeurs d'acide chlorhydrique (IPP) et l'augmentation d'un risque spécifique de fracture de la hanche.

Elle englobe deux études prospectives, deux études rétrospectives, deux études cas-témoin et enfin une étude de contrôle.

Le résultat de l'étude est clair, la prise d'inhibiteur de pompe à protons peut potentiellement augmenter le risque fracturaire de la hanche.

Enfin, une dernière étude comportant une cohorte de 194 personnes âgées, dont 70% de femmes participant à un essai de 17 semaines (91).

De nombreux nutriments influencent de manière positive le renouvellement osseux, il s'agit bien évidemment du calcium associé à la vitamine D mais aussi le phosphore. Ces recherches auraient jugé de l'influence de la vitamine B12 dans la formation osseuse.

La vitamine B12 aurait un impact sur la stimulation la production de cellules ostéoblastiques.

Ainsi, une carence de vitamine B12 sur une longue période et chez les personnes âgées, majore le risque d'ostéoporose.

En conclusion sur le risque fracturaire :

Au vu de toutes ces études parfois contradictoires, le risque fracturaire est avéré et doit faire partie du raisonnement clinique, notamment chez les patients à risque fracturaire important. C'est le cas notamment chez le patient sous corticothérapie à long terme ou la personne âgée ostéoporotique sous bisphosphonate.

Toutefois, les connaissances actuelles sont encore trop peu présentes.

6.7.12 Pharmacodépendance

La pharmacodépendance est un « état psychique et quelquefois également physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une pulsion à prendre le médicament de façon continue ou périodique afin de retrouver ces effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut ou non s'accompagner de tolérance » (92).

Quand un patient arrête son traitement par inhibiteur de pompe à protons, il est aujourd'hui établi qu'il provoque des rechutes. C'est-à-dire des rebonds d'acidité gastrique non négligeable. Une étude parue en 1996 a suivi 9 individus atteints d'œsophagites sous omeprazole durant 14 jours après l'arrêt d'un traitement de 3 mois. Waldum et al ont découvert une augmentation d'acidité de plus de 50 %, on parle alors de rebond gastrique (93).

Il s'agirait d'une hypersécrétion de gastrine lors du traitement qui serait à l'origine de l'hyperplasie des cellules entérochromaffines like ou ECL. Ce phénomène serait responsable d'une augmentation d'acidité gastrique et donc de cet effet rebond (93).

En 2009, un essai en double aveugle, randomisé comprenant 120 personnes saines, sans pathologies particulières a été conduit. Les volontaires devaient prendre un traitement à base d'ésoméprazole 40 mg par jour sur une durée de 2 mois (94).

Parmi les 120 volontaires, quarante-quatre pour cent d'entre eux ont développé des dyspepsies, brûlures d'estomac et enfin des régurgitations acides après l'arrêt du traitement initié. Notons, que le pourcentage de risques de développer des tels symptômes dans le groupe de témoin est seulement et de 15%.

Cet essai bien mené, démontre qu'à l'arrêt d'un traitement d'inhibiteurs de pompe à protons de courte durée (8 semaines), les patients ressentent des symptômes associés à une augmentation d'acidité gastrique (94).

Ce qui est intéressant est de chiffrer le temps entre l'arrêt du traitement et les premiers signes de rebond d'acidité. En Ecosse, une étude a conclu que la durée est d'environ 15 jours qui suit l'arrêt du traitement par omeprazole, avec une augmentation basale d'acidité gastrique de 82%. Chez l'individu sans pathologie, le taux d'élévation d'acide est lié au pH et au taux de gastrine durant le traitement (95).

Une dernière étude s'est penchée sur le dilemme que subit le patient. « Dois-je continuer le traitement à la demande à cause de l'effet rebond que le traitement provoque pour améliorer ma qualité de vie ou endurer l'augmentation d'acidité gastrique sans traitement ? »

Sur une petite cohorte, elle conclut qu'un tiers arrive à stopper le traitement sans conséquences sur la qualité de vie, alors qu'un autre tiers continue de consommer des IPPs à la demande (96).

Du point de vue physiopathologique, en mettant toutes ces études bout à bout, l'hypergastrinémie serait responsable de ce phénomène, en plus de l'hypertrophie et l'hyperplasie des cellules que l'on retrouve sur la paroi de l'estomac.

Toutefois, le processus conforme reste encore à élucider.

Le nombre d'expositions aux inhibiteurs de pompe à protons sur une longue période est considérable (voir l'épidémiologie des IPPs) et certaines personnes consommeraient pour empêcher l'effet rebond.

Le patient est pris dans un cercle vicieux, on parle alors de pharmacodépendance. En effet, il ressent un sentiment irrépressible de consommer son médicament par peur de présenter des symptômes liés à l'acidité. Ainsi, la délivrance d'IPP dans ces conditions n'est pas justifiée et mérite une meilleure prise en charge avec un système de déprescription comme au Canada.

Idée pour un meilleur usage des IPPs :

- Attention lors de l'initiation du traitement par IPP, il faut que la prescription soit justifiée
- Évaluation de la nécessité ou non de continuer le traitement régulièrement
- Arrêt du traitement quand la symptomatologie le permet
- En cas de nécessité absolue, mise en place de posologie minimale avec suivi et évaluation régulière

Chapitre 5: La nouvelle recommandation

1 Les recommandations actuelles

1.1 Selon la Haute Autorité de Santé (HAS)

La Haute Autorité de Santé est chargée de deux grandes activités (97):

- L'évaluation et les recommandations
 - Elle a pour mission d'évaluer sur le plan médical et économique tous produits, prestations ou actes dans le but de leur remboursement auprès de la sécurité sociale.
 - Elle émet de nombreuses notifications sous forme de recommandations, notamment, de bonne pratique clinique, de santé publique. Elle établit également des guides de prise en charge. Tout cela à destination des professionnels de santé pour améliorer la prise en charge des patients ou à destination des patients qui souhaitent s'informer.
- Accréditations et certifications : elle est capable de certifier un établissement de santé et d'accréditer les praticiens.

En 2012, elle publie une recommandation de bonne pratique sur le bon usage des agents antiplaquettaires, nous allons ainsi la citer si après :

« L'âge \geq 75 ans est un facteur d'augmentation des accidents thrombotiques (cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et cardio-emboliques (fibrillation auriculaire).

Si les indications et les contre-indications des antiplaquettaires ne diffèrent pas entre personnes âgées et adultes jeunes (à l'exception de la contre indication du prasugrel après 75 ans), il faut insister sur 4 points.

- Les situations de contre-indications (ulcération gastro-intestinale, antécédent d'hémorragie intracrânienne) sont plus fréquentes et elles doivent être recherchées systématiquement.
- Il importe de vérifier systématiquement et régulièrement si le bénéfice reste supérieur au risque, notamment lors de situations intercurrentes aiguës (l'indication d'un antiplaquettaire doit par exemple être réévaluée si surviennent des troubles cognitifs ou des chutes).

- Les situations d'associations médicamenteuses à risque d'interaction sont plus fréquentes chez les personnes âgées. Elles concernent principalement les associations d'antiplaquettaires ou d'antiplaquettaires et d'anticoagulants (héparine), mais aussi les associations d'antiplaquettaires et d'AINS, de corticoïdes ou d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

- Il est fréquent qu'une personne âgée reçoive un antiplaquettaire et nécessite un traitement anticoagulant du fait d'une autre pathologie ou doive bénéficier d'une intervention chirurgicale. Ces situations nécessitent l'évaluation des deux traitements antithrombotiques avec le problème de la persistance de l'action antiagrégante les jours suivant l'arrêt de l'antiplaquettaire.» (98).

Si l'on résume succinctement, la recommandation datant de 2012 ne repose que sur une surveillance accrue des personnes âgées. Aucun traitement de prévention hémorragique n'est cité.

En 2017, une publication tend à faire évoluer cette recommandation limitée.

1.2 Les possibilités d'évolution de ces recommandations

Dans cette partie, nous allons présenter une analyse détaillée de l'article paru dans le journal THE LANCET intitulé : « Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long term antiplatelet treatment after vascular events : a population-based cohort study » (99).

2 La nouvelle recommandation

2.1 Généralités

Les patients ayant présenté des accidents ischémiques au cours de leur vie, sont mis sous antiplaquettaires d'après des recommandations, qui elles, ne reposent que sur des bases de données élaborées à partir d'individu ayant moins de 75 ans.

Ces traitements antiplaquettaires, notamment l'aspirine entraîneraient des saignements gastro-intestinaux supérieurs pouvant être létaux. Sachant que les recommandations se concentrent sur une population de moins de 75 ans, cet effet « létaux » n'est que trop peu considéré (sous-estimé), même parfois oublié et trop variable d'une étude à une autre.

Il faut savoir qu'il n'existe aucune donnée publiée concernant le risque de saignement chez les personnes âgées traitées par des antiplaquettaires à visée secondaire.

Ainsi, cette nouvelle recommandation tend à prendre en compte la population de personnes âgées en question.

Ce risque serait réduit de 70 à 90% par l'administration d'inhibiteur de pompe à protons, mais la co-prescription est loin d'être systématique.

Le but étant d'évaluer en suivant des cohortes de tout âge (notamment > 75 ans), le risque de saignement sous aspirine, et l'appréciation de l'effet des inhibiteurs de pompe à protons sur la prévention/ réduction des saignements.

Notons que cette co-administration antiplaquettaire + inhibiteur de pompe à protons a déjà été signalée dans le journal de cardiologie de l'American collège en 2008 (100). Ce journal conclut que l'utilisation des IPPs serait judicieuse dans la prophylaxie des lésions gastro-intestinales.

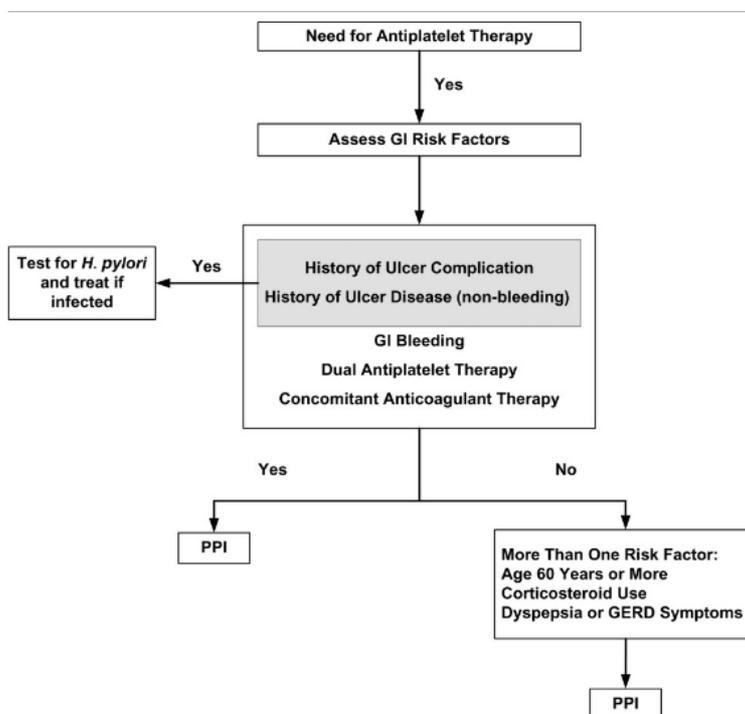


Figure 44 : Les différentes étapes pour prévenir le risque de troubles gastro-intestinaux chez les patients sous antiplaquettaire(100).

2.2 La méthode : une étude prospective de cohorte

Les résultats de cette étude de 2017 publiée au sein de la revue scientifique « the lancet » (99) se base sur

Une étude prospective de cohorte :

C'est une expérimentation épidémiologique qui vise à suivre sur une période donnée et généralement longue, une population bien définie. Cette population est dite « cohorte ».

Ainsi, on sélectionne un groupe de personnes exempts de la pathologie étudiée au début de l'enquête. Ensuite, on réalise un suivi de cette cohorte sur une durée plutôt importante en récoltant toutes les données :

- Contact de la cohorte avec des facteurs de risque
- L'incidence des pathologies

Une fois toutes les données recueillies, on détient un ensemble d'information permettant la mesure des risques liés aux expositions.

On dit que cette enquête est prospective, lorsque le suivi de la cohorte se fait selon une approche longitudinale. C'est-à-dire que la manifestation d'événement de santé qui pourrait survenir en relation avec les facteurs d'exposition déterminés n'est relevée qu'après l'inclusion du groupe dans l'étude.

Il existe d'autres types d'étude de cohorte comme

- Les cohortes rétrospectives ou historiques qui, comme leur dénomination l'indique, se basent sur un suivi appartenant au passé.
- Les cohortes historico-prospectives sont un mélange entre les deux méthodes épidémiologiques que l'on vient de citer. L'exposition à certains facteurs et événements de santé a déjà eu lieu, ainsi ces informations dites historiques sont reconstituées de manière rétrospective. Mais le suivi se fait selon une démarche prospective.

(101)

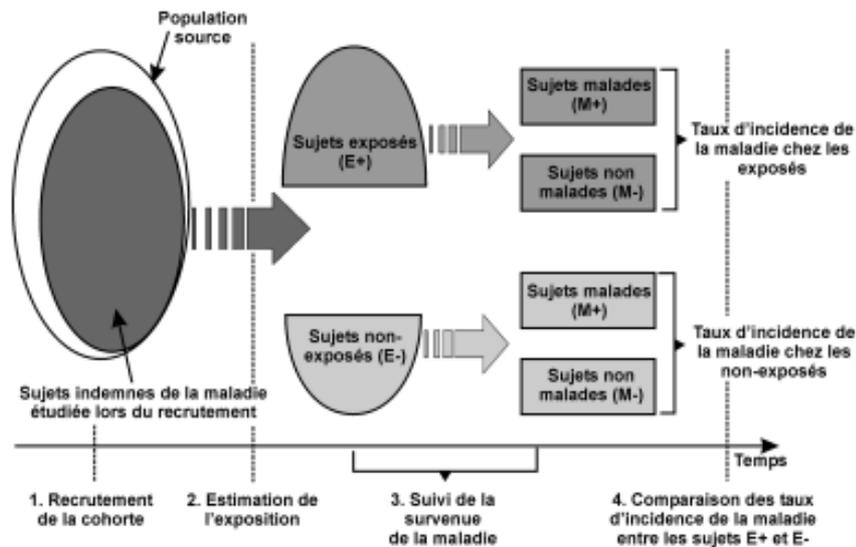


Figure 45 : Schématisation d'une étude de cohorte prospective (101).

L'étude en question se base sur une la cohorte de « OXVASC » qui comprend 92 728 patients, avec une durée de suivi conséquente entre 2002 et 2012, soit environ 10 ans.

2.3 Pourquoi une telle méthode ?

Une étude de cohorte prospective est une enquête considérée comme reine dans le monde de l'épidémiologie. En effet, elle a pour avantage « d'aller vers une mesure de chaque facteur dans la période pertinente, de façon prospective et, en reconstituant précisément la chronologie des expositions et événements de santé, d'éviter les biais de causalité inverse » (101).

Cette enquête repose sur une méthodologie approuvée et rigoureuse exempte de tout biais, assurant des résultats fiables.

Cependant, c'est une recherche épidémiologique onéreuse, nécessitant du temps.

D'autres problèmes peuvent heurter l'étude :

- La précision
- L'effet de sélection
- Des données qui font défaut
- Des données répétitives

(101)

Quelle est la population cible dans cette nouvelle recommandation ?

Cette étude de cohorte cible « les patients ayant déclaré un premier accident ischémique transitoire, un accident vasculaire cérébral ou un infarctus du myocarde. Le tout traité par des antiplaquettaires (essentiellement à base d'aspirine faiblement dosée => Kardégic) » (99).

Ces patients ont été tirés d'une cohorte dénommée « Oxford Vascular Study » comme cité précédemment.

Afin d'évaluer la prévention des risques hémorragiques supérieurs avec la co-prescription des inhibiteurs de pompe à protons, l'étude s'appuie sur l'estimateur Kaplan-Meier.

L'estimateur de survie de Kaplan-Meier ?

Cette méthode, exposée en 1958, repose sur une idée élémentaire : être vivant postérieurement à un instant t , autrement dit survivre antérieurement ce fameux instant t (102).

$$S(t) = \prod_{t_i < t} \frac{n_i - d_i}{n_i}$$

t_i correspond au délai de survie (en mois)
 n_i correspond au nombre de sujet à risque

Figure 46 : Equation de Kaplan-Meier (102).

2.4 Résultats de l'étude

Cette analyse comprend 3166 sujets (100%) extraits de la cohorte « Oxford Vascular Study » dont 2072 (65%) ont décrit des conjonctures cérébraux-vasculaires et 1094 (35%) patients ont décrit un infarctus du myocarde.

Près de 1522 sujets (50%) avaient plus de 75 ans et 577 (18%) plus de 85 ans.

2.4.1 Lien entre l'âge et le risque de présenter un risque hémorragique

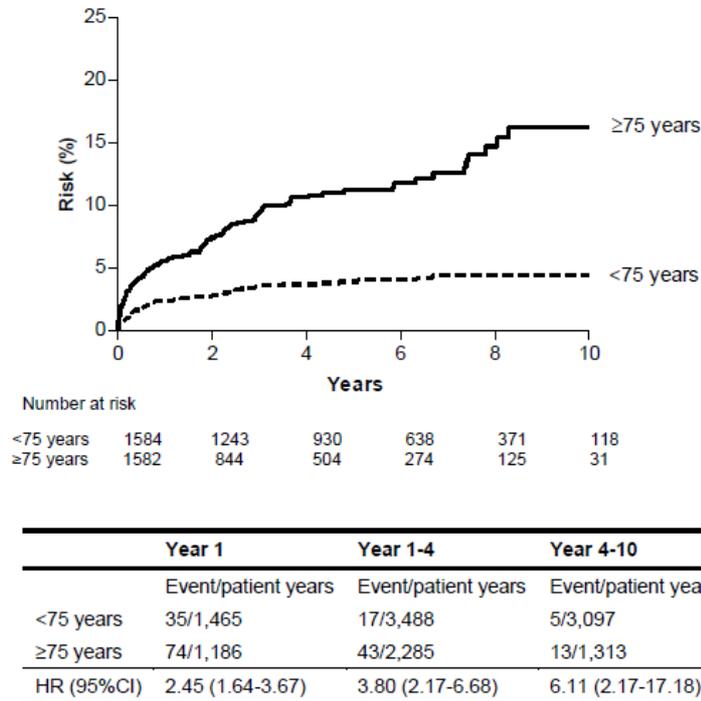


Figure 47 : Progression du risque de saignement des personnes de moins de 75 ans par rapport aux patients de plus de 75 ans sur une période de suivi de 10 ans (99).

La figure 47 est intéressante dans la mesure où elle nous renseigne sur le risque de présenter un événement hémorragique en fonction de la tranche d'âge sur une période comprise entre 1 à 10 ans de suivi.

- **Risque de présenter un événement hémorragique la première année**

Pour les patients de moins de 75 ans, seulement 35 parmi les 1 465 individus ont présenté des événements hémorragiques, soit 2,4 %.

Pour les patients de plus de 75 ans, il s'agit de 74 patients qui subissent un événement hémorragique sur 1 186 individus, soit 6, 2%.

Le hazard ration ou HR, est utile pour mesurer le rapport de hasards. C'est-à-dire qu'il est capable de qualifier un risque relatif présumé sur l'ensemble de la période de l'étude, de plus, il prend en compte les facteurs de confusions.

Ainsi, le HR sur la première année est de 2,45, ce qui signifie que le risque est 2,45 fois plus importante chez la personne de plus de 75 ans que l'individu de moins de 75 ans.

- ***Risque de présenter un événement hémorragique entre la première et la quatrième année***

Pour les personnes de moins de 75 ans, seulement 17 personnes parmi les 3 488 ont déclaré un événement hémorragique, soit 0,5 %

En revanche pour les individus de plus de 75 ans, 43 ont déclaré un événement parmi 2 285 patients, soit 1,9%.

Ainsi, le HR sur cette période est de 3,80, ce qui signifie que le risque est 3,8 plus grand chez les patients de plus de 75 ans versus les moins de 75 ans.

- ***Risque de présenter un événement hémorragique entre la quatrième et la dixième année***

Pour les personnes de moins de 75 ans, seulement 5 présentent un événement parmi les 3 097 patients, soit 0,20%.

Toutefois, pour les personnes de plus de 75 ans, 13 événements ont été recensés parmi les 1 313 patients, soit 1%

Ainsi, le HR sur cette période est de 6,11, ce qui correspond à un risque 6 fois plus élevé pour les personnes de plus de 75 ans versus les moins de 75 ans.

Pour conclure sur cette figure 47, on note que les patients de plus de 75 ans possèdent un risque hémorragique bien supérieur face aux patients plus jeunes. Ce risque tend à augmenter avec le temps. En effet, dès la première année, le risque de développer un événement hémorragique était multiplié par 2,5 pour les patients de plus de 75 ans. Sur une période comprise entre 4 et 10 ans, le risque est 6 fois plus important pour les personnes de plus de 75 ans, soit environ 3 fois plus que la première année.

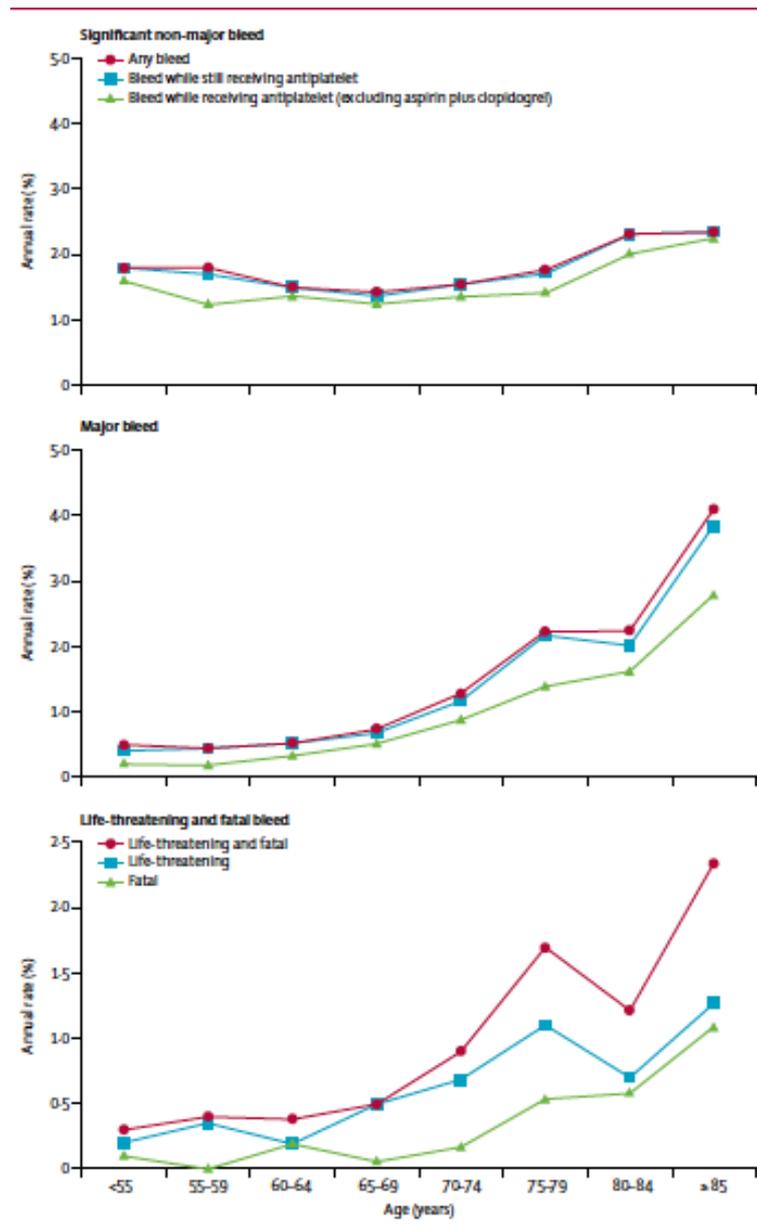


Figure 48: Taux annuel d'événements hémorragiques particuliers à l'âge nécessitant des soins médicaux (99).

D'après la figure 48, il n'y aurait pas de lien entre l'âge des sujets et les hémorragies non majeures.

Le risque de saignement majeur ne présente pas d'accroissement chez les sujets ayant moins de 70 ans.

En revanche, pour les patients de plus de 70 ans, le risque d'hémorragies majeur connaît une hausse considérable, et plus particulièrement pour les saignements mortels.

En effet, à 85 ans, le risque annuel de saignement majeur est de 4,1%.

2.4.2 Localisation du risque hémorragique

Tableau 14 : Sites des accidents hémorragiques nécessitant des soins médicaux (99).

Web appendix 5. Sites of bleeding events requiring medical attention stratified by severity (CURE criteria).

Bleeding site	Severity of bleeding				Total
	Significant non-major	Major non-life threatening	Life threatening	Fatal	
Intracranial (n,%)	0 (0)	0 (0)	21 (26.3)	24 (54.5)	45 (11.1)
Intracerebral (n,%)	0 (0)	0 (0)	11 (13.8)	17 (38.6)	28 (6.9)
Subdural (n,%)	0 (0)	0 (0)	6 (7.5)	4 (9.1)	10 (2.5)
Subarachnoid (n,%)	0 (0)	0 (0)	4 (5.0)	3 (6.8)	7 (1.7)
Gastrointestinal (n,%)	105 (48.2)	47 (74.6)	47 (58.8)	19 (43.2)	218 (53.8)
Upper-gastrointestinal (n,%)	65 (29.8)	38 (60.3)	42 (52.5)	17 (38.6)	162 (40.0)
Lower-gastrointestinal (n,%)	40 (18.3)	9 (14.3)	5 (6.3)	2 (4.5)	56 (13.8)
Epistaxis (n,%)	42 (19.3)	1 (1.6)	1 (1.3)	0 (0)	44 (10.9)
Genitourinary (n,%)	44 (20.2)	7 (11.1)	2 (2.5)	0 (0)	53 (13.1)
Other (n,%)	27 (12.4)	8 (12.7)	9 (11.3)	1 (2.3)	45 (11.1)
Total (n, %total bleed)	218 (53.8)	63 (15.5)	80 (19.8)	44 (10.9)	405

Sur ce tableau sont recensés les sites de saignements suivants :

- Intracrânien
- Gastro-intestinal supérieur et inférieur
- Les épistaxis
- Les saignements génitaux
- Les autres types de saignements

Ils sont classés selon la sévérité de l'hémorragie :

- Non-majeur
- Majeure, ne mettant pas la vie en danger
- Majeure, mettant la vie en danger
- Fatale

D'après le tableau 14, 405 sujets ont présenté des saignements requérant une attention médicale particulière durant 13 509 années-patients.

Sur les 405 sujets qui ont contracté une hémorragie, nous nous sommes intéressés aux localisations préférentielles des saignements en fonction de leur gravité.

- ***Les hémorragies non majeures***

On dénombre 218 saignements non majeurs sur les 405 accidents hémorragiques soit environ 53,8%. Parmi ce pourcentage 48,2% sont des accidents gastro-intestinaux, et plus particulièrement les accidents du tube digestif haut, ils sont les plus représentés à hauteur de 29,8%. Toutefois, les épistaxis, saignements génitaux-urinaires et autres occupent une place importante, en associant les trois, ils représentent 52 %.

- ***Les hémorragies majeures n'engageant pas la vie du patient***

Ensuite, 63 hémorragies majeures, mais ne mettant pas en jeu la vie du patient ont été collectées soit environ 15%, avec là encore une prédominance pour le tube digestif haut (60,3%). En revanche, un très faible taux d'épistaxis et de saignements génito-urinaires a été recensé.

- ***Les hémorragies engageant la vie du patient***

Pour ce qui est des hémorragies engageant la vie du patient, l'étude a collecté 80 patients soit environ 20%. Une nouvelle fois, les hémorragies gastro-intestinales sont les plus représentées à hauteur de 52,5%. Mais les hémorragies intracrâniennes font leur apparition avec un score important de 27 %, ce qui est non négligeable.

- ***Les hémorragies fatales***

Pour terminer, nous avons recensé 44 hémorragies fatales soit, 11%, avec cette fois-ci une prédominance intracrânienne avec 55% contre 39 % pour les accidents hémorragiques gastro-intestinaux supérieurs.

Toutefois, pour le dernier niveau de sévérité, c'est-à-dire le décès du patient, l'hémorragie gastro-intestinale (39%) laisse place aux hémorragies intracrâniennes (55%).

Interprétation du tableau 14 :

Ainsi, les saignements non majeurs sont les plus nombreux (54%), à l'inverse des hémorragies fatales qui quant à elles sont mineures à hauteur de 10%.

Les saignements gastro-intestinaux, notamment supérieurs sont les plus nombreux avec 162 incidents soit 40%. En comparaison, le risque de saignement au niveau du site intracrânien est 4 fois inférieur à celui du site gastro-intestinal supérieur.

En conclusion, le site préférentiel des saignements entrainant une prise en charge médicale se trouve être la partie gastro-intestinale supérieur.

Le site entrainant le plus de risque de létalité correspond aux zones intracrâniennes.

L'analyse du tableau est très intéressante, car il décrit un mouvement des sites de saignement en fonction de la sévérité. Moins la sévérité est importante et plus le site gastro-intestinal supérieur est représenté. À l'inverse plus la sévérité est importante est plus le site intracrânien se démarque.

Toutefois, les saignements gastro-intestinaux (supérieur) restent le site hémorragique préférentiel.

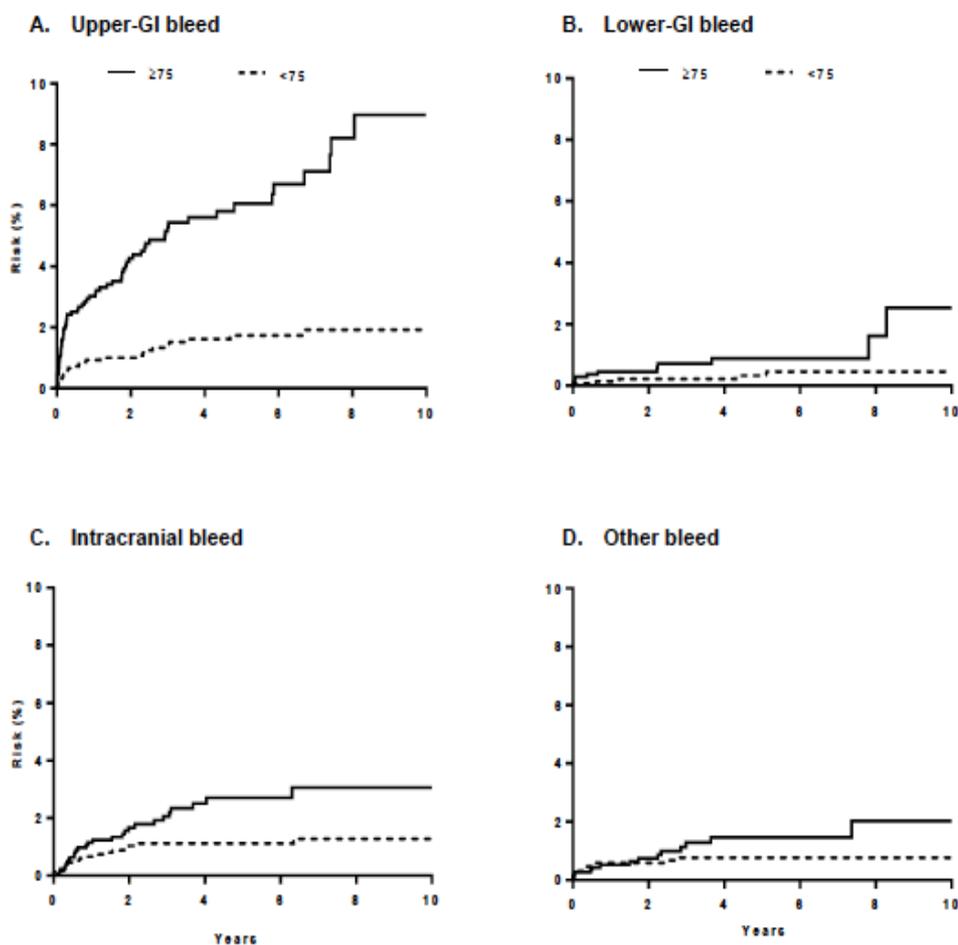


Figure 49 : Progression du risque de saignements majeurs chez les patients de moins de 75 ans par rapport aux patients de plus de 75 ans stratifiée par site de saignement (99).

Chacune de ces quatre figures issues de la figure 49 représente l'évolution sur 10 ans du risque de saignement majeur pour deux tranches de patients (les plus de 75 ans, et les moins de 75 ans) selon la localisation des saignements : système digestif haut, système digestif bas, intracrânien et pour terminer les autres saignements.

Figure A :

La figure A s'intéresse aux saignements du tube digestif haut, la progression des deux courbes est totalement opposée.

En effet, le risque hémorragique pour la personne de moins de 75 ans ne progresse pas pendant les 10 ans d'études. Et le risque est faible.

En revanche, les patients de plus de 75 ans voient leur risque hémorragique augmenter de manière spectaculaire dès la première année de l'étude. La progression continue durant les 10 années qui suivent.

Ainsi, on peut clairement dire pour la figure A, que les personnes de plus de 75 ans ont plus de risques de développer un risque hémorragique du tube digestif supérieur que les moins de 75 ans.

Figure B :

Cette figure focalise sur les saignements du tube digestif bas.

En observant les deux courbes, elles sont quasiment similaires sauf sur la période 8-10 ans, où la population de plus de 75 ans se distingue.

Mais, durant les 8 premières années la progression du risque n'est pas significative entre les deux tranches d'âge. On peut noter cependant, un risque plus important sur la période 8-10 ans pour les personnes de plus de 75 ans.

Ainsi, le risque de contracter des saignements du tube digestif bas est faible, mais peut se révéler plus important au bout d'un certain nombre d'années pour la population de plus de 75 ans.

Figure C et D

Elle s'intéresse aux saignements intracrâniens, et aux autres saignements.

L'évolution des courbes pour ces deux figures est similaire. Cette progression est peu représentative et ne peut être exploitée.

En conclusion, deux éléments fondamentaux ressortent des quatre figures ci-dessus. D'une part, la localisation préférentielle du risque de saignement est le tube digestif supérieur. D'autre part, ce sont les personnes de plus de 75 ans qui présentent le plus de risques d'hémorragie au niveau du tube digestif haut.

2.4.3 Localisation et âge

Tableau 15 : Tableau basé sur le REACH SCORE (99).

REACH score	N	Major bleeds Event (%)	Major upper-GI bleeds Event (%)
<75 years			
0-6	823	18 (2.6)	6 (0.9)
7-8	482	19 (4.5)	9 (2.3)
≥9	279	17 (7.1)	8 (3.4)
≥75 years			
0-6	0	-	-
7-8	269	18 (9.0)	11 (5.7)
9-10	678	49 (10.1)	27 (5.7)
>10	638	53 (14.0)	29 (7.1)

Ce tableau reprend les figures du dessus, mais avec l'aide d'un indicateur : le REACH score.

Qu'est-ce que le REACH score ?

C'est un score élaboré lors d'un essai clinique : Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) (103).

Il permettant de calculer un risque global, ici, en l'occurrence, il s'agit de calculer le risque de saignements gastro-intestinaux supérieurs chez les patients ayant contracté un événement hémorragique majeur.

Pour un même indice (7-8) les individus ayant plus de 75 ans, le risque de contracter un accident hémorragique majeur est deux fois plus important (9%) que la population des moins de 75 ans (4,5%).

Cette constatation ressort également pour les saignements du tube digestif haut. En effet, le risque de contracter un événement hémorragique supérieur est deux fois plus important chez les patients de plus de 75 ans (5,7%) que chez les individus de moins de 75 ans (2,3%)

De plus, les hémorragies gastro-intestinales supérieures chez les plus de 75 ans représentent 63% des saignements majeurs, ainsi le risque de saignement se fait préférentiellement au niveau du tube digestif supérieur.

Il en est de même avec les patients de moins de 75 ans, le site préférentiel à risque hémorragique reste le tube digestif supérieur.

Conclusion : Que ce soit pour les saignements généraux ou les saignements du tube digestif supérieur, le reach score nous permet d'affirmer que les individus ayant plus de 75 ans ont environ deux fois plus de risques de subir une hémorragie que les moins de 75 ans.

En ce qui concerne les deux populations, le site hémorragique préférentiel se situe au niveau gastro-intestinal supérieur.

2.4.4 Les inhibiteurs de pompe à protons, la solution ?

Tableau 16 : Résumé des tests des inhibiteurs de pompe à protons dans la prévention des complications intestinales supérieures associées avec des antiplaquettaires, notamment l'aspirine (99).

Web appendix 1. Summary of PPI trials in the prevention of antiplatelet-associated upper-GI complications.

Study	Year	Country	Antiplatelet treatment	Primary/secondary	Patient characteristics	Mean age
vs. Placebo						
Lai ⁶¹	2002	Hong Kong	low-dose Aspirin	Secondary	High-risk/endoscopic proved history of peptic ulcer	70
AstraZeneca ⁶²	NR	Japan	low-dose Aspirin	NR	High-risk/history of peptic ulcer	NR
Scheiman ⁶³	2011	20 countries	low-dose Aspirin	Both	High-risk/history of peptic ulcer or age >65yrs or age >60yrs with GI symptoms and erosions or aspirin naive patients	67
Hsu ⁶⁴	2011	Taiwan	Clopidogrel	Secondary	High-risk/history of peptic ulcer but normal endoscopic exam at entry/cannot take long-term aspirin	72
Yeomans ⁶⁵	2008	10 countries	low-dose Aspirin	Secondary	Non-high risk/older than 60yrs/no baseline peptic ulcer on endoscopy	69
Bhatt ⁶⁶	2010	15 countries	A+C	Secondary	Non-high risk	68
vs. other gastric protection						
Ng ⁶⁷	2010	Hong Kong	low-dose Aspirin	Secondary	High-risk/history of peptic ulcers or erosions with or without bleeding	69
Sugano ⁶⁸	2011	Japan	low-dose Aspirin	Secondary	High-risk/endoscopic proved history of peptic ulcer	69
Sanuki ⁶⁹	2012	Japan	low-dose Aspirin	Secondary	High-risk/endoscopic proved history of peptic ulcer	73
Chan ⁷⁰	2001	Hong Kong	low-dose Aspirin	Secondary	High-risk/endoscopic proved acute peptic ulcer	69
Ng ⁷¹	2012	Hong Kong	A+C+others	Secondary	Non-high risk	63

Study	Treatment	Control	Primary endpoint	Follow-up	Incidence/treatment	Incidence/control	Hazard Ratio (95%CI)†
vs. Placebo							
Lai ⁶¹	Lansoprazole	Placebo	Clinical/ulcer complications	1 year	1.6	14.8	10.6(1.3-86.1)*
AstraZeneca ⁶²	Esomeprazole	Placebo	Peptic ulcer	1 year	1.7	18.8	0.09 (0.02-0.41)
Scheiman ⁶³	Esomeprazole 20mg/40mg	Placebo	Endoscopic/gastric or duodenal ulcer	26 weeks	1.1/1.5	7.4	0.14 (0.07-0.30)0.19 (0.10-0.37)
HSU ⁶⁴	Esomeprazole	Placebo	Endoscopic/gastric or duodenal ulcer	6 months	1.2	11	NR
Yeomans ⁶⁵	Esomeprazole	Placebo	Endoscopic/gastric or duodenal ulcer	26 weeks	1.8	6.2	NR
Bhatt ⁶⁶	Omeprazole	Placebo	Clinical/composite of upper-GI events	180 days	1.1	2.9	0.34 (0.18-0.63)
vs. other gastric protection							
Ng ⁶⁷	Pantoprazole	Famotidine	Clinical/ulcer complications	48 weeks	0	20	NR
Sugano ⁶⁸	Lansoprazole	Gefamate	Endoscopic/gastric or duodenal ulcer	7.5m/5.7m (median)	3.7	31.7	0.10 (0.04-0.23)
Sanuki ⁶⁹	Rabeprazole 10mg/20mg	Gefamate	Endoscopic/gastric or duodenal ulcer	12 weeks	5.5	26.7	0.19 (0.08-0.39)
Chan ⁷⁰	Omeprazole	HP eradication+placebo	Clinical or Endoscopic /GI bleed or Hb drop of 2g/dl	6 months	0.9	1.9	NR
Ng ⁷¹	Eso-prazole	Famotidine	Clinical/upper-GI bleed, perforation or obstruction	19.2 /17.6 weeks	0.6	6.1	0.10 (0.01-0.50)

PPI=proton pump inhibitor, A=aspirin, C=Clopidogrel, GI=gastrointestinal, Hb=haemoglobin, NR=not reported, HP=H. pylori. *reported HR for control vs. treatment. †pooled relative risk=0.26 from a systematic review (reference 6 in the main paper).

Ce tableau 16 est issu de l'unique méta-analyse traitant des essais randomisés sur les inhibiteurs de pompe à protons versus placebo comprenant des sujets sous antiplaquettaires (essentiellement l'aspirine). Le bilan général de cette étude est la diminution de 74% du risque hémorragique gastro-intestinal chez les patients.

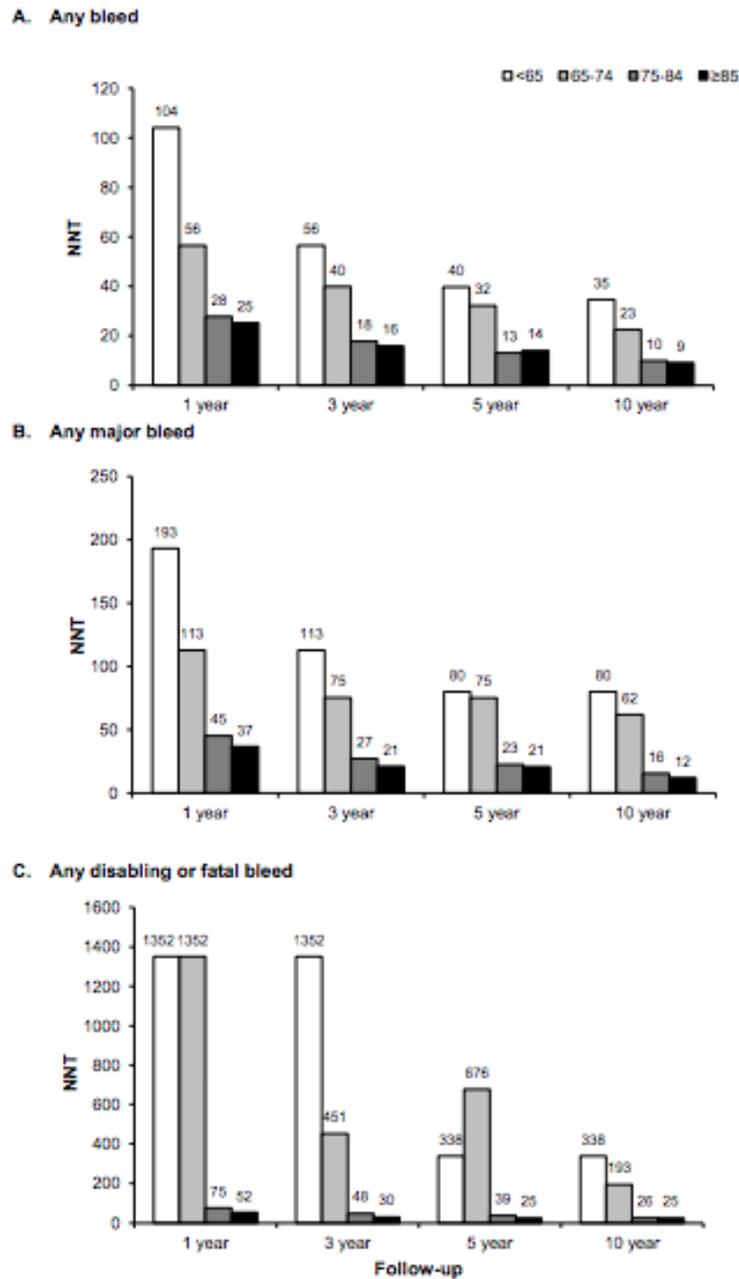


Figure 50 : Nombre de sujets à traiter (NTT) selon l'âge, dans le cadre de la prévention des saignements gastro-intestinaux supérieurs. Les sujets sont sous antiplaquettaire (aspirine) dans la prévention secondaire d'un événement vasculaire (99).

D'après les estimations de la figure 50, on utilise les NTT ou nombre de sujets à traiter pour connaître l'effet des inhibiteurs de pompe à protons dans la prévention des risques d'hémorragies majeurs et les hémorragies fatales.

Dans les hémorragies majeures :

On remarque que plus les sujets sont âgés, et plus le NTT est faible quelle que soit la durée de suivi (1 à 5 ans). Ce qui signifie que le nombre de sujets à traiter diminue avec l'utilisation des inhibiteurs de pompe à protons.

Quelques chiffres pour étayer cela :

80 pour les patients de moins de 65, 75 pour les sujets ayant entre 65 et 74 ans, 23 pour les patients compris entre 75 et 85 ans et enfin 21 pour les individus de plus de 85 ans.

Dans les hémorragies létales et ou invalidant :

La conclusion reste la même, en effet, plus les sujets sont âgés (notamment à partir de la tranche 75 ans et plus), plus le NTT est bas.

Quelques chiffres pour étayer cela :

On passe de 338 chez les sujets de moins de 65 ans à 25 chez les patients de plus de 85 ans.

En conclusion, dans le cadre des hémorragies majeures, fatales et invalidantes, les patients ayant plus de 75 ans traités par des antiplaquettaires (principalement l'aspirine) en prévention secondaire, présentent une majoration exponentielle de ce risque hémorragique sur le long terme.

Mais une solution s'offre à nous, en effet, la co-consommation d'inhibiteur de pompe à protons permet de prévenir ou diminuer cette potentialité hémorragique.

L'inhibiteur de pompe à protons, serait-il la solution ?

2.5 Les points forts de l'étude

Le point principal qui met en valeur cette étude, est sans conteste la conception prospective. Mais aussi le suivi face à face rigoureux, des patients sur une longue durée et la caractérisation fiable des événements hémorragiques d'après de nombreuses sources.

Seulement toutes les études ont des points faibles, nous allons en parler dans la partie qui suit.

2.6 Les limites de cette étude

Dans un premier temps, quelques analyses avaient tendance à rassembler dans un même groupe des individus ayant subi des accidents coronariens et des individus avec des antécédents vasculo-cérébraux. En raison de la prise en charge recommandée (traitement antiplaquettaire double) des patients ayant subi un des événements vasculo-cérébraux, le risque à court terme de saignement était plus important.

D'autre part, certains patients inclus dans l'étude se faisaient prescrire des anti-inflammatoire non-stéroïdiens (AINS) ou des corticothérapies. Cette pratique était bien encadrée lors du suivi des patients face à face. Toutefois, l'automédication par AINS des patients inclus n'était pas maîtrisée. L'hypothèse d'un manque de données concernant cette automédication par anti-inflammatoire non-stéroïdienne est possible. Rappelons succinctement que les AINS possèdent des effets indésirables tels que les troubles de l'hémostase, en effet, ils sont connus pour majorer le risque de saignement gastrique.

Ensuite, l'aspirine de faible dosage est l'antiplaquettaire le plus utilisé dans l'étude, Ainsi les résultats émanent de l'étude se base essentiellement sur l'aspirine et non pas sur d'autres antiplaquettaires comme par exemple le clopidogrel.

Dans l'étude, l'aspirine est donnée principalement à un dosage de 75 mg avec une galénique gastro-résistante. Ainsi, cela va limiter la généralisation dans les autres pays, puisque dans ces pays, il existe certainement d'autres dosages ou forme galénique plus courants.

L'étude n'a pas pris en compte les effets indésirables des inhibiteurs de pompe à protons au long cours.

2.7 Une recommandation reprise ?

A ma connaissance, aucune autre publication, ne se sert de cette nouvelle réglementation.

Cependant, l'un des auteurs (Peter Rothwell) lors de la conférence scientifique de Berlin en 2018 (104), évoque deux points fondamentaux de la recommandation. À savoir, l'augmentation du risque de saignement du tube digestif supérieur chez les personnes de plus de 75 ans. Mais aussi du bénéfice que procure l'utilisation concomitante des inhibiteurs de pompes à protons chez cette population.

De plus, il cite cette recommandation, dans une autre publication (105). Cette fois-ci, il met l'accent sur le risque hémorragique du tube digestif supérieur augmente avec l'âge du patient.

2.8 Conclusion de la recommandation

Les patients de plus de 75 ans qui sont sous antiplaquettaires à base d'aspirine dans le cadre d'une prévention secondaire, présentent un risque accru à long terme de saignement gastro-intestinal supérieur fatal ou handicapant.

Les recommandations de 2012 émises par la Haute Autorité de Santé (98) au sujet des personnes âgées (de plus de 75 ans) sous antiplaquettaires dans le traitement de prévention secondaire n'abordent que l'aspect « surveillance du patient » et donc tendent à s'essouffler. Ainsi, cette publication, qui émane du journal THE LANCET (99), répond aujourd'hui avec précision à une nouvelle ligne de prise en charge de cette population pour prévenir tout risque d'hémorragie pouvant leur coûter la vie.

L'inhibiteur de pompe à protons serait la solution en prévention secondaire chez les patients de plus de 75 ans, mais uniquement s'il est prescrit à bon escient.

CONCLUSION

La recommandation concernant la co-prescription des IPPs avec l'aspirine faible dosage pour limiter les risques de létalité hémorragique chez les personnes de plus de 75 ans (99), est sérieuse. En effet, il est recommandé de prescrire des inhibiteurs de pompe à protons chez la population adéquate, c'est-à-dire chez les personnes de plus de 75 ans sous aspirine faible dosage. Malgré la fiabilité de l'étude, elle seule ne peut changer les habitudes de prescription à l'heure actuelle. D'autant plus qu'elle n'a pas été référencée par d'autres publications, suggérant d'ailleurs une co-prescription encore trop prématurée. C'est pourquoi, des études complémentaires seraient nécessaires.

D'un autre côté, la prescription d'inhibiteur de pompe à protons tend à devenir un médicament banalisé entraînant un mésusage chez les professionnels de santé et une pharmacodépendance chez les patients. De plus, des travaux cherchent à démontrer les conséquences néfastes pour la santé en cas d'utilisation chronique non adaptée.

Ainsi, il est essentiel d'encadrer avec plus de rigueur la prescription de cette classe, à l'image du Canada avec sa politique de dé-prescription que l'on retrouve figure 37 (49).

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,

Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,

Marie Ange CIVIALE

BIBLIOGRAPHIE

1. Ifrah N, Cahn J-Y, Société française d'hématologie. Hématologie. 2è éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014.
2. Jobin F. L'hémostase. Québec: Presses de l'Université Laval ; Ed. Maloine; 1995.
3. Trzeciak M-C, Vinciguerra C, Bordet J-C. Physiologie et exploration de l'hémostase et de la thrombose : hémostase primaire. EMC-Hématologie. 1997.
4. Dal-Ros S. Dysfonction Endothéliale et Pathologie Cardiovasculaires : Rôle du Stress Oxydant et Effets Protecteurs des Polyphénols Végétaux. Thèse Université de Strasbourg; 2009.
5. Vadon- Le Goff S, Sennequier N. Biosynthèse du monoxyde d'azote (NO): mécanisme, régulation et contrôle. Médecine/sciences. 1998 ;14(11):1185-95.
6. Cramer-Bordé E. Production plaquettaire : régulation cellulaire et moléculaire. EMC-Hématologie . 2008.
7. Inserm. William Vainchenker, Prix d'Honneur Inserm 2014 . 2014.
8. Wendling F, Debili N, Methia N, Titeux M, Vainchenker W. Le gène codant pour la thrombopoïétine est cloné. Médecine/sciences. 1994 ;10(8/9):874-6.
9. Bellucci S. Physiologie de l'hémostase primaire. EMC-Hématologie. 2002.
10. Tovo D. Cartographie fonctionnelle des domaines intracellulaires du complexe plaquettaire GPIIb-V-IX et identification d'un nouveau partenaire cytoplasmique. Thèse de doctorat Université Louis Pasteur Strasbourg; 2006 .
11. Samama MM, Elalamy I. Aspirine et hémostase. Rev Médecine Interne. 2000;21(S1):27-34.
12. Sébahoun G. Hématologie clinique et biologique. 1èr éd. Rueil-Malmaison: Arnette; 2005.
13. Fressinaud É. Facteur Willebrand et maladie de Willebrand : prérequis au diagnostic. Hématologie. 2014;20:6-13.
14. Henneuse A, Frere C. Fibrinogène. EMC- Biol Médicale . 2015;11(1):1-7.
15. Maclouf J, Bellucci S. Thromboxane A2, Prostacycline ou le duel plaquette vaisseaux. Médecine/sciences. 1986;2(10):552-7.
16. Trzeciak M-C, Bordet J-C. Exploration de l'hémostase primaire. EMC-Hématologie. 2002.

17. Bernadou A. Sang normal - Normes . 2017.
18. Camoin-Jau L. Hématologie conforme au programme de l'internat de pharmacie 2010. Paris: Vernazobres-Grego; 2012.
19. Bret P, Valette PJ. Exploration de l'estomac Techniques et anatomie radiologique. EMC- Radiol Imag Médicale Abdominale-Dig. 1986 .
20. Kamina P. Atlas d'anatomie : morphologie, fonction, clinique. Educa Books; 2012.
21. Netter FH, Kamina P. Atlas d'anatomie humaine. Philadelphia: Elsevier Masson; 2011.
22. Bado A, Sobhani I. Physiologie de la sécrétion gastrique. EMC-Gastro-Entérologie. 2011.
23. Sherwood L. Physiologie humaine. Bruxelles: De Boeck; 2006.
24. Guénard H. Physiologie humaine. Rueil-Malmaison (Hautes-de-Seine): Pradel; 2001.
25. Fruton JS. A history of pepsin and related enzymes. Q Rev Biol. 2002;77(2):127–47.
26. Larousse. Définitions : autocatalyse - Dictionnaire de français Larousse. larousse.fr. 2017.
27. Cavalié P. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. ansm.sante.fr. 2014.
28. Lévesque H, Lafont O. L'aspirine à travers les siècles : rappel historique. Rev Médecine Interne. 2000;21(S1):8–17.
29. HAS. Commission de la transparence : avis. has-sante.fr .2011.
30. Chermont ÉLM de. Chimie : annales corrigées 1997-1998 et exercices avec solutions. Thoiry: Heures de France; 1998.
31. Chast F. John R. Vane, « pharmacologue de l'endothélium vasculaire », 1927–2004. Ann Pharm Fr. 2006;64(6):416–24.
32. Tanasescu S, Lévesque H, Thuillez C. Pharmacologie de l'aspirine. Rev Médecine Interne. 2000;21(S1):18–26.
33. Wikiversité. Composition du médicament : Nature du principe actif. wikiversity.org.2017.
34. Tréchet P, Jouzeau J-Y. Bases chimiques et pharmacologiques des AINS. 2014 ;54(3):212–7.
35. Office de vulgarisation pharmaceutique. Le dictionnaire VIDAL. Issy-les-Moulineaux: Vidal; 2015.
36. Muster D. Médicaments de l'inflammation. EMC-Médecine Buccale. 2008.

37. Galanaud, P, Emilie D. Physiologie et physiopathologie de l'inflammation. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2001;30(S1):8–11.
38. Jacqz-Aigrain É, Guillonnet M. Anti-inflammatoires. EMC-AKOS . 1998.
39. Guillonnet M, Jacqz-Aigrain E. Antipyrétiques. EMC-AKOS. 1998.
40. Vergne P, Bertin P, Trèves R. Aspirine, douleurs et inflammation. Rev Médecine Interne. 2000;21(S1):89–96.
41. Hochain P, Capet C, Colin R. Complications digestives de l'aspirine. Rev Médecine Interne. 2000;21(S1):50–9.
42. Lindberg P, Brändström A, Wallmark B, Mattsson H, Rikner L, Hoffmann KJ. Omeprazole: the first proton pump inhibitor. Med Res Rev. 1990;10(1):1–54.
43. LOUÏA F. Les inhibiteurs des “pompes” à proton gastriques: recherche, développement, synthèses chimiques, mécanismes d'action et relations structure-activité. Thèse de doctorat Université Paris V; 1994.
44. Turzanski F. Une nouvelle classe d'anti-ulcéreux: les inhibiteurs de la pompe à proton. Thèse de doctorat Université Paris V; 1989.
45. Assurance Maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. ameli.fr. 2015.
46. Assurance Maladie. Point repère : Comparaisons européennes sur huit classes de médicaments. 2007.
47. Etude et résultat .solidarites-sante.gouv.fr. 2006
48. Rotman SR, Bishop TF. Proton Pump Inhibitor Use in the U.S. Ambulatory Setting, 2002–2009. PLOS ONE . 2013;8(2).
49. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons: Lignes directrices de pratique clinique fondées sur les données probantes. Can Fam Physician . 2017;63:e253-265.
50. Wikipedia. Benzimidazole. wikipédia.org. 2017.
51. Vallot T, Mathieu N. Action des inhibiteurs de la pompe à protons sur la sécrétion gastrique acide : mécanismes, effets des traitements au long cours. EMC-Gastro-Entérologie. 2007.
52. Matuchansky C. Restauration de la sécrétion acide après inhibition des pompes à protons : un aller-retour... de la clinique à la paillasse. Gastroentérologie Clin Biol. 2008;27(10):967–8.
53. HAS. Les inhibiteurs de la pompe à proton chez l'adulte. has-sante.fr. 2009.
54. HAS. Infection par Helicobacter pylori chez l'adulte : la HAS précise les actes de diagnostic et les modalités de traitement. has-sante.fr. 2017.

55. HAS. Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte. has-sante.fr. 2017.
56. Guéant J-L, Nicolas J-P, Lambert D, Schohn H. Cobalamines (vitamine B 12). EMC-Hématologie. 1993.
57. Szymezak J, Gaussem P. Inhibiteurs de la pompe à protons et clopidogrel (Plavix ®) : une liaison dangereuse ? Rev Médecine Interne. 2013;34(2):99-104.
58. OMEDIT région Centre Val de Loire. Les IPP per os chez la personne âgée. omedit-centre.fr. 2017.
59. Roulet L, Vernaz N, Giostra E, Gasche Y, Desmeules J. Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton : faut-il craindre de les prescrire au long cours ? Rev Médecine Interne. 2012;33(8):439-45.
60. Paul LPS, Martin J, Buon M, Gaillard C, Fedrizzi S, Mosquet B, et al. Nouvel effet indésirable fréquent des inhibiteurs de la pompe à protons chez le sujet âgé : l'hyponatrémie modérée. Thérapie. 2014;69(2):157-62.
61. Renaudineau E, Morice S, Picard S, Rioux-Leclerc N, Laigneau M-A. Néphropathies médicamenteuses immunoallergiques. EMC-Néphrologie. 2017;15(1):1-7.
62. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Chronic Kidney Disease. JAMA Intern Med. 2016 ;176(2):238-46.
63. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Garg AX, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. CMAJ Open. 2015;3(2):e166-171.
64. Desbuissons G, Deray G, Mercadal L. Inhibiteurs de la pompe à protons et rein. 2017;14(S1):115-24.
65. Tin A, Grams ME, Maruthur NM, Astor BC, Couper D, Mosley TH, et al. Results from the Atherosclerosis Risk in Communities study suggest that low serum magnesium is associated with incident kidney disease. Kidney Int. 2015;87(4):820-7.
66. Jackson MA, Goodrich JK, Maxan M-E, Freedberg DE, Abrams JA, Poole AC, et al. Original article: Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota. Gut. 2016;65(5):749-56.
67. Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, et al. Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. J Gastroenterol Hepatol. 2017;32:1295-302.
68. Laine, Ahnen, McClain, Solcia, Walsh. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. 2000;14:651-68.
69. Veyrie N, Pierre-Kahn N, Hugol D, Servajean S, Berger N, Bethoux JP, et al. Tumeur carcinoïde de l'intestin grêle. Ann Chir. 2004 ;129(10):607-10.

70. Kuipers EJ. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. *Gut*. 2006;55(9):1217–21.
71. Choudhry U, Boyce HW J, Coppola D. Proton pump inhibitor-associated gastric polyps: a retrospective analysis of their frequency, and endoscopic, histologic, and ultrastructural characteristics. *Am J Clin Pathol*. 1998;110(5):615–21.
72. Christian Thomsen. Communautaire / Nosocomial - Encyclopédie médicale. Vocabulaire - médical.fr. 2014.
73. Laheij R, Van Ijzendoorn M, Janssen M, Jansen J. Gastric acid-suppressive therapy and community-acquired respiratory infections. - PubMed - NCBI. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(8):847–51.
74. Gulmez S, Holm A, Frederiksen H, et al. Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of Community-Acquired Pneumonia. A population based case control study. *JAMA Intern Med*. 2007;167(9):950–5.
75. Sarkar M, Hennessy S, Yang Y-X. Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk for Community-Acquired Pneumonia. *Ann Intern Med*. 2008 ;149(6):391.
76. Eurich DT, Sadowski CA, Simpson SH, Marrie TJ, Majumdar SR. Recurrent Community-acquired Pneumonia in Patients Starting Acid-suppressing Drugs. *Am J Med*. 2010;123(1):47–53.
77. Howell MD, Novack V, Grgurich P, Soulliard D, Novack L, Pencina M, et al. Iatrogenic Gastric Acid Suppression and the Risk of Nosocomial *Clostridium difficile* Infection. *Arch Intern Med* . 2010; 170(9):784–90.
78. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic Review of the Risk of Enteric Infection in Patients Taking Acid Suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9):2047–56.
79. Federici L, Loukili NH, Zimmer J, Affenberger S, Maloisel F, Andrès E. Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12: données personnelles et revue de la littérature. *Rev Médecine Interne*. 2007;28(4):225–31.
80. Saltzman JR, Kemp JA, Golner BB, Pedrosa MC, Dallal GE, Russell RM. Effect of hypochlorhydria due to omeprazole treatment or atrophic gastritis on protein-bound vitamin B12 absorption. *J Am Coll Nutr*. 1994;13(6):584–91.
81. Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, Yu F, Venzon D, Jensen RT. Effect of Long-Term Gastric Acid Suppressive Therapy on Serum Vitamin B12 Levels in Patients with Zollinger-Ellison Syndrome. *Am J Med*. 1998;104(5):422–30.
82. Valuck RJ, Ruscini JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(4):422–8.
83. Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, Serrano J, Yu F, Gibril F, et al. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(1):83–98.

84. Inserm. Syndrome de Zollinger Ellison. orpha.net. 2018.
85. Inserm. L'hémochromatose. orpha.net. 2006.
86. Koop H, Bachem MG. Serum iron, ferritin, and vitamin B12 during prolonged omeprazole therapy. *J Clin Gastroenterol.* 1992;14(4):288–92.
87. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *Can Med Assoc J.* 2008;179(4):319–26.
88. YX Y, Lewis JD, Epstein S. Long-term Proton Pump Inhibitor Therapy and Risk of Hip Fracture. *JAMA Intern Med.* 2006;296(24):2947–53.
89. Gray SL, Lacroix AZ, Larson J, Robbins J, Cauley JA, Manson JE, et al. Proton Pump Inhibitor Use, Hip Fracture, and Change in Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: Results From the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):765–971.
90. Ye X, Liu H, Wu C, Qin Y, Zang J, Gao Q, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(9):794–800.
91. Dhonukshe-Rutten RAM, Lips M, de Jong N, Chin A Paw MJM, Hiddink GJ, van Dusseldorp M, et al. Vitamin B-12 status is associated with bone mineral content and bone mineral density in frail elderly women but not in men. *J Nutr.* 2003;133(3):801–7.
92. Albengres Edith. Pharmacodépendance. universalis.fr. 2018.
93. Waldum HL, Arnestad JS, Brenna E, Eide I, Syversen U, Sandvik AK. Marked increase in gastric acid secretory capacity after omeprazole treatment. *Gut.* 1996;39(5):649–53.
94. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-Pump Inhibitor Therapy Induces Acid-Related Symptoms in Healthy Volunteers After Withdrawal of Therapy. *Gastroenterology.* 2009;137(1):80–87.e1.
95. Gillen D, Wirz AA, Ardill JE, McColl KEL. Rebound hypersecretion after omeprazole and its relation to on-treatment acid suppression and *Helicobacter pylori* status. *Gastroenterology.* 1999;116(2):239–47.
96. Velden AW van der, Wit NJ de, Quartero AO, Grobbee DE, Numans ME. Pharmacological Dependency in Chronic Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Digestion.* 2010;81(1):43–52.
97. HAS. Missions de la HAS. has-sante.fr. 2018.
98. HAS, ANSM. Bon usage des agents antiplaquettaires. has-sante.fr. 2012.

99. Li L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *The Lancet*. 2017;390(10093):490–9.
100. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FKL, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(18):1502–17.
101. INSERM. Méthodes d'étude épidémiologique. inserm.fr. 2017.
102. Alberti C, Timsit JF, Chevret S. Analyse de survie : comment gérer les données censurées ? - EM|consulte. *Rev Mal Respir*. 2005;22(2):333–7.
103. Ohman EM, Bhatt DL, Steg PG, Goto S, Hirsch AT, Liao C-S, et al. The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: An international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design. *Am Heart J*. 2006;151(4):786.e1-786.e10.
104. Walker J, Hutchison P, Ge J, Zhao D, Wang Y, Rothwell PM, et al. Aspirin: 120 years of innovation. A report from the 2017 Scientific Conference of the International Aspirin Foundation, 14 September 2017, Charité, Berlin. *ecancermedicalsecience* . 2018 ;12:813.
105. Hilkens NA, Li L, Rothwell PM, Algra A, Greving JP. External Validation of Risk Scores for Major Bleeding in a Population-Based Cohort of Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke Patients. *Stroke*. 2018;49(3):601–6.

Résumé :

L'Aspirine faible dosage et les inhibiteurs de pompe à protons sont tous deux des médicaments que l'on rencontre quotidiennement en pharmacie d'officine. D'ailleurs, une nouvelle recommandation les concernant a été publiée en 2017 dans la célèbre revue scientifique « the Lancet ». Cette dernière aurait avancé que leur association serait bénéfique pour les patients de plus de 75 ans, limitant ainsi la létalité par hémorragies.

Toutefois, ces produits pourtant réglementés, font l'objet d'un phénomène de surconsommation. Une habitude aujourd'hui étendue à l'international.

De nombreuses études tentent à démontrer l'apparition d'effets indésirables en cas de consommation non adéquate et chronique de ces anti-acides. Donc un impact négatif sur les personnes fragiles, en particulier les personnes âgées.

Mots clés :

- IPP
- Aspirine faible dosage
- Personnes âgées
- Nouvelle recommandation
- Hémorragies digestives supérieures

