

ISPB - FACULTE DE PHARMACIE DE LYON
Laboratoire de Pharmacie Clinique et Evaluation des Médicaments

ENSEIGNEMENT DIRIGE DE PHARMACIE CLINIQUE

Trimestre de synthèse

Etudes de cas

J. GALLEZOT

fascicule commun avec celui
de Pharmacologie Appliquée à la Thérapeutique
de G. Chamba 4ème année

1995-1996

Association Amicale des Etudiants en Pharmacie de Lyon
8, Avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 08
Tél : 78 74 40 37 - Fax : 78 77 71 58

INTRODUCTION

L'enseignement dirigé de Pharmacie Clinique a pour objectif principal de vous donner des aptitudes à évaluer les prescriptions médicales.

Vous allez en effet, à l'hôpital très prochainement, au cours de votre vie professionnelle plus tard, devoir vous poser en face du geste du prescripteur, un certain nombre de questions :

- Pourquoi cette prescription ? C'est-à-dire pour quelle pathologie ?
- Comment cette prescription - C'est-à-dire en fonction de quels éléments de choix, pharmacologiques, pharmacocinétiques, biogaléniques, économiques ?
- Pour quel malade - c'est-à-dire en fonction de quelles caractéristiques personnelles, âges, pathologies associées, état socio-économique ?

Vous allez aussi et c'est votre rôle principal, devoir répondre à un certain nombre de questions et fournir un certain nombre d'informations :

- Alternative à la prescription d'un médicament donné ;
- Adaptation de la posologie ;
- Information et conseils pour le patient.

Pour acquérir les aptitudes nécessaires à la résolution de ces questions, il a semblé qu'un moyen efficace pouvait être l'étude de cas thérapeutiques pratiques où se posent les interrogations soulevées précédemment. Ces cas illustrent deux thèmes :

- 1 - La Pathologie digestive
- 2 - L'Utilisation des médicaments chez l'enfant.

Pour chacun de ces thèmes, un rappel des connaissances que vous avez acquises antérieurement sur le sujet est tout d'abord effectué. L'exposé des connaissances a été emprunté en partie à l'enseignement dispensé par Madame G. Chamba en 4e A intitulé Pharmacologie appliquée à la thérapeutique. Les médicaments anti-ulcéreux, sont cités tels qu'ils figurent dans le fascicule de 4e A. Des informations sur les médicaments modificateurs du transit digestif non traités dans le fascicule de 4e A ainsi que sur l'administration des médicaments chez l'enfant sont ajoutées.

Ensuite, des cas cliniques sont présentés. Ils figurent dans le fascicule et il vous est demandé d'en prendre connaissance à l'avance afin de les commenter au cours des séances

Il vous sera proposé en outre des conférences destinées à vous familiariser avec certains aspects de l'exercice professionnel que vous pourrez approcher au cours de la 5ème années hospitalo-universitaire : la plaie, la cicatrisation, les objets de pansements, le conseil à l'officine, la toux.

Ces conférences font partie intégrante de l'enseignement.

J. GALLEZOT

**DESCRIPTION DES THEMES D'ENSEIGNEMENT DIRIGE
DE PHARMACIE CLINIQUE**

Premier thème : 3 séances de 1h30

Deuxième thème : 2 séances de 1h30

Conférences :

- plaie, cicatrisation : 1h30**
- objet de pansements : 1h30**
- conseil à l'officine : 1h30**
- la toux : 1h30**

THEME : LA PATHOLOGIE DIGESTIVE : ULCERES, REFLUX GASTRO-
OESOPHAGIEN - CONSTIPATION - DIARRHEE

OBJECTIF : Comparer les différentes approches thérapeutiques de l'ulcère.
Apprendre à formuler des conseils au patient dans le cas de pathologies
chroniques faisant souvent l'objet d'automédication.

LES MEDICAMENTS ANTI-ULCEREUX

L'ulcère gastro-duodéal est une maladie chronique très fréquente (6 à 10%). L'arsenal thérapeutique s'est considérablement amélioré ces dernières années, permettant de soulager la douleur et de cicatriser l'ulcère en quelques semaines.

A- GENERALITES

I- REGULATION DE LA SECRETION GASTRIQUE

-La sécrétion gastrique acide des cellules pariétales du fundus gastrique peut être stimulée ou inhibée par plusieurs médiateurs agissant sur des récepteurs cellulaires spécifiques.

-La stimulation de ces récepteurs déclenche le mécanisme effecteur de la sécrétion acide: la pompe à protons. Cette pompe ATPase-dépendante permet l'échange d'1 ion H⁺ contre 1 ion K⁺ (débit acide normal : 30-50 mmol/l).

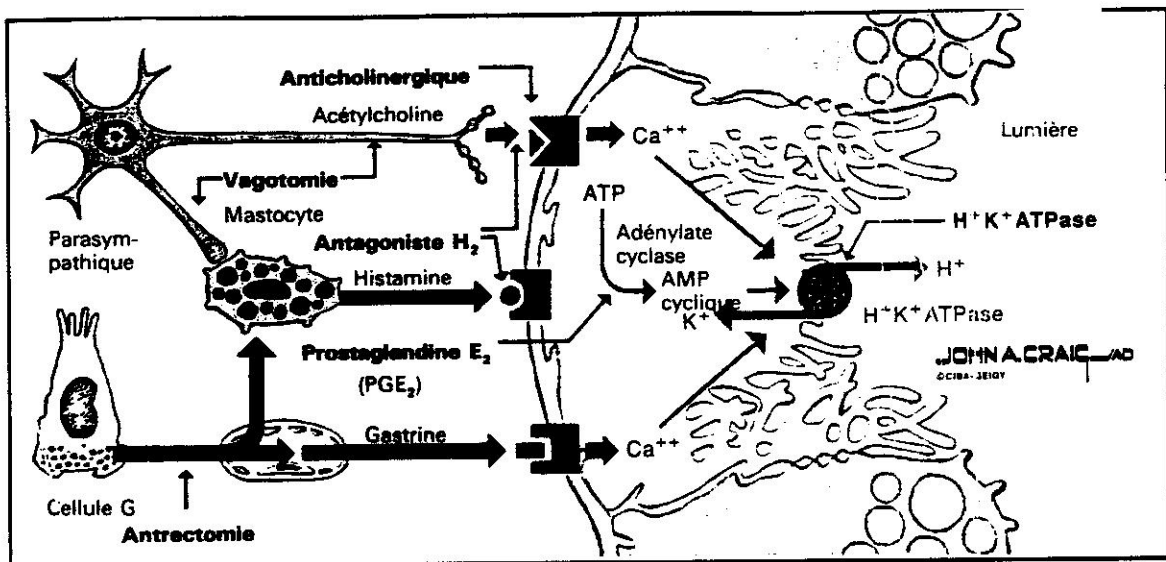


Figure 20 : Mécanismes cellulaires de la sécrétion acide gastrique par une cellule pariétale sous l'effet de mécanismes neurocrine, paracrine et endocrine. (Médecine et Hygiène, 1992).

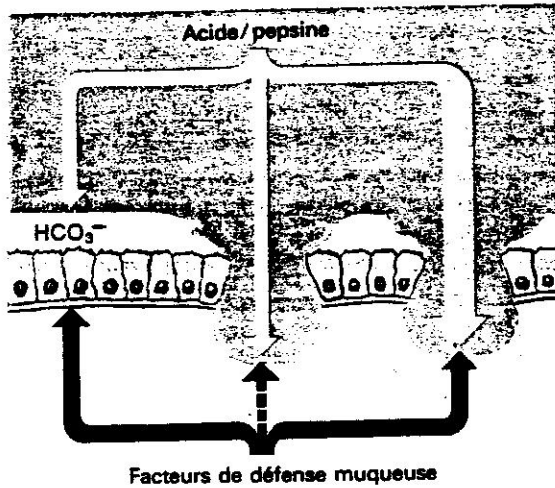
II- BASES PHYSIO-PATHOLOGIQUES

1) Sémiologie de la douleur ulcéreuse

-Le syndrome ulcéreux typique comporte une douleur épigastrique localisée, sans irradiation, évoquant une crampe ou une torsion. Ces douleurs apparaissent entre 1 et 4 h après le repas et sont calmées par l'ingestion d'aliments. Il existe de nombreux syndromes ulcéreux atypiques (60% des cas), dont 15% sont des ulcères asymptomatiques.

-Le diagnostic de l'ulcère repose sur les arguments cliniques. Il doit être complété par une fibroscopie digestive haute afin de localiser les lésions et d'examiner l'état de la muqueuse environnante. En cas d'ulcère gastrique, une biopsie permet d'éliminer un cancer sous-jacent.

Mécanismes de la formation des ulcères

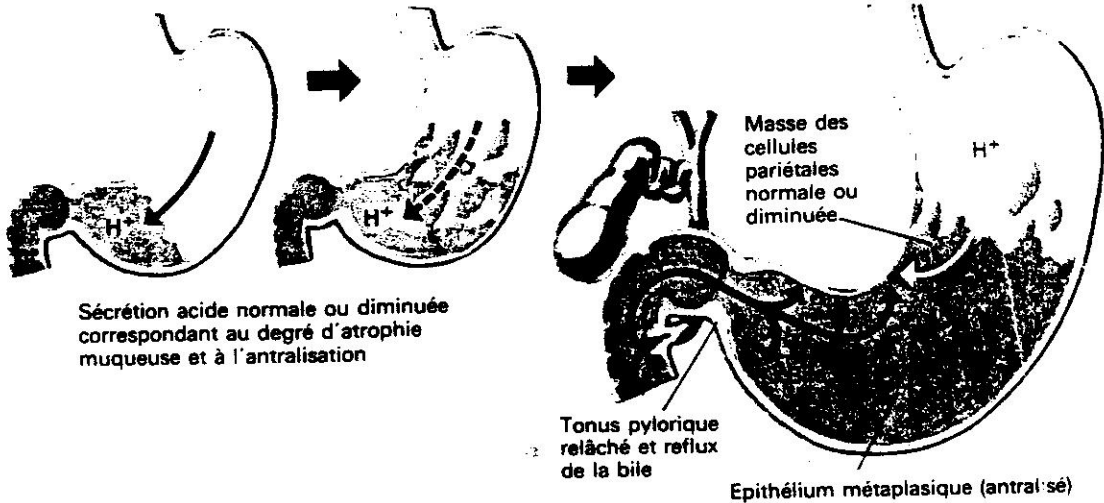


Facteurs qui ↑ acide/pepsine
 Stimulation vagale céphalique
 Distension gastrique
 Réaction chimique (aliments)

Facteurs qui ↓ défense muqueuse
 Stéroïdes/ASA/AINS
 Tabac
 Alcool

JOHN A. CRAIG MD
 OCBA-2007

Ulcère gastrique



Sécrétion acide normale ou diminuée correspondant au degré d'atrophie muqueuse et à l'antralisation

Ulcère duodénal

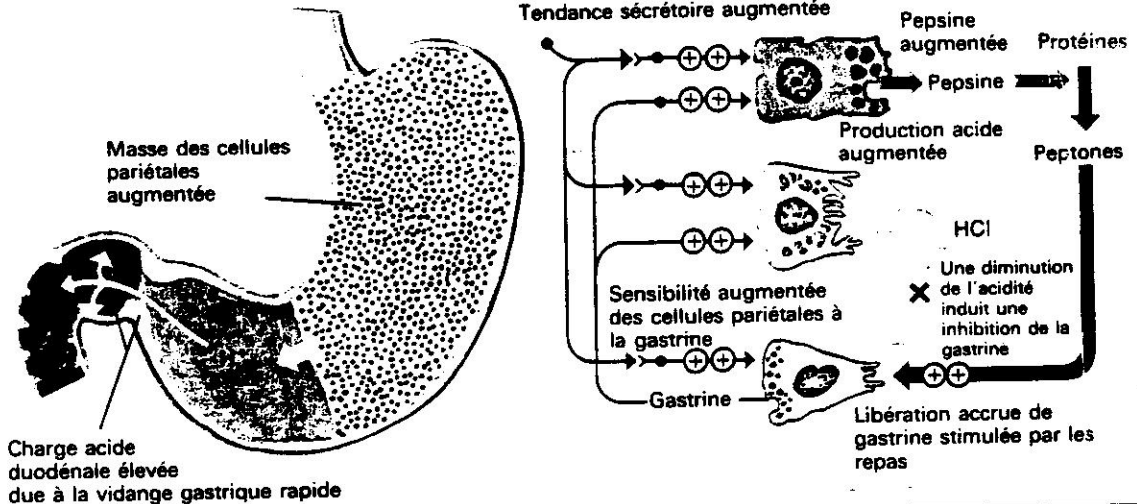


Figure 21 : Mécanismes de la formation d'ulcères gastrique ou duodénal (Médecine et Hygiène, 1992).

2) L'ulcère duodéal UD ♂ > ♀

-L'UD est 3 à 4 fois plus fréquent que l'ulcère gastrique. Il est associé à un niveau élevé de sécrétion gastrique acide dans 50% des cas. Cependant, même sans hypersécrétion, l'inhibition de la sécrétion entraîne la guérison.

-Le rôle des facteurs psychiques paraît très important.

-Il est parfois révélateur du syndrome tumoral de Zollinger-Ellison (gastrinome).

3) L'ulcère gastrique UG ♂ = ♀

-Dans l'UG, il n'y a généralement pas d'hypersécrétion d'HCl ou de pepsine.

-Ces UG seraient dûs à des lésions de la muqueuse, secondaires à des agressions (reflux de sécrétions biliaires et pancréatiques, action d'agents gastro-toxiques) et/ou à un défaut de protection de la muqueuse.

4) Récidives et complications

-Les récidives constituent un des problèmes majeurs de la maladie ulcéreuse. Pour les UD, de 40 à 60% de rechute 6 mois après la fin du traitement, et 75% 1 an après.

-Les complications contribuent à la gravité de la maladie : hémorragies (1 cas/5), perforation (1 cas/10), sténose pyloro-duodénale exceptionnelle, parfois mortalité (sujet âgé).

III- CLASSIFICATION DES MEDICAMENTS ANTI-ULCEREUX

1) Règles hygiéno-diététiques

-Elles accompagnent le traitement médical. Elles sont contestées mais classiquement on supprime ou on diminue les substances stimulant la sécrétion gastrique acide (tabac, café, épices) ou les substances qui diminuent les mécanismes de défense de la muqueuse (alcool, café, anti-inflammatoires).

2) Traitement médical (figure 20)

-**Anti-acides** : ils diminuent l'acidité du contenu gastrique sans modifier les processus sécrétoires.

-**Anti-sécrétoires** : ils inhibent la sécrétion gastrique par action sur la cellule pariétale

-inhibiteurs des récepteurs H2 de l'histamine = anti-H2

-anticholinergiques

-inhibiteurs de la pompe à protons

-**Protecteurs de la muqueuse** : ils renforcent les moyens de défense de la muqueuse

-sucralfate

-prostaglandines de synthèse

-bismuth colloïdal

-**Traitement de la composante psychosomatique de la maladie** :

sulpiride AIGLONYL, DOGMATIL, SYNEDIL

3) Traitement chirurgical

Envisagé en cas de fréquentes récidives, résistance ou complications d'un traitement médical.

-En cas d'UD :

-la vagotomie tronculaire : section des nerfs pneumogastriques le long de l'oesophage, la sécrétion acide est ainsi réduite de 80 à 90%. Cette opération est la plus simple à réaliser et la

plus efficace (moins de 5% de récurrences) mais elle nécessite un drainage gastrique et expose à des diarrhées post-opératoires.

- la vagotomie fundique ou vagotomie hypersélective : section des branches sécrétrices du pneumogastrique tout en respectant les branches motrices. C'est l'intervention la plus fréquente car plus physiologique (10% de récurrences à 5 ans, asymptomatiques le plus souvent).

-la vagotomie associée à l'antrectomie est très efficace mais réservée aux formes sévères car les séquelles fonctionnelles peuvent être lourdes.

-En cas d'UG : gastrectomies partielles. La mortalité opératoire est de l'ordre de 1 à 2%.

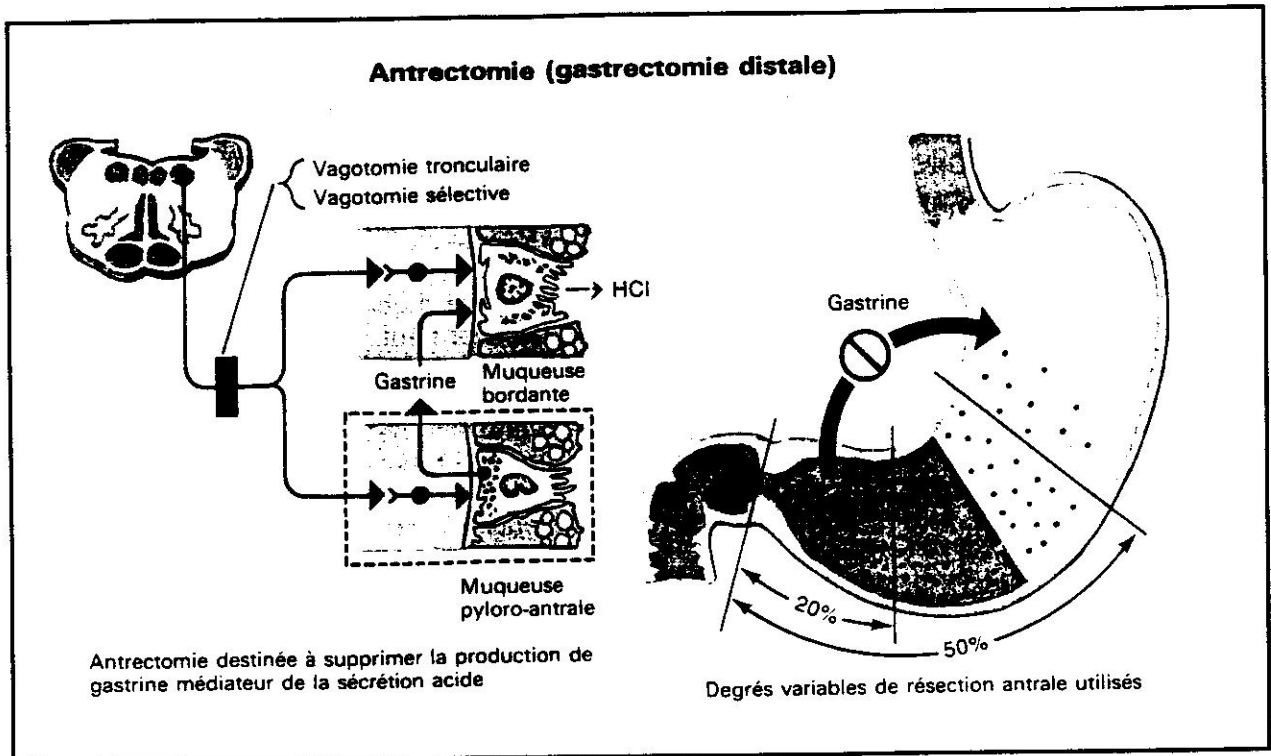


Figure 22 : Traitement chirurgical de l'ulcère (Médecine et Hygiène, 1992).

B- LES MEDICAMENTS ANTI-ULCEREUX

I- LES MEDICAMENTS ANTI-ACIDES

1) Principaux représentants

-Ce sont des sels d'aluminium ou de magnésium, souvent utilisés en association à des topiques gastro-intestinaux (argile, alginates, anesthésiques locaux) pour réduire les effets indésirables.

-Oxydes ou hydroxydes d'aluminium ou de magnésium : ALGICON, BEDELIX, CONTRACIDE, GAVISCON, GELOX, GELUSIL, MAALOX, MUTESA, POLYSILANE, SMECTA, SUPRALOX

-Phosphate d'aluminium : PHOSPHALUGEL

-La forme galénique joue un rôle important car elle intervient dans la miscibilité avec le contenu gastrique dont dépend l'activité anti-acide. Les cp présentent des avantages pratiques

mais la solubilisation est plus faible qu'avec les suspensions buvables. Les gels ont une durée d'action plus longue car ils adhèrent à la muqueuse, ce qui retarde leur évacuation.

-Les anti-acides seront très actifs sur la douleur s'ils sont administrés 1 h après la fin des repas (neutralisation de l'acidité post-prandiale). Leur courte durée d'action nécessite plusieurs prises quotidiennes.

-A fortes doses, ils permettent un taux de cicatrisation de l'UD proche de celui des anti-H2.

2) Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques

-Les anti-acides se comportent comme des bases. Ils agissent de façon passive sur le contenu intragastrique, sans modification des processus sécrétoires :

- soit en neutralisant l'acidité, entraînant ainsi une augmentation du pH,
- soit par le pouvoir tampon des composés, s'opposant ainsi à des variations de pH.

-En période basale, le pH intragastrique est de 1; avec un anti-acide, le pH passera à 6-7 dans un délai très court (2 à 10'), et restera > 3 pendant 30 à 45'. L'augmentation du pH diminue l'activation du pepsinogène en pepsine mais peut entraîner une élévation secondaire de la gastrinémie.

-Les sels de Mg et Al, ainsi que les silicates exercent un pouvoir adsorbant des sels biliaires lors du reflux duodénal. Les dérivés de l'Al retardent la vidange gastrique et ralentissent le transit. A l'inverse, les dérivés du Mg ont une action laxative (effet osmotique intraluminal). Il sera donc intéressant d'associer les 2 types de dérivés.

3) Indications

- UD et UG (prendre au moment des douleurs)
- Gastrites, troubles dyspeptiques
- Oesophagite de reflux

4) Effets indésirables

- Action constipante des dérivés de l'Al, action laxative des dérivés du Mg
- Déplétion phosphorée avec les dérivés de l'hydroxyde d'Al
- Encéphalopathies exceptionnelles (accumulation de sels d'Al dans le tissu cérébral)
- Alcaloses métaboliques avec les carbonates, chez les insuffisants rénaux
- En cas d'apport très important en calcium, syndrome de Burnett ("des buveurs de lait") associant nausées, vomissements et faiblesse musculaire

5) Interactions médicamenteuses

-Diminution de l'absorption digestive de nombreux médicaments : AINS, Phosphore, Acide acétylsalicylique, Diflunisal, β -bloqueurs, Chlorpromazine, Cyclines (per os), Isoniazide. Prendre l'anti-acide à distance des autres médicaments (par exemple 2 h).

II- LES MEDICAMENTS ANTI-SECRETOIRES

1) Inhibiteurs des récepteurs H2 de l'histamine : anti-H2

a) Principaux représentants

-L'apparition des anti-H2 (1977) a transformé le traitement de l'ulcère en poussée : taux de cicatrisation élevé, amélioration rapide des symptômes et effets indésirables rares.

	Formes galéniques	Traitement d'attaque	Traitement d'entretien
Cimétidine TAGAMET EDALENE	Cpés 200, 400, 800 mg Amp IM IV 200 mg Cpés 200, 400, 800 mg Amp IM IV 200 mg	800 à 1000 mg/24h	400 mg/24h
Ranitidine AZANTAC RANIPLEX	Cpés 150, 300 mg Amp IM IV 50mg Cpés 150, 300 mg Amp IM IV 50mg	300 mg/24h	150 mg/24h
Famotidine PEPDINE	Cpés 20, 40 mg	40 mg/24h	20 mg/24h
Nizatidine NIZAXID	Gélules 150, 300 mg	300 mg/24h	150 mg/24h

Tableau XIX : Posologies et formes galéniques des anti-H2 commercialisés (liste II).

b) Caractéristiques pharmacocinétiques

- Bonne résorption par voie orale
- Faible liaison aux protéines plasmatiques (15 à 20%)
- 1/2 vie plasmatique de l'ordre de 2 h
- Élimination rénale

c) Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques

- Les anti-H2 inhibent :
 - de façon compétitive l'action de l'histamine sur les récepteurs H2 des cellules pariétales du fundus gastrique. Le degré d'inhibition est dose-dépendant.
 - la sécrétion de pepsine sans modification de la vidange gastrique ni de la pression du sphincter inférieur de l'oesophage.

d) Indications

- UD et UG en poussée (UD : 6 semaines; UG : 8 semaines)
- Prévention des rechutes de l'UD (traitement d'entretien)
- Oesophagite par reflux gastro-oesophagien
- Syndrome de Zollinger-Ellison, à très fortes doses
- Les différents anti-H2 ont une activité équivalente aux doses préconisées. Une prise unique vespérale permettrait d'agir plus efficacement sur la sécrétion gastrique acide nocturne.

e) Effets indésirables

- Troubles digestifs : (2 à 8% des cas) diarrhées, constipations, flatulences, nausées
- Élévation des transaminases mais hépatite immuno-allergique exceptionnelle
- Troubles endocriniens : (cimétidine) gynécomastie, galactorrhée et impuissance (0,3%)
- Troubles confusionnels (désorientation et hallucinations) : chez le sujet âgé et l'insuffisant rénal (anti-H2 centraux?). Effet dose-dépendant, régressif à l'arrêt du traitement
- Troubles hématologiques exceptionnels : thrombopénie, neutropénie
- Céphalées (famotidine)

f) Interactions médicamenteuses

-Kétoconazole, vitamine B12 : diminution de leur absorption
-Péthidine, béta-bloqueurs, théophylline, benzodiazépines, anticoagulants oraux, anti-épileptiques, lidocaïne : diminution de leur métabolisme hépatique et donc risque de surdosage et de majoration de leur effets pharmacologiques. Ces interactions s'expliquent par l'inhibition des enzymes cyt P450 dépendantes qui entraîne une diminution du métabolisme oxydatif hépatique. Effet manifeste surtout avec la cimétidine.

2) Les inhibiteurs de la pompe à protons

-Oméprazole MOPRAL, lansoprazole LANZOR, OGAST (liste II). Gélules contenant des granules gastro-résistants, absorption au niveau intestinal et concentration dans les cellules pariétales; BD faible : 25%

-Inhibition spécifique de l'enzyme ATPase H^+/K^+ dépendante, appelée pompe à protons de la cellule pariétale. La sécrétion acide est inhibée de façon dose-dépendante à son stade terminal, indépendamment des autres stimuli.

-L'efficacité antisécrétoire est intense et durable : une prise unique de 20 à 40 mg le soir réduit la sécrétion acide de plus de 80% pendant 12 h. La cicatrisation de l'UD est obtenue plus rapidement qu'avec les anti-H2 (traitement de 4 semaines de MOPRAL serait équivalent à un traitement de 6 à 8 semaines d'anti-H2), la différence est moins nette pour l'UG.

-**Indications** : UD évolutif, traitement d'entretien, syndrome de Zollinger-Ellison oesophagite de reflux

-**Effets indésirables** : quelques troubles digestifs (nausées, diarrhées, constipations) ainsi que des céphalées

-**Interactions médicamenteuses** : léger effet inhibiteur sur le Cyt P450

III- LES PROTECTEURS DE LA MUQUEUSE

1) Sucralfate ULCAR, KEAL

-Le sucralfate est un disaccharide octosulfaté associé à l'hydroxyde d'aluminium. En milieu acide, il se polymérise sous forme d'une substance visqueuse qui se fixe préférentiellement au niveau des lésions de la muqueuse. Ceci constitue un gel protecteur, une barrière à la rétrodiffusion des ions H^+ et qui s'oppose à l'action nocive de la pepsine. Le sucralfate semble aussi stimuler la production de PG. Son absorption digestive est faible (<5%).

-**Traitement de l'UD et de l'UG** (4g/j en 2 ou 4 prises). Efficacité = celle des anti-H2

-**Effet indésirable** : constipation due à l'aluminium

-Peut entraîner une diminution de l'absorption d'autres médicaments (digoxine, warfarine, phénytoïne).

2) Les prostaglandines

-Les PGE jouent un rôle inhibiteur de la sécrétion acide gastrique par action sur des récepteurs de la membrane de la cellule pariétale (figure 20) : misoprostol CYTOTEC (liste I)

a) Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques

-**Activité cyto-protectrice** par augmentation des facteurs de défense de la muqueuse :
-augmentation de la production de mucus

- augmentation de la sécrétion de bicarbonates
- amélioration du flux sanguin muqueux
- Activité anti-sécrétoire** par action sur un récepteur couplé négativement à l'adénylcyclase (posologies > à celles nécessaires pour obtenir l'effet cyto-protecteur).

b) Indications

- UD et UG en poussée : le taux de cicatrisation (800 µg/jour de misoprostol en 4 prises pendant 4 à 8 semaines) est comparable à celui obtenu avec les anti-H2.
- Pas encore d'AMM pour le traitement d'entretien.
- Prévention des lésions gastriques induites par l'aspirine et les autres AINS chez les patients à risque(dose réduite de moitié)

c) Effets indésirables et contre-indication

- Diarrhées (10 à 15% des cas), effet dose-dépendant, régressant après 6-7 j de traitement
- Nausées, vomissements, céphalées, douleurs abdominales
- Grossesse, du fait du risque abortif

3) Bismuth colloïdal DENOL (pas encore commercialisé)

- L'apparition d'encéphalopathies avec des traitements par des sels de Bi avait fait interrompre leur commercialisation. Efficacité voisine de celle des anti-H2.
- Le Bi est un cytoprotecteur (diminution de l'activité protéolytique), et exerce une activité bactériostatique, utile en particulier pour *Campylobacter pylori*. Toutefois, nécessité d'une antibiothérapie pour une éradication totale et durable du germe.

C- CONDUITE D'UN TRAITEMENT ANTI-ULCEREUX

- Le traitement anti-ulcéreux vise trois objectifs :
 - raccourcir la période douloureuse
 - accélérer la cicatrisation
 - réduire le risque de complications

I- TRAITEMENT INITIAL

- Réduire ou supprimer le tabac, facteur de résistance au traitement médical
- Remplacer en cas de besoin l'aspirine par du paracétamol
- Plusieurs médicaments sont très efficaces aussi bien pour l'UD que pour l'UG :
 - les anti-H2 sont les plus utilisés
 - le sucralfate et la gastrozépine ont une efficacité comparable
- Le traitement agit rapidement, la douleur disparaît en quelques jours. Pour un traitement de l'UD, on peut associer pendant les premiers jours des anti-acides. Les autres associations sont illogiques et inutiles.

II- ARRET DU TRAITEMENT

- Après 6 semaines de traitement par les anti-H2, le taux de cicatrisation de l'UD est de l'ordre de 90%. La fibroscopie de contrôle n'est pas systématique après traitement d'une 1ère poussée d'UD, sauf en cas de persistance des douleurs.
- En revanche, pour l'UG, on doit toujours contrôler la cicatrisation et refaire une endoscopie avec biopsie.

-En cas de non cicatrisation, poursuivre le traitement pendant 6 semaines aux mêmes doses. Plus la cicatrisation est lente, plus important est le risque de rechute.

III- TRAITEMENT D'ENTRETIEN

-En cas de récurrences, rechercher les facteurs favorisants (stress, tabac, médicaments gastro-toxiques).

-Si les récurrences sont trop fréquentes (> 3/an), envisager un traitement d'entretien de 6 à 12 mois, de préférence avec un anti-H2 (bonne tolérance d'un traitement de longue durée).

-L'évolution actuelle du traitement se fait vers une réduction du nombre de prises quotidiennes (une prise vespérale) afin de faciliter l'observance du traitement.

-Le traitement chirurgical doit être envisagé en cas de non cicatrisation après un traitement bien suivi, ou en cas de récurrences multiples ou rapprochées.

CONCLUSION

Quel qu'il soit, le traitement anti-ulcéreux ne modifie pas l'évolution naturelle de la maladie. Seule la chirurgie guérit durablement dans 90% des cas.

Le médicament idéal reste à découvrir.

FICHES DE TRANSPARENCE

**EDITION OCTOBRE 1994
+ RMO (5.03.95)**

Anti-acides et topiques gastro-duodénaux

PROPRIÉTÉS

Les anti-acides diminuent l'activité chlorhydro-peptique dans l'estomac par neutralisation des ions H⁺ et/ou inhibition de la pepsine. Leur mode d'action est donc différent de celui des antisécrétoires (et en particulier des inhibiteurs H₂) qui diminuent la sécrétion gastrique acide par action sur les cellules pariétales de l'estomac. Les anti-acides peuvent protéger la muqueuse gastrique contre les facteurs d'agression par leur pouvoir couvrant et, pour certains topiques, par leur effet sur le mucus.

Les anti-acides sont utilisés dans le traitement symptomatique des épigastralgies et du pyrosis.

CLASSIFICATION

- **Les dérivés de l'aluminium :**
 - l'hydroxyde d'aluminium possède un pouvoir neutralisant important et prolongé ;
 - le phosphate d'aluminium possède une action antiacide lente : c'est également un protecteur de la muqueuse gastrique. Il n'entraîne pas, contrairement aux autres sels d'aluminium, de captation intestinale des phosphates alimentaires ;
 - le glycinate et le tyrosinate d'aluminium sont de faibles antiacides : ce sont de bons antipeptiques ;
 - le carbonate basique d'aluminium est un antiacide d'action rapide et brève ;
 - les silicates d'aluminium ont une action antiacide prolongée et sont également des protecteurs de la muqueuse gastrique.

La posologie moyenne des sels d'aluminium est de 2,5 g à 9 g/jour à répartir en 3 prises.

Les dérivés de l'aluminium favorisent la constipation.

- **Les dérivés du magnésium :**
 - l'hydroxyde de magnésium est un antiacide d'action rapide et brève ;
 - le trisilicate de magnésium et le carbonate de magnésium sont des antiacides d'action lente et prolongée.

La posologie moyenne des dérivés du magnésium est de 3g/jour à répartir en 3 prises.

Les dérivés du magnésium favorisent la diarrhée.

- **L'association des dérivés du magnésium et de l'aluminium ou les dérivés mixtes de magnésium et d'aluminium** sont destinés, en principe, à éviter les effets sur le transit intestinal et à additionner leurs actions topique et antiacide.

Les produits précédents associent les pouvoirs couvrant et antiacide.

Les produits suivants ont des propriétés spécifiques :

- le carbonate de calcium et le bicarbonate de sodium sont des neutralisants exclusifs de l'acidité gastrique ;
- le diméticone (polysilane) n'a pas d'effet antiacide, mais essentiellement une action antitumorale, par un effet antimousse ; il est également protecteur de la muqueuse ;
- les alginates : en milieu acide ils forment un gel surnageant à la partie supérieure du liquide gastrique et sont utiles en cas de reflux gastro-œsophagien.

QUEL ANTIACIDE ET TOPIQUE GASTRO-DUODÉNAL CHOISIR ?

- **En cas d'ulcère gastro-duodéal de gastrite, d'œsophagite** qui nécessitent de protéger la muqueuse contre la sécrétion chlorhydro-peptique :
 - toutes les préparations à base de sels d'aluminium et de magnésium, qu'elles soient ou non associées au diméticone, ont probablement une efficacité comparable à quantité égale de principe actif et à posologie identique ;
 - les formes en suspension sont plus rapidement actives que les formes en comprimés ;
 - l'existence ou non de troubles du transit associés fait, selon les cas, préférer les dérivés de l'aluminium ou les dérivés du magnésium ou leurs associations.
- **Dans le cas particulier de reflux gastro-œsophagien, les produits à base d'alginates ont fait la preuve de leur efficacité.**

COMMENT PRESCRIRE LES ANTIACIDES ET TOPIQUES GASTRO-DUODÉNAUX ?

- Les antiacides et topiques gastro-duodénaux doivent être administrés 1 à 2 heures après les repas et/ou au moment des douleurs. Les produits à base d'alginates doivent être pris immédiatement après les repas.

- Tous, mais plus particulièrement ceux à base d'hydroxyde d'aluminium, peuvent diminuer l'absorption de certains médicaments ingérés simultanément, notamment les digitaliques, les antiarythmiques, les antivitamines K, les AINS et les antibiotiques. Un délai moyen de 2 heures doit être respecté entre leur prise et celle du topique.
- Dans le cas des alginates du fait de leur propriété de flotaison à la partie supérieure de l'estomac, il est préférable en cas de traitement associé de prendre ceux-ci en dernier.
- La prescription systématique d'un antiacide et topique gastro-duodéal en même temps qu'un médicament agressif pour la muqueuse gastrique (AINS, aspirine...) est inutile.

EFFETS INDÉSIRABLES

La prise prolongée de sels d'aluminium, sauf bien entendu le phosphate d'alumine, expose aux

risques d'états asthéniques et exceptionnellement d'ostéomalacie, en raison de l'élimination de ces sels par les fécès sous forme de phosphate insoluble.

Chez les insuffisants rénaux chroniques, traités ou non par dialyse, l'emploi prolongé de sels ou de dérivés de l'aluminium expose aux risques d'encéphalopathie.

Note

Le tableau concerne exclusivement les produits à base de :

- dérivés ou sels d'aluminium ;
- dérivés ou sels de magnésium ;
- carbonate de calcium ;
- diméticone ;
- alginates ;

à l'exclusion des antiacides et topiques gastro-duodéaux comportant des antispasmodiques, des tranquillisants, des anesthésiques ou de la réglisse.

**1993 - XXIII
PRESCRIPTION DES ANTI-ULCÉREUX (1)**

- Il n'y a pas lieu d'associer ou de prescrire simultanément deux anti-ulcéreux.
- Il n'y a pas lieu, dans l'ulcère duodéal, de prolonger le traitement à doses d'attaque, plus de six semaines, sauf en cas de persistance des symptômes.
- Il n'y a pas lieu de prescrire des anti-ulcéreux dans les gastrites chroniques.

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

ANTIACIDES ET TOPIQUES GASTRO-DUODÉNAUX

Produit	Dérives de l'aluminium	Dérives du magnésium	Carbonate de calcium	Dimehicone	Alginates	Présentation	Prix au 1-10-94	Nombre d'unités par prise*	Coût par prise
ANTI-H Lab. Amido	•		•			30 comprimés poudre boîte de 130 g (20 cuillères-mesure)	11,80 11,50	2 tablettes 1 cuillère à café	0,78 0,57
BEDELIX Lab. Beaufour	•	•				30 sachets 60 sachets	33,10 54,80	1 sachet 1 sachet	1,10 0,91
CONTRACIDE Lab. Norgan	•	•		•		Flacon de 250 ml	16,10	1 cuillère à soupe	0,97
GASTRALGINE Lab. Upsa				•		40 comprimés	24,60	2 comprimés	1,23
GASTRALGEL Lab. Biogalénique	•					60 comprimés	27,30	2 comprimés	0,91
GASTROPULGITE Lab. Beaufour	•	•				30 sachets 60 sachets	29,80 48,90	1 sachet 1 sachet	0,99 0,81
GAVICON Lab. SKB	•				•	24 sachets 20 comprimés flacon 250 ml (50 cuillères à café)	21,60 15,60 21,40	1 sachet 2 comprimés 2 cuillères à café	0,90 1,56 0,85
GELOX Lab. Beaufour	•	•				30 sachets	35,10	1 sachet	1,17
LYCAON Lab. Boehringer-Ingelheim	•					26 sachets	22,30	1 sachet	0,86
MAALOX Lab. Belton	•	•				40 comprimés flacon de 250 ml (environ 16 cuillères à soupe) 30 sachets	13,30 15,40 27,30	2 comprimés 1 cuillère à soupe 1 sachet	0,60 0,96 0,91
MAGNÉSIE COMPOSÉE Lab. Lehning		•				Boîte de 80 g (20 cuillères à café)	7,90	1 cuillère à café	0,39
MOXYDAR Lab. Serozym	•	•				30 comprimés	27,30	1 comprimé	0,91
MUCAL Lab. Irex	•	•	•			30 sachets 60 sachets	25,90 42,80	1 sachet 1 sachet	0,86 0,71
PHOSPHALUGEL Lab. Brocades Pharma	•					Flacon de 250 g (12 cuillères à soupe) 26 sachets 36 comprimés 90 comprimés	16,00 28,40 25,20 51,20	1 cuillère à soupe 1 sachet 2 comprimés 2 comprimés	1,33 1,09 1,40 1,14
POLYSILANE JOUILLÉ TABLETTES Lab. Synthelabo France	•			•		32 tablettes	19,00	2 tablettes	1,19
POLYSILANE GEL UPSA POLYSILANE GELÉE ORALE Lab. UPSA				•		Tube de 170 g (11 cuillères à soupe) 30 sachets	17,20 37,80	1 cuillère à soupe 1 sachet	1,56 1,26
ROCGEL Lab. Roques	•					24 sachets	30,90	1 sachet	1,29
SMECTA Lab. Ipsen	•	•				30 sachets 60 sachets	31,80 52,30	1 sachet 1 sachet	1,06 0,87
TOPAAL Lab. PF Médicament	•	•			•	42 comprimés Flacon de 210 ml	24,00 23,10	2 comprimés 2 cuillères à café	1,14 1,10

*Proposé par les fabricants, n'impliquent pas toujours une efficacité thérapeutique égale.



1993 - A.M.H.

PRESCRIPTION DES ANTI-ULCÉREUX (1)

① Il n'y a pas lieu d'associer ou de prescrire simultanément deux anti-ulcéreux.

② Il n'y a pas lieu, dans l'ulcère duodénal, de prolonger le traitement à doses d'attaque, plus de six semaines, sauf en cas de persistance des symptômes.

③ Il n'y a pas lieu de prescrire des anti-ulcéreux dans les gastrites chroniques.

(1) Anti-ulcéreux : ce vocable réunit les différentes classes d'anti-ulcéreux tels qu'ils sont définis dans la fiche de transparence. À l'exclusion des anti-acides, sont donc inclus : les inhibiteurs des récepteurs H₂ à l'histamine, les inhibiteurs de la pompe à protons, le sucralfate, les analogues des prostaglandines.

J.O. 5 mars 1995

Traitement médicamenteux de l'ulcère gastrique et de l'ulcère duodénal

PROPRIÉTÉS

Les anti-ulcéreux ont comme propriété essentielle d'augmenter la vitesse de cicatrisation de l'ulcère gastrique ou duodénal évolutif. Certains sont aussi utilisés dans la prévention des rechutes de la maladie ulcéreuse.

Aucun de ces médicaments n'a de justification dans le traitement symptomatique des épigastriques, non liées à un ulcère ou à un reflux gastro-œsophagien.

CLASSIFICATION

- **Les inhibiteurs des récepteurs H₂** à l'histamine (cimétidine, ranitidine, famotidine, nizatidine) inhibent fortement la sécrétion gastrique acide, basale et stimulée par un repas ou par différents stimulants pharmacologiques. La prise d'une dose unique le soir au coucher ou au dîner inhibe la sécrétion nocturne. Les inhibiteurs H₂ sont actifs par voie orale ou parentérale.
- **Les inhibiteurs de la pompe à protons** (oméprazole et lansoprazole) sont des antisécrétoires gastriques qui agissent en inhibant l'activité enzymatique de l'ATPase H⁺ K⁺ au niveau de la cellule pariétale gastrique. Leur activité antisécrétoire est puissante et prolongée. L'oméprazole est actif par voie orale ou parentérale.
- **Le sucralfate**, sel d'aluminium de sucrose octosulfate, agit localement sur l'ulcération par un effet protecteur et topique. Il stimule la synthèse des prostaglandines endogènes gastriques.
- **Les antiacides** (hydroxydes d'aluminium et de magnésium) agissent en neutralisant la sécrétion acide dans l'estomac.
- **Les analogues des prostaglandines** (misoprostol) ont un effet antisécrétoire et un effet cytoprotecteur sur les cellules de la muqueuse gastro-duodénale.

QUAND PRESCRIRE ?

L'ulcère gastrique ou duodénal évolutif, endoscopiquement prouvé, est l'indication essentielle des anti-ulcéreux. En outre, les inhibiteurs H₂ et le

sucralfate ont fait la preuve de leur efficacité dans la prévention des rechutes de la maladie ulcéreuse ; mais la nécessité de ce traitement préventif reste discutée sauf chez les sujets qui auraient un risque opératoire élevé en cas de complications de la maladie ulcéreuse et chez les sujets dont l'ulcère récidive très souvent. Un traitement d'entretien par l'oméprazole peut être indiqué en cas de rechute d'ulcère duodénal malgré un premier traitement d'entretien par inhibiteur H₂. Les anti H₂ et l'oméprazole ont également comme indication le rare syndrome de Zollinger-Ellison.

En cas d'ulcérations gastro-duodénales induites par les AINS, le traitement curatif peut utiliser le misoprostol, en se limitant aux patients chez qui la poursuite des AINS est indispensable. Pour ce qui est de la prévention, l'efficacité du misoprostol (seule molécule à avoir obtenu l'AMM dans cette indication) n'a été observée que pour les ulcérations gastriques. Elle n'a pas été démontrée sur l'incidence des complications sévères (perforation, hémorragie, mortalité). Le misoprostol peut être prescrit à visée préventive en association avec les AINS chez les patients à risque (notamment âge supérieur à 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou d'intolérance aux AINS) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire de durée prolongée est jugé indispensable.

QUEL ANTI-ULCÉREUX PRESCRIRE ?

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

Dans le traitement d'entretien, de 1^{re} intention, seuls les inhibiteurs H₂ ou le sucralfate doivent être prescrits.

Pour l'ulcère duodénal évolutif, en terme de cicatrisation endoscopique et en se limitant à l'appréciation de l'efficacité sans faire intervenir des considérations économiques, l'oméprazole et le lansoprazole sont les plus efficaces (environ 90% de cicatrisation à 4 semaines), puis vient un groupe de produits d'efficacité comparable comprenant ranitidine, nizatidine, famotidine et sucralfate (75-80%), puis cimétidine, anti-acides à forte dose (70-75%) et enfin, misoprostol (65%).

COMMENT PRESCRIRE ?

Le choix d'un anti-ulcéreux, tant pour l'ulcère duodénal que pour l'ulcère gastrique, doit porter sur un seul produit. Pendant la période douloureuse, il est possible d'adjoindre un anti-acide au traitement anti-ulcéreux. **L'association de deux anti-ulcéreux est illogique et n'apporte aucun gain d'efficacité ; elle est donc fortement déconseillée.** Le malade doit être averti que le fait de fumer retarde la cicatrisation de l'ulcère évolutif et favorise les récurrences, surtout dans la localisation duodénale de la maladie.

Le contrôle endoscopique à la fin du traitement n'est nécessaire que pour l'ulcère gastrique.

- **Inhibiteurs H2**

En cas d'ulcère évolutif, la dose quotidienne est de 800 mg pour la cimétidine, de 300 mg pour la ranitidine, de 40 mg pour la famotidine et de 300 mg pour la nizatidine. Cette dose peut être administrée en une seule prise le soir au coucher ou au dîner ou répartie en 2 prises égales, matin et soir. La durée du traitement est en général de 4 à 6 semaines. Si un traitement préventif des rechutes apparaît nécessaire, la dose est la moitié de celle utilisée pour l'ulcère évolutif, le soir au coucher ou au dîner. La durée du traitement n'est pas déterminée mais, en dehors de cas particuliers, il est raisonnable de limiter cette durée à 6 ou 12 mois.

La tolérance des inhibiteurs H2 est excellente bien que des effets indésirables soient possibles. La prescription à long terme des antisécrétoires semble sans inconvénient sur la physiologie gastrique.

- **Oméprazole**

En cas d'ulcère duodénal évolutif la posologie est de 1 gélule à 20 mg par jour pendant 4 semaines. En cas d'ulcère gastrique, la posologie est de 1 gélule à 20 mg le matin pendant 4 à 6 semaines. Dans le cas d'ulcère duodénal ayant résisté à un traitement d'entretien par les inhibiteurs H2, un traitement d'entretien par l'oméprazole peut être

prescrit à la posologie de 1 gélule à 20 mg par jour.

- **Lansoprazole**

En cas d'ulcère duodénal évolutif la posologie est de 1 gélule à 30 mg par jour pendant 4 semaines. En cas d'ulcère gastrique évolutif, la posologie est de 1 gélule à 30 mg le matin pendant 4 à 6 semaines.

- **Sucralfate**

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

- **Antiacides**

En cas d'ulcère duodénal évolutif la posologie est de 10 ml 4 fois par jour pendant 4 à 6 semaines.

- **Analogues des prostaglandines**

En cas d'ulcère gastrique et duodénal évolutif, la posologie est de 200 mcg 4 fois par jour pour le misoprostol. En cas d'ulcère duodénal cette dose peut être répartie en 2 prises égales, matin et soir, pour le misoprostol. La durée du traitement est de 4 à 8 semaines. En cas de traitement préventif des ulcères induits par les AINS chez les sujets à risque, quand la poursuite d'un traitement prolongé est jugée indispensable, la posologie quotidienne est de 4 fois 1/2 comprimé ou de 2 comprimés soit 400 mcg/jour. La diarrhée est un effet indésirable possible.

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

Quand les biopsies de l'antrum gastrique montrent la présence d'*Helicobacter pylori*, l'éradication par l'association d'un traitement antibiotique au traitement anti-sécrétoire permet de diminuer très significativement le pourcentage de rechute de l'ulcère dans l'année suivante.

**TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DE L'ULCÈRE GASTRIQUE ET DE L'ULCÈRE DUODÉNAL
(Voie orale)**

Principe actif	Produit	Dosage Présentation	Posologie quotidienne dans l'ulcère évolutif	Prix au 1-10-94	Coût de traitement journalier	
CIMETIDINE	TAGAMET Lab. SB	200 mg Comprimés effervescents	B/60	5	122,10	10,17
		200 mg Comprimés	B/50	4 à 5	99,30	8,93
		400 mg Comprimés	B/30	2	129,20	8,61
		800 mg Comprimés effervescents	B/15	1	145,30	9,68
		800 mg Comprimés sécables	B/15	1	128,90	8,59
RANITIDINE	AZANTAC Lab. Glaxo	150 mg Comprimés effervescents	B/30	2	150,10	10,00
		150 mg Comprimés	B/30	2	127,10	8,47
		300 mg Comprimés	B/15	1	156,90	10,46
		300 mg Comprimés effervescents	B/15	1	150,10	10,00
	RANIPLEX Lab. Fournier S.A.	150 mg Comprimés effervescents	B/30	2	150,10	10,00
		150 mg Comprimés	B/30	2	127,10	8,47
		300 mg Comprimés	B/15	1	156,90	10,46
		300 mg Comprimés effervescents	B/15	1	150,10	10,00
FAMOTIDINE	PEPDINE Lab. M.S.D. - Chibret	20 mg Comprimés	B/30	2	117,40	7,82
		40 mg Comprimés	B/15	1	117,40	7,82
NIZATIDINE	NIZAXID Lab. Lilly France	150 mg Gélules	B/30	2	136,10	9,07
		300 mg Gélules	B/15	1	133,70	8,91
OMEPRAZOLE	MOPRAL Lab. Astra-France	20 mg Gélules	B/15	1	199,70	13,31
	ZOLTUM Lab. Beilco	20 mg Gélules	B/15	1	190,30	12,68
LANSOPRAZOLE	LANZOR Lab. Houdé	30 mg Gélules	B/15	1	174,10	11,60
	OGAST Lab. Takeda	30 mg Gélules	B/15	1	174,10	11,60
SULCRALFATE	KEAL Lab. Biogalénique	1 g Comprimés	B/30	4	50,10	6,68
		1 g Susp. buv. sachets	B/30	4	50,10	6,68
		2 g Susp. buv. sachets	B/15	2	48,10	6,41
		2 g Susp. buv.	150 ml	20 ml	48,10	6,41
	ULCAR Lab. Houdé	1 g Comprimés	B/30	4	56,80	7,57
		1 g Susp. buv. sachets	B/30	4	56,80	7,57
HYDROXYDES D'ALUMINIUM ET DE MAGNÉSIUM	SUPRALOX Lab. Beilco	Suspension buvable	250 ml	40 ml	33,50	5,36
MISOPROSTOL	CYTOTEC Lab. Searle	200 mcg Comprimés	B/60	4	119,50	7,97

Le reflux gastro-œsophagien

1. Epidémiologie

2. Définition

3. Traitement

3.1 Challenge

3.2 Médicaments

Agents qui induisent une diminution du tonus sphincter oesophagien inférieur*

1. Hormones

- sécrétine
- glucagon
- cholecystokinine

2. Rx affectant les neurotransmetteurs

- Agonistes β -adrénorécepteurs
- Antagonistes adrénorécepteurs
- Dopamine
- Anticholinergique (atropine)

3. Régime

- Aliments gras
- Chocolat
- Alcool
- Menthe

4. Autres agents

- Acidifiants gastriques
- Tabac
- Théophylline
- Diazépam : VALIUM®, NOVAZAM®
- Pethidine, DOLOSAL®, Morphine
- Prostaglandines E_1 , E_2 , A_2
- Verapamil : ISOPTINE®

* D'après cours PHM 4159 Montréal, Reina Bendayan, Nov. 1984.

Agents qui induisent une augmentation du tonus du sphincter oesophagien inférieur

1. Hormones

- Gastrine

2. Rx affectant les neurotransmetteurs

- Agonistes α -adrenorécepteurs
- Rx cholinergiques
- Rx anticholinestérasiques

3. Autres agents

- Repas riches en protéines
- Café
- Histamine
- Antiacides
- Metoclopramide : PRIMPERAN®
- Domperidone : MOTILIUM®
- Prostaglandine F_{2a}
- Indometacine : INDOCID®

* d'après cours PHM 4159 Montréal, Reina Bendayan, Nov. 1984

FICHES DE TRANSPARENCE

EDITION OCTOBRE 1994

Reflux gastro-œsophagien et œsophagite par reflux

Le reflux gastro-œsophagien chez l'adulte peut se traduire par le pyrosis qui est une sensation de brûlure rétrosternale ascendante. Les œsophagites par reflux sont définies par la présence d'érosions ou d'ulcérations de la muqueuse œsophagienne visibles en endoscopie. La plupart des patients souffrant de reflux gastro-œsophagien n'ont pas d'œsophagite endoscopique.

Le reflux gastro-œsophagien associé au pyrosis ou à une œsophagite endoscopique est, dans l'immense majorité des cas, un reflux acide. Le reflux alcalin est exceptionnel. Des anomalies de la motricité de l'œsophage peuvent être associées au pyrosis ou à l'œsophagite endoscopique : diminution de pression du sphincter inférieur de l'œsophage, diminution de la vidange gastrique et des troubles du péristaltisme de l'œsophage.

Deux types de traitement peuvent être proposés, l'un pour diminuer l'acidité du liquide de reflux ou son contact direct entre l'acide et la muqueuse œsophagienne, et l'autre pour régulariser la motricité : augmenter la pression du sphincter inférieur de l'œsophage, accélérer la vidange gastrique ou stimuler le péristaltisme œsophagien.

CLASSIFICATION DES TRAITEMENTS DU REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN ET DE L'ŒSOPHAGITE PAR REFLUX

- Les anti-acides agissent en neutralisant la sécrétion acide dans l'estomac.
- Les alginates forment un gel visqueux surnageant à la partie supérieure du contenu intra-gastrique. Ce gel forme une barrière physique qui s'oppose au reflux. En cas de reflux, le gel régurgite en premier et exerce un effet protecteur qui s'oppose au contact direct entre la muqueuse cœso-gastrique et le liquide gastrique irritant.
- Le dompéridone est un dopamino-bloquant périphérique qui augmenterait le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage ; le dompéridone inhibe la relaxation du fundus gastrique et stimule l'activité motrice antrale, favorisant l'évacuation de l'estomac.
- Le cisapride est un cholinomimétique indirect : il libère de l'acétylcholine au niveau du plexus myentérique, stimule le péristaltisme œsophagien, augmente la pression du sphincter inférieur

de l'œsophage et accélère la vidange gastrique.

- Les inhibiteurs des récepteurs H₂ à l'histamine (cimétidine, famotidine, ranitidine) inhibent fortement la sécrétion acide en particulier nocturne ; les inhibiteurs H₂ sont actifs par voie orale ou parentérale.
- Les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole et lansoprazole) sont des antisécrétoires gastriques qui agissent en inhibant l'activité enzymatique de l'ATPase H⁺ K⁺ au niveau de la cellule pariétale gastrique. Leur activité antisécrétoire est puissante et prolongée.

QUAND PRESCRIRE ?

Le traitement du reflux gastro-œsophagien sans œsophagite érosive ou ulcérée est symptomatique. Il vise à assurer le confort du malade. La survenue d'une œsophagite est possible mais non systématique et ses complications sont rares. Selon la fréquence et l'intensité du symptôme, le traitement peut être prescrit à la demande ou en continu. Les règles hygiéno-diététiques doivent toujours être conseillées.

En cas d'œsophagite érosive ou ulcérée prouvée endoscopiquement, seuls les inhibiteurs des récepteurs H₂ à l'histamine, l'oméprazole, le lansoprazole et le cisapride ont fait la preuve de leur efficacité.

QUEL TRAITEMENT PRESCRIRE ?

- En cas de reflux gastro-œsophagien sans œsophagite, les alginates et les anti-acides peuvent être utilisés en première intention. La supériorité de ces traitements, l'un par rapport à l'autre, n'est pas démontrée. Leur efficacité sur la douleur par rapport au placebo est mal documentée. La cimétidine 200 mg peut être prescrite en deuxième intention en cas d'échec des anti-acides ou des alginates en particulier dans les formes hyperalgiques. Les modificateurs de la motricité digestive peuvent être utilisés en deuxième intention lorsque les symptômes restent fréquents.

Les inhibiteurs de la pompe à protons et les inhibiteurs H₂ en dehors de la cimétidine 200 mg n'ont pas l'indication thérapeutique du traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien ;

- En cas d'œsophagite érosive ou ulcérée, le trai-

tement de première intention comprend les inhibiteurs H2, le cisapride ou les inhibiteurs de la pompe à protons. Aucun inhibiteur H2 n'a prouvé sa supériorité par rapport aux autres. L'efficacité de l'oméprazole est supérieure à celle des inhibiteurs H2 aux doses habituelles. En cas de non-cicatrisation de l'œsophagite, après un traitement par inhibiteur H2, un traitement par les inhibiteurs de la pompe à protons doit être prescrit ou une association inhibiteur H2 et cisapride.

mé 4 fois par jour et en cas d'œsophagite de 1 comprimé 4 fois / jour avant les repas et au coucher.

• **Inhibiteurs H2**

Dans le traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien, la posologie est de 200 mg de cimétidine au moment des brûlures ou régurgitations avec un maximum de 3 prises/jour sur une période n'excédant pas 15 jours.

En cas d'œsophagite, la dose quotidienne est de 800 mg pour la cimétidine, 300 mg pour la ranitidine, 40 mg (stades I, II) et 80 mg (stades III, IV) pour la famotidine.

Cette dose peut être administrée en une seule prise le soir au dîner, ou répartie en deux prises. En cas d'œsophagite récidivante, ces doses peuvent être augmentées. La durée de traitement est de 6 à 8 semaines.

• **Oméprazole**

La posologie est de 1 gélule à 20 mg par jour pendant 4 semaines avec une seconde période de 4 semaines à la même posologie en cas d'œsophagite résistante.

En cas d'œsophagite sévère stade III ou IV, un traitement d'entretien peut être prescrit à la dose de 20 mg/jour.

• **Lansoprazole**

La posologie est de 1 gélule à 30 mg par jour pendant 4 semaines avec une éventuelle seconde période de 4 semaines en fonction des résultats endoscopiques.

CAS PARTICULIER : LE REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN DU NOURRISSON

Le traitement du reflux gastro-œsophagien du nourrisson commence également par des mesures hygiéno-diététiques.

La position à 30° d'inclinaison est conseillée ainsi que les épaississements des biberons.

Le traitement médical de 1^{ère} intention est un traitement par alginates ou antiacides.

En cas d'échec, un traitement par le cisapride est indiqué.

Il est possible d'avoir recours à la cimétidine 200 mg en cas de persistance des symptômes.

TRAITEMENT D'ENTRETIEN

Les indications des traitements d'entretien sont mal connues. Dans l'état actuel de nos connaissances, ils sont inutiles dans le pyrosis sans œsophagite sévère et le traitement symptomatique est conseillé. Le traitement d'entretien est probablement utile dans les œsophagites sévères compte tenu de la fréquence des récurrences. Seul l'oméprazole a obtenu l'indication thérapeutique dans le traitement d'entretien en cas d'œsophagite sévère, stade III (ulcérations circulaires) et stade IV (ulcères ou complications).

COMMENT PRESCRIRE ?

• **Règles hygiéno-diététiques**

Dans tous les cas, des règles hygiéno-diététiques doivent être conseillées : traitement postural par surélévation de la tête du lit par des cales de 15 cm au minimum, diminution du volume des repas et des boissons, limitation de l'apport en graisse alimentaire, réduction de la surcharge pondérale, suppression ou forte réduction de la consommation alcoolique et tabagique et diminution de la compression abdominale.

• **Alginates et anti-acides**

La posologie moyenne est de 3 prises par jour après le repas ou au moment des douleurs. En cas de reflux sans œsophagite, le traitement peut être minimal en se limitant à un traitement du symptôme à la demande.

• **Dompéridone**

La posologie usuelle est de 1 comprimé 4 fois par jour, avant les repas et le soir au coucher. De très rares symptômes extra-pyramidaux et endocriniens sont possibles.

• **Cisapride**

En cas de reflux, la posologie est de 1/2 compri-

REFLUX GASTRO-ŒSOPHAGIEN ET ŒSOPHAGITE PAR REFLUX

Produit	Principe actif	Présentations	Posologie journalière usuelle (adulte)	Prix au 1/10/94	Coût de traitement journalier RGO Œsophagite
ANTIACIDES ALGINATES : se reporter à la Fiche de transparence ANTIACIDES ET TOPIQUES GASTRODUODÉNAUX					
MOTILIUM Lab. Janssen	dompéridone	10 mg	Comprimé B/40	36,20	■ 2,71
	dompéridone	1 mg/ml	Suspension buvable 200 ml	22,90	■ 3,43
PERIDYS Lab. Pharmuka SF	dompéridone	10 mg	Comprimé B/40	36,20	■ 2,71
	dompéridone	1 mg/ml	Suspension buvable 200 ml	22,90	■ 3,43
PREPULSID Lab. Janssen	cisapride	10 mg	Comprimé sécable B/40	105,80	■ 5,29
	cisapride	1 mg/ml	Suspension buvable 100 ml	44,10	
	cisapride	1 mg/ml	Suspension buvable 200 ml	70,10	■ 7,00
TAGAMET Lab. SKB	cimetidine	200 mg	Comprimé B/50	99,30	■ 8,93
	cimetidine	200 mg	Comprimé effervescent B/60	122,10	■ 10,17
	cimetidine	400 mg	Comprimé B/30	129,20	■ 8,61
PEPIDINE Lab. MSD	famotidine	20 mg	Comprimé B/30	117,40	■ 7,82 (stades I et II)
	famotidine	40 mg	Comprimé B/15	117,40	■ 15,65 (stades III et IV)
AZANTAC Lab. Glaxo	ranitidine	150 mg	Comprimé B/30	127,10	■ 8,47
	ranitidine	150 mg	Comprimé effervescent B/30	150,10	■ 10,00
	ranitidine	300 mg	Comprimé B/15	156,90	■ 10,46
	ranitidine	300 mg	Comprimé effervescent B/15	150,10	■ 10,00
RANIPLEX Lab. Fourrier	ranitidine	150 mg	Comprimé B/30	127,10	■ 8,47
	ranitidine	150 mg	Comprimé effervescent B/30	150,10	■ 10,00
	ranitidine	300 mg	Comprimé B/15	156,90	■ 10,46
	ranitidine	300 mg	Comprimé effervescent B/15	150,10	■ 10,00
MOPRAL Lab. Astra	oméprazole	20 mg	Gélules B/15	199,70	■ 13,31
ZOLTUM Lab. Belfon	oméprazole	20 mg	Gélules B/15	190,30	■ 12,68
LANZOR Lab. Houdé	lansoprazole	30 mg	Gélules B/15	174,10	■ 11,60
OGAST Lab. Takeda	lansoprazole	30 mg	Gélules B/15	174,10	■ 11,60

*Posologie dans le reflux gastro œsophagien

**Posologie dans l'œsophagite par reflux

N.B. Ne sont pas mentionnées dans le tableau les posologies du Prepulsid dans le traitement des œsophagites et du Tagamet dans le traitement du RGO.

Motilium et Peridys : prise en charge au taux de 35 %.

LES MEDICAMENTS MODIFICATEURS DU TRANSIT DIGESTIF

LES LAXATIFS

1 - La constipation : épidémiologie

Maladie de l'insatisfaction. Le problème est d'identifier le niveau de tolérance.

2 - Définition :

Modification d'un état antérieur qui était satisfaisant. Autrement dit "sauf maladie organique, on ne naît pas constipé, on le devient". La dimension subjective de la constipation étant importante, on devra pour parler de constipation, avoir une observation précise "selles très dures, blessant la muqueuse et pouvant provoquer des hémorroïdes". Le nombre importe peu.

3 - Traitement :

3.1 - Challenge

- . Etablir un niveau d'exonération intestinal non douloureux et correspondant à une satisfaction du patient.
- . Pas de normes.

3.2 - Médicaments

- . 1 essai thérapeutique avec moyens diététiques qui ont deux avantages :
 - prendre en charge la demande
 - débiter avec un coût faible (fibres-mucilages-paraffine)
- . 1 examen (coloscopie) si crainte provoquée par changement brutal ou une baisse de l'état général.
- . Lubrifiants : huile de paraffine (risque de suintement)
- . Mucilages : laxatifs de lest : augmentent le volume des selles (ballonnements en début).
- . Laxatifs osmotiques : déplacent l'eau et les électrolytes. soit longue chaîne, soit par sels organiques ou minéraux
- . Laxatifs stimulants (ou irritants) : ils irritent la cellule, la font sécréter et augmentent le péristaltisme
- . Laxatifs locaux (suppositoires - microlavements)

Maladie des laxatifs :

- Complication la plus grave dans le domaine des troubles fonctionnels intestinaux. Toujours conséquence de traitements agressifs poursuivis longtemps (10 ans), due à l'emploi de laxatifs stimulants puis pris souvent à l'insu du prescripteur et contenus souvent dans des tisanes.

- Signes : recrudescence des douleurs abdominales (surtout chez colopathes spasmodiques) et diarrhées. La sécrétion d'eau et d'électrolytes et de protéines est augmentée par irritation de la paroi du colon qui prend un aspect de peau tigrée dite mélanose recto colique

1°) la diarrhée s'installe, intermittente, douloureuse

2°) des vomissements apparaissent (diurétiques sont associés), d'où hypokaliénine

3°) amaigrissement, dénutrition, aménorrhée, maladie presque exclusivement féminine.

En cause : laxatifs stimulants (phenolphthaleine, et anthraquinones - agents surfactants et salin aussi.

Les mucilages, les huiles minérales (paraffine) et laxatifs sucrés (lactulose) ne sont jamais en cause.

LES ANTIDIARRHEIQUES

1 - La diarrhée : épidémiologie : fréquente.

trois grands groupes :

- > infectieuses : (bactériennes ou virales) ex : diarrhée du voyageur (e.coli, shigella, salmonelle)
- > alimentaires : défaut de digestion ou intoxications alimentaires
- > iatrogènes

2 - Définition : selles trop liquides, trop fréquentes, trop abondantes (plus de 300g / Jour).

3 - Traitement :

3.1 - Challenge :

- 1) soulager le malade
 - . en calmant les douleurs
 - . en arrêtant les émissions fréquentes de selles
- 2) corriger les troubles hydroelectrolytes
- 3) supprimer la cause (si identifiée).

Traitement des effets :

-----> modificateurs du transit ralentisseur type loperamide, opiacées

tapissage de la muqueuse -----> type pansements absorbants -----> type Kaolin charbon

protection ou restauration de la flore microbienne -----> type lactéol.

Traitement supposé de la cause :

Antiseptiques :

- > dérivés halogénés et dérivés de l'hydroxyquinoline type Intétix®
- > dérivés du nitrofurane type nitrofurantoin
- > dérivés des sulfamides type sulfaméthoxazole

Antibiotiques

- dihydrostreptomycine
- colistine
- framycétine

MEDICAMENTS DE LA DIARRHÉE

TRAITEMENT DES EFFETS

- . Ralentissement du transit
Type : opiacé ou apparenté, ex. Imodium®
Effets ind. : empêche l'élimination
de la cause
- . Protection de la muqueuse
Type : Maalox
- . Protection ou restauration de la flore
Type : Lacteol
- . Réhydratation eau, type pedialyte®

TRAITEMENT DE LA (DES) CAUSES

- . Antiseptiques :
 - * Hydroquinoléine
 - Halogéné : type intétrix®,
Effets ind. : névrites
 - Nitrofurane : type ercéfuryl
type sulfaguanidine Ganidan®
- . Antibiotiques :
 - * Type dihydrostreptomycine,
 - * Paromycine (Humagel®), néomycine

FICHES DE TRANSPARENCE

EDITION OCTOBRE 1994

Topiques intestinaux

PROPRIÉTÉS

Les topiques intestinaux agissent localement dans le tube digestif, en augmentant la protection de la muqueuse vis-à-vis des facteurs d'agression.

La plupart de ces produits n'ont pas ou peu d'activité antiacide et leur effet s'exerce essentiellement au niveau de l'intestin grêle et du colon. Cependant, certains produits agissent sur la sécrétion de mucus et peuvent être actifs au niveau de l'estomac.

Il est généralement admis que les topiques agissent par un ou plusieurs des mécanismes suivants dont la démonstration n'est pas clairement établie chez l'homme :

- un pouvoir couvrant qui suppose un étalement sur la muqueuse digestive avec un pouvoir d'adhésivité élevé ;
- un pouvoir adsorbant vis-à-vis des gaz, des sels biliaires, de certaines enzymes comme la pepsine, des toxines en particulier microbiennes ;
- un effet stimulant sur la sécrétion de mucus, surtout au niveau de l'estomac.

CLASSIFICATION

La plupart des topiques intestinaux font partie des silicates d'aluminium ou des silicates mixtes dans lesquels l'aluminium prédomine. Selon leur structure, on distingue les argiles (silicates d'origine naturelle type attapulgite, kaolinite, montmorillonite, smectite...) et les silicates de synthèse.

D'autres produits comprennent essentiellement un colloïde minéral, le phosphate d'aluminium. Certains produits sont associés à un mucilage (gomme sterculia ou gomme guar).

QUAND PRESCRIRE ?

L'indication essentielle est le traitement symptomatique des colopathies fonctionnelles. Les produits contenant un mucilage ou du sorbitol sont plus adaptés en cas de constipation associée.

En cas de météorisme, les produits contenant du diméticone peuvent être prescrits.

Les topiques intestinaux se prennent en général avant les 2 ou 3 principaux repas.

COMMENT PRESCRIRE ?

Les topiques intestinaux sont généralement prescrits avant les repas. Certaines précautions doivent être prises :

- les topiques, mais plus particulièrement ceux contenant de l'hydroxyde d'aluminium, peuvent diminuer l'absorption de certains médicaments ingérés simultanément, notamment les digitales, les antiarythmiques, les antivitaminiques K, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, certains antibiotiques.

Un délai moyen de 2 heures doit être respecté entre leur prise et celle du topique ;

- la prise prolongée de dérivés de l'aluminium, sauf les silicates et les phosphates, expose aux risques d'ostéomalacie par carence phosphatée, en raison de l'élimination de ces sels par les fèces, sous forme de phosphate insoluble ;
- chez les insuffisants rénaux chroniques, traités ou non par dialyse, l'emploi prolongé de sels ou de dérivés de l'aluminium expose aux risques d'encéphalopathie ;
- en cas de diabète, tenir compte de la teneur en sucre de certains produits : Actapulgite, Mucipulgite, Mulquine, Polysilane.

FICHE DE TRANSPARENCE

TOPIQUES INTESTINAUX

Produit Date de commercialisation	Derives AJ	Derives Mg	Diametrique	Mucilage	Présentation	Nombre d'unités par prise (adulte)	Prix au 1-10-94	Coût par prise
ACTAPULGITE Lab. Beaufour	1963	-	-		Sachets B/30	1 sachet	31,30	1,04
					Sachets B/60	1 sachet	51,60	0,86
BEDELIX Lab. Beaufour	1980	-	-		Sachets B/30	1 sachet	33,10	1,10
					Sachets B/60	1 sachet	54,80	0,91
GASTRALGINE Lab. Uos2					Comprimés B/40	2 comprimés	24,60	1,23
KARAYAL Lab. Rouges	1985 1982	-	+	-	Granule B/300 g	1 dose	34,60	0,70
					Granule B/1 kg	1 dose	68,00	0,68
LYCADON Lab. Boehringer Ingelheim	1984	-			Sachets B/25	1 sachet	22,30	0,86
MUCAL Lab. Wez	1982	-	+		Sachets B/30	1 sachet	25,90	0,86
					Sachets B/60	1 sachet	42,80	0,71
MUCIPULGITE Lab. Beaufour	1965	-	-	+	Granule B/300 g	1 c. à soupe	20,80	0,86
					Granule B/600 g	1 c. à soupe	35,20	0,73
MULKINE Lab. Beaufour	1985	-	+	-	Granule B/300 g	1 c. à soupe	28,60	1,21
					Granule B/600 g	1 c. à soupe	47,50	1,00
POLY-KARAYA Lab. Synthelabo France	1979				Sachets B/30	1 sachet	48,10	1,60
POLYSILANE Jodée Lab. Synthelabo France	1960	-	+		Tablettes B/32	2 tablettes	19,00	1,19
POLYSILANE GEL UPSA POLYSILANE GELEE ORALE Lab. UPSA	1965		-	+	Tube T/170 g	1 c. à soupe	17,20	1,56
					Sachets B/30	1 sachet	37,80	1,25
SMECTA Lab. Ipsen	1977	-	-		Sachets B/30	1 sachet	31,80	1,06
					Sachets B/60	1 sachet	52,30	0,87

Antiseptiques intestinaux

DÉFINITION

On réserve le terme d'antiseptiques à des produits chimiques possédant une activité antibactérienne locale, de contact.

Les antiseptiques intestinaux sont donc des médicaments chimiques utilisés par voie digestive, pour combattre les infections intestinales, mais dépourvus d'action anti-infectieuse générale.

Cette définition exclut en principe du cadre des antiseptiques les sulfamides et les antibiotiques.

Toutefois, certains sulfamides insolubles n'ont, après administration orale, qu'une faible résorption intestinale : leur action anti-infectieuse est donc essentiellement locale, limitée à la lumière du tube digestif ; ils sont dépourvus d'activité générale mais aussi des effets indésirables habituels aux sulfamides solubles.

Il en est de même de certains antibiotiques qui, administrés par voie buccale, voient leur activité limitée aux germes présents dans l'intestin.

En revanche, ne font pas partie des antiseptiques intestinaux :

- les médicaments antifongiques ou antiparasitaires, encore que certains antiseptiques vrais possèdent parfois quelque activité dans ces domaines ;
- les produits d'origine biologique tels que les préparations à base de cultures de germes, de levures ou de leurs produits (ferments) dont l'éventuelle action sur la flore microbienne intestinale n'est pas scientifiquement démontrée.

CLASSIFICATION

A. LES ANTISEPTIQUES PROPREMENT DITS

- Les dérivés halogénés et nitrés et l'hydroxy-quinoléine

Ils possèdent une activité antibactérienne assez large ainsi qu'un relatif pouvoir antiparasitaire.

Ils comportent des risques d'effets indésirables particuliers :

- troubles neurologiques (névrites optiques, myélites, neuropathies périphériques) exclusivement observés pour des doses importantes et des durées de traitement prolongées ; les

médicaments qui étaient plus particulièrement responsables de ces troubles sont retirés du marché ;

- accident propres aux dérivés iodés (intolérance ou surcharge).

En conséquence, ils ne doivent jamais être utilisés plus de 4 semaines.

- Les dérivés du nitrofurane

Ils possèdent également une activité antibactérienne assez large et sont pratiquement dépourvus d'effets indésirables.

- Certains antiseptiques anciens sont encore utilisés dans le traitement des colopathies chroniques.

Ce sont le collargol (dont la prise prolongée expose à l'argyrisme), le formol, le naphтол. Ils sont souvent associés à des pansements intestinaux, à des adsorbants (charbon), à des antispasmodiques.

B. LES SULFAMIDES INTESTINAUX

- Les sulfamides insolubles, peu résorbables, utilisés dans ce domaine sont essentiellement :
 - la sulfaguanidine ;
 - le sulfathiazol et ses dérivés.

- La salazosulfapyridine mérite une place à part :
 - c'est un pro-médicament dont l'absorption dans l'intestin grêle est faible ; sous l'influence de la flore bactérienne colique, il se produit une libération de l'acide 5-aminosalicylique, fraction active de la molécule ;
 - ses indications sont le traitement de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn.

C. LES ANTIBIOTIQUES INTESTINAUX

Ce sont surtout :

- la dihydrostreptomycine ;
- le sulfate de paromomycine (à la fois anti-infectieux et antiparasitaire) ;
- la néomycine ;
- la colistine.

Ces médicaments ont un certain passage sanguin (avec les accidents qui leur sont inhérents), d'autant plus important que les lésions locales sont plus inflammatoires.

INDICATIONS ET ÉLÉMENTS DU CHOIX

A. Ces médicaments sont proposés dans les diarrhées aiguës d'origine infectieuse (entérites et entéro-colites bactériennes...).

Théoriquement :

- le traitement devrait être fondé sur les résultats d'une coproculture précisant le germe en cause et permettant de choisir le produit le mieux adapté ;
- mais il n'est souvent pas possible de recourir à cet examen dont les résultats sont du reste parfois difficiles à interpréter (discussion du rôle pathogène éventuel de germes commensaux, colibacilles par exemple).

En pratique :

- une symptomatologie sévère (diarrhée importante, diarrhée sanglante, syndrome dysentérique, fièvre, déshydratation) impose absolument des examens bactériologiques (hémoculture, coproculture) ;
- rappelons que l'association d'un ralentisseur du transit intestinal (type diphénoxylate ou loperamide) est à éviter ;
- la prescription d'antibiotiques dans cette situation peut prolonger le portage sain des germes pathogènes, notamment des salmonelles ;
- seule une symptomatologie atténuée justifie l'emploi d'un antiseptique intestinal aux doses usuelles pendant 5 à 6 jours. Aucun élément scientifique ne permet de privilégier l'un d'eux, sauf en cas d'allergie connue ;
- en cas d'échec, il faut recourir à des examens complémentaires (examen bactériologique et parasitologique de selles, rectoscopie, coloscopie) car il peut s'agir :
 - d'une infection à virus entérotrope, justifiable d'un simple traitement symptomatique ;
 - d'une infection bactérienne à germes résistants ou invasifs, d'une mycose ou d'une parasitose nécessitant un changement de thérapeutique ;
 - d'une lésion organique, tumorale par exemple.

B. D'autres indications sont à discuter

- Dans les colites parasitaires, les antiseptiques intestinaux sont souvent utiles, en complément du traitement spécifique, en raison de la fréquence des surinfections ; dans l'amibiase intestinale en particulier, les antiseptiques et notamment les dérivés de l'hydroxyquinoléine (qui ont une action amoebicide « de contact ») sont souvent prescrits avec contrôle parasitologique en fin de traitement.
- Les antiseptiques intestinaux ont été préconisés dans le traitement de certaines colopathies fonctionnelles ; on utilise habituellement les sulfamides ou plutôt les dérivés de l'hydroxyquinoléine ou du nitrofurane par cures discontinues (8 à 10 jours par mois) qui ne dispensent

pas des autres mesures thérapeutiques (diététique, pansements intestinaux, antispasmodiques...).

- L'utilisation des antiseptiques intestinaux à titre préventif :
 - a été proposée : dans la diverticulose non compliquée, pour éviter les poussées de diverticulite (à ce propos, des études sont en cours) ;
 - n'est pas justifiée : dans la prophylaxie de la « diarrhée des voyageurs » ; les mesures hygiéno-diététiques sont ici prioritaires.

C. Deux indications particulières peuvent être rappelées

- Le traitement préparatoire à la chirurgie colique.
- Le traitement préventif et curatif de l'encéphalopathie hépatique des cirrhotiques, notamment avec la néomycine.

D. Chez le nourrisson et l'enfant

- Les antiseptiques intestinaux sont largement utilisés avec les mêmes indications et les mêmes réserves que chez l'adulte :
 - dérivés de l'hydroxyquinoléine ;
 - dérivés du nitrofurane, en association avec les mesures diététiques, dans les diarrhées banales, non fébriles, non sanglantes.
- Les sulfamides et les antibiotiques d'action strictement locale :
 - contrairement à beaucoup d'antibiotiques, il a été établi que la colistine per os, chez un enfant pouvant s'alimenter, n'entraîne aucun déséquilibre de la flore microbienne intestinale ;
 - chez le nouveau-né le risque de passage de la barrière intestinale contre-indique formellement la néomycine et la dihydrostreptomycine ;
 - dans les diarrhées graves, sanglantes, fébriles, qui nécessitent coproculture et hémoculture, les antibiotiques à diffusion générale doivent être préférés.
- Dans les colites non spécifiques, l'utilisation des antiseptiques intestinaux, en respectant les contre-indications ci-dessus mentionnées, est comparable à celle décrite pour l'adulte.
- La prophylaxie de la « diarrhée des voyageurs » chez l'enfant, repose encore plus que chez l'adulte, sur les mesures non médicamenteuses.

ANTISEPTIQUES INTESTINAUX
(Voie orale)

	Produit Date de commercialisation	Principe(s) actif(s)		Présentation*	Posologie journalière	Coût au 1-10-94**
ANTISEPTIQUES PROPREMENTS DITS						
DÉRIVÉS DE L'HYDROXYQUINOLINE	INTETRIX Lab. Beaufour	1966 Tilbroquinol Tilbroquinol	100 mg 200 mg	Gélules boîte de 20 boîte de 40	4 à 6	21,90 37,00
	INTETRIX P Lab. Beaufour	1969 Tilbroquinol Furoyl 8 bromo 7 Méthyl 5 oxane	60 mg 30 mg par c.m.	Granules boîte 125 g (50 c.m.)	2 à 3 c.m. par 5 kg	33,10
DÉRIVÉS DU NITROFURANE	BACIFURANE 200 Lab. Meram	1986 Nifuroxazide	200 mg	Gélules boîte de 28	4	25,90
	ERCEFURYL Lab. Synthelabo France	1984 Nifuroxazide	100 mg	Gélules boîte de 30	8	18,50
		1978 Nifuroxazide	200 mg	Gélules boîte de 28	4	36,20
		1976 Nifuroxazide	220 mg par c.m.	Susp. buvable flacon 90 ml (18 c.m.)	au dessous de 6 mois : 2 c.m. au dessus de 6 mois : 3 c.m.	33,10
	LUMIFUREX Lab. Gallier	1992 Nifuroxazide	200 mg	Gélules boîte de 28	4	24,80
	NIFUR Lab. Lafon Ratiopharm	1992 Nifuroxazide	100 mg 200 mg	Gélules boîte de 30 Gélules boîte de 28	8 4	12,60 23,90
PANFUREX Lab. Bouchara		1991 Nifuroxazide	100 mg	Gélules boîte de 30	8	13,80
	1987 Nifuroxazide	200 mg	Gélules boîte de 28	4	26,20	
	1987 Nifuroxazide	200 mg par c.m.	Susp. buvable flacon 90 ml (18 c.m.)	au dessous de 6 mois : 2 c.m. au dessus de 6 mois : 3 c.m.	24,60	
RICRIDENE Lab. Anphar Rolland	1981 Nifurzide	150 mg	Gélules boîte de 21	3	34,90	
	1981 Nifurzide	20 mg par c.m.	Susp. buvable flacon 100 ml (40 c.m.)	2 c.m. par 4 kg	29,70	
SULFAMIDES						
ENTERICINE Lab. P.F.	1969 Sulfaguandine	250 mg	Gélules boîte de 30	9	16,90	
		Dihydrostreptomycine Broxyquanoline Homatropine	100 mg 75 mg 0,1 mg			
GANIDAN Lab. Specia	1943 Sulfaguandine	500 mg	Comprimés boîte de 20	12 à 24	6,80	
ANTIBIOTIQUES						
COLIMYCINE Lab. Belton	1959 Colistine	1 500 000 U	Compr. sécables boîte de 10	6	26,30	
	1969 Colistine	250 000 U par c.m.	Poudre pour sirop boîte de 12 sachets flacon 80 ml (16 c.m.)	1 c.m. par kg	12,60	
HUMAGEL ENFANTS	1978 Paromomycine	250 mg par sachet	Granules pour susp. buvable boîte de 12 sachets	1 sachet par 5 kg	25,30	
HUMAGEL NOURRISSONS Lab. Parke-Davis	1968 Paromomycine	50 mg	Granules pour susp. buvable flacon de 90 ml	1 c. a. c. par kg	15,60	
NEOMYCINE DIAMANT Lab. Diamant	1955 Neomycine	250 mg	Comprimés boîte de 16	4 à 8	24,70	

*Culière - mesure = c.m.
Culière à café = c. a. c.

**Correspondant à une boîte : en effet, la prescription habituelle se fait à raison d'une boîte dans 75 % des cas.

Remarque : la Salazopyrine est exclue du tableau en raison de ses indications particulières (voir texte).

LAXATIFS

La constipation associe un ralentissement du transit et une déshydratation des selles. On classe les laxatifs en :

- lubrifiants ;
- mucilages, augmentant le volume des selles ;
- osmotiques, attirant l'eau dans la lumière intestinale ;
- stimulants (ou irritants), modifiant les fonctions sécrétoires de la muqueuse intestinale ;
- formes rectales indiquées dans les constipations basses, agissant par dégagement de gaz et par stimulation locale.

QUELLES MODALITÉS D'ADMINISTRATION ?

Les posologies sont variables ; l'heure de la prise par rapport au repas a peu d'importance.

L'essentiel est d'associer ce laxatif à des règles de vie : boissons abondantes, fibres.

Les laxatifs osmotiques sont habituellement prescrits en une prise (souvent à jeun). Les mucilages doivent être administrés avec un grand verre d'eau.

QUE VÉRIFIER AVANT DISPENSATION ?

Si le laxatif contient des sels d'aluminium ou de magnésium, s'assurer de la prise à distance d'autres médicaments dont la résorption pourrait être modifiée (par exemple, les antivitamines K).

Tous les laxatifs, à forte dose, sont susceptibles d'altérer la résorption d'autres médicaments.

Laxatifs stimulants : effet hypokaliémiant. Il y a donc danger en cas d'association avec un médicament pouvant donner des arythmies à type de torsades de pointes : risque majoré de trouble du rythme cardiaque ; avec un digitalique : toxicité accrue de celui-ci ; avec tout autre médicament hypokaliémiant : risque majoré d'hypokaliémie.

Chez le diabétique, tenir compte de l'éventuelle présence de sucre dans la forme galénique.

Prendre en compte l'association éventuelle à un atropinique dans la spécialité (voir liste).

QUE SURVEILLER ?

Laxatifs osmotiques, mucilages : ballonnements en début de traitement.

Huiles : risque de suintement anal en cas de forte dose.

Laxatifs osmotiques : risque de diarrhée.

Laxatifs stimulants : risque de douleurs abdominales, de diarrhée.

" La maladie des laxatifs " avec atteinte de la muqueuse intestinale et hypokaliémie grave est rare mais de pronostic sévère.

LES POINTS CLÉS DU DIALOGUE

Une constipation chronique doit être suivie par un médecin.

Une constipation occasionnelle ne peut être traitée en automédication que pendant quelques jours afin de ne pas retarder les investigations utiles.

Un traitement par laxatifs stimulants altère le processus naturel de défécation qu'il faut sauvegarder.

Une alimentation riche en fibres est souhaitable. En cas d'ingestion de son, la posologie doit être progressive et modérée en raison du risque de ballonnement et de douleurs abdominales.

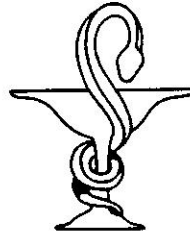
Une ration hydrique d'au moins 1,5 l/jour est nécessaire.

Le réflexe d'exonération doit être rééduqué (présentation à la selle à heure fixe).

Si possible, un mode de vie moins sédentaire est souhaitable.

CESSPF 

CACHET



Votre
PHARMACIEN
vous informe

DATE : _____

M., Mme, Mlle, _____

_____ est un LAXATIF.
Ce médicament vous aide à aller à la selle.

COMMENT PRENDRE VOTRE MÉDICAMENT ?

L'action de ce médicament peut ne pas se manifester immédiatement mais seulement après deux jours ou plus. Pour être pleinement efficace, ce laxatif doit être associé à des règles d'hygiène

de vie (boisson abondante, alimentation, exercice).

Votre pharmacien vous conseille de le prendre en fois aux horaires suivants :



pendant jours.

COMMENT BIEN UTILISER VOTRE MÉDICAMENT ?

Ne prenez pas ce laxatif sans l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien, car certains laxatifs risquent d'être dangereux pour votre santé. Ne prolongez pas la prise de ce médicament

sans l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

N'augmentez pas les doses de ce laxatif sans l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

QUE SURVEILLER PENDANT VOTRE TRAITEMENT ?

Un ballonnement et des douleurs intestinales sont possibles en début de traitement et disparaissent le plus souvent en quelques jours. Si une diarrhée apparaît, diminuez la dose de ce

laxatif. Si la diarrhée persiste, si surviennent des douleurs abdominales et des crampes musculaires, arrêtez de prendre ce laxatif et consultez votre médecin.

QUE RETENIR DE PLUS ?

Votre alimentation doit être riche en fibres. En pratique, vous devez consommer chaque jour des légumes, du pain ou des céréales, des fruits. Vous devez boire au moins un litre et demi d'eau par jour. Vous devez vous présenter à la selle à heure fixe. Pour rééduquer le réflexe de la selle, il est bon

d'avoir pris auparavant un grand verre d'eau froide ou de jus de fruit.

Faites de l'exercice, notamment pour muscler la paroi abdominale.

N'oubliez pas qu'une constipation qui se prolonge doit être soignée par un médecin.

Si vous prenez ce médicament pour la première fois, lisez avec attention la notice qui se trouve dans la boîte. N'hésitez pas à demander conseil à votre pharmacien pour toute information complémentaire. Ne laissez pas ce laxatif à portée des enfants.

OS CLINIQUES

Cas clinique n° 1 : Un patient vous demande votre avis quant à l'utilité du CO_3Ca dans le traitement de son ulcère.

En effet un premier médecin lui a prescrit en l'assurant qu'il s'agissait là du meilleur antiacide disponible.

Un second médecin lui a déconseillé de poursuivre son traitement car selon lui le CO_3Ca était inefficace et dangereux. Qu'en pensez-vous ?

Cas n° 2 Après 2 jours de diarrhées fréquentes et de vomissements post-prandiaux, Madame J.D., 40 ans, est allée consulter un gastro-entérologue. Dans un passé récent (2 mois) elle avait fréquemment noté des brûlures gastriques intermittentes, rapidement calmées par la prise d'antiacides. Cependant, depuis quelques temps, ces préparations antiacides étaient devenues moins efficaces.

Le diagnostic d'ulcère duodénal est porté et la prescription de Cimétidine (Tagamet*, Edalène*) est établie à la posologie de 40 mg trois fois par jour, pendant huit semaines.

Première question : Pourquoi la cimétidine constitue-t-elle le traitement de première intention chez cette malade ?

Deuxième question : La prescription de cimétidine 400 mg trois fois par jour pendant huit semaines est-elle appropriée ?

Troisième question : A quel moment doit être pris l'anti H2 ?

Quatrième question : J.D. fume actuellement un paquet de cigarettes par jour et n'observe aucun régime alimentaire particulier. Doit-elle modifier ses habitudes ?

Cinquième question : Madame J.D. qui a des responsabilités professionnelles lourdes, utilise depuis longtemps lorsqu'elle se sent angoissée du chlordiazépoxyde : 1 gélule de Librium* (10 mg) le soir au coucher et un comprimé (5 mg) dans la matinée. La posologie de benzodiazépine doit-elle être modifiée ?

Sixième question : Madame J.D. pense que "son ulcère" est dû au stress de sa vie professionnelle et à l'angoisse qu'elle ressent. Elle a lu dans une revue de vulgarisation que des antidépresseurs pouvaient constituer le traitement de choix de telles situations. Elle interroge le pharmacien à ce sujet.

Cas n° 3 : Un client de la pharmacie a lu sur un hebdomadaire (non scientifique) que plusieurs médicaments anti-diarrhéiques allaient être supprimés du marché. Il vous en demande les raisons et vous fait remarquer que ces médicaments lui ont toujours bien convenu. Que lui répondez-vous ?

Cas n° 4* : M.L.F. est un homme de 56 ans présentant une insuffisance rénale chronique. Actuellement lui sont prescrits :

- Clonidine Catapressan^R 1 comprimé matin et soir. Diarrhée ou constipation.
- Hydroxyde d'aluminium et de magnésium (Maalox^R), 1 cuillère à soupe 4 fois/jour.
- Sels de magnésium, de calcium et de sodium, hydroxyde de magnésium (Azym^R) 2 comprimés 2 fois/jour.
- Sulfate de fer, acide ascorbique (Fero-grad 500^R) 3 comprimés/jour
- Acide folique (Speciafoldine^R) 1 comprimé/jour.
- Polyvitamines Hydrosol, Polyvitamines Labaz^R, 40 gouttes 1 à 3 fois/jour.

Ce patient se plaint d'une constipation tenace.

Quels laxatifs pouvez-vous lui conseiller ?

Certains des médicaments prescrits peuvent-ils être responsables de sa constipation ?

Quels conseils pouvez-vous lui donner quant à sa prescription ?

* D'après Applied Therapeutics for Clinical pharmacists, Koda-Kimble M.A., Katcher B.S., Young L.Y., 2nd ed. 1978.

Cas n° 5 Une femme de 68 ans vous demande un paquet de bicarbonate de Na. En effet elle ressent depuis peu des douleurs épigastriques et pense que c'est "son vieil ulcère qui se réveille". Elle souffre par ailleurs d'insuffisance cardiaque.

Elle prend : Digoxine, Coragoxine^R, 1 comprimé/jour

Furosémide, Lasilix^R, 2 comprimés/jour

Chlorure de potassium, Kaleorid^R, 2 comprimés/jour

Elle a une légère insuffisance rénale et a effectivement présenté un ulcère de l'estomac, dans le passé.

Que lui conseillez-vous ?

Cas n° 6 : R.G. grand voyageur est en séjour touristique dans l'état du Yucatan. Il respecte les précautions habituelles d'hygiène alimentaire. Cependant au cours d'une excursion au temple Maya de CHICHENISTZA, il a déjeuné de tortillas frites fourrées de tomates fraîches. Les diarrhées qu'il a éprouvées ensuite sont abondantes, liquides, ni glaireuses, ni sanglantes. Il souffre de crampes abdominales douloureuses, il se sent nauséux.

- 1) De quelle affection souffre R.G. ?
- 2) Quel est l'agent microbien dont la responsabilité est la plus probable ?
- 3) Comment le mettre en évidence ?
- 4) Quels sont les mécanismes de la diarrhée infectieuse aiguë ?
- 5) Quelles perturbations hydroélectrolytiques peuvent survenir ?
- 6) Le traitement sera-t-il symptomatique ou anti-infectieux ?
- 7) Présentez le protocole de traitement symptomatique. Quels sont les antibiotiques disponibles ?

THEME : Utilisation des médicaments chez l'enfant.

OBJECTIF : Donner des conseils pour valider les prescriptions en fonction des données pharmacocinétiques et pharmacologiques particulières de l'enfant.
Apprécier la signification de quelques signes pathologiques.

1 - Rappel pharmacologique

1.1 - Absorption

1.2 - Distribution

1.2.1 - Liens et protéines

1.2.2 - Volume de distribution

1.3 - Métabolisme

2 - Thérapeutique médicamenteuse chez l'enfant

2.1 - Sensibilité aux médicaments

2.1.1 - Sur traité

2.1.2 - Sous traité

2.1.3 - Foetus

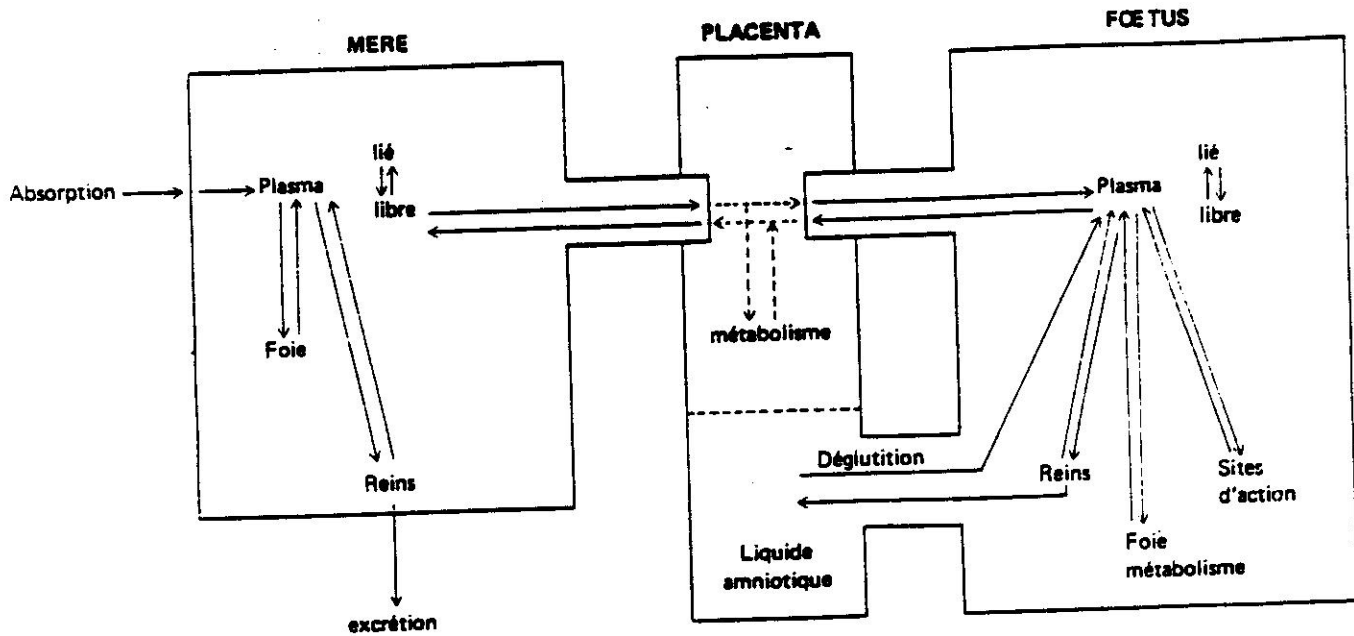


Schéma IV - Modèle de Pharmacocinétique applicable à la vie foetale (d'après ROYER et NISHIMURA) in médicaments, grossesse et allaitement. J.L. SAULNIER, C. MAURAIN, APHIF 1984.

2.1.4 - Enfants nourris au sein

2.2 - Posologie

QUELS SONT LES AGENTS ANTIBACTERIENS A UTILISER DURANT LA GROSSESSE ?* D'après Quebec Pharmacie 35,(6), juillet août 1988 407.408

AGENTS A UTILISER AVEC PRUDENCE* :

	TOXICITE MATERNELLE	TOXICITE FOETALE
AMINOSIDES	Néphrotoxicité et ototoxicité	Toxicité possible sur la 8ème paire de nerfs crâniens. baisse d'audition allant jusqu'à la surdité suite à l'administration de streptomycine pour tuberculose. Peu de cas signalés si thérapie à courte durée. Raisonnable d'extrapoler à tous les aminosides. Pas de tératogénicité connue.
CHLORAMPHENICOL Tifomycine*	Toxicité hématologique	Attention au "syndrome gris" chez le nouveau-né. (Prudence à terme de mise). Pas de tératogénicité connue.
CLINDAMYCINE Dalacine*	Réaction allergique, diarrhée colite pseudo-membraneuse.	Pas de tératogénicité connue.
DAPSONE Disulone*	Toxicité hématologique antiilépreux	Cancérigène chez le rat et chez la souris. Hémolyse chez le nouveau-né (prudence à terme de mise).
IMIPENEMECILASTATINE Tienam*	--> ----- (usage hospitalier)	Toxicité chez certains animaux gravides. Peu de données disponibles.
METRONIDAZOLE Flagyl*	Paresthésie, intolérance à l'alcool.	Controversé. Cancérigène chez le rat et la souris. Pas d'évidence de tératogénicité chez l'humain. Considéré comme contre-indiqué au premier trimestre.
TRIMETHOPRIME Wellcoprime*	--> -----	Tératogène chez le rat. Pas d'évidence de tératogénicité chez l'humain. Considéré par certains comme contre-indiqué au premier trimestre.
VANCOMYCINE Vancocyne	Oto et néphrotoxicité.	Oto et néphrotoxicité.

*: Utilisation seulement si diagnostic établi hors de tout doute en l'absence d'autre antibactérien valable.

AGENTS SECURITAIRES :

CEPHALOSPORINES

ERYTHROMYCINES

(sauf estolate)

METHENAMINE, mandélate

PENICILLINES

(y compris association avec acide clavulanique).

Ces agents n'ont pas de toxicité connue durant la grossesse et sont probablement sans danger.

AGENTS CONTRE-INDIQUES :

	TOXICITE MATERNELLE	TOXICITE FOETALE
ERYTHROMYCINE, estolate	hausse du risque d'hépatotoxicité.	-----
TETRACYCLINE	Voie IV : problèmes hépatiques et azotémie chez les femmes dont la fonction rénale est basse ou lors de surdosage.	Décoloration et dysplasie dentaire et inhibition de la croissance osseuse. Effet-térogène possible.
NALIDIXIQUE, acide, Negram*	Arthropathies chez les animaux immatures. Hausse de la pression intra-cranienne du nouveau-né mais niée par une autre étude. Utilisation controversée. Etant donné la présence d'agents dont les effets sont mieux connus, l'acide nalidixique devrait être évité.	
NORFLOXACINE noroxine*	Arthropathies chez les animaux immatures. Son utilisation est contre-indiquée à cause du manque de données.	

AGENT A UTILISER AVEC PRUDENCE DURANT LA GROSSESSE ET CONTRE-INDIQUES A TERME :

SULFAMIDES

NITROFURANTOINE

Anémie hémolytique possible chez le nouveau-né (déficiency en G6PD ou en glutathione réduite). Pas d'évidence de tératogénicité.

Térogène d'après certaines études effectuées chez l'animal. Anémie hémolytique possible chez le nouveau-né (déficiency en G6PD ou en glutathione réduite). Les sulfamides à longue demi-vie donnés dans la période précédant l'accouchement entrent en compétition avec la bilirubine pour le site de liaison aux protéines ce qui entraîne hyperbilirubinémie et ictère. Ceci n'est pas signalé avec les sulfamides à courte demi-vie (sulfisoxazole, sulfaméthoxazole), mais il est recommandé de ne pas les utiliser à terme et chez le nouveau-né, au moins sur une base théorique.

2.3 - Administration du médicament

2.3.1 - Formes

2.3.4 - Moment de la prise

3 - Quelques symptômes pathologiques chez l'enfant

3.1 - Fièvre

3.1.1 - Déclenchement du processus d'augmentation de la température corporelle

3.1.2 - Signification clinique

3.1.2.1 - Rôle

3.1.2.2 - Conséquences

3.1.3 - Moyens thérapeutiques

3.1.3.1 - Externes

3.1.3.2 - Médicamenteux

3.2 - Deshydratation

3.2.1 - Equilibre hydroélectrolytique

3.2.2 - Perturbations de l'équilibre

3.2.2.1 - Signes

3.2.2.2 - Causes

3.2.2.3 - Effets

3.2.3 - Traitement

CAS CLINIQUES

Cas n° 1 : Un enfant de 6 ans qui présente depuis 24 heures un épisode aigu de diarrhée et de vomissement est amené au service d'urgence d'un hôpital pédiatrique pour examen. Il présente une température de 39°1. Ses muqueuses sont sèches et sa peau est froide au toucher.

Y a-t-il des risques à administrer de l'aspirine à cet enfant pour abaisser sa température ?
Un bain ou un enveloppement humide serait-il plus sûr ?

Cas n° 2 : Une jeune femme de 26 ans arrivée au terme de sa grossesse, vous demande si elle peut prendre de l'aspirine pour soulager un mal de tête ?
Quelle est votre réponse ?

Cas n° 3 : La mère d'un bébé de dix huit mois vous demande un médicament pour traiter la diarrhée de cet enfant.
Quelles questions poserez-vous à cette mère ?
Quelles recommandations lui adresserez-vous ?

Cas n° 4 : Une jeune femme se présente à l'officine avec une prescription de Bactrim^R pour une infection urinaire.
Elle vous dit qu'elle a oublié de signaler au médecin qu'elle avait un bébé de 10 jours qu'elle nourrissait au sein.
Quelle est votre attitude.

Cas n° 5 : La mère d'un garçon de 3 ans pesant 14 kg 600 vous demande ce qu'elle doit administrer à son enfant qui présente une fièvre à 39°2. Elle vous dit avoir chez elle de l'Effergal^R pédiatrique et de la Caltalgine^R à 0,25 g.
Que lui conseillez-vous ?

Cas n° 6 : Une jeune maman très favorable à l'allaitement maternel, Madame M. craint ne pas avoir assez de lait. Depuis qu'elle est rentrée de la clinique, il y a 10 jours, elle n'arrive pas bien à régulariser les tétées et trouve qu'il réclame et qu'il ne grossit pas comme elle le souhaiterait. Sa belle-mère lui a apporté des granulés de Galactogil°. Elle veut savoir s'il existe un traitement plus moderne et plus efficace. Il fait très chaud en ce mois de juin.
Que lui conseillez-vous ?

Cas n° 7 : Thomas F., 5 ans et plutôt fluët, a recommencé à faire pipi au lit la nuit, de temps en temps, depuis la naissance de sa petite soeur Pauline. Le médecin l'a mis sous Ditropan° à la posologie de 2 comprimés par jour. Aujourd'hui, sa mère vous demande du Nopron° car Thomas est plus agité que de coutume, fait des cauchemars, se plaint de visions effrayantes.
Que faites-vous ?

Cas n° 8 : Madame D., une jeune maman qui habite au-dessus de la pharmacie, arrive affolée. Son fils Alexandre, 2 ans, était avec elle, tandis qu'elle nettoyait sa salle de bains. Il s'est soudain mis à vomir, est devenu pâle et ne tient plus debout. Elle a retrouvé près de lui un flacon de sirop Broncoclar° ouvert et un patch Nicotinell° TTS usagé qui lui paraît mâché (Monsieur D. est en cours de sevrage tabagique). Son médecin est en visite et ne peut venir.
Que conseillez-vous à Madame D. ?

THEME : La plaie, la cicatrisation, les objets de pansement

OBJECTIF : Identifier, en fonction du type de plaie et du processus de cicatrisation, le matériel adéquat de pansement.

THEME : Le conseil à l'effort
La toux

OBJECTIF : Identifier les causes de la toux
Identifier le type de toux. En déduire la conduite thérapeutique

TABLE DES MATIERES

	PAGES
La pathologie digestive : ulcères, reflux gastro-oesophagien, constipation, diarrhée	1 - 19
Utilisation des médicaments chez l'enfant	20 - 29
La plaie, la cicatrisation, les objets de pansements	30
Le conseil à l'officine La toux	31