

## **Les antisécrétoires gastriques : présent et futur**

Après les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> à l'histamine (dénommés anti H<sub>2</sub>), les inhibiteurs de la pompe à protons paraissent encore plus efficaces dans le traitement de l'ulcère. Mais l'achlorhydrie qu'ils entraînent est-elle inoffensive?

### **Serge Bonfils**

*Professeur à la Faculté Xavier-Bichat, chef du service de clinique des maladies de l'appareil digestif de l'hôpital Bichat*

**A**lors même que nombre d'organes sont irremplaçables, c'est-à-dire que leur absence est non compatible avec la vie (cœur, rein, foie, etc.), le tube digestif possède le privilège de pouvoir, dans certaines de ses parties, être supprimé sans conséquences fâcheuses majeures et l'estomac est parmi celles-là. L'usage des antisécrétoires gastriques qui vise à annuler une des fonctions physiologiques de l'organe devrait donc être envisagé sur ce point en toute rationalité.

### **Hypersécrétion absolue ou relative**

Le concept d'hyperactivité pathogène pour un organe est lui aussi particulier au tube digestif, car la plus grande partie de la pathologie humaine est faite d'insuffisance d'activité de tel ou tel tissu, apports nutritifs, mécanismes de régulation, etc. Or, c'est ce concept qui est largement utilisé pour l'usage des antisécrétoires gastriques en thérapeutique. Sa validité mérite d'être discutée.

L'estomac sécrète environ 2 000 ml de suc gastrique par jour à un pH

initial de l'ordre de 1 (100 mmol/l); une grande partie en est neutralisée par l'alimentation, mais comme l'homme fait partie des espèces à sécrétion gastrique continue, ce suc n'est pas tamponné au cours de la nuit.

Dans cette sécrétion gastrique, on trouve outre l'acide chlorhydrique, le pepsinogène transformé en pepsine en milieu acide (pH < 5,6) et le mucus. Expérimentalement, cette sécrétion peut doubler ou même tripler en volume (l'acidité, elle, ne dépasse jamais 150 mmol/l) sans créer de lésions ulcéreuses sur un estomac normal. Au-delà du pyllore, les tissus sont plus fragiles et d'autant plus lorsqu'on avance vers l'intestin grêle. En amont de l'estomac, l'œsophage est également mal défendu contre l'acidité de l'estomac, même ramenée à un pH de l'ordre de 3 ou 4; des lésions apparaissent en cas de reflux gastro-œsophagien.

Le concept de sécrétion gastrique pathogène ne s'entend donc qu'en fonction de trois facteurs :

(a) hypersécrétion gastrique considérable sur un tissu normal et mis normalement en présence d'acide (estomac, bulbe duodénal);

### **ADRESSE**

Clinique des maladies de l'appareil digestif et Inserm U.10, hôpital Bichat, 170 bd Ney, 75877 Paris Cedex 18.

(b) sécrétion gastrique dans les limites de la normale ou même dans des zones modérément inférieures, agissant sur un tissu mis normalement en présence d'acide mais fragilisé (diminution des défenses pariétales);

(c) sécrétion gastrique de n'importe quel niveau (même faible) mis en présence d'un tissu non prévu pour être à son contact (œsophage, duodénum proximal, jéjunum).

On conçoit ainsi que l'usage des antisécrétoires gastriques devrait dans ses indications et dans ses modalités être modulé par les mécanismes pathogènes en cause. Ce n'est habituellement pas le cas, la stratégie généralement adoptée étant celle, simpliste, de la recherche du maximum d'effet.

### Ulcère et acidité pathogène

L'action de la sécrétion chlorhydro-peptique est globalement indispensable pour que se produise une perte de substance dans la paroi gastrique ou duodénale. Dans cer-

taines conditions (hypersécrétion gastrique majeure, par hypersécrétion hormonale tumorale dans le cas du gastrinome ou syndrome de Zollinger-Ellison), cette action est nécessaire et suffisante : la maladie digestive se résume à l'hyperacidité pathogène et à ses conséquences. Dans la plupart des aspects de la maladie, l'agression chlorhydro-peptique est nécessaire et non suffisante. Les facteurs « permissifs » de cette action sont nombreux, jouent souvent en synergie, mais ils sont surtout mal connus. La preuve irréfutable de cette assertion est que la lésion anatomique, l'ulcère perte de substance, est tantôt en évolution (poussée ulcéreuse), tantôt totalement cicatrisé (rémission de plusieurs mois ou années) sans que le niveau de sécrétion acido-peptique, pour un sujet donné subisse la moindre variation.

Si l'on peut penser que la guérison d'un ulcère résulte (ou peut résulter) d'une action thérapeutique, les facteurs déterminant la fin d'une rémission font plus l'objet d'hypothèses que de certitudes. Cepen-

### RÉFÉRENCES

1. Wallan A. Antacids and anticholinergics in the treatment of duodenal ulcer. *Clin Gastroenterol* 1984; 13 : 473-99.
2. Hurwitz A, Robinson RG, Herrin WF. Prolongation of gastric emptying by oral propanteline. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 22 : 206-10.
3. Vallot T, Giachetti A, Hammer R. Médicament anti-muscarinique sélectif (la pirenzépine). Bases pharmacologiques de son utilisation, intérêts thérapeutiques. *Med Hyg* 1984; 42 : 264-8.
4. Worldwide Tagamet Experience. Smith Kline and French International Co., 1982.
5. Misiewicz JJ, Wormsley KG, eds *The Clinical Use of Ranitidine*. Oxford: The Medicine Publishing Foundation, 1982.

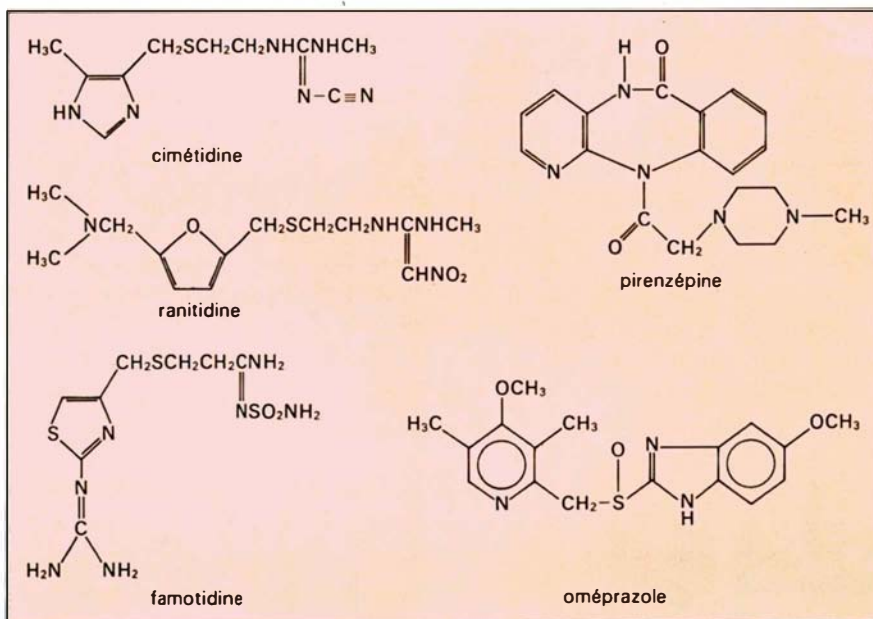


Figure 1. Structure chimique des principaux antisécrétoires gastriques commercialisés ou en cours d'études sur l'homme.

Cimétidine, ranitidine et famotidine sont des anti-H<sub>2</sub>; seul le premier peut être considéré comme un inhibiteur de structure de l'histamine car possédant le noyau imidazole. La pirenzépine est un dérivé des tricycliques antidépresseurs. L'oméprazole fait partie de la série des benzimidazoles, mais n'est probablement actif que par les métabolites auxquels il donne naissance à l'intérieur de la cellule pariétale acido-sécrétrice.

Tableau I		
EFFICACITÉ DE DIVERS ANTISÉCRÉTOIRES SUR L'ULCÈRE DUODÉNAL ET L'ULCÈRE GASTRIQUE		
	ulcère duodéal pourcentage de cicatrisation*	ulcère gastrique pourcentage de cicatrisation*
cimétidine	57-96	60-88
ranitidine	54-93	69-88
pirenzépine	52-79	73-90
oméprazole	90-96	
placebo	8-77	27-73

\* Cicatrisation vérifiée à l'endoscopie, après quatre semaines de traitement. Ces chiffres sont les valeurs extrêmes publiées. Les médicaments sont utilisés aux doses proposées par le fabricant lors de la commercialisation.

nant, tant que la sécrétion gastrique est maintenue à un taux (acidité et débit) nettement inférieur à celui propre à l'individu, les chances de la prolongation de la rémission sont nettement accrues : ceci est le principe même sous-tendant les traitements très prolongés à posologie modérée également appelés traitements d'entretien.

Au total, l'aphorisme « pas d'acide, pas d'ulcère », s'il couvre une grande partie des ulcères gastro-duodénaux, n'a aucune signification physiopathologique. Le vrai problème, non résolu, reste ainsi posé : quelle réduction de sécrétion acide pour guérir quel type d'ulcère et à quel moment de son cycle évolutif spontané?

### Avant l'ère des anti H2

Les anticholinergiques étaient en pratique la seule classe pharmacologique largement utilisée. Longtemps d'emploi empirique, ces substances avaient été soumises, à partir des années 1969-1970, à des essais thérapeutiques rigoureusement contrôlés cherchant en particulier à distinguer l'effet thérapeutique de l'effet placebo [1].

Les conclusions peuvent se résumer en trois points : l'action thérapeutique est à peine significative; les effets secondaires, dus à l'action sur les récepteurs cholinergiques extradiigestifs, sont quasi constants dans l'échelle des doses potentiellement anti-ulcéreuses; l'activité pharmacologique des anticholinergiques com-

porte un renforcement du tonus pylorique et un relâchement du sphincter œsophagien inférieur, l'un et l'autre d'incidence possiblement nocive [2].

Un renouveau des anticholinergiques est venu en 1978 de substances dérivées des tricycliques antidépresseurs, dont le chef de file est la pirenzépine [3]. Celle-ci a une affinité particulière pour les récepteurs muscariniques M<sub>1</sub>, dont dépend la sécrétion gastrique, ce qui permet un effet antisécrétoire notable avant que ne soient observés des phénomènes non souhaités extra-digestifs. Les essais contrôlés montrent un effet thérapeutique réel (un peu inférieur à celui des anti H<sub>2</sub>) sur la poussée ulcéreuse.

### Le traitement par les anti H2

Les anti H<sub>2</sub> constituent actuellement l'arme thérapeutique essentielle dans le traitement de la maladie ulcéreuse habituelle. Leur structure chimique est indiquée sur la figure 1. Nés de travaux pharmacologiques et chimiques remarquables faisant apparaître un sous-groupe de récepteurs à l'histamine qui interviennent tout particulièrement dans la commande de la sécrétion gastrique (voir l'article de M. Lewin p. 234-40), ils sont une arme très efficace dont le complément éventuel est la chirurgie. Celle-ci apporte une antisécrétion par section des nerfs de l'estomac (vagotomie tronculaire ou vagotomie sélective).

A partir d'une expérience qui porte

à ce jour sur 25 millions de malades traités par la cimétidine [4] (Tagamet<sup>®</sup>), 15 millions de malades traités par la ranitidine [5] (Azantac<sup>®</sup>), populations relevant pratiquement de toutes les parties du monde, l'application des anti H<sub>2</sub> au traitement de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale se résume par une série de questions dont les unes ont trouvé leur réponse, les autres suggèrent des solutions plus ou moins rationnelles, fruit de l'empirisme; les dernières sont sans solution, en raison de la nature même des anti H<sub>2</sub>.

(a) Les anti H<sub>2</sub> influent-ils sur l'évolution de la poussée ulcéreuse? Réponse : Oui, sous anti H<sub>2</sub>, l'ulcère duodéal et l'ulcère gastrique guérissent plus vite et surtout de manière plus fréquente qu'avec un placebo (avec des différences notables de pays à pays), ou qu'avec la plupart des médicaments traditionnelles (antiacides et anticholinergiques isolément ou en association) (Tableau I).

(b) Une fois l'ulcère guéri (en quatre semaines en général), la guérison obtenue met-elle le malade à l'abri de nouvelles poussées? Réponse : Non, l'ulcère guéri par les anti H<sub>2</sub>, une fois l'administration de ceux-ci arrêtée, rechute dans 80% des cas dans les six mois qui ont suivi la guérison.

(c) S'il y a échec du traitement sur l'ulcère en poussée, que peut-on incriminer et quelle attitude adopter? Réponse : les causes d'échec sont le non-suivi du traitement par le malade, l'insuffisance de la poso-

logie, une erreur de diagnostic (lésions considérées à tort comme un ulcère et, particulièrement sur l'estomac, confusion avec un cancer ulcéré). L'échec vrai, c'est-à-dire la non-guérison d'un ulcère par un traitement approprié doit faire étudier la sécrétion gastrique. Lorsque celle-ci est anormalement élevée à l'état basal, on doit suspecter un facteur endocrinien, en premier lieu une hypersécrétion de gastrine d'origine tumorale pancréatique.

(d) La prolongation du traitement par les anti H<sub>2</sub> au-delà des quatre semaines traditionnelles apporte-t-elle un bénéfice au malade? Réponses : elles sont là multiples : (I) en cas de non guérison, la prolongation du traitement permet la guérison de l'ulcère (six semaines à deux mois) et c'est habituellement la

stratégie nécessaire pour certaines formes anatomiques (ulcère linéaire); (II) après guérison, la prolongation à dose réduite (traitement d'entretien) évite dans 80% des cas une rechute et ce, aussi longtemps que le produit est administré; (III) malgré le traitement d'entretien, des rechutes peuvent se produire signant une évolutivité particulière de l'ulcère et peut-être la nécessité d'une vagotomie; (IV) aucun traitement d'entretien, si prolongé soit-il, ne modifie le génie évolutif propre de la maladie ulcéreuse (maladie pris dans son sens le plus large d'ulcère existant ou *potentiel*). Dès l'arrêt du traitement, comme l'indique la *figure 2*, les rechutes se produisent selon des modalités analogues à celles observées après le traitement de quatre

## RÉFÉRENCES

6. Gudmand-Hoyer E, Jensen KB, Krag E, et al. Prophylactic effect of cimetidine in duodenal ulcer disease. *Br Med J* 1978; 1 : 1095-7.
7. Delchier JC, Soulé JC, Bader JP. La cimétidine. I. Pharmacologie clinique et toxicité. *Nouv Presse Med* 1978; 7 : 1735-9.
8. Bonfils S. Bases pharmacologiques de l'utilisation thérapeutique des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> à l'histamine. *Med Hyg* 1984; 42 : 250-6.
9. Stockbruegger RW, Jaup BH. Intra-gastric bacterial overgrowth. A possible risk in the long-term treatment of peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20 : suppl. 111.
10. Mignon M, Vallot T, Hervoir P, Benfredj P, Bonfils S. Ranitidine versus cimetidine in the management of Zollinger-Ellison syndrome. In : Riley AJ, Salmon PR, eds. *Ranitidine*. Amsterdam : Excerpta Medica, 1982 : 169-77.
11. Vallot T, Mignon M, Mazure R, Bonfils S. Evaluation of antisecretory drug therapy of Zollinger-Ellison syndrome (ZES) using 24-hour pH monitoring. *Dig Dis Sci* 1983; 28 : 577-84.
12. Mahachai V, Walker K, Thomson ABR. Comparison of cimetidine and ranitidine on 24-hour intra-gastric acidity and serum gastrin profile in patients with esophagitis. *Dig Dis Sci* 1985; 30 : 321-8.

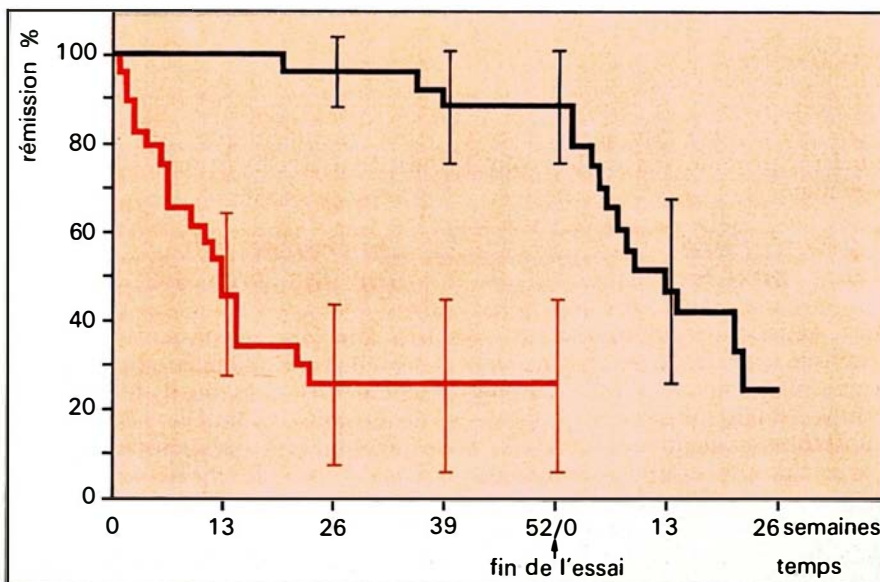


Figure 2. Intérêt et limites du traitement d'entretien par la cimétidine au cours de l'ulcère duodénal.

Après cicatrisation de l'ulcère par un traitement de la poussée à raison de 1 g par jour, les sujets sont divisés en deux groupes : le groupe représenté en pointillé ne reçoit qu'un placebo et le taux de rechutes est de 58% à treize semaines; le groupe représenté par un trait plein reçoit 400 mg de cimétidine le soir et le taux de rechutes n'atteint pas 20% après cinquante-deux semaines. Cependant, dès l'arrêt de ce traitement d'entretien, le taux de rechute rejoint celui constaté dès l'origine dans le groupe placebo. D'après Gudmand-Hoyer E, et al. [6].

semaines de la poussée ulcéreuse [6].  
(e) Traitement court à dose élevée ou traitement long à dose modérée, y a-t-il des risques de toxicité ou d'effets secondaires? Réponse : les effets secondaires sont minimes quel que soit l'anti H<sub>2</sub> utilisé et les grandes statistiques de surveillance après mise sur le marché autorisent à parler de 1 % d'incidents ou d'accidents dus au traitement [4]. Une surveillance biologique particulière n'est donc pas nécessaire.

Cependant, pour parer à certains problèmes pratiques, la connaissance de points « sensibles » de l'usage des anti H<sub>2</sub> doit être connue [7-8]. Des récepteurs H<sub>2</sub> existent dans le système nerveux central et expliquent les troubles psychiques observés en cas de surdosage. Y sont vulnérables, les sujets âgés et ceux en état de choc.

L'élimination rénale de la cimétidine aboutit à une accumulation du médicament en cas d'insuffisance rénale. Les posologies habituelles créent dans ce cas des accidents de surdosage.

La non métabolisation de certains médicaments du fait de l'inhibition du cytochrome P<sub>450</sub> par certains anti H<sub>2</sub> (en particulier la cimétidine), peut prolonger l'action de ces médicaments. C'est le cas par exemple d'anticoagulants (warfarine), de psychotropes (diazepam). Il faut donc se méfier des polythérapies au cours de traitements par les anti H<sub>2</sub>.

L'effet antiandrogénique des anti H<sub>2</sub>, frappant sur le plan expérimental est plus ou moins marqué selon les molécules. Il n'a que peu de conséquences cliniques en dehors de cas épars de gynécomastie.

Les anomalies de la flore bactérienne gastrique [9], avec le développement privilégié de germes nitrate-réductase, potentiellement générateurs de nitrosamines cancérigènes, sont dues à l'hypochlorhydrie. Mais si, en principe, ce danger s'accroît avec l'efficacité de l'anti H<sub>2</sub>, la chaîne pathogène mentionnée ci-dessus est purement hypothétique et son existence n'a pas été démontrée chez l'homme. Aucun cas probant de cancer gastrique réellement apparu sous anti H<sub>2</sub> n'a été publié.

(f) Y a-t-il moyen d'estimer le

bénéfice global apporté par les anti H<sub>2</sub> au traitement de l'ulcère gastro-duodéal? Réponse : ceci est très difficile car les anti H<sub>2</sub>, aux yeux de la collectivité médicale, ont eu comme premier et fondamental avantage l'introduction de méthodes scientifiques dans l'appréciation d'une action thérapeutique au cours d'une maladie marquée par l'intermittence des lésions anatomiques et l'importance des facteurs psychologiques. Autrement dit, l'ère précédant celle des anti H<sub>2</sub> ne comporte pas de données statistiques satisfaisantes. Il reste la possibilité d'estimer la fréquence des échecs du traitement médical par celle du recours à la chirurgie. Indiscutablement, le nombre d'actes chirurgicaux pour ulcères a décliné (de 30 % environ), entre 1977 (date d'introduction de la cimétidine) et 1982. Mais dans cette décroissance, joue probablement aussi la simple foi en un traitement médical nouveau et de ce fait, le retard à se résoudre au recours chirurgical qui n'est impératif qu'en cas de complications (15 à 20 % des cas).

### Autres indications

Les anti H<sub>2</sub> peuvent aussi être utiles dans le traitement de conditions particulières se rattachant aux ulcères du tube digestif haut. Les hémorragies, complications graves relevant fréquemment de la chirurgie, peuvent n'être qu'un aspect évolutif d'une lésion susceptible de régresser totalement. Les anti H<sub>2</sub> y sont utilisés régulièrement. De diverses statistiques, il résulte que le bénéfice est loin d'être révolutionnaire, portant entre autres sur la quantité de sang nécessaire à maintenir l'homéostasie; mais la fréquence du recours à la chirurgie n'est pas modifiée.

Les ulcères dits de « stress », c'est-à-dire aigus, succédant à des traumatismes, brûlures, choc opératoire, etc., sont des lésions graves et sur lesquelles la chirurgie à visée curatrice induit une mortalité importante (30 %). Malgré les difficultés de réalisation d'essais contrôlés dans ces affections graves, il semble que l'action préventive des anti H<sub>2</sub> y soit réelle.

Le cas du syndrome de Zollinger-

Ellison, lié à un gastrinome, habituellement pancréatique, est très particulier. Antérieurement à 1977, l'unique recours face à l'hypersécrétion gastrique massive, et surtout la diarrhée et les ulcères qu'elle induit, était la gastrectomie totale. Ainsi voyait-on les conséquences de l'hypergastrinémie causale totalement contrôlées et le pronostic dominé par l'évolution tumorale. Les grandes statistiques donnaient avec cette stratégie une survie à 5 ans de cinquante pour cent.

Les anti H<sub>2</sub> appliqués à ce syndrome ont fourni une double série d'indications, quoique dans des dimensions différentes. Il semble d'abord qu'on puisse contrôler cette hypersécrétion au moyen des anti H<sub>2</sub>, avec le même succès que la gastrectomie totale. De plus, sous couvert de cette interruption de la chaîne physiopathologique, l'exploration du processus tumoral suivie éventuellement de son éradication deviennent possibles en toute quiétude. Le succès de l'exérèse tumorale permet d'interrompre le traitement par anti H<sub>2</sub>, tandis que l'estomac conservé retrouve des fonctions normales.

La deuxième dimension réside dans l'intérêt du modèle physiopathologique; en effet, la permanence d'une sécrétion basale à un haut niveau constitue un état stationnaire et permet de tester de nouvelles molécules d'anti H<sub>2</sub> (ou d'antisécrétoires en général) [11].

### Anti H<sub>2</sub> et œsophagites

Les œsophagites simples ou ulcérées [12] sont déterminées par une insuffisance des systèmes physiologiques antireflux (muqueux et musculaires) et par des altérations motrices du bas œsophage : le tout concourt à un reflux gastroœsophagien engendrant l'œsophagite.

Si, en théorie, la réduction de la sécrétion gastrique diminue l'agressivité de l'agent pathogène, en pratique il faudrait atteindre une inhibition de 90 à 100 % pour que, par ce seul jeu, l'œsophagite soit guérie car même un pH relativement peu acide est mal toléré par la muqueuse œsophagienne.

Les statistiques, dont certaines sont

## RÉFÉRENCES

13. Smith JL, Gamal MA, Chremos AN, Graham DY. Famotidine, a new H<sub>2</sub>-receptor antagonist. Effect on parietal, nonparietal and pepsin secretion in man. *Dig Dis Sci* 1985; 30 : 308-12.
14. Howard JM, Chremos AN, Collen MJ, et al. Famotidine, a new, potent, long-acting histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist : comparison with cimetidine and ranitidine in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1985; 88 : 1026-33.
15. Korman MG, Hansky J, Eaves ER, Schmidt GT. Influence of cigarette smoking on healing and relapse in duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1983; 85 : 871-4.
16. Olbe L, Lind T, Carlsson E, et al. Bases pharmacologiques de l'emploi thérapeutique d'un inhibiteur de la pompe à protons gastrique. *Med Hyg* 1984; 42 : 274-8.
17. Im WB, Sih JC, Blakeman DP, McGrath JP. Omeprazole, a specific inhibitor of gastric (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-ATPase, is a H<sup>+</sup>-activated oxidizing agent of sulfhydryl groups. *J Biol Chem* 1985; 260 : 4591-7.
18. McArthur KE, Collen MJ, Maton PN, et al. Omeprazole : effective, convenient therapy for Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1985; 88 : 939-44.
19. Lauristen K, Rune SJ, Bytzer P, et al. Effect of omeprazole and cimetidine on duodenal ulcer. A double-blind comparative trial. *N Engl J Med* 1985; 312 : 958-61.
20. Henahan J. Laboratory devised prostaglandin derivatives offer antiulcer promise. *JAMA* 1985; 253 : 617-20.

optimistes, prennent pour terme de jugement, un délai habituellement court (un à deux mois) eu égard à la chronicité du trouble. L'arrêt du traitement est évidemment suivi de rechute. Le problème est ici celui d'une « plomberie » défectueuse, plus que celui du liquide qu'elle transporte.

### Quel futur pour les anti H<sub>2</sub>

La remise en question des concepts qui ont donné naissance aux anti H<sub>2</sub> paraît inéluctable. Commercialement, la place de ces derniers demeure considérable avec l'extension du marché des médicaments s'adressant à la pathologie œsophagienne gastrique ainsi que duodénale : entre 1977, date d'introduction des anti H<sub>2</sub> en thérapeutique, et 1984, ce marché s'est accru en France de 23,7 %. Rien ne prouve cependant que la rigueur des indications thérapeutiques ait été conservée et qu'on ait pas utilisé des substances à visée physiopathologique comme traitement de « confort », véhiculant un effet placebo important.

La remise en question évoquée plus haut viendra en fait de ce que l'action antisécrétoire ne modifie pas le génie évolutif de la maladie ulcéreuse et comporte en outre ses propres limites, dont le franchissement paraît source d'inconvénients ou même de dangers. Dans l'immédiat, les progrès recherchés suivent un axe tout à fait conventionnel.

L'aménagement du mode de prescription, largement défendu actuellement, comporte des leçons intéressantes. Les données pharmacocinétiques suggéraient pour la cimetidine une administration orale de 1 g en 4 prises par jour du fait d'une demi-vie sanguine de 2 heures et d'une excellente corrélation entre activité antisécrétoire et concentration sanguine du produit. Actuellement il est prouvé qu'une dose unique de 800 mg au début de la nuit a le même pouvoir de cicatrisation sur l'ulcère duodénal. Il semble bien que la sécrétion nocturne soit le facteur pathogène essentiel et soit suffisamment contrôlé par cette dose unique.

Parmi les nouveaux anti H<sub>2</sub> sélectionnés sur des bases pharmacologiques, le plus avancé dans ses essais cliniques est la famotidine [13-14], dont la durée d'efficacité antisécrétoire est plus longue que celle des anti H<sub>2</sub> présents sur le marché. La dose nécessaire en thérapeutique ulcéreuse est de l'ordre de dix fois inférieure à celle de la ranitidine, elle-même prescrite à des doses trois fois moindres que la cimetidine.

Pour inciter à la modestie chercheurs et médecins dans l'interprétation de leurs résultats, rappelons que le tabac, à lui seul, est susceptible de favoriser ou d'antagoniser l'action des anti H<sub>2</sub> tant dans la guérison de la lésion anatomique que dans la rapidité de sa rechute [15].

### Les autres antisécrétoires

A l'heure actuelle les dérivés du benzimidazole, dont l'oméprazole est le chef de file, représentent l'aspect le plus élaboré des recherches dans ce sens [16]. Ce n'est plus à la surface de la cellule pariétale (au niveau des récepteurs) mais dans les mécanismes internes de celle-ci que l'on cherche à agir [17]. L'oméprazole est un bloqueur de la pompe à protons qui fait sécréter H<sup>+</sup>, par une action sur un système ATPasique spécifique (voir l'article de M. Lewin p. 234-40). Le gain d'efficacité antisécrétoire est considérable, en intensité et surtout en durée. Une prise unique de 20 à 40 mg réduit la sécrétion gastrique de 80 % sur 12 heures et plus. L'hypersecretion massive du syndrome de Zollinger-Ellison est supprimée plus aisément qu'avec n'importe quelle autre substance ou combinaison de substances [18] (figure 3). Les premiers résultats sur l'ulcère duodénal montrent un taux de guérison de 73 % à quinze jours (taux obtenu en un mois avec les anti H<sub>2</sub>) et de 95 % à quatre semaines [19]; ce succès est indiscutablement fonction de la profonde hypochlorhydrie obtenue. Mais quelle est la contrepartie sur les processus physiologiques?

Dans ces essais, la tolérance de l'oméprazole a toujours été excellente. En fait, nul ne sait ce qu'il adviendra des sujets subissant un

traitement d'entretien très prolongé avec un quasi assèchement de l'estomac. L'augmentation importante de la gastrinémie est fréquente dans ces cas, et expérimentalement, cette condition crée la prolifération de cellules endocrines du fundus gastrique (cellules ECL) avec l'apparition d'adénomes endocriniens. Ces derniers sont observés chez l'homme, hors de tout traitement lorsque la muqueuse gastrique ne sécrète plus d'acide (Maladie de Biermer ou anémie pernicieuse). En conclusion c'est le risque de développement de processus tumoraux gastriques que l'on doit redouter en cas d'achlorhydrie profonde : l'oméprazole induit-il ce risque? Faut-il l'utiliser en deça du maximum de son efficacité (c'est-à-dire à faible dose) pour éviter ce risque? La réponse à ces questions est encore à venir.

### Antisécrétoires doués d'activités spécifiques

C'est le cas des prostaglandines, synthétiques ou naturelles, encore au stade des essais [20]. Ces substances, ubiquitaires dans leurs formes naturelles, ne possèdent qu'une activité antisécrétoire modérée. Mais indépendamment de cette dernière, elles ont la capacité de protéger la muqueuse gastrique vis-à-vis d'agressions diverses (chaleur, acide, anti-inflammatoires, etc.) : cette activité pharmacologique, couverte par le terme de « cytoprotection » témoigne d'interventions à l'échelon de la vascularisation, de la sécrétion du mucus, du métabolisme cellulaire.

S'il fallait établir une prévision du futur de la thérapeutique antiulcéreuse, la place des antisécrétoires gastriques y reste bien marquée. Mais on ne saurait y voir autre chose qu'un traitement d'une lésion anatomique, susceptible au plus d'amélioration dans sa rapidité d'action, ou dans son pourcentage de succès. Comme nous l'avons dit en début d'article, le facteur « sécrétion gastrique » est loin d'être le seul à prendre en compte dans la maladie ulcéreuse et jusqu'à présent cette dernière n'est que « gommée » dans ses symptômes par l'usage des antisécrétoires ■

## Summary

In recent years, numerous new gastric antisecretory drugs have been screened and few put on the market: the antimuscarinic pirenzepin and the H<sub>2</sub>-receptor antagonists cimetidine and ranitidine. These drugs have a high potency and regular biological efficacy in man and they induce therapeutic improvement for ulcer attacks (duodenal and gastric). However, their application in the disease management raises multiple questions. Even when administered as prolonged maintenance treatment, these drugs are unable to reduce the recurrence rate after discontinuation. Relapse under treatment can be also observed. Untoward effects, although rare, may have present or potential danger. The reduction of 30% in the need of surgical treatment proves the efficacy of these antisecretory drugs.

In particular circumstances, the interest of H<sub>2</sub>-receptor antagonists appears to be either greater (Zollinger-Ellison syndrome) or lower (gastric hemorrhage, stress ulcer) than in common duodenal ulcer. Drugs of the benzimidazole series have an outstanding antisecretory activity and a higher therapeutic efficacy. The risks of a permanent and profound gastric hyposcretion are still to be evaluated in specific cases with the problems of extrapolating to large populations.

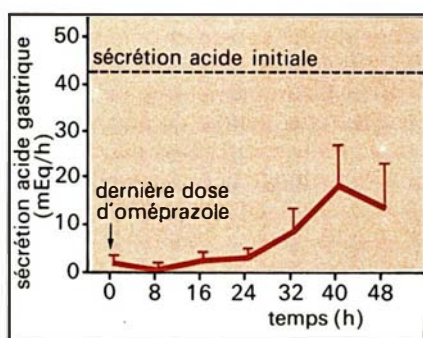
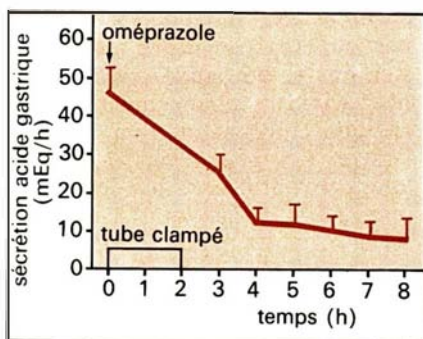


Figure 3. Démonstration de la remarquable efficacité en intensité et en durée de l'oméprazole dans le syndrome de Zollinger-Ellison.

En haut (9 cas) : une dose unique de 60 mg exerce une inhibition progressive de la sécrétion gastrique (atteignant 65 %), l'effet demeurant à son maximum 8 heures après l'administration.

En bas (5 cas) : après arrêt du traitement, le niveau sécrétoire initial n'est pas encore obtenu 48 heures plus tard.

D'après McArthur KE, et al. [18].

## TIRÉS A PART

S. Bonfils : Clinique des maladies de l'appareil digestif et Inserm U.10, hôpital Bichat, 170 bd Ney, 75877 Paris Cedex 18.