

**UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE**

ANNEE 2006

N°62

**THESE
POUR LE
DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

Monsieur **Dan RAFFI**

Présentée et soutenue le 30 octobre 2006

**MOPRAL ET LES AINS :
STRATEGIE MARKETING**

Président : Docteur Patrice LE PAPE, Professeur de
Parasitologie

Membres du Jury :

Docteur Jean-Michel ROBERT, Maître de Conférences de
Chimie

Docteur Samuel ROCHER, Pharmacien

TABLE DES MATIERES..... ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

I. INTRODUCTION.....	5
II. LA MALADIE ULCEREUSE	7
1. LA MUQUEUSE GASTRIQUE :.....	7
1. Les différents types de cellules	7
A. Cellules à mucus.....	7
B. Les cellules peptique ou pariétales :.....	8
C. Les cellules pariétales ou cellules bordantes :.....	9
2. Libération de sécrétion :.....	15
3. LA SECRETION GASTRIQUE (7)	15
A. Eau et électrolytes (8, 9, 10):.....	15
B. Acide chlorhydrique :.....	16
C. Enzymes protéolytiques	18
D. Mucus (11)	18
E. Facteur intrinsèque	18
4. MECANISME PHYSIOLOGIQUE DE LA REGULATION DE LA SECRETION GASTRIQUE ACIDE (12, 13, 14)	19
A. COMMANDE NERVEUSE DE LA SECRETION GASTRIQUE :.....	20
B. CONTROLE HORMONAL	22
III. LESIONS INDUITES PAR LES AINS	29
1. EPIDEMIOLOGIE	30
2. LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS.....	32
1. DEFINITION DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS.....	32
2. CLASSIFICATION	33
3. LA REACTION INFLAMMATOIRE	39
1. LES PROSTAGLANDINES.....	39
2. LES CYCLO-OXYGENASES	40
4. MODE D’ACTION DES AINS : INHIBITION DES CYCLO-OXYGENASES. 42	
5. MECANISMES DE GASTRO-TOXICITE DES AINS :.....	44
6. FACTEURS DE RISQUE DE LESIONS DIGESTIVES INDUITES PAR LES AINS :46	
1. Facteurs de risques liés à la nature et aux modalités du traitement :	46
2. INFLUENCE DU TERRAIN.....	48
7. LES MANIFESTATIONS DIGESTIVES SOUS AINS	49
8. LES MOYENS THERAPEUTIQUES	51
1. LE MISOPROSTOL : CYTOTEC.....	51

2.	ARTOTEC	53
3.	INHIBITEURS PREFERENTIELS DE LA COX 2 :	54
4.	Les inhibiteurs sélectifs de la COX 2 :	54
A.	VIOXX®	55
B.	CELEBREX ®	55
5.	LES CO-PRESCRIPTIONS	56
A.	L'OMEPRAZOLE : MOPRAL / ZOLTUM	57
IV.	OMEPRAZOLE (MOPRAL®).....	59
1.	HISTORIQUE	60
2.	LES PROPRIETES DE L' oméprazole (Mopral®).....	62
1.	INTRODUCTION :	62
2.	Mécanisme d'action :	62
3.	LA SECRETION D' ACIDE :	62
4.	REGULATION DE LA SECRETION D' ACIDE :	63
5.	TOXICOLOGIE :	64
6.	PHARMACOLOGIE HUMAINE :	64
7.	PHARMACOCINETIQUE :	66
8.	INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :	68
9.	TOLERANCE :	69
V.	LES INDICATIONS DE LA CONCURRENCE	70
1.	LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON	71
1.	LANZOR 15 MG :	71
2.	OGAST 15 MG :	71
3.	OGAST 30 MG :	72
4.	EUPANTOL 20 MG COMPRIME / INIPOMP 20 MG COMPRIME:.....	72
5.	EUPANTOL 40 MG COMPRIME / INIPOMP 40 MG COMPRIME:.....	73
6.	PARIET :	73
2.	LA PROSTAGLANDINE DE SYNTHESE.....	74
1.	CYTOTEC :	74
VI.	LE MARKETING AINS.....	75
1.	LE MARCHÉ DES ANTIULCEREUX	77
2.	LE MARCHÉ AINS.....	83
3.	MOPRAL ET LE RHUMATOLOGUE.....	88
1.	POINTS IMPORTANTS CHEZ LE RHUMATOLOGUE	90
2.	SWOT DU MOPRAL CHEZ LE RHUMATOLOGUE :	91
3.	OBJECTIFS :	92
4.	STRATEGIE	92
A.	STRATEGIE DE PROXIMITE	92
B.	STRATEGIE DU DOUTE.....	93
5.	MOYENS	93

A.	LA VISITE MEDICALE :	93
B.	PARTENARIAT	95
6.	CONCLUSION :	96
4.	MOPRAL ET LE MEDECIN GENERALISTE	97
1.	LE SWOT DU MOPRAL CHEZ LE MEDECIN GENERALISTE	99
2.	OBJECTIFS :	100
3.	STRATEGIE :	100
4.	MOYENS :	101
A.	LA VISITE MEDICALE :	101
B.	LE MARKETING DIRECT :	101
C.	LE PARTENARIAT RP / FMC :	102
VII.	CONCLUSION	103
VIII.	ANNEXE	105

I. INTRODUCTION

Au début des années 80, le corps médical ne disposait que de trois véritables classes médicamenteuses pour traiter les maladies dues à l'acidité gastrique. Tout d'abord une prostaglandine de synthèse, le misoprostol, des antihistaminiques qui agissent sur les récepteurs H₂, et des antiacides. Le misoprostol possède une très bonne efficacité mais provoque des effets secondaires assez importants dès qu'on augmente la posologie.

Les antihistaminiques et en particulier la cimétidine rencontrent un large succès dans le corps médical et restent le traitement de référence dans les pathologies ulcéreuses dans les années 80.

A partir des années 90, la classe des inhibiteurs de la pompe à protons va révolutionner le monde de la gastro-entérologie.....

L'oméprazole (Mopral®), inhibiteur de la pompe à protons, fut une véritable révolution lors de son lancement à la fin des années 80.

L'objectif de ce travail dans un premier temps aura pour but de rappeler le fonctionnement de la sécrétion acide ainsi que de définir les différentes étiologies qui rentrent en compte dans les pathologies ulcéreuses.

Puis dans un deuxième temps, nous aborderons l'aspect marketing de l'oméprazole, et nous démontrerons l'importance de l'impact financier de la prescription de ce médicament au niveau de la co-prescription avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

En effet, principalement prescrit par les médecins généralistes et les gastro-entérologues pour les problèmes d'ulcères et de reflux gastro-oesophagien, le positionnement marketing a su évoluer et en particulier vers la co-prescription avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Ce n'est qu'à la fin des années 90, que le laboratoire AstraZéneca ne put développer cette indication. La nouvelle cible de l'équipe Mopral fut les rhumatologues. Cette cible a donné un véritable challenge à l'équipe Marketing. Les rhumatologues déjà soumis à une forte

pression marketing par les laboratoires spécialisés en rhumatologie, a obligé Astrazéneca a adopté une nouvelle stratégie de fidélisation des prescripteurs.

Au final, cette indication a donné un deuxième souffle a l'oméprazole (Mopral®) et lui a permis de passer à la première place des médicaments en France en terme de chiffre d'affaire. Par ailleurs, cette indication reste la clé de voûte du succès de Mopral pour le début des années 2000 et par conséquent reste le facteur clé de succès de cette molécule.

Pour comprendre le succès de l'oméprazole (Mopral®) au niveau de cet axe stratégique, nous allons développer dans un premier temps les caractéristiques pharmacologiques de cette molécule.

Puis dans un deuxième temps, nous verrons l'épidémiologie des lésions induites par les AINS.

Pour terminer nous aborderons les différents axes stratégiques adoptés par l'équipe Marketing pour répondre à la problématique des AINS au cours de l'année 2002.

II. LA MALADIE ULCEREUSE

1. LA MUQUEUSE GASTRIQUE :

Chaque jour, l'estomac secrète 2,5 à 3 litres d'une solution concentrée d'acide chlorhydrique (HCl) dont seront envisagés successivement l'origine (cellules pariétales et récepteurs), le rôle puis le contrôle nerveux et hormonal.

1. LES DIFFERENTS TYPES DE CELLULES

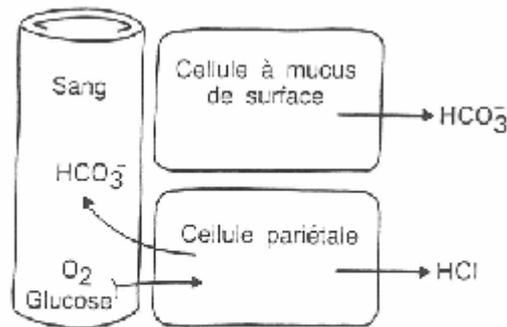
Au niveau du fundus, nous trouvons plusieurs types de cellules.

A. CELLULES A MUCUS

Il semble intéressant de rappeler avant de focaliser sur la cellule pariétale, le rôle des cellules à mucus et du flux sanguin muqueux dans la genèse de la sécrétion acide gastrique.

La cellule à mucus de surface de l'épithélium fundique et antrale a la capacité de sécréter des bicarbonates. Le flux sanguin muqueux joue un rôle fondamental dans l'apport des substrats énergétiques nécessaires au fonctionnement des cellules pariétales.

De plus, le flux sanguin muqueux est nécessaire à la clairance de l'ion bicarbonate excrété au pôle basal de la cellule pariétale conjointement à chaque proton excrété à la lumière gastrique.



Le flux sanguin muqueux peut devenir le facteur limitant de la sécrétion acide. Cependant, on peut dissocier le flux sanguin et la sécrétion acide : on sait par exemple que les prostaglandines de la série E2 peuvent activer le flux sanguin et inhiber la sécrétion acide gastrique.

B. LES CELLULES PEPTIQUE OU PARIETALES :

Elles secrètent de la pepsine. Les protéases gastriques sont secrétées sous forme de pepsinogènes immunologiquement distincts :

- ◆ le groupe I est exclusivement produit par les cellules principales des glandes du fundus
- ◆ le groupe II est sécrété par l'ensemble de l'estomac.

La pepsine est inactive au dessus de pH 5 et l'inactivation est irréversible. La sécrétion du pepsinogène I est soumise aux stimulations nerveuses – hormonales. L'acidification de l'antre stimule la production de pepsine.

C.LES CELLULES PARIETALES OU CELLULES BORDANTES :

La grande majorité des cellules pariétales se trouvent à la périphérie des glandes fundiques de l'estomac. Elles sont au nombre d'un milliard environ. La cellule pariétale, siège de la sécrétion d'acide chlorhydrique gastrique, est une des cellules les plus actives de l'organisme. Le métabolisme oxydatif de la cellule est très important et repose essentiellement sur la phosphorylation oxydable du glucose en présence d'oxygène avec la formation d'ATP. Ce qui explique l'abondance des mitochondries au niveau du cytoplasme, soit 22 à 47 % du volume cytoplasmique (ce qui lui confère son acidophilie).

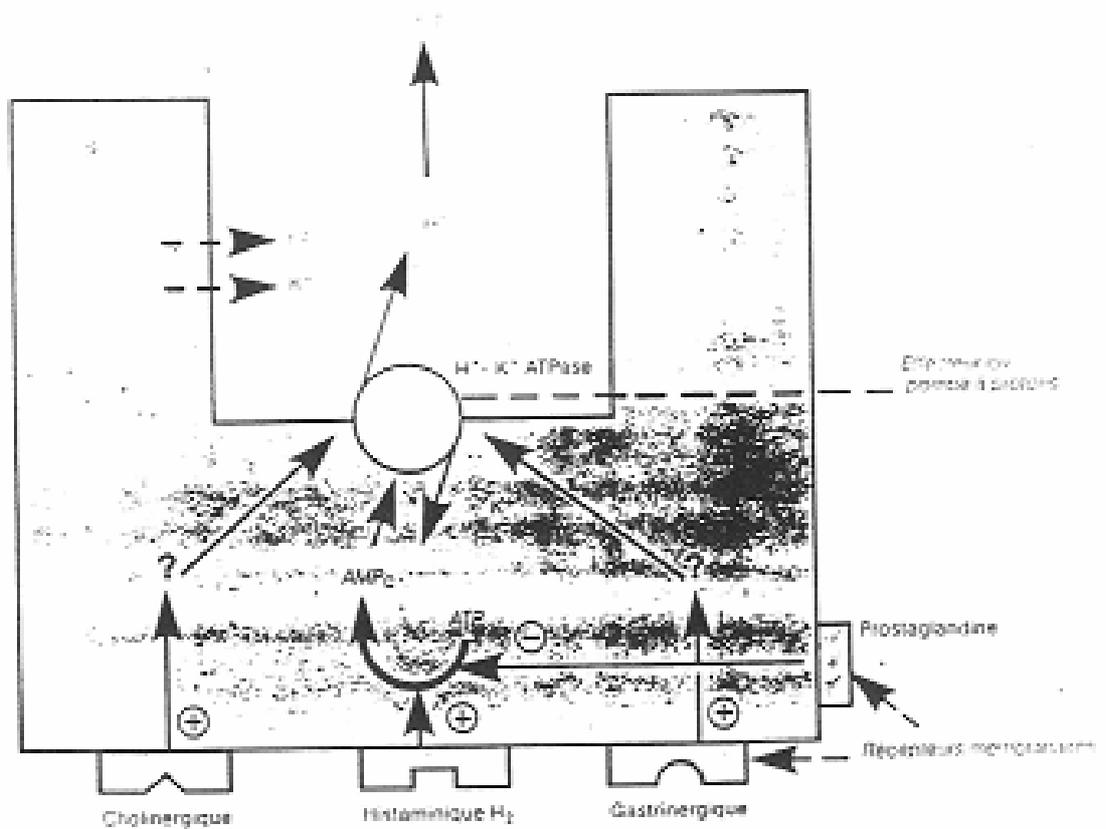
La cellule pariétale communique avec la lumière glandulaire par invagination de la membrane cellulaire apicale, le microcanal. Ce microcanal pénètre dans le cytoplasme, se ramifie et forme un réseau. La cellule pariétale se caractérise en plus d'un grand nombre de mitochondries, par un réticulum lisse sous forme de tubulovésicules.

Cette cellule est impliquée dans la sécrétion de l'acide chlorhydrique ou tout au moins du proton H^+ et, chez l'homme, dans la sécrétion du facteur intrinsèque (1).

L'ATP représente l'élément clé pour la compréhension de la formation de la sécrétion gastrique. En effet, l'addition d'ATP à une suspension de cellules pariétales isolées, perméabilisées par de la saponine, suffit à produire la sécrétion acide à condition que le milieu contienne du potassium (2).

L'importance de l'ATP est en accord avec l'évidente abondance de mitochondrie dans la cellule pariétale et s'explique par le fait que la pompe à protons est une ATPase : l' $H^+ K^+$ ATPase. Cette enzyme découverte a été découverte par Ganser et Forté en 1975 (3)

Des techniques immunocytochimiques ont permis de montrer la spécificité de cette enzyme pour la cellule pariétale et sa localisation sur la membrane sécrétoire (c'est-à-dire sur le canalicule quand la cellule est stimulée et sur les tubulovésicules lorsqu'elle est au repos). L'activité enzymatique, comme celle des autres ATPases de transport est liée à l'hydrolyse de l'ATP. Au cours de l'hydrolyse de l'ATP, l'enzyme réagit alternativement avec les faces cytosoliques et lumenales de la membrane, le résultat final étant un échange stœchiométrique de 1 H^+ contre 1 K^+ (4) .



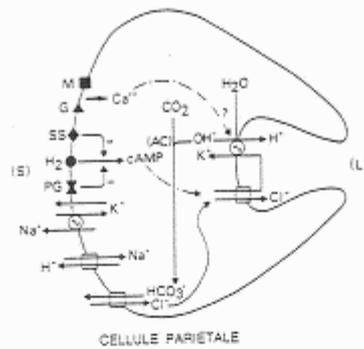
Modèle schématique de la cellule pariétale.

L'enzyme est schématisée par un conduit (hachuré) pouvant mettre en communication les faces lumineuses (L) et cytoplasmiques (C) de la membrane sécrétoire. La réaction commence par la fixation d'une molécule d'ATP et d'un ion H^+ qui prend la place d'un ion K^+ sur la face cytosolique de l'ATPase. Simultanément un ion K^+ se fixe sur la membrane luminale de

l'enzyme. Il se produit ensuite une réaction de phosphorylation avec libération d'ATP. Cette réaction provoque un changement de conformation qui transporte le site cytosolique vers la face luminale de la membrane. L'ion H^+ est alors déplacé par K^+ puis l'enzyme reprend sa conformation initiale en se déphosphorylant. Le cycle complet produit donc l'hydrolyse d'une molécule d'ATP et provoque un échange d' H^+ contre 1 K^+ de part et d'autre de la membrane.

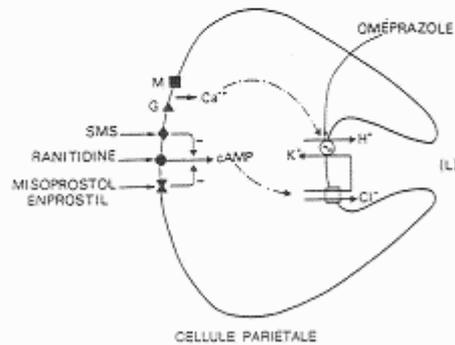
Ce mode de fonctionnement explique que la présence d'ions K^+ dans la lumière gastrique est nécessaire pour la sécrétion d'ions H^+ . La sécrétion gastrique de H^+ nécessite la présence de Cl^- . Un système de transport a été caractérisé dans une fraction de microsomes gastriques dérivé de la membrane luminale (5). Ce système est stimulé par l'ATP par l'intermédiaire d'une protéine kinase AMP cyclique dépendante, et elle pourrait entraîner le transport de K^+ jusqu'au site luminal de la K^+ , K^+ ATPase. Elle contrôle ainsi l'ensemble du processus sécrétoire.

L'ensemble des transports au niveau de la membrane luminale, c'est-à-dire la sécrétion d'ion Cl^- et le recyclage de K^+ en échange d' H^+ , pourrait être physiologiquement régulé par le niveau intracellulaire d'AMP cyclique.



CELLULE PARIÉTALE

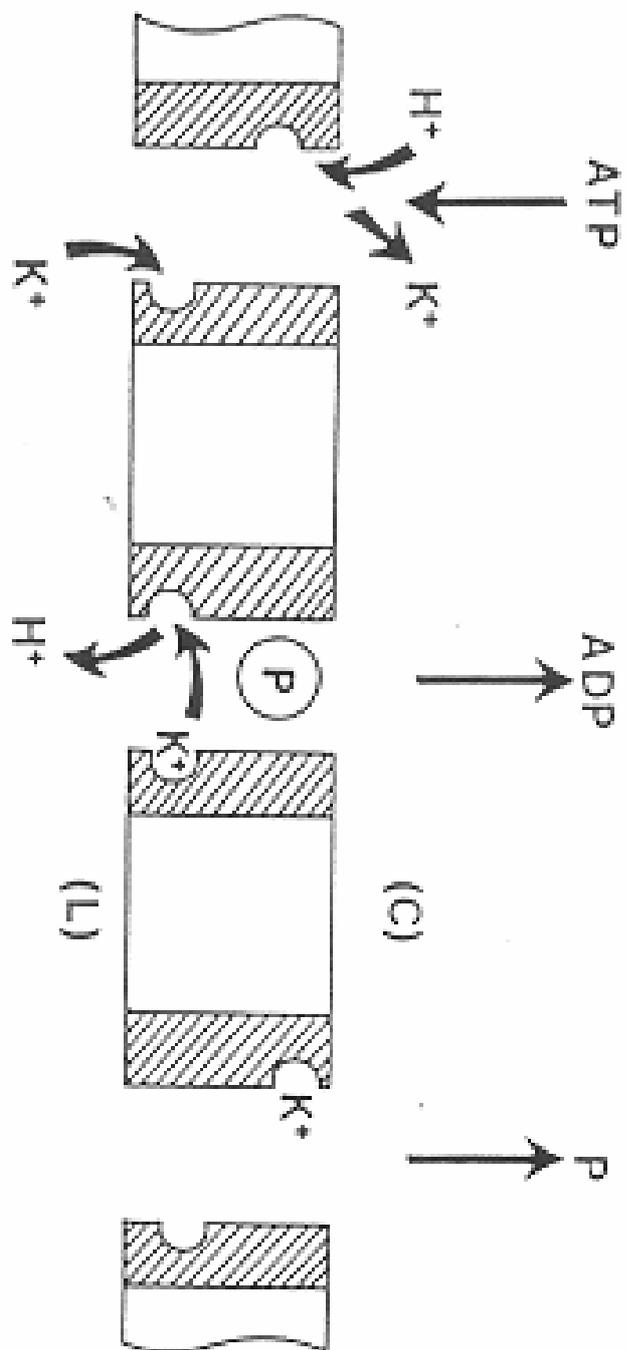
Schéma synthétique du mécanisme de la sécrétion acide. La sécrétion d' H^+ et de Cl^- s'effectue au niveau de la membrane lésale de la cellule pariétale, grâce à l'ATPase H^+/K^+ en coopération avec des canaux Cl^- et K^+ . K^+ est recyclé dans la cellule en échange d'ions H^+ . L'ion hydroxyle OH^- , résultant de la dissociation d'une molécule d' H_2O , est éliminé sous forme d'ions HCO_3^- synthétisés par l'anhydrase carbonique (AC) à partir de CO_2 . La membrane basale comporte également un échangeur Na^+/H^+ et une ATPase Na^+/K^+ . Cette membrane comporte également plusieurs récepteurs, en particulier pour les prostaglandines (PG), l'histamine (H_2), la somatostatine (S5), la gastrine (G) et l'acétylcholine (M) qui mobilisent soit l'AMPc, soit le Ca^{++} , comme second messager intracellulaire. (S) : face séreuse; (L) : face lésale.



CELLULE PARIÉTALE

Mécanisme d'action des inhibiteurs de la sécrétion acide. La ranitidine bloque le récepteur H_2 par compétition avec la liaison de l'histamine. L'analogue de la somatostatine, SMS, et les analogues des prostaglandines, misoprostol et enprostil, agissent par inhibition non compétitive de la production d'AMPc par le récepteur H_2 . L'oméprazole inhibe le stade ultime de la machinerie sécrétoire, c'est-à-dire l'ATPase H^+/K^+ . A ce jour, il n'existe pas d'inhibiteur disponible des récepteurs muscariniques (M) et gastriniques (G) (L représente la lumière gastrique).

Cependant, on ne peut exclure un contrôle direct de l'ATPase $H^+ 1 K^+$ mettant en jeu l'ion calcium Ca^{2+} .



Fonctionnement de 11ATP gastrique (8)

2. LIBERATION DE SECRETION :

La sécrétion acide s'évacue hors de la cellule pariétale par des canalicules sécrétoires, invaginations de la surface apicale se prolongeant dans tout le cytoplasme. De plus, il existe des microvillosités sur la membrane apicale et sur les parois des canalicules destinées à augmenter encore la surface sécrétoire.

Quand la cellule pariétale est stimulée, on observe une expansion des canalicules sécrétoires avec une multiplication des microvillosités et donc une augmentation de la surface sécrétoire. En fait, quand la cellule est stimulée, de très nombreuses tubulovésicules de petite taille fusionnent et constituent ainsi des membranes en canalicules. A l'inverse, quand la stimulation cesse, la cellule reprend sa morphologie basale et les canalicules laissent place aux tubulovésicules (6). Il est probable que ces formations sont la forme de stockage de la pompe à protons gastrique : l'ATPase (H^+ , K^+) indispensable à la production d'acide. L'activation de l' H^+ K^+ ATPase par l'ATP est l'étape ultime de la production cellulaire d'acide chlorhydrique.

3. LA SECRETION GASTRIQUE (7)

La sécrétion gastrique est d'environ 1 – 1,5 litre par 24 heures. Le suc gastrique est un mélange de sécrétion provenant des différents types cellulaires. Ses principaux constituants sont l'eau, l'acide chlorhydrique, le facteur intrinsèque, le mucus et les enzymes protéolytiques.

A.EAU ET ELECTROLYTES (8, 9, 10):

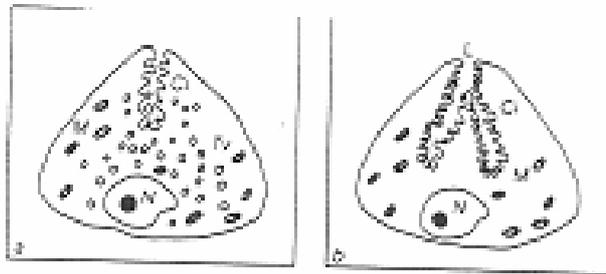
Le débit de sécrétion aqueuse gastrique est d'environ 2,5 – 3 litres par 24 heures. L'eau provient des cellules pariétales, des cellules à mucus de surface et de l'espace interstitiel. La phase hydrique contient des ions H^+ , Cl^- , Na^+ , CO_3Hna , K^+ et Ca^{2+} dont les concentrations sont en fonction de l'état fonctionnel gastrique : stimulation ou repos.

B. ACIDE CHLORHYDRIQUE :

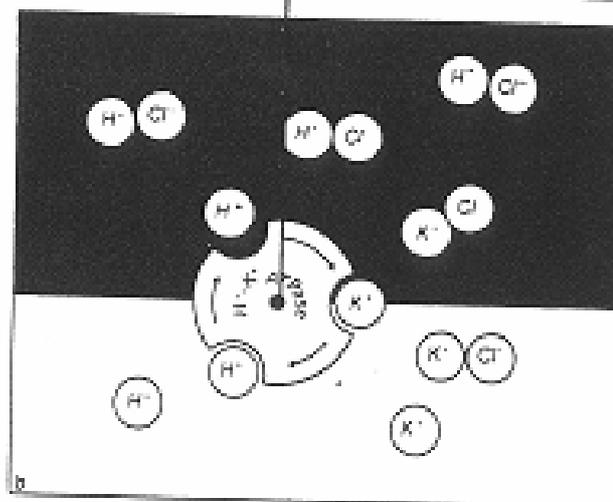
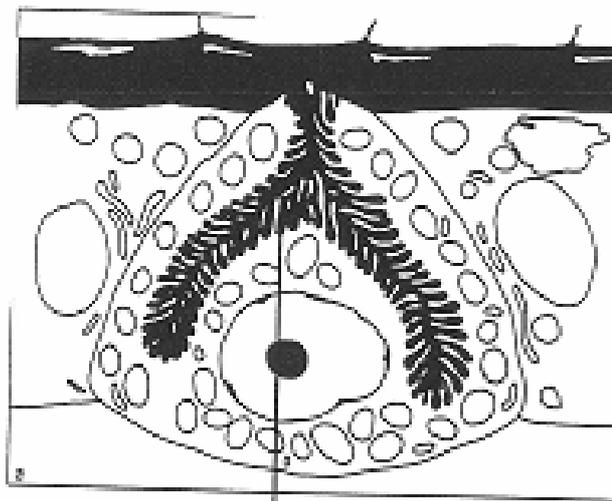
Il permet de maintenir un pH gastrique entre 1 et 2 unités pH : le pH est de 1,2 – 1,3. L' HCl est produit par la cellule pariétale. L'acide chlorhydrique a un rôle très important. Il permet la stérilisation du contenu gastrique ; en effet chez les gastrectomisés, on note des mycoses digestives par multiplication de la flore. Il assure la transformation du pepsinogène en pepsine.

L'HCl permet l'ionisation du calcium alors que l'on observe des ostéomalacies chez les gastrectomisés. De même, l' HCl permet de réduire le Fe^{3+} en fer ferreux Fe^{2+} . D'autre part, il augmente la synthèse de la sécrétine et inhibe la synthèse de la gastrine. Sans oublier qu'il a un effet ulcérogène puisqu'il attaque la paroi muqueuse et crée à forte dose des lésions ulcéreuses.

Mécanisme sécrétoire de l'acide gastrique



a) Cellule parétielle au repos : le canalicule intracellulaire (IC) est rétracté, et le cytoplasme contient de nombreuses tubulovesicules (TV).
 b) Cellule parétielle stimulée : les tubulovesicules ont fusionné avec le canalicule intracellulaire, augmentant ainsi considérablement la surface sécrétoire.
 C : lumière gastrique ; M : mitochondries ; N : noyau.



a) Cellule parétielle : le long des canalicules, de nombreuses microvillosités augmentent la surface sécrétoire.
 b) Schéma simplifié de la "pompe à protons" (production d'acide chlorhydrique).

C. ENZYMES PROTEOLYTIQUES

Les protéases gastriques sont sécrétées sous forme de pepsinogène et transformés en pepsine en milieu acide.

Elles assurent la décomposition des protéines en acides aminés avec une action maximale à $\text{pH} = 2$. Par contre, en passant dans le duodénum, le pH est de 6-7 unités, les enzymes protéolytiques n'agissent plus.

D. MUCUS (11)

Il est constitué de glycoprotéines et de mucopolysaccharides. Il possède des glycoprotéines de structure polymétrique capable d'absorber quarante fois leur volume d'eau.

Il forme un gel qui tapisse la surface de l'estomac et constitue une barrière protectrice contre la rétrodiffusion des ions H^+ , et d'autant plus efficace qu'elle retient les bicarbonates sécrétés.

E. FACTEUR INTRINSEQUE

Le facteur intrinsèque est une mucoprotéine produite en quantité infinitésimale et ayant une très forte affinité pour la cobalamine. Il est indispensable à l'absorption de la vitamine B12. Par carence de cette vitamine, on note un défaut de l'hémoglobinogénèse : anémie de Biermer. De ce fait, il constitue le seul élément indispensable du suc gastrique.

4. MECANISME PHYSIOLOGIQUE DE LA REGULATION DE LA SECRETION GASTRIQUE ACIDE (12, 13, 14)

La sécrétion gastrique est modulée par l'alimentation ; cette régulation est obtenue par la mise en jeu de mécanismes neuro-hormonaux de stimulation et de diminution.

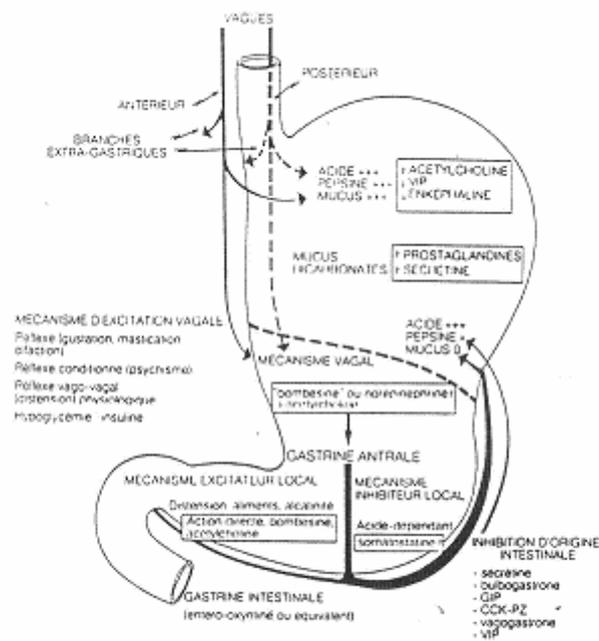


Schéma général de la régulation de la sécrétion gastrique.

A.COMMANDE NERVEUSE DE LA SECRETION GASTRIQUE :

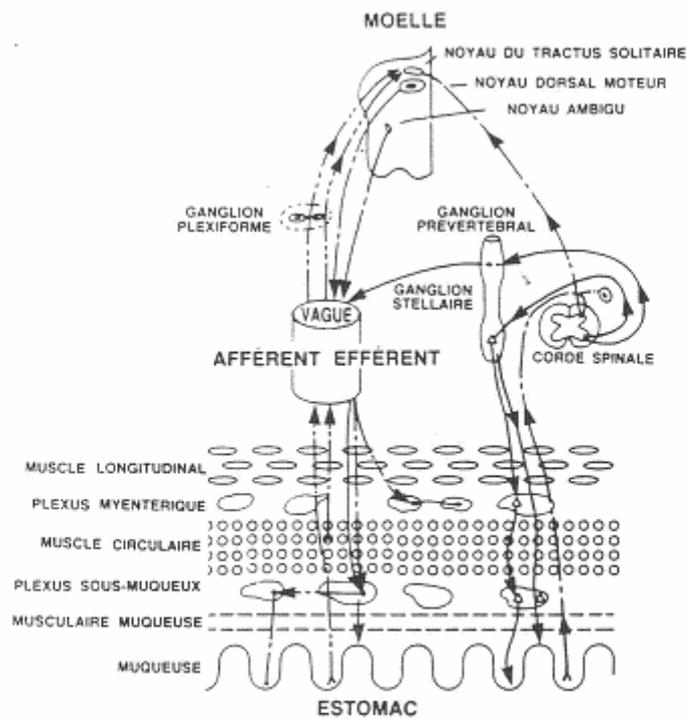
Le contrôle par les pneumogastriques ou nerfs vagues constitue le second mécanisme essentiel de la régulation de la sécrétion gastrique.

Les vagues contiennent des fibres efférentes naissant du noyau ambigu (motricité volontaire de la région pharyngo-laryngée) et du noyau dorsale du vague (fibres viscéromotrices, cardio-pulmonaires, digestives et vasomotrices, fibres sécrétoires). Ces dernières constituent les fibres préganglionnaires parasympathiques. Le neurone postganglionnaire très court est intrapariétal dans la sphère digestive.

Les fibres afférentes vagues (sensibilité viscérale) aboutissent au noyau du faisceau solitaire. Ces noyaux bulbaires du vague sont reliés au thalamus et à l'hypothalamus antérieur (noyau médioverbal et latéral). Ils sont en relation avec le cortex et ses aires de projection gustatives, auditives, visuelles. (cf schéma).

L'action du système nerveux para-sympathique sur la sécrétion gastrique est mise en jeu par des réflexes longs cholinergiques : cela constitue la phase céphalique. Les stimuli sont psychiques (réflexes conditionnés), sensoriels (gustatifs par exemple), mécaniques (basorécepteurs). Ou bien la mise en jeu se fait par des réflexes courts intragastriques : c'est la phase gastrique. Ou alors la stimulation se fait directement au niveau des noyaux hypothalamiques par exemple au cours d'une hypoglycémie insulinique.

- Représentation schématique des voies vagues gastriques afférentes et efférentes



Représentation schématique des voies vagues gastriques afférentes et efférentes.

L'action vagale produit :

- stimulation directe des cellules pariétale et principales fundiques, indépendantes de la gastrine ;
- sensibilisation des cellules fundiques à l'action des autres stimuli tels que gastrine-histamine (ces deux effets sont de type muscarinique, abolis par l'atropine et une vagotomie) ;
- libération de gastrine antrale et une facilitation de l'action de substances gastro-secrétagogues ;
- action trophique sur la muqueuse gastrique (cellules principales)

L'action des vagues sur la sécrétion de pepsine est plus puissante que l'action correspondante de la gastrine. Le neuromédiateur libéré par les fibres vagues post-ganglionnaires excitatrices est l'acétylcholine. Toutefois la libération vagale de gastrine n'est pas cholinergique mais dépendrait d'une substance bombésine-like ou de norépinéphrine. Par contre, celle des fibres vagues ayant une action inhibitrice sur la libération de gastrine seraient cholinergique.

B. CONTROLE HORMONAL

A. STIMULANT

• LA GASTRINE

La gastrine est sécrétée par les cellules G de l'antrum gastrique et du duodénum. Les cellules G possèdent 2 caractéristiques morphologiques : elles entrent en contact avec la lumière gastrique par un fin pôle apical porteur de microvillosités, et elles sont en contact avec des prolongements cytoplasmiques des cellules D, sécrétrices de somatostatine.

La gastrine est un polypeptide avec plusieurs formes tissulaires et circulantes. Toutes les gastrines ont en commun la tétrapeptide C terminal : (Try-Met-Asp-Phe-NH₂) qui est le support de leur activité biologique.

Les formes moléculaires connues sont :

- hepta-decapeptide G17
- une forme constituée de 34 acides aminés G34
- une forme de 13 acides aminés G13
- des formes de poids moléculaire beaucoup plus élevé mais mal défini, et à chaque poids moléculaire correspond une forme sulfatée ou non.

La dégradation de la gastrine s'effectue au niveau du rein et au niveau de l'intestin grêle. Mais en fait tout réseau capillaire semble capable d'extraire 30 % de la gastrine circulante du sang.

La libération antrale de gastrine peut être stimulée par la distension gastrique avec une faible efficacité. Beaucoup plus importante est la sécrétion induite par les alcools et les petits peptides issus de l'hydrolyse de protéines ingérées. L'efficacité de ces secrétagogues croît avec le pH intragastrique, alors que l'alcalinisation isolée n'a aucune influence sur la libération de gastrine. La médiation des secrétagogues alimentaires reste inconnue : elle pourrait être directe ou passer par certaines fibres vagues, mais de toute façon l'acétylcholine facilite leur action. L'excitation des nerfs vagues provoque une stimulation importante de la sécrétion gastrinique. Les nerfs vagues ont une action directe sur la cellule G. Mais l'interprétation des effets d'une stimulation vagale est compliquée due à la grande hétérogénéité dans les neuromédiateurs. Ainsi, certaines fibres sont inhibitrices et seraient cholinergiques ; d'autres excitatrices ne sont pas cholinergiques et leur neuromédiateur pourrait être la bombésine-like ou norépinéphrine.

B. MECANISMES INHIBITEURS

Outre l'importance boucle de régulation de la sécrétion de gastrine, pH dépendante, les principaux mécanismes inhibiteurs sont d'origine intestinale.

• DIMINUTION DU PH DANS L'ANTRE PYLORIQUE :

Par rétrocontrôle une diminution de pH va inhiber toute cause qui ferait encore baisser le pH : ici, il y a inhibition de la sécrétion gastrique acide. Dans le syndrome de Zollinger-Ellison, on

a un développement de cellules à sécrétion acide, il n'y a plus d'effet inhibiteur et ainsi on observe en permanence une hyperacidité.

• ACIDIFICATION DUODENALE :

Un gradient de pH existe entre l'estomac et l'intestin ; le pH varie de 1 à 8. Ceci est dû en partie à la flore digestive et aux substances qu'elle élabore. Le pH duodéal varie entre 4 et 6 unités, et chaque fois que le chyme gastrique passe dans le duodénum, on a une diminution de pH et cela provoque la sécrétion de sécrétine. Elle va agir en inhibant le rétrocontrôle du pH au niveau gastrique, donc en inhibant ou en réduisant la sécrétion de gastrine.

La sécrétine est essentiellement inhibitrice de la sécrétion gastrique, dépendante de la gastrine. Dans les conditions physiologiques, la quantité de sécrétine libérée suffit pour exciter les sécrétions pancréatiques et biliaires, mais elle a une faible action inhibitrice sur la sécrétion gastrique.

Pour diminuer de façon très nette la sécrétion gastrique, il faut administrer une forte dose de sécrétine.

Le VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) semble se comporter comme le neuromédiateur.

Le GIP (Gastric Inhibitory Peptide) et le peptide YY participent à l'inhibition de la sécrétion gastrique.

L'entérogastrone agit sur les mouvements de l'estomac en inhibant l'action des vagues et de la gastrine.

• LA SOMATOSTATINE

Elle inhibe un grand nombre de sécrétions exocrines et endocrines digestives ou non et semble réguler la motricité et le renouvellement cellulaire des tissus digestifs.

Administrée en perfusion, elle inhibe la sécrétion gastrique (acide et pepsine) et la libération de gastrine. Cette action est indépendante des vagues. La somatostatine est surtout présente dans l'antrum et le fundus.

Il semble que Hcl soit le principal facteur libérateur. Les peptides tels que le VIP, le glucagon stimulent la libération de somatostatine, ce qui est probablement le mécanisme de l'inhibition qu'ils exercent sur la sécrétion acide.

La somatostatine est aussi libérée par la gastrine, ce qui pourrait présenter un facteur de rétrocontrôle de la sécrétion.

• PRESENCE DE CORPS GRAS

Lorsque les graisses arrivent au duodénum, elles provoquent la libération d'une « entérogastrone ». Il pourrait s'agir de GIP qui inhibe la sécrétion acide gastrique stimulée par la gastrine, histamine ou insuline.

Ou bien il pourrait s'agir de la CCK-PZ qui agit comme inhibiteur compétitif de la gastrine par analogie structurale.

• SOLUTIONS HYPERTONIQUES

Les solutions hypertoniques (par rapport au plasma) introduites dans l'intestin grêle exercent une action inhibitrice sur la sécrétion gastrique.

• AUTRES FACTEURS D'INHIBITION DE LA SECRETION GASTRIQUE

Des composés peptidiques tels que urogastrone, vagostrone, entéroglucagon, la neurotensine, les endorphines et d'autres de nature lipidique telle que certaines prostaglandines.

L'urogastrone est un peptide de 53 acides aminés, inhibant la sécrétion gastrique acide. Il n'a pas été jusqu'ici possible de corréler les taux plasmatiques d'urogastrone et les niveaux de sécrétion acide. Par contre, il semble jouer un rôle dans la régulation trophique sur l'épithélium gastrique fundique.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le rôle d'*Helicobacter pylori* dans la genèse de la maladie ulcéreuse est aujourd'hui clairement démontré. Mais que ce soit en présence ou non d' *Helicobacter pylori*, l'ulcère est le résultat d'un déséquilibre entre les facteurs agressifs et défensifs, en un point précis, de la muqueuse gastro-duodénale.

FACTEURS AGRESSIFS :

- L' ion H^+ est le principal agent agressif. Par rétrodiffusion, il entraîne une corrosion de l'épithélium.

L'ulcère gastrique ne survient pas sur un estomac achlorhydrique ; le vieil adage « pas d'acide...pas d'ulcère » est toujours d'actualité.

- La pepsine, enzyme protéolytique, est susceptible de dégrader les protéines de la muqueuse.
- Les sels biliaires, surtout en milieu acide, lèsent les membranes des cellules, altérant ainsi la barrière muqueuse.

FACTEURS DEFENSIFS

Ils reposent sur le concept de « barrière muqueuse » composé schématiquement de 3 éléments.

- La couche superficielle de mucus, adhérent aux cellules, qui contient un mélange de mucus et de bicarbonates, ce qui explique le gradient de pH que l'on rencontre de la surface (pH 2) à la profondeur (pH 7).
- Les cellules épithéliales forme une barrière anatomique grâce aux jonctions serrées entre chaque cellule. Ces cellules ont aussi la capacité de se renouveler (tous les 3 à 5 jours) pour remplacer les cellules détruites.
- Le flux sanguin muqueux qui apporte aux cellules sus-jacentes oxygène et bicarbonates.

HELICOBACTER PYLORI

La prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* est plus de 90 % chez les malades ayant un ulcère duodéal, et de 70 % chez ceux ayant un ulcère gastrique ; alors qu'elle n'est que de 30 % dans la population générale en France.

Toutefois, si ce germe est un facteur étiologique important, seulement 1 sujet infecté sur 10, développera un ulcère ; ce qui souligne le rôle important des facteurs génétiques et environnementaux.

DESCRIPTION

C'est une bactérie, bacille Gram négatif, spiralée ou incurvée. *Helicobacter pylori* est muni de flagelles habituellement polaires, qui lui assurent une grande mobilité (notamment dans le mucus).

Cette bactérie réside surtout au niveau de l'épithélium antrale et parfois colonise le fundus.

Elle est parfaitement adaptée à l'estomac humain, et peut se développer dans un milieu pauvre en oxygène (on dit de ce germe qu'il est microaérophile). *Helicobacter pylori* se protège également de l'acidité gastrique en sécrétant une enzyme, l'uréase qui transforme l'urée gastrique en ammoniacque basique : elle se protège donc en tamponnant son proche environnement avant de pénétrer dans le mucus.

Helicobacter pylori siège dans le mucus à la surface des cellules épithéliales, et surtout au niveau des jonctions inter-cellulaires.

De nombreuses bactéries adhèrent aux membranes des cellules de la muqueuse grâce à des adhésines spécifiques. Elles semblent plus impliquées dans les processus pathologiques que celles qui restent dans le mucus.

Aussi, certaines souches (il y en a plus de 100 connues) sont certainement plus toxiques pour la muqueuse que d'autres.

CONTAMINATION

La transmission de *Helicobacter pylori* est uniquement interhumaine. Elle se fait habituellement dans l'enfance par voie oro-orale. La contamination oro-fécale, si elle existe, est probablement très faible dans les pays développés.

Les conditions socio-économiques défavorables (promiscuité, mauvaise hygiène...) sont les principaux facteurs de risque de transmission de l'infection.

Après contamination, l'infection persiste durant toute la vie du sujet, la disparition spontanée de la bactérie étant exceptionnelle.

**III. LESIONS
INDUITES PAR
LES AINS**

1. EPIDEMIOLOGIE

En France, chaque mois près de trois millions de prescriptions d'ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS sont réalisées. En effet, les ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS figurent dans les premiers rangs de consommations de médicaments.

Environ 5 000 000 de boîtes par mois sont prescrites par mois, auxquelles il faut ajouter la même quantité d'aspirine. Les prescriptions d'ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS sont en général pour plus d'une semaine et dans 1/5 cas pour des patients de plus de 65 ans.

Les ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS sont responsables de 25 % des effets secondaires rapportés aux centres de pharmacovigilance.

Un patient peut être exposé à 3 types de risques avec les ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS :

- ◆ le risque principal est digestif. Il peut s'agir de symptômes digestifs (dyspepsies, douleurs abdominales, troubles du transit).
- ◆ les lésions de muqueuses asymptomatiques (érosions, ulcères). En effet, la majorité des patients n'ont pas de signes digestifs d'appels.
- ◆ complication grave gastro-duodénale (perforation, ulcère, hémorragie) qui révèle la lésion.

Le patient prenant des ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS a 3 à 5 fois plus de risque de développer une complication gastro-duodénale.

En France, 1/3 des hémorragies digestives sont en rapport avec la prise d'ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS ou d'aspirine et les ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS sont la première cause d'hémorragie digestive haute.

La fréquence des lésions gastro-intestinales sous ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS est de l'ordre de 20 à 35 %.

Les ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS sont une classe originale de médicaments du fait de la grande diversité des motifs de prescriptions. Le Rhumatologue est cependant la spécialité qui prescrit le plus d'ANTI-INFLAMMATOIRES NON

STÉROÏDIENS en fréquence. Ces ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS peuvent être prescrits pour des cures longues (polyarthrite rhumatoïde) ou des cures courtes (arthrose, arthrite, lombalgie). D'autre part, le profil des prescripteurs d'ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS est très varié :

Médecins généralistes

ORL

Pédiatres

Gynécologues

Stomatologues

Etc.....

En général, la toxicité gastro-duodénale des ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS entraîne 10% des utilisateurs à arrêter leur traitement.

2. LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

1. DEFINITION DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

Les ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS sont une famille de médicaments symptomatiques différents des Anti Inflammatoires Stéroïdiens (ou glucocorticoïde).

Lorsque l'on parle des ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS en général ce sont les ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS non salicylés. Du côté des ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS salicylés, on retrouve l'aspirine.

PROPRIETES DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

Les ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS présentent trois propriétés :

- Antalgique
- Antipyrétique
- Anti inflammatoire, en inhibant la formation des prostaglandines.

2. CLASSIFICATION

♦ CLASSIFICATION CHIMIQUE :

Les ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS sont classés en 8 groupes selon leur noyau chimique de base (cf tableau)

Famille chimique	Dénomination chimique internationale	Dénomination commerciale (exemples)
SALICYLES	Ac. Acétylsalicylique Acétylsalicylate de lysine Carbasalate calcique Diflunisal	Aspirine Bayer® Aspirine Upsa® Aspegic® Solupsan® Dolobis®
PROPIONIQUES	Ibuprofène Kétoprofène Fénoprofène	Brufen® Advil® ou Nureflex® Profénid® ou Kétum® Bi-profénid® Profénid LP® ou Kétum LP® Toprec®

	<p>Flurbiprofène</p> <p>Naproxène</p> <p>Naproxène sodique</p> <p>Acide tiaprofénique</p> <p>Fenbufène</p> <p>Alminoprofène</p>	<p>Nalgésic®</p> <p>Cébutid® ou Antadys®</p> <p>Cébutif LP®</p> <p>Naprosyne®</p> <p>Apranax®</p> <p>Surgam®</p> <p>Cinopal®</p> <p>Minalfène®</p>
FENAMATES	<p>Acide niflumique</p> <p>Acide méfénamique</p>	<p>Nifluril®</p> <p>Ponstyl®</p>
ARYLACETATES	<p>Diclofénac</p>	<p>Voldal® ou Voltarène®</p> <p>Voltarène LP®</p> <p>Voldal LP®</p>
INDOLES	<p>Indométacine</p> <p>Sulindac</p> <p>Etodolac</p>	<p>Indocid®</p> <p>Chrono-Indocid®</p> <p>Arthrocin®</p> <p>Lodine®</p> <p>Lodine LP®</p>
PIRAZOLES	<p>Phénylbutazone</p>	<p>Butazolidine®</p>
SULFONANILIDE	<p>Nimésulide</p>	<p>Nexen®</p>

Cette classification a l'avantage :

- d'individualiser la phénylbutazone qui à ses propres règles d'emploi ,
- de connaître les molécules d'une même famille, ce qui est utile en cas d'allergie.

Cette classification ne préjuge pas de l'efficacité ni de la toxicité de l'ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS.

◆ CLASSIFICATION SELON LES INDICATIONS :

D'autres classifications sont proposées notamment selon les indications thérapeutiques :

– Groupe 1

Pyrazolés d'indications restreintes : phénylbutazone (butazolidine)

– Groupe 2

Réservé aux affections chroniques et / ou invalidantes (liste 1)

Etodolac : LODINE®

Fenbufène : CINOPAL®

Indométacine : INDOCID®, CHRONO-INDOCID®, AINSCRID® LP, DOLCODIUM®

Sulindac : ARTHROCINE®

Piroxiam : FELDENE®, BREXIN®, CYCLADOL®, INFLACED®, OLCAM®

Ténoxicam : TILCOTIL®

Nimésulide : NEXEN®

Meloxicam : MOBIC®

– Groupe 3

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS ayant toutes les indications rhumatologiques (liste 2) :

Acide tiaprofénique : SURGAM®

Alminoprofène : MINALFENE®

Diclofénac : VOLTARENE®, VOLDAL®, XENID®

Flurbiprofène : ANTADYS®, CEBUTID®

Ibuprofène : BRUFEN®

Kétoprofène : PROFENID®, BI-PROFENID®, KETUM®

Naproxène : APRANAX®, NAPROSYNE®

– Groupe 4

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS faiblement dosés (antalgiques) dont la sécurité d'emploi permet une large utilisation :

Fénoprofène : NALGESIC®

Ibuprofène 200 mg : ORALFENE®, NUROFEN®, ADVIL®, ALGIFENE®, ANTARENE®, GELUFENE®

Kétoprofène 25 mg : TOPREC®

Acide méfénamique : PONSTYL®

◆ CLASSIFICATION SELON LA DEMI-VIE D'ELIMINATION PLASMATIQUE :

La demi-vie plasmatique des ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS conditionne leur rythme d'administration.

Cette demi-vie permet de classer les ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS en trois catégories :

- ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS à demi vie longue (1 à 4 jours) : nécessite une seule prise quotidienne

- ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS à demi vie moyenne (10 à 18 heures) : est administré en 1 ou 2 prises quotidiennes

- ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS à demi vie courte (< 8 heures) nécessite 3 prises quotidiennes

AINS à demi-vie courte (< 6 heures)	
Kétoprofène	Profénid, Toprec
Ibuprofène	Brufen, Nurofen, Advil
Flubiprofène	Cébutid, Antadys
Fénoprofène	Nalgésic
Acide niflurique	Nifluril
Acide Tiaprofénique	Surgam
Alminoprofène	Minalfène
Diclofénac	Voltarène, Xénid
AINS à demi-vie longue (> 24 heures)	
Phénylbutazone	Butazolidine
Piroxicam	Feldène
Ténoxiam	Tilcotil
Méloxicam	Mobic
AINS à demi-vie intermédiaire	
Sulindac	Arthrocin
Naproxène	Naprosyne
Naproxène disodique	Apranax
Etodolac	Lodine
AINS à libération prolongée	
Indométacine	Chrono-Indocid 75
Kétoprofène	Profénid LP
Diclofénac	Voltarène LP
Flurbiprofène	Cébutid LP
Etodolac	Lodine LP

3. LA REACTION INFLAMMATOIRE

La première étape de la réaction inflammatoire consiste en la dégradation des phospholipides membranaires par une enzyme appelée : la phospholipase A2. Les phospholipides membranaires sont transformés en acide arachidonique. Ce dernier subit l'action de deux types d'enzymes :

- soit les Lipooxygénases qui donneront les leucotriènes
- soit les Cyclooxygénases qui donneront les prostaglandines ou le thromboxane.

La prostaglandine PGI2 sécrétée par l'épithélium gastrique confère au mucus ses propriétés protectrices.

La prostaglandine PGE2 est vasodilatatrice, elle permet le maintien du flux sanguin rénal.

1. LES PROSTAGLANDINES

– LES PROSTAGLANDINES DE L'INFLAMMATION

Les prostaglandines jouent un rôle capital dans l'inflammation. Tout d'abord, elles favorisent la douleur (sensibilisation des terminaisons nerveuses, facilitation du message douloureux dans la moelle), et elles augmentent la composante vasculaire de l'inflammation (rougeur, chaleur, douleur, œdème). Enfin, elles participent à la thermorégulation.

– **LES PROSTAGLANDINES PROTECTRICES**

Les cellules épithéliales de la muqueuse gastrique sécrètent les prostaglandines. Ces prostaglandines participent ainsi à la protection de la muqueuse gastrique. Trois types d'actions principales :

- les prostaglandines régulent le flux sanguin de la muqueuse. Par cette action, elles permettent une meilleure diffusion de l'oxygène et des nutriments aux cellules épithéliales. On note, par ailleurs, que le flux sanguin transporte aussi des bicarbonates,

- elles favorisent la production de mucus,

- elles aident la production de bicarbonates.

Ces trois éléments sont bien évidemment indispensables pour protéger la muqueuse gastrique contre les multiples agressions (pH, ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS, ...)

2. LES CYCLO-OXYGENASES

En 1992, deux isoenzymes de la cyclo-oxygénase ont été découvertes : la COX 1 et la COX 2. Cette découverte a permis d'expliquer l'efficacité et les effets secondaires des ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS.

– **COX 1 :**

- Enzyme constitutive

- Présence : muqueuse gastrique, plaquettes, cellules endothéliales vasculaires, cellules rénales, les muscles lisses.

- Active la libération de prostaglandines cytoprotectrices qui permettent la protection de la muqueuse gastro-duodénale (PGI1 et PGE2) en aidant la synthèse du mucus et l'accroissement du débit sanguin muqueux.

- Intervient dans le maintien du débit sanguin rénal et dans l'agrégation plaquettaire.

Par conséquent, son inhibition par les ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS non spécifique explique les effets secondaires digestifs et rénaux des ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS.

– **COX 2 :**

- La COX 2 est inductible, il faut des stimulus pour qu'elle soit produite, en particulier des cytokines pro-inflammatoires (IL 1, TNF α , pDGF ...).

- Présence : macrophages, mastocytes, chondrocytes, synoviocytes articulaires, ostéoblastes, fibroblastes dermiques, cellules endothéliales.

- Responsable de la production de PGI 2 qui provoque la vasodilatation (rougeur, œdème) et la sensibilisation des nocirécepteurs à la bradykinine et à l'histamine (douleur) et de la fièvre.

4. MODE D'ACTION DES AINS : INHIBITION DES CYCLO- OXYGENASES

Les ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS dans leur mécanisme d'action inhibent les deux isoenzymes de la cyclo-oxygénases : la COX 1 et la COX 2.

La COX 2 qui est inductible et donc se déclenche au moment de l'inflammation est un des paramètres à inhiber. C'est en inhibant la COX 2 que les ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS provoquent leurs effets anti-inflammatoires. Par contre, en inhibant la COX 1, les ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS provoquent des effets indésirables et en particulier les effets indésirables digestifs.

C'est pour cela que certains laboratoires se sont lancés dans la recherche des ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS spécifiques de la COX 2. Ainsi, il pensait contourner les effets indésirables majeurs des ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS, les effets digestifs.

A la suite de la découverte des effets secondaires des ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS, un certain nombre de règles de prescription sont apparues :

∂ Avant de prescrire

– Identifier une indication : quelle est la pathologie clinique qui nécessite de prescrire un anti-inflammatoire ? Cette pathologie nécessite-t-elle un traitement de courte durée (poussée d'arthrose) ou de longue durée (polyarthrite rhumatoïde) :

- Evaluer le rapport bénéfice / risque
- Connaître le risque digestif des ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

• Prescription

Choisir l'ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS selon le patient (âge, femme enceinte, insuffisant rénal), selon la demi-vie de l'ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS, selon la pathologie.

÷ Surveiller le patient

5. MECANISMES DE GASTRO-TOXICITE DES AINS :

MOYENS DE DEFENSE DE LA MUQUEUSE GASTRO-DUODENALE ET ACTION DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS :

La muqueuse gastrique est dotée d'un mécanisme de protection constitué de trois éléments :

- le mucus
- les bicarbonates
- les jonctions intercellulaires.

Lors de l'inflammation deux processus provoquent la libération de mucus et des bicarbonates. Tout d'abord les prostaglandines qui en augmentant le flux sanguin local entraîne une libération de ces deux éléments protecteurs. On retrouve aussi, la libération de monoxyde d'azote (NO) qui agit selon le même mécanisme.

Par ailleurs, un véritable processus de cicatrisation se met en route. Ce processus est basé sur la production de facteurs de croissance local qui stimulent la prolifération des cellules épithéliales du fond du cratère ulcéreux ainsi que la formation d'un tissu de granulation.

An niveau de l'estomac, du fait de l'acidité, ce processus rencontre des difficultés car l'acidité détruit les facteurs de croissance et diminue la prolifération des cellules épithéliales.

Les ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS jouent un rôle double dans le processus de cicatrisation.

Tout d'abord d'un point de vue local, les ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS pénètrent dans la cellule épithéliale et a du mal à en ressortir. Ce premier paramètre provoque une toxicité locale pour la cellule. Mais ce mécanisme n'est pas l'action toxique la plus importante.

Le mécanisme le plus toxique est une action systémique. Une fois passé dans le sang, les ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS se rendent sur le site de l'inflammation. En inhibant la COX 1, les ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS provoquent

une baisse de la sécrétion de bicarbonates, de mucus, et du flux sanguin local. La diminution des ces trois paramètres entraîne une fragilisation de la muqueuse gastrique.

L'inhibition de la COX 2 n'a qu'un rôle bénéfique pour l'action anti-inflammatoire.

6. FACTEURS DE RISQUE DE LESIONS DIGESTIVES INDUITES PAR LES AINS :

Lors de la prescription d'ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS, il est indispensable que le médecin puisse évaluer les facteurs de risque liés à cette prescription. On note, par exemple, un risque multiplié par 2,5 chez un patient avec antécédent d'ulcère prenant des anti-inflammatoires non stéroïdiens par rapport à un patient n'ayant pas eu des antécédents (39). Les facteurs de risque sont regroupés en deux catégories :

1. FACTEURS DE RISQUES LIES A LA NATURE ET AUX MODALITES DU TRAITEMENT :

– TOXICITE COMPAREE DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS :

A la suite de différentes études (40,41,42), il a été démontré que le piroxicam apparaissait comme l'ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS ayant un risque relatif d'hémorragie digestive le plus élevé. Cependant, le classement des ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS n'est pas semblable dans toutes les études. Et le praticien doit raisonner en fonction du rapport bénéfice / risque. En effet, certains ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS se présentent comme des ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS ayant le moins d'effet digestif (ex : ibuprofène) mais sont rarement utilisés à des posologies anti-inflammatoires.

– INFLUENCE DE LA POSOLOGIE QUOTIDIENNE

Griffin et coll. (43) ont montré l'importance de ce paramètre pour calculer le risque relatif. La tolérance digestive des ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS est dose-dépendante. Il existe une relation linéaire entre le risque relatif d'accident et le rapport posologie prescrite sur posologie recommandée.

– INFLUENCE DE LA DUREE DU TRAITEMENT :

Un certain nombre d'études ont montré que le risque d'accident était plus important en début de traitement. Par exemple, dans l'étude de Griffin et coll. (43), le risque relatif d'accident était de 7.2 pour un traitement inférieur à 30 jours, comparé à 3.7 pour un traitement supérieur à 90 jours.

– INFLUENCE DES THERAPEUTIQUES ASSOCIEES

L'association ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS et anticoagulants multiplie le risque relatif d'hémorragie digestive par trois (Kaufmann). Pour l'association aspirine + ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS le risque serait multiplier par 6.7 (44). Si l'on reste à une posologie de 150 mg d'aspirine, le risque hémorragique est de 1.4.

Le fait d'associer les corticoïdes aux ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS augmentent le risque de 3.3 (45).

2. INFLUENCE DU TERRAIN

– INFLUENCE DE L'AGE

Dans l'étude de Gabriel et coll, l'âge apparaît comme facteur de risque de toxicité aux ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS. Le palier situé vers 60-65 ans est déterminant dans le calcul du risque. Dans l'étude de Henry et coll. (44), l'odds ratio ajusté pour le risque d'accidents digestifs sévères passait de 2 (IC : 95% ; 1.2 à 3.4) chez les patients âgés de 59 ans et au moins de 3 pour les patients entre 60 et 79 ans et à 4.2 pour les patients âgés de plus de 80 ans.

– ANTECEDENTS DIGESTIFS

Lors d'antécédents d'ulcères gastro-duodénaux, la survenue des lésions digestives sous un premier traitement par ANTI-INFLAMMATOIRE NON STÉROÏDIEN est un facteur de risque lors d'un traitement ultérieur par ANTI-INFLAMMATOIRE NON STÉROÏDIEN.

Lors d'antécédent de dyspepsie associée ou non à la prise d'ANTI-INFLAMMATOIRE NON STÉROÏDIEN, la survenue de troubles digestifs même mineurs sous un premier traitement par ANTI-INFLAMMATOIRE NON STÉROÏDIEN est un facteur de risque lors d'un traitement ultérieur par ANTI-INFLAMMATOIRE NON STÉROÏDIEN.

7. LES MANIFESTATIONS DIGESTIVES SOUS AINS

SYMPTOMES ET / OU LESIONS : ORGANES CONCERNES

A l'heure actuelle, on sait qu'un patient sur dix stoppe son traitement du fait des effets secondaires. L'incidence des symptômes digestifs associés ou non à des lésions digestives varie de 20 à 30 %. Les réactions aux traitements peuvent être des symptômes et / ou des lésions. Cependant, il n'y a pas de lien entre symptômes et lésions. Un patient peut être asymptomatique et présenter des lésions sévères. On note dans 80 % des cas des patients qui n'ont pas de signes digestifs d'appel et chez qui la lésion digestive est révélée par une complication à type d'ulcère, d'hémorragie digestive ou de perforation imposant une prise en charge en réanimation.

Au niveau gastrique ou intestinal, les symptômes représentatifs sont :

- la dyspepsie
- la gastralgies
- l'anorexie
- la nausée
- les vomissements

Pour les autres parties du tube digestif, en particulier l'intestin grêle et le côlon, les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont les troubles du transit avec la diarrhée aiguë.

Au niveau gastro-duodénale, les lésions sont en général asymptomatiques en particulier chez le sujet âgé. Leur détection n'apparaît qu'en cas de complication avec des hémorragies, des perforations, et des anémies. On peut retrouver aussi des pétéchies, des oedèmes, des érosions gastro-duodénales, et des hémorragies intra-muqueuses.

Au niveau du grêle, on retrouve des lésions inflammatoires touchant essentiellement l'iléon terminal. Les lésions sont similaires à celles de la maladie de Chron.

Pour le colon on peut retrouver trois types de complications : colite ulcéreuse, colite lymphocytaire, poussée de sigmoïdite.

8. LES MOYENS THERAPEUTIQUES

1. LE MISOPROSTOL : CYTOTEC

MECANISME D'ACTION

Cytotec est une prostaglandine de synthèse de type PGE 1 qui fait partie des prostaglandines protectrices. La prise de Cytotec permet un renfort de la protection de la muqueuse digestive, en fait c'est un apport exogène de prostaglandine.

Le misoprostol diffuse passivement de la lumière gastrique dans les cellules épithéliales puis dans la circulation. Les cellules sont activées et sécrètent du mucus et des bicarbonates.

Une étude comparant le misoprostol et un placebo (étude MUCOSA : Misoprostol Ulcere Complications Outcomes Safety Assessment) a démontré l'efficacité du misoprostol dans la réduction de l'incidence des complications digestives sous ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS.

Les 9000 patients étaient atteints de rhumatismes chroniques et le suivi de ces patients a été effectué pendant au moins 6 mois. En conclusion, une réduction d'au moins 40% des complications sévères ont été notée.

POSOLOGIE :

Prévention :

1 comprimé à 200 µg 2 fois par jour pendant 10 jours, si cette dose est bien tolérée 1 comprimé à 200 µg 4 fois par jour.

Si diarrhée revenir à 400 µg par jour

Traitement :

1 comprimé à 200 µg 4 fois par jour .

Les comprimés sont à prendre après les repas et au coucher.

Contre-indication :

Il est contre-indiqué chez la femme enceinte car il a une activité sur les contractions utérines.

Indications :

Traitement des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, en se limitant aux sujets chez qui la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable.

Traitement préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications gastro-duodénales graves induites par les ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS chez les sujets à risque (notamment âge supérieur à 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodéal ou d'intolérance aux ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable.

Boite :

60 comprimés

CTJ

0.64 à 1.28 €

2. **ARTOTEC**

Produit provenant de la recherche du laboratoire Searle, Artotec est un mélange constitué d'un noyau de 50 mg de diclofénac sodique et d'une enveloppe externe de 200 mg de misoprostol (prostaglandine cytoprotectrice).

Le laboratoire Searle a eu pour ambition de devenir leader en rhumatologie.

Le diclofénac inhibe à la fois la COX 2 et la COX1, le misoprostol stimule les mécanismes de défense de la muqueuse gastro-duodénale.

Fiche technique :

ARTOTEC®
Monsanto France
Division Searle

Indication :

Traitement symptomatique des affections rhumatismales chez les patients à risque pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable.

Posologie :

1 comprimé 2 à 3 fois par jour

Boite :

30 comprimés	12.68 €
CTJ	0.85 à 1.27 €

3. INHIBITEURS PREFERENTIELS DE LA COX 2 :

Les inhibiteurs préférentiels de la COX 2 commercialisés sont :

- le méloxicam MOBIC®
- le nimesulide NEXEN®
- la nabumétone NABUCOX®

On note suite à des études effectuées sur plus de 20000 patients que l'efficacité est comparable sur la douleur mais que la tolérance gastrique est supérieure dans le groupe du méloxicam.

4. LES INHIBITEURS SELECTIFS DE LA COX 2 :

Deux molécules ont été commercialisées durant l'année 2000. Tout d'abord, le VIOXX (rofécoxib, laboratoire Merck Sharp and Dohme-Chibret) qui a obtenu un succès modéré du fait de son non remboursement. Puis le CELEBREX (célécoxib, laboratoire Pharmacia) qui a fait "exploser" le marché avec un chiffre d'affaire qui avoisinera le milliard de franc après un an de lancement. Le laboratoire Pharmacia a travaillé avec le laboratoire Pfizer par le système de la co-promotion pour ce lancement. Le VIOXX a fini par obtenir son prix de remboursement le 03 juillet 2001.

A.VIOXX®

Laboratoire Merck Sharp and Dohme-Chibret

Indication :

Soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose

Posologie :

VIOXX est administré par voie orale. Chez l'adulte, la dose de départ recommandée est de 12.5 mg une fois par jour. Certains patients peuvent bénéficier d'une amélioration supplémentaire en augmentant la dose à 25 mg, une fois par jour.

Boite :

12.5 mg : 28 comprimés
 50 comprimés

25 mg 28 comprimés
 50 comprimés

CTJ : 1.17 à 1.42 €

B.CELEBREX®

Laboratoire Pharmacia

Indications :

Soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde.

Posologie :

Arthrose : La dose journalière usuelle recommandée est de 200 mg répartie en une ou deux prises et si besoin, 200 mg, 2 fois par jour.

Polyarthrite rhumatoïde : La dose journalière recommandée est de 200 à 400 mg répartie en 2 prises.

Boite :

200 mg : 30 gélules

CTJ : 1.17 à 2.35 €

5. LES CO-PRESCRIPTIONS

En 2002, seul deux médicaments disposent de l'autorisation de mise sur le marché dans les indications suivantes :

Tout d'abord, pour la prévention des complications digestives des ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS chez les patients à risque pour lesquels un traitement ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS est indispensable.

L'autre indication de ces deux médicaments est le traitement des lésions gastro-duodénales induites par les ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS quand la poursuite de l'ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS est indispensable. Ces deux médicaments sont :

– le misoprostol : CYTOTEC ®

– l'oméprazole : MOPRAL ® - ZOLTUM ®

D'un point de vue historique, le misoprostol s'est positionné de 1987 jusqu'en 1995 sur le traitement des ulcères. Devant cet échec commercial, les équipes marketing ont décidé de changer l'axe stratégique en 1995 et de se positionner sur la prévention et le traitement des lésions induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

A.L'OMEPRAZOLE : MOPRAL / ZOLTUM

ETUDE CLINIQUE

L'étude qui compare le misoprostol à l'oméprazole est l'étude OMNIUM. Cette étude a démontré que ces deux produits ont une efficacité comparée dans le traitement curatif des ulcères gastro-duodénaux sous ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS, mais que l'oméprazole a démontré une efficacité supérieure sur la prévention secondaire de l'ulcère duodéal.

L'oméprazole a prouvé également une meilleure tolérance.

Prévention des lésions gastro-duodénales, misoprostol (2*200 µg / jour) versus oméprazole (1*20 mg /jour) (32).

	PLACEBO	MOPRAL	CYTOTEC
Rechute ulcère gastrique	22%	13%	10%
Rechute ulcère duodéal	12%	3%	10%
Erosions	14%	12%	7%
Rémission	27%	61%	48%
Diarrhées	4.5%	7.6%	8.4%
Arrêt traitement pour intolérance	1.9%	3.9%	7.7%

POSOLOGIE :

Prévention :

1 comprimé à 20 mg une fois par jour.

Traitement :

1 comprimé à 20 mg une fois par jour.

MOPRAL / ZOLTUM

INDICATIONS :

Traitement des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, lorsque la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable.

Traitement préventif des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients à risque (notamment âge supérieur à 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable.

Boite :

7 gélules	CTJ 2.33 €
14 gélules	CTJ 2.19 €
28 gélules	CTJ 1.92 €

IV. OMEPRAZOLE

(MOPRAL®)

1. HISTORIQUE

L'histoire de la recherche sur la maladie ulcéreuse débute au milieu des années 60-70. En 1966, la société Hassle commence un véritable programme de recherche sur la physiopathologie de la maladie ulcéreuse. Les premières molécules découvertes et efficaces furent des benzimidazoles substituées qui étaient des produits puissants mais avec de nombreux effets secondaires.

A la fin des années 70 (1978), le professeur SACHS et son équipe découvre la pompe H⁺K⁺ATPase. Cette découverte va entraîner le screening à travers un groupe de 500 molécules, de l'oméprazole.

Conscient de son efficacité, les premiers essais cliniques débutent chez l'homme dès 1981. Ces essais ne débiteront en France que deux ans plus tard c'est à dire en 1983.

Les essais cliniques sont stoppés en 1984 du fait de l'apparition de tumeurs carcinoïdes gastriques chez le rat. Larsson montre très rapidement que ces tumeurs sont dues à la gastrine et non à l'oméprazole.

En 1986, les dépôts des dossiers d'AMM sont effectués dans tous les pays du monde. Au mois d'avril 1987, l'oméprazole est accepté sur les indications : ulcère duodéal et syndrome de Zollinger-Ellison en France. Dorénavant, l'oméprazole s'appellera MOPRAL®.

En Juillet 1987, la laboratoire Astra dépose les dossiers pour les indications sur l'ulcère gastrique et l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien. Ce n'est qu'en Janvier 1988 que ces deux AMM ne seront données au Mopral. Cependant pendant l'année 1987, le Mopral a été présenté à la population des Gastro-entérologues hospitaliers.

Le lancement du Mopral aura lieu en 1989 au prix de 44.71 € pour 15 gélules.

Dès 1990, l'oméprazole reçoit son premier prix au Médec comme médicament de l'année.

En septembre 1992, l'oméprazole obtient deux nouvelles indications qui sont :

- traitement d'entretien des ulcères duodénaux
- traitement au long cours des oesophagites par reflux stades 3 et 4

En Février 1996, l'indication pour éradication d' *Helicobacter pylori* est obtenue et entraîne en 1987, le lancement de deux nouveaux conditionnements c'est à dire la boîte de 7 et de 28 gélules.

L'année 1997, fut aussi l'année pour les indications AINS. En effet au mois de Juin 1997 les essais cliniques sur la prévention et le traitement des lésions induites par les AINS sont achevés.

Par conséquent à la fin de l'année 1997, l'oméprazole obtient les deux indications suivantes :

- ◆ Traitement préventif des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients à risque (notamment, pour âge supérieur à 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal) pour lesquels un traitement anti-inflammatoire est indispensable.
- ◆ Traitement des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens lorsque la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable.

En Septembre 1999, les ventes d'oméprazole dépassent le million d'unités par mois.

2. LES PROPRIETES DE L' OMEPRAZOLE (MOPRAL®)

1. INTRODUCTION :

L'oméprazole est une molécule innovatrice et créatrice d'une nouvelle classe médicamenteuse, les inhibiteurs de la pompe à proton.

Par son mode d'action sur l'effecteur terminal de la sécrétion acide, l'oméprazole permet de traiter les pathologies liés à l'acide.

2. MECANISME D'ACTION :

L'oméprazole a pour cible, la pompe à proton, qui est une structure enzymatique particulière au sein de la membrane de la cellule pariétale.(15)

3. LA SECRETION D'ACIDE :

La sécrétion d'acide vient des cellules pariétales qui se trouvent au niveau des glandes fundiques. Il y a 80000 cellules pariétales par mm³ de muqueuse gastrique soit un milliard au total.

D'un point de vue structure la cellule pariétale présente des caractéristiques originales :

- de nombreux mitochondries
- des tubulo-vésicules qui sont des vésicules membranaires cytosoliques
- ainsi que des canalicules sécrétoires qui sont des invaginations de la membrane.

La sécrétion des ions H⁺ est sous la dépendance de l'enzyme H⁺K⁺ ATPase.

Selon un mécanisme de transport actif, la pompe à protons échange un ion H^+ contre un ion potassium K^+ venant de la lumière des canalicules.

C'est à dire que normalement la concentration des ions potassium au niveau de la lumière de la cellule est plus importante que dans la cellule pariétale donc la pompe utilise une ATP pour faire passer le K^+ à l'inverse du transport passif.

La demi vie de la pompe à protons est de 30 à 48 heures, ce qui fait que l'ensemble des pompes sont renouvelées entre 72 et 96 heures.

4. REGULATION DE LA SECRETION D'ACIDE :

La sécrétion acide dépend de plusieurs médiateurs :

- l'histamine
- l'acétylcholine
- la gastrine
- et les prostaglandines.

Les trois premiers sont des stimulants de la sécrétion acide alors que les prostaglandines ont un rôle de protection.

Au niveau de la cellule pariétale, les canalicules sécrétoires sont les compartiments les plus acides de l'organisme puisque le $pH < 1$. Par conséquent, l'oméprazole y est attiré du fait de son caractère de base faible qui lui permet d'avoir une action très privilégiée et spécifique. L'oméprazole étant une prodrogue, il subit une protonation ce qui lui empêche de retraverser la membrane. L'oméprazole est ensuite transformé en sulphenamide ce qui permet de se lier à un groupement thiol de la pompe à proton sous forme d'un complexe covalent inactif. Ce complexe rend inactif la pompe à protons.

UNE ACTION SELECTIVE :

Après étude chez la souris, par microscope électronique et de l'oméprazole marqué, il a été démontré que l'oméprazole avait une action très spécifique. (16)

UNE ACTION EQUILIBREE :

L'oméprazole permet de maintenir un équilibre en pompe à proton du fait de son ciblage uniquement sur les pompes à protons actives. En effet, l'oméprazole ne se fixe pas aux pompes à protons non actives car leur milieu n'est pas suffisamment acide. Par ailleurs, du

fait du renouvellement des pompes, ceci permet de maintenir l'équilibre sécrétoire de l'estomac.

5. TOXICOLOGIE :

Suite à de nombreuses études toxicologiques, l'oméprazole a démontré (17) :

- une très faible toxicité aiguë
- une très faible toxicité générale
- aucun effet mutagène et tératogène.

Par ailleurs, sur la toxicité chronique :

chez la souris, une dose de 140 mg/kg/j a été administré pendant deux ans sans entraîner d'anomalies.

Suite à des autopsies chez des rats, avec des fortes doses, on a retrouvé de hyperplasies des cellules ECL et des carcinoïdes.

6. PHARMACOLOGIE HUMAINE :

◆ EFFET ANTISECRETOIRE ACIDE :

Après un repas, suite à la sécrétion d'histamine ou de pentagastrine ou suite à une hypersécrétion de gastrine endogène, ou excitation vagale, l'oméprazole exerce son action antisécrétoire (18,19).

L'action de l'oméprazole est dose dépendante, de longue durée et réversible (20). L'oméprazole obtient son maximum d'efficacité après deux ou trois jours de traitement. Ainsi les études de pharmacologie ont montré que la dose optimale d'oméprazole est de 20 mg/j en une prise (21,22).

◆ LONGUE DUREE D'ACTION :

La prise de 20 et 40 mg par voie orale entraîne 24 heures après la prise, une diminution de l'acidité respectivement de 26 et 48 % . Le choix optimal de la dose est de 20 mg/j. A cette dose, lors de l'étude de Sharma (22), l'oméprazole permet de contrôler le pH intragastrique sur l'ensemble du nyctémère tout en préservant trois phases physiologiques pendant lesquelles le pH est inférieur à 3 .

Sur la réversibilité, l'oméprazole à 20 mg, permet de récupérer une sécrétion acide normale dès le troisième jour après la prise.

◆ EFFET SUR LES HORMONES GASTRO-INTESTINALES :

Une étude de quatre semaines avec de l'oméprazole à 20 mg/j, pendant laquelle on a étudié la gastrinémie, a démontré que la gastrinémie augmentait légèrement tout en gardant une valeur normale. Cette gastrinémie est inférieure à celle d'un patient vagotomisé (23).

Pour des traitements au long cours, la gastrinémie augmente plus au cours des premiers mois, puis elle se stabilise. Cette valeur revient à la normale à l'arrêt du traitement. Ce traitement n'entraîne pas de modifications histomorphologiques et pas d'effet rebond sur la sécrétion acide (24).

L'oméprazole n'a pas d'effet sur les autres hormones gastro-intestinales :

Somatostatine, insuline, glucagon, entéroglucagon, GIP, polypeptide pancréatique, neurotensine, sécrétine, VIP, GRP...

7. PHARMACOCINETIQUE :

L'absorption de l'oméprazole est rapide. L'oméprazole se concentre électivement dans les cellules pariétales. L'excrétion, après la métabolisation hépatique, se fait par voie urinaire sous forme de métabolites inactifs. Ceci explique la longue durée d'action ainsi que son absence d'accumulation dans l'organisme et permet une bonne tolérance clinique et biologique.

◆ CHEZ LE VOLONTAIRE SAIN :

Du fait de ces micro granules gastrorésistants, l'oméprazole évite sa dégradation au niveau stomacale. Le pic plasmatique apparaît 2 heures après l'administration. On note que le bol alimentaire ralentit l'absorption mais ne diminue pas la biodisponibilité.

Sa biodisponibilité absolue est de 35% au premier jour et augmente pour atteindre 60 % au septième jour. Ceci s'explique par une diminution de l'effet de premier passage hépatique (25).

Absorption	Biodisponibilité	Distribution	Métabolisme	Elimination
Tmax = 1-3 heures	Après une prise unique : 35%	Rapide Vd = 0.3 l/kg	Hépatique important	Essentiellement Sous forme de métabolites
Ralentie en présence d'aliments	Après des prises quotidiennes : 60%	Taux de fixation Aux protéines plasmatiques : 95%	Métabolites inactifs : Les principaux sont les dérivés Hydroxy et sulfone	T1/2 = 30-90 minutes
	Non modifiée par les aliments	Modèle à 2 compartiments		Urinaire : 80% Fèces : 20 %

◆ **ACTIVITE ANTI-SECRETOIRE ET CONCENTRATIONS PLASMATIQUES :**

Il n'y a pas de relations entre la concentration plasmatique de l'oméprazole et son pouvoir anti-sécrétoire. Son action se poursuit 24 heures après son administration alors que sa concentration plasmatique diminue nettement (18). Ceci est expliqué bien évidemment par la localisation de l'oméprazole au niveau de la muqueuse gastrique.

METABOLISME ET ELIMINATION :

L'élimination de l'oméprazole est très rapide et sa demi vie a été évalué entre 0.5 et 1.5 heure lorsque la clairance plasmatique est de 500 à 600 ml/min.

Le métabolisme de l'oméprazole dépend du cytochrome P450 et se situe donc au niveau hépatique.

◆ **CHEZ L'INSUFFISANT RENAL :**

Il n'y a pas lieu de modifier la posologie chez l'insuffisant rénal (26).

◆ **CHEZ L'INSUFFISANT HEPATIQUE :**

Chez ces patients, l'effet de premier passage hépatique est diminué et par conséquent la biodisponibilité est modifiée et donc augmentée. Cependant du fait du dosage de 20 mg/j, aucune accumulation n'a été démontrée chez des patients cirrhotiques (27). Par conséquent, chez les patients présentant ce type de trouble, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

◆ **CHEZ LE SUJET AGE :**

Chez le patient âgé, un certain nombre de paramètres sont modifiés. En dépit de l'ensemble de ces changements, aucune modification de la posologie n'est à observer (21). La dose recommandée est donc également de 20 mg/j pour ce type de patients (28). Par ailleurs, lors des études cliniques, l'oméprazole a été bien toléré chez les patients de plus de 75 ans.

8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

L'oméprazole subit sa dégradation au niveau hépatique et en particulier par le cytochrome P450. Du fait de cette métabolisation l'oméprazole peut interagir avec le métabolisme de nombreux médicaments en diminuant la dégradation de ces molécules et en augmentant ainsi leur activité. Par des études cliniques, il a été montré que l'oméprazole ralentissait la dégradation du diazépam, de la phénytoïne et de la warfarine (29,30,31). Par contre, aucune modification du métabolisme de la théophylline, des bêta-bloquants, la ciclosporine, et les pénicillines n'a été démontré (32,33).

Traitement associé	Adaptation posologique du traitement associé
Aminopyrine	Non
Amoxicilline	Non
Antipyrine	Non
Bacampicilline	Non
Ciclosporine	Non
Diazépam	Surveillance
Métoclopramide	Non
Métoprolol	Non
Nifédipine	Non
Propranolol	Non
Phénytoïne	Surveillance
Quinidine	Non
Théophylline	Non
Warfarine	Surveillance

9. TOLERANCE :

◆ TOLERANCE CLINIQUE :

TOLERANCE LORS DES TRAITEMENTS DE COURTE DUREE :

Lors d'études réalisées sur plus de 19000 patients avec un traitement de courte durée (2 à 12 semaines), les effets indésirables ont été comparés par rapport au placebo et par rapport à la cimétidine et la ranitidine (34). Lors de ces études on a démontré que l'oméprazole était très bien toléré puisque l'on a relevé qu'environ 1 % d'effets indésirables.

Les effets les plus souvent rencontrés sont : les nausées, diarrhées, constipations, flatulences....Ces effets sont le plus souvent passagers et il n'a pas été démontré de relation entre la fréquence et l'augmentation des doses (35).

TOLERANCE CLINIQUE LORS DES TRAITEMENTS DE LONGUE DUREE :

Les mêmes effets secondaires ont été relevés lors des études d'une durée supérieure à 4 ans qu'avec les études de courte durée (36). Sur des groupes importants de malades ne prenant le traitement que sur 6 à 12 mois, une augmentation de la gastrinémie a été relevée, mais cette élévation est réversible à l'arrêt du traitement (34,37).

◆ TOLERANCE BIOLOGIQUE :

L'oméprazole n'entraîne pas de modification des paramètres suivants (38) :

- transaminases
- fonction rénale
- fonction hépatique
- paramètres hématologiques ou électrolytiques
- glycémie
- pression artérielle
- pouls...

**V. LES
INDICATIONS
DE LA
CONCURRENCE**

1. LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON

1. LANZOR 15 MG :

DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : Lansoprazole

- Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien, associé ou non à une oesophagite, en cas de résistance ou d'inadaptation des traitements de première intention (conseils hygiéno-diététiques, antiacides, alginates).
- Traitement d'entretien des oesophagites par reflux gastro-oesophagien de grades 3 et 4.
- Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible.

2. OGAST 15 MG :

DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : Lansoprazole

- Traitement symptomatique du reflux gastro-oesophagien, associé ou non à une oesophagite, en cas de résistance ou d'inadaptation des traitements de première intention (conseils hygiéno-diététiques, antiacides, alginates).
- Traitement d'entretien des oesophagites par reflux gastro-oesophagien de grades 3 et 4.
- Traitement d'entretien des ulcères duodénaux chez les patients non infectés par *Helicobacter pylori* ou chez qui l'éradication n'a pas été possible.

3. OGAST 30 MG :

DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : Lansoprazole

- Eradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale, association à une bithérapie antibiotique.
- Ulcère duodéal évolutif.
- Ulcère gastrique évolutif.
- Oesophagite érosive ou ulcérateive symptomatique par reflux gastro-oesophagien.
- Syndrome de Zollinger-Ellison.
- Traitement des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens lorsque la poursuite des anti-inflammatoire est indispensable.

4. EUPANTOL 20 MG COMPRIME / INIPOMP 20 MG COMPRIME:

DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : Pantoprazole.

- Traitement des oesophagites légères par reflux prouvés endoscopiquement et des symptômes associés (pyrosis, régurgitations acides, douleurs à la déglutition).
- Traitement d'entretien et prévention des récives des oesophagites par reflux gastro-oesophagien.

5. EUPANTOL 40 MG COMPRIME / INIPOMP 40 MG COMPRIME:

- Eradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale (après preuve de la lésion et de l'infection), en association à une bithérapie antibiotique.
- Ulcère duodéal évolutif
- Ulcère gastrique évolutif.
- Oesophagite par reflux gastro-oesophagien (l'oesophagite devra être objectivée en endoscopie par l'existence d'érosions ou d'ulcérations).

6. PARIET :

DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : Rabéprazole.

- Traitement de l'ulcère duodéal évolutif.
- Traitement de l'ulcère gastrique évolutif bénin.
- Traitement de l'oesophagite érosive ou ulcéralive symptomatique par reflux gastro-oesophagien.
- Traitement d'entretien des oesophagites par reflux gastro-oesophagien.
- Eradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale (après preuve de la lésion et de l'infection), en association à une bithérapie antibiotique.

2. LA PROSTAGLANDINE DE SYNTHÈSE

1. CYTOTEC :

DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : Misoprostol.

- Traitement de l'ulcère gastrique ou duodéal évolutif.
- Traitement des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, en se limitant aux sujets chez qui la poursuite des anti-inflammatoires est indispensable.
- Traitement préventif des lésions gastriques et duodénales et des complications gastroduodénales graves induites par les ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS chez les sujets à risque (notamment âge supérieur à 65 ans, antécédents d'ulcère gastroduodéal ou d'intolérance aux ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS) pour lequel un traitement anti-inflammatoire est indispensable.

VI. LE MARKETING

AINS

HISTORIQUE DE LA CO PRESCRIPTION

La Co prescription est un événement majeur apparu dans les années 90. En effet, le premier médicament à se positionner sur ce segment fut Cytotec. Le positionnement a été décidé suite aux mauvais résultats obtenus dans le segment antiulcéreux. Cytotec a obtenu son « peak sale » en 96 avec 1 000 000 de prescriptions. A l'époque, les anti H2 étaient aussi bien positionnés sur ce marché, ce qui peut expliquer encore certaines habitudes.

En 1997, AstraZéneca et l'oméprazole (Mopral®) obtiennent les indications de prévention et de traitement des lésions induites par les AINS. Par ailleurs, la forme 10 mg obtient l'AMM dans le traitement du reflux gastro-oesophagien. L'équipe Marketing se retrouva face à un double challenge, le lancement du 20 mg dans les AINS et le lancement du 10 mg dans le RGO.

Quelques temps après le lancement de l'oméprazole (Mopral®) 20 mg dans les AINS, un switch important s'est réalisé de Cytotec vers Mopral (en deux ans, - 50 % des prescriptions pour Cytotec). D'autre part, l'oméprazole (Mopral®) a continué à augmenter le marché de la co prescription.

Ce switch rapide peut être expliqué par la réelle attente de l'oméprazole (Mopral®) par les médecins du fait de sa bonne tolérance et de son efficacité.

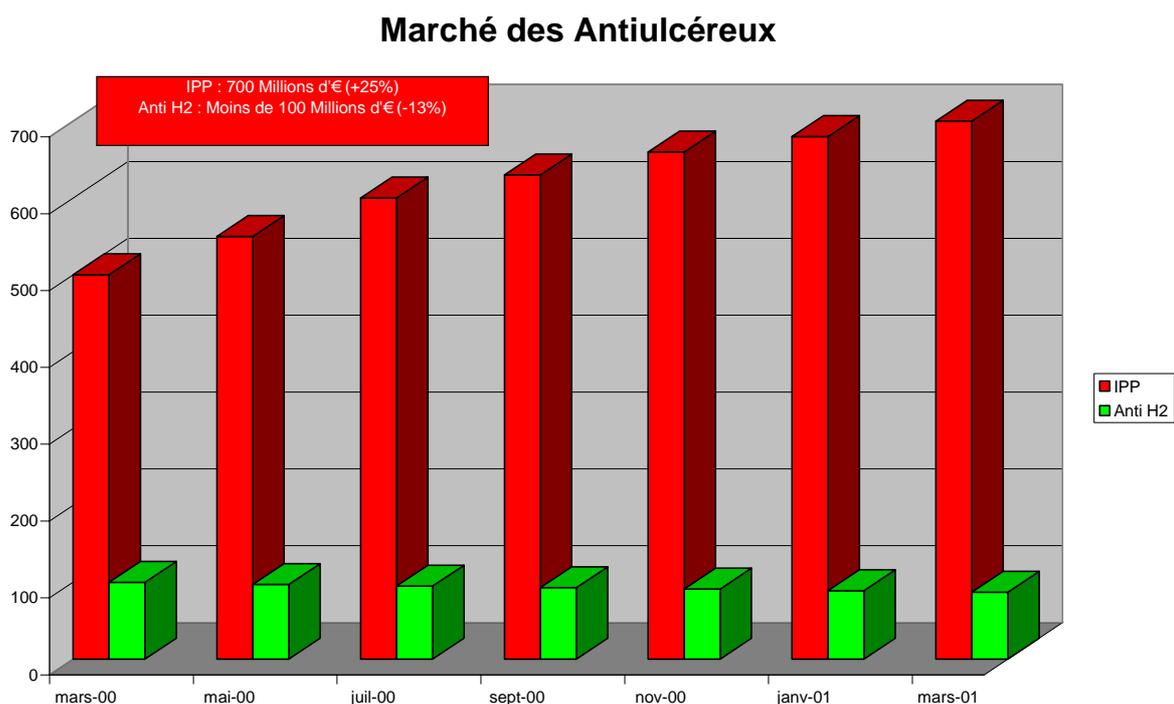
Début 1998, le lancement d'Artotec présente un nouveau concept et un concept qui semble être séduisant. Du fait de l'association du misoprostol et du diclofénac sodique, le laboratoire est supposé apporter tolérance gastrique et efficacité.

Ce lancement n'a pourtant pas perturbé la croissance de l'oméprazole (Mopral®) car Artotec a continué à élargir le marché et a adopté le même message de communication que Mopral.

Mopral resta donc le leader incontesté sur ce segment....

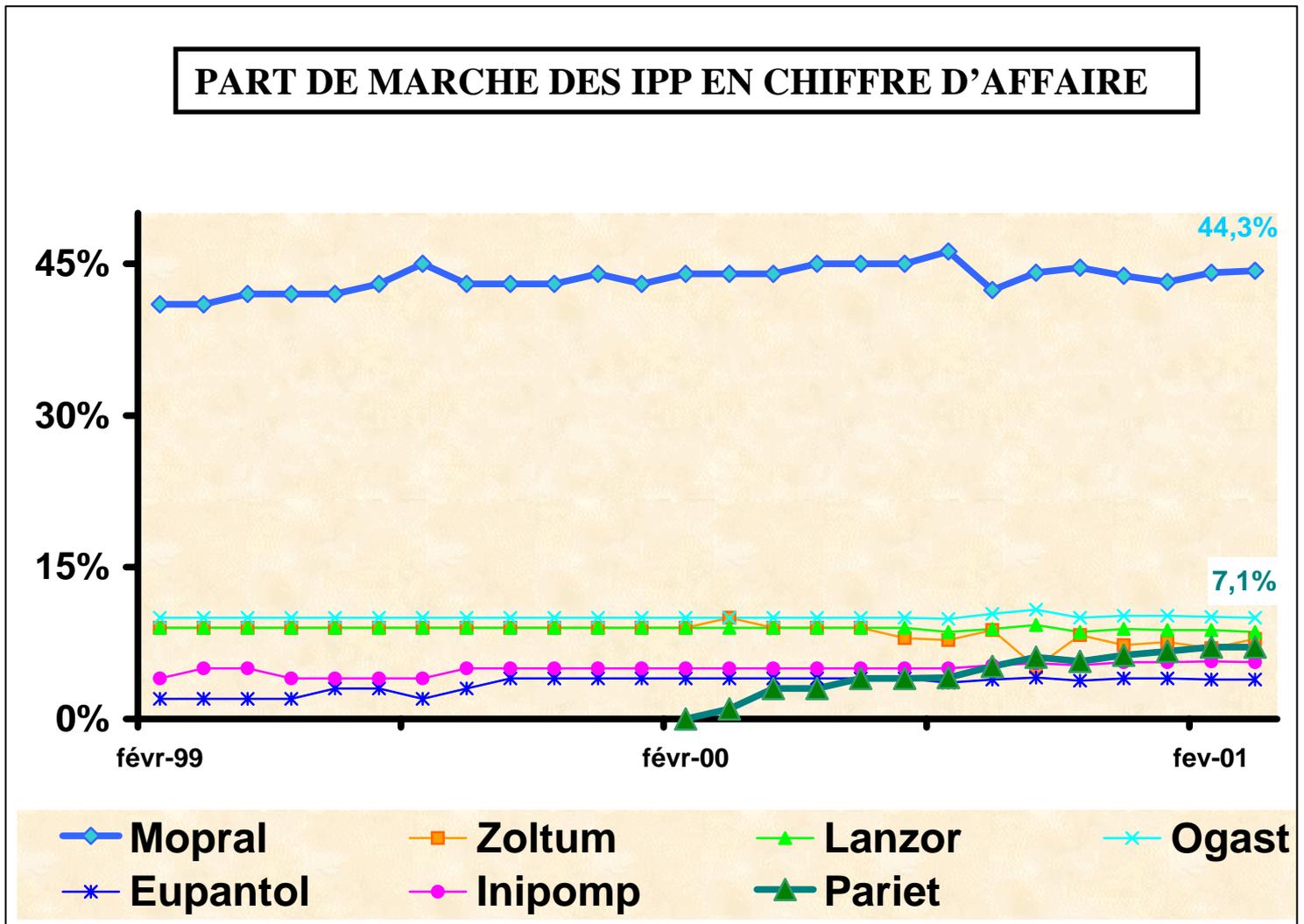
1. LE MARCHÉ DES ANTIULCÉREUX

Le marché des antiulcéreux est un marché en pleine croissance, avec un marché de 770 millions d'euros et une croissance à deux chiffres de 18 % par an. Les inhibiteurs de la pompe à protons représentent à eux seuls 700 millions d'euros (soit plus de 85%) et bénéficie d'une évolution favorable de 25 % par an. Les anti H2 chutent à 70 millions d'euros avec une décroissance de 13 %. Le marché est donc dominé par les inhibiteurs de la pompe à protons qui ont une part de marché en chiffre d'affaire de 89 %.



Au sein de ce marché, Mopral est le leader incontesté. En effet avec 350 millions d'euros de chiffre d'affaire, il représente à lui seul plus de 50% du chiffre d'affaire. D'autre part, le marché est tiré par la croissance du Mopral qui représente 44 % de la croissance (IPP + antiH2). Pour le laboratoire AstraZénéca, Mopral est N°1 du chiffre d'affaire d'AstraZénéca

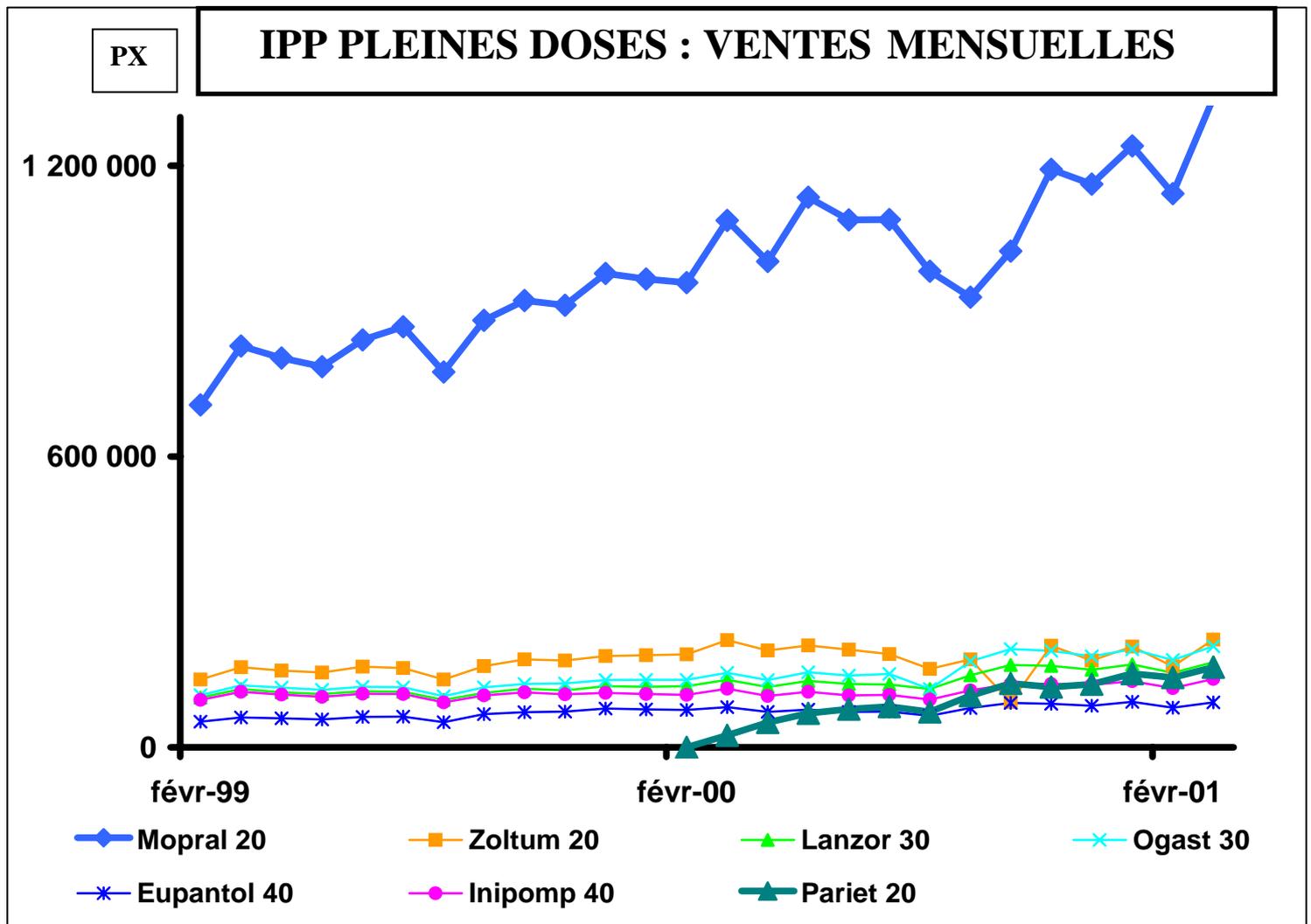
avec 43 % du chiffre d'affaire, Mopral est responsable de 51 % de la croissance du laboratoire.



Les deux formes de Mopral, 10 et 20 mg restent bien évidemment les leaders respectifs des demi doses et des pleines doses.

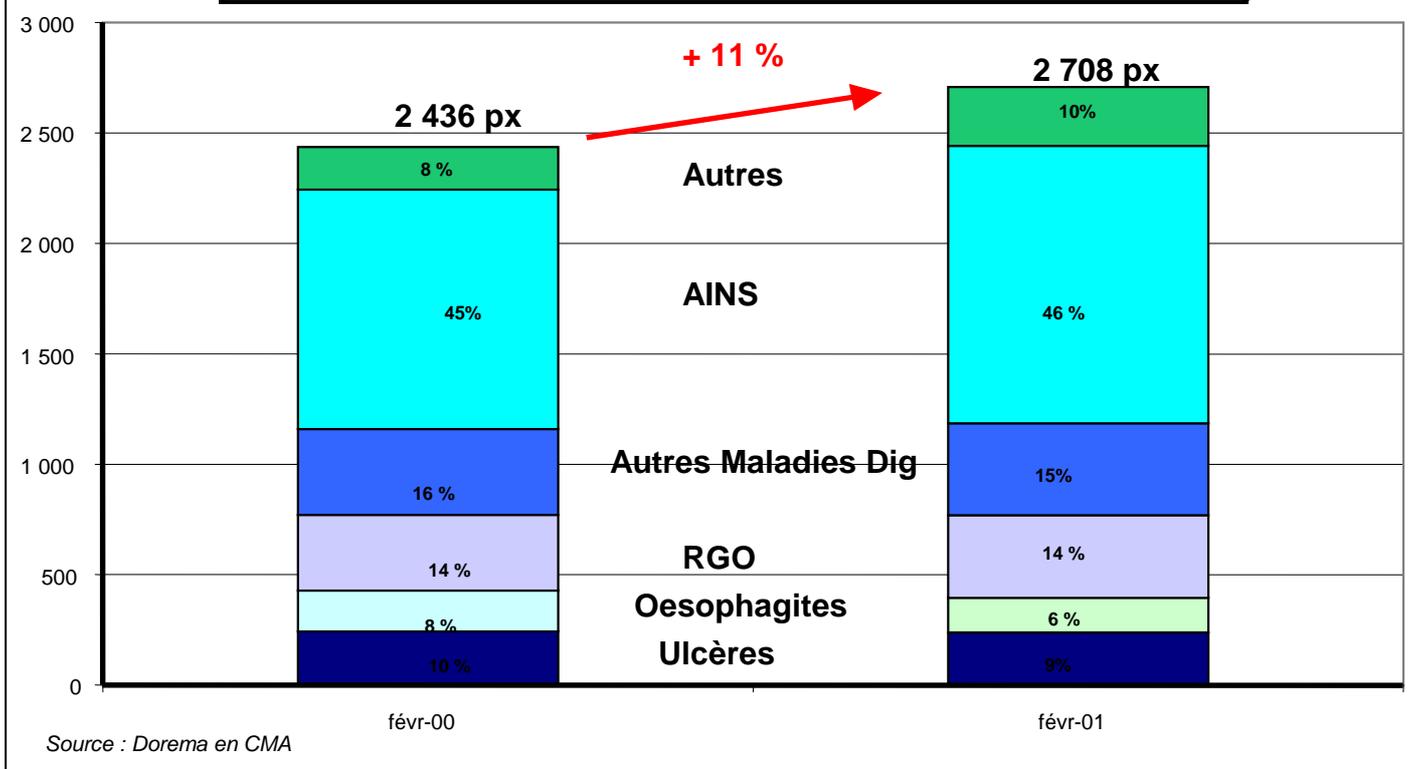
– **Mopral 20 mg :**

Mopral 20 est le dosage de référence de la gamme. Avec des prescriptions qui ont dépassées le million de boites par mois en 2001, Mopral 20 reste le leader du marché des pleines doses.



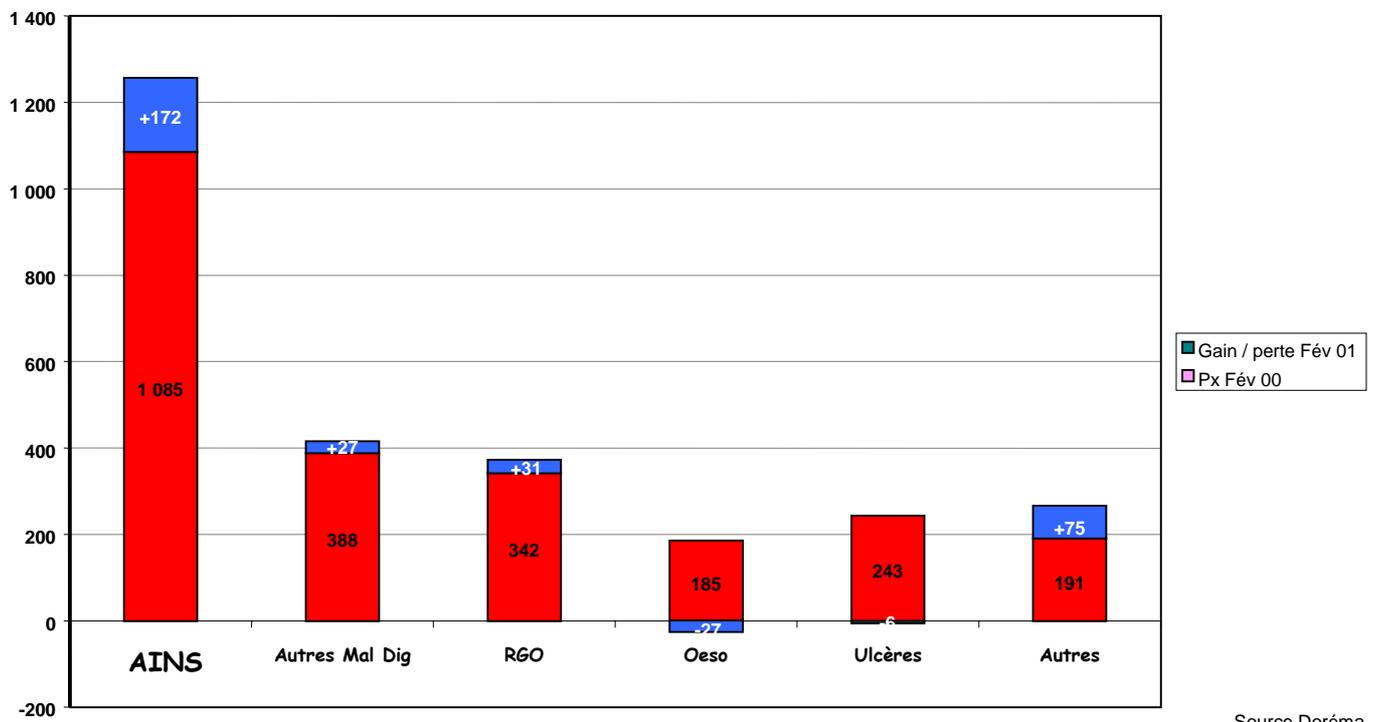
A l'aide de ce graphique, on remarque que Mopral 20 mg progresse de 11 % en prescription par rapport a la période Hiver 01/Hiver 00.

REPARTITION DES INDICATIONS MOPRAL 20



D'autre part, le segment le plus porteur du Mopral 20 est le segment AINS, avec un gain de plus de 170 000 prescriptions sur un an. Ce segment AINS représente 46 % des prescriptions de Mopral 20 mg et ce segment participe à plus de 50 % de la croissance du Mopral.

MOPRAL 20 : EVOLUTION DES PRESCRIPTIONS PAR INDICATION



Source Doréma

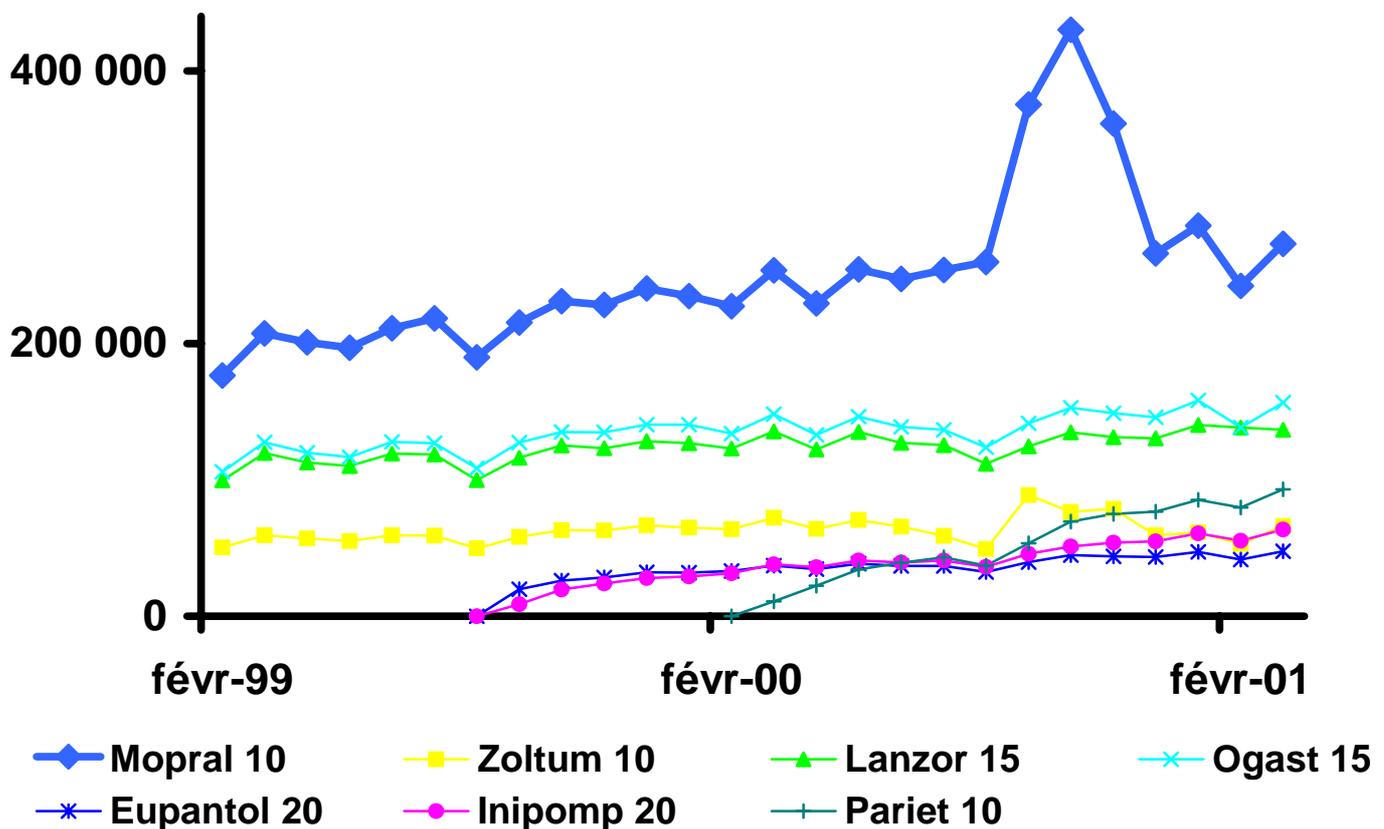
– Mopral 10 mg :

Mopral 10 mg est leader de la classe (en prescription) des demi doses mais il est fortement challengé par Ogast 15 mg et Lanzor 15 mg. On remarque dans cette classe la forte pénétration du Pariet 10 mg.

Pour Mopral 10 mg, la croissance est moins grande puisqu'elle n'est que de 3 % en terme de prescriptions par rapport a l'hiver 2000. Ceci étant expliqué par la forte pression mis par Janssein Cilag sur Pariet 10 mg.

La plus belle progression est celle du Reflux gastro-oesophagien avec plus de 29000 prescriptions sur l'année et le RGO représente 47% des prescriptions du Mopral 10 mg.

IPP DEMI DOSES : PRESCRIPTIONS MENSUELLES



2. LE MARCHÉ AINS

Le marché des AINS est en pleine croissance et est un marché très concurrentiel. Les six premiers produits dépassent les 15 millions d'euros de chiffre d'affaire. Un marché qui est en progression du fait de l'arrivée des Cox-2, le Celebrex et le Vioxx.

CLASSEMENT DES AINS

	Spécialités	Laboratoire	CA en MF	Evo CA	K Unités	Evo Unités
1	CELEBREX	PHARMACIA	110,4	+++	4 437	+++
2	ART	NEGMA	48,1	1%	3 504	1%
3	VOLTARENE	NOVARTIS PHARMA	23,0	-13%	5 574	-14%
4	SURGAM	AVENTIS LABO	17,4	2%	4 823	2%
5	ARTOTEC	PHARMACIA	16,7	2%	2 024	7%
6	FELDENE	PFIZER	15,6	-17%	3 754	-15%
7	BI-PROFENID	AVENTIS LABO	14,4	21%	2 743	21%
8	APRANAX	ROCHE	12,3	-8%	3 313	-8%
9	BREXIN	P.FABRE MEDIC	12,1	1%	2 172	1%
10	PROFENID	AVENTIS LABO	11,0	-10%	2 481	-10%
11	ZONDAR	NIVERPHARM	10,0	9%	725	9%
12	TILCOTIL	ROCHE	8,7	-18%	2 138	-16%
13	NABUCOX	MAYOLY-SPINDLER	8,5	11%	1 382	7%
Classe M1A1			387,3	39%	64 291	4%

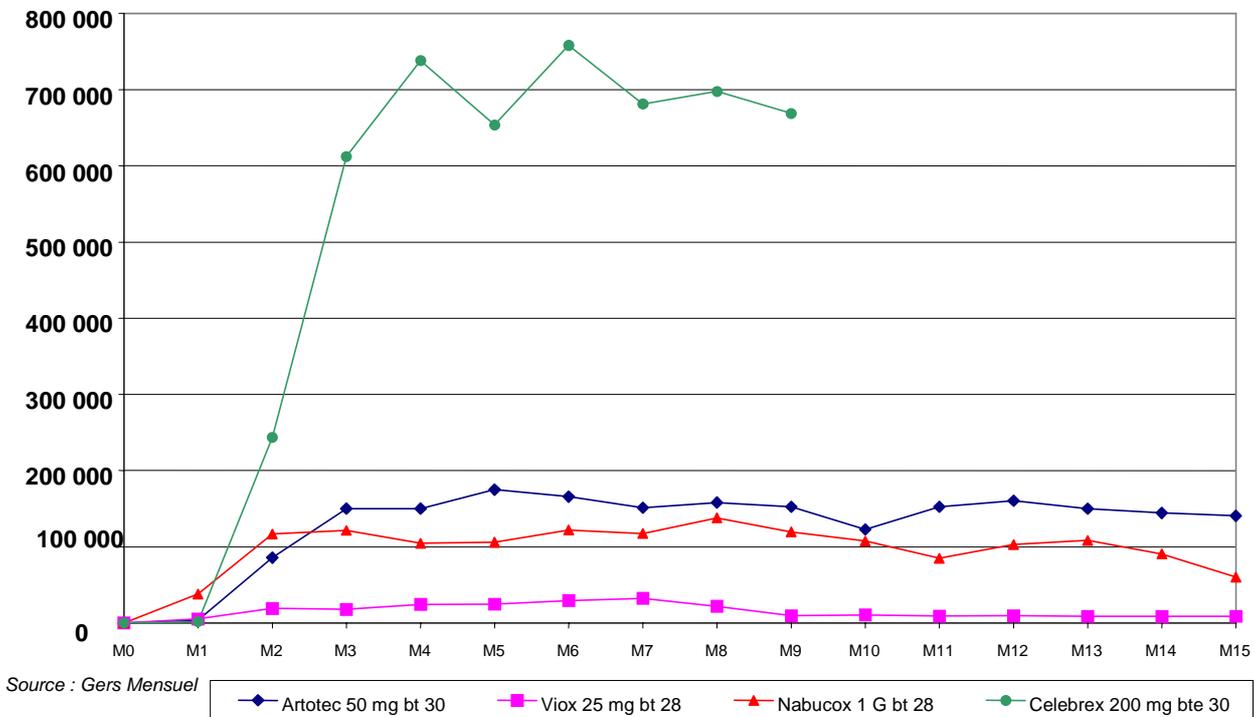
Art 50 réalise un chiffre d'affaire intéressant du fait de la pression de Negma au niveau de l'arthrose. En effet, ART 50 est le seul AINS à faire partie de la classe des AASAL (anti arthrosique symptomatique d'action lente).

Voltaire (troisième du classement) bénéficie toujours de son effet de notoriété. Le diclofénac sodique est une molécule de référence sur le marché des AINS.

Après une longue attente des Cox 2 spécifique par la classe médicale, les deux molécules (Célécoxib et Rofécoxib) qui sont sorties sous cette dénomination ont remporté un succès relatif en fonction de leur remboursement.

Tout d'abord, le Celebrex après quelque mois de lancement atteint déjà 714 millions de francs et effectue des estimations supérieures à un milliard de francs sur un an.

Lancement de Nabucox / Artotec / Viox / Celebrex

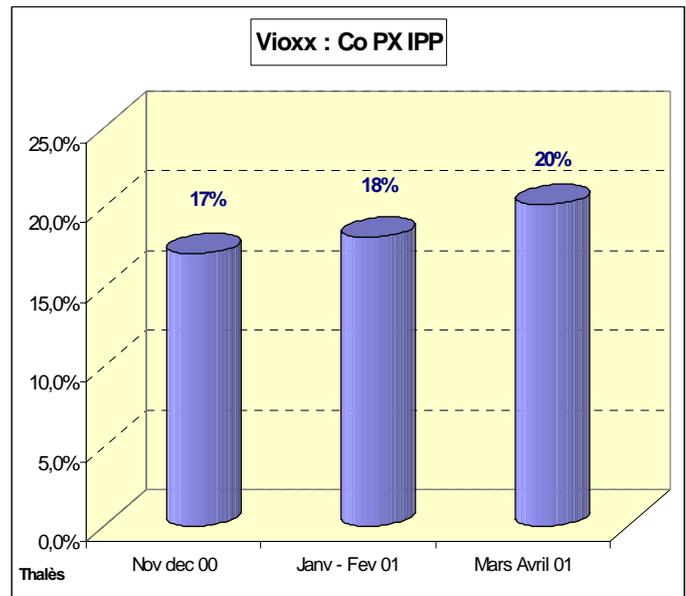
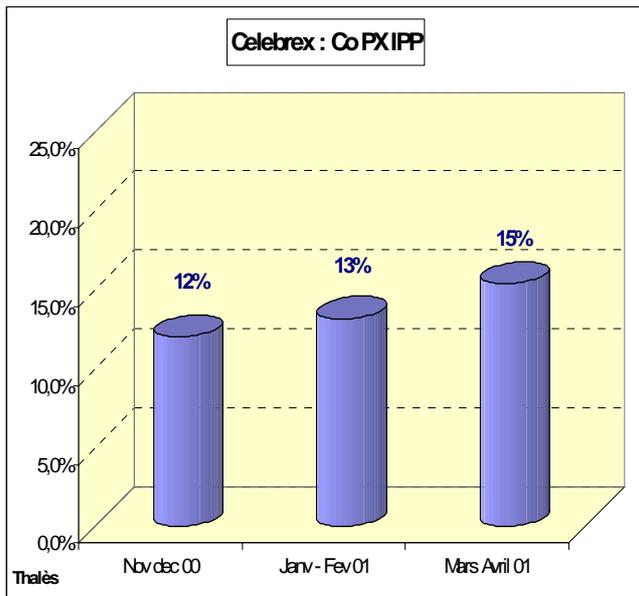


Le Vioxx au contraire n'obtient pas de résultats du chiffre d'affaire significatif. Cependant, du fait de l'obtention de son remboursement au mois de Juillet 2001, les laboratoires Merck attendent une croissance significative du chiffre d'affaire.

Au niveau des co-prescriptions, l'AINS le plus co-prescrit est le Mobic avec 25,2 %. Pourtant cet AINS est classé comme un inhibiteur préférentiel de la Cox-2. Les inhibiteurs de la pompe à protons représentent 63 % du marché en février 2001 alors qu'ils ne représentaient que 56 % en février 2000 (source Doréma).

On remarque par ailleurs que les sélectifs de la Cox-2 (Celebrex, Vioxx) sont autant co-prescrits que les AINS classiques.

En effet, le Vioxx est co-prescrit a hauteur de 20,1 % et le Celebrex a 15,4 % ce qui ne diffère pas énormément de l'Apranax par exemple (12,5%) connue pour sa mauvaise tolérance gastrique.



Pour les Cox-2, on remarque que depuis leur lancement, la tendance a la co-prescription s'accélère. Ce point est très important pour Mopral car cela montre que les Cox-2 ne remplissent pas leurs promesses.

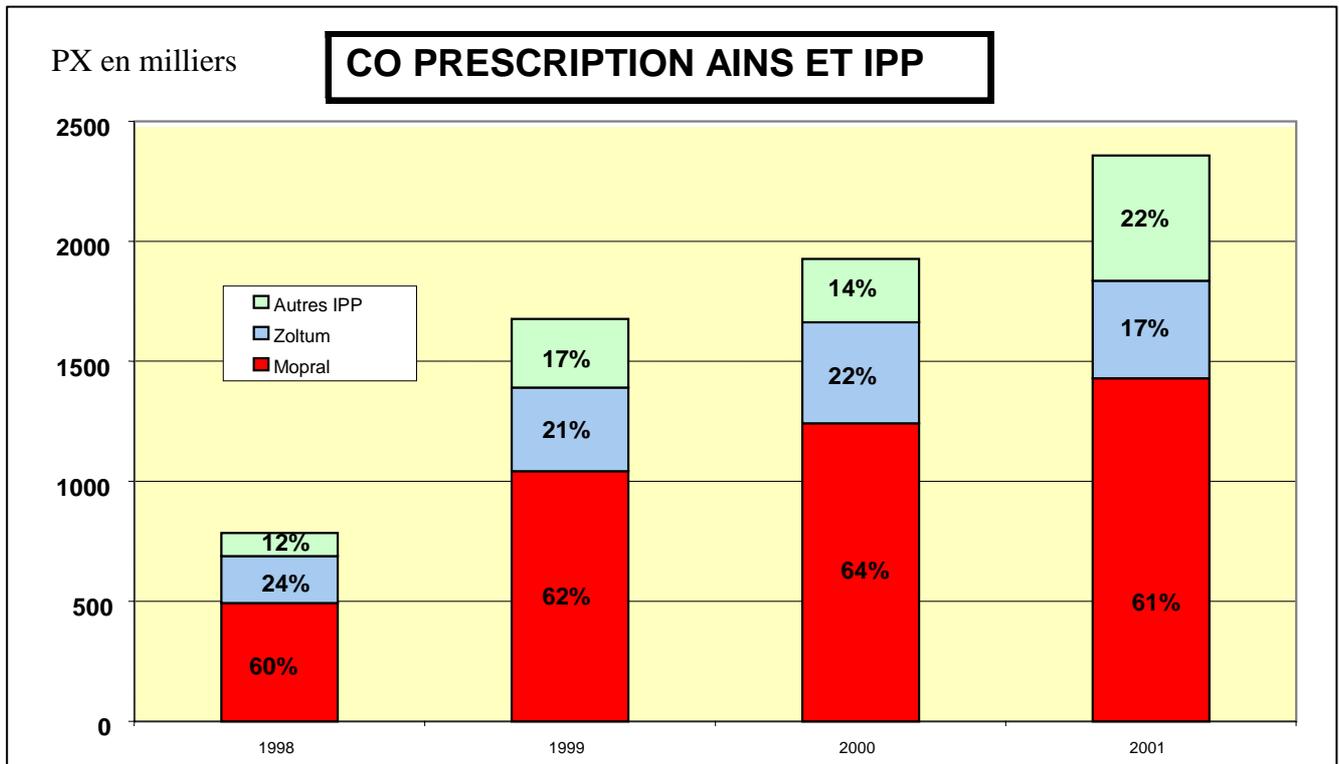
D'autre part, les Caisses Primaires d'Assurance Maladie, connues pour leur rigueur, ont accepté le prix du Celebrex car le laboratoire a « vendu » la bonne tolérance de cette molécule.

Pfizer a assuré aux autorités publiques, que le temps de l'association « AINS + Mopral » était terminé. C'est ainsi que Pfizer a obtenu un prix fort du Celebrex. Les chiffres sur la Co-prescription sont parlants et on peut s'attendre à une intervention des pouvoirs publics....

La molécule de référence dans la gastroprotection est le Mopral. Le Mopral est le seul IPP a avoir les deux indications : Traitement et prévention des lésions induites par les AINS.

Cependant le lansoprazole profite de son indication "traitement des lésions induites par les AINS" pour délivrer un message assez flou du type « nous avons l'indication AINS ». Ce

message permet d'instaurer le doute dans la mémoire du médecin et permet au lansoprazole de récupérer un certain nombre de prescriptions.



Faisant suite à l'étude du marché AINS, on se rend compte du formidable potentiel de prescriptions que l'on peut développer avec le Mopral. En effet, Mopral peut en focalisant sur ce marché de la co-prescription récupérer 5 millions de prescriptions.

Tout d'abord en travaillant au niveau des antiacides et des alginates, un réservoir de 530 000 prescriptions sont à récupérer.

Les IPP profitant de ce marché et qui n'ont pas l'indication "Prévention des lésions induites par les AINS" totalisent 470 000 prescriptions (Lanzor par exemple).

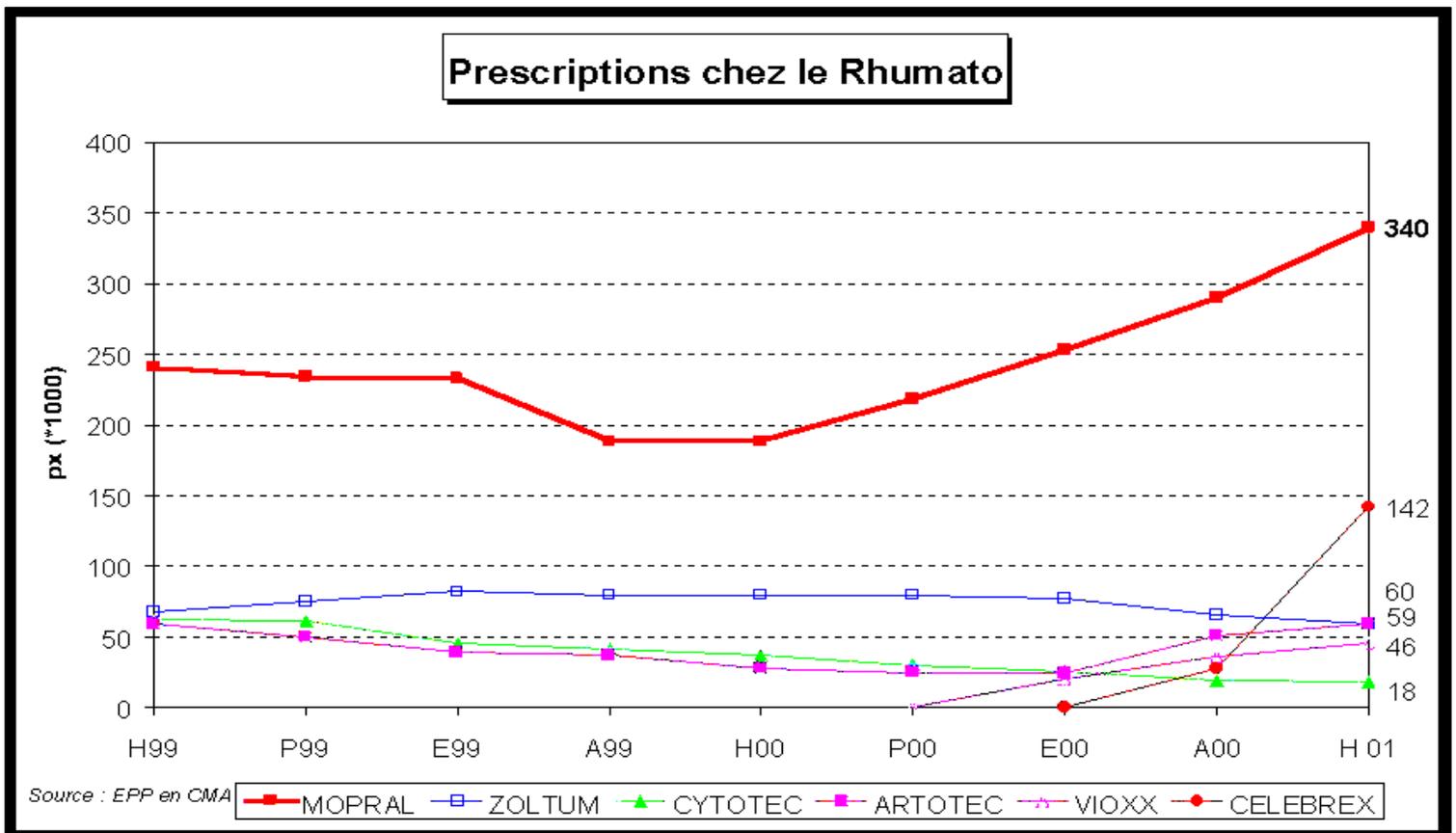
Et surtout le plus gros potentiel de ce marché est le patient à risque c'est à dire les patients de plus de 65 ans qui représentent 4 000 000 prescriptions. Après diverses études, la gastroprotection chez les plus de 65 ans n'est effectuée que chez un patient sur neuf, par conséquent seulement 14 % des patients sont protégés.

L'âge, surtout à compter de 65 ans, est un facteur de risque à part entière. Les médecins généralistes ne sont pas conscients du risque encouru par les patients supérieurs à 65 ans même sans antécédents d'ulcère gastro-duodénale.

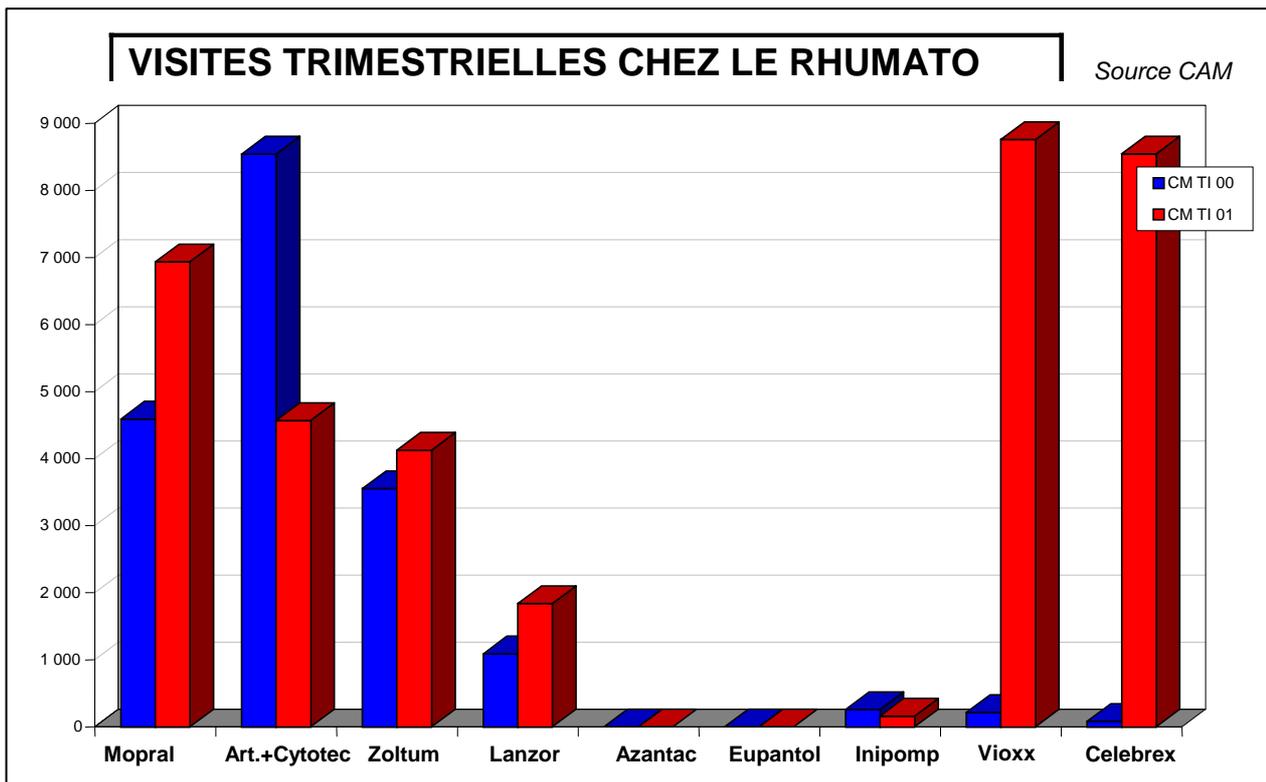
Le marché AINS représente à l'heure actuelle pour le Mopral 1,5 millions de prescriptions.
Par conséquent, le réservoir est de cinq millions de prescriptions, une belle carte à jouer...

3. MOPRAL ET LE RHUMATOLOGUE

Le rhumatologue est un acteur important pour les prescriptions de Mopral. En effet, 340 000 prescriptions par an sont réalisées chez le rhumatologue.

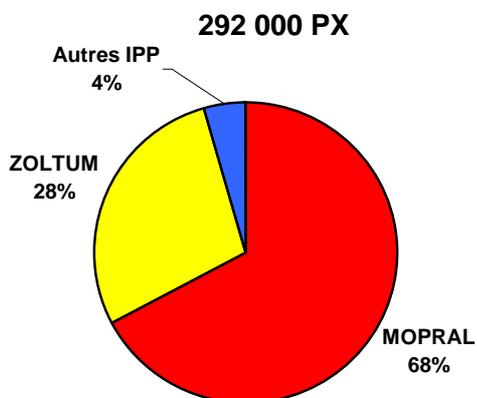


L'équipe Mopral l'a bien compris, et la pression de visite par rapport à 2000 a largement augmenté. Mopral est le troisième produit présenté derrière le Célébrex et le Vioxx. Le nombre de contact est supérieur de 2500 contacts par trimestre par rapport au Zoltum.

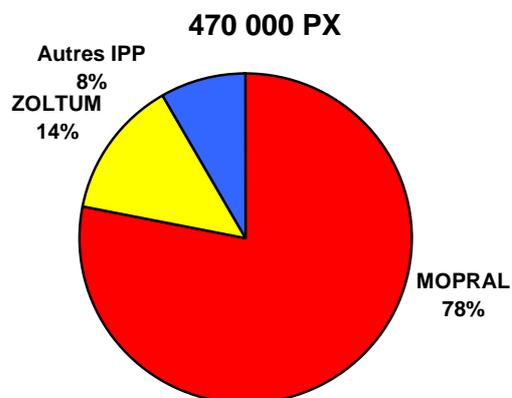


On peut considérer le Rhumatologue comme l'acteur principal du succès des prescriptions dans la gastroprotection. En effet, comme l'illustre le graphique page suivante, un gain de prescription a été effectué en un an (fév 00-fév 01) de plus de 150000 prescriptions. Or si l'on se réfère au gain de prescription sur le marché des AINS pour Mopral, ceci représente à peu près 90 % de la croissance du Mopral dans ce segment.

Prescriptions IPP Rhumatologues Fév 2000



Prescriptions IPP Rhumatologues Fév 2001



Mopral représente en février 01, 78% des prescriptions des IPP. La prescription hebdomadaire du rhumatologue est de 21,5 boîtes, loin devant le lanzor.

1. POINTS IMPORTANTS CHEZ LE RHUMATOLOGUE

Le succès du Mopral sur le marché du rhumatologue n'est plus à démontrer : Mopral est leader du marché de la co-prescription AINS.

Ce succès pourrait être plus important si les rhumatologues prescrivait Mopral chez les patients à risque en particulier les patients supérieurs à 65 ans.

Le Rhumatologue n'est pas un acteur très connu du laboratoire Astrazéneca. Le laboratoire Astrazéneca doit s'implanter face aux laboratoires des Cox-2 qui ont une très grande notoriété en Rhumatologie.

2. SWOT DU MOPRAL CHEZ LE RHUMATOLOGUE :

• FORCES

Notoriété de la marque Mopral

Tolérance du Mopral (par rapport au Cytotec)

Habitude de prescription chez les patients avec antécédents ulcère gastroduodéal

Soulagement des symptômes liés aux AINS

• FAIBLESSES

AstraZéneca n'est pas un laboratoire de Rhumatologie

• OPPORTUNITES

Réservoir de prescription (plus de 65 ans)

- Notion de risque important

- Recul de l'utilisation des Cox-2 (déception)

• MENACES

Pression des caisses (association Mopral + anti Cox-2)

Indication prévention AINS pour lansoprazole à venir (2002)

Patients de plus de 65 ans : "ne sont pas forcément à risque" pour un rhumatologue.

3. OBJECTIFS :

Pour conserver l'évolution du Mopral 20, il faut conserver le territoire du Mopral 20 sur la co-prescription AINS.

Par ailleurs, après l'étude du réservoir que représente la co-prescription AINS, on peut penser que le Mopral peut poursuivre son extension sur ce marché.

Ce positionnement tant chez les rhumatologues que chez les médecins généralistes peut être expliqué par deux paramètres :

- A la sortie des messages Hermès, les médecins retiennent que le Mopral est multi-indications (« le Mopral a toutes les indications »). Ce paramètre est important à prendre en compte car il augmente la difficulté de l'équilibre Marketing. En effet, un message très ciblé destiné aux rhumatologues ou aux médecins généralistes risquera d'être atténué par ce paramètre.

- L'idée de l'axe de communication est que les médecins retiennent cette notion de risque chez les patients supérieurs à 65 ans.

4. STRATEGIE

A. STRATEGIE DE PROXIMITE

Le SWOT du Mopral chez le rhumatologue a bien montré que le laboratoire AstraZéneca n'était pas un laboratoire de rhumatologie.

Par conséquent, AstraZéneca a décidé de mettre en place une véritable politique de clientélisme auprès des rhumatologues. Ce partenariat a pour but de créer un attachement à la marque important.

B. STRATEGIE DU DOUTE

Le laboratoire AstraZéneca n'a pas pour but de mettre en cause l'efficacité des AINS. Les visiteurs médicaux ont remonté l'information selon laquelle ils passaient plus de temps à parler des AINS que du Mopral surtout depuis la sortie des Cox-2.

Par conséquent, la nouvelle stratégie est très claire, dorénavant plus de délibération sur l'efficacité des AINS. Tout particulièrement, sur les Cox-2, les délégués médicaux ne doivent pas créer une nouvelle classe d'AINS. Les délégués médicaux doivent globaliser la classe des AINS et surtout faire des Cox 2 des AINS comme les autres.

Dans cette stratégie de doute, les délégués doivent particulièrement insister sur le risque de certains patients.

Deux points importants sont à retenir chez le rhumatologue :

- La prise d'AINS asymptomatique n'exclut pas le risque de lésions.
- Tout symptôme peut cacher une lésion.

5. MOYENS

Pour réaliser cette stratégie auprès des rhumatologues, trois points sont indispensables :

- augmenter la pression de visite chez les rhumatologues
- développer et pérenniser des services auprès des rhumatologues pour créer le clientélisme
- Impliquer les leaders et créer le partenariat

A.LA VISITE MEDICALE :

D'un point de vue quantitatif, l'augmentation de la pression de visite est nécessaire. La cible des rhumatologues est constituée de 3000 rhumatologues et le laboratoire AstraZéneca a

décidé d'augmenter à deux son nombre de visite par cycle (1 cycle = 4mois, soit 6 contacts annuels). En agissant ainsi, on assure une couverture maximale.

Afin de contribuer à cette prise de contact pour les visiteurs médicaux, l'équipe marketing s'engage à fournir :

- 1 service par cycle
- 2 remis scientifiques
- 1 remis gadget
- 1 aide de visite et une fiche signalétique Gamme.

Les réseaux sont au nombre de trois :

- 2 réseaux internes
- 1 réseau de prestataire.

Le réseau de prestataire est ciblé surtout sur les médecins généralistes et sur les pharmacies.

L'objectif de la visite médicale est d'identifier le profil de chaque rhumatologue afin d'adapter les services et le partenariat.

Dans leurs objectifs, les délégués médicaux seront chargés de :

- découvrir les rhumatologues influents dans une région (KOL : Key opinion leader)
- Identifier les gros prescripteurs
- Déterminer les gros potentiels de co-prescription Mopral /AINS
- Déterminer les pro Cox-2

Pour créer ce partenariat avec les rhumatologues, AstraZéneca a mis en place un observatoire national : "Observatoire National des patients à risque digestif sous AINS" regroupant 500 rhumatologues dans toute la France.

Chaque rhumatologue est chargé de trouver quatre patients et de faire un bilan sur ses quatre patients. On connaîtra les résultats de cet observatoire fin 2002.

Le laboratoire participe également à la Formation Médicale Continue (FMC) et à des Enseignements post universitaires (EPU) avec des kits diapos et des CD roms. Le nombre de RP est fixé à trois par an par région avec des rhumatologues influents. L'objectif est de conserver le territoire de prescription de Mopral et de développer les relations de proximité avec les rhumatologues.

Un exemple de CD rom très apprécié par les rhumatologues est le patient virtuel. Comme l'indique son nom ce CD rom contient une patiente à qui le médecin peut poser tout type de question. Ensuite, il peut demander par exemple des examens radiologiques, sanguins, ou autres. Puis vient le choix du diagnostique et du traitement.

Ce CD rom est très utilisé pour animer les RP.

Un autre CD rom, la rhumatothèque, permet au rhumatologue de voir des photos de pathologies à double composante en rhumatologie et en gastro-entérologie.

Il permet également de se connecter sur le site Internet en Gastro-entérologie : Gastranet.

B. PARTENARIAT

Pour développer une politique de partenariat auprès des leaders d'opinion, AstraZéneca a décidé de constituer un Consulting Group. Ce groupe a pour but de :

- répondre aux besoins et aux attentes des rhumatologues,
- assurer une veille concurrentielle régulière.

Les missions de ce consulting group seront les suivantes :

- analyser des publications sur la toxicité digestive des AINS et sur les faiblesses des Cox-2,
- veille concurrentielle Cox-2,
- Réflexion et/ou propositions d'opérations,
- Validation de la communication et des opérations,
- Rédaction scientifique des projets ponctuels.

Pour optimiser cette politique de partenariat, le laboratoire prévoit d'inviter les leaders d'opinions au congrès nationaux et internationaux.

D'un autre coté pour assurer la pression sur les autres rhumatologues, la mise en place d'un plan presse sur les principaux supports de rhumatologie est prévu.

6. CONCLUSION :

Comme nous l'avons constaté dans l'étude de marché des rhumatologues, les rhumatologues sont la clé de voûte du succès du Mopral dans la Co-prescription AINS.

Par conséquent, AstraZéneca a compris l'intérêt de la mise en place d'un partenariat solide avec les rhumatologues.

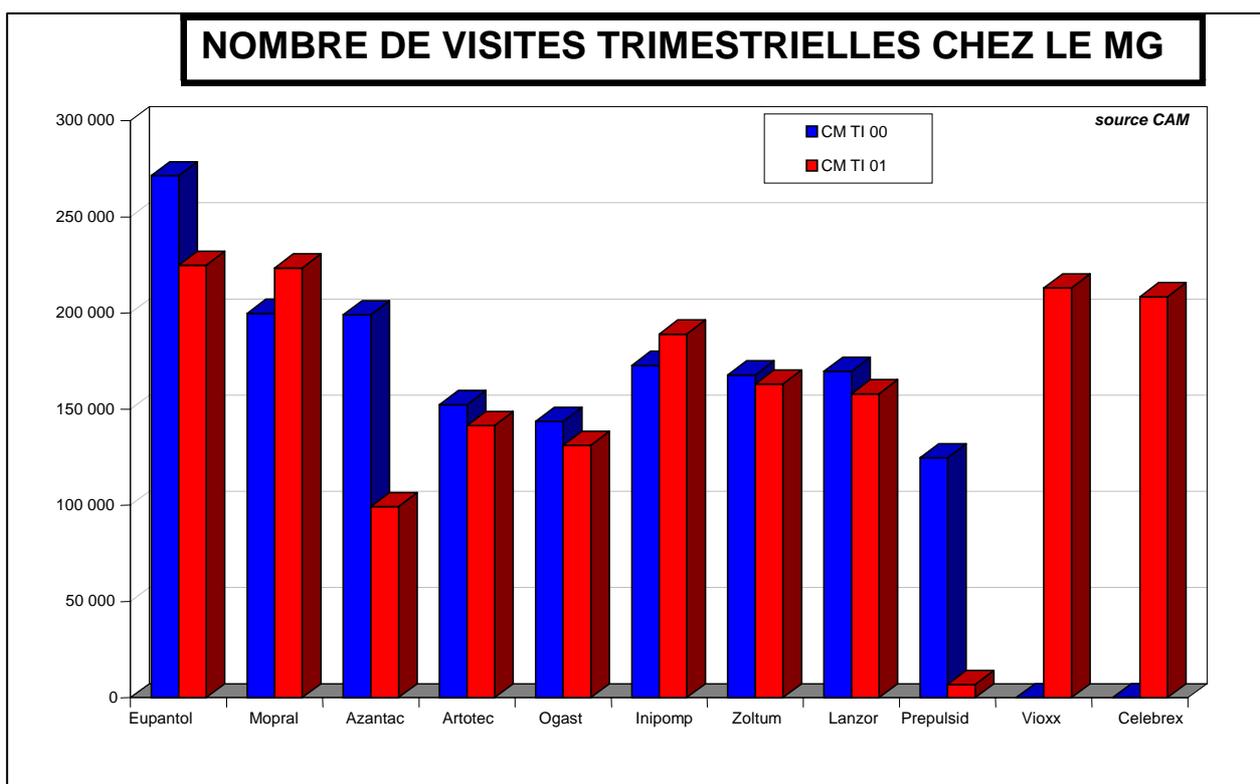
D'autant plus, qu'AstraZéneca se positionnera sans rivalité avec les autres laboratoires en Rhumatologie car le positionnement sera celui d'un acteur de Formation Médicale Continue sur un axe spécifique :

“Pathologie à double composante en rhumatologie et gastro-entérologie”.

4. MOPRAL ET LE MEDECIN GENERALISTE

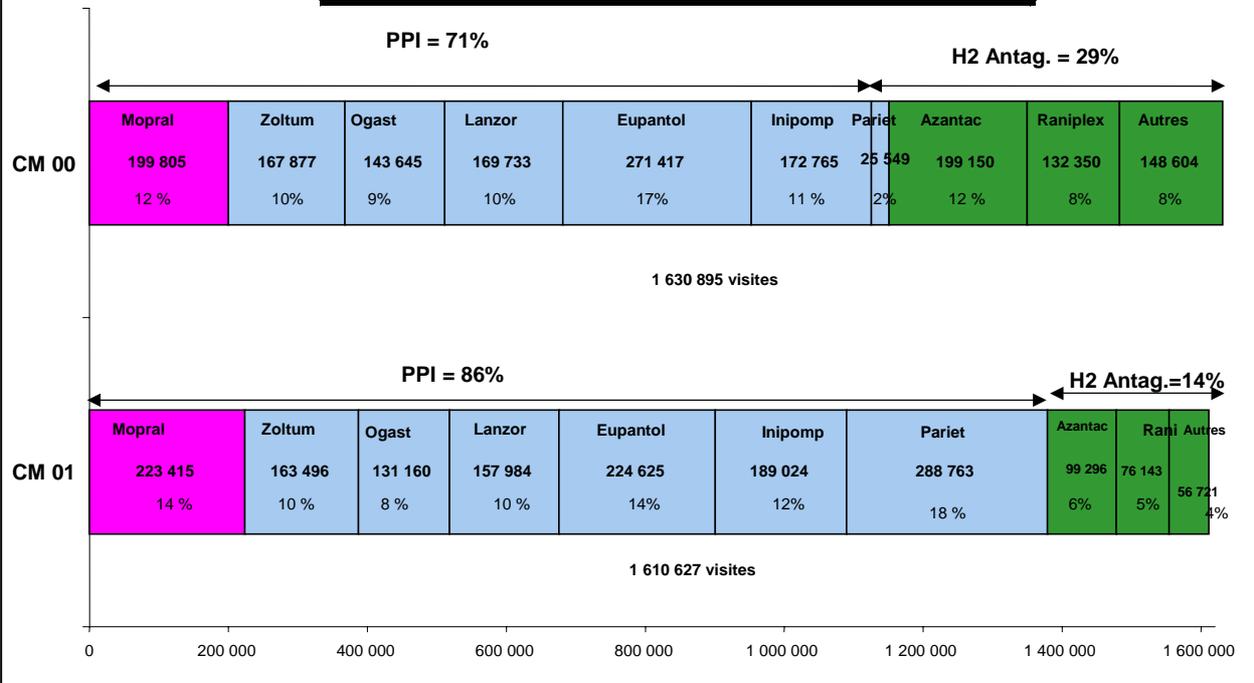
Le médecin généraliste est un prescripteur important de Mopral. Avec une prescription hebdomadaire de deux boîtes de Mopral, Mopral se retrouve de nouveau en première position des inhibiteurs de la pompe à protons et des anti H2.

Mopral est le deuxième IPP en pression de visite chez le Médecin généraliste, très proche du nombre de contact de l'Eupantol.



Sur ce marché, on peut constater que le nombre total de visite reste quasiment identique (1600000 visites), par contre les IPP ont gagné en pourcentage puisqu'ils atteignent 86 % du nombre de visites totalisées (14 % pour les anti H2).

NOMBRE DE VISITES MG EN CMA



La prise de conscience par les médecins généralistes des patients à risque (notamment les patients supérieurs à 65 ans) est le challenge des équipes de force de vente sur cette année.

1. LE SWOT DU MOPRAL CHEZ LE MEDECIN GENERALISTE

• FORCES :

- Molécule de référence
- Image forte
- Leader sur tous les segments
- Notoriété et fidélité chez les patients
- Champ d'indication
- Tolérance

• FAIBLESSES :

- Prix

• OPPORTUNITES

- Déclin des autres classes (anti H2, anti acides)
- Segmentation du message par réseau

• MENACES

- Concurrence :

Cox-2

Lansoprazole

Marché des plus de 65 ans en stagnation

Pression des caisses

2. OBJECTIFS :

Le premier objectif du Mopral est bien évidemment de développer la co-prescription et donc la protection des patients à risque. En effet, ce segment est un formidable réservoir de prescription. Ce potentiel est évalué à l'heure actuelle autour de 5 millions de prescriptions. Ce segment permettrait à Mopral de continuer la forte progression de ces dernières années.

Par ailleurs, Mopral doit renforcer sa différenciation par rapport à ses concurrents. En effet, sous la plume du médecin généraliste, on ne ressent pas de différence dans la prescription par rapport aux indications.

3. STRATEGIE :

La stratégie sera bien évidemment de conforter les prescripteurs dans leurs habitudes de prescription et de les conquérir sur d'autres segments et en particulier sur le segment AINS.

Pour le segment AINS la stratégie sera équivalente à celle du rhumatologue puisque la stratégie de doute sera mise en place :

- développer le réflexe « patients à risque » quelque soit l'AINS
- augmenter le doute vis à vis des Cox-2

Comme chez le rhumatologue le point incontournable est bien évidemment d'augmenter la pression de visite chez le médecin généraliste.

4. MOYENS :

A. LA VISITE MEDICALE :

La force de vente est constituée de trois réseaux (2 internes, 1 externe) pour la promotion de la co-prescription AINS. Le but est de dépasser le nombre de 23000 visites / mois.

Les messages délivrés par les différents réseaux sont les suivants :

- penser au risque quel que soit l'AINS
- la sécurité et la simplicité de Mopral 20 en prévention des lésions induites par les AINS.

La visite médicale a d'autres objectifs comme identifier les médecins généralistes qui ont un fort potentiel de prescription en co-prescription avec les AINS.

B. LE MARKETING DIRECT :

Afin de venir en soutien à la visite médicale, pour fidéliser les prescripteurs, AstraZéneca mettra en place un système de Marketing Direct. Ceci permettra également de se différencier par rapport aux autres IPP.

Le thème abordé sera « l'expertise Mopral » ou les qualités clés du produit (efficacité, tolérance, maniabilité) seront déclinées au travers de cas cliniques sur la personne âgée, l'enfant, l'insuffisant hépatique...

Le timing sera divisé en trois vagues successives à 10 jours d'intervalle début 2002.

C.LE PARTENARIAT RP / FMC :

L'objectif de ce partenariat est de fidéliser les prescripteurs, se différencier des autres inhibiteurs de la pompe à protons en capitalisant sur l'image d'AstraZéneca en Gastroentérologie, développer des relations privilégiées avec leurs correspondants.

Afin de mettre en place cette stratégie, l'équipe marketing prévoit notamment l'utilisation du patient virtuel (CD rom) pour l'animation de RP. Ce logiciel permettra de fidéliser nos prescripteurs via un logiciel ludique et interactif.

VII. CONCLUSION

Mopral, médicament de référence en Gastro-entérologie, reste le blockbooster du laboratoire Astrazéneca au début des années 2000. Bien implantée en Gastro-entérologie, cette molécule a su développer un nouveau potentiel dans l'indication : « prévention des lésions induites par les AINS ». Très souvent challengé par d'autres inhibiteurs de la pompe à protons, Mopral a réussi à rester leader dans ce domaine.

Comme nous l'avons constaté au cours de ce document, la stratégie du Mopral est très bien définie et vise à pérenniser la position du Mopral dans ce domaine.

Il est en effet indispensable pour Mopral de rester dans cette position pour tout d'abord contrer l'arrivée des autres inhibiteurs de la pompe à protons et également pour affronter l'arrivée des génériques.

Par ailleurs, le laboratoire Astrazéneca a un autre challenge en Gastro-entérologie, c'est à dire implanter une nouvelle molécule, appelée ésoméprazole, qui sera le remplaçant du Mopral.

Le succès de l'implantation de cette molécule dépend bien évidemment du lancement réalisé par l'équipe Marketing mais aussi de la notoriété du laboratoire Astrazéneca en Gastro-entérologie.

Le passage de relais entre l'oméprazole et l'ésoméprazole se déroulera t'il sans difficultés pour le laboratoire Astrazéneca ? L'arrivée des génériques ne sera t'il pas un frein pour ce transfert de prescription ? Les AMM des autres inhibiteurs de la pompe à protons sur le segment des AINS ne vont elles pas dégrader le leadership du Mopral ? Quel sera l'impact des Cox- 2 sur le marché de la co-prescription ?

VIII. ANNEXE

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Levine et al. : "Human intrinsic factor secretion : immunocytochemical demonstration of membrane associated vesicular transport in parietal cells" J. Cell. Biol., 1980; 90 : 644-655
- 2- Berglinde T. et al. : "ATP dependence of H⁺ secretion" J. Cell. Biol., 1980 ; 85 : 392-401
- 3- Ganser et al. : "K⁺ stimulated ATPase in purified microsomes of bullfrog oxyntic cells" Biochem. Biophys. Acta, 1973 ; 307 : 169-180.
- 4- Sachs et al. : "Physiology of the parietal cell"
- 5- Soumarmon et al. : « Cl⁻ transport in gastric microsomes. An ATP dependent influx sensitive to membrane potential and to protein kinase inhibitor" J. Biol. Chem., 1980 ; 255 : 11682-11687.
- 6- Lewin M.J.M. : "La sécrétion acide de l'estomac : un mécanisme biologique peu commun » Med. Sci., 1985 ; 1 : 234-240.
- 7- Mignon M. : « Physiologie sécrétoire gastrique chez l'homme » Bernier J.J. : Gastroentérologie. Paris, Flammarion.
- 8- Hunt J.N., Wan B. : "Electrolytes of mammalian gastric juice" Handbook of physiology. Alimentary canal, American physiological Society, Washington 1967; 2 : 781-804.
- 9- Lambling A. et al. : "L'exploration fonctionnelle de l'estomac. Méthode d'appréciation de l'estomac acide et de l'estomac alcalin » Arch. Fr. Dig., 1960 ; 49 : 1073-1102.
- 10- Malkouf G.M. : « Electrolyte composition of gastric secretion » Physiology of the gastrointestinal tract, Raven Press, New York, 1981; 1 : 551-566.
- 11- Donaldson R.M. : "Intrinsic factor and the transport of cobalamin" Physiology of the Gastrointestinal tract, 1970 ; 1 : 641-648.
- 12- Grossman M.I. : "Neural and hormonal stimulation of gastric secretion of acid" Handbook of physiology .Alimentary canal, American Physiological Society, Washington, 1967 ;2 : 845-863.

- 13- Johnson L.R. : "Physiology of the gastrointestinal tract" Raven Press, New York, 1981 ; vol. 1.
- 14- Mingnon M. : "Physiologie de la secretion gastrique" Physiologie humaine, Flammarion, Paris, 1983, 4 : 196-223.
- 15- Sachs G. : « The parietal cell as a therapeutic target » Scand. J. Gastroenterol., 1986 ; 21 : 1-10.
- 16- Helander H.F. et coll. : "Localization of omeprazole and metabolites in the mouse." Scand. J. Gastroenterol., 1985 ; 20 : 95-104.
- 17- Ekman L. et coll. : « Toxicological studies on omeprazole. » Scand. J. Gastroenterol., 1985 ; 20 : 53-69.
- 18- Lind T. et coll. : « Effects of single doses of omeprazole on basal and stimulated acid secretion in man. » Scand. J. Gastroenterol., 1983 ; 18 : 45.
- 19- Lamers C.B.H.W. : " Inhibition of gastric acid secretion in Zollinger-Ellison syndrome by omeprazole, a potent and long-acting antiseecretory drug." Gut, 1982 ; 23 ; A.907.
- 20- Lind et coll. Gut, 1983 ; 24 : 270-276.
- 21- Lind T. et coll. : « Long-term acid inhibitory effect of different daily doses of omeprazole 24 hours after dosing. » Scand. J. Gastroenterol., 1986 ; 21 : 137-138.
- 22- Sharma B.K. et coll. : "Optimal dose of oral oméprazole for maximal 24 hour decrease of intragastric acidity.", Gut, 1984 ; 25 : 957-964.
- 23- Lindt et coll. Gastroenterol., 1988 ; 94 : A 265
- 24- Sharma B.K. et coll. : "Acid secretory capacity and plasma gastrin concentration after administration of oméprazole to normal subjects." Aliment. Pharmacol. Therap., 1987 ; 1 : 67 –76.
- 25- Regardh C. G. et coll. : « Pharmacokinetics and metabolism of omeprazole in man. » Scand. J. Gastroenterol., 1986 ; 21 : 99-104.
- 26- Naesdal J. et coll. : « Pharmacokinetics of 14-C-omeprazole in patients with impaired renal function. » Scand. J. Gastroenterol., 1985 ; 20 : 34.

- 27- Caulin C. et coll. : « Tolérance de l'oméprazole chez l'insuffisant hépatique. Etude ouverte chez 24 cirrhotiques. » *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1987 ; 2 bis : 42.
- 28- Lind et coll. *Dig. Dis. Sci.* 1986 ; 31(suppl), 352-S.
- 29- Andersson T. et coll. : « Effect of omeprazole and cimétidine on plasma diazepam levels. » *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1990, 39 ; : 51-54.
- 30- Pritchard P. J. et coll. : « Oral phenytoin pharmacokinetics during omeprazole therapy. » *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1987 ; 24 : 543-545.
- 31- Suffin T. et coll. : « Stereoselective interaction of omeprazole with warfarin in healthy men. » *Ther. Drug Monit.*, 1989 ; 11 : 176-184.
- 32- Tuynman H. et coll. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1987 ; 24 : 833-835.
- 33- Howden C.W. et coll. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1988 ; 25 : 779-780.
- 34- Sölvell L. : « The clinical safety of omeprazole. » *Digestion*, 1990 ; 47 : 53-63.
- 35- Sölvell L. *Scand. J. Gastroenterol.* 1989 ; 24 (suppl.) : 106-110.
- 36- Lloyd-Davies K.A. et coll. : « Omeprazole in the treatment of Zollinger-Ellison syndrome : a 4-year international study. *Alimentary, Pharmacology and Therapeutics.* » 1988 ; 2 : 13-32.
- 37- Brunner G.H.G. et coll. : « Efficacy and safety of omeprazole in the long-term treatment of peptic ulcer and reflux oesophagitis resistant to ranitidine .» *Digestion*, 1990 ; 47 (suppl.) : 64-68.
- 38- Dossier AMM : Mopral 20 mg. Rapport B6-Sölvell L : “Summary of tolerability and safety of oméprazole in healthy subjects and patients”.
- 39- Hernandez-Diaz et al. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. *Arch Intern Med* 2000; 160:2093-99.
- 40- Allison M.C., Howatson A.G., Torrance C.J. et coll. Gastrointestinal damage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 749-54.
- 41- Laporte J.R., Carne X., Vidal X. et coll. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991 ; 337 : 85-9.

- 42- Kaufman D.W., Kelly J.P., Sheehan J.E. et coll. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in relation to major upper gastrointestinal bleeding. *Clin Pharmacol Ther* 1993 ; 53 : 485-94.
- 43- Griffin M.R., Piper J.M., Daughtery J. et coll. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991 ; 114 : 257-63.
- 44- Henry D., Dobson A., Turner C. Variability in the risk of major gastrointestinal complications from nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 1993 ; 105 : 1078-88.
- 45- Weil J. et al ; Peptic ulcer bleeding : accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs *Gut* 2000 ; 46(1) : 27-31.
- 46- Etude OMNIUM *New England Journal of Medicine* 1998, 338, 732 – 734.

NOM – PRENOM : RAFFI DAN

Titre de la Thèse : MOPRAL ET LES AINS : STRATEGIE MARKETING

Résumé de la Thèse :

L'oméprazole est l'inhibiteur de la pompe à proton le plus vendu en France et dans le monde. Fort de ses 366 millions d'euros de chiffre d'affaire en 2001, l'oméprazole a construit son succès en se positionnant sur le marché de la co-prescription des Anti inflammatoires non stéroïdiens. Initialement prescrit dans les pathologies ulcéreuses, l'équipe marketing a su développer un nouveau marché qui lui a donné son deuxième souffle. Ce travail a pour objectif d'étudier et de mieux comprendre la stratégie marketing de l'année 2002 sur le marché de la co-prescription.

MOTS CLES

OMEPRAZOLE

MARKETING

AINS

CO-PRESCRIPTION

JURY

PRESIDENT :

Docteur Patrice LE PAPE, Professeur de Parasitologie

ASSESSEURS :

Docteur Jean-Michel ROBERT, Maître de Conférences de Chimie

Thérapeutique

Docteur Samuel ROCHER, Pharmacien

Adresse de l'auteur :

Dan RAFFI, 12 rue du Boccage, 44000 Nantes.