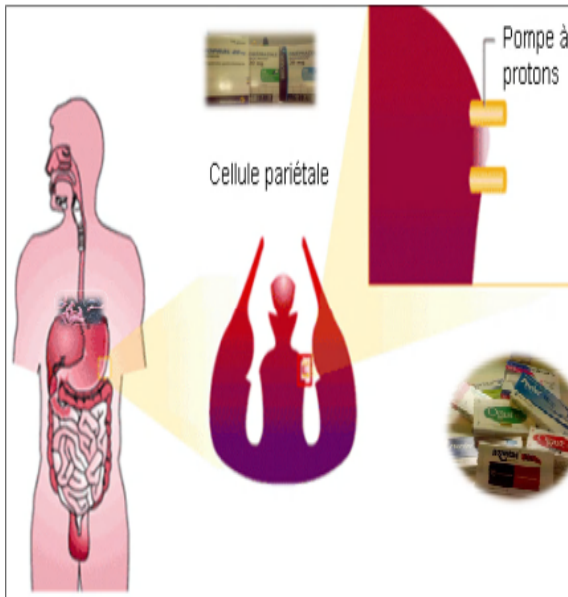
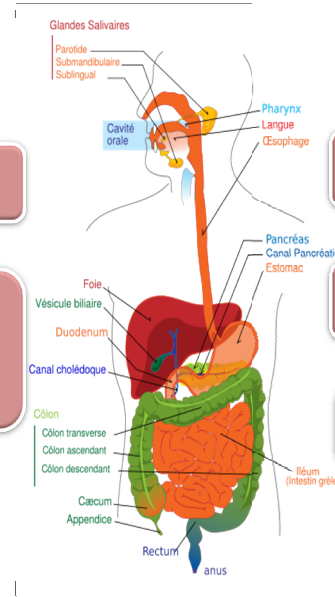


Les médicaments du tube digestif



Anti ulcéreux

Anti acides et pansement gastrique

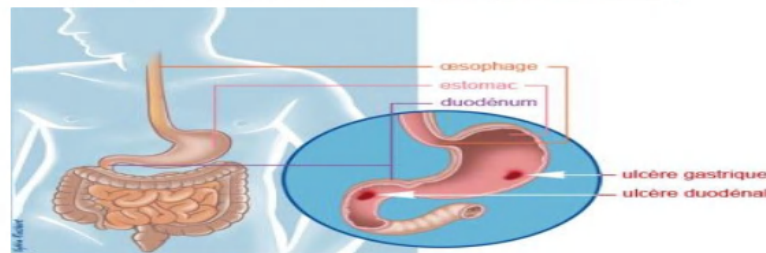
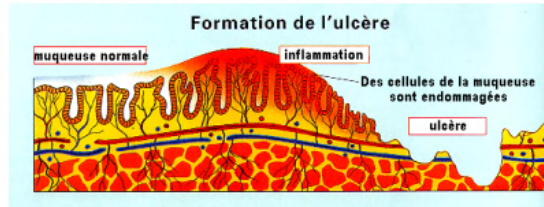


Laxatifs

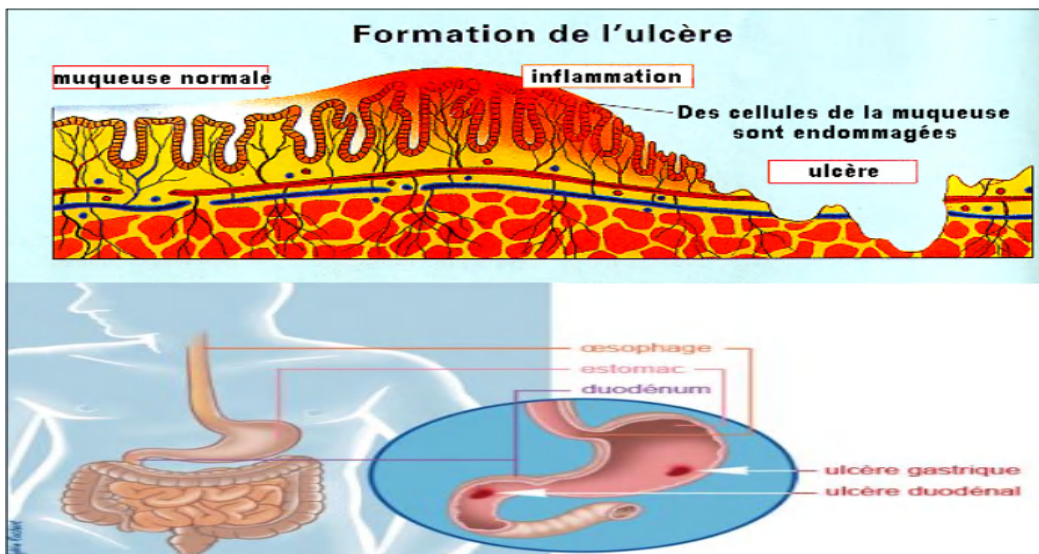
Anti diarrhéiques

Anti émétiques

A. Les anti ulcéreux et topiques gastro intestinaux :

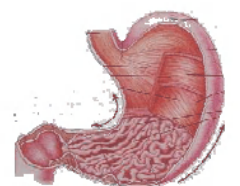


A. 1. physiologie-physiopathologie

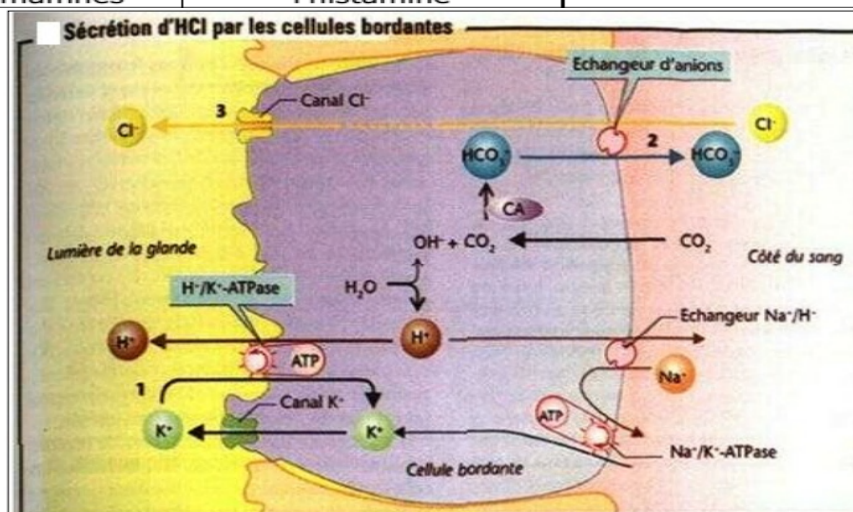


A. 1. 1. Histologie

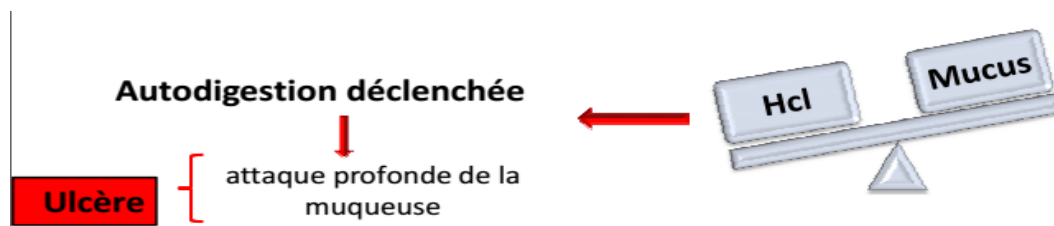
la séreuse la musculuse la sous muqueuse La muqueuse



Cellules de la muqueuse gastrique	Produit de sécrétion	activité
Cellules pariétales	HCL Le facteur intrinsèque	Création d'un milieu acide indispensable à l'activation des enzymes. Indispensable à l'absorption de la vitamine B12
Cellules principales	Pepsinogène	Précurseur de la pepsine Pepsinogène HCL pepsine
Cellules à mucus	mucus	Forme une barrière protectrice
Cellules G	gastrine	-Stimule la sécrétion de suc gastrique -Stimule la motricité gastro-intestinal -Relâche le sphincter pylorique
Cellules D	La somatostatine	
Cellules enterochromaffines	La sérotonine et l'histamine	



A. 1.2 Rappel physiopathologique : physiopathologie de l'ulcère



Les facteurs favorisant :

- Traitement par les AINS à long terme.
- Infection par H.pylori
- Hypersécrétion gastrique : stress, syndrome de Zollinger ellison
- Maladie de Crhon, cancer.....

Z.E: C'est une maladie ulcéreuse grave, parfois multiple.

Elle est liée à l'hypersécrétion de gastrine par une tumeur (gastrinome) bénigne ou maligne du pancréas, développée à partir des cellules non-bêta des îlots de Langerhans

M.C: La maladie de Crohn est une affection chronique caractérisée par la présence d'une **inflammation chronique des voies gastro-intestinales**

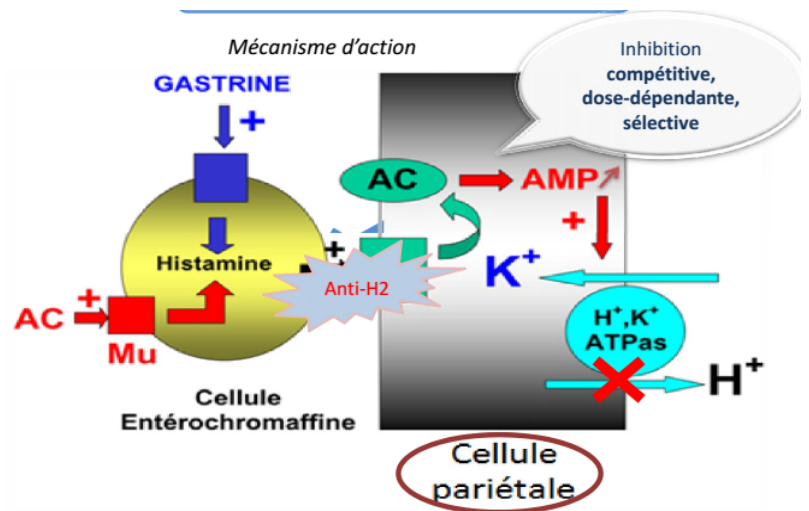
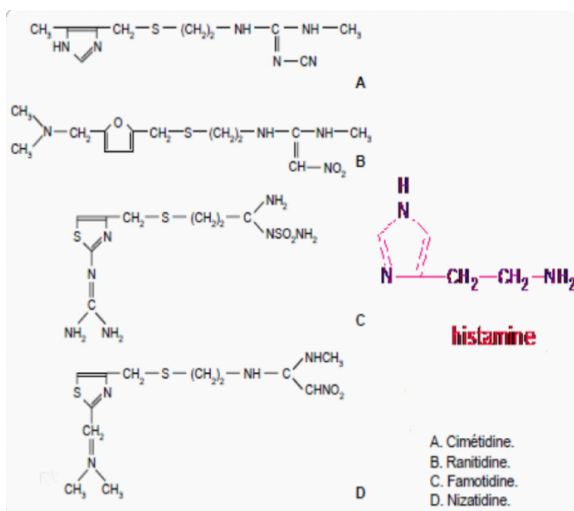
A.2. Traitement de la maladie ulcéreuse

- L'acidité gastrique par des réactions locales en adsorbants les protons: anti acide
- Eradication de l'H.pylori : ATB
- La sécrétion acide gastrique : anti sécrétoire
- La protection de la muqueuse gastrique : cytoprotecteur

I. les anti sécrétoires

Classe thérapeutique	Exemples de médicaments
Anti histaminiques (anti H2)	- Ranitidine, Nizatidine, Famotidine Cimétidine
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	- Lansoprazole, Oméprazole, Pantoprazole, Rabéprazole - Esoméprazole
Anti cholinergiques (abandonnées)	Pirenzépine, telenzépine
Analogues de la somatostatine	Octréotide, somatostatine
Analogue de la prostaglandine E1	Misoprostol

I.1. les anti histaminiques (anti-H2)



▪ Propriétés pharmacocinétiques

• Absorption

- Rapide, bonne / voie orale
- BD de nizatidine: 90%
- BD des autres anti-H2: ≈50% (PPH)
- Le pic plasmatique: 1 - 2 h (voie orale)

• Distribution

- Passage faible à travers BHE (hydrophilie +++)
- Liaison aux PP: faible

• Métabolisme

- Faible est hépatique → dérivés sulfoxydes inactifs
- Cimétidine → inhibiteur enz

- **Élimination**

- Rénale (+++) s/s forme inchangée (FG + ST)
- T_{1/2} (nizatidine) = 1,3h
- T_{1/2} (autres) = 2 à 3h

- **Indications thérapeutiques**

- Ulcères duodénaux et gastriques bénins (TRT d'entretien et d'attaque)
- Syndrome Zollinger-Ellison
- Reflux gastro-oesophagien
- ↓sécrétion Acide dans l'ulcère de stress
- En prémédication avant une intervention chirurgicale d'urgence

- **Effets indésirables**

Ranitidine et Cimétidine → +++



Cibles	Manifestations conséquences
Cutanées et musculaires	Éruptions cutanées, rash, prurit Myalgies
Neuropsychiques	Confusion* Vertiges, syndrome dépressif Céphalées
Gastro intestinales	Pullulation microbienne gastrique Gastroduodénite Diarrhée, nausée, vomissement
Hépatiques	Transaminases (< 2 N) Hépatite
Rénales	Créatininémie augmentée Néphrite tubulo-interstitielle*
Endocriniennes	Gynécomastie* (0,3-1 %)-galactorrhée* Élévation transitoire de la prolactinémie*
Fonction sexuelle et reproduction	Impuissance*, libido* diminuée Oligospermie*
Hématologiques	Leucopénie-neutropénie-agranulocytose* Anémie aplasique* Thrombopénie*
Cardiovasculaires	Bradycardie sinusale-dissociation auriculoventriculaire Chute de tension artérielle
Diverses	État fébrile*, asthme

Tolérance: hypogastrinémie IIaire => libération de l'histamine

- **Interactions médicamenteuses**

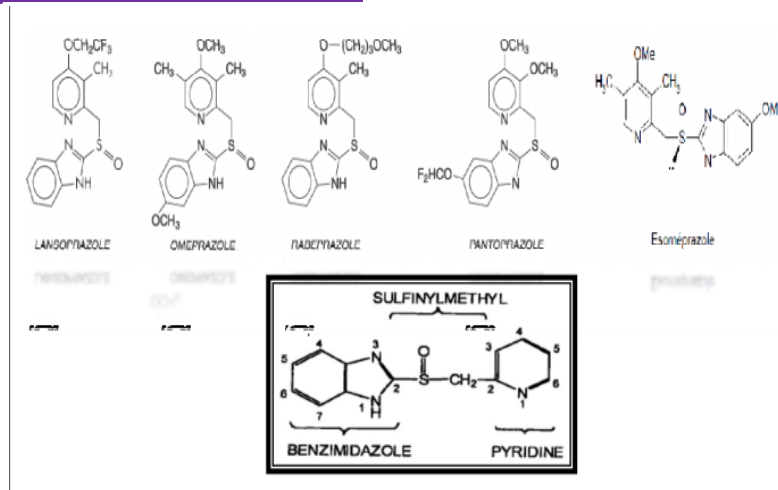
- Compétition au niveau de la sécrétion tubulaire rénale: procaïnamide, acécainide
- ↓BD des anti-H₂: antiacides, métoclopramide
- ↑BD des anti-H₂: inducteurs enz
- ↓absorption digestive: kétoconazole

I.2.les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

<u>DCI</u>	<u>Nom commercial</u>
- Lansoprazole	- LANZOR*
- Oméprazole	- MOPRAL*
- Pantoprazole	- EUPANTOL*
- Rabéprazole	- PARIET*
- Esoméprazole	- INEXIUM*



▪ Structure chimique / relation structure-activité



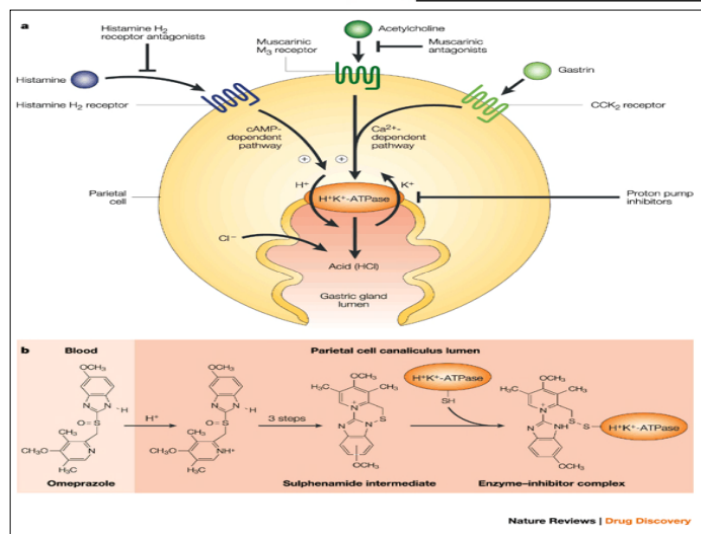
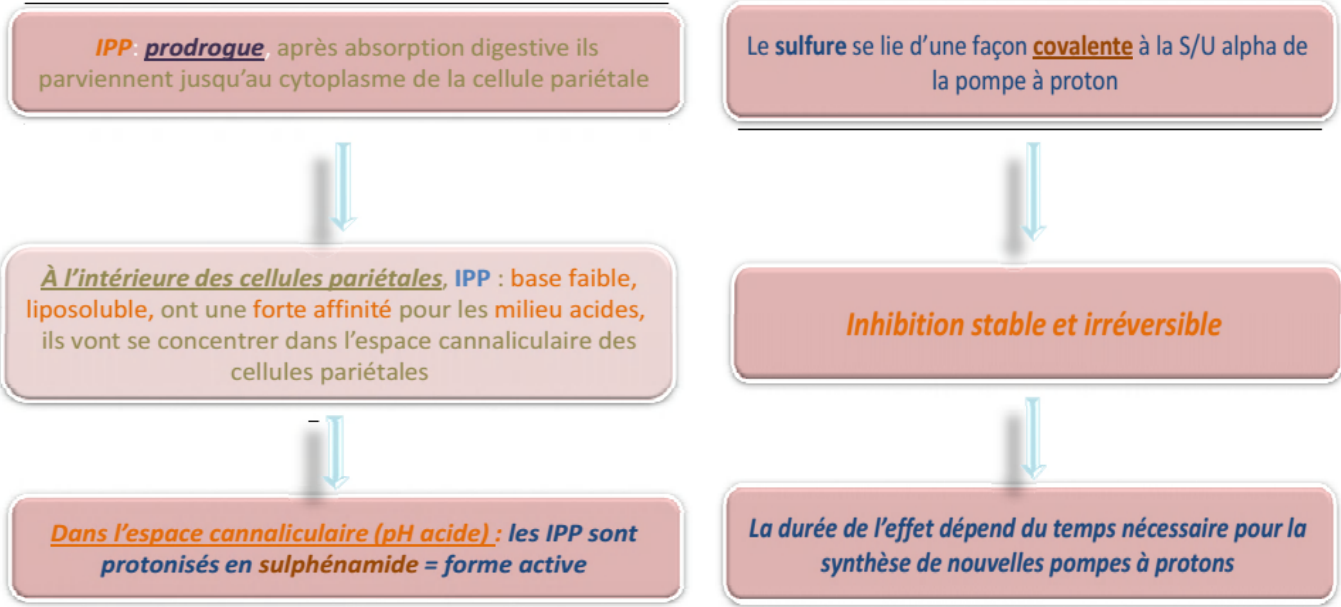
- pH neutre: stables, liposolubles, bases faibles inactives
- pH acide → forme active =>

- Mécanisme d'action
- La pompe à proton H/K ATP ase

Hétérodimère : 2 S/U

À l'état non sécrétant : la pompe est contenu à l'intérieure des vésicules dans le cytoplasme de la cellule pariétale

Après activation : la pompe migre et s'intercale dans le pole luminele de la cellule pariétale



- **Propriétés pharmacocinétiques**
- **Absorption**
 - Totale / l'intestin
 - Le pic plasmatique: 1 - 3 h (voie orale)
 - BD de l'oméprazole: 35% → 60% après 3j
 - Repas => retard d'absorption
- **Distribution**
 - Passage faible à travers BHE, mais important à travers le placenta
 - Liaison aux PP: 95%
- **Métabolisme**
 - CYP 450
 - CYP 2C19 (+++), et CYP 3A4 (+)
- **Élimination**
 - Hépatique => métabolites inactifs éliminés dans les urines ou dans les fèces
- **Indications thérapeutiques**
 - Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique évolutifs.
 - Traitement et prévention de l'oesophagite par reflux.
 - Éradication de H. pylori en association avec des ATB.
 - Traitement et prévention de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique bénin, induits par les AINS.
 - RGO.
 - Syndrome de Zollinger-Ellison.

Oméprazole → enfant à partir d'un an : oesophagite par RGO.

▪ Effets indésirables

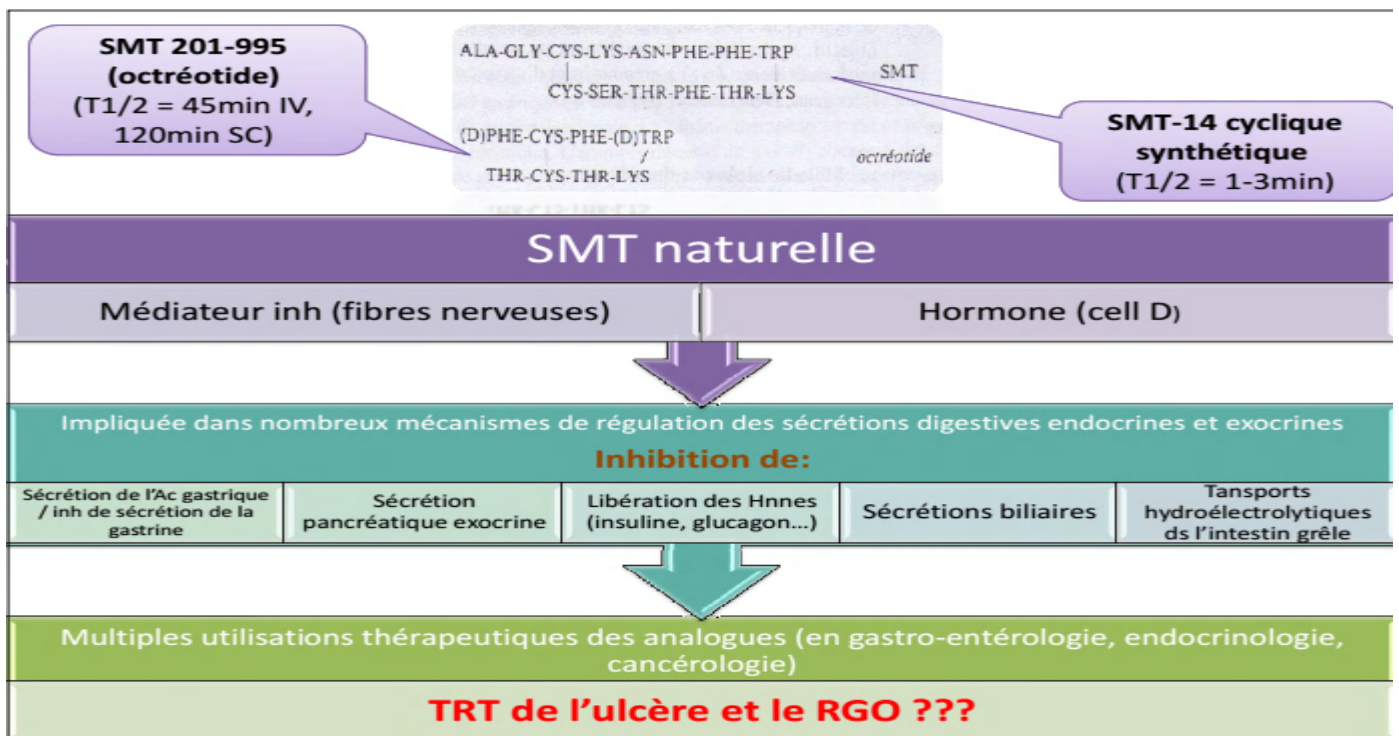
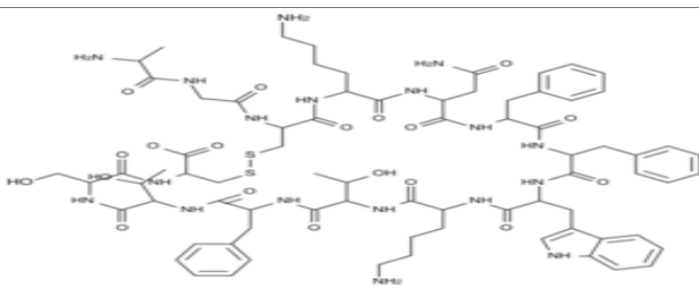
▪ Bonne tolérance

- Diarrhées, constipation, douleurs abdominales, nausées, vomissements, céphalées, vertiges, rash cutané.
- Confusion mentale réversible (rare), gynécomastie, anomalies hématologiques (leucopénie, neutropénie, thrombopénie).
- Accidents oculaires (voie IV de l'oméprazole).

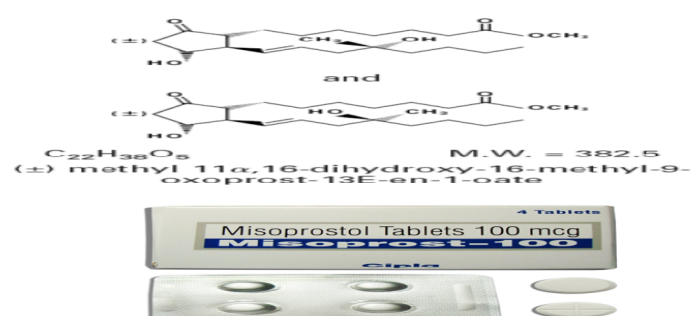
▪ Interactions médicamenteuses

- Diazépam, phénytoïne, warfarine
 - o compétition dans le métabolisme au niveau de l'isoenzyme CYP 2C19
- Kétoconazole, Itraconazole
 - o ↑ pH intragastrique => absorption ↓

I.3. La somatostatine et dérivés



I.4. analogue de la prostaglandine E 2 « misoprostol



▪ Mécanisme d'action

Acide gras saturé à longue chaîne

Effet anti sécrétoire : le misoprostol inhibe la sécrétion acide de l'estomac par action directe sur la cellule pariétale

Effet cytoprotecteur : le misoprostol stimule la sécrétion de mucus et de bicarbonates

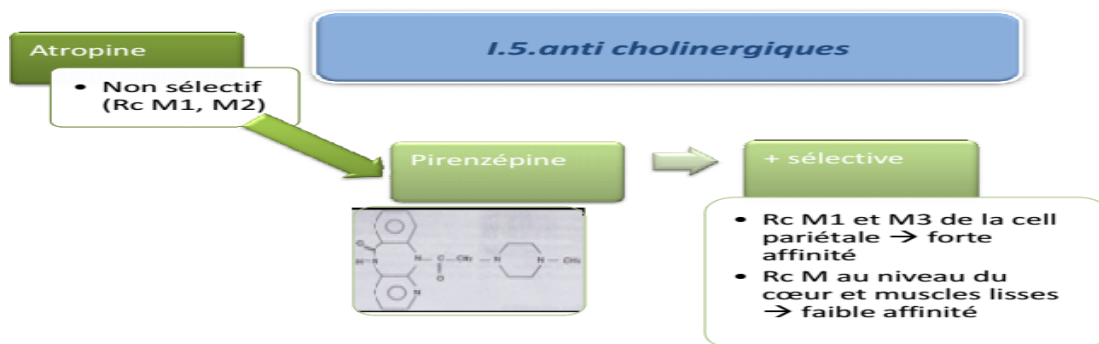
Misoprostol :

- Absorption rapide
- Métabolisé en AG libres
- Bonne distribution

▪ Effets indésirables

- Diarrhées
- Risque d'accouchement prématuré

I.5.anti cholinergiques



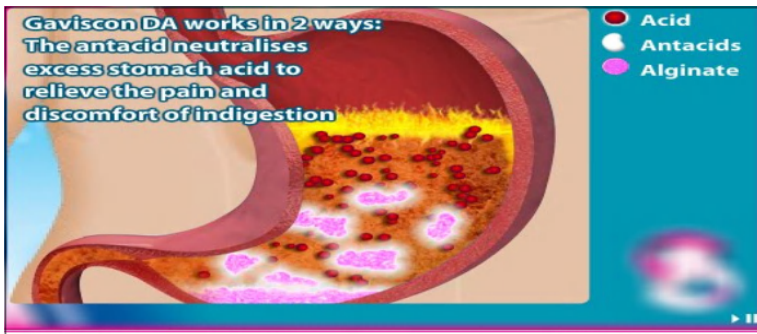
Retiré du commerce → introduction en thérapeutique des anti-H2 et des IPPs (+ efficaces et mieux tolérés)

▪ Schéma thérapeutique

Association anti-sécrétoire + ATB

	Associations IPP-antibiotiques	Durée du traitement
Traitement de première intention (Grade A)	IPP – clarithromycine - amoxicilline	7 jours
si contre-indication aux β-lactamines :	IPP – clarithromycine - imidazolé	
si contre-indication à la clarithromycine :	IPP – amoxicilline -imidazolé	
Traitement de seconde intention (échec du traitement initial) (Grade B)	IPP – amoxicilline - imidazolé	14 jours

II. Les anti acides



▪ Généralités

Ce sont des bases.

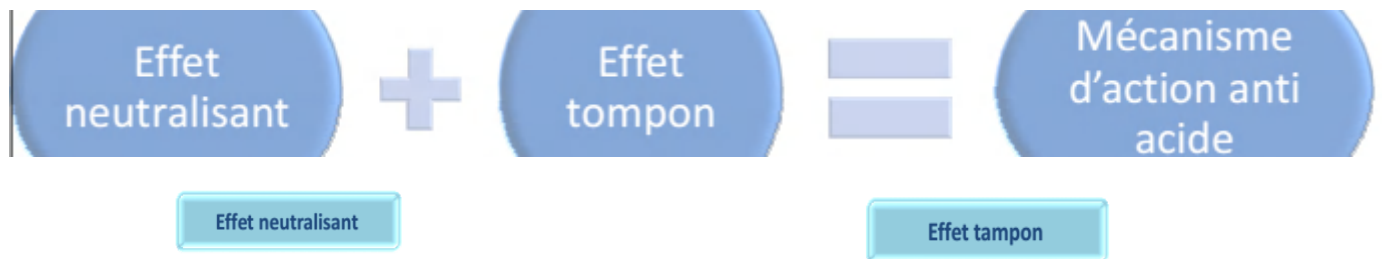
Substances capables de consommer les ions H^+ sécrétés par l'estomac, sans interférer directement avec les processus sécrétoires → Réduction de l'acidité gastrique

Action sur le surplus d'acidité dans l'estomac (légèrement basiques) → Eviter la neutralisation totale +++

Préparations galéniques avec différents sels minéraux :

- sels d'aluminium: hydroxyde, phosphate;
- sels de magnésium : hydroxyde, oxyde, carbonate, trisilicate;
- sels de calcium: carbonate;
- sels de sodium: carbonate monosodique.

▪ Mécanisme d'action



Les anti acides augmentent de façon **importante, rapide, irréversible** le pH gastrique.

Se traduit par le maintien du pH intra-gastrique à un niveau constant en dépit de l'apport acide.



= **anti-acide cationique**

= **anti-acides anioniques**

Exemples :



Exemple

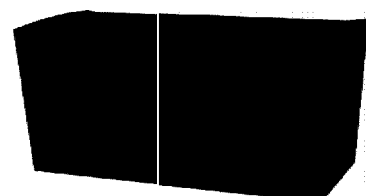


→ Appauvrissement en H^+ du flux de sécrétion ce qui correspond à un apport d'eau et dilution du contenu gastrique

▪ indications

▪ Maladies ulcéreuses et gastrites

- longue durée d'action
- Tolérance max
- Phosphates d'aluminium (+Oxyde de Mg^{2+})
- *Sucralfate*



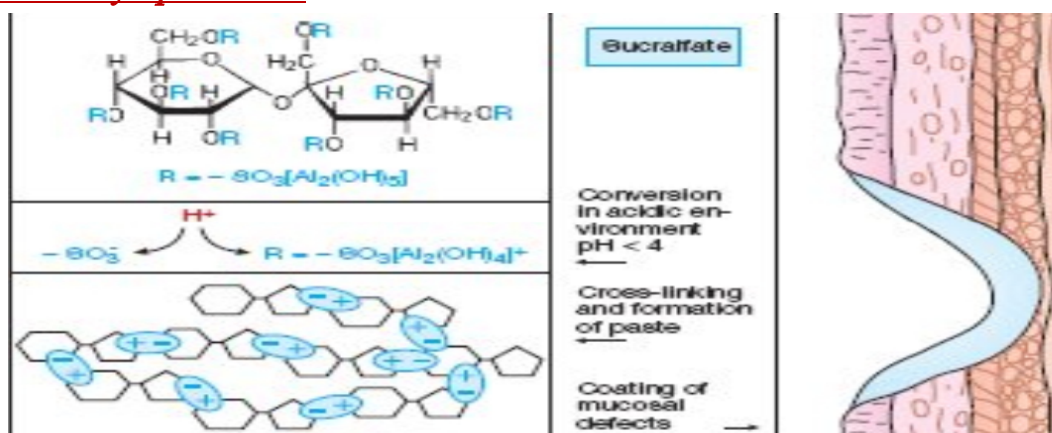
- Hydroxyde d'Al³⁺ et Mg²⁺
- **Troubles dyspeptiques**
- Neutralisants :
- Hydroxyde d'alu et Mg²⁺
- Carbonate de calcium et de magnésium
- **Traitement du RGO**
- Effet anti-acide
- acide alginique ou alginate de sodium



- **Effets secondaires**
 - **Effets iatrogènes**
 - Al³⁺ : constipation (attention femme enceinte), ostéoporose, neurotoxicité
 - Mg²⁺ : laxatif
 - **Effets généraux** (antiacides systémiques++)
 - Alcalose (NaHCO₃ et CaCO₃)
 - Hyper-natrémie
 - **Troubles liés à l'hypoacidité**
 - pH > 2 : croissance bactérienne
- **Contre indication**
 - Insuffisance rénale
- **Interactions médicamenteuses**

Mode d'action des antiacides	Médicaments concernés
Adsorption : réduction du taux plasmatique	Isoniazide, tétracycline
Modification du pH intra-gastrique : - augmentation de la résorption - diminution de la résorption	Sulfonamide, anticoagulants Carbénoxolone, chlorpromazine, digitaliques, tétracyclines
Elévation du pH urinaire : - augmentation de l'excrétion - diminution de l'excrétion	Salicylés, phénobarbital Quinidine, amphétamine

III. Adsorbants et cytoprotecteur



- Action locale

- Pouvoir protecteur purement physique : pansement couvrant, protégeant la muqueuse des agressions physiques.
- Alginates de Na
- Trisilicate de Mg
- Siméthicone ou diméticone (gel de polysilane)
- Les argiles



Sucralfate

Hydroxyde d'Al et de saccharose sulfaté

Action locale sur l'ulcère : Effet protecteur et topique / renforcement des défenses de la muqueuse



- Effets pharmacologiques

- En milieu acide : substance visqueuse et adhésive.
- Le gel adhère 6h à l'épithélium ulcéré (duodénaux > gastriques)
- Adsorption à sa surface des protéines alimentaires → couche cytoprotectrice.
- Adsorption de la pepsine et des sels biliaires.

- Indications

- Ulcères gastroduodénaux.
- Prévention de l'ulcère de stress.

- Effets indésirables (dérivés Al)

- Constipation
- Sécheresse buccale
- Vomissement et nausées

N.B : ne pas lui associé un antiacide ou anti-sécrétoire