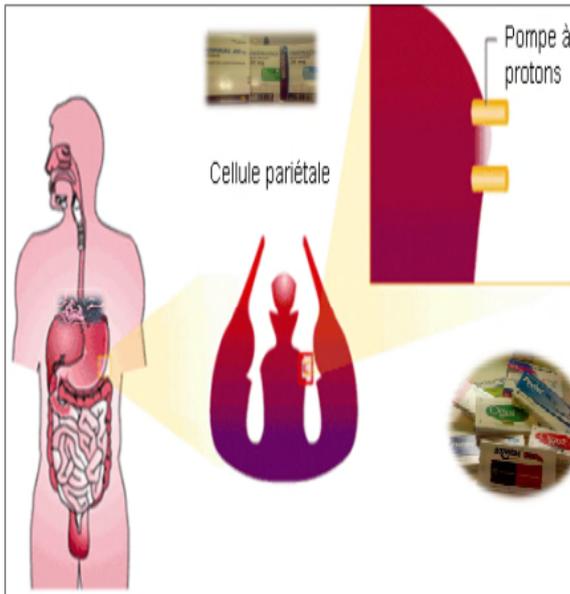
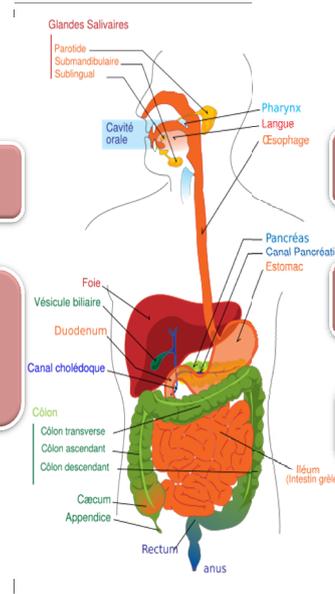


**Les médicaments du tube digestif**



Anti ulcéreux

Anti acides et pansement gastrique

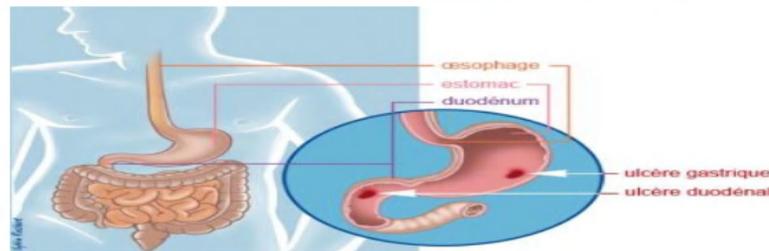
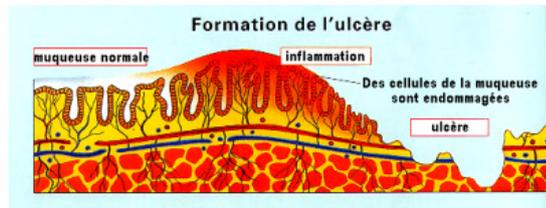


Laxatifs

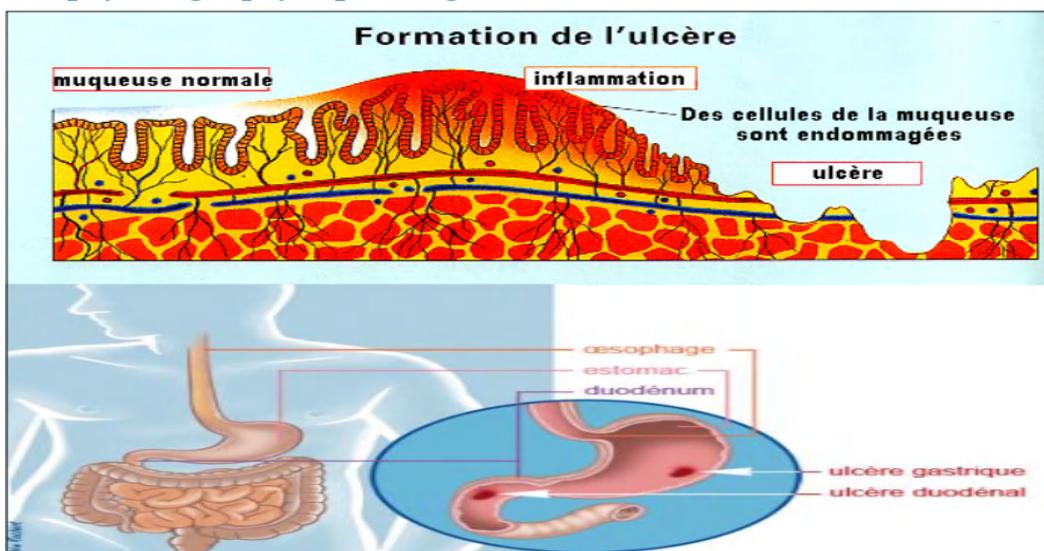
Anti diarrhéiques

Anti émétiques

**A. Les anti ulcéreux et topiques gastro intestinaux :**

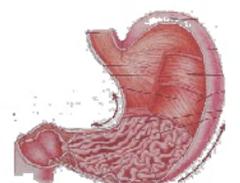


**A. 1. physiologie-physiopathologie**

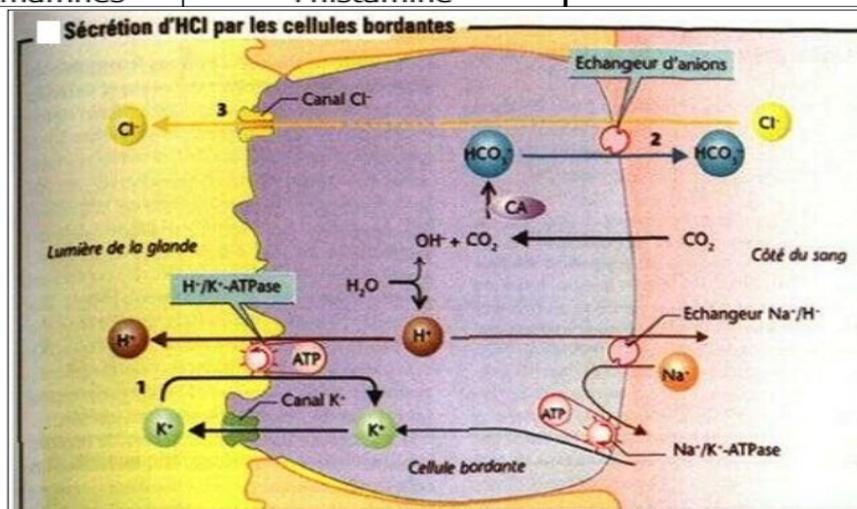


**A. 1. 1. Histologie**

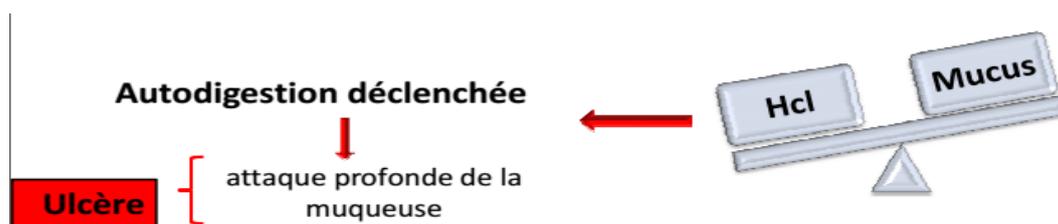
la séreuse la musculuse la sous muqueuse La muqueuse



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**

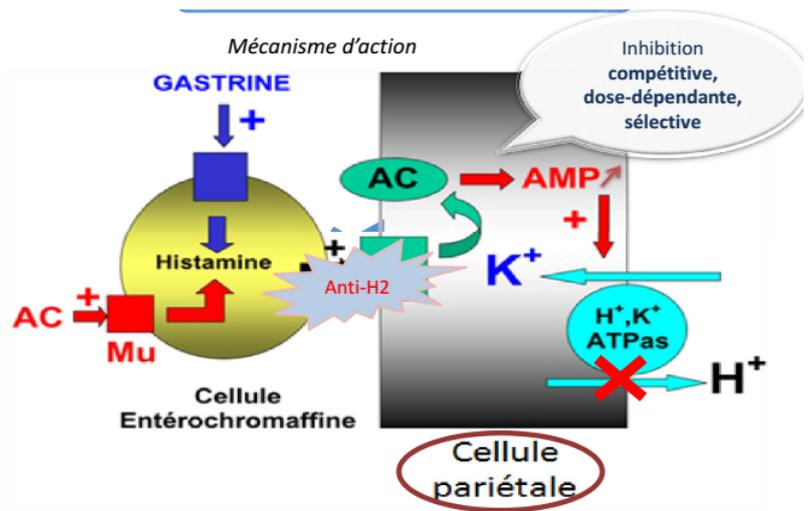
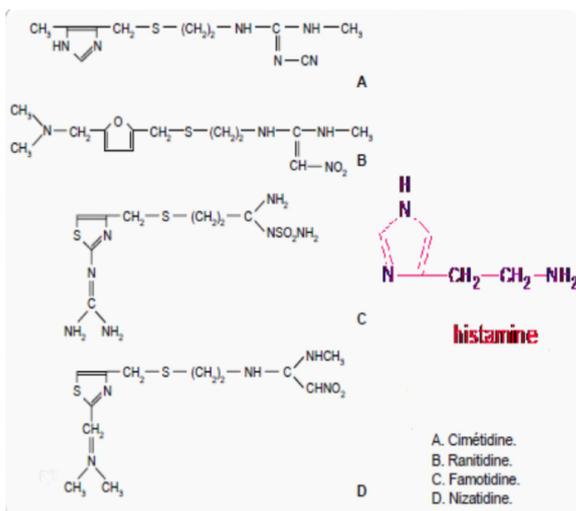
## A.2. Traitement de la maladie ulcéreuse

- 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<sub>1/2</sub> (nizatidine) = 1,3h
- T<sub>1/2</sub> (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**

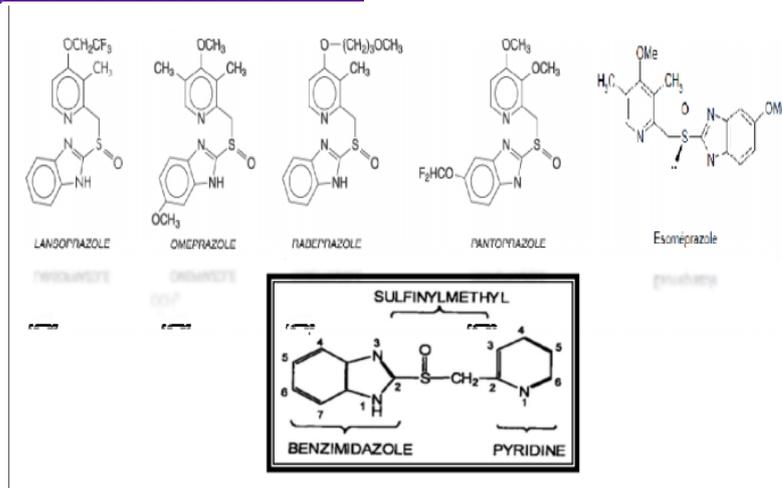
- Compétition au niveau de la sécrétion tubulaire rénale: procaïnamide, acécainide
- ↓BD des anti-H<sub>2</sub>: antiacides, métoclopramide
- ↑BD des anti-H<sub>2</sub>: inducteurs enz
- ↓absorption digestive: kétoconazole

### 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



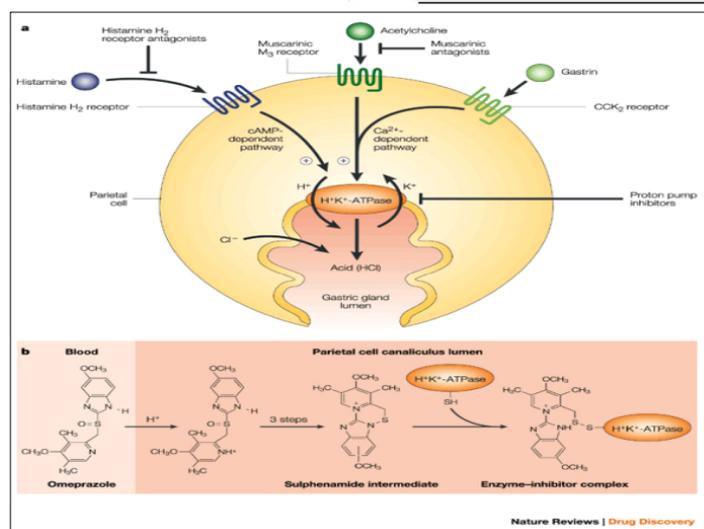
- pH neutre: stables, liposolubles, bases faibles inactives
- pH acide → forme active =>

- 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

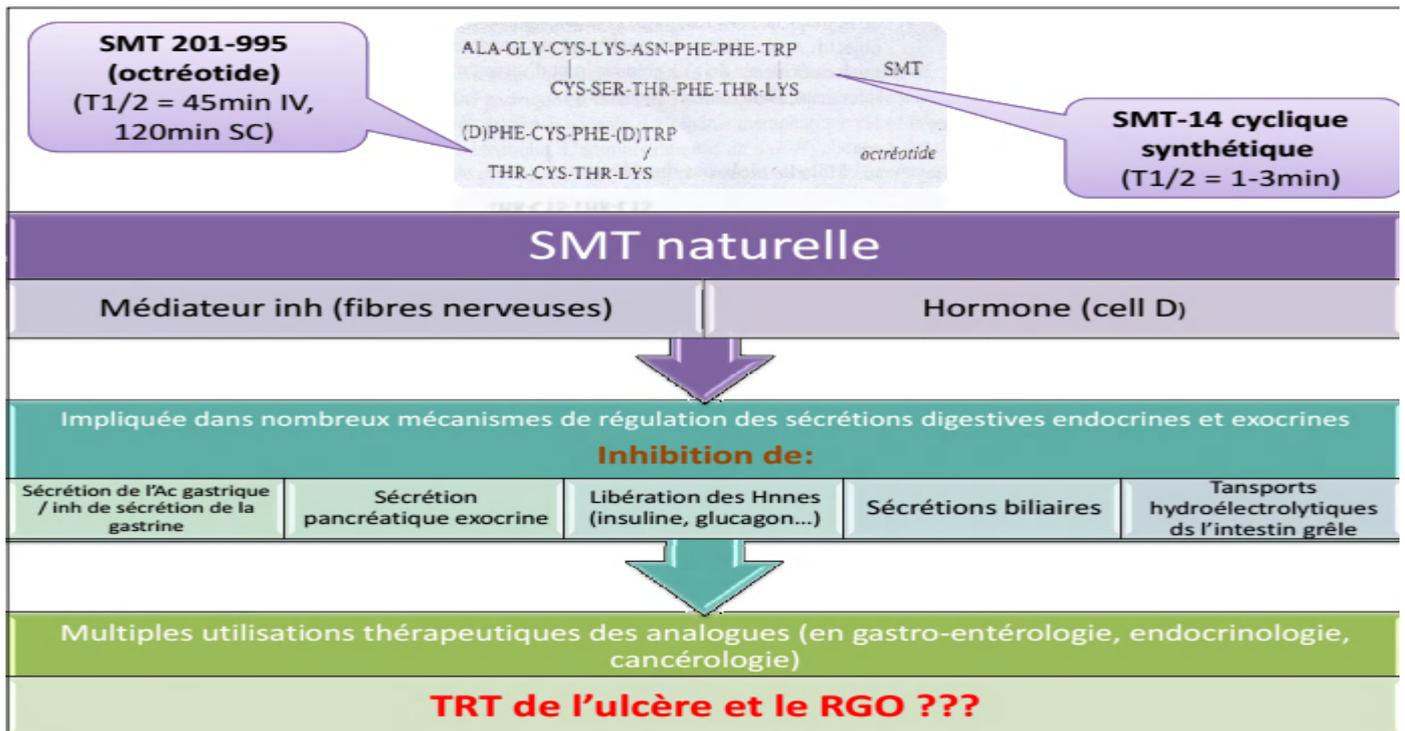
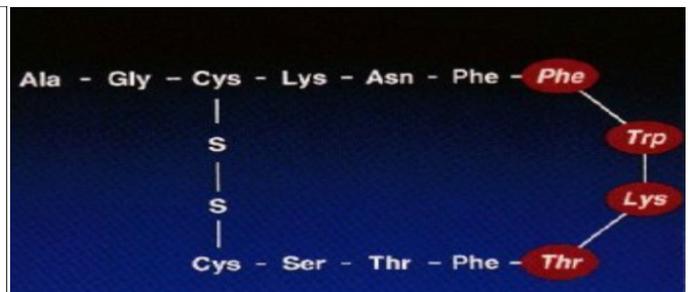
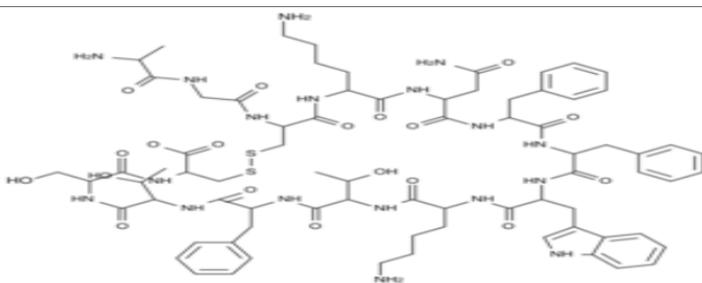
▪ Bonne tolérance

- 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).

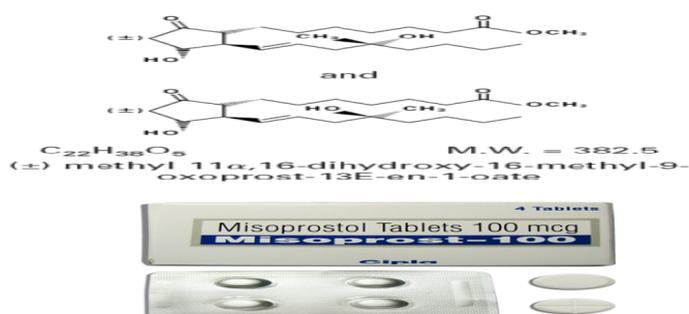
▪ Interactions médicamenteuses

- 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

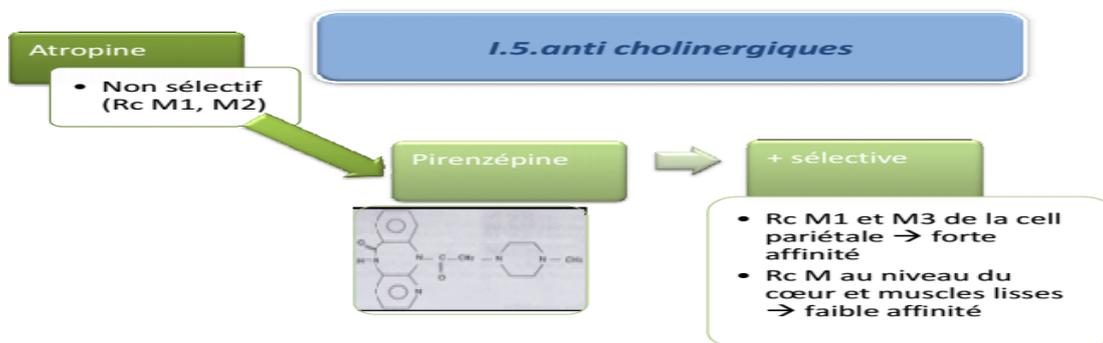
Misoprostol :

- 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 <b>première intention</b> (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 <b>seconde intention</b> (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 → PH ↑ → vidange gastrique ↓ → durée de l'effet

= **anti-acide cationique**

= **anti-acides anioniques**

Exemples :



Exemple

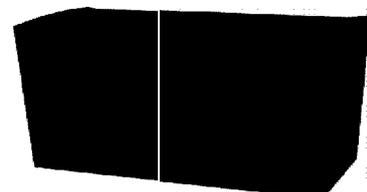


→ Appauvrissement en  $H^+$  du flux de sécrétion ce qui correspond à un apport d'eau et dilution du contenu gastrique

### ▪ indications

#### ▪ Maladies ulcéreuses et gastrites

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



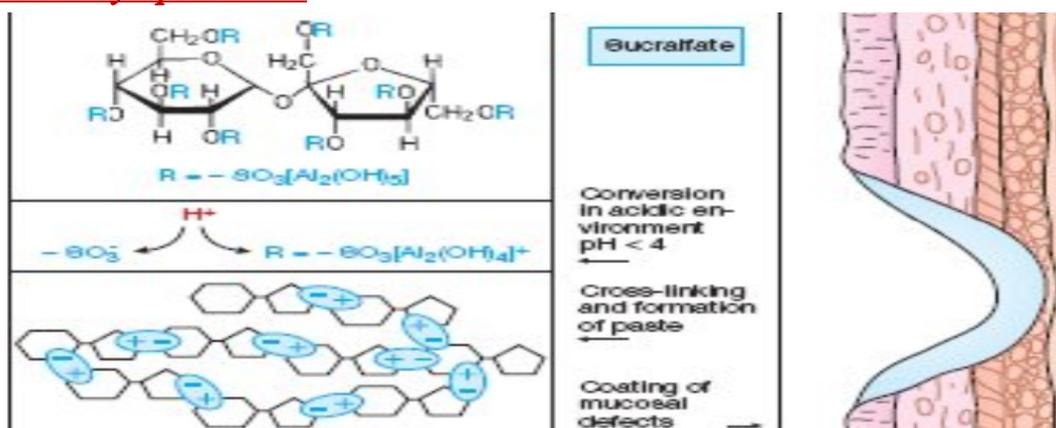
- Hydroxyde d'Al<sup>3+</sup> et Mg<sup>2+</sup>
- **Troubles dyspeptiques**
- Neutralisants :
- Hydroxyde d'alu et Mg<sup>2+</sup>
- Carbonate de calcium et de magnésium
- **Traitement du RGO**
- Effet anti-acide
- acide alginique ou alginate de sodium



- **Effets secondaires**
  - **Effets iatrogènes**
    - Al<sup>3+</sup> : constipation (attention femme enceinte), ostéoporose, neurotoxicité
    - Mg<sup>2+</sup> : laxatif
  - **Effets généraux** (antiacides systémiques++)
    - Alcalose (NaHCO<sub>3</sub> et CaCO<sub>3</sub>)
    - 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