

Dr M-D. DRICI
CRPV Nice
Laboratoire de Pharmacologie

Plan du cours

- Rappels physiologiques
- Bases pharmacologiques des traitements à partir des plus efficaces
 - Inhibiteurs de la pompe à proton
 - Antisécrétoires, anti H2
 - Protecteur de la muqueuse gastrique
 - Sucralfate
 - Anti-acides

ULCERE GASTRODUODENAL

Physiopathologie

- destruction localisée de la muqueuse gastrique ou duodénale
- évolue par poussées.

Peut se révéler par :

- des crampes douloureuses épigastriques
- une complication

Hémorragie
Perforation
Sténose

Est aggravé par la sécrétion chlorhydrique gastrique

Est favorisé par la présence d'*Helicobacter pylori*
(son éradication diminue le risque de récurrence dans l'année, de 60 à 5%)

L'ulcère gastrique peut être lié à un cancer gastrique

Epidémiologie

- incidence en diminution constante
- Incidence annuelle de l'UD = 0,2%
l'UG = 0,05%
- Maladie multifactorielle liée à des facteurs :
 - génétiques groupes O et A
 - environnementaux tabac, stress ...

Diagnostic

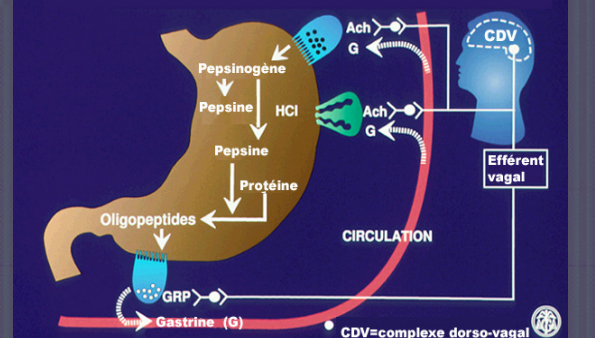
- Reposé sur la fibroscopie oesogastroduodénale + biopsies
 - recherche de cancer si lésion gastrique
 - recherche d'*Helicobacter pylori*
- Recherche d'une autre cause : AINS, Crohn duodénal, Zollinger Ellison

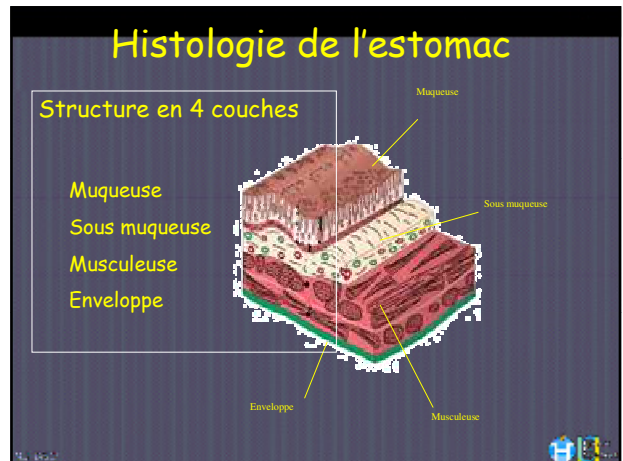
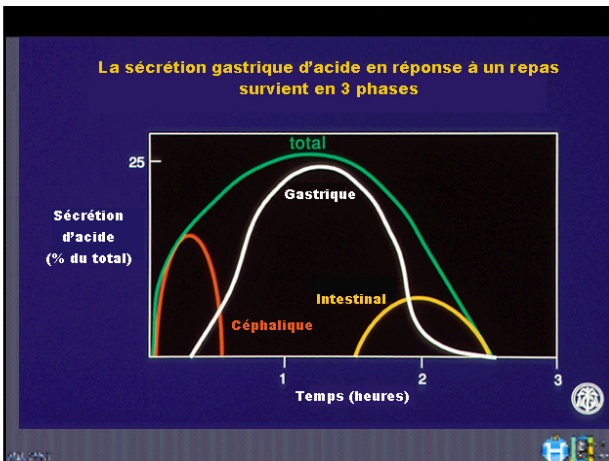
Traitement

Débuté après confirmation du diagnostic par fibroscopie

PHYSIOLOGIE de la SECRETION GASTRIQUE

La sécrétion gastrique qui se produit durant la phase céphalique prépare l'estomac pour la digestion

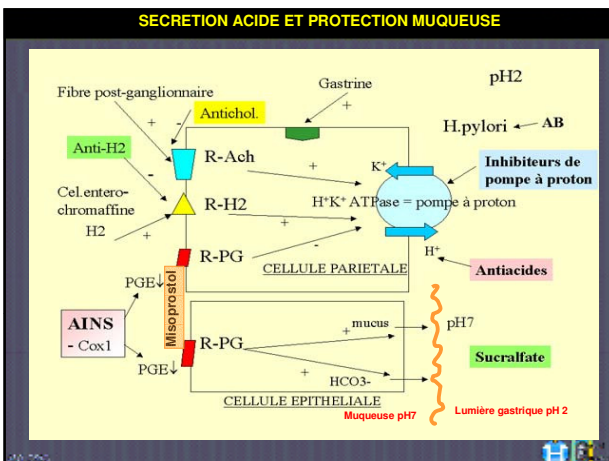




Les cellules gastriques et leurs sécrétions

Cellules	Localisation	Sécrétion	Rôle
à mucus	Toute la paroi	Mucus	Protection de la muqueuse
Principales	Fundus	Pepsinogène	Dégradation des protéines
Pariétales	Fundus	HCL	Activation du pepsinogène en pepsine
Cellules G	Antre	Gastrine	Stimule les glandes pariétales
Cellules ECL Entero-chromaffin like cells	Dans le chorion sur toute la paroi	Histamine	Stimule la sécrétion d'HCl Par les cellules pariétales

- ### Les médicaments de l'Ulçère GD et du RGO
- Les Antisécrétoires**
 - Inhibiteurs de la pompe à protons
Chef de file : Oméprazole
Inhibent la sécrétion gastrique acide de manière puissante et prolongée
 - Inhibiteurs des récepteurs H2 à l'histamine
Chef de file : Cimetidine
Inhibent la sécrétion gastrique acide
 - Antisécrétoires et cytoprotecteurs**
Analogue de la prostaglandine E1 = Misoprostol
 - Antiacides à effet topique prolongé**
Sucralfate (polysaccharide sulfate + aluminium)
 - Antiacides**
à base d'aluminium et de magnésium neutralisent l'HCl gastrique

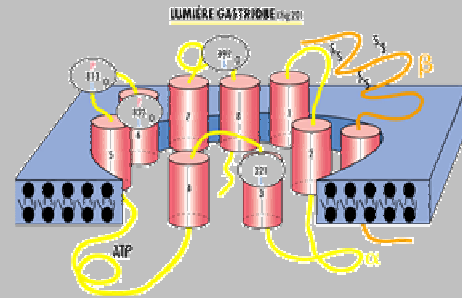


- ### LES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTON
- Dénomination Commune Internationale : oméprazole
 - Spécialité : Mopral®
 - Liste II
 - Bloqueurs en fin de chaîne des ions H+, quelqu' soit le stimuli
 - Suppression prolongée de la sécrétion acide

Les cellules gastriques et leurs sécrétions

Cellules	Localisation	Sécrétion	Rôle
à mucus	Toute la paroi	Mucus	Protection de la muqueuse
Principales	Fundus	Pepsinogène	Dégradation des protéines
Pariétales	Fundus	HCL	Activation du pepsinogène en pepsine
Cellules G	Antre	Gastrine	Stimule les glandes pariétales
Cellules ECL Entero-chromaffin like cells	Dans le chorion sur toute la paroi	Histamine	Stimule la sécrétion d'HCl Par les cellules pariétales

Structure de l'H⁺/K⁺ ATPase



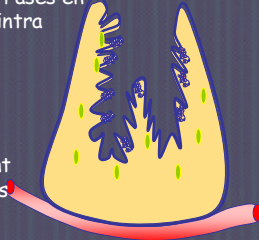
Les Inhibiteurs de la Pompe à Protons

MECANISME D'ACTION

Rappel physiologique

Cellule au repos: les H⁺/K⁺ ATPases en réserve dans tubulovésicules intra cytoplasmiques

Cellule activée : vésicules migrent vers la membrane et forment des canalicules sécrétoires

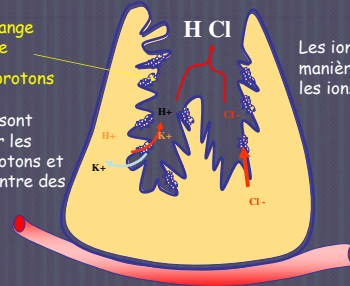


Sécrétion d'acide chlorhydrique

Pompe d'échange H⁺/K⁺ ATPase ou pompe à protons

Les ions H⁺ sont sécrétés par les pompes à protons et échangés contre des ions K⁺

Les ions Cl⁻ sortent de manière passive avec les ions H⁺

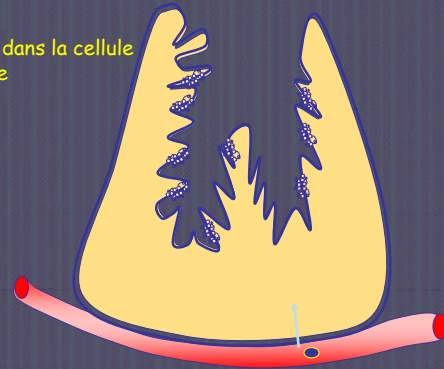


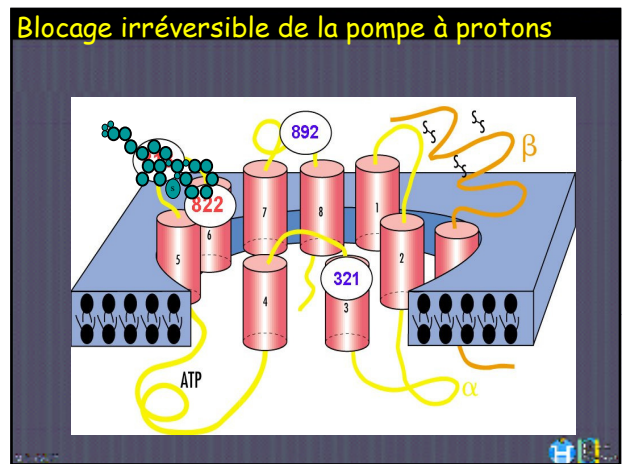
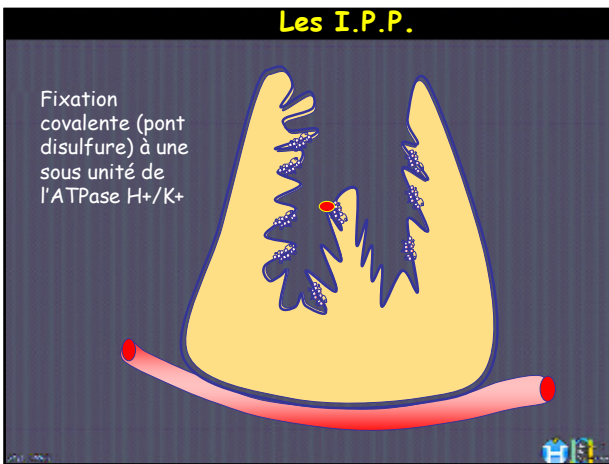
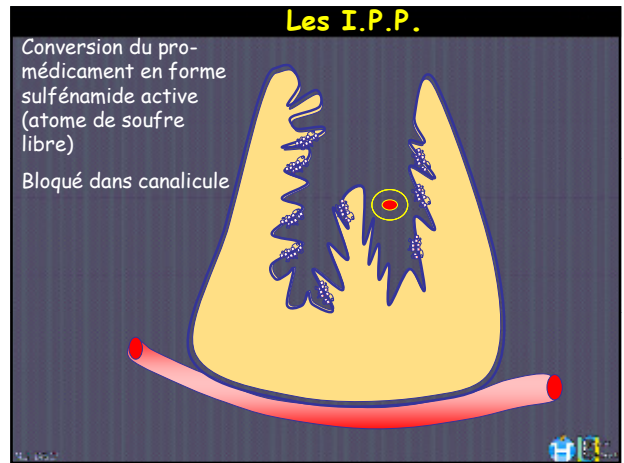
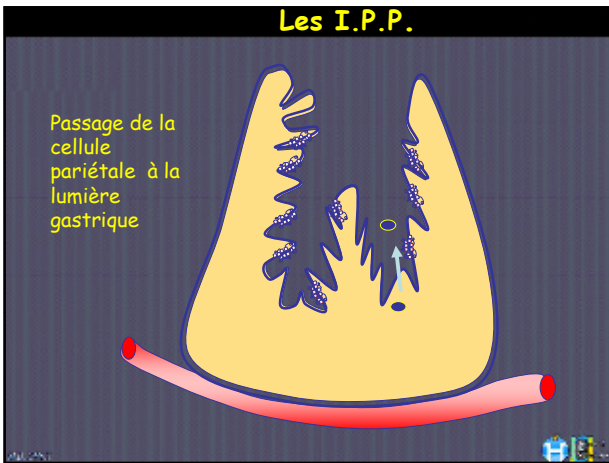
Pompe à protons

- Génère le plus important gradient acide de l'organisme des vertébrés
 - Dans la cellule et la muqueuse pH = 7,3
 - Dans le canalicule pH = 0,8

Les I.P.P.

Passage dans la cellule pariétale





Les médicaments utilisés

INHIBITEURS de la POMPE à PROTONS

- Inhibiteurs irréversibles spécifiques de la pompe H⁺ / K⁺ ATPase de la cellule pariétale gastrique
- Actifs sur la phase terminale de la sécrétion
- Diminuent et maintiennent la diminution de sécrétion d'acide de 80% pendant 24 h

Produits

Esoméprazole	Inexium*	forme orale
Lansoprazole	Lanzor*, Ogast*, Ogasturo*	forme orale
Oméprazole	Mopral*, Zoltum* ...	formes orale et inj
Pantoprazole	Eupantol*, Inipomp*	formes orale et inj
Rabéprazole	Pariet*	forme orale

Indications

- Ulcères duodénaux et gastriques (trt d'attaque et d'entretien)
- Oesophagite par reflux
- RGO
- Syndrome de Zollinger Ellison
- Trt curatif et préventif des lésions GD induites par les AINS

INHIBITEURS de la POMPE à PROTONS

Principaux effets indésirables

- Gastrointestinaux : nausées, douleurs abdominales, troubles du transit, élévation des transaminases
- Neurologiques : céphalées, vertiges, troubles du sommeil, confusion mentale, hallucinations, agitation
- Cutanés : photosensibilisation, éruptions parfois sévères, alopecie
- Réactions d'hypersensibilité
- Endocriniens : gynécomastie
- Musculo-squelettiques : arthralgies, myalgies

Grossesse et Allaitement

IPP en 2^{ème} intention si nécessaire
Allaitement à éviter

Attention

CONTRE-INDICATION de l' association oméprazole – atazanavir

→ ↓ efficacité de l'antiviral

Attention à l'association omé/ésoméprazole et clopidogrel car ce dernier pourrait perdre de son efficacité

INHIBITEURS de la POMPE à PROTONS

Posologie et durée de traitement sont fonction de l'indication
Posologie plus élevée dans le Zollinger Ellison, l'éradication d'*Helicobacter pylori*, l'oesophagite sévère

Plus faible dans le RGO, le trt d'entretien de l'ulcère duodénal

Administré en 1 ou 2 prises

Les différents I.P.P.

OMEPRAZOLE 10 ET 20 mg		
MOPRAL®	Astra	1989
ZOLTUM®	Aventis	1991
LANSOPRAZOLE 15 ET 30 mg		
LANZOR®	Aventis	1992
OGAST®	Takeda	1992
PANTOPRAZOLE 20 ET 40 mg		
INIPOMP®	Synthélabo	1996
EUPANTOL®	Byk	1996
RABEPRAZOLE 10 ET 20 mg		
PARIET®	Jansen-Cilag	2000
ESOMEPRAZOLE 20 mg et 40 mg		
INEXIUM®	Astra	2002

COMPARAISON de l'EFFICACITE des IPP

dans la prise en charge du RGO

AVIS de la COMMISSION de TRANSPARENCE
Disponibles sur le site de l'AFSSAPS

Efficacité étudiée / placebo pour atteindre 24h sans pyrosis
→ sont tous très efficaces ≈ 10 fois plus vite que le placebo

SMR important (service médical rendu important)
ASMR (niveau V)
Aucune amélioration du service médical rendu

Le moins cher : générique !

Exemple : Traitement symptomatique du R.G.O.

Première intention (souvent en automédication)

Mesure hygiéno-diététiques
Antiacides et/ou Surnageant

Si échec ou inadaptation :

Anti-H2 (cimétidine 200 mg, ranitidine 75 mg)

I.P.P. :

Oméprazole 10 mg et 20 mg
Lanzoprazole 15 mg
Pantoprazole 20 mg

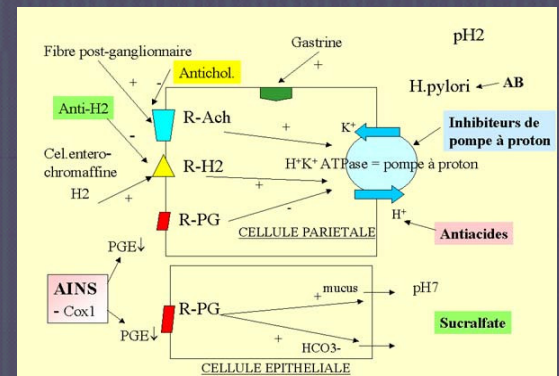
Les anti-H2

- Ont révolutionné en leur temps la prise en charge des UGD
- Chef de file : cimétidine : Tagamet®

Les cellules gastriques et leurs sécrétions

Cellules	Localisation	Sécrétion	Rôle
à mucus	Toute la paroi	Mucus	Protection de la muqueuse
Principales	Fundus	Pepsinogène	Dégradation des protéines
Pariétales	Fundus	HCL	Activation du pepsinogène en pepsine
Cellules G	Antre	Gastrine	Stimule les glandes pariétales
Cellules ECL Entero-chromaffin like cells	Dans le chorion sur toute la paroi	Histamine	Stimule la sécrétion d'HCl Par les cellules pariétales

MODE D'ACTION



les antiseécrétoires : anti-H2

MECANISME D'ACTION :

Blocage des récepteurs H₂ situés sur les cellules pariétales des glandes fundiques



INHIBITION DE LA PRINCIPALE VOIE D'ACTIVATION DE LA SECRETION ACIDE

les antiseécrétoires anti-H2

CIMETIDINE :	TAGAMET® 1977 STOMEDINE®(Automédication)
RANITIDINE :	AZANTAC® RANIPLEX®
FAMOTIDINE :	PEPDINE® PEPSIDAC® (Automédication)
NIZATIDINE :	NIZAXID®

ANTI-H2

Agonistes des récepteurs à l'histamine type 2

Propriétés

Inhibent la sécrétion gastrique induite par histamine (pentagastrine, caféine, aliments)

Produits

Cimétidine	= Tagamet*	formes orale, inj
Famotidine	= Peptine*	forme orale
Nizatidine	= Nizaxid*	forme orale
Ranitidine	= Azantac*	formes orale, inj
	Raniplex*	formes orale, inj

Indications

Ulcères duodénaux et gastriques (traitement d'attaque et d'entretien)
Syndrome de Zollinger-Ellison
Oesophagite par reflux
Prévention des ulcérations induites par les AINS

Posologie

Dose d'attaque et dose d'entretien (à prendre le soir pour inhiber le pic de sécrétion acide gastrique du petit matin)

ANTI-H2

Principaux effets indésirables

Gastrointestinaux, élévation des transaminases
Cardiaques : bradycardie, trouble de conduction AV
Neurologiques : céphalées, tremblements, myoclonies
Confusion mentale (dose-dépendante)

Grossesse et Allaitement

Bon recul concernant la ranitidine chez femme enceinte mais allaitement à éviter car concentration lait/plasma importante et maximum 8h après la prise

Attention

Élimination rénale nécessitant une adaptation posologique (clairance)
(Présence d'aspartam dans les cp effervescents → C.I. phénylcétonurie)

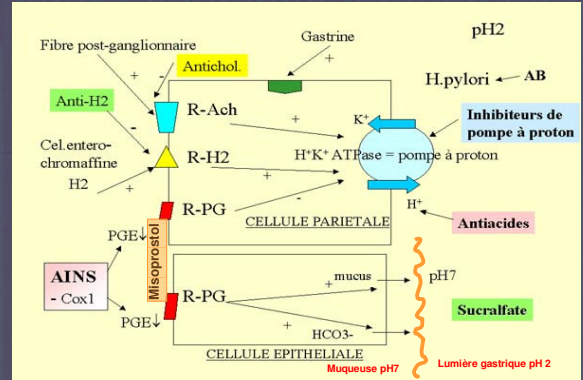
Particularités de la cimétidine

- inhibiteur enzymatique hépatique du CYP 3A4
- possibles gynécomasties, galactorrhées et impuissances

Les cellules gastriques et leurs sécrétions

Cellules	Localisation	Sécrétion	Rôle
à mucus	Toute la paroi	Mucus	Protection de la muqueuse
Principales	Fundus	Pepsinogène	Dégradation des protéines
Pariétales	Fundus	HCL	Activation du pepsinogène en pepsine
Cellules G	Antre	Gastrine	Stimule les glandes pariétales
Cellules ECL Entero-chromaffin like cells	Dans le chorion sur toute la paroi	Histamine	Stimule la sécrétion d'HCl Par les cellules pariétales

SECRETION ACIDE ET PROTECTION MUQUEUSE



Protection de la muqueuse : ANALOGUES de PROSTAGLANDINES

Analogue synthétique de la PGE1, inhibe la sécrétion acide et stimule la sécrétion de mucus protecteur ainsi que la vascularisation

Produits

Misoprostol Cytotec®
(Diclofénac + misoprostol Artotec® car action cytoprotectrice démontrée vis-à-vis des AINS)

Indications

Trt de l'ulcère gastrique ou duodénal évolutif
Trt des lésions GD induites par les AINS
Trt préventif des lésions GD chez les sujets âgés

Posologie

1 cp à 400 µg x 4 par jour
Intérêt de 4 prises / jour car absorption et élimination rapides

ANALOGUES de PROSTAGLANDINES

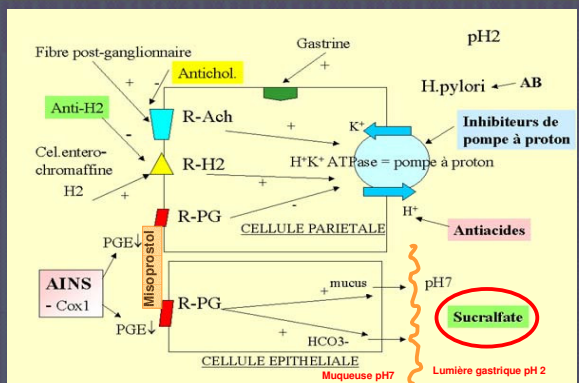
Contre-indications

Grossesse ou femme en période d'activité génitale
→ Risque de foetopathies
Risque de contractions utérines et d'interruption de grossesse

Effets indésirables

Diarrhée +++ dose-dépendante
Troubles gastro-intestinaux
Céphalées, vertiges

SECRETION ACIDE ET PROTECTION MUQUEUSE



CYTO-PROTECTEURS : le sucralfate

SUCRALFATE (ULCAR®, KEAL®)
sel d'aluminium de sucrose octo-sulfate

MÉCANISME si pH < 5, formation d'un gel visco-adhésif

- Liaison sélective au tissu ulcéré nécrotique
→ barrière contre HCl, pepsine, bile
- Stimule la synthèse des prostaglandines endogènes gastriques

EFFICACITÉ

alternative aux anti-H2 dans la prévention des ulcères
% de cicatrisation des ulcères = % obtenu avec cimétidine

INDICATION ET POSOLOGIE

• Trt curatif ou préventif

E.I.

• 5% des cas : constipation, diarrhée, nausées

INTERACTIONS

• Diminution de l'absorption digestive des autres médicaments

Les anti-acides

• Mode d'action

- Pouvoir tampon
- Neutralisation des ions H⁺
- Protection de la muqueuse gastrique
 - . par pouvoir couvrant
 - . parfois par modification du mucus gastrique

ANTIACIDES

MÉCANISME D'ACTION et CONSÉQUENCES

- ↓ ions H⁺ du milieu gastrique
 - par neutralisation → élévation du pH gastrique et effet tampon → prévention de la chute du pH
- Inhibition de l'activité protéolytique
- ↑ libération de gastrine
- ↑ tonus du sphincter du bas oesophage

LIMITES

- Action brève car évacuation gastrique rapide association d'argiles qui ↑ sécrétion de mucus et de pectines qui ↑ l'adhésivité de l'AA
- Prises multiquotidiennes nécessaires
- Problème d'acceptabilité du goût du produit

EFFICACE si administration toutes les 2 h (formes suspensions +)

ADMINISTRATION : 1h30 après les repas

INDICATION

Tous les troubles liés à l'acidité pathogène

ANTIACIDES et PANSEMENTS DIGESTIFS

Ils sont à prendre au moment des troubles ou en prévention lors de facteurs déclenchants

Acide alginique

- + aluminium + magnésium + silice
Topaal[®] cp et suspension buvable
Topalkan[®] cp à croquer
- + Bicarbonate de sodium
Gaviscon[®] suspension buvable (sachet)
Désomat[®] susp buv
- + Bicarbonate de sodium + aluminium
Gaviscon[®] cp
- + Bicarbonate de sodium + calcium carbonate
Gaviscon[®] menthe, citron, cp à croquer
Gavisconell[®] menthe cp à croquer

ANTIACIDES

	Sels d'Al Hydroxyde	Ca Carbonate	Mg Hydroxyde
Pouvoir	+	+++	+++
	Variable avec préparation		
action	retardée prolongée	rapide prolongée	rapide brève
	(liquide préférable)		
Déplétion phosphorée	<u>Constipation</u>	<u>Effet rebond</u>	<u>Laxatif</u>
	Phosphate (Phosphalugel [®])	<u>Constipation</u>	Carbonate Trisilicate
Associations :	Maalox [®] , Mutesa [®] , Topaal [®] , Gaviscon [®] , Gastropulgite [®] ...		

ANTIACIDES

Effets indésirables

- Sur transit intestinal Al → constipation
Mg → diarrhée
- Surcharge sodée (base faible + HCl → sel + eau)
- Déplétion phosphorée
hydroxyde d'Al + P → phosphate d'Al
asthénie, anorexie, douleurs osseuses
- AA anionique (ex : carbonate calcique)
→ alcalose, hypercalcémie
↓ filtration glomérulaire
danger : Insuffisance rénale

ANTIACIDES

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Modification de la biodisponibilité des traitements associés par :

- adsorption
- ↑ pH
- altération de l'excrétion rénale

Innombrables :

- Digitaliques (digoxine)
- AVK
- Antibiotiques (cyclines, fluoroquinolones)
- AINS et antalgiques (indométacine, diflunisal, salicylés)
- Anti-ulcéreux (antiH₂, lansoprazole)

CAT : Respecter un délai moyen de 2h entre AA et traitement associé

ALUMINIUM

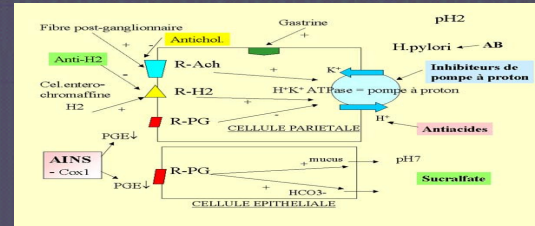
Acidrine	(glycinate)	
Anti H	(Silicate)	
Contracide	(Hydroxyde)	+ mg
Gastralgine	(Glycinate + hydroxyde)	+ mg
Gastropulgite	(hydroxyde)	+ mg + argile
Gaviscon	(hydroxyde + alginate)	
Gélox	(hydroxyde)	+ mg
Gélusil	(Hydroxyde)	+ mg
Jécopeptol	(hydroxyde)	+ ca + mg
Kaobrol	(silicate)	+ ca + mg
Maalox	(hydroxyde)	+ mg
Moxydar	(hydroxyde + phosphate)	+ mg
Mucal	(silicate)	+ ca + mg
Mutésa	(hydroxyde)	+ mg
Phosphalugel	(phosphate)	
Rocgel	(hydroxyde)	
Supralox	(hydroxyde)	+ mg
Topaal	(hydroxyde + alginate)	+ mg

CALCIUM

Carbophos	(carbonate + phosphate)	
Dops	(carbonate + phosphate)	+ mg
Gastropax	(carbonate + phosphate)	+ mg + Al
Jécopeptol	(carbonate + phosphate)	+ mg + Al
Kaobrol	(carbonate)	+ mg + Al
Rénnie	(carbonate)	+ mg

MAGNESIUM

Contracide	(trisilicate)	+ Al
Dops	(hydroxyde)	+ ca
Gastralgine	(trisilicate)	+ Al
Gastropax	(Carbonate, hydroxyde, trisilicate)	+ ca
Gastropulgite	(carbonate)	+ Al
Gélox	(hydroxyde)	+ Al
Gélusil	(trisilicate)	+ Al
Jécopeptol	(hydroxyde)	+ ca
Kaobrol	(carbonate)	+ ca
Maalox	(hydroxyde)	+ Al
Moxydar	(hydroxyde)	+ Al
Mucal	(alimosilicate)	+ Al
Mutésa	(hydroxyde)	+ Al
Rénnie	(carbonate)	+ ca
Supralox	(hydroxyde)	+ Al
Topaal	(carbonate+ alginate)	+ Al



AUTRES MEDICAMENTS :

PROKINETIQUES et RGO

Les modificateurs de la motricité oesogastrique, dompéridone et métoclopramide sont parfois utilisés mais ne sont pas recommandés par les références

Car inefficaces sur les relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'oesophage responsable du RGO

Les molécules capables d'agir sur ces relaxations transitoires possèdent trop d'E.I. donc un bénéfice / risque négatif

Ex : Atropine
Loxiglumine
Morphine
Ondansétron, granisétron
Baclofène

TRAITEMENT des TROUBLES FONCTIONNELS INTESTINAUX

TOPIQUES, « PANSEMENTS GASTRO-INTESTINAUX »

1. SILICATES et SILICONES

- **ARGILES** (silicates d'origine naturelle type attapulgite, kaolinite, smectite montmorillonite ...) ou de synthèse

ACTAPULGITE®, BEDELIX®, GASTROPULGITE®, SMECTA®, MUCIPULGITE® ...

- **Diméticone ou polysilane (surfactant inclus dans certaines préparations)**

GEL DE POLYSILANE®, PEPSANE®, POLYSILANE®

- **Polyvinylpyrrolidone**
POLY-KARAYA®, BOLINAN®

2. CHARBON

CARBOLEVURE®, CARBOSYLANE®



TOPIQUES INTESTINAUX « PANSEMENTS INTESTINAUX »

ACTION LOCALE DE PROTECTION DE LA MUQUEUSE INTESTINALE

MECANISMES D'ACTION

POUVOIR COUVRANT (adhésion à la muqueuse)
POUVOIR ADSORBANT (Gaz, Sels biliaires, Toxines microbiennes)

INDICATION : Traitement symptomatique des colopathies fonctionnelles

Si constipation associée
+ MUCILAGE (gomme Sterculia, gomme Guar) ou SORBITOL

MODE D'ADMINISTRATION :

30 mn - 1h avant les principaux repas

Interactions médicamenteuses : Nombreuses

Effets indésirables :

- Diabète : teneur en sucre de certains produits
(Actapulgite™, Mucipulgite®, Mulkine®, Polysilane®)



TOPIQUES INTESTINAUX

Activité

Action protectrice muqueuse locale sur le tube digestif
Action au niveau du grêle et du colon
Peu ou pas d'activité anti-acide

Mécanisme

Pouvoir couvrant (« barrière » protectrice)
Pouvoir adsorbant (pepsine, sels biliaires)

Composition

- l'aluminium y prédomine

Silicates d'aluminium - naturels (argiles) : actapulgite, kaolinite, smectite
- de synthèse

Phosphates d'aluminium
Association à un mucilage

Indications

Colopathies fonctionnelles (à prendre avant les repas)
Choix du produit déterminé par la symptomatologie
Si constipation → sorbitol, mucilage
Si météorisme → diméticone



TOPIQUES INTESTINAUX

Effets indésirables

- Ostéomalacie par chélation des sels de phosphate et élimination sous forme de phosphates insolubles
- Encéphalopathie chez l'insuffisant rénal

Précaution

En cas de diabète, certains produits contiennent du sucre :

- Actapulgite®
- Mucipulgite®
- Polysilane®

Interactions

Diminuent l'absorption de médicaments pris en même temps



M.D. DRICI

