

*Département de pharmacie
Cours de pharmacologie de 3ème année
2019-2020*

ANTIULCÉREUX ET ANTIACIDES

*Dr Makhlouf.A
Maître assistant en pharmacologie
Email: akrammakhlouf@outlook.fr*

ANTIACIDES ET ANTIULCÉREUX

Introduction

La gastrite et l'ulcère sont deux pathologies qui correspondent aux lésions provoquées par un excès de sécrétion acide gastrique ou une diminution des facteurs protecteurs de l'estomac contre cette acidité.

ANTIACIDES ET ANTIULCÉREUX

I. Rappel physiologique

I. Rappel physiologique

1. Régulation de la sécrétion acide gastrique

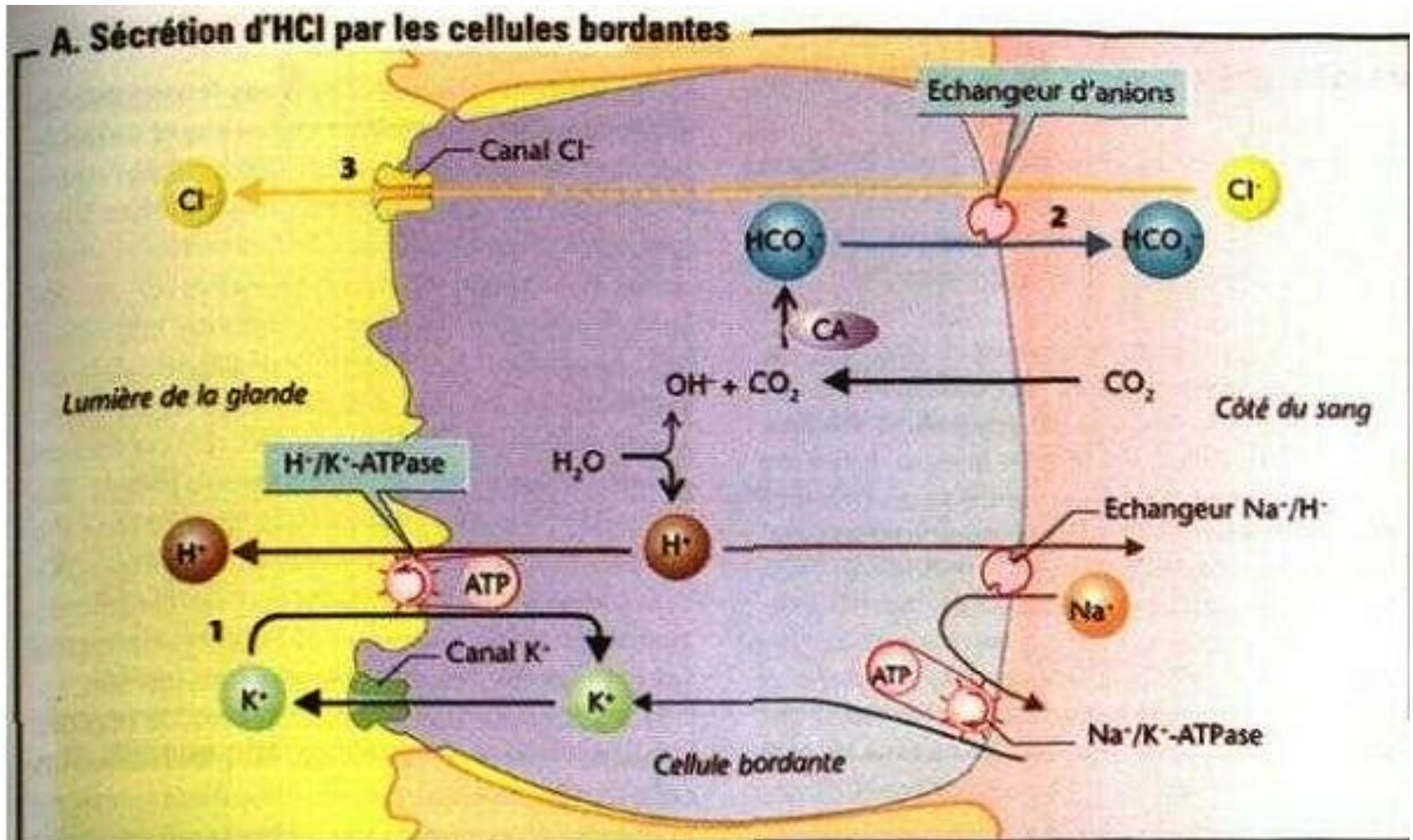
La sécrétion gastrique est stimulée par trois facteurs :

- La gastrine.
- Les nerfs vagues (parasymphathiques).
- L'histamine.

ANTIACIDES ET ANTIULCÉREUX

I. Rappel physiologique

1. Régulation de la sécrétion acide gastrique



I. Rappel physiologique

2. Facteurs protecteurs de la muqueuse gastrique

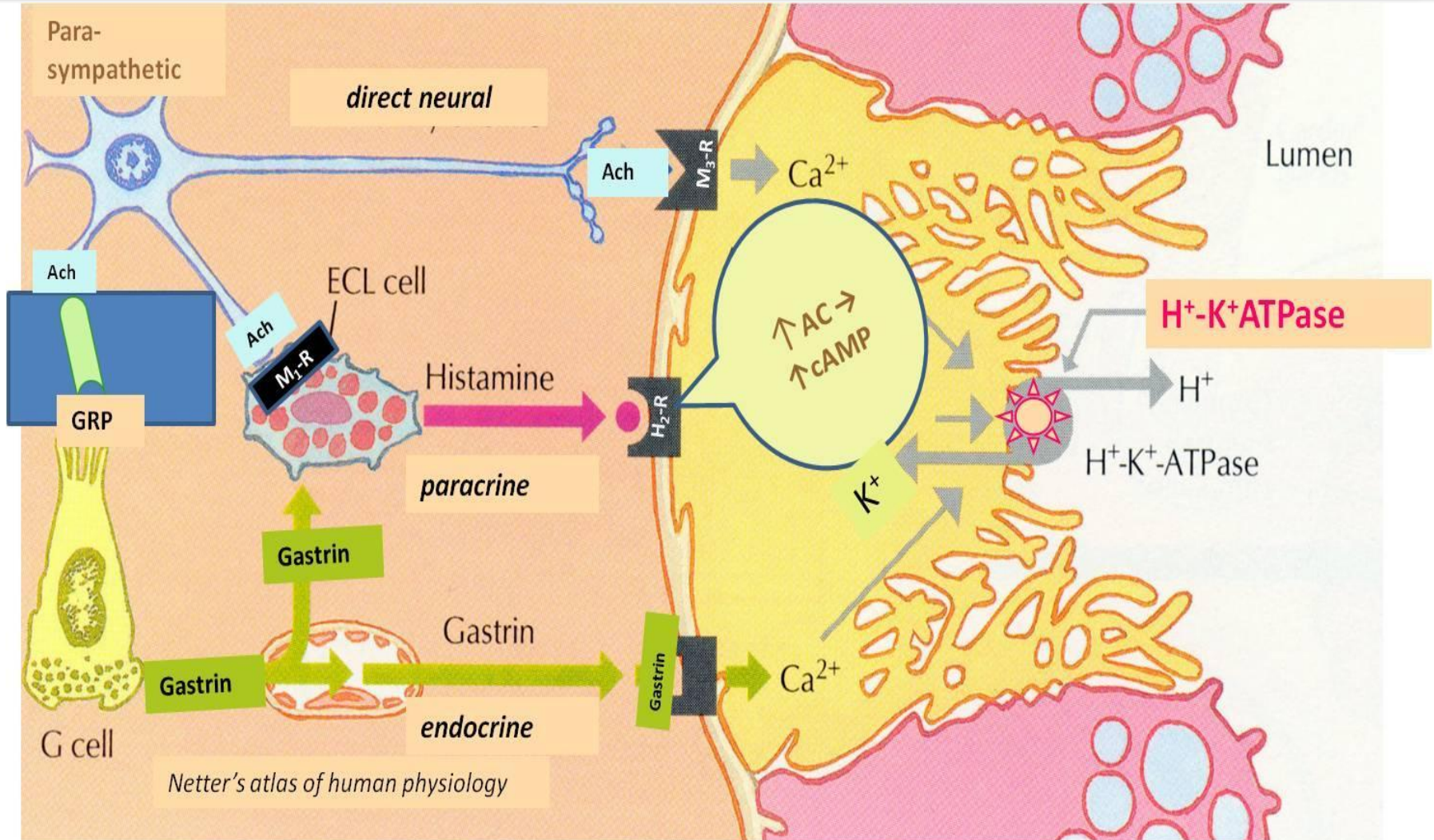
La muqueuse gastroduodénale saine est capable de résister à des agressions tant exogènes qu'endogènes. Cette tolérance est le fait de protections naturelles représentés par :

- Le mucus.
- Les bicarbonates.
- Les cellules épithéliales superficielles.
- Les prostaglandines.

ANTIACIDES ET ANTIULCÉREUX

I. Rappel physiologique

3. Médiateurs impliqués dans la sécrétion acide gastrique



ANTIACIDES ET ANTIULCÉREUX

II. Physiopathologie

II. Physiopathologie

➤ *La gastrite*

- Correspond à une inflammation locale au niveau digestif due à une prise d'AINS, au stress ou à l'absorption de produits caustiques. Elle peut évoluer ou non à un ulcère gastrique ou duodénal.

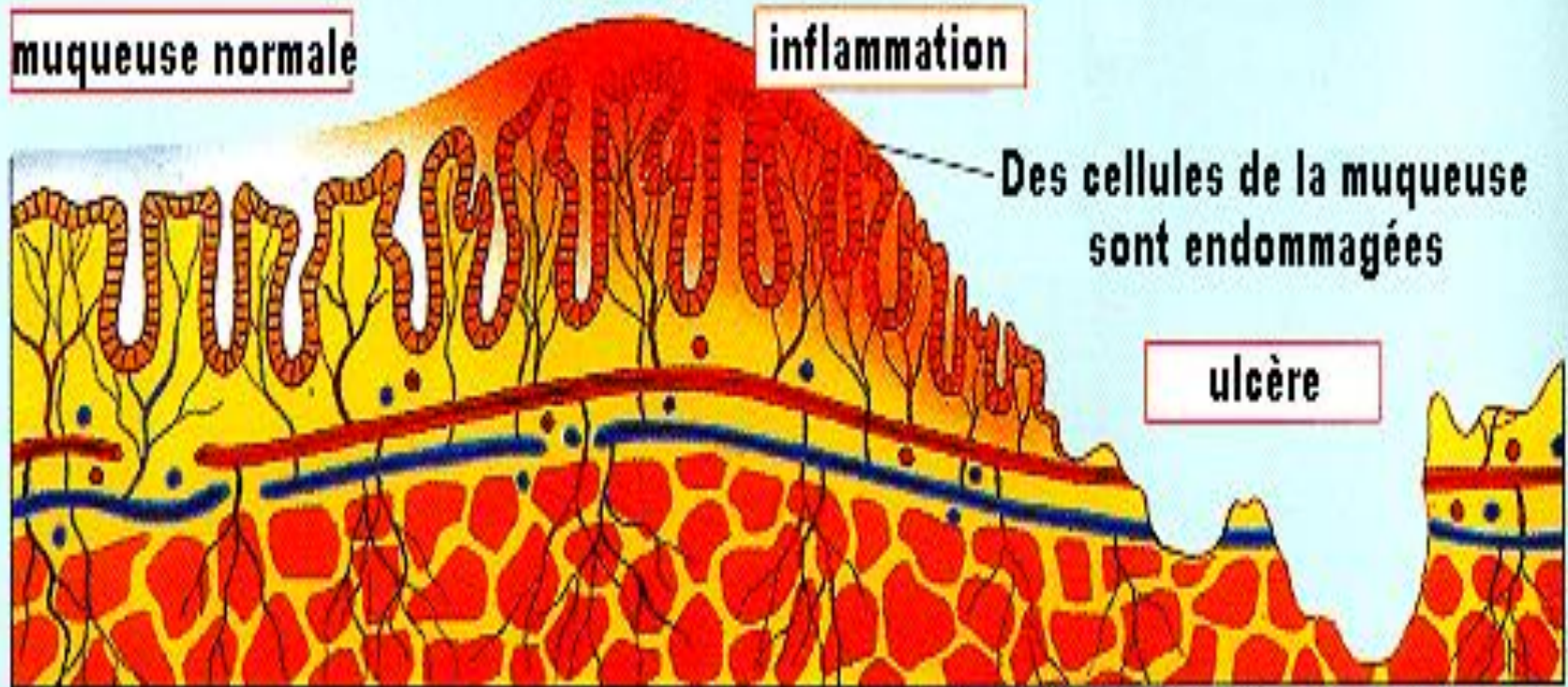
➤ *L'ulcère*

- C'est une perte de substance qui se traduit par l'interruption de la muqueuse et de la musculature associée à une atteinte de la vascularisation.
- En l'absence de facteurs iatrogènes, la maladie ulcéreuse est essentiellement associée à un germe pathogène : *Helicobacter pylori*.

ANTIACIDES ET ANTIULCÉREUX

II. Physiopathologie

Formation de l'ulcère



ANTIACIDES ET ANTIULCÉREUX

III. Antiacides et pansements gastriques

III. Antiacides et pansements gastriques

Définition:

Les antiacides sont des médicaments capables de neutraliser les ions H^+ sécrétés par l'estomac sans interférer avec les processus sécrétoires. Ils sont destinés à protéger les muqueuses œsophagienne, gastrique et duodénale contre tout type d'agression.

III. Antiacides et pansements gastro-intestinaux

Classification:

- Sels antiacides.
- Pansements

ANTIACIDES ET ANTIULCÉREUX

III. Antiacides et pansements gastro-intestinaux

1. Sels antiacides

a. Substances :

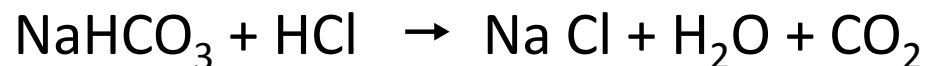
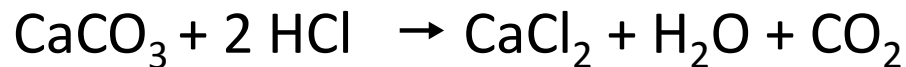
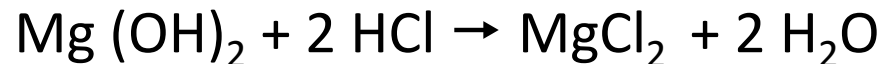
- Sels d'aluminium : *hydroxyde, phosphate.*
- Sels de magnésium : *hydroxyde, carbonate, tri-silicate.*
- Sels de calcium : *carbonate.*
- Sels de sodium : *carbonate monosodique.*

III. Antiacides et pansements gastro-intestinaux

1. Sels antiacides

b. Propriétés pharmacologiques (1)

- Effet neutralisant sur l'acidité gastrique : les antiacides d'action locale diminuent l'acidité intra-gastrique par neutralisation ou effet tampon in situ.



III. Antiacides et pansements gastro-intestinaux

1. Sels antiacides

b. Propriétés pharmacologiques (2)

- Inactivation de la pepsine (transformation du pepsinogène en pepsine dépend du pH).
- Augmentation de la sécrétion de la gastrine.
- Diminution du reflux gastro-œsophagien.
- Effet sur la motricité intestinale :
 - $\text{Mg}^{2+} \rightarrow$ action laxative (effet osmotique) .
 - $\text{Al}^{3+} \rightarrow$ constipation.
- Effet de protection de muqueuse : sels d'aluminium (pansement gastrique).

III. Antiacides et pansements gastro-intestinaux

1. Sels antiacides

c. Effets indésirables

- Sels de Na^+ : augmentation de la PA.
- Sels d' Al^{3+} : constipation.
- Sels de Mg^{2+} : effet laxatif.
- Alcalose métabolique.

d. Interactions médicamenteuses

- Diminution de l'absorption des tetracyclines (compléxation).
- Modification de l'absorption des médicaments dépendants du pH gastriques (Anticoagulants : ↗, chlorpromazine : ↘).
- Modification de l'élimination des médicaments dépendants du pH urinaire (Salicylés, phénobarbital : ↗, Amphétamines : ↘).

III. Antiacides et pansements gastro-intestinaux

2. Pansements gastro-intestinaux

a. Substances :

- **Alginates de sodium** : gel visqueux surnagent la partie supérieure du contenu gastrique.
- **Trisilicate de magnésium** : Formation de dioxyde de silicone gélatineux → pouvoir couvrant et adsorbant.
- **Siméthicone ou diméthicone** : Propriétés anti-mousse et adsorbants, ∟ flatulences.
- **Les argiles** : **Montmorillonite beidellitique** (Bédélix®), **Diosmectite** (Smecta®) : Pouvoir couvrant et adsorbant des gaz et des liquides.

ANTIACIDES ET ANTIULCÉREUX

IV. Antiulcéreux (anti-sécrétoires)

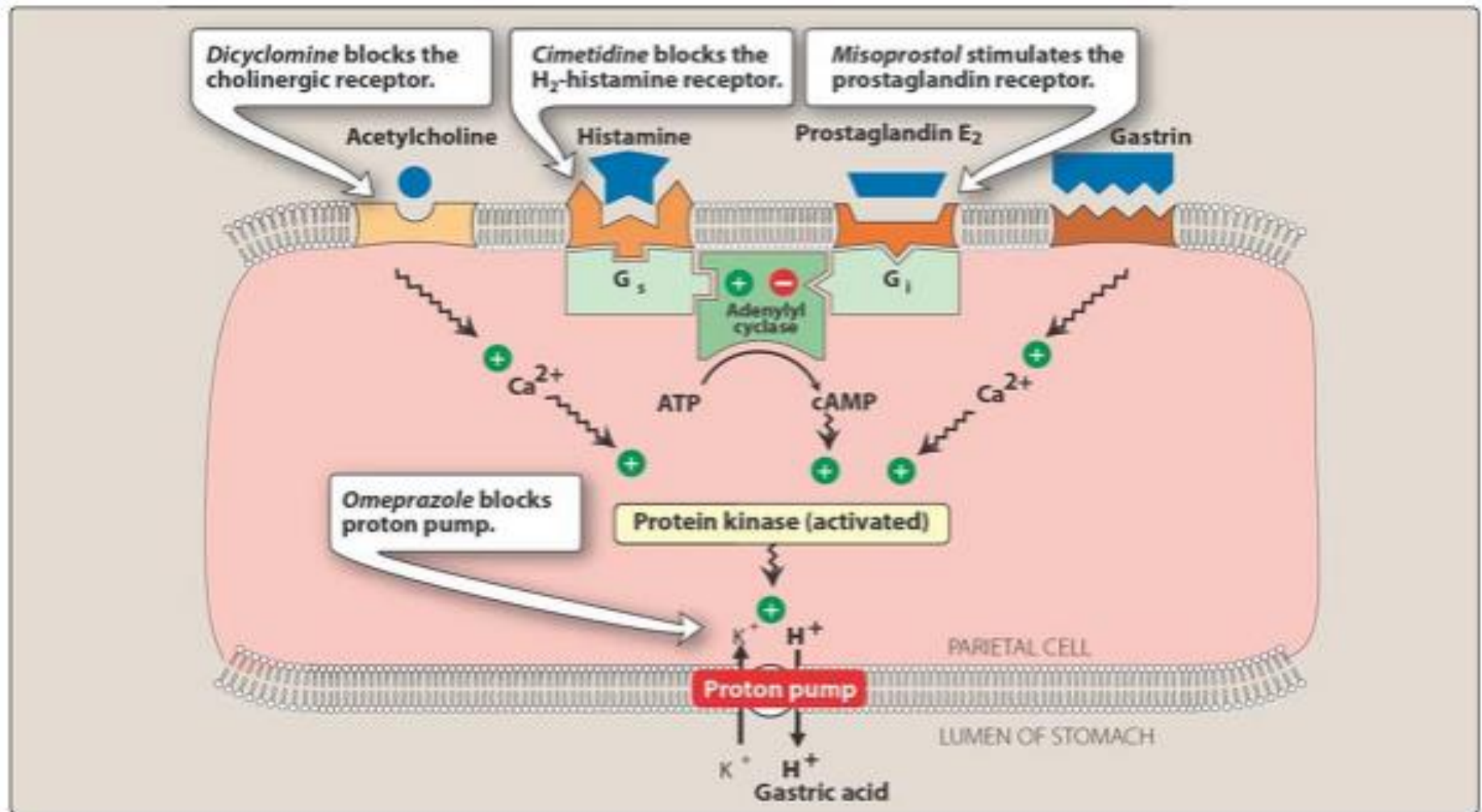
IV. Antiulcéreux (anti-sécrétoires)

Classification

- Les antihistaminiques (anti-H₂).
- Les inhibiteurs de la pompe à protons.
- Les anticholinergiques.
- Les analogues des prostaglandines.

ANTIACIDES ET ANTIULCÉREUX

IV. Antiulcéreux (anti-sécrétoires)



IV. Antiulcéreux (anti-sécrétoires)

1. Antihistaminiques H₂

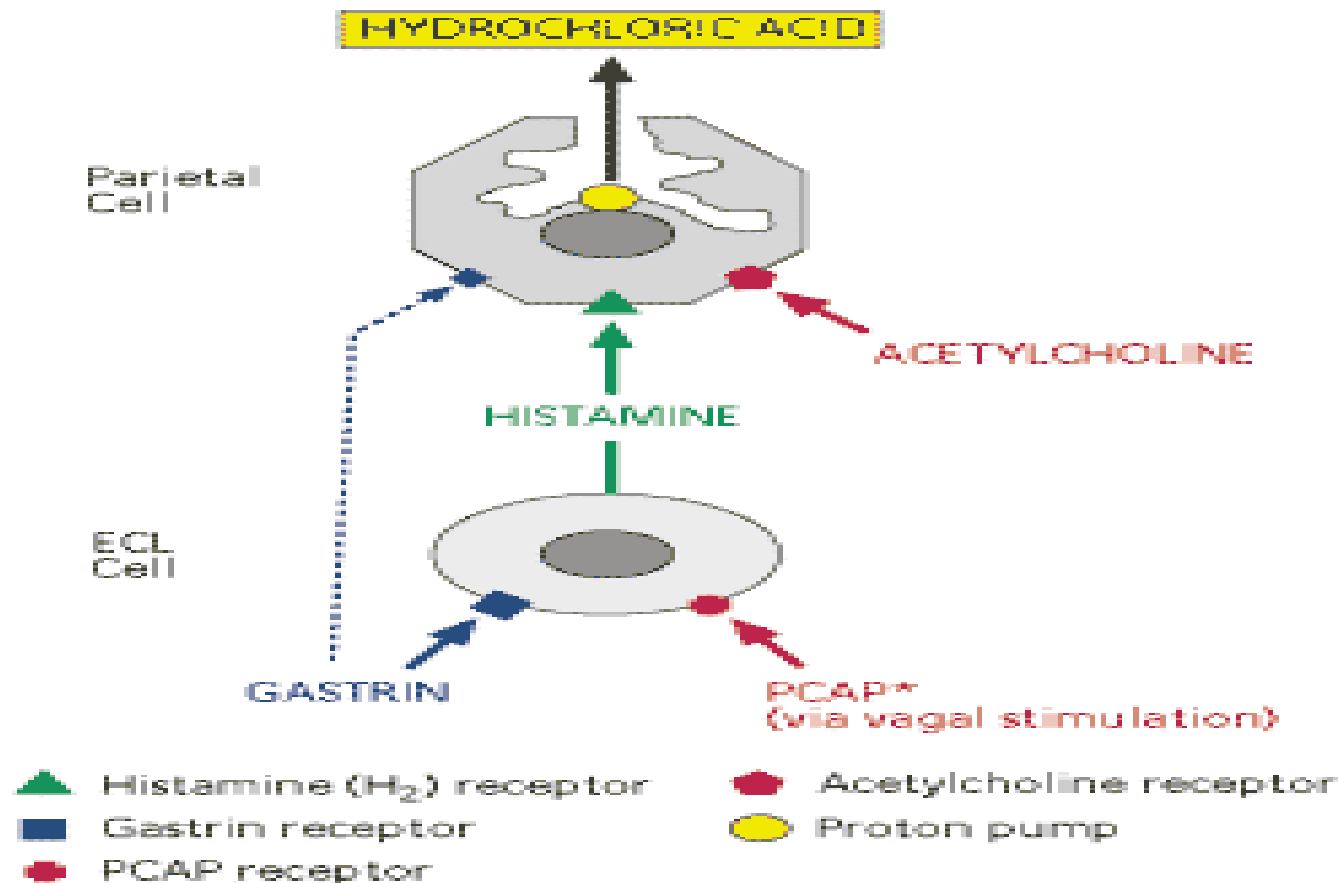
a. Substances :

- *Cimétidine.*
- *Ranitidine.*
- *Famotidine.*
- *Nizatidine.*

ANTIACIDES ET ANTIULCÉREUX

IV. Antiulcéreux (anti-sécrétoires)

1. Antihistaminiques H₂

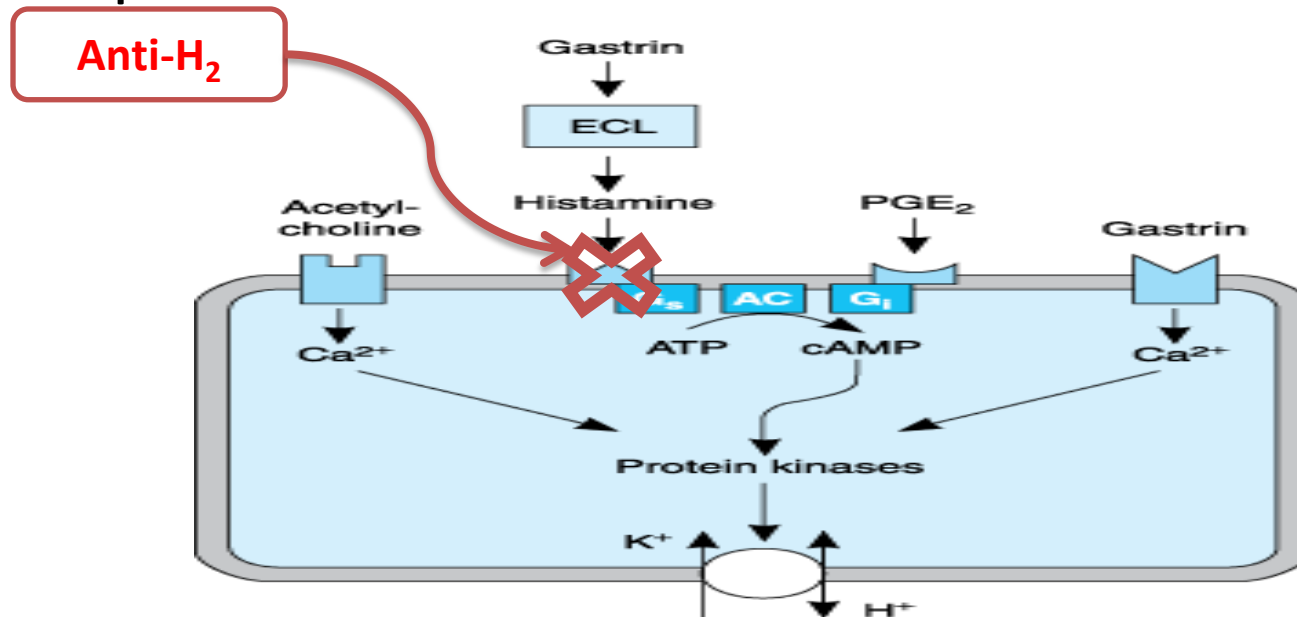


IV. Antiulcéreux (anti-sécrétoires)

1. Antihistaminiques H₂

b. Mécanisme d'action

- Les anti-H₂ sont des antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine au niveau de la muqueuse gastrique. Ce qui réduit la sécrétion acide basale.



Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.

IV. Antiulcéreux (anti-sécrétoires)

1. Antihistaminiques H₂

c. Effets indésirables :

- Rares : troubles endocriniens, troubles neurologiques.
- Bradycardie en cas d'injection IV (action directe sur les récepteurs H₂ du cœur).

d. Interactions médicamenteuses :

- Cimétidine : inducteur enzymatique.
- Diminuent l'absorption de la vitamine B₁₂.

IV. Antiulcéreux (anti-sécrétoires)

2. Inhibiteurs de la pompe à protons IPP

a. Molécules:

- *Oméprazole.*
- *Lansoprazole.*
- *Pantoprazole.*
- *Esoméprazole.*

IV. Antiulcéreux (anti-sécrétoires)

2. Inhibiteurs de la pompe à protons IPP

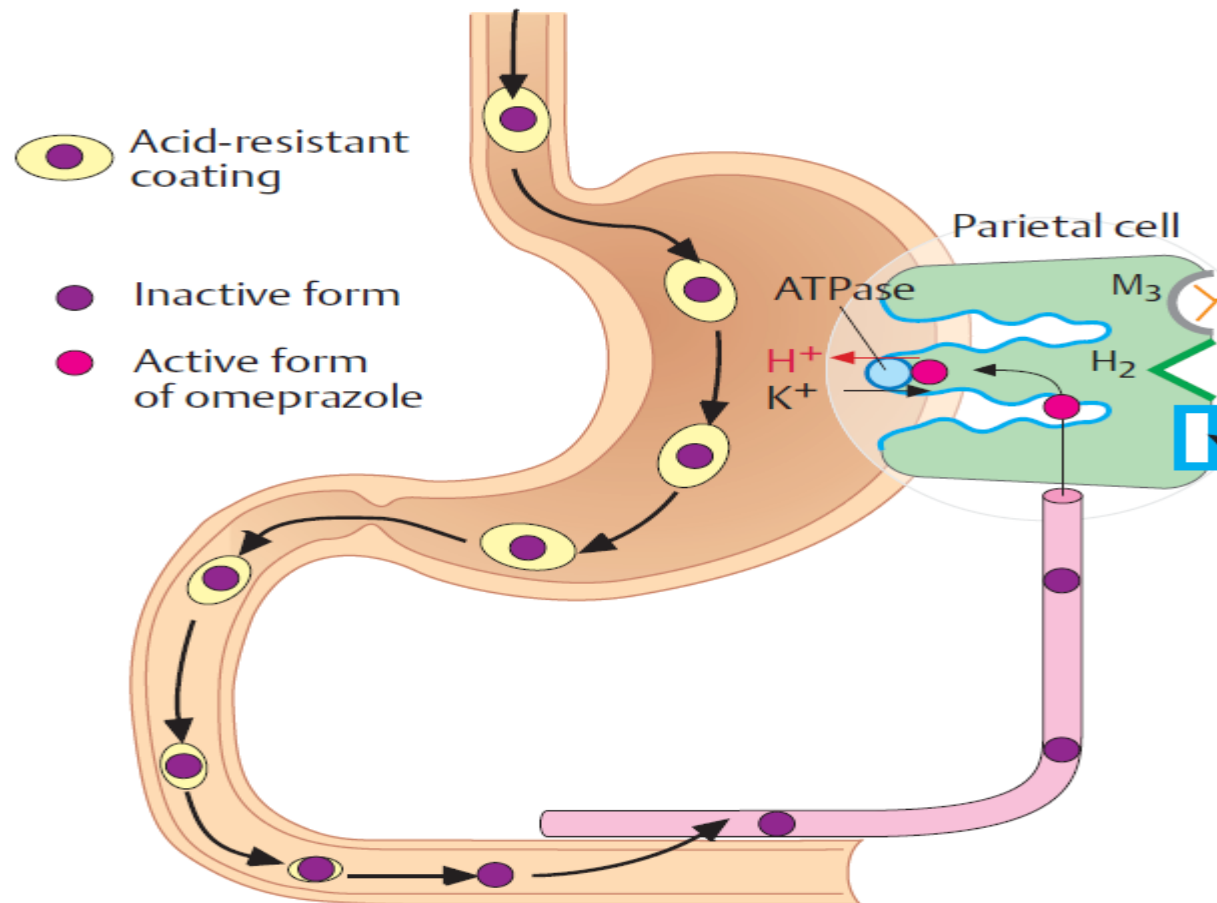
b. Mécanisme d'action

- Inhibiteurs irréversibles de la pompe H^+/K^+ -ATPase.
- Pas d'action par contact : nécessitent une résorption intestinale et un passage systémique (administrés s/f de cp gastro-résistants).
- Présentent un caractère basique $\Rightarrow$ se concentrent dans les canalicules sécrétoires des cellules pariétales gastriques (pH=1) $\Rightarrow$ activation par effet pH en sulfonamides qui se lie par liaison covalente avec les groupement SH de la pompe (liaison irréversible).
- Inhibition irréversible + $t_{1/2}$ de la PP de 18 à 24h $\Rightarrow$ adm° en prise journalière unique.

IV. Antiulcéreux (anti-sécrétoires)

2. Inhibiteurs de la pompe à protons IPP

b. Mécanisme d'action



IV. Antiulcéreux (anti-sécrétoires)

2. Inhibiteurs de la pompe à protons IPP

b. Effets indésirables et interactions médicamenteuses:

- Bonne tolérance des IPP.
- Quelques cas de troubles digestifs, vertige, rash cutané.
- Interaction Oméprazole / Cyt P450 plus sélective que celle de la cimétidine.

IV. Antiulcéreux (anti-sécrétoires)

3. Anticholinergiques anti-sécrétoires

a. Molécules:

- *Atropine*.
- *Pirenzepine* (plus sélective).

b. Mécanisme d'action:

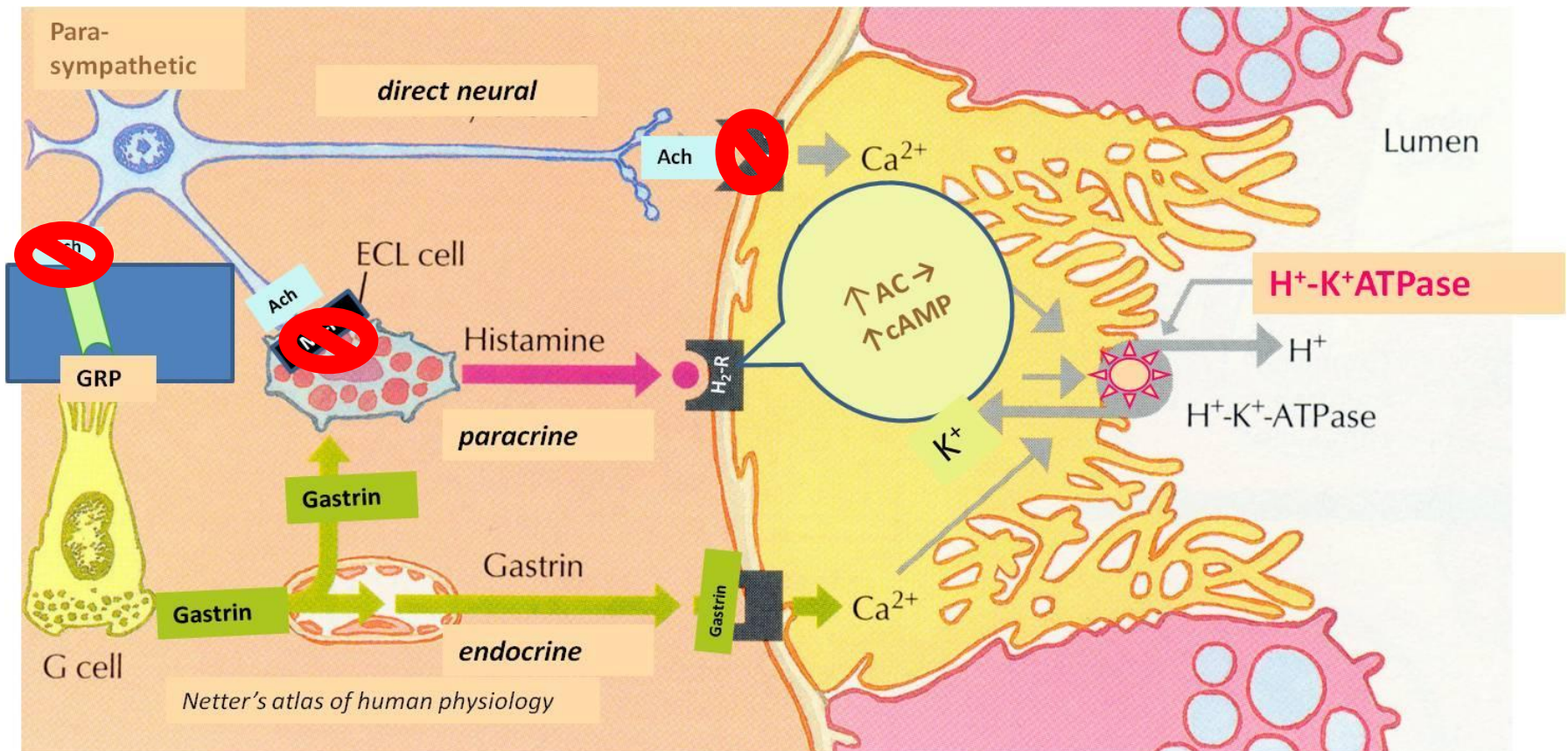
- Inhibiteurs compétitifs réversibles des récepteurs muscariniques :
 - Au niveau des cellules pariétale (M_3).
 - Au niveau des cellules entérochromaffine like ECL (sécrétant de l'histamine).
 - Au niveau des cellules G (sécrétant de la Gastrine).

ANTIACIDES ET ANTIULCÉREUX

IV. Antiulcéreux (anti-sécrétoires)

3. Anticholinergiques anti-sécrétoires

b. Mécanisme d'action



IV. Antiulcéreux (anti-sécrétoires)

3. Anticholinergiques anti-sécrétoires

c. Propriétés pharmacologiques

- Inhibition de la sécrétion acide basale.
- Inhibition de la sécrétion peptique.

d. Effets indésirables

- Effets anticholinergiques extra-gastriques.
- *Pirenzépine*: effet II moindres:
 - Ne traverse pas la BHE (Rc centraux non atteints).
 - Faible affinité pour les Rc muscariniques du cœur et des muscles lisses.

IV. Antiulcéreux (anti-sécrétoires)

4. Analogues de prostaglandine E

a. Molécule

- Misoprostol (Cytotec®) .

b. Mécanisme d'action

- Muco-protecteur + action anti-sécrétoire accessoire.
- Analogue de PG E:
 - ↗production de mucus.
 - ↘production d'HCl.
 - ↗libération de HCO_3^- .

IV. Antiulcéreux (anti-sécrétoires)

4. Analogues de prostaglandine E

c. Effets indésirables

- Diarrhées.
- Douleur abdominale.
- Contraction des muscles lisses ⇒ contre-indiqué chez la femme enceinte et la femme en activité génitale.
- Métrorragie chez les le femme ménopausée.

IV. Antiulcéreux

5. Topiques antiulcéreux

- Molécule: *Sucralfate*.
- Sel d'Al et de sucrose octo-sulfate.
- Action locale : protection topique ⇨ renforce les défenses de la muqueuse sans effet anti-sécrétoire ou antiacide.
- Mécanisme d'action :
 - Substance visqueuse adhésive qui se fixe sur les protéines du cratère ulcéreux et les berges de l'ulcération.
 - Action irritante modérée ⇨ stimule la synthèse de PG protecteurs ⇨ cicatrisation.

IV. Antiulcéreux

5. Antibiotique de l'éradication d'H.p

- Éradication d'*Helicobacter pylori* : association d'ATB pour éviter l'émergence de mutants résistants.
- ATB utilisés : β -Lactamines, Macrolides (Clarithromycine, Azithromycine), Nitroimidazolés (Metronidazole).
- Généralement :
 - Anti-sécrétoire + Amoxicilline + Metronidazole.
 - Anti-sécrétoire + Amoxicilline + Clarithromycine.
 - Anti-sécrétoire + Azithromycine + Metronidazole.

ANTIACIDES ET ANTIULCÉREUX

V. Critères de choix thérapeutiques

V. Critères de choix thérapeutiques

1. Trt de l'ulcère gastro-duodéal évolutif sans H.p :
 - $\Rightarrow$ 1 seul anti-sécrétoire.
2. TRT de l'ulcère gastro-duodéal avec éradication d'H.p:
 - a. **Phase d'éradication:** Trithérapie:
 - IPP + 2 ATB $\Rightarrow$ 2 prises /j pdt 7j.
 - Anti H₂ + 2 ATB $\Rightarrow$ 2 prises /j pdt 14j.
 - b. **Phase de finalisation :** anti-sécrétoire seul à une posologie classique pdt 2-5 semaines.

V. Critères de choix thérapeutiques

3. Trt d'entretien et prévention de récurrence:

- 1^{ère} intention: sucralfate.
- 2nd intention : Anti H2.
- En cas d'échec : IPP.

4. Trt et prévention des lésions induites par les AINS:

- **Trt des lésions** : Misoprostol, oméprazole, Lansoprazole.
- **Prévention des lésions** : Misoprostol, Oméprazole ⇨ chez les personnes à risque.