

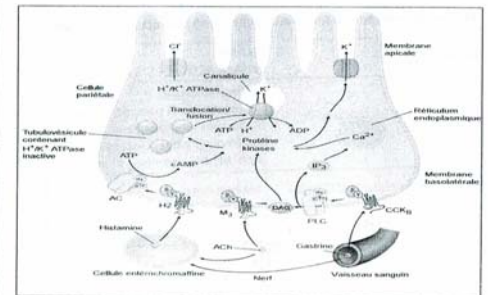
Médicaments du système digestif

Dr Bouaoua

Classification

1. Les anti ulcéreux
2. Les anti reflux gastro oesophagien
3. Les antispasmodiques
4. Les laxatifs
5. Les anti diarrhéiques
6. Les anti émétiques
7. Les stimulants de vomissement

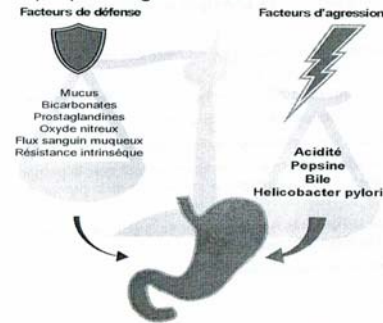
Physiologie de la sécrétion gastrique



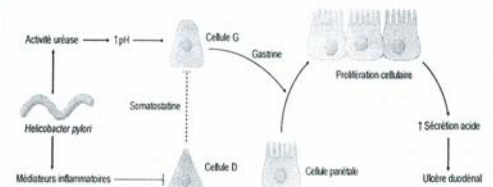
L'ulcère gastro duodéal

- L'ulcère est une lésion gastrique ou duodénale qui ne cicatrise pas spontanément, présentant une perte de matière tissulaire
- Elle est causée par un ensemble de facteurs et peut être secondaire à une autre maladie
- La lésion donne lieu à des phénomènes inflammatoires qui tendent à l'accentuer
- Sans traitement, la maladie peut s'aggraver et entraîner des complications

Physiopathologie de l'ulcère



Implication de *Helicobacter Pylori*



- H. pylori est impliqué dans l'ulcère par deux mécanismes:
- Sécrétion de médiateurs inflammatoires
 - Augmentation du pH gastrique par production d'ammonium

Traitement de l'ulcère

PRINCIPALES APPROCHES DU TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DE L'ULCERE PEPTIQUE

MECANISME	CLASSE PHARMACOTHERAPEUTIQUE
Réduction de la sécrétion acide gastrique	Antihistaminiques H ₂ Inhibiteurs de la pompe à protons Analogues de prostaglandines Anticholinergiques (Accessoire) Anti M1, M3, exemple : pirenzepine
Eradication de Helicobacter pylori	Antibiotiques
Neutralisation de l'acidité	Antiacides et neutralisants
Protection de la muqueuse	Adsorbants

Antihistaminiques H₂

Mécanisme d'action

- Les récepteurs H₂ de l'histamine sont intermédiaires dans l'activation de la sécrétion acide:
 - Basale (à jeun, nocturne)
 - Stimulée par les repas (gastrine)
- Leur blocage diminue une partie de la sécrétion
- Les anti H₂ ont une plus forte affinité pour les récepteurs H₂
- Réduisent la sécrétion acide de 60 à 70%
- L'effet diminue au bout de quelques jours (jusqu'à 3 jours)
- Ranitidine, famotidine, nizatidine
- la couverture thérapeutique est de 6h pour la ranitidine et de 10h pour la famotidine

Indications

Comme ils agissent sur la sécrétion acide basale nocturne, ils sont prescrits en une seule prise nocturne

- Ulcère peptique
- Dyspepsie
- Gastrite
- Reflux gastro-œsophagien

Interactions

- La Cimétidine est un puissant inhibiteur de la CYT P450
 - Le pouvoir inhibiteur change en fonction de la molécule
 - Il est nul pour la Famotidine et la Nizatidine
- Cimetidine > Ranitidine > (Famotidine + Nizatidine = 0)

Effets indésirables

- Généralement bien tolérés
- Périphériques: Diarrhée, fatigue, douleurs musculaires
- Centraux: céphalées, confusion, hallucinations (Rares, sujets âgés)
- Cimétidine seulement: Gynécomastie (Effet anti androgène + inhibition du métabolisme de l'œstradiol)
- Il faut faire une adaptation de la posologie chez les insuffisants rénaux et hépatique

Les inhibiteurs de la pompe à protons

- Il s'agit de molécules bloquant de manière très spécifique la sécrétion acide gastrique
- Ce sont tous des prodrogues, Le chef de file est l'oméprazole
- Lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole
- Ces molécules sont activées en milieu acide (formulation)
- Le sulfénamide actif forme un complexe inactif avec la pompe H⁺/K⁺ ATPase donc une inhibition irréversible de la pompe à protons
- L'inhibition levée après remplacement de la pompe: longue durée d'action (18 à 24 heures)
- Mécanisme dose indépendant

Indications

- Ulcères gastriques et duodénaux:
 - Induits et non induits par les AINS
- Traitement d'appoint pour l'éradication de Helicobacter pylori
- Reflux
- Syndrome d'hypersécrétion gastrique secondaire (Zollinger-Ellison)
- prise 30min avant les repas
- L'inactivation totale des pompes nécessite 2 à 5 jours de traitement continu

Contre indications

- Allaitement

Effets indésirables

- Rares grâce à une très bonne tolérance
- Les plus communs:
 - nausées, constipation,
 - douleur abdominale,
 - myopathie, arthralgie, céphalées

Interactions

- Inducteurs / inhibiteurs
- Autres anti sécrétoires (Anticholinergiques, Antihistaminiques H₂)
- L'oméprazole est instable en milieu gastrique
- Stéréo-sélectivité (isomère S) **ésoméprazole INEXIUM***

Analogues des prostaglandines

Rôle des prostaglandines physiologiques

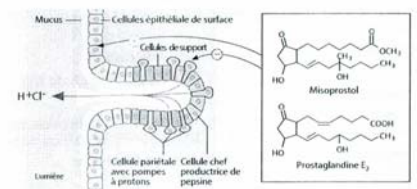
Effet inhibiteur de la sécrétion gastrique
 Effet stimulant de la sécrétion de mucus et de bicarbonates
 Elles augmentent accessoirement le débit sanguin local

- Deux types sont impliqués: PGE₂ et PGI₂
- Elles agissent par stimulation du récepteur EP3
- Les analogues de prostaglandines sont des pro drogues (ester). L'inhibition de l'acidité intervient en 60 à 90min et dure 3h

Effets indésirables

- Diarrhée avec ou sans douleurs abdominales
- Crampes doses dépendantes (nécessitant parfois l'arrêt du traitement)
- Contractions utérines entraînant l'avortement (IVG)
- Association avec les AINS

Les médicaments de l'ulcère Analogues des prostaglandines



Les médicaments de l'ulcère Eradication de Helicobacter pylori

Intérêt

- L'éradication de H. pylori permet d'éviter la rechute dans 90% des cas
- On utilise une association d'antibiotiques
- L'éradication ne constitue pas une prophylaxie

Helicobacter pylori
 → Reflux œsophagien
 → Gastrite
 → Ulcère peptique

Eradication ex: Trithérapie de cours terme

Amoxicilline*	(2 x 1000 mg/j)	7 jours
Clarithromycine*	(2 x 500 mg/j)	7 jours
Omeprazole	(2 x 20 mg/j)	7 jours

*si intolérance, métronidazole (2 x 500 mg/j) 7 jours

Les anti acides

- Ce sont des médicament destinés à neutraliser l'acidité gastrique
- Ils n'ont aucune action empêchant la sécrétion acide directe
- Ils agissent par action chimique. Evitent la chute du pH par effet tampon
- Sels d'aluminium (Hydroxyde, phosphate)
- Sels de magnésium (Hydroxyde, Oxyde, Carbonate, Tri silicate)
- Sels de calcium (Carbonate)
- Sels de sodium (Carbonate mono sodique)

Effets pharmacologiques des anti acides

- **Effet sur la pepsine**
 - Ils diminuent indirectement l'activité protéolytique car le pepsinogène s'active en milieu acide
- **Effet sur la gastrine**
 - Augmentation de la sécrétion
 - Permet d'expliquer le rebond sécrétoire
- **Effet laxatif** de type osmotique (Mg)
- **Effet protecteur** des muqueuses
- Retard de la vidange gastrique
- Constipation par l'effet astringent (Al, Ca)

Les anti acides

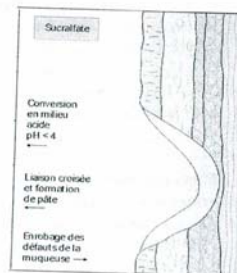
Effets indésirables

- Perturbations de l'équilibre acido-basique
- Hypercalcémie (Précipitation des sels de Ca^{++} notamment dans le rein)
- Libération de CO_2 à l'origine de gêne digestive
- Effet constipant des sels de Al balancé par les sels de Mg
- **Interactions**
- Modification du pH gastrique et urinaire = modification du taux d'absorption, dissolution, biodisponibilité et élimination
- Les cations forment des complexes insolubles (Ex: Tetracyclines)
- En général éviter un traitement systémique concomitant

Les adsorbants

Le sucralfate

- Agit localement en couvrant l'ulcération par effet cytoprotecteur et topique
- Insoluble dans l'eau mais soluble en milieu acide
- Forme une substance visqueuse adhésive
- Se fixe sur les protéines exposées de la muqueuse
- Les protéines alimentaires se « collent » sur la couche renforçant l'effet protecteur



Sucralfate

• Indications

- L'ulcère gastroduodéal / de stress
- Plus efficace en milieu acide

• Effets indésirables: actions de Al^{3+}

- **Interactions:** modifie la biodisponibilité de certains médicaments (phénytoïne, cimétidine)

Autres mesures à associer au traitement

- Le traitement n'est efficace dans la durée que s'il est associé à des mesures hygiéno-diététiques
- Le maintien des mesures après traitement permet une guérison définitive:
 - Arrêt du tabac
 - Changement des habitudes alimentaires (Boissons gazeuses, aliments acides et gras, café, alcool)
 - Baisse du poids
- Traitement des causes sous-jacentes (médications, maladies, stress)

Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien

- Exemple de traitement **GAVISCON®** composé de :
 - alginate de sodium : substance gélifiante
 - bicarbonate de sodium : antiacide
- C'est un gel flottant au-dessus du contenu gastrique au niveau de la jonction gastro-œsophagienne
- Forme une barrière physique visqueuse qui s'oppose au reflux (protection de la muqueuse contre le suc gastrique)
- Augmentation du pH au niveau du cardia,
- Régurgitation du gel en premier

†
1 chape dictée Par
le prof.

Antispasmodiques

Un spasme : colite ulcéreuse, dysenterie, colique hépatique, néphrétique, constipation, diarrhée...

Il existe deux types des anti spasmodiques:

Antispasmodiques neurotropes: sont des parasympholytiques dont l'action porte sur l'inhibition de Acétylcholine (atropine)

Antispasmodiques musculotropes : l'action porte sur la fibre lisse (papavérine)

Les antispasmodiques neurotropes

L'atropine: diminue le tonus et les mouvements du péristaltisme du tractus gastro intestinal et de la vésicule biliaire.

La scopolamine: les mêmes propriétés périphériques de l'atropine.

Les parasympholytiques de synthèse : Adiphenine, Isopropamide, Clinidium ont moins d'effets secondaires,

Les antispasmodiques musculotropes

La papavérine: inhibe la phosphodiesterase et donc l'entrée de calcium dans la fibre lisse.

Dipropylène ; Mébéverine (duspatalin),

Trimebutine (debridat),

Pinaverium (dicétel).

Ambivalent (2 actions) : dihexyverine.

Tiemonium + métamizole (visceralgine)

Phloroglucinol (spasfon)

Les laxatifs

Les laxatifs est un traitement de constipation,

Utilisé aussi pour la préparation du tube digestif avant chirurgie ou pour l'élimination de parasites...

La constipation peut être du au stress, le régime alimentaires, les toxines, une maladie congénitale du colon, les troubles endocriniens.

Anomalies métaboliques/endocriniennes
Diabète
Hypothyroïdie
Hypercalcémie
Phéochromocytome
Hypomagnésémie
Hypokaliémie
Hyperuricémie
Insuffisance rénale chronique
Porphyrie
Maladies du système nerveux
Accident vasculaire cérébral
Sclérose en plaques
Syndrome de Shy-Drager
Maladie de Hirschprung
Obstruction mécanique
Cancer colorectal
Compression extrinsèque (tumorale bénigne ou maligne)
Sténose anale
Sténose non tumorale (diverticulaire, ischémique ou en rapport avec une maladie inflammatoire chronique de l'intestin)
Autres
Dépression, démence
Immobilité, alitement
Grossesse
Maladies systémiques (amylose, sclérodermie)

Il existe 6 types de laxatifs:

Les laxatifs lubrifiants. Les laxatifs osmotiques

Les laxatifs émoullient. Les laxatif stimulants

Les laxatifs de lest. Les laxatifs rectaux

Antalgiques	Opioides faibles (tramadol, codéine) Opioides forts (Morphine, Buprénorphine, Fentanyl)
Anticholinergiques	Antidépresseurs tricycliques, imipraminiques, antiparkinsonien, antihistaminique, phénothiazine, antispasmodique
Antineoplasique	Vincristine, cisplatine, vinorelbine
Sétrons	
Anticonvulsivants	Gabapentine, prégabaline Carbamazépine, oxcarbazépine
Antihypertenseurs	Inhibiteurs calciques, d'action centrale et diurétiques de l'anse, thiazidique
Antidiarrhéiques	Loperamide
Résines	Cholestyramine
Agents cationiques	Hydroxyde d'aluminium, sucralfate Fer, calcium Sulfate de baryum

Laxatifs lubrifiants

Huile de paraffine, Huile de vaseline

Ils ne sont pas absorbables. Ils forment une barrière hydrophobe sur l'épithélium → retarde l'absorption H₂O, rend les fèces plus glissante. Ils ont une efficacité modeste. Ils sont particulièrement utiles en cas de douleur anale, cependant ils doivent être privilégiés

Effets secondaires

Fuites anales,

Pneumopathie irréversible en cas d'inhalation accidentelle.

Le mécanisme d'action des laxatifs osmotiques est basé sur la rétention de l'eau dans la lumière colique par des particules solubles non absorbables

Maintient l'eau et les cations dans l'intestin (propriété osmotique),

On a :

Les laxatifs polyols (lactulose, sorbitol et mannitol),

Les PEG ou macrogol FORLAX®

Les laxatifs salins (1-3h)

Laxatifs polyols : Sucres ni digérés ni absorbés par l'intestin. Mais fermentés par la flore bactérienne colique

Le lactulose inhibe l'absorption intestinale d'ammoniaque par acidification colique, à forte posologie, il est indiqué dans la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique avec hyperammoniémie

PEG: polymères de polyéthylène glycol de haut poids moléculaire qui ne sont pas fermentés

Laxatifs salins : (sulfate, Phosphore, Magnésium, sodium) purgatifs à dose élevée
Les sels de magnésium peuvent libérer de la cholecystokinine, qui facilite l'accumulation d'eau et d'électrolytes dans la lumière intestinale. Leur action est puissante.

Effets secondaires :

Surcharge en ions,
Diarrhée suivie d'une constipation (sels de MG)

Contre-indications

Insuffisance rénale
Insuffisance cardiaques
Colopathies organiques inflammatoires (rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn)
Syndrome occlusif
Syndromes douloureux abdominaux de cause indéterminée

Laxatifs émoullissants

Surfactant anioniques :

- favorisent la pénétration d'eau et lipides dans la masse fécale
Facilitent la sécrétion d'eau et électrolytes vers la lumière du colon.

Huile de ricin : (acide ricinoléique formé au cours des réactions typiques de la dégradation des graisses)

Purgatif, irritant de l'intestin grêle ne convient pas au traitement d'une constipation normale

Docusate de Na

Laxatifs stimulants

Leur mécanisme d'action repose sur la stimulation de la muqueuse par une action irritative locale.
Ils stimulent la motricité colique par sécrétion hydro électrolytique active et diminution de l'absorption eau électrolytes.

Dérives diphenylméthane : bisocardyl, transformés par les bactéries de l'intestin en substances actives stimulant l'intestin.

Forme suppositoire

Anthraquinones : sénéosides: Ce sont des produits végétaux (aloès, bourdaine, séné...)

Des prodrogue; actifs après transformation par les bactéries intestinales

(6-8h). Purgatif: Irritants du colon.

Contre-indiqués en cas de douleurs abdominales d'origine inconnue.

Les laxatifs de lest constituent la méthode la plus appropriée pour la prévention et le traitement de la constipation fonctionnelle,

Leur mécanisme d'action repose sur l'augmentation du volume du bol alimentaire qui, la présence d'eau est nécessaire.

Ce sont des substances insolubles et non absorbés qui s'imbibent de fluide dans l'intestin et gonflent

Mucilage: sont des polysaccharides non assimilables d'origine biologique, classes en trois catégories :

Les extraits d'algues (Agar- agar),

Les extraits de gommes (Sterculia- Guar)

Et les extraits de graines (Psyllium- Ispaghul)

Fibres alimentaires: constituants cellulosesiques des aliments. Elles existent dans les légumes et, surtout, dans les enveloppes des grains de céréales : blé, orge

Pause compensatrice après utilisation d'un laxatif
Risque de déplétion potassique
Le traitement doit être le plus bref possible

Critères de choix

Les laxatifs lubrifiants : ils doivent être privilégiés en deuxième intention, après échec des laxatifs de lest ou osmotiques

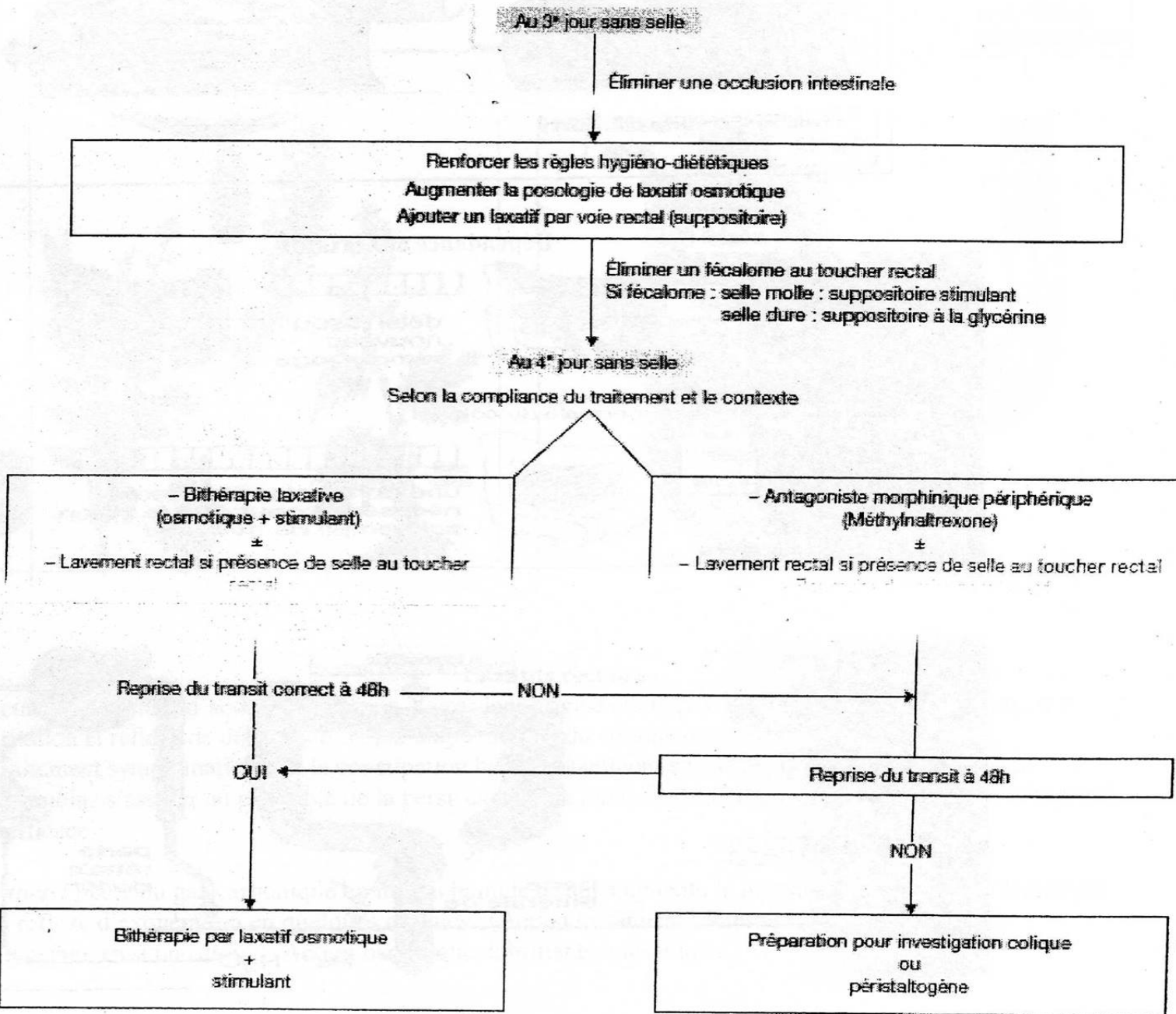
Les laxatifs osmotiques : recommandés en première intention en alternative aux laxatifs de lest.

Les laxatifs stimulants: Il s'agit donc d'un traitement symptomatique de courte durée réservée à des constipations réfractaires sous surveillance médicale.

Les laxatifs de lest utilisés en 1re intention en absence de contre-indication

Les laxatifs rectaux : l'utilisation prolongée, peut entraver le réflexe normal d'exonération et de le rendre dépendant de la stimulation médicamenteuse.

Les laxatifs émoullients : l'huile de ricin ne convient pas au traitement d'une constipation normale



Anti diarrhéiques

Diarrhée : perte eau, sels, transit accéléré.

But de TRT : Ralentir le transit. Élimination de l'agent causal. Rétablir l'équilibre hydro électrolytique

TRT d'appoint : réhydratation

Agents hydrophiles :

Psyllium, ispaghul: absorbe eau et améliore la consistance

Opioides synthétiques :

Ne traverse pas BHE: diminue le transit (μ), augmente le tonus du sphincter anal, diminue les sécrétions

Loperamide (μ , δ): **IMMODIUM** : ralentit la vidange gastrique avec une faible diffusion au niveau du SNC

Diphenoxylate (action centrale marquée) Surdosage \rightarrow dépression du SNC (naloxone)

Les anti sécrétoires

Racécadotril inhibe Enképhalinase qui dégrade enképhaline \rightarrow diminue les sécrétions

Sans E II par rapport aux morphiniques.

Les Adsorbants:

Sont des matières non absorbées avec une surface considérable. Les différentes molécules et entre autres les toxines se fixent sur cette surface et sont donc inactivées et finalement éliminées

Diosmectite: (smecta) argiles: interagit avec les glycoprotéines du mucus adhérent face aux agresseurs.

Actapulgit (pansement GI)

Charbon,

Kaolin,

Cholestyramine

Les Astringents :

Tanins, sel métalliques : précipitation des protéines de surface \rightarrow imperméabilité relative de la muqueuse

Médicaments étiologiques :

Antiinfectieux : cotrimoxasol

Antiseptiques intestinaux: nifuroxaside(ercéfuryl)

Probiotiques : levures (saccaromyces), fractions bactériennes antigéniques

Octeréotide : agoniste de somatostatine (diminue les sécrétions et la motricité)

Médiateurs et récepteurs de la réaction émétique

Dopamine : D2

Sérotonine :5HT3

Histamine :H1

Acétylcholine :M1

Les vomissements peuvent être dû au Kinétoses : mal des transports, lésions digestives, ralentissement de la vidange gastrique, vomissements psychogènes, vomissement du premier trimestre de la grossesse.

Médicaments anti vomitifs

Les antagonistes dopaminergiques

Métoclopramide PRIMPERAN®

Mécanisme d'action: Le métoclopramide est un neuroleptique antagoniste de récepteurs D2 de la dopamine

E II : Symptômes extrapyramidaux

Dompéridone MOTILIUM®

Effets pharmacologiques principalement périphériques

Antagonistes sérotoninergiques

Ondansétron ZOPHREN , granisétron KYTRIL®

Mécanisme d'action : antagonistes des récepteurs 5HT3

Indication : prévention et traitement des vomissements induits par chimiothérapie et radiothérapie cytotoxiques

E II :

Céphalées, Constipation, Bouffées de chaleur

Antihistaminiques

Méclazine AGVRAX®

Indications : Prévention et traitement du mal des transports. Traitement symptomatique de la crise vertigineuse

Mécanisme d'action : Antihistaminique H1.

Effets secondaires : Somnolence

La méclazine possède une action anti-cholinergique responsable de : sécheresse de la bouche, rétention urinaire, troubles de l'accommodation, confusion mentale

Anti-cholinergiques

Scopolamine SCOPODERM® *Dispositif transdermique* :

Mécanisme d'action : Anticholinergique M1

Indication : Prévention des symptômes du mal des transports.

E II : Effets atropiniques

Émétique centraux : Apomorphine , stimule la ZGC

Émétique périphériques : sulfate de Cuivre excite les terminaisons sensibles (vague)

Émétique mixte : sirop d'ipeca (émétine, céphaline)