

## Chimie thérapeutique Les anti-sécrétoires gastriques

Ulcère gastro-duodéal = 10% de la population concernée, 50% des patients se plaignent de brûlures gastriques plus ou moins quotidiennes

Le traitement calme la douleur, favorise la cicatrisation et prévient les récurrences. On va neutraliser l'acidité (exemple : grâce au carbonate de calcium, hydroxyde de magnésium)

On va plutôt diminuer la sécrétion acide => anti-histaminiques H2 et inhibition de la pompe à protons

La muqueuse gastrique est colonisée par une bactérie, responsable de récurrences et d'ulcères

### **1. Anti-histaminique H2**

Cimétidine (STOMEDINE®, TAGAMET®) (chef de file)

Ranitidine (AZANTAC®, RANIPLEX®)

Nizatidine (NIZAXID®)

Famotidine (PEPCIDAC®, PEPTINE®)

STOMEDINE® = sous dosé, vente libre => brûlures

TAGAMET® = sous prescription => ulcère

PEPCIDAC® = pas de prescription

PEPTINE® = sous prescription => ulcère

La cimétidine est un dérivé de l'histamine et on a découvert un antagoniste des récepteurs H2 (James BLACK : chimiste qui l'a découvert, et aussi a découvert le premier  $\beta$  bloquant, prix Nobel de médecine)

Cimétidine

Ranitidine

Nizatidine

Famotidine

### **2. Inhibiteur de la pompe à protons**

Oméprazole (MOPRAL®, ZOLTUM®) (chef de file)

Lanzoprazole (LANZOR®, OGAST®)

Pantoprazole (EUPANTOL®)

Rabéprazole (PARIET®)

Esoprazole (INEXIUM®)

Tous sont dérivés d'un benzimidazole, lié à une pyridine par une chaîne

Oméprazole

Lanzoprazole

Pantoprazole

## Schéma de synthèse de l'Oméprazole

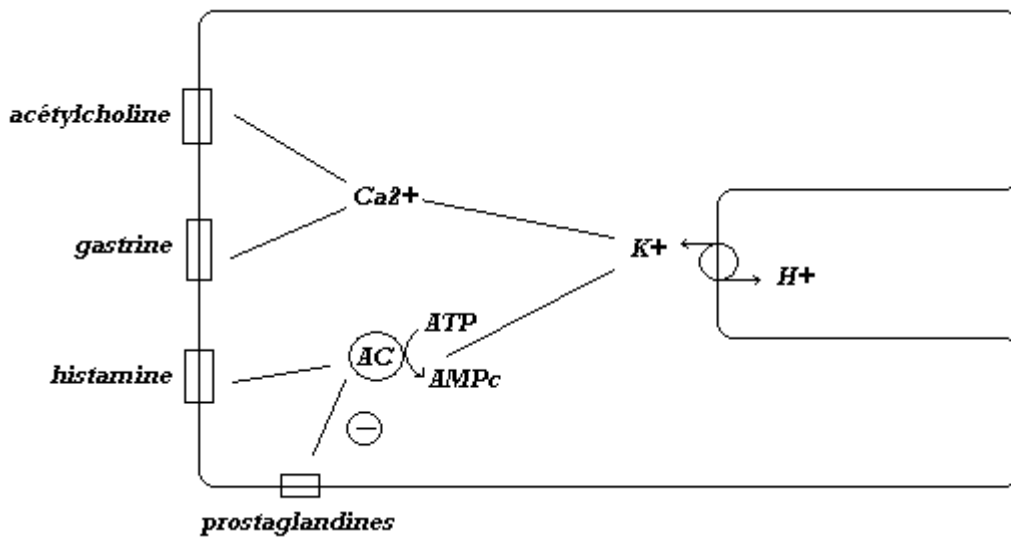
Composés jaunes ou blancs, poudre cristalline peu soluble dans l'eau.

Anti-histaminique : on pourra faire des chlorures beaucoup plus hydrosolubles

IPP : caractère acide et on arrache le H du NH sur le cycle, si on a une base forte on aura un sel (hydrosoluble) composés instables en milieu acide fort et donc on aura un réarrangement de la molécule

Anti-histaminiques et IPP se dosent en UV

### Mode d'action



Anti-histaminiques se fixent sur les récepteurs et donc pas d'action. Les IPPs, eux, inhibent directement l'ATP synthase de manière irréversible. Il faudra donc une nouvelle synthèse d'enzymes pour l'ATPase. Pour une cicatrisation des ulcères, il faut un pH supérieur à 3. Avec les anti-histaminiques, l'augmentation du pH va persister pendant 12H alors qu'avec les IPPs on va avoir cela pendant 18 et 22h. Au bout de 4 semaines, 75% des patients auront les ulcères cicatrisés pour les anti-histaminiques. Avec les IPP c'est 95% pour la même période. Les IPPs sont des promédicaments (en milieu acide on a un réarrangement et formation d'acide sulfonique puis on a un pont disulfure entre site actif et ATPase). Temps de demi-vie pour l'apparition d'une nouvelle ATPase = 36H.

### Pharmacocinétique

Voie orale et voie parentérale en hôpital. Ce sont des composés qui se comportent de manière différente

- anti-histaminique en oral
- IPP sont instables en milieu acide et donc on a des formes gastro-intestinales. L'IPP passe dans le sang, et sort dans l'estomac via les glandes fundiques, là où l'on a la sécrétion, et comme c'est acide on a réarrangement et donc activité)
- anti-histaminique peu lié aux protéines plasmatiques (80%)
- IPP liée à 95% aux protéines plasmatiques
- Composés traversent la barrière placentaire
- Composés métabolisés (anti-histaminiques sont moins métabolisés, les IPP sont très métabolisés au niveau du foie)
- Élimination principalement urinaire
- Le Lanzoprazole est éliminé plutôt par la bile
- 

### Les indications thérapeutiques

- dans l'ulcère duodéal : on a 4 à 6 semaines de traitement
- ulcère gastrique : on a un traitement de 6 à 8 semaines
- syndrome de Zollinger-Ellison : on utilise les IPP surtout
- tumeur du pancréas => hypersécrétion de gastrine => hypersécrétion d'HCl, il faut quasiment bloquer la sécrétion, concentration en IPP très forte
- RGO

Lorsqu'un patient est hospitalisé on le met sous antibiotique H2 ou IPP en voie parentérale pour éviter un ulcère de stress (stress augmente sécrétion acide)

Cimétidine 800 mg/j

Ranitidine 300 mg/j

Omeprazole 20 mg/j

### Effets indésirables

Composés bien tolérés en général

- Nausées
- Diarrhées ou constipation
- Allergie
- Cimétidine ; troubles neuropsychiques : vertige, confusions mentales, souvent chez personnes âgées ou quelqu'un à insuffisance rénale
- Cimétidine : anti-androgène => gynécomastie (développement de la poitrine) et galactorrhée. En voie veineuse => troubles du rythme cardiaque => bradycardie
- IPP pas de contradiction
- Pareil pour antihistaminique sauf que la cimétidine est contre indiquée avec un  $\beta$  bloquant (carvedilol FREDEX® en prescription hospitalière => pour insuffisance cardiaque grave) car on a interaction médicamenteuse.
- La cimétidine modifie le métabolisme des médicaments associés à elle. Elle est un inhibiteur des cytochromes P450 utilisés pour le métabolisme. Le KREDEX est utilisé à très faible dose et comme on a un métabolisme diminué on a augmentation du FREDEX® dans le sang

### Associations déconseillées

Phénytoïne DILANTIN® (anti-épileptique) à marge thérapeutique étroite. La cimétidine va faire que la phénytoïne sera moins métabolisé et donc on aura des effets toxiques.

Carmustine BICNU® (anticancéreux) est moins métabolisé aussi et donc on aura aussi des effets toxiques

Pour les topiques gastro-intestinaux, on utilisera lors de douleurs ulcéreuses. Il est déconseillé de prendre des topiques avec des anti-sécrétoires car on a un complexe qui se forme. Les anti-sécrétoires vont entraîner une augmentation du pH gastrique, et donc on a certain médicaments qui sont des antifongiques (pour les infections). Comme le Kétoconazole NIZORAL® et Itraconazole SPORANOX® sont très peu solubles, et solubles en milieu fortement acide. Ici on aura plus dissolution et donc échec thérapeutique.

### **3. Prostaglandines analogues de la PGE1**

Misoprostol (CYTOTEC®)

On a des récepteurs sur les cellules pariétales à prostaglandines, ces dernières s'y fixe, et la prostaglandine qui se fixe entraîne une inhibition de l'activation de l'APMc, diminution de production de protons. Or les prostaglandines sont un élément régulateur. Les prostaglandines sont chimiquement instables. On a une durée d'action brève et effets indésirables. On a essayé de faire des analogues.

Misoprostol  
(analogue de PGE1)

En théorie, ces produits sont intéressants :

Diminution de la sécrétion des acides comme les anti-histaminiques à n'importe quel moment mais est moins actif. Cependant, il agit selon un processus normal, ils régulent naturellement, ce ne sont pas des inhibiteurs ou des antagonistes. En fait, lorsque qu'on les mettaient sous IPP ou sous anti-histaminiques on avait une gastrinémie importante et quand on arrêtait le traitement, la gastrine faisait qu'on avait une hypergastrinémie et donc récurrence de l'augmentation de l'acidité gastrique. Avec ce composé on n'avait pas ça. Les produits ont un rôle cycloprotecteur qui apparaît à concentration non anti-sécrétoire car ces analogues stimule la sécrétion de mucus, augmente de la production de bicarbonates qui neutralisent les protons qui pourraient franchir la barrière, et on a augmentation de la vascularisation de la muqueuse.

### Effets indésirables :

C'est un produit actif à dose d'ordre du microgramme et on a action limitée dans le temps et donc on prend 4 prises/jour pour un traitement de 6 à 8 semaines et donc difficulté d'observation.

Indication : ulcère gastro-duodéal, l'action est plus importante que les autres.

Autres indications : chez les patients fragilisés qui sont soumis à un traitement anti-inflammatoire à long terme on a un risque ulcérogène et donc on l'associe pour éviter l'ulcère. ARTOTEC® renferme l'anti-inflammatoire diclofenac + du misoprostol dans la même molécule. Ce produit a des effets indésirables : en début de traitement on a des diarrhées et des douleurs abdominales, nausées, céphalées, vomissements, vertiges.

Comme c'est un analogue de prostaglandine on ne peut pas l'utiliser chez la femme enceinte => entraîne contraction et donc avortement

### Eradication de Helicobacter Pylori

Petite bactérie Gram -, qui peut coloniser la muqueuse stomacale. Le produit aura une action ulcérogène, il entraîne une inflammation et a un effet stimulant sur les autres médiateurs de l'ulcère. Il favorise la sécrétion acide. On veut donc se débarrasser de cette bactérie.

1<sup>ère</sup> semaine : 3 produits :

2 ATB (Amoxicilline CLAMOXYL® 10 mg matin et soir et un macrolide comme clarythromycine NAXY®, ZECLAR® 500 mg matin et soir)

et 1 anti-sécrétoire (Oméprazole MOPRAL® à 20mg matin et soir)

Pendant 3 à 5 semaines : on reprend de l'Oméprazole à 20 mg/jour du nitromidazole FLAGYL 500 mg matin et soir.

### Anti-ulcéreux topiques :

Sucralfate KEAL clarythromycine, ULCAR

C'est un mélange de sels basiques d'aluminium et avec un sulfate acide de saccharose. Ce produit va se trouver en milieu acide, il se polymérise, c'est alors une substance pâteuse qui se dépose sur la paroi stomacale. Chargées négativement, les protéines de l'ulcère étant positives, on a interaction électrostatique et donc protection. Il calme la douleur, et stimule la production de prostaglandines.

Comparables aux anti-histaminiques H2

On l'utilise aussi pour éviter les récurrences. Les sels basiques d'aluminium entraînent une constipation car les ions aluminium peuvent être résorbés (résorbés = va dans le sang) et peut entraîner une dépression des phosphates. Sels de bismuth dans les autres pays, en France c'est l'aluminium.