

Cours de Chimie Thérapeutique  
*Licence 3 Pharmacie*

**Médicaments antiulcéreux**

**Dr Yoro TINE**

Année universitaire 2019/2020

1

**PLAN**

**I. Rappels physiopathologiques**

- I.1. Définition
- I.2. Epidémiologie
- I.3. Mécanisme d'apparition
- I.4. Symptômes
- I.5. Complications
- I.5. Diagnostic

**II. Traitement**

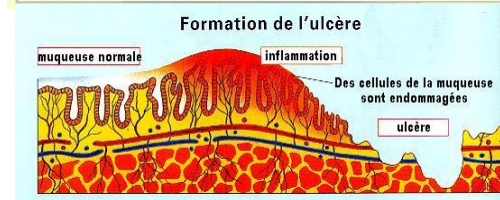
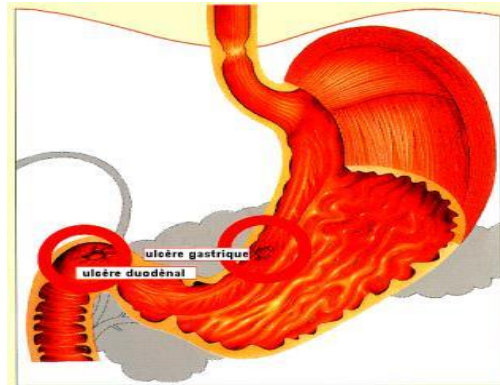
- II.1. Antisécrétoires gastriques
- II.2. Topiques gastro-intestinaux
- II.3. Eradication d'*H. pylori*

2

## I. Rappels physiopathologiques

### I.1. Définition

- L'ulcère gastroduodénal est une perte de substance plus ou moins profonde atteignant au moins la sous-muqueuse de la paroi gastrique.
- Il est limité et entouré par une réaction inflammatoire



### I.2. Epidémiologie



	Ulcère duodénal	Ulcère gastrique
Prévalence	8%	2%
Incidence annuelle	0,8-5 / 1000	0,5 / 1000
Sexe	3 hommes / 1 femmes	Hommes > femmes
Pic de fréquence	40-50 ans	55-65 ans
Mortalité	1%	2,5%

### I.3. Mécanisme d'apparition

#### ➤ Déséquilibre en un point précis de la muqueuse

##### ✓ Facteurs d'agression

- Production d'HCl et de pepsine
- Présence d'*Helicobacter pylori*

##### ✓ Facteurs de défenses

- Diminution de sécrétion de mucus, des bicarbonates et des prostaglandines
- Renouvellement épithélial



5

### I.3. Mécanisme d'apparition

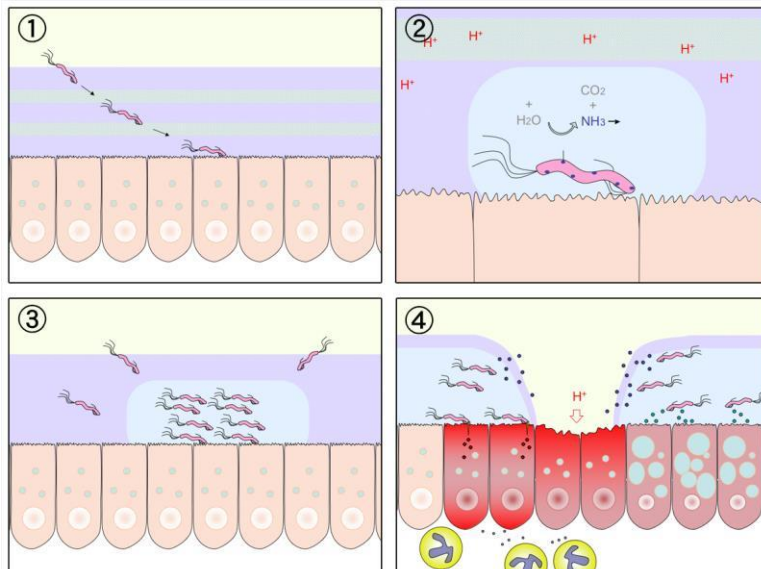
#### ➤ Facteurs favorisants

- Tabac, thé
- Infestation par *H. pylori*
- Médicaments gastro-toxiques (aspirines, AINS)
- Prédisposition héréditaire
- Stress discuté

6

➤ Facteurs favorisants

- ❖ Présence d'*Helicobacter pylori* (une infection à *Helicobacter pylori* est retrouvée 7 fois sur dix).

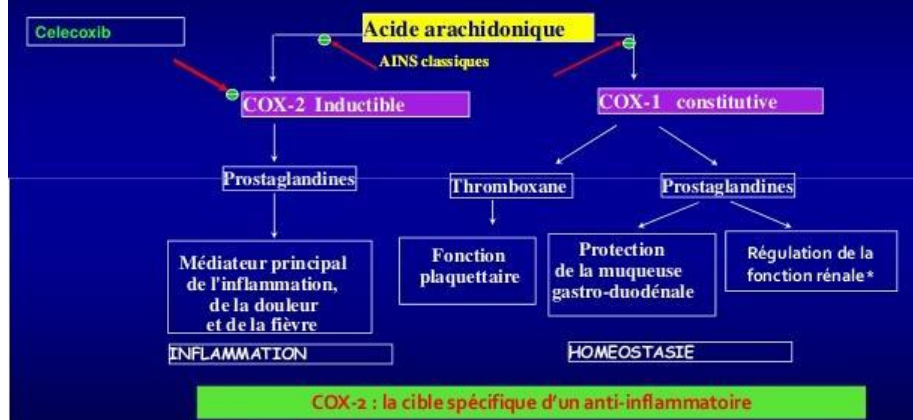


7

➤ Facteurs favorisants

- ❖ Médicaments gastro-toxiques (aspirines, AINS)

### Mécanisme d'action des inhibiteurs de la Cox 2 et des AINS classique



8

#### I.4. Symptômes

- Douleur souvent épigastrique
- Parfois douleur soulagée par un repas et réapparaît après la vidange gastrique
- Périodes favorables : printemps et automne
- Manque d'appétit, perte de poids parfois
- Intolérance à certains aliments

9

#### I.5. Complications

- ✓ Hémorragies digestives
- ✓ Perforation
- ✓ Sténose pyloro-bulbaire
- ✓ Récidive pour l'ulcère duodéal
- ✓ Cancérisation pour l'ulcère gastrique

10

### I.6. Diagnostic :

- ✓ Repose uniquement sur la fibroscopie oesogastroduodéнал + biopsie
- ✓ Recherche de cancer si lésion gastrique
- ✓ Recherche d'*Helicobacter pylori*
- ✓ Recherche d'une autre cause...

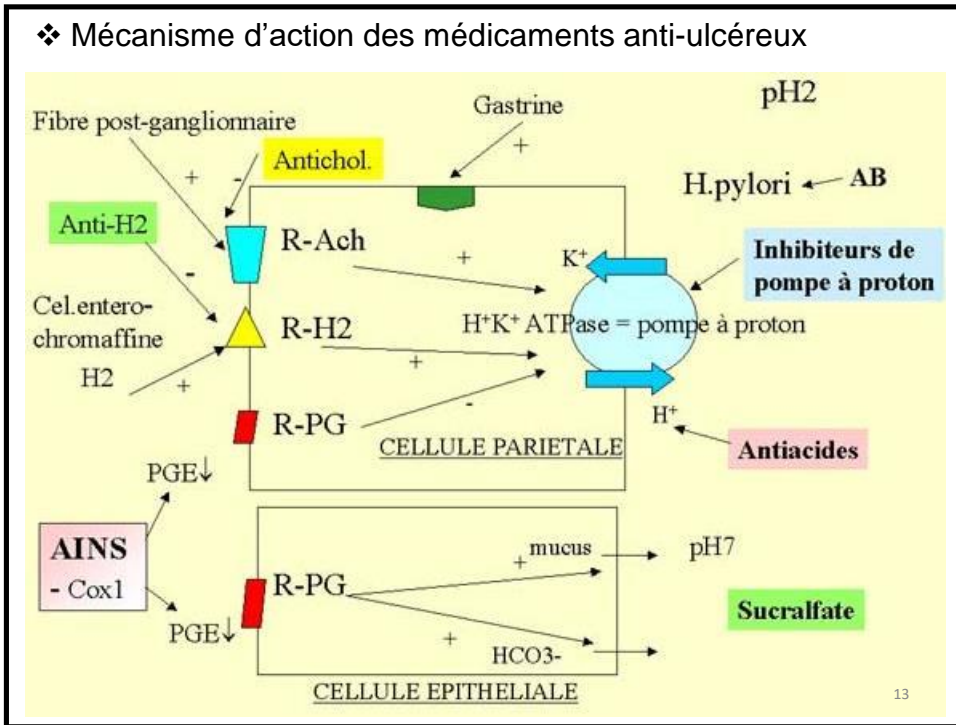
11

## II. Traitements

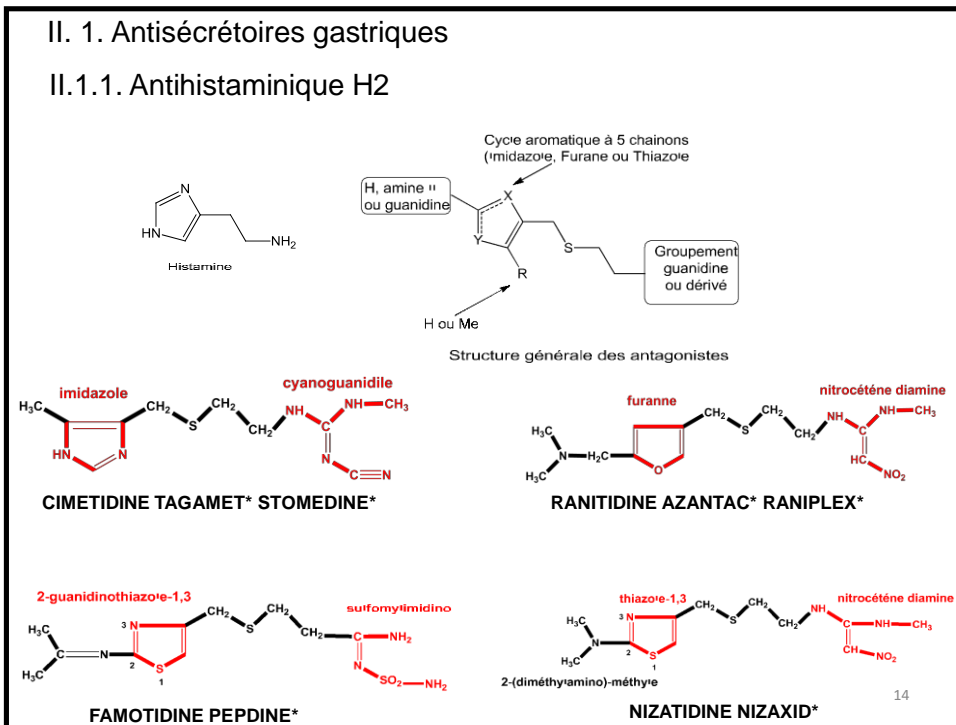
L'objectif vise à calmer la douleur ulcéreuse, à accélérer la cicatrisation de l'ulcère et à prévenir les récives et complications

- ❖ Règles hygiéno-diététiques
  
- ❖ Traitements médicamenteux classés schématiquement en deux groupes en fonction de leur activité
  - ✓ Action antiacide sur deux sites d'activité
    - Cellule gastrique (antisécrétoires)
    - Dans la lumière (effet tampon des topiques)
  - ✓ L'antibiothérapie éradiquant *H. pylori*

12



13



14

### ❖ Relations structure-activité

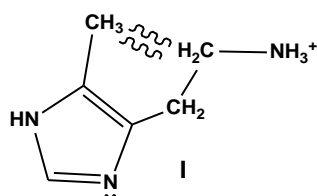
- Démarche structurée de recherche des anti-H2
- La molécule d'histamine est un agoniste des récepteurs histaminique H1 et H2.
- Elle se fixe sur les récepteurs histaminiques H1 et H2 (responsable de la sécrétion acide). L'objectif est de trouver une molécule antagoniste des récepteurs histaminiques H2 responsables de la sécrétion acide.
- L'ajout de substituants non polaires et hydrophobes sur la molécule d'histamine a conduit à la 4-méthylhistamine.

15

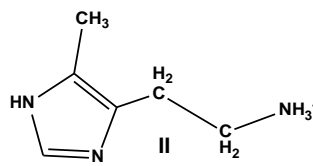
### ❖ Relations structure-activité

Démarche structurée de recherche des anti-H2. L'objectif est de trouver une molécule antagoniste des récepteurs histaminiques H2 responsables de la sécrétion acide.

- ✓ L'ajout de substituants non polaires et hydrophobes sur la molécule d'histamine a conduit à la 4-méthylhistamine, un agoniste spécifique des récepteurs H2, mais n'est pas douée d'activité antagoniste H2



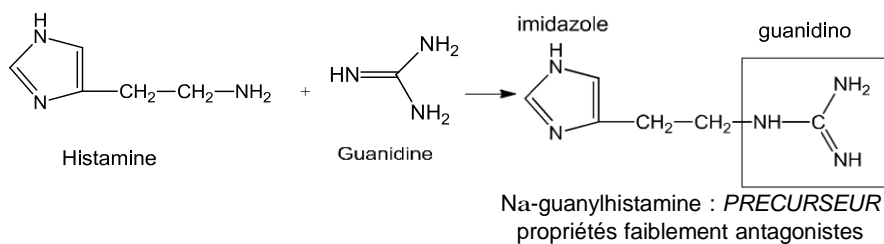
(I) Conformation instable à cause de gêne stérique



(II) Conformation stable privilégiée

16

✓ Na-guanylhistamine



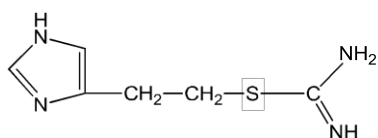
✓ Remplacement du noyau imidazole, en conservant le groupe guanidino

- Composés ne possédant pas l'effet antagoniste recherché.
- Molécule recherchée doit posséder à la fois le cycle imidazole et le groupe guanidino.
- Groupe guanidino est basique et se protone à pH7.

17

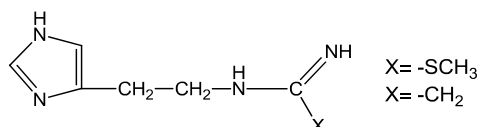
✓ Remplacement de l'azote de la chaîne latérale par un atome de Soufre (S) (entité isothio-urée)

- conduit à un composé dont l'activité antagoniste était meilleure, mais a conservé un effet agoniste partiel.



✓ Analogue de l'histamine avec un groupe isothio-urée

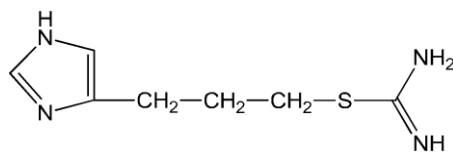
La synthèse d'analogues de la N-guanylhistamine en remplaçant le groupe amino terminal par méthylthio (X = -SMe) ou méthyle (X = -CH<sub>3</sub>) a conduit à des composés possédant un effet antagoniste amoindri.



18

- ✓ Allongement de la chaîne carbonée en ajoutant un troisième méthylène et en conservant l'analogie isothio-urée

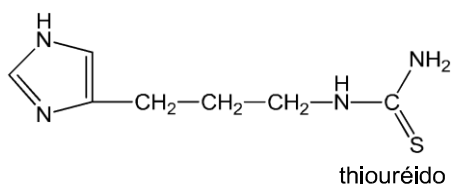
- Entraîne curieusement une diminution de l'activité antagoniste.



- ✓ La synthèse d'un composé contenant un groupe thiouréido

- Des propriétés antagonistes faibles et une activité agoniste nulle (aucune activité agoniste).

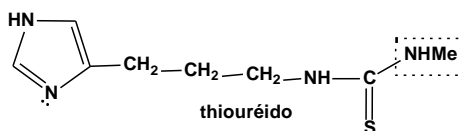
- Basicité du groupe thiouréido est voisine de celle du groupe guanidino



19

- ✓ Un allongement du reste carboné de ce composé

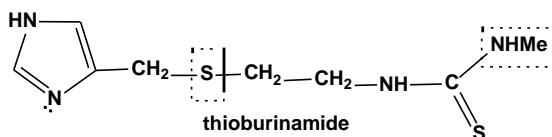
- Burimamide dont l'activité antagoniste était manifestement meilleure.



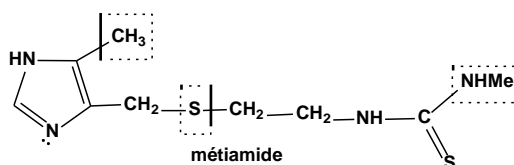
- Burimamide est un antagoniste de l'histamine très spécifique des récepteurs H2, 100 fois plus puissant que la  $\alpha$ -guanylhistamine.
- Chaîne latérale carbonée a un effet électro-donneur et est responsable de l'instabilité du noyau imidazole (ionisé).

20

- ✓ Introduction d'un isostère du carbone comme le soufre sur la chaîne latérale a conduit à un effet électro attracteur plus favorable pour le cycle non ionisé.



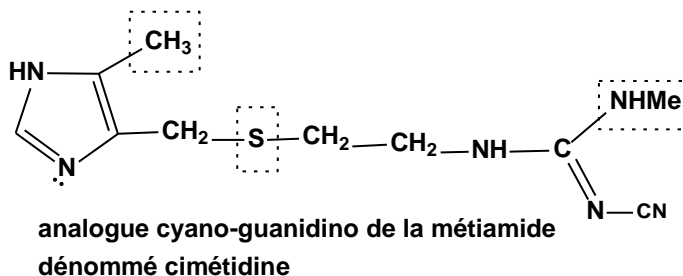
- ✓ Introduction d'un méthyle sur le cycle imidazole a conduit à la métiamide dont l'activité antagoniste était exaltée. Ceci a conduit à la métiamide, 10 fois plus active que la thioburinamide.



21

- ✓ L'analogue uréido- de la métiamide était moins actif par contre, son analogue guanidine était certes moins actif mais avait un effet antagoniste pur.

- ✓ Pour améliorer l'activité antagoniste, les analogues nitroguanidine et cyanoguanidine ont été synthétisés. Le dérivé cyanoguanidine (cimétidine, chef de file des anti-ulcéreux) s'est avéré plus actif et a été retenu.



22

### ❖ Caractères structuraux généraux

- ✓ Dérivent tous de l'histamine
- ✓ Cycle pentagonal : imidazole, thiazole, furane
- ✓ Molécules polaires, hydrophiles
- ✓ Extrémité terminale polarisée, plane, segment-clé de l'activité antagoniste :
  - groupe guanidine porteur d'un groupe cyano : cimétidine.
  - groupe amidine porteur d'un groupe nitroéthène : rinitidine et nizatidine
  - groupe amidine porteur d'un groupe sulfonyl: famotidine.

23

### ❖ Caractères structuraux généraux

- ✓ Différenciation sur la chaîne portée par l'hétérocycle : chaîne allyle neutre (cimétidine), chaîne à caractère basique (autres molécules)
- ✓ Caractère acide dû aux groupements attracteurs d'e
- ✓ Molécules peu lipophiles : barrière hémato-méningée
- ✓ Segment « clé » = tidine\* inhibition H2

24

### ❖ **Caractères pharmacologiques généraux**

- ✓ **Efficacité moindre** que celle des IPP, car seule la composante histaminique est inhibée
  
- ✓ **Posologie :**
  - Administration bi quotidienne, de préférence mono quotidienne le soir (concentration maximale la nuit et la sécrétion acide nocturne est bloquée)
  
  - A poursuivre 4 à 8 semaines.

25

### ❖ **Caractères pharmacologiques généraux**

- ✓ **Précautions d'emploi**
  - Nécessaires seulement en cas d'insuffisance rénale
  
  - Contrôle de la CIMÉTIDINE interfère avec le métabolisme oxydatif de nombreux médicaments : son effet inhibiteur sur les cytochromes P450 hépatiques peut réduire le métabolisme des médicaments normalement détoxifiés par ce système enzymatique
  
  - RANITIDINE : 5 à 10 fois d'affinité pour le cytochrome P450
  
  - FAMOTIDINE et NIZATIDINE n'interfèrent pas avec le cytochrome P450

26

### ❖ Caractères pharmacologiques généraux

✓ **Effets secondaires** : leur fréquence est faible

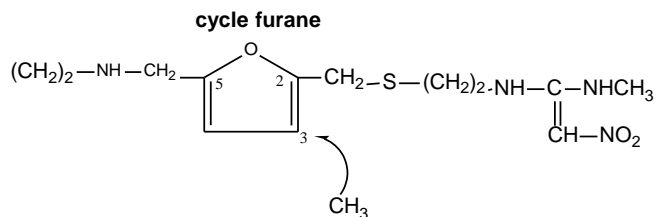
- Diarrhée (1 à 3 %)
- Céphalées (2 à 3 %)
- Fatigue (2%), myalgies (2%)
- Constipation (1%)
- Somnolence (1 à 2%).

✓ **Emplois**

- Ulcères gastriques et duodénaux (≈ 60% guérison)
- Syndrome de ZollingerEllison (≈ 55 à 90% guérison)
- Reflux gastrooesophagien

27

### ❖ RSA sur la RANITIDINE



1<sup>ère</sup> mise sur le marché en 1981

1988 = tête de file des prescriptions des anti-ulcéreux.

- le *groupe nitroéthèneaminal* est le meilleur en ce qui concerne l'activité
- le *remplacement du S* par un groupe méthylène  $\text{CH}_2$  fait chuter l'activité
- le *positionnement du S* à côté du cycle fait chuter l'activité
- le *remplacement du cycle furane* par des cycles plus hydrophobes (phényle, thiophène) fait chuter l'activité

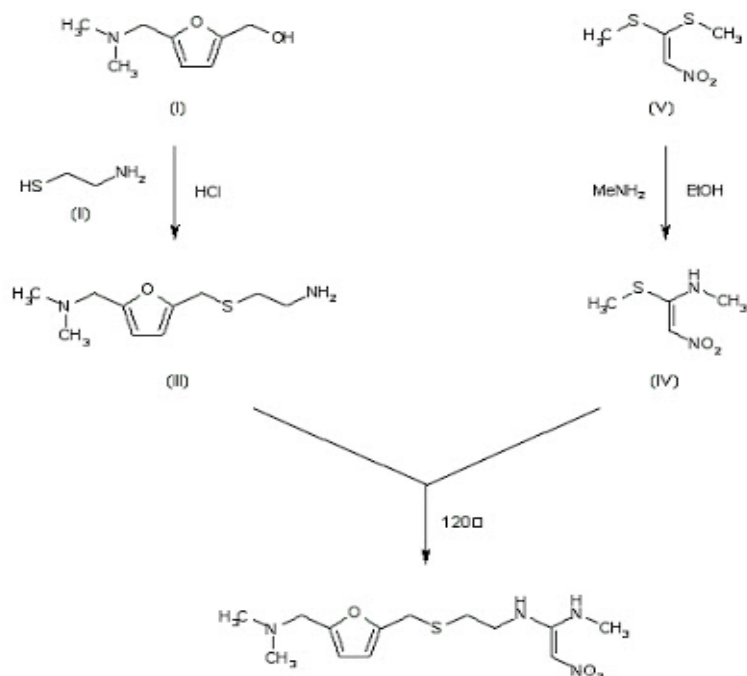
28

### ❖ RSA sur la RANITIDINE

- la **di-substitution en 2,5**: meilleur profil de substitution pour le cycle furanique
- le **groupe diméthylamino** : substitutions différentes possibles (ce qui indique que la basicité et l'hydrophobicité de ce groupe ne sont pas déterminantes en ce qui concerne l'activité)
- une **substitution méthyle sur le C<sub>3</sub>** du cycle furanique supprime l'activité (contrairement à la série imidazole où ce type de substitution augmente l'activité).

29

### ❖ Préparation de la RANITIDINE



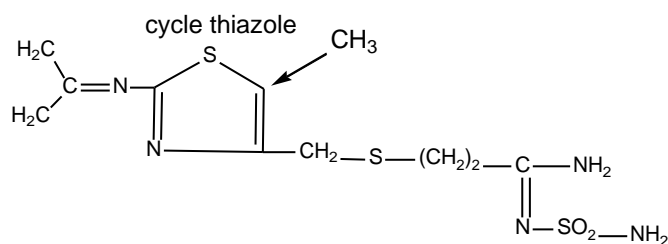
30

### ❖ Préparation de la RANITIDINE

- La réaction du 5-diméthylaminométhyl-2-furanylméthanol (I) avec la 2-mercaptoéthylamine (II)
- au moyen de HCl aqueux donne la 2 - [[(5-diméthylamino-méthyl-2-furanyl) méthylthio] éthaneamine (III),
- qui est puis condensé avec de la N-méthyl-1-méthylthio-2-nitrothéneamine (IV) par chauffage à 120 ° C.
- Le composé (IV) est obtenu par réaction de 1,1-bis (méthylthio) -2-nitroéthène (V) avec de la méthylamine dans reflux d'éthanol

31

### ❖ RSA sur la Famotidine



- *Le groupe liant sulfonyl-amidino n'est pas indispensable à l'activité son remplacement est possible par d'autres structures, à condition :*
  - ❖ Qu'elles soient planes
  - ❖ Qu'elles présentent un moment dipolaire
  - ❖ Qu'elles puissent réagir avec les récepteurs via des liaisons H

32

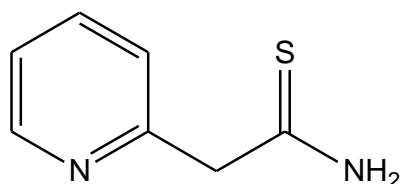
### ❖ RSA sur la Famotidine

- l'activité est optimale si longueur de la chaîne latérale = 4 ou 5 maillons
- *le remplacement du S par un méthylène CH<sub>2</sub> augmente l'activité*
- la modification de la chaîne est possible par inclusion d'un cycle aromatique
- *le substituant méthyle CH<sub>3</sub> en ortho* par rapport à la chaîne entraîne une diminution de l'activité.
- *les 3H parmi les 4 présents dans les 2 groupes animés NH<sub>2</sub> sont indispensables à l'activité.*

33

### II.1.2. Inhibiteurs de la pompe à proton

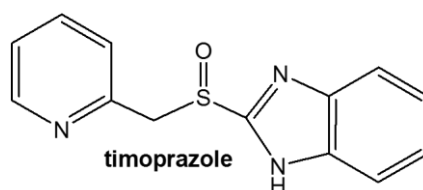
- ✓ En 1972 la firme **Servier** avait développé un composé antisécrétoire CMN 131 qui présentait une sévère toxicité aiguë. Les études ont montré que le groupe thioamide était responsable des activités toxiques du CMN131.



**CMN 131**

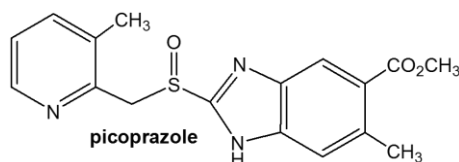
34

- ✓ Les études ultérieures ont eu pour objectif d'éliminer le groupe thioamide en l'incorporant dans des systèmes hétérocycliques.
- ✓ En 1973, le composé H124/26 avec un squelette benzimidazole possédant une puissante activité antisécrétoire, mais dénué de la toxicité aigüe a été synthétisé et a été choisi comme lead compound.
- ✓ Le métabolisme de ce composé a donné un métabolite **sulfoxyde** H83/69 doué d'une activité antisécrétoire plus importante que le H124/26.
- ✓ Ce composé métabolite a été baptisé **timoprazole** considéré comme nouveau lead compound.



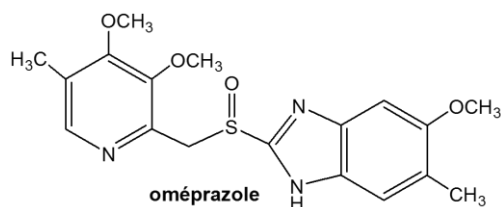
35

- ✓ L'étude de la toxicité chronique du timoprazole a révélé que ce composé entraînait un grossissement de la glande thyroïde entraînant une inhibition de la captation de l'iode.
- ✓ La synthèse d'analogues thiourée de type mercapto-benzimidazole du timoprazole a entraîné une élimination de l'effet sur la thyroïde et le thymus sans réduction de l'activité antisécrétoire.
- ✓ Le **picoprazole H149/94** a ainsi été obtenu. Il possédait une puissante activité antisécrétoire et de durée d'action allongée. Ce composé agit en inhibant la pompe **Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase dépendante** responsable de la sécrétion acide gastrique des membranes des cellules pariétales.



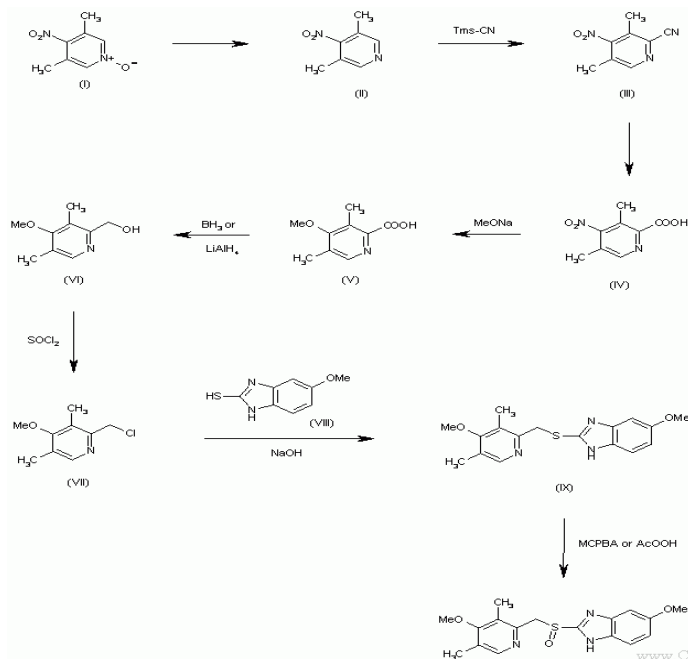
36

- ✓ Les études ultérieures ont confirmé que les analogues du benzimidazole sont des inhibiteurs de l'enzyme  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase responsable de la sécrétion acide.
- ✓ L'introduction de substituants sur le **noyau pyridine du timoprazole** pour obtenir une valeur de pH élevée permet d'augmenter la concentration du principe actif dans la cellule pariétale. Le composé obtenu a été nommé **oméprazole**. La valeur élevée du pKa du pont pyridine de l'oméprazole est le facteur déterminant l'activité inhibitrice de la sécrétion acide gastrique.



37

- ✓ Synthèse de l'oméprazole: Astra Zeneca US 5386032



✓ Synthèse de l'oméprazole: Astra Zeneca US 5386032

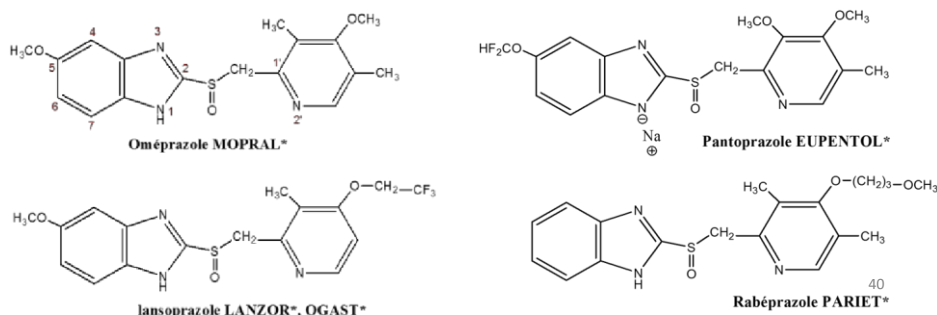
- La désoxygénation du N-oxyde de 3,5-diméthyl-4-nitropyridine (I) donne la pyridine (II) correspondante,
- qui est traitée avec du cyanure de triméthylsilyle pour donner le 3,5-diméthyl-4-nitropyridine-2-carbonitrile (III).
- L'hydrolyse de (III) donne l'acide carboxylique (IV) correspondant qui, par une substitution nucléophile du groupe NO<sub>2</sub> avec du méthylate de sodium, donne l'acide 4-méthoxy-3,5-diméthylpyridine-2-carboxylique (V).
- La réduction de (V) avec du borane ou LiAlH<sub>4</sub> donne le carbinol (VI) qui, par réaction avec SOCl<sub>2</sub>, est transformé en chlorométhylpyridine (VII).
- La condensation de (VII) avec du 5-méthoxy-1H-benzimidazole-2-thiol (VIII) au moyen de NaOH dans de l'eau au reflux donne le thioéther (IX)
- qui est finalement oxydé en sulfoxyde cible au moyen de MCPBA ou d'acide peracétique.

39

❖ CARACTÈRES GÉNÉRAUX des IPP

- ✓ Caractéristiques : leur mécanisme d'action est original et puissance et une longue durée d'action
- ✓ 4 produits disponibles : OMEPRAZOLE (MOPRAL®, ZOLTUM®)  
LANSOPRAZOLE(OGAST®, LANZOR®)  
PANTOPRALE(EUPANTOL®, INIPOMP®)  
RABEPRAZOLE (PARIET®)

Les IPP présentent une grande parenté structurale.



40

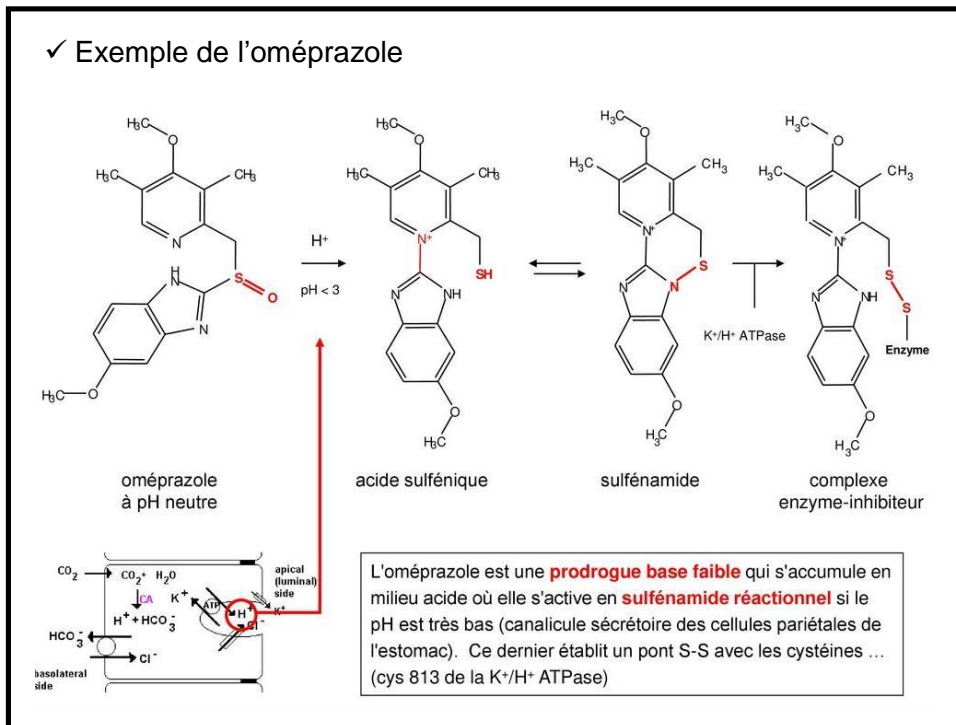
- ✓ Segment clé « **PRAZOLE** » indique une activité inhibitrice de la pompe à protons
- squelette de type *pyridinylméthylsulfanylbenzimidazole* (atome de S chiral)
- tous ces composés sont **des promédicaments** = avec le pH acide de l'estomac, ils sont transformés en *sulfénamides*, qui se fixent irréversiblement à des résidus cystéine situés en périphérie de la pompe à protons
- *pour le taux de récurrences après l'arrêt du traitement = TRITHÉRAPIE* éradiquer le germe responsable des inflammations (helicobacter pylori)
  - 1 IPP qui diminue la sécrétion d'HCl
  - 2 antibactériens : nitro-imidazole + AB

41

### ❖ Mécanisme d'action des IPP

- ✓ Ils inhibent irréversiblement la pompe à protons
  - qui dépend de la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase,
  - qui contrôle la sécrétion des H<sup>+</sup> par la cellule pariétale
- ✓ Ce sont des bases faibles
  - pKa ≈ 4 (oméprazole, pantoprazole et lansoprazole)
  - pKa ≈ 5 (rabéprazole)
  - qui se concentrent de façon sélective dans les espaces de pH acide < 4 localisés dans les canaux sécrétoires des cellules pariétales, où elles seront transformées en composés actifs
- ✓ Ils inhibent plus de 90% de la sécrétion gastrique en produisant une achlorhydrie
- ✓ Pro-médicaments inactifs, transformés par protonation en milieu acide en SULFÉNAMIDES TÉTRACYCLIQUES qui se lient par covalence avec les groupements thiols SH de l'enzyme (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase) afin de former des ponts disulfures qui bloquent la pompe pour une longue durée.

42



### ❖ Caractères pharmacologiques des IPP

- ✓ Spécificité d'action liée
  - à la distribution sélective de l'ATP-ase  $\text{H}^+/\text{K}^+$
  - à l'obligation d'un milieu acide pour catalyser la conversion en métabolite actif et accumuler la molécule protonée et le cation sulfénamide à côté de l'enzyme cible
- ✓ Indications thérapeutiques : ulcères de l'oesophage, estomac, duodénum utilisés dans le syndrome de Zollinger-Edison, s'il ne cède pas avec les antiH2
- ✓ Vitesse d'absorption et pics de concentration maximale si ingestion pendant les repas (Lansoprazole et Pantoprazole)
- ✓ Elimination des IPP : essentiellement HÉPATIQUE non génératrice de métabolites actifs aussi voie urinaire et par les fécès

**Attention! Oméprazole traverse la barrière placentaire, pas la barrière hémato-encéphalique**

### ❖ Caractères pharmacologiques des IPP

- ✓ Effets indésirables : bonne tolérance des IPP (celles des anti-H2)
  - Troubles gastro-intestinaux
  - Troubles cutanés (rash)
  - Céphalées, vertiges
  
- ✓ Interactions médicamenteuses : effets des AVK, BZD, antiépileptiques

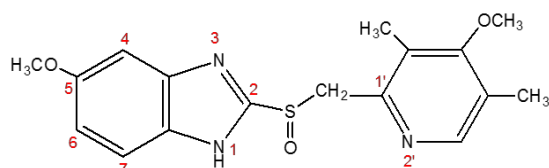
45

### ❖ Caractères pharmacologiques des IPP

- ✓ Administration obligatoire sous forme de micro-granules gastro-résistantes pour éviter la formation de sulfénamide dans la lumière gastrique
  
- ✓ Concentration du sulfénamide dans les canalicules des pariétales
  - donc peu d'action des IPP sur les autres pompes ioniques de l'organisme,
  - durée d'action + longue que celle des antiH2,
  - 1 seule prise/jour suffit.
  
- ✓ L'effet anti-sécrétoire des IPP est dose-dépendant
  - de J0 à J5 avant de se stabiliser
  - effet anti-sécrétoire est durable (>24h)
  - pas de corrélation entre la concentration plasmatique de l'IPP et son effet

46

### ❖ Relations structure-activité

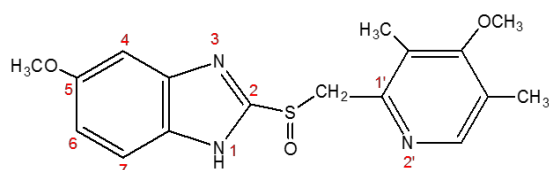


Oméprazole MOPRAL\*

- Chaîne méthylsulfuryle des molécules d'IPP est un inducteur chimique responsable de l'activité anti-sécrétoire optimale si le nombre d'atomes de carbone est le plus souvent égal à 1.
- Présence concomitante du noyau benzimidazolique et de l'hétérocycle pyridinique est indispensable pour l'effet IPP
- Hétérocycle pyridinique par son azote se protone en milieu acide pour donner lieu à la formation de molécules actives qui possèderaient une grande affinité pour l'enzyme-cible de la pompe à protons.
- Noyau benzimidazolique va conditionner la stabilité des molécules tant en milieu physiologique lors de sa biotransformation

47

### ❖ Relations structure-activité



Oméprazole MOPRAL\*

- Présence d'un groupe d'atomes donneur d'électrons sur le noyau benzimidazolique en position 5 est favorable s'il est de type méthoxyl (-OCH<sub>3</sub>) et ceci renforcerait la stabilité de la molécule lors de la biotransformation.
- Présence sur l'hétérocycle pyridinique d'un groupe d'atome de type méthyle en position 3 et 5 favorables et /ou de groupe méthoxyl, éthoxyl (-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ou les homologues supérieurs (à chaîne prolongée) en position 4 favorable, confère aux molécules une exaltation de leur lipophilie partant une exaltation de leur performance pharmaco-thérapeutique et pharmacocinétique.

48

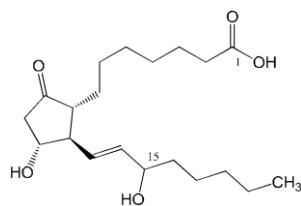
### ❖ Autres molécules IPP

- ✓ **Ésoméprazole INEXIUM\*** énantiomère S de l'oméprazole.
  - Activité: inhibition de l'enzyme H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>/ATPase (pompe à protons) quatre fois plus élevée que celle de l'oméprazole chez l'homme.
  - Moins métabolisé que son racémique, l'ésoméprazole donne lieu à des concentrations plasmatiques plus élevées et évite les variations d'activité individuelle.
  
- ✓ **Ténatoprazole et léminoprazole:** essais cliniques actuellement en cours

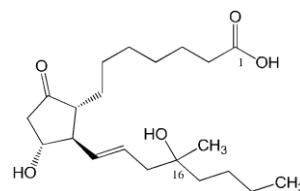
49

### II.1.3. Prostaglandines, analogue de la PGE1 : Misoprostol

- ✓ Analogue synthétique de la prostaglandine PGE1
  - Rôle >> dans le maintien de l'intégrité de la barrière muqueuse gastro-intestinale)
  - Utilisé pour prévenir ou soigner les lésions dues aux AINS et Anti-Pyrétiques
  - D'où l'intérêt d'associer la prise de MISOPROSTOL avec ces médicaments



Prostaglandine E1

Misoprostol (CYTOTEC\*)  
En association avec le Diclofénac (ARTOTEC\*)

50

- ✓ Action : réduit la sécrétion acide gastrique basale
- ✓ Soluble dans l'eau ; actif par voie orale
- ✓ Posologie : 800 g en 4 prises (3 < chaque repas et une 30' < coucher)
- ✓ Elimination par voie rénale
- ✓ Métabolisation sous forme dé-estérifiée
- ✓ Effets indésirables : constipation, diarrhée, vomissements, réaction allergique
- ✓ Contres indications: chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer

51

## II.2. Topiques gastro-intestinaux

### II.2.1. Sels d'aluminium et de magnésium

Phosphate d'aluminium PHOSPHALUGEL

Hydroxyde d'aluminium et de magnésium MAALOX

#### ❖ Mode d'action :

- Neutraliser les ions H<sup>+</sup> de l'estomac sans interférer avec le processus sécrétoire : ils ont un POUVOIR TAMPON.
- Destinés à protéger la muqueuse œsophagienne et gastroduodénale contre les agressions
- Inhibent l'activité protéolytique et augmentent la libération de gastrine et le tonus du sphincter du bas œsophage.

52

## II.2. Topiques gastro-intestinaux

### II.2.1. Sels d'aluminium et de magnésium

#### ❖ Propriétés :

- Effet rapide de courte durée : de trente minutes à une heure.
- Efficacité est moindre par rapport aux anti-sécrétoires gastriques
- Avantage : effets indésirables sont beaucoup plus rares.
- Risque d'interactions ++++ : les autres médicaments doivent être administrés à distance de deux heures.

53

### II.2.1. Sels d'aluminium et de magnésium

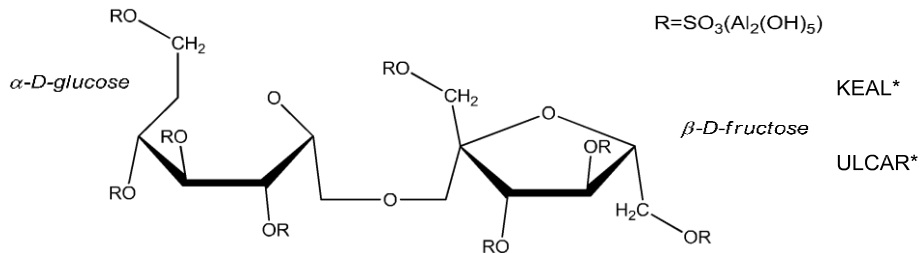
#### ❖ Effets indésirables

- Sur le transit intestinal : Aluminium → constipation ; Magnésium → diarrhées
- Surcharge sodée : *ils sont administrés sous forme de sels, donc attention qui dit surcharge sodée dit rétention d'eau*
- Déplétion phosphorée : Phosphore + hydroxyde d'aluminium → phosphate d'aluminium
- Asthénie, anorexie, douleurs osseuses
- S'ils sont sous forme d'acides aminés anioniques, il existe un risque d'alcalose, d'hypercalcémie.
- Diminution de la filtration glomérulaire → ATTENTION aux insuffisants rénaux

54

## II.2.2. Sucralfate

Composé d'Octosulfate de Saccharose et d'hydroxyde de Polyaluminium



### ❖ Mode d'action

- pH < 4, il y a polymérisation étendue et transformation du sucralfate en un gel visqueux qui se fixe sur l'ulcère par liaison avec ses protéines : le gel colle aux cratères de l'ulcère, d'où cicatrisation possible.
- Réaction se poursuit par la consommation de l'acide gastrique par les ions Al(OH)<sup>5+</sup> jusqu'à ce qu'une partie de l'octosulfate de saccharose soit totalement libre d'ions Al<sup>3+</sup>.
- De plus, il stimule la synthèse endogène de prostaglandine gastrique. 55

## II.2.2. Sucralfate

### ❖ Mode d'action

- Conservation des propriétés visqueuses et émulsifiantes tant que pH duodénal constant
- Sucralfate: (-) nombre d'*Helicobacter pylori* et (-) son adhérence à la muqueuse gastrique.
- Anti-acides et les aliments ne modifient pas les propriétés d'adhésion du gel

### ❖ Posologie

- 4 prises de 1g/jr (1 heure < chaque repas et < coucher), 4 à 8 semaines

### ❖ Elimination : voie fécale (90%)

❖ Métabolisation : libération de faibles quantités d'aluminium, sans conséquence si la fonction rénale est normale

❖ Effets indésirables : effet constipant dû à l'Al

❖ Efficacité : identique à celles des anti-H2

56

### II.3. Recommandations pour le traitement des ulcères gastro-duodénaux : éradication d'*Helicobacter pylori*

