

Systeme gastro-intestinal

2. Bas

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique

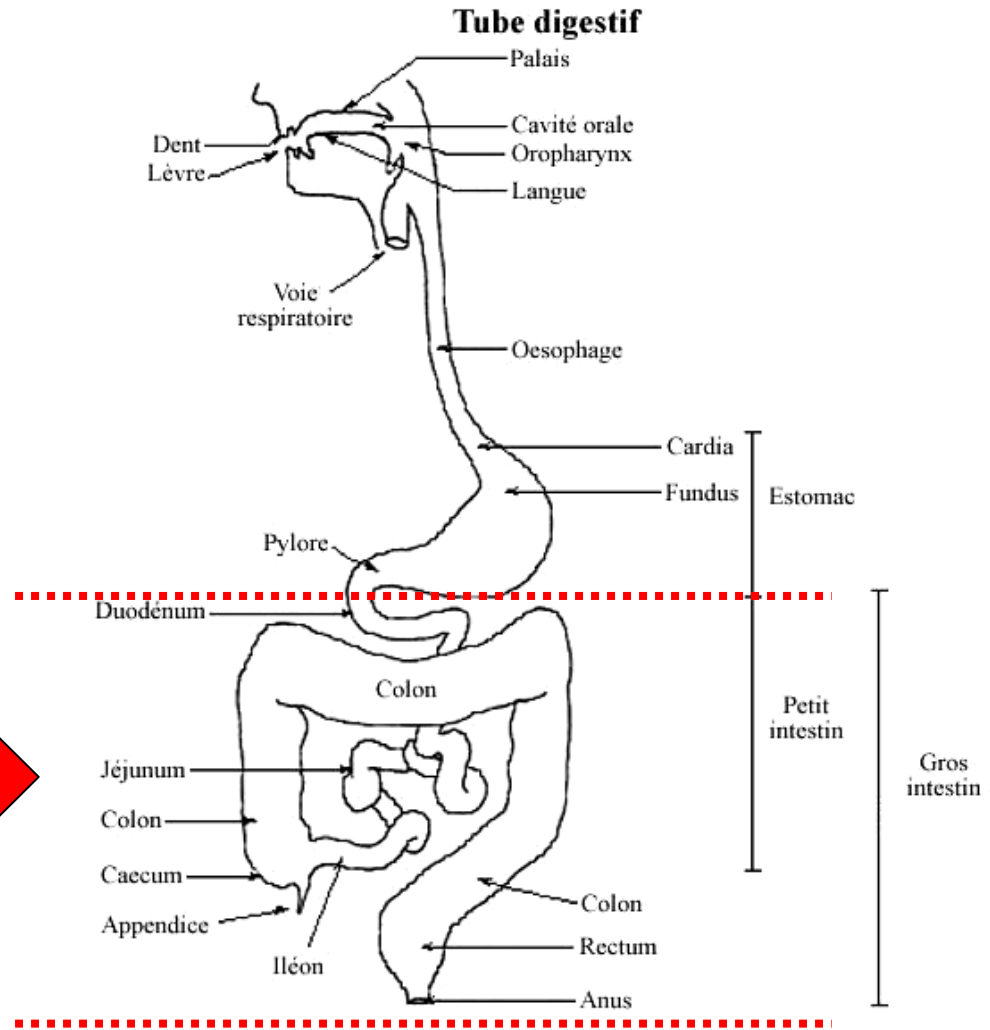


Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises des cours donnés à l'Université catholique de Louvain par les Prof. F. Van Bambeke et P. Tulkens

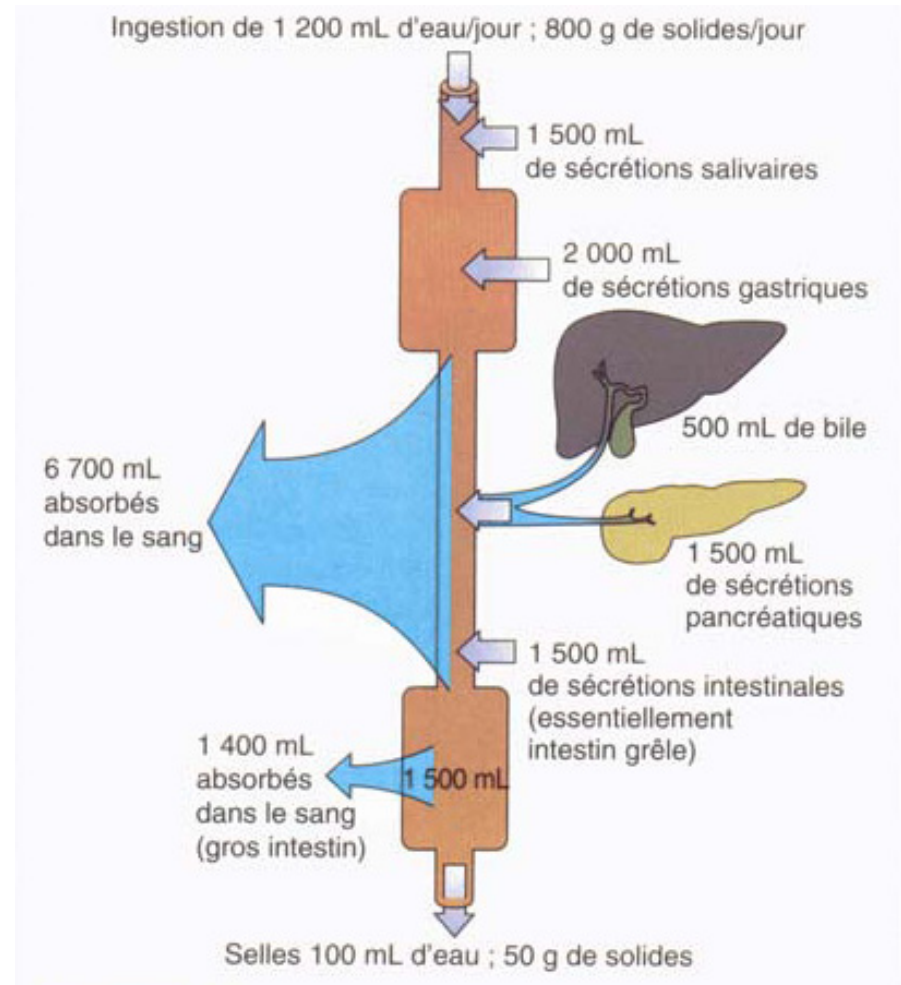
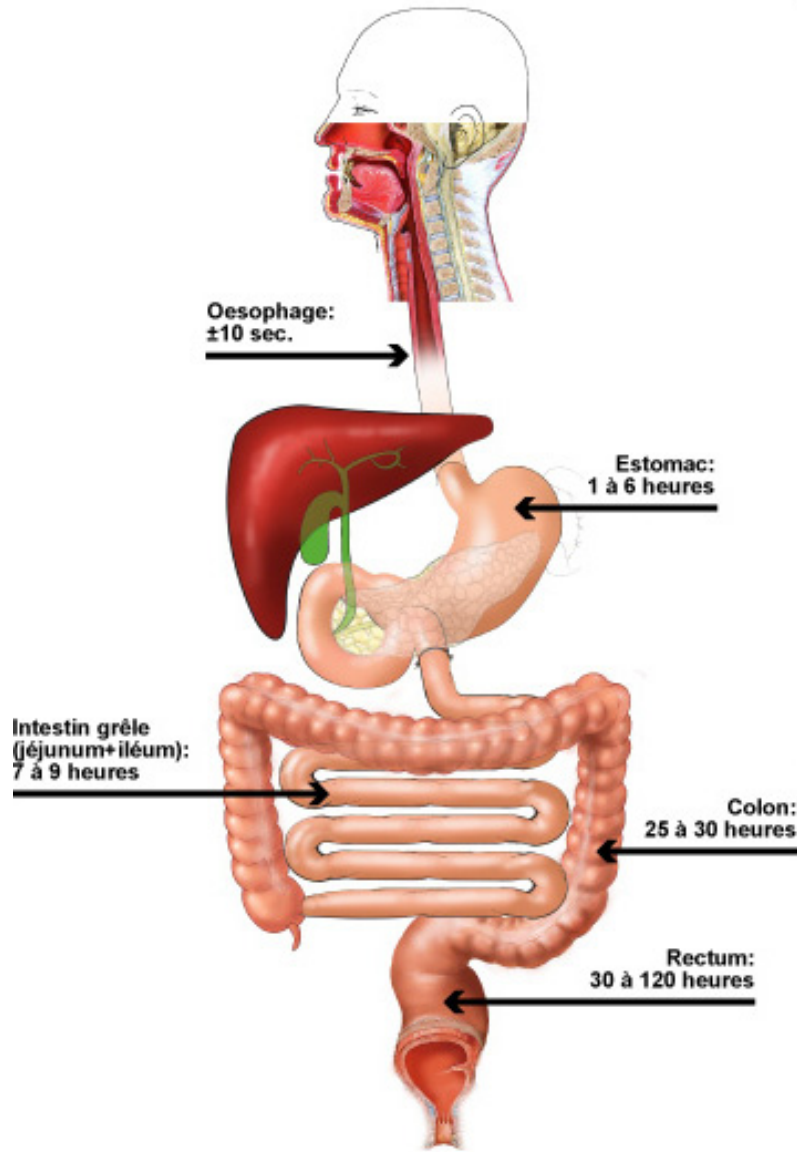
Médicaments du système digestif (partie basse)



Médicaments du système digestif (partie basse)

- modificateurs du transit intestinal
 - laxatifs
 - antidiarrhéiques
 - spasmolytiques
- enzymothérapie de substitution
- inhibiteur de la lipase
- chélateurs et adsorbants des sels biliaires
- dissolvants des calculs biliaires
- traitement des maladies inflammatoires de l'intestin (maladies de Crohn; colite ulcérohémorragique)

Temps de résidence du bol alimentaire et mouvements liquidiens



Modificateurs du transit intestinal: rappel de physiopathologie

- temps de transit moyen: 24 à 72h

- le transit dépend

- de la motilité du tube digestif
- de l'état physique et chimique du bol alimentaire
- de l'hydratation du bol alimentaire

- intestin grêle: péristaltisme lent
- colon: brassage (fréquent) et contractions propulsives (plus rares)
- rectum: propulsions réflexes (besoin) et volontaires (défécation)

- importants échanges d'eau (résorption de 5 à 7 L/jr pour un apport alimentaire de 2 L)

- importance des matières non-dégradables (cellulose, fibres) servant de ballast
- type d'alimentation:
 - riche en HdC → fermentation acide et diarrhée légère
 - riche en protéines → putréfaction alcaline et constipation / gaz
 - riche en lipides → stéatorrhée (si excède la capacité dégradative de la lipase pancréatique)

Accélérateurs du transit intestinal (1)

- agents agissant sur la composition du bol alimentaire
 - laxatifs de lest
 - fibres alimentaires: non dégradables – pouvoir hygroscopique élevé (en partie liée à leur contenu en pentose)
 - schéma posologique progressif (de 5 à 20 g/j en 2-3 semaines)
 - mucilages: polymères de pectine/cellulose non dégradables (extraits d'algue [agar-agar], de gommes [guar], de graines (psyllium, lin) agissent par appel d'eau (le psyllium peut déclencher des crises d'asthme)
 - laxatifs lubrifiants
 - huiles dégradables (huile = triacylglycérols où les AG sont insaturés)
 - entraînent de de la prise de poids (9 kcal/g !)
 - huiles non-dégradables (huiles de paraffine [= alcanes])
 - suintements anaux
 - risque de perte de vitamines liposolubles (A, D, E, K)
 - pneumonie chimique avec fibrose interstitielle en cas de fausse déglutition (vieillard !)
 - autres émoulliants
 - docusate de Na⁺ (dioctylsulfosuccinate; agit comme détergent (surfactant) et stimulant des contractions coliques)
 - !! ne pas associer avec une huile minérale (résorption et formation de masses pseudo-tumorales)

Ne pas oublier les aliments riches en fibres et cellulose:

- pain et riz complet, ...
- légumes
- fruits



Accélérateurs du transit intestinal (2)

- laxatifs osmotiques

agissent par appel d'eau → retard à la déshydratation du bol alimentaire

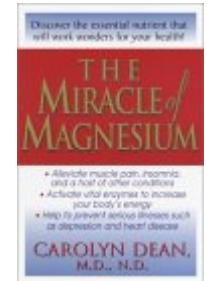
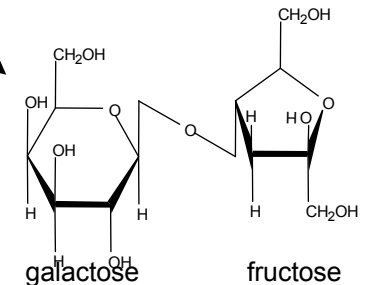
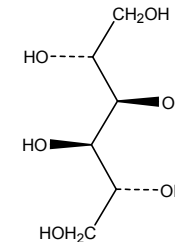
- laxatifs salins

- sels de Mg^{++} (laxatif: 5-10 g; purgatif: 20-50 g dans 300 ml d'au)
 - peuvent entraîner des débâcles diarrhéiques
 - renforcement ultérieur fréquent de la constipation ...

- dérivés d'oses

(non ou peu dégradables par les enzymes du tube digestif)

- mannitol (solution à 4.5 %)
 - peut entraîner de la fermentation (explosions...)
- sorbitol
 - effet cholagogue important
 - interdit en cas d'intolérance au fructose (sorbitol)
- lactulose (4-O- β -D-galactosyl-D-fructose; 10-30 g/j)
 - fermentation bactérienne (ac. lactique, ac. acétique, ac. formique) donnant une acidité favorable au transit (cfr alimentation riche en HdC)
 - interdit en cas de galactosémie (libération de galactose)
- lactitol (galactosyl-sorbitol)
 - interdit en cas d'intolérance au fructose (sorbitol) ou de galactosémie (galactose)



Accélérateurs du transit intestinal (3)

- laxatifs stimulants

- inhibiteurs de la K^+/Na^+ ATPase de la paroi intestinale
- stimulants de l'adénylate cyclase (cfr. toxine cholérique)
- perméabilisants de la muqueuse
- ➔ induisent un appel d'eau vers la lumière intestinale

- dérivés du diphénylméthane

- phénolphaléine: produit dangereux ...
- bisacodyl (provoque une hypersécrétion et une stimulation de la contraction)
 - forme orale: action endéans les 10-12h
 - forme rectale: action endéans les 10-40 minutes...

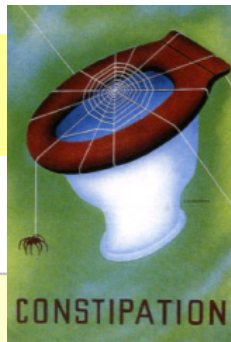
- dérivés des anthraquinones

- glycosides d'origine végétale (séné, aloès, cascara, bourdaïne, rhubarbe ...)
(non résorbés; activés par hydrolyse bactérienne)
- dérivés synthétiques (dantrone)
(résorbés et métabolisés par le foie ➔ plus actifs mais toxiques ...)

- huile de ricin (acide ricinoléique)

- agit principalement par action détergente

Pharmacothérapie de la constipation



Traitement en première ligne de la constipation chronique fonctionnelle

Abstract

La prise en charge en première ligne de la constipation chronique fonctionnelle consiste d'abord en des mesures hygiénodététiques. Lorsque celles-ci s'avèrent insuffisantes, il peut être utile de recourir à un traitement médicamenteux. Il existe peu d'études comparatives entre les différentes classes de laxatifs; le choix se fera dès lors en fonction de la rapidité d'action souhaitée et du profil d'effets indésirables. Les laxatifs de lest et les laxatifs osmotiques non salins sont généralement les médicaments de premier choix. Avec les laxatifs de contact et les laxatifs osmotiques salins, il faut être attentif surtout au risque de troubles électrolytiques parfois graves; leur utilisation prolongée requiert la prudence.

QUOI ?

- fréquence ?
- consistance ?
- difficulté de défécation ?



POURQUOI ?

- alimentation pauvre en fibres ?
- pathologie digestive ?
- pathologie endocrinienne ?
- grossesse ?
- abus de laxatifs ?
- médicaments ?
- psychogénique ?

AVANT LE LAXATIF ...

- traiter la cause spécifique
- régime alimentaire riche en fibres
- exercice physique
- boissons abondantes
- arrêt de médicaments si possible

- opiacés
- anticholinergiques
- antagonistes calciques
- Fer, Calcium, Aluminium,
-

Pharmacothérapie de la constipation

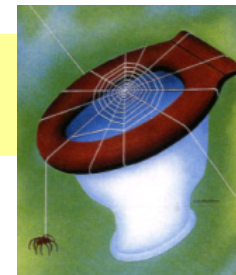


Tableau 2 : Indications et contre-indications générales des laxatifs

Indications générales

- Immobilisation
- Prise de médicaments constipants
- Nécessité d'éviter les efforts (chirurgie)
- Hémorroïdes et fissures anales
- Préparation à un examen diagnostique
- Atrophie des muscles abdominaux ou péri-anaux
- Perte du réflexe de défécation

Contre-indications générales

- Douleurs abdominales d'étiologie inconnue
- Obstruction intestinale
- Saignements rectaux inexpliqués
- Crampes ou coliques
- Nausée ou vomissements
- Constipation inexpliquée
- Fatigue ou perte de poids

Actualités pharmaceutiques – janvier 2010

Constipation – cas particuliers

• personne âgée :

- mesures hygiénodiététiques
- laxatifs osmotiques (sorbitol, lactulose ou macrogol)
- laxatifs de contact de façon occasionnelle



• enfant

- mesures diététiques
- laxatifs osmotiques (lactulose ou macrogol)
- laxatifs de lest (pas tjs faciles à administrer chez le jeune enfant).
- paraffine : per os, réserver aux enfants > 1 an (fausse déglutition)
alternative: voie rectale



• femme enceinte

- mesures diététiques
- laxatifs osmotiques tels le lactulose ou le macrogol
- laxatifs de lest
- laxatif de contact: usage court; éviter au dernier trimestre (risque de contractions utérines)
- laxatifs lubrifiants à éviter: risques d'adsorption des vitamines liposolubles



Constipation – cas particuliers



- constipation liée à l'usage des morphiniques:

- Mesures non pharmacologiques:

- nourriture riche en fibres
- apport suffisant de liquide (par ex. jus de fruits au petit déjeuner)
- mobilisation

- Laxatif, à instaurer dès le début du traitement opiacé

- Si selles solides: laxatif émoullissant
laxatif osmotique >>> laxatif salin

- Si selles molles: laxatif stimulant le péristaltisme

- Méthylalantrexone: antagoniste des récepteurs périphériques aux morphiniques (entre autres au niveau des muqueuses gastro-intestinales).

Utilisée dans le traitement de la constipation liée aux morphiniques chez les patients en soins palliatifs, si réponse aux laxatifs habituels insuffisante

Anti-diarrhéiques

- adsorbants et astringents
- probiotiques
- freinateurs du transit intestinal.

- spasmolytiques



Adsorbants et probiotiques

Adsorbants:

sels de magnésium, l'hydroxyde d'aluminium, charbon activé, kaolin, pectine

- peu de données sur l'efficacité
- risque de réduire l'absorption digestive de médicaments ...

- charbon actif ~ intoxications

Probiotiques:

Saccharomyces boulardii (levure)

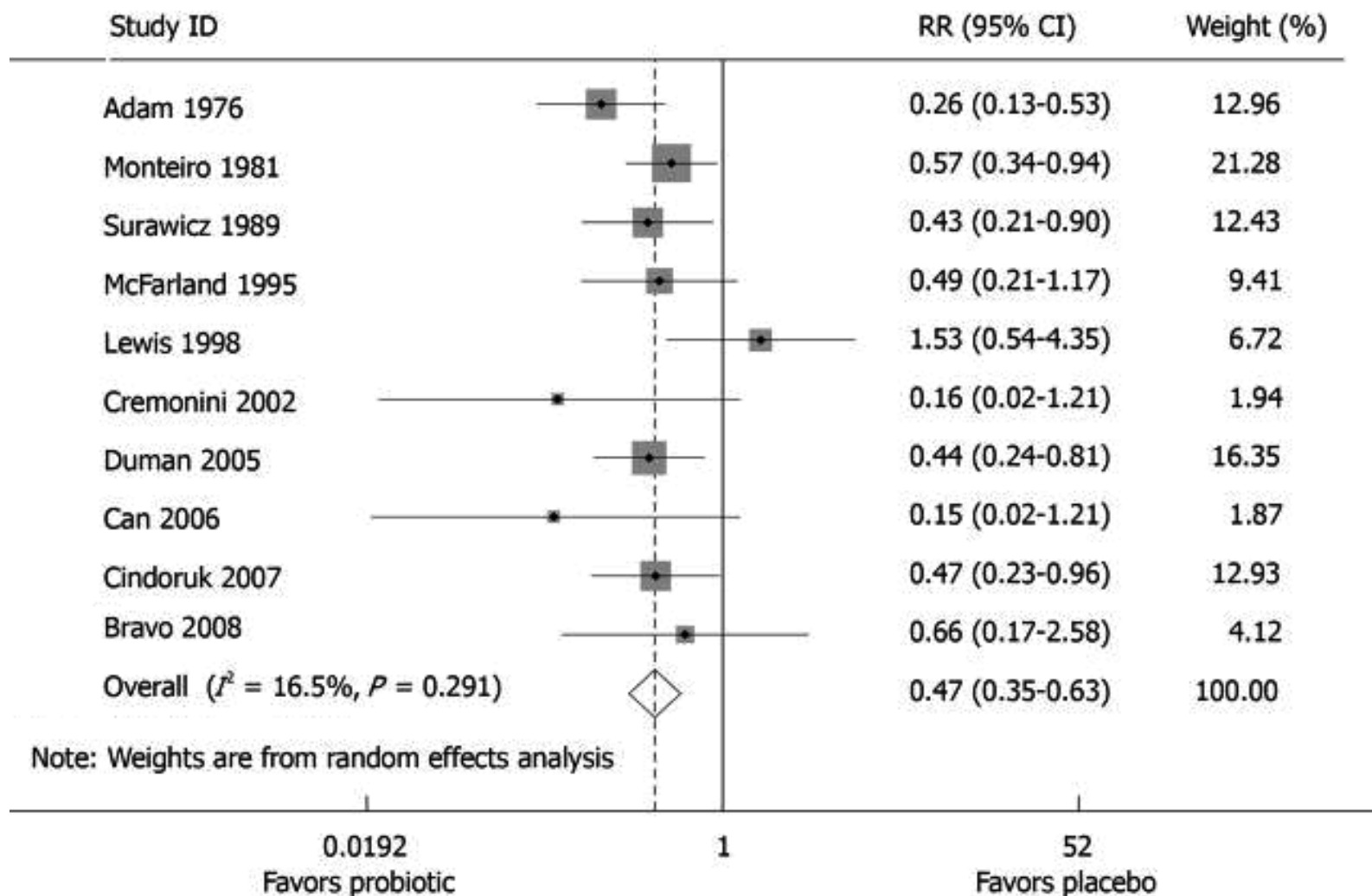
Lactobacillus acidophilus (bactérie)

- effets mal établis
- *S. boulardii* pourrait être utile dans la prévention de la diarrhée du voyageur des récurrences de colite à *Clostridium*
- les deux microorganismes pourraient raccourcir la durée de la diarrhée aiguë chez l'enfant
- peu d'effet démontrés sur la prévention de la diarrhée induite par les antibiotiques
- risque de surinfection chez les immunodéprimés



Probiotiques: est-ce efficace ?

Prévention de la diarrhée induite par les antibiotiques *S. boulardii*: meta-analyse



McFarland, World J Gastroenterol. 2010

Frénateurs du transit intestinal (1)



- anticholinergiques

- **atropine** et scopolamine: nombreux effets indésirables (abandonnés)

- dérivés semi-synthétiques avec ammonium quaternaire (diminue la résorption digestive et le passage de la barrière hémato-méningée)

- **butylscopalamine** (butylhyoscine) – **methyl sulfate de tiemonium**

- !! effets spasmolytiques

- !! attention aux effets anticholinergiques même aux doses thérapeutiques (sécheresse de la bouche, palpitations, constipation et troubles de l'accommodation, troubles cognitifs, surtout chez les personnes âgées).

- spasmolytique musculotropes directs

- papavérine (historique; troubles du rythme cardiaque après admin. parentérale)

- mébévérine, alvérine (utilité dans le syndrome du colon irritable)

- **phloroglucinol** / triméthylphloroglucinol (utilité dans les phénomènes douloureux paroxystiques)

- bromure d'otilonium ou de pinavérium (ammoniums quaternaires de structure générale semblable aux anticholinergiques mais à action essentiellement musculotrope [locale])



Frénateurs du transit intestinal (2)

Opiacés

agonistes des enképhalines et des β -endorphines

→ suppriment les contractions propulsives péristaltiques

→ diminuent la sécrétion de liquide vers l'intestin

– morphine (historique; effets centraux, risques toxiques et d'assuétude)

– diphénoxylate - lopéramide

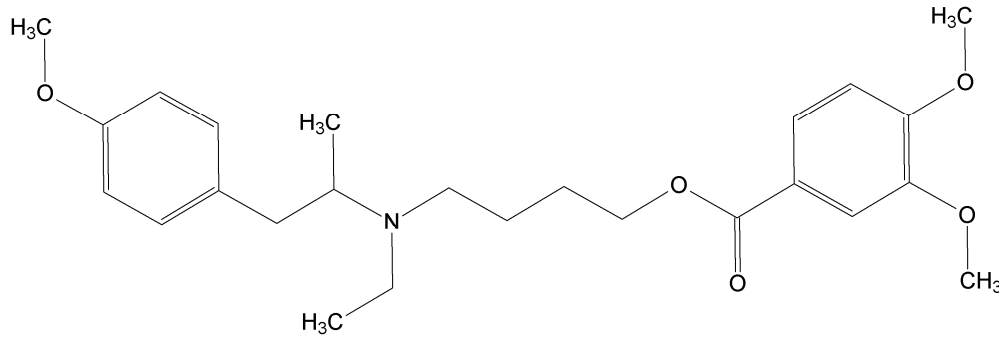
analogues de la péthidine sans (ou avec faible) activité centrale
très grande efficacité démontrée mais traitement à limiter en dose
et durée



Spasmolytiques

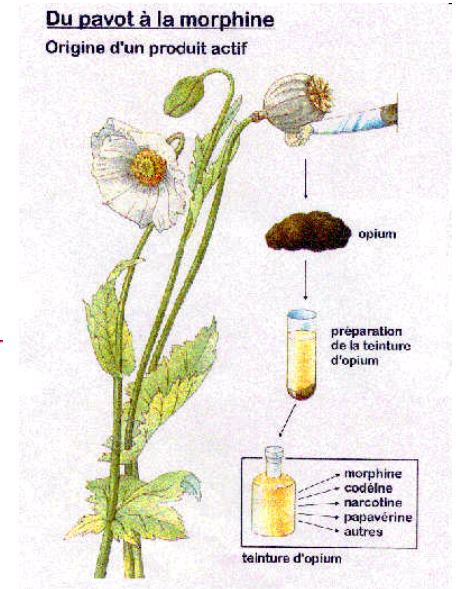
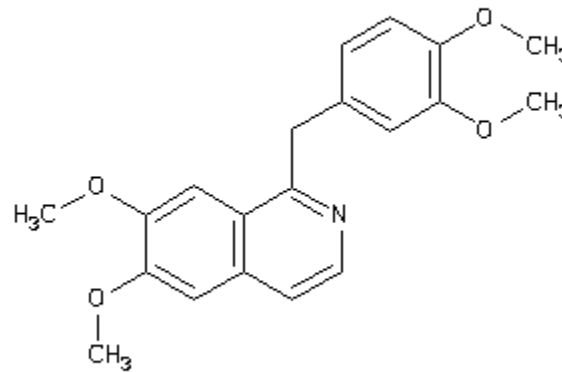
- **musculotropes**

- spasmolytique par action directe non spécifique sur le muscle



MEBEVERINE

PAPAVERINE



- **Indication:** colon irritable ; dépourvus des effets indésirables anticholinergiques



déshydratation / réhydratation

Signes de déshydratation

enfant

- fièvre sans transpiration
- pleurs sans larmes
- diurèse diminuée
- enfant moins alerte et/ou endormi
- enfoncement des yeux et de la fontanelle

personne âgée

- soif intense
- sécheresse de bouche
- diurèse et sudation diminuées
 - hypotension orthostatique
 - tachycardie
 - confusion

réhydratation orale ou IV si nécessaire



déshydratation / réhydratation

Solution de réhydratation de l'OMS



Table. Composition of Standard and Reduced-Osmolarity WHO ORS

	Standard WHO (1975)	Reduced-Osmolarity WHO (2002) *
Glucose, mmol/L	111	75
Sodium, mEq/L	90	75
Potassium, mEq/L	20	20
Chloride, mEq/L	80	65
Citrate, mmol/L	10	10
Osmolarity, mOsm/L	311	245

Abbreviations: ORS, oral rehydration solution; WHO, World Health Organization.

* remains more appropriate for cholera

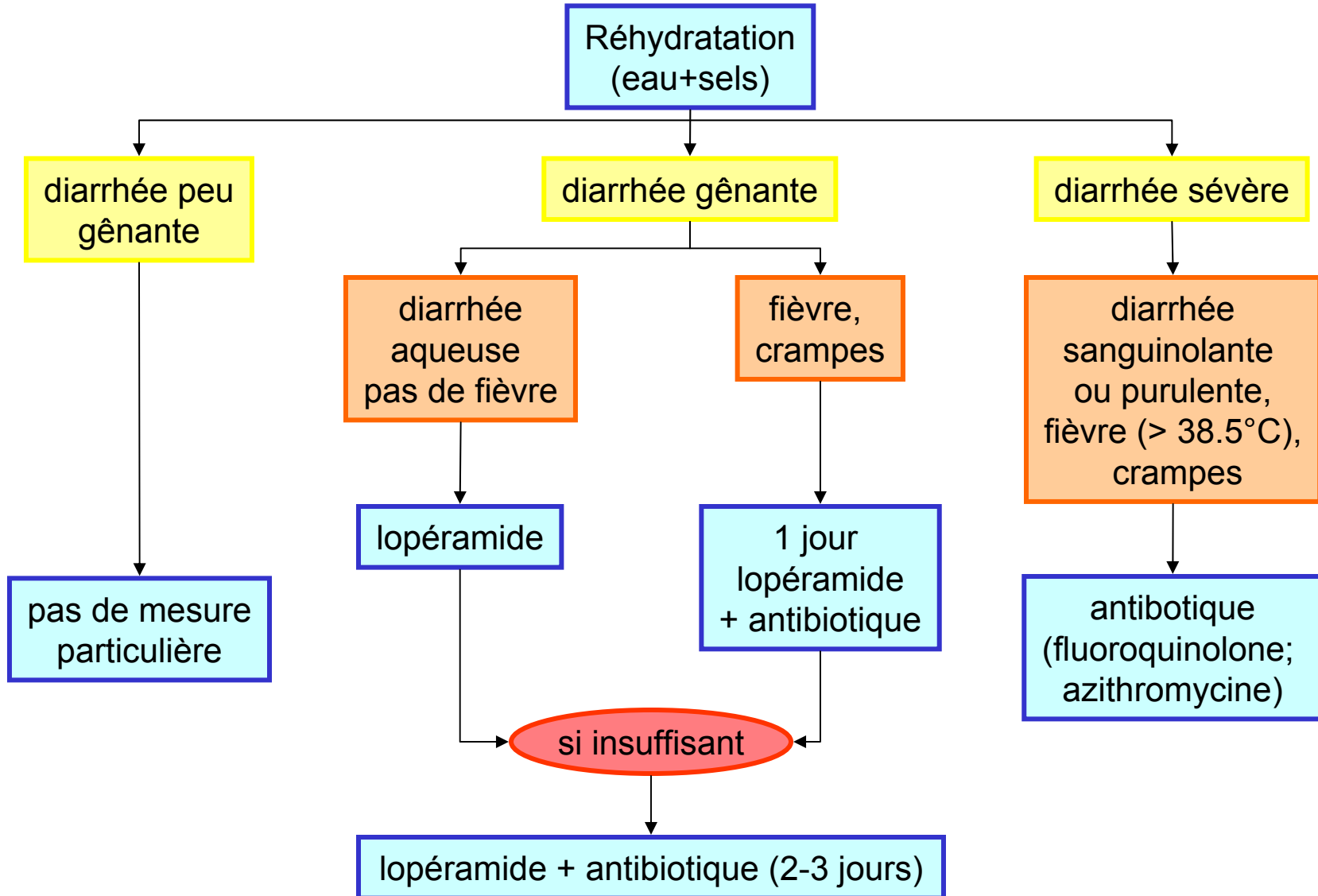


Quantité nécessaire dans les 4-6 premières heures pour une personne moyennement déshydratée:

- < 5 kg : 200 – 400 ml
- 5-10 kg : 400 – 600 ml
- 10-15 kg : 600 – 800 ml
- 15-20 kg : 800 – 1000 ml
- 20-30 kg : 1000 – 1500 ml
- 30-40 kg : 1500 – 2000 ml
- 40 plus kg : 2000 - 4000 ml

Duggan et al. JAMA 2004;291:2628-2631

Diarrhée du voyageur : traitement



Antiseptiques intestinaux

- Les anciennes **oxyquinoléines iodées** (Vioform, Mexaform) abandonnées car
 - peu efficaces
 - neurotoxiques (différences de métabolisme entre animaux et homme)
- **Nifuraxozide**
 - dérivé des nitrofuranes
 - actif uniquement sur Salmonella, Shigella, E. coli, Proteus
 - ➔ problème de diagnostic causal ... (grande variation dans la réponse)
 - effet disulfiram, intolérance digestive, éruptions cutanées ...

Enzymothérapie de substitution: Pancréas exocrine

Pancréas exocrine: anatomie et histologie

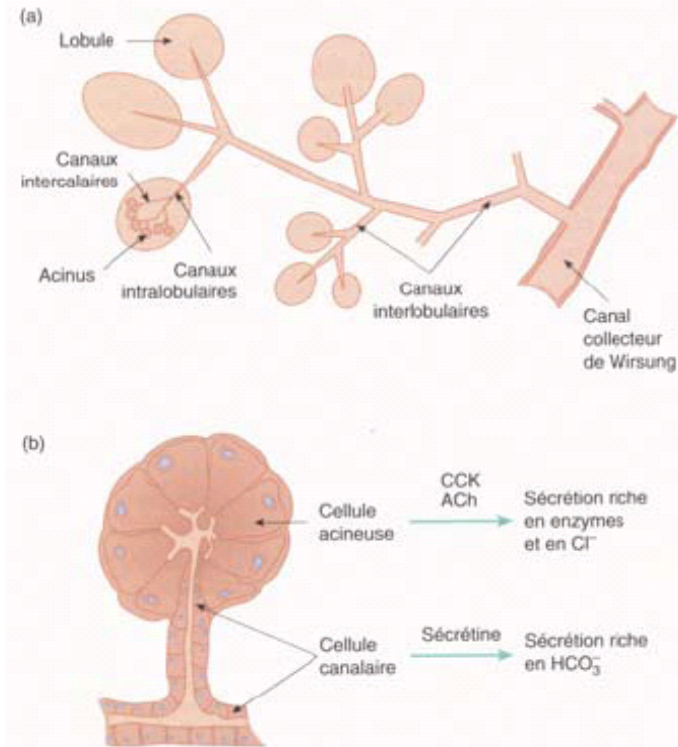
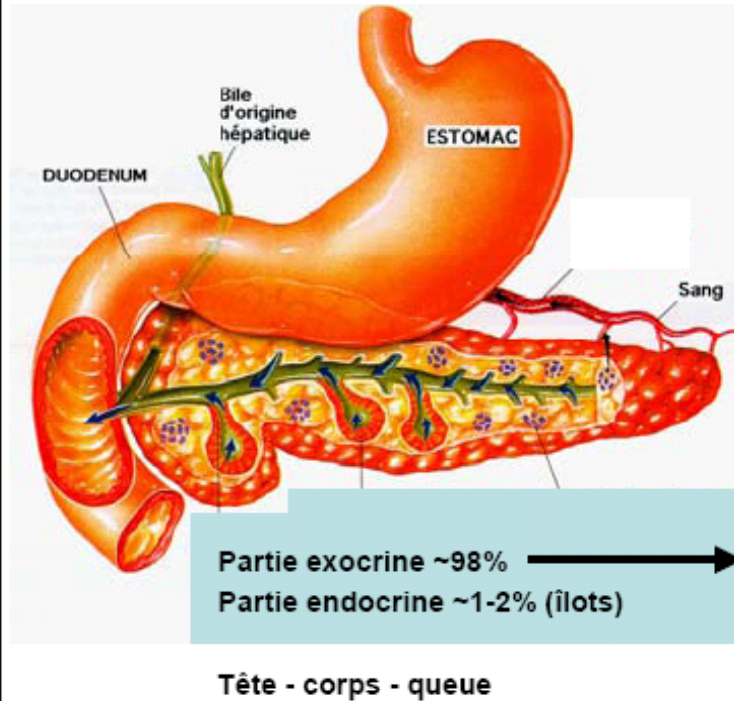
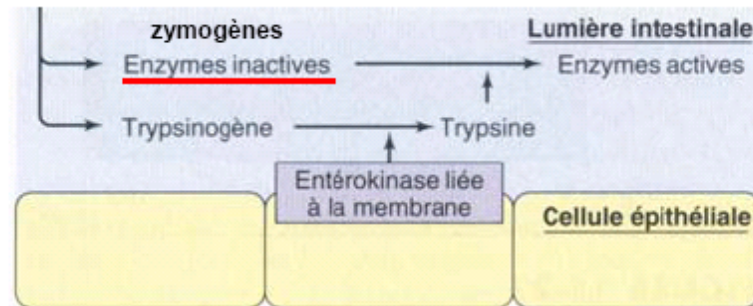


Fig. 18-16. (a) Représentation de la structure du pancréas exocrine. (b) Résumé des sites d'action et des effets de la sécrétine, de la CCK, et de l'acétylcholine sur la sécrétion des cellules acineuses et des cellules canalaire du pancréas exocrine.

Enzymothérapie de substitution: Pancréas exocrine

Enzymes pancréatiques (cellules acineuses)



ENZYME	SUBSTRAT	EFFET
Trypsine, <u>chymotrypsine</u> , élastase	Protéines	Scinde les liaisons peptidiques des protéines pour former des fragments peptidiques
<u>Carboxypeptidase</u>	Protéines	Détache un acide aminé terminal de l'extrémité carboxyle d'une protéine
Lipase (<u>Colipase</u> , cholestérol estérase)	Graisses	Détache deux acides gras des triacylglycérols, donnant des acides gras libres et des monoglycérides
Amylase	Polysaccharides	Scinde les polysaccharides en glucose et maltose
Ribonucléase, désoxyribonucléase	Acides nucléiques	Scinde les acides nucléiques en mononucléotides libres

Enzymothérapie de substitution

Remplacement/complément des sécrétions pancréatiques en cas

- pancréatite (toxique [alcoolique])
- mucoviscidose
- pancréatectomie (pour cancer)
- fistules pancréatiques

La sécrétion principale à remplacer/compléter est celle de la **lipase**

(la digestion des hydrates de C et des protéines peut se faire par de nombreux enzymes non pancréatiques)

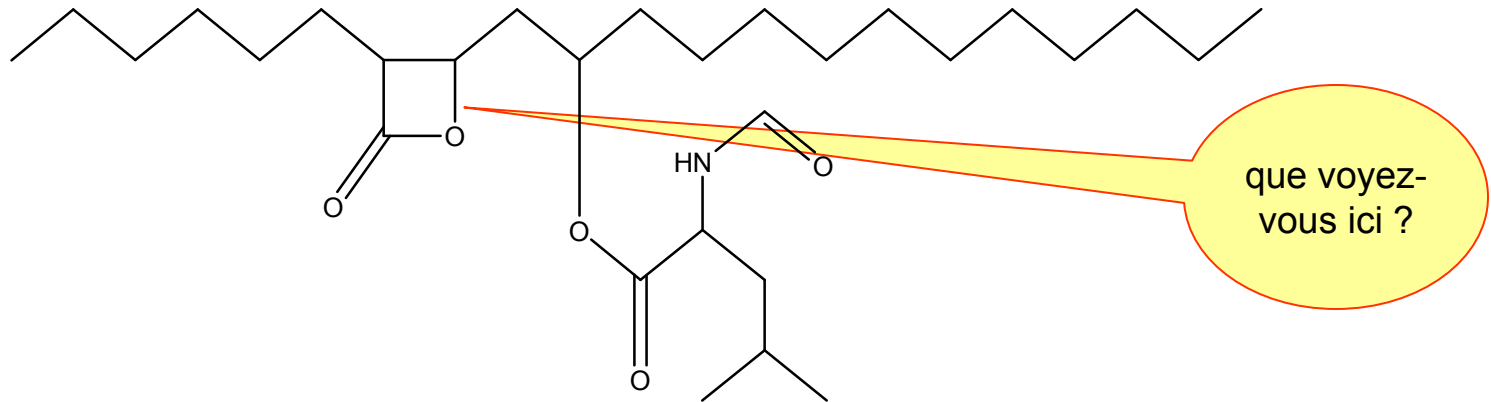
L'insuffisance de lipase se manifeste par de la stéatorrhée (selles grasses et luisantes)

La quantité nécessaire est de l'ordre de 20.000 UI par 24h mais la dose maximale ne doit pas dépasser 10.000 UI/kg et par jour ...

Les présentations commerciales sont des extraits pancréatiques contenant aussi de l'amylase et des protéases

Une présentation gastro-résistante est indispensable ...

Inhibiteur de la lipase pancréatique: orlistat



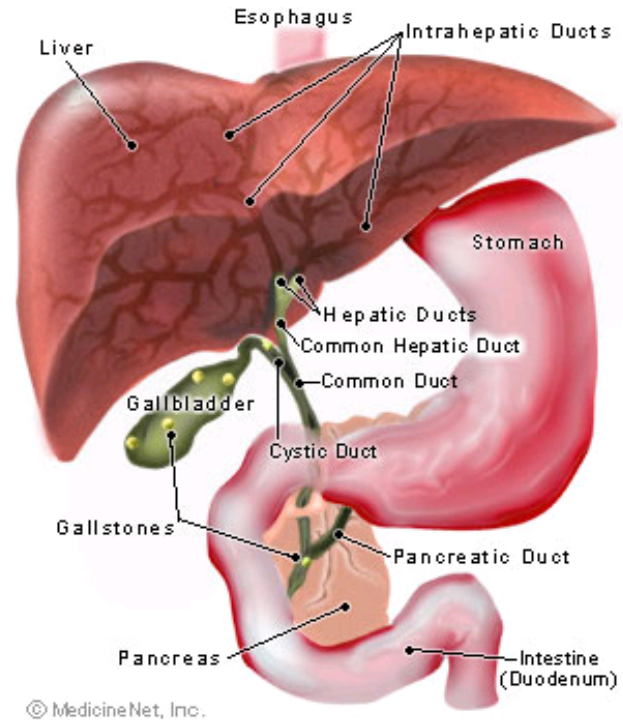
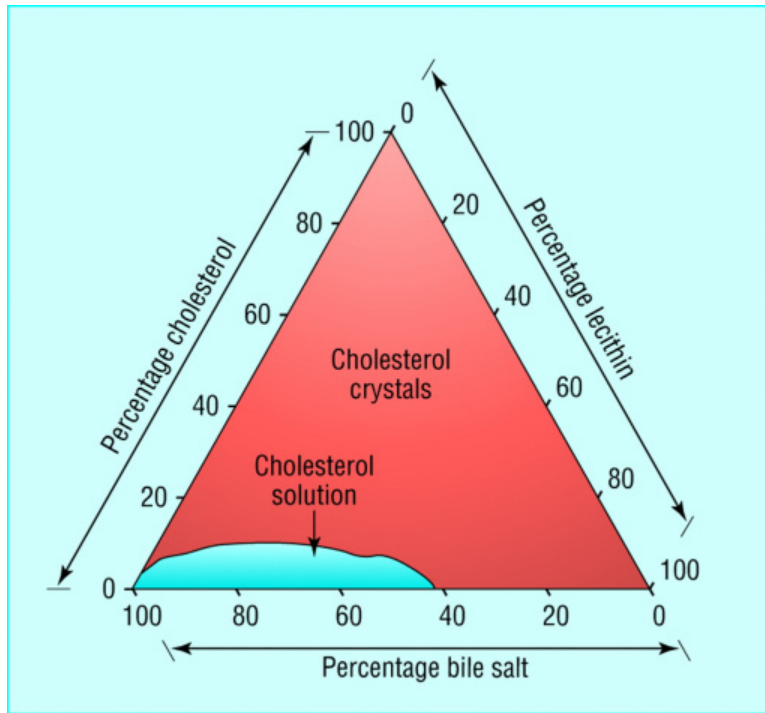
2-Formylamino-4-methyl-pentanoic acid 1-(3-hexyl-4-oxo-oxetan-2-ylmethyl)-dodecyl ester

...the inhibition has the characteristics of an irreversible inactivation of the uncompetitive type, thus indicating that an enzyme-substrate-inhibitor complex is formed, which cannot undergo further reaction to yield the normal product. ... Evidence is presented that the reaction product is an acid and that the functional group of tetrahydrolipstatin is the **beta-lactone** reacting with the active site of the enzyme.

Mode of action of tetrahydrolipstatin: a derivative of the naturally occurring lipase inhibitor lipstatin. Borgstrom B Department of Physiological Chemistry, University of Lund, Sweden *Biochimica et Biophysica Acta* (1988), 962(3), 308-16.

Calculs biliaires

Rappel pathologique



© MedicineNet, Inc.



- Douleur
- Inflammation
- Risque d'infection

Calculs biliaires: formation et aspect

FORMATION DES CALCULS DE CHOLESTÉROL

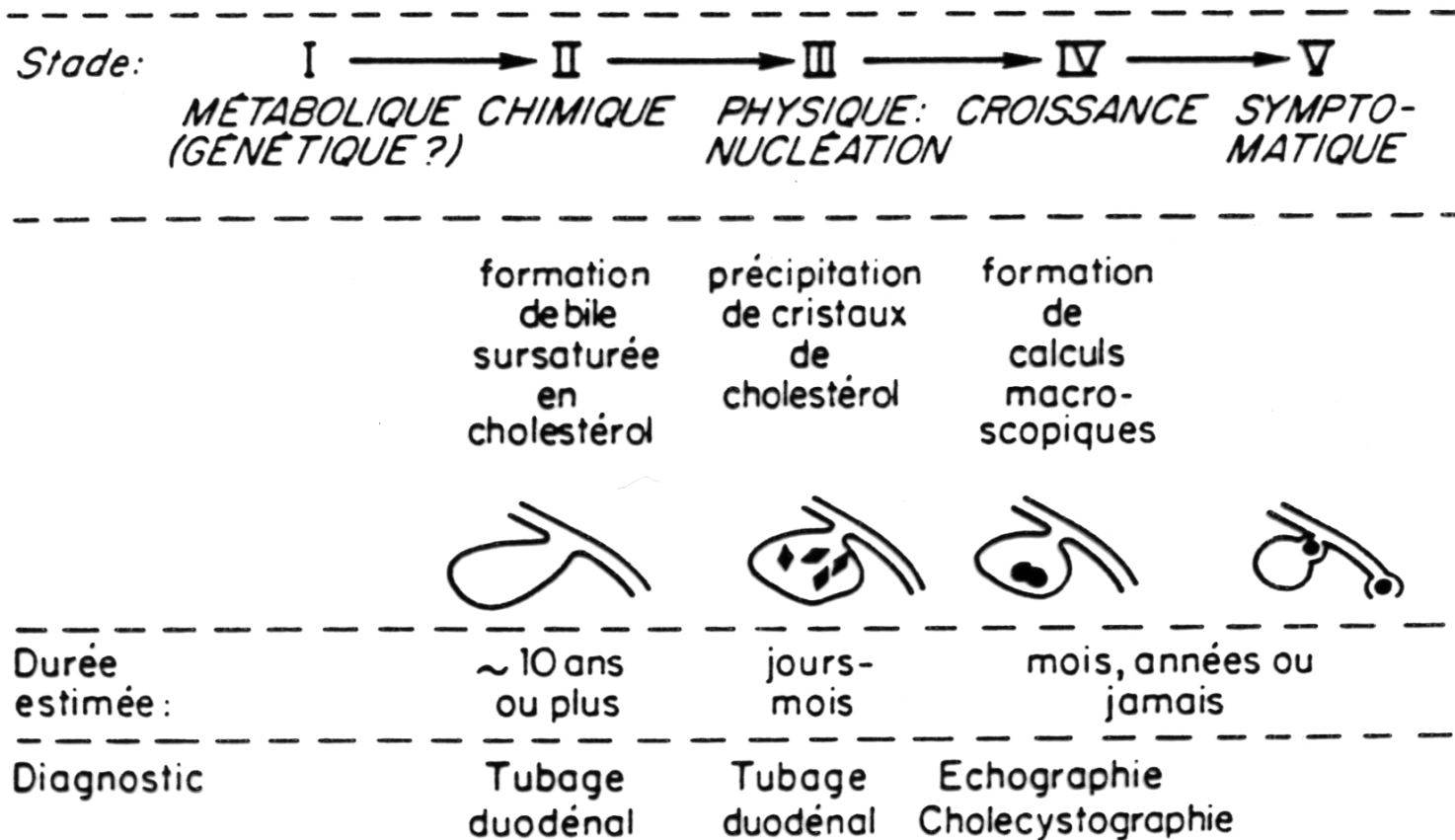


Fig. 3. Stades schématiques de la formation des calculs biliaires.

Chélateurs et adsorbants des sels biliaires

Chélateurs: résines échangeuses d'anion

- mécanisme: fixation des acides biliaires et blocages de leur cycle entérohépatique (30 g d'équivalent de cholestérol/jr)
- utilisations potentielles
 - diminution du reflux duodéno-gastrique (prévention de l'ulcère gastrique)
 - thérapeutique hypocholestérolémiante chez les sujets à risque très élevé (en association avec d'autres hypocholestérolémiants)
 - prurit consécutif à un ictère par cholestase.
 - diarrhée par malabsorption des sels biliaires
 - intoxication aux glycosides digitaliques
- limitations
 - nécessité de doses élevées (5 g de 3 à 6 X par jour !!) → nausées, constipation
 - interactions par liaison d'autres principes actifs (glycosides digitaliques [!], coumariniques, fibrates [!], statines [!]); → les administrer au moins une heure avant, ou quatre heures après la prise de chélateurs)
 - hypertriglycémie réactionnelle

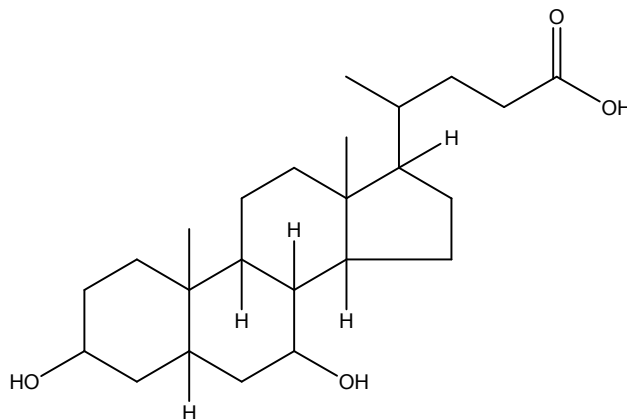
Adsorbants

- antiacides; sucralfate; smectite
 - agissent principalement au niveau gastrique en ce qui concerne les sels biliaires
 - utilité non démontrée (voir pharmacothérapie pour la diarrhée)

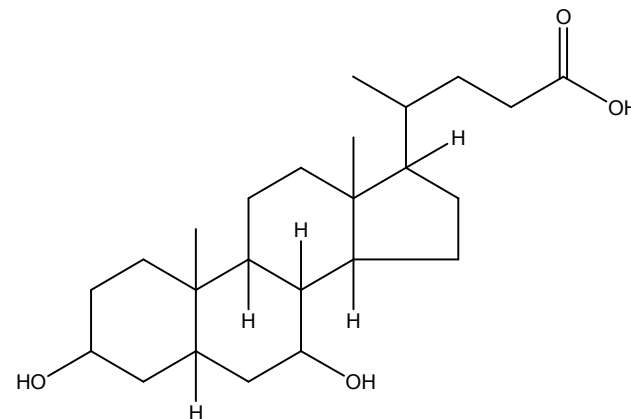
Dissolvants des calculs biliaires

Acide chénodésoxycholique (ACDC) - Acide ursodésoxycholique (AUDC)

- structure semblable aux acides biliaires -
- alternative au traitement chirurgical et/ou à la lithotripsie des calculs cholestéroliques de petite taille, mais
 - posologies élevées (8 -15 mg/kg/jr)
 - diarrhées (1/3 des patients)
 - toxicité hépatique (ACDC)
 - traitement toujours de longue durée (min. 6 mois mais parfois jusque 2 ans !)
 - récurrences fréquentes (50 % à 2 ans et jusqu'à 100 % à 3 ans)
 - toxicité embryonnaire (AUDC)
 - ➔ nécessité d'une contraception si femme en âge de procréer !!
 - calcifications occasionnelles des voies biliaires

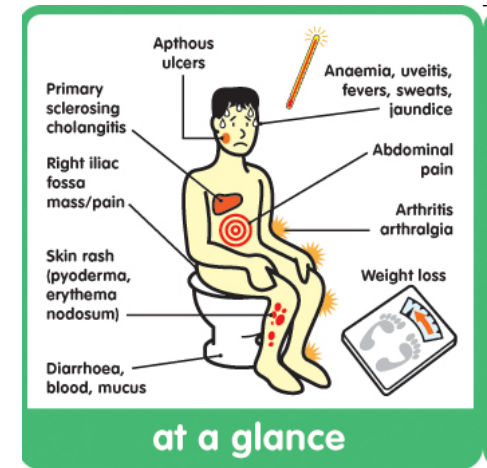
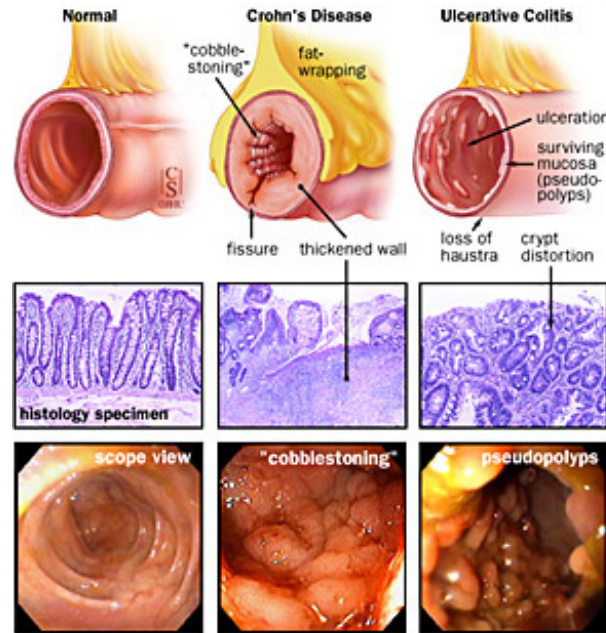


acide chénodésoxycholique



acide ursodésoxycholique

Médicaments des affections inflammatoires de l'intestin



Ulcerative colitis and Crohn's disease

Maladie de Crohn

Colite ulcéraire

adalimumab
influximab

corticoides systémiques*
thiopurines
methotrexate

aminosalicylates

activité

adalimumab

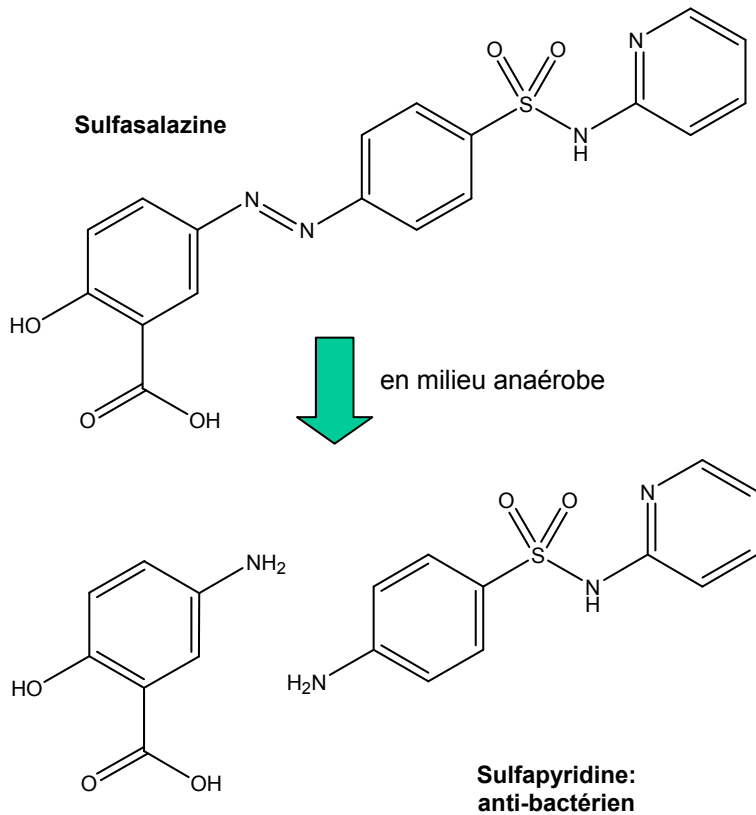
corticoides systémiques*
thiopurines

aminosalicylates
corticostéroïdes (voie rectale)

* Pas pour le traitement d'entretien; budesonide peu résorbé

Anti-inflammatoires intestinaux

- Sulfasalazine
- Mésalazine
(acide 5 aminosalicylique)



Mésalazine:
anti-inflammatoire

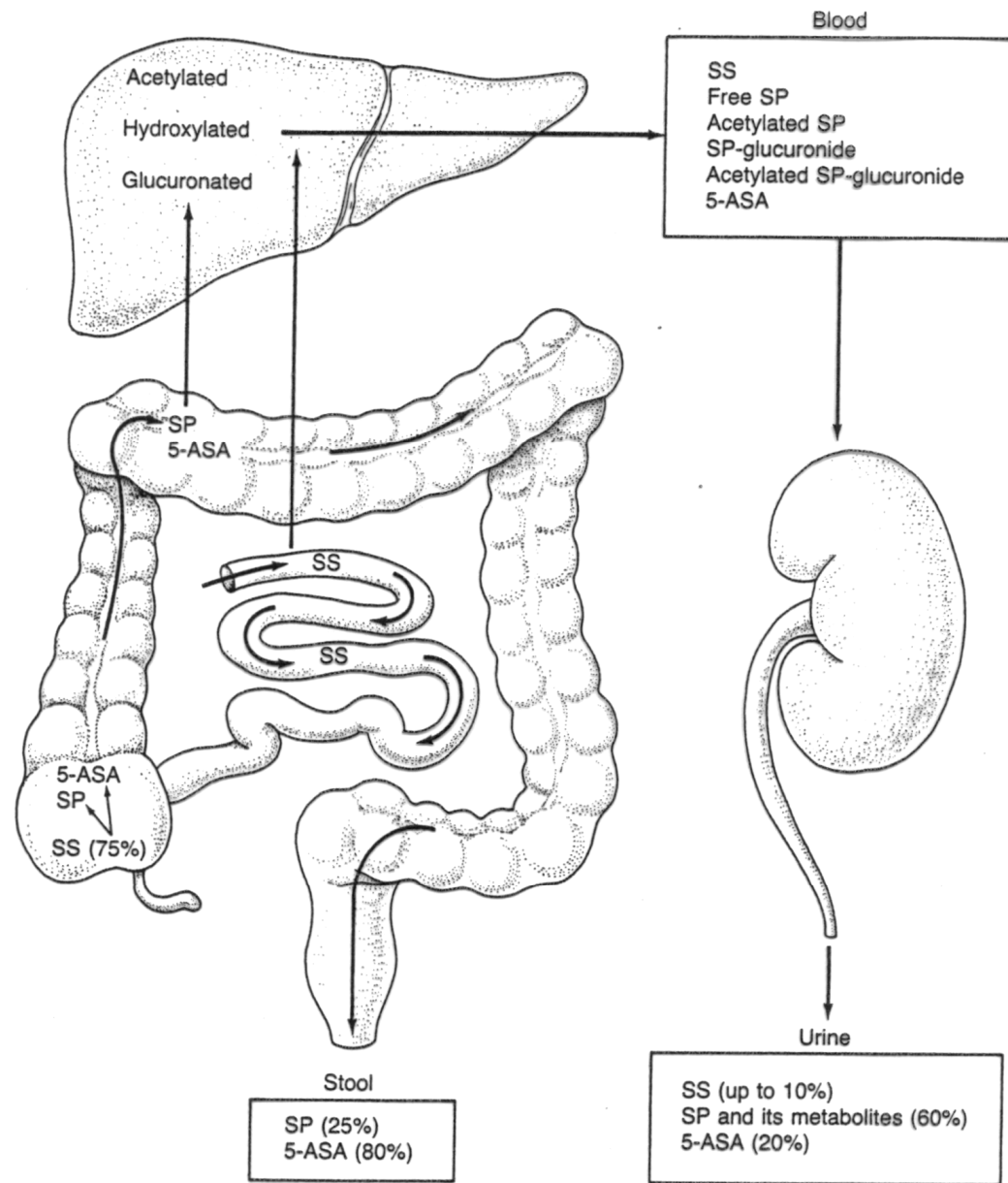
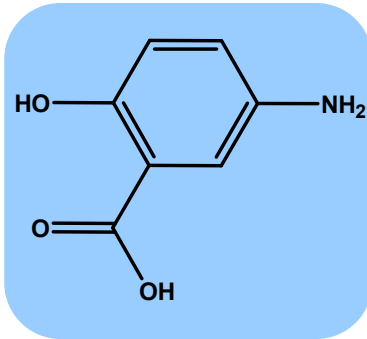


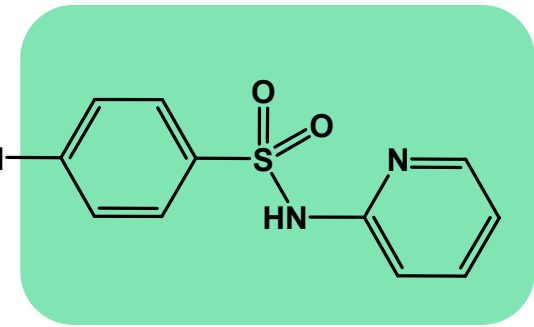
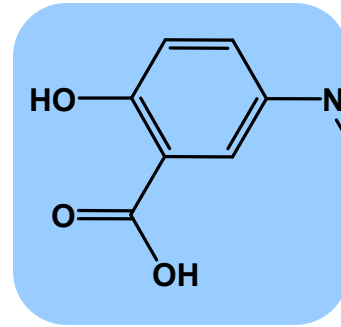
Figure 28.1 Metabolic pathway of sulfasalazine. Numbers in parentheses indicate percentages of administered dose normally absorbed, metabolized, or excreted. SS, sulfasalazine; SP, sulfapyridine; 5-ASA, 5-aminosalicylic acid. (From Das KM: *Pharmacotherapy of inflammatory bowel disease. Part 1. Sulfasalazine. Postgrad Med* 1983;74:143, with permission.)

Aminosalicylates

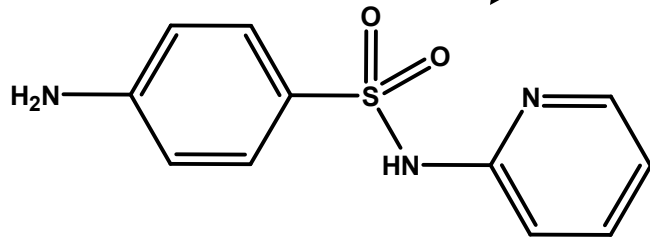
mesalazine



sulfasalazine



sulfamide



- association covalente
peu résorbable d'un salicylé et d'un sulfamidé
- clivage et libération des deux principes actifs
dans le tube digestif (flore intestinale)
- action anti-inflammatoire et antibiotique

Aminosalicylates: en pratique



Effets secondaires (sulfasalazine >> mesalazine)

- Eruptions cutanées, parfois réactions cutanées sévères
- Troubles hématologiques, tels que thrombopénie, agranulocytose
- Rarement, néphrite interstitielle chronique irréversible.

précautions

- risque d'hémolyse chez les patients déficients en glucose-6P-deshydrogénase avec la sulfasalazine

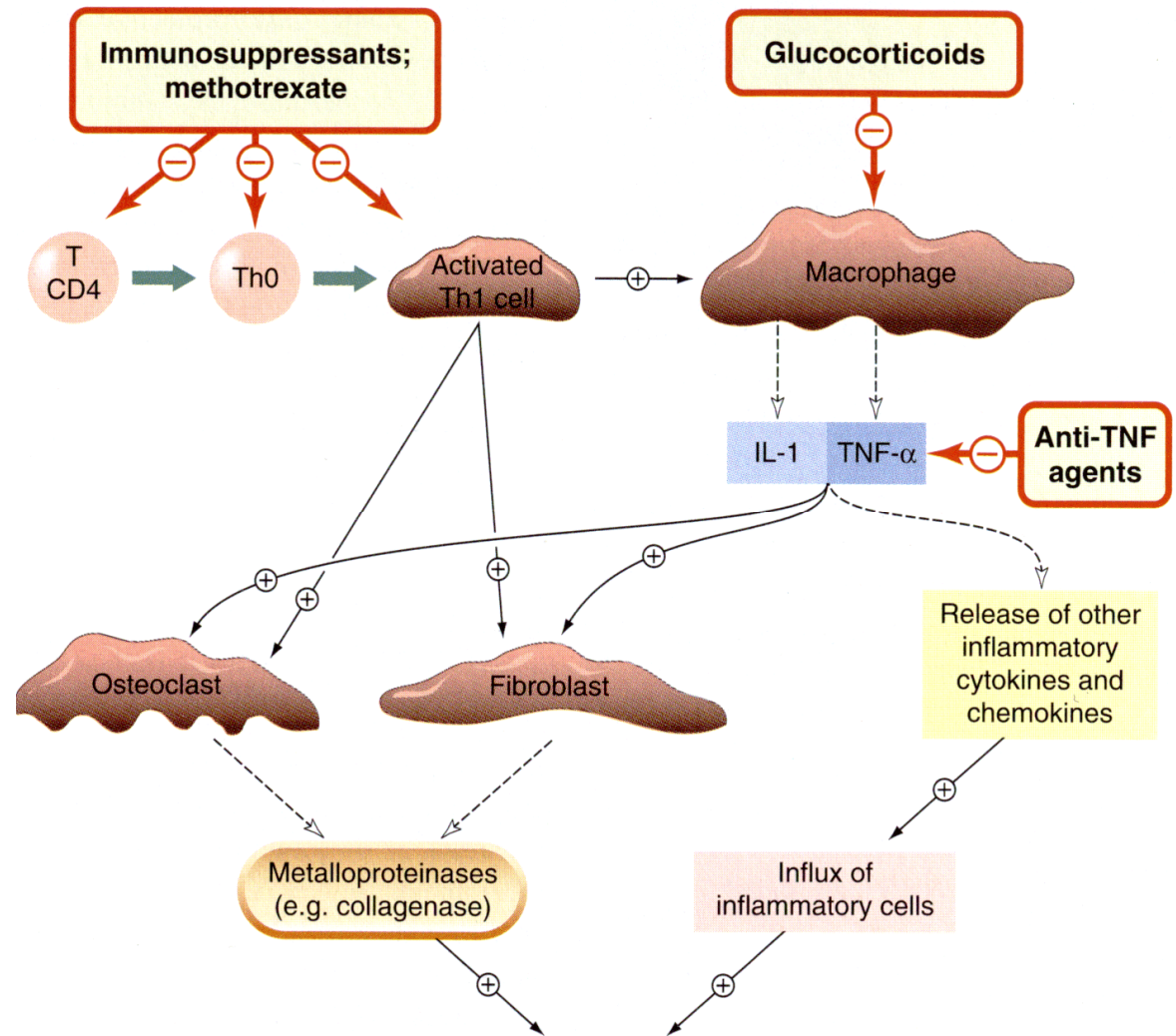
Administration

Traitement lourd:

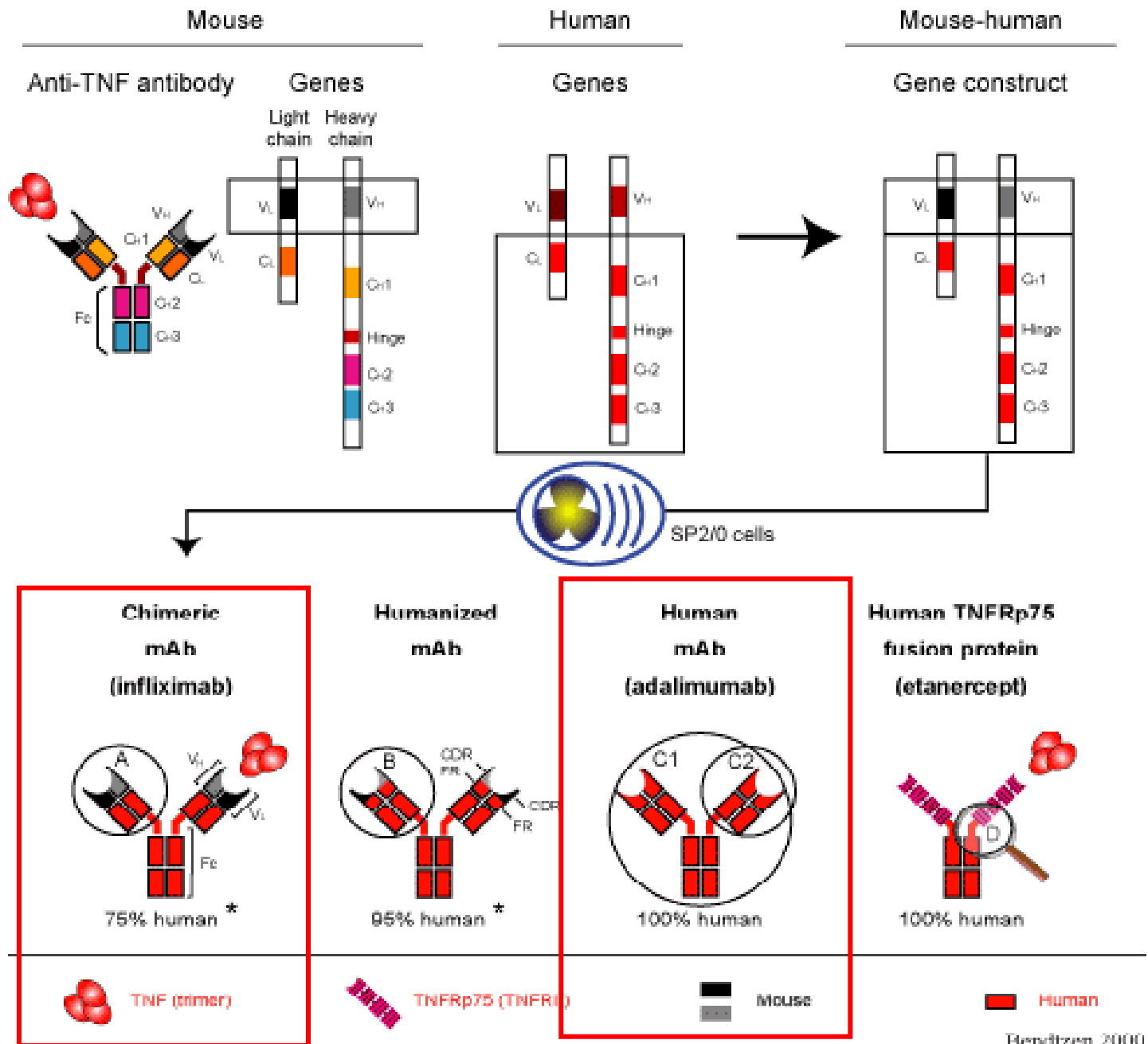
doses élevées, plusieurs administrations par jour, longue durée

Anticorps anti-TNF α

- efficaces contre les formes sévères de maladie inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn)
- utilisés si échec des autres thérapies
- administration en milieu hospitalier (risque de réaction allergique) et toujours associé au méthotrexate
- risque d'infection par diminution des défenses cellulaires (tuberculose, e.a.)
- l'infliximab et l'adlimumab ont plusieurs autres indications
 - polyarthrite rhumatoïde
 - psoriasis sévère
 - spondylarthrite ankylosante
 - ...



Engineered antibodies



Bendtsen 2000

Engineered anti-TNF α antibodies and Crohn Disease

- infliximab: man-mouse chimeric antibody
- adalimumab: fully humanized antibody
- certolizumab: humanised and **pegylated** * Fab'

There is evidence from randomized controlled trials that

- infliximab maintains clinical remission (RR 2.50; 95% CI 1.64 to 3.80), maintains clinical response (RR 1.66; 95% CI 1.00 to 2.76), has corticosteroid-sparing effects (RR 3.13; 95%CI 1.25 to 7.81), and maintains fistula healing (RR 1.87; 95%CI 1.15 to 3.04)
- adalimumab maintains clinical remission, clinical response, and has corticosteroid-sparing effects in patients with Crohn's disease
- certolizumab pegol maintains clinical remission (RR 1.68; 95% CI 1.30 to 2.16) and maintains clinical response (RR 1.74; 95% CI 1.41 to 2.13) in patients

No comparative trials have evaluated the relative efficacy of these agents.

Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease (Review)
The Cochrane Collaboration. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD006893.

* "**pegylated proteins**": voir le cours "erythropoïétine"

Other approach: soluble TNF α receptor (etanercept)

- fusion protein produced through expression of recombinant DNA. engineered to link the **human gene for dimeric soluble TNF receptor *** to the **gene for the Fc component of human immunoglobulin G1 (IgG1)** to confer to the protein a prolonged serum half-life.
- binds to circulating TNF α and, by preventing it to bid to its cell-anchored recepto, reduces the severity of several autoimmune diseases such as Crohn disease, but also ankylosing spondylitis, juvenile rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis

