

# Systeme gastro-intestinal: 1. Haut

**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

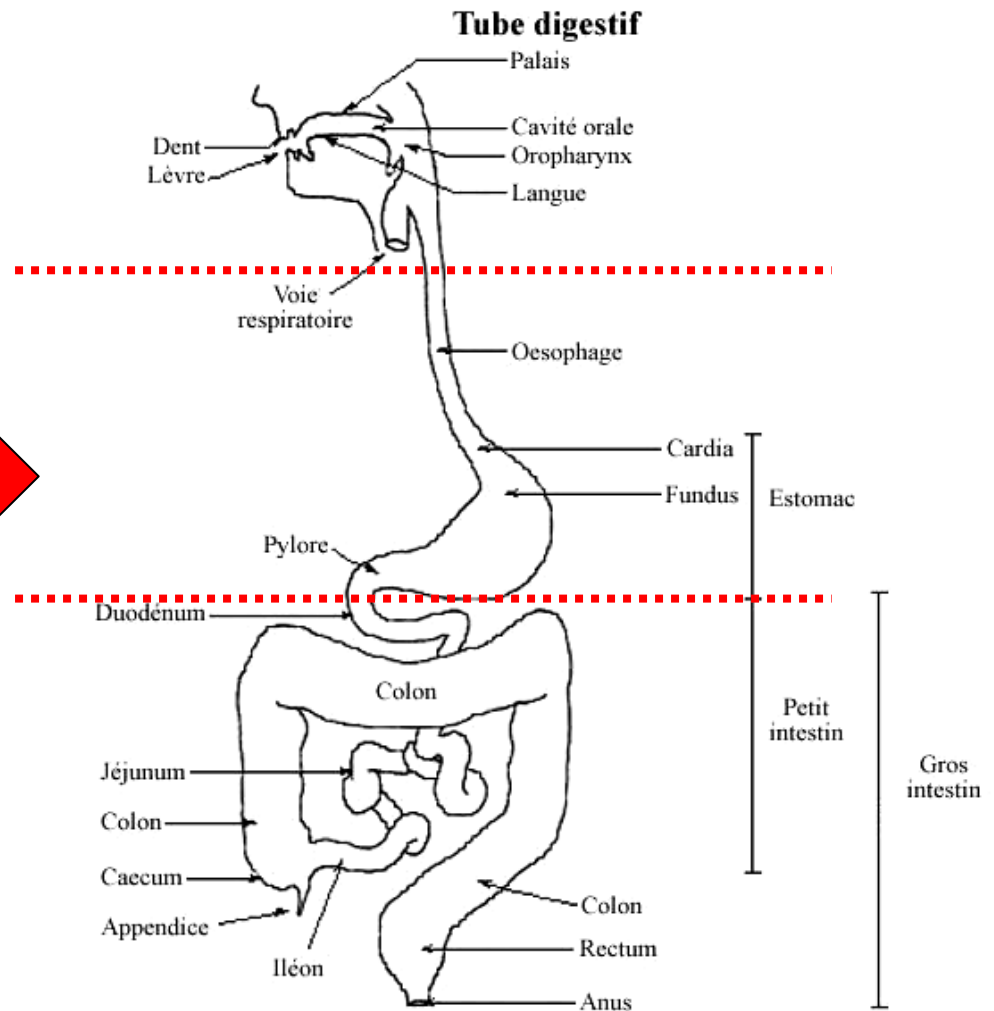


Université d'Abomey-Calavi  
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises du cours donné à l'Université catholique de Louvain par  
P. Tulkens et F. Van Bambeke

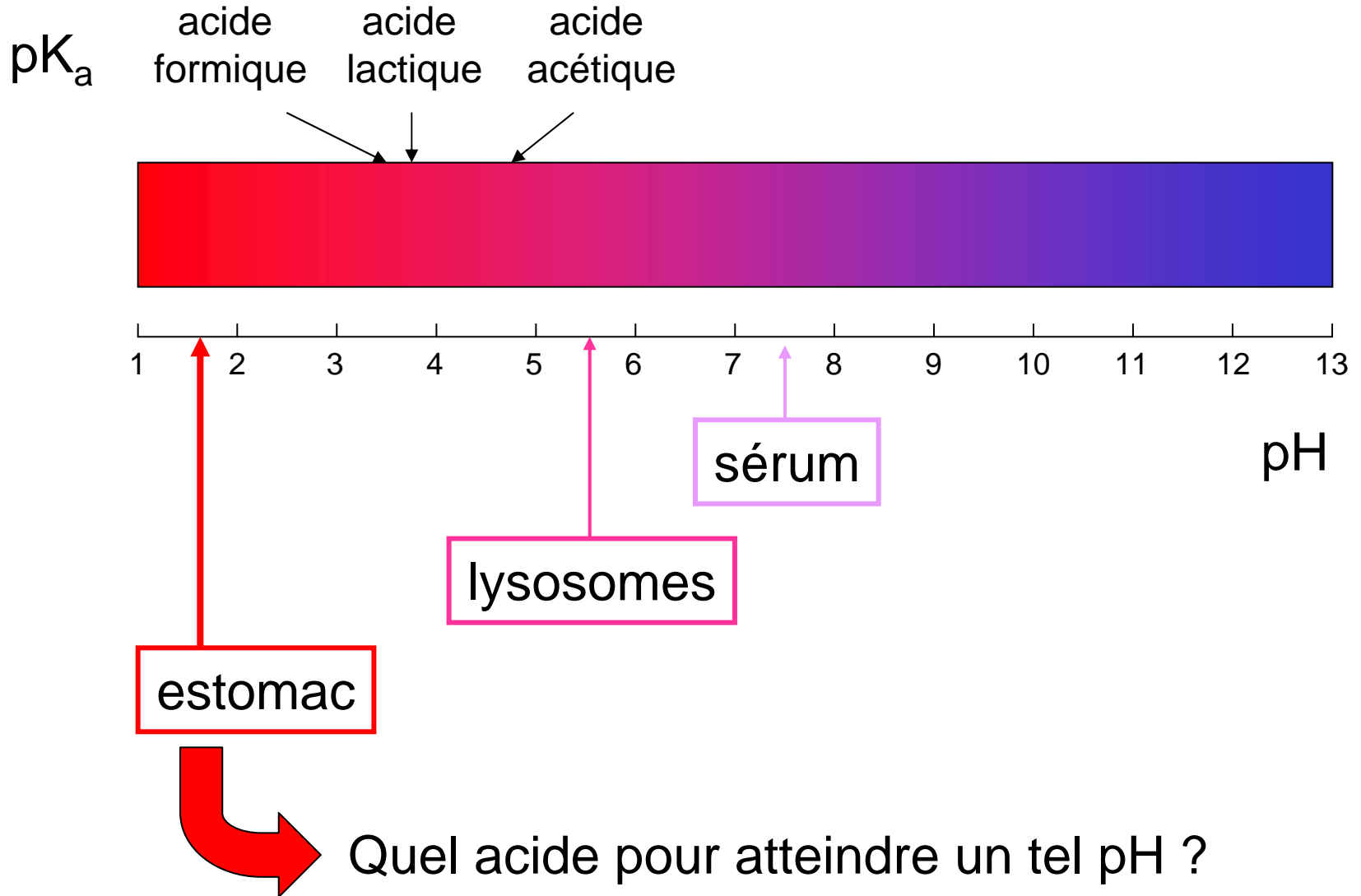
# Médicaments du système digestif (partie haute) et antiémétiques



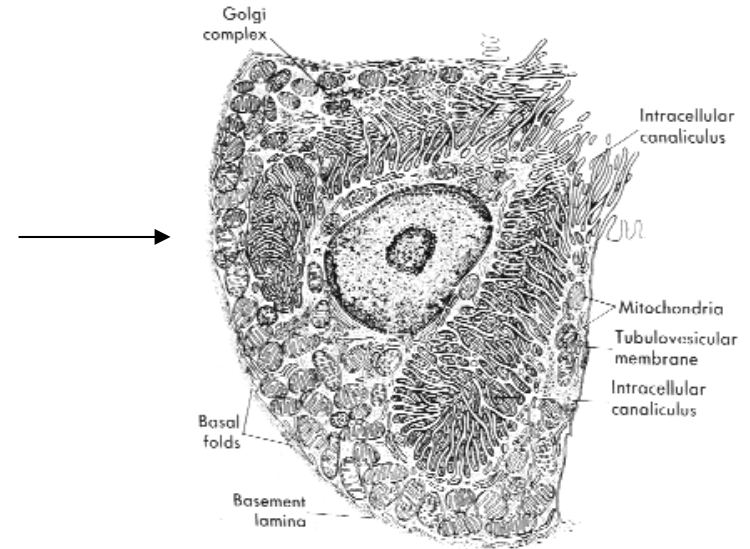
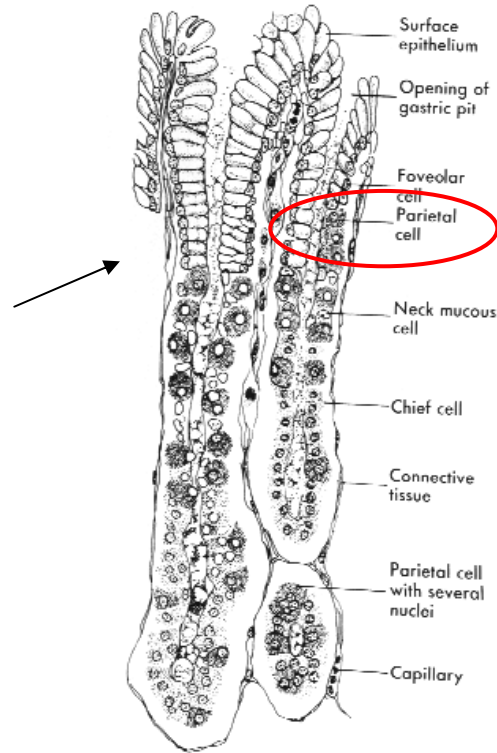
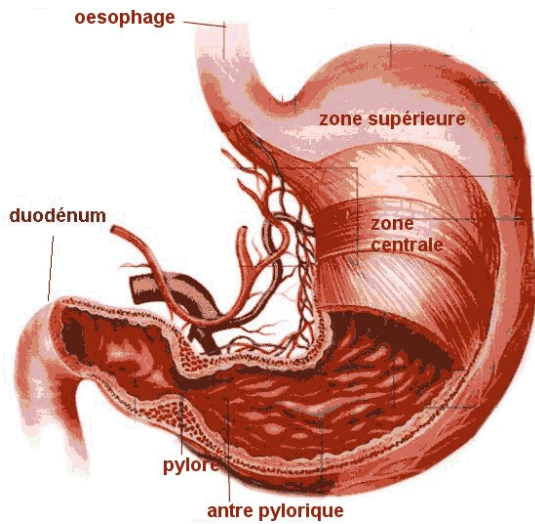
# Médicaments du système digestif (partie haute) et antiémétiques

- antisécrétoires gastriques
- protecteurs de la muqueuse gastrique
- anti-acides de neutralisation
- stimulants de la motricité digestive (partie haute)
- anti-émétiques

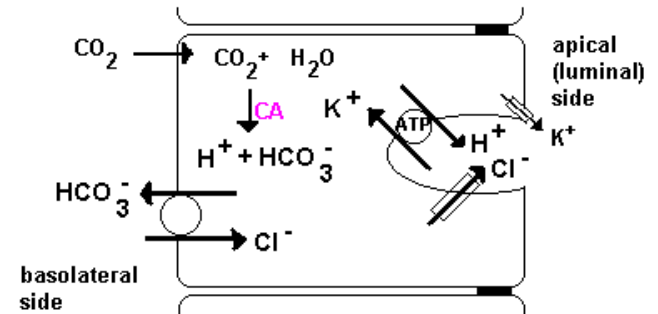
# L'estomac est-il (si) acide ?



# Sécrétion acide de l'estomac



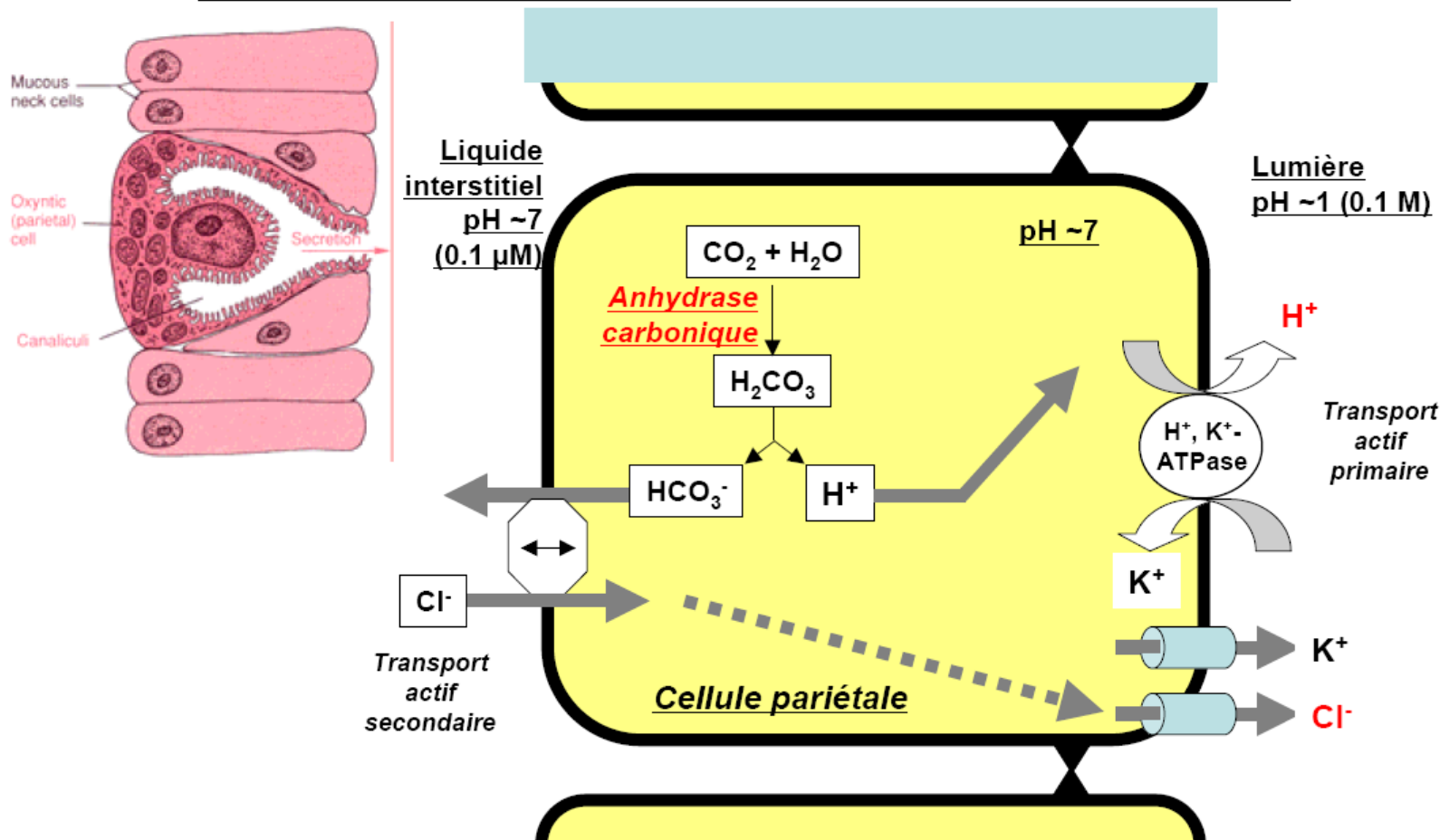
## Acid secretion mechanisms in the parietal cell



L'estomac réalise une production nette d'HCl à partir de  $\text{CO}_2$  et de  $\text{Cl}^-$  grâce à un échange  $\text{HCO}_3^- / \text{Cl}^-$  et  $\text{K}^+ / \text{H}^+$  (énergisé par l'ATP)

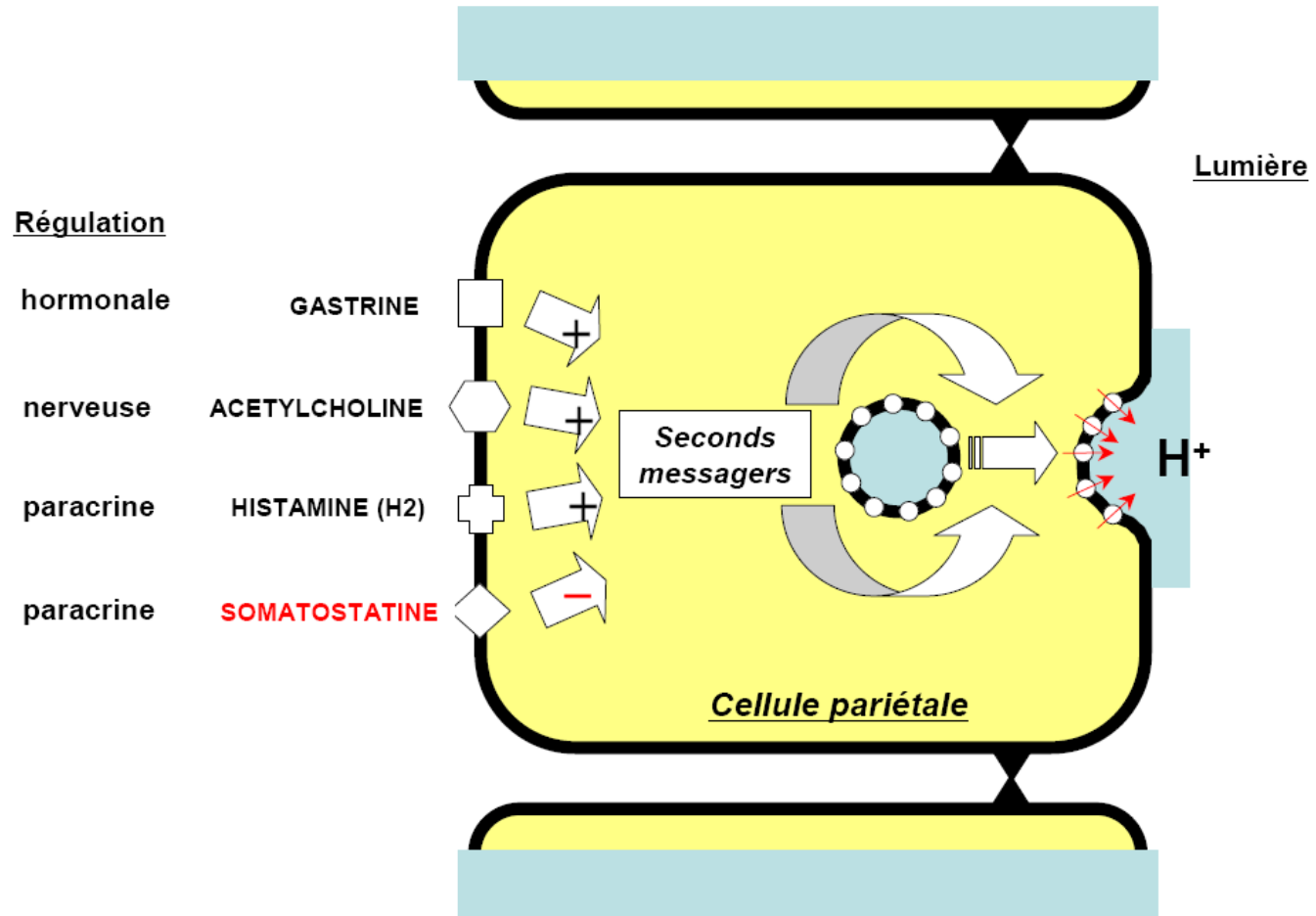
# Rappel physiologique – sécrétion acide

## Mécanisme de la sécrétion de l'HCl par les cellules pariétales (oxyntiques)

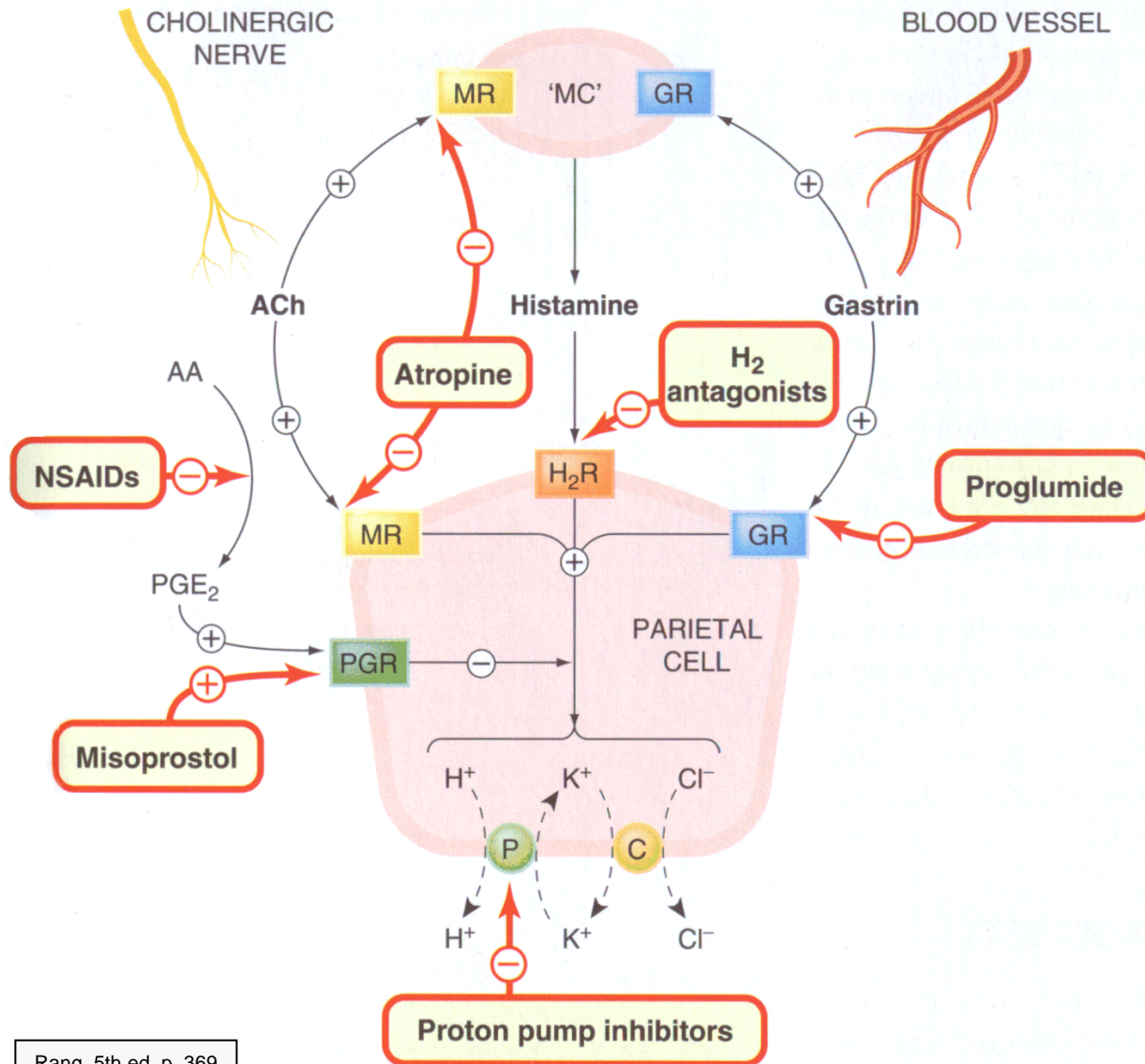


# Rappel physiologique – contrôle de la sécrétion acide

## Mécanismes de régulation de la sécrétion de l'HCl par les cellules pariétales



# Régulation et points action des médicaments



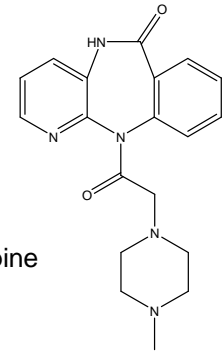
**Fig. 24.2** Schematic diagram showing the one-cell and two-cell hypotheses of the action of secretagogues on the acid-secreting gastric parietal cell, giving the site of action of drugs influencing acid secretion. Acetylcholine and gastrin may act mainly directly on their receptors (the one-cell hypothesis) or partly directly and partly by releasing histamine (the two-cell hypothesis). ('MC', mast-cell-like, histamine-secreting cell; Hist, histamine; ACh, acetylcholine; MR, muscarinic receptor; H<sub>2</sub>R, histamine H<sub>2</sub>-receptor; GR, gastrin receptor; PGR, prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) receptor; AA, arachidonic acid; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; P, proton pump (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase); C, symport carrier for K<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup>.)



# Comment contrôler l'acidité gastrique ?

- neutraliser l'acide produit ...
  - problème quantitatif ...
  - problème temporel (acidité nocturne)
- bloquer la stimulation cholinergique (M1: plexus intramuraux)
  - effets indésirables (anticholinergiques)
  - efficacité limitée
- bloquer la stimulation histaminergique
  - efficacité partielle
  - (interactions médicamenteuses)
- bloquer la pompe à proton

antiacides de  
comptoir ...



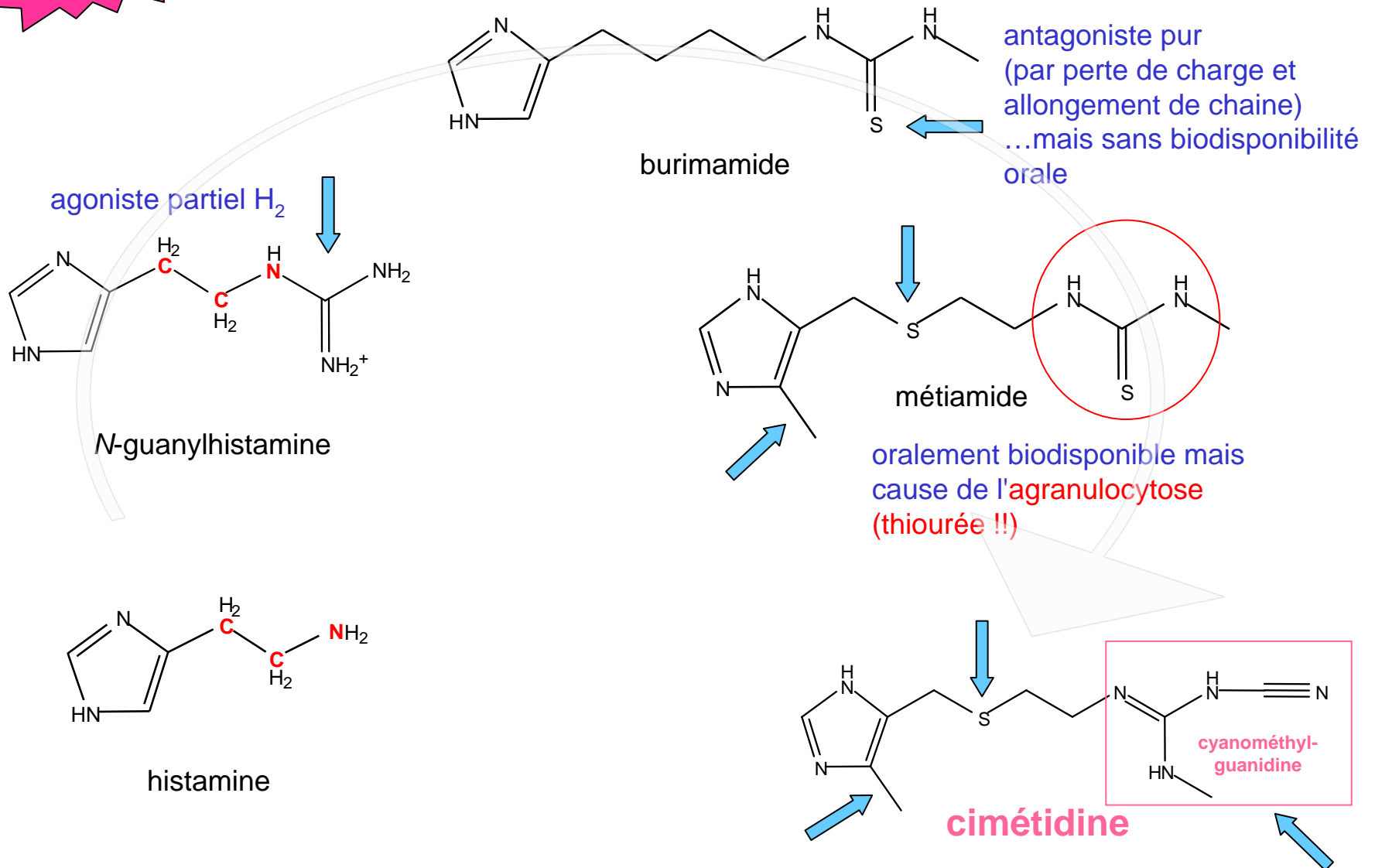
pirenzépine

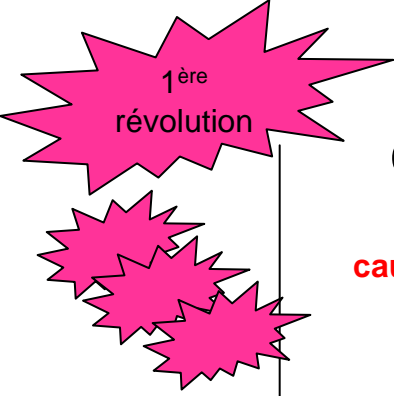
1<sup>ère</sup>  
révolution

2<sup>ème</sup>  
révolution

# De l'histamine aux premier anti-H<sub>2</sub> clinique (cimétidine)

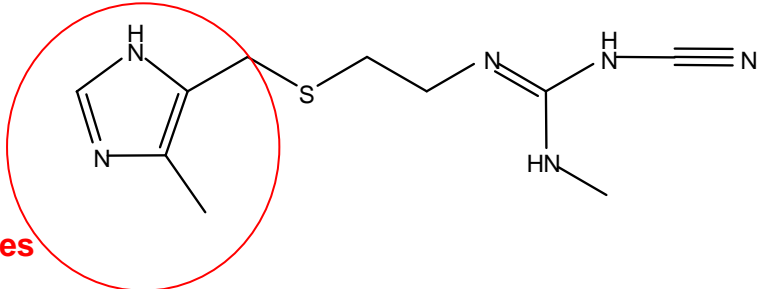
1<sup>ère</sup>  
révolution





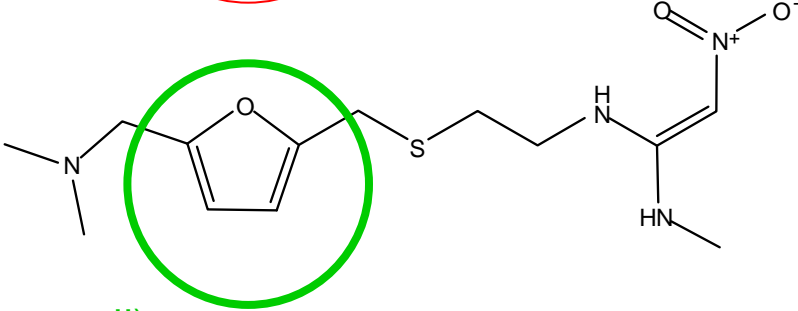
Les antagonistes H<sub>2</sub>

cimétidine



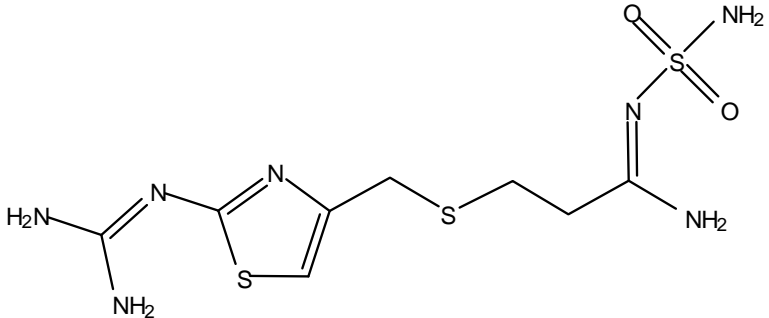
cause des interférences médicamenteuses

ranitidine

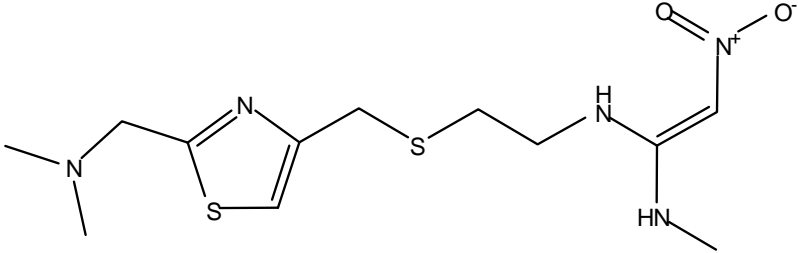


bioisostère (↘↘ interférences !!)

famotidine \*



nizatidine \*



\* commercialisation abandonnée en Belgique

# Antagonistes H<sub>2</sub>: activité ...

- antagonistes réversibles à durée de vie courte (1.1 à 4.5 h)
  - à donner le soir pour contrôle de l'acidité nocturne
  - efficacité limitée en cas de faible observance
- contrôle uniquement de la voie histaminergique
  - activité parfois insuffisante ou nulle (si effet non-médié par le récepteur H<sub>2</sub> [action de la gastrine, action cholinergique directe])

| traitement                  | ulcère gastroduonéal * |                 | ulcère gastrique *     |
|-----------------------------|------------------------|-----------------|------------------------|
|                             | cicatrisation (4 sem.) | récidive (1 an) | cicatrisation (6 sem.) |
| placébo                     | 40.9 (1386)            | 73 (398)        | 40 (363)               |
| cimétidine (800 mg – 1.2 g) | 77.3 (745)             | 34.8 (244)      | 73 (452)               |
| ranitidine (150-300 mg)     | 76 (1624)              | 31.6 (783)      | 72.6 (560)             |

\* % (n)

# Antagonistes H<sub>2</sub>: toxicité(s)

---

- **cimétidine: interférences médicamenteuses**

- phénytoïne → effets toxiques
- anticoagulants → risque hémorragique
- benzodiazépines → somnolence
- β-bloquants → bradycardie
- nifédipine → hypotension
- théophylline → toxicité (palpitations, nervosité, insomnies)
- carmustine → toxicité médullaire
- ciclosporine → toxicité rénale

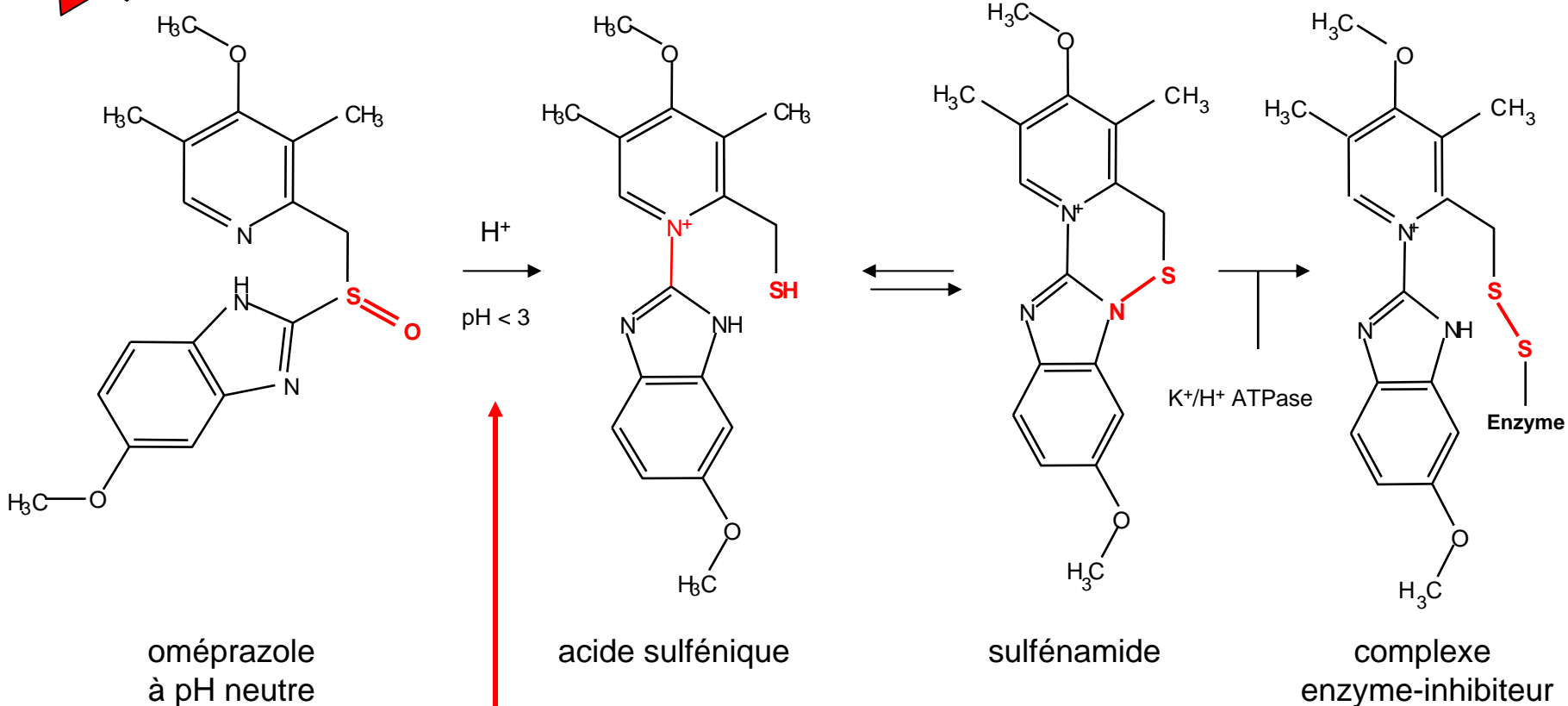
(ces interférences sont moindres à très faibles pour la ranitidine et les autres anti-H<sub>2</sub>)

- **effets indésirables**

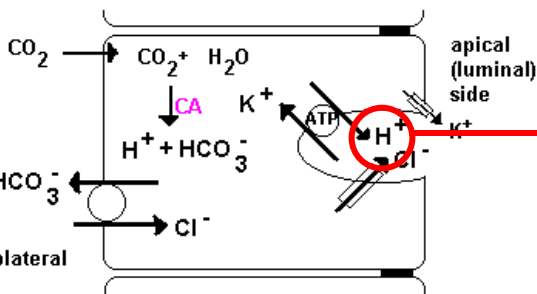
- céphalées, fatigue
- éruptions cutanées, douleurs musculaires
- confusion mentale (administration parentérale de doses élevées; sujets âgés ou atteints d'insuffisance rénale)
- bradycardie et hypotension lors d'administration intraveineuse
- néphrite interstitielle et hépatite (rares)
- gynécomastie réversible (traitement prolongé avec la cimétidine)
- impuissance (cimétidine).

2<sup>ème</sup>  
révolution

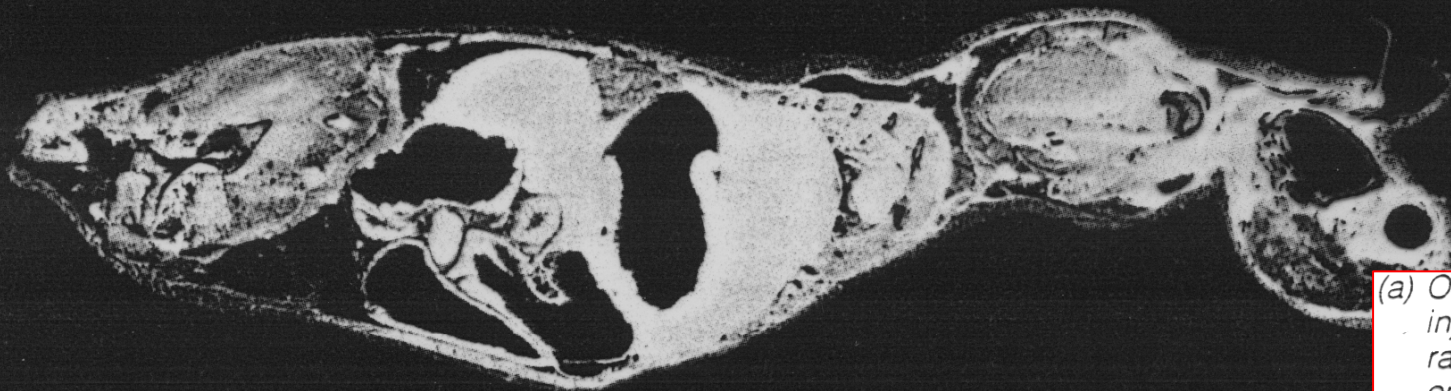
# Oméprazole: mode d'action...



L'oméprazole est une **prodrogue base faible** qui s'accumule en milieu acide où elle s'active en **sulfénamide réactionnel** si le pH est très bas (canalicule sécrétoire des cellules pariétales de l'estomac). Ce dernier établit un pont S-S avec les cystéines ... (cys 813 de la  $K^+/H^+$  ATPase)



# Oméprazole: liaison covalente à la cible ... (visible)



(a)

(a) One minute after i.v. injection in the mouse, radiolabelled omeprazole (light areas) is found mainly in the stomach, liver, kidneys and lungs<sup>20</sup>.



(b)

(b) Sixteen hours after i.v. injection, high levels of radiolabelled omeprazole (acid-activated form) are found only in the stomach<sup>20</sup>.

# Oméprazole: contrôle de l'acidité sur 24 h ...

H<sup>+</sup> activity  
(mmol/l)

Mean hourly intragastric acidity

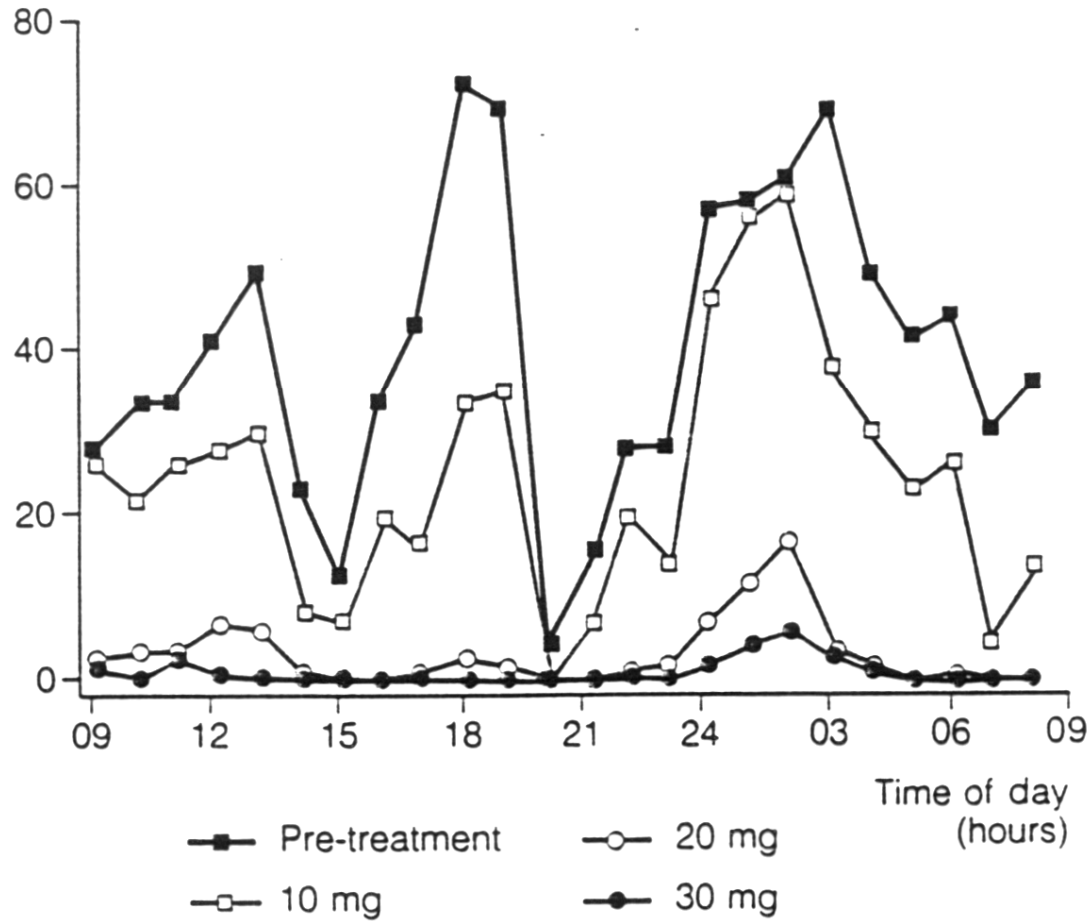
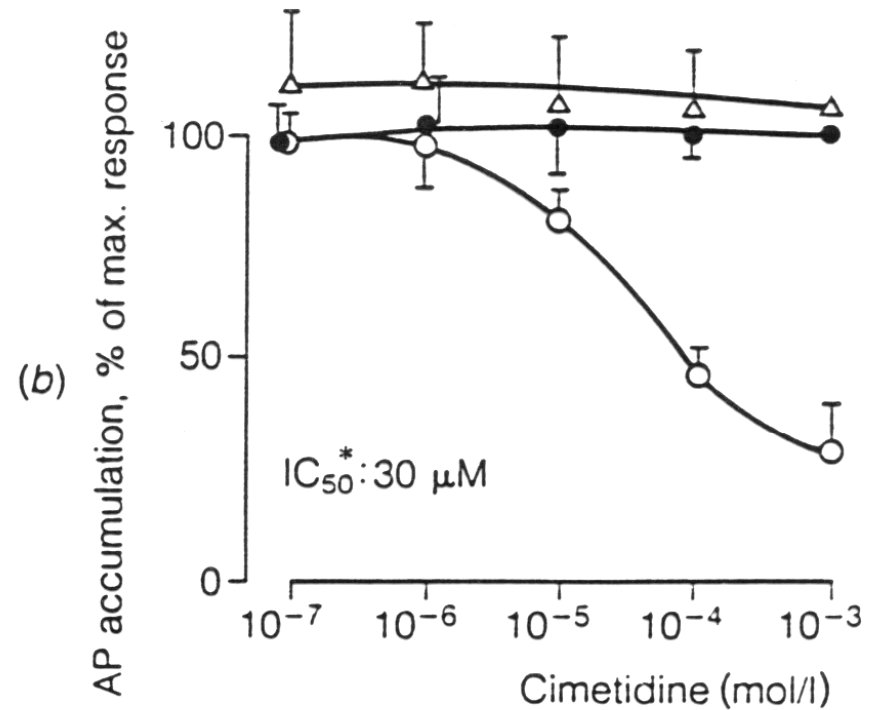
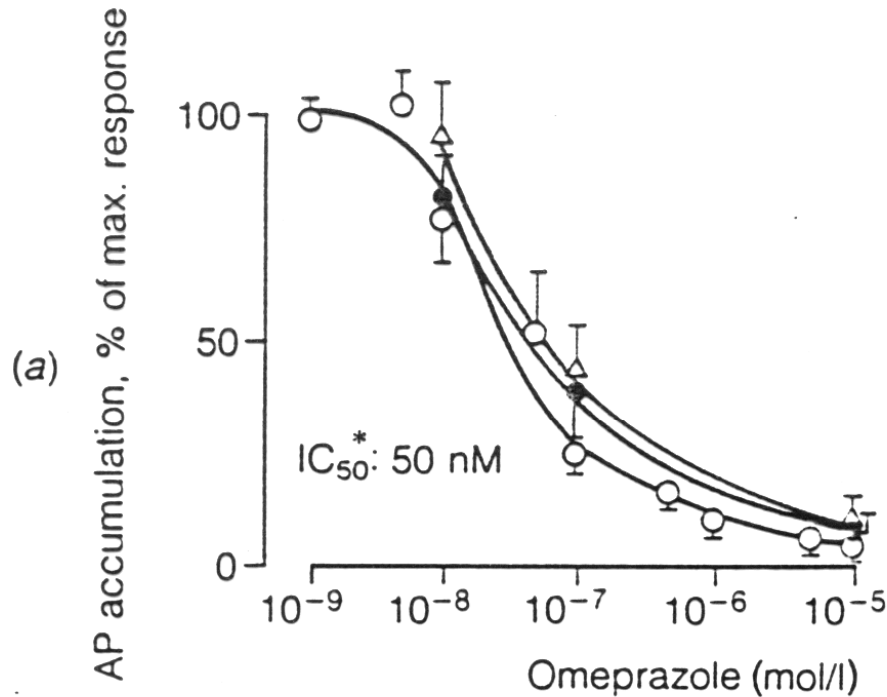


Figure 26 Omeprazole. 20 mg once daily, effectively controls 24-hour intragastric acidity. Graph shows the mean decrease of 24-hour intragastric acidity after 7 days of omeprazole 10 mg, 20 mg or 30 mg once daily in 6 patients with duodenal ulcer in remission<sup>5a</sup>.



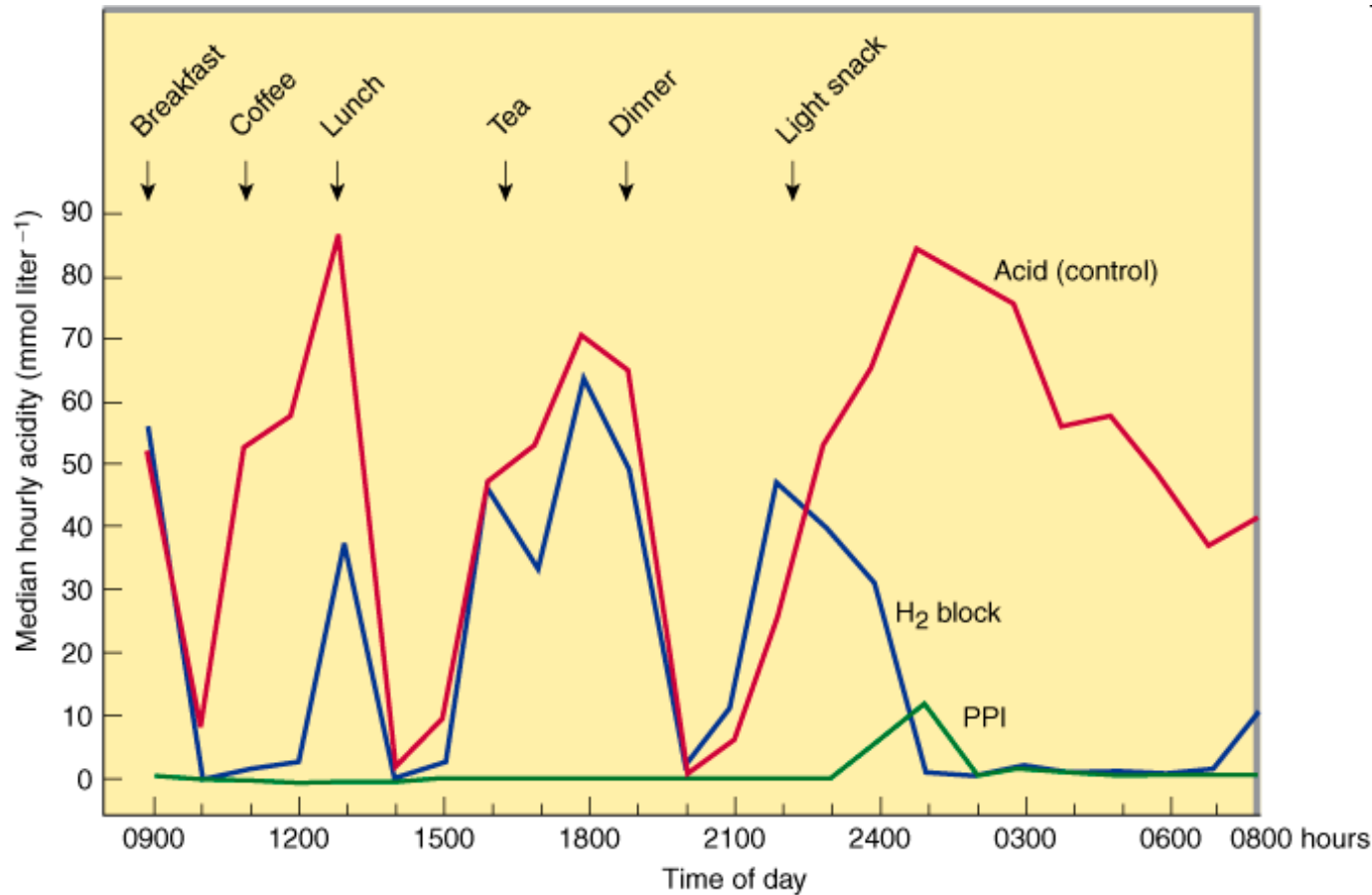
# Oméprazole: blocage de la production d'H<sup>+</sup> quel qu'en soit le stimulus ...



Stimuli for acid secretion: ○ ○ 50 μM histamine ● ● 1 mM db-c AMP △ △ 0.1 M K<sup>+</sup>

rappel: histamine → récepteur H<sub>2</sub> → AMPc → activation de la K<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> ATPase

# Oméprazole: efficace dans toutes les situations



Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

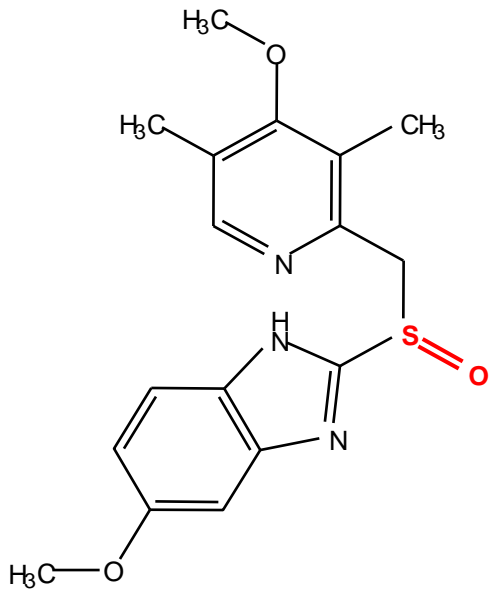
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Twenty-four-hour median intragastric acidity pretreatment (red) and after 1 month of treatment with either ranitidine, 150 mg twice daily (blue, H<sub>2</sub> block), or omeprazole, 20 mg once daily (green, PPI).

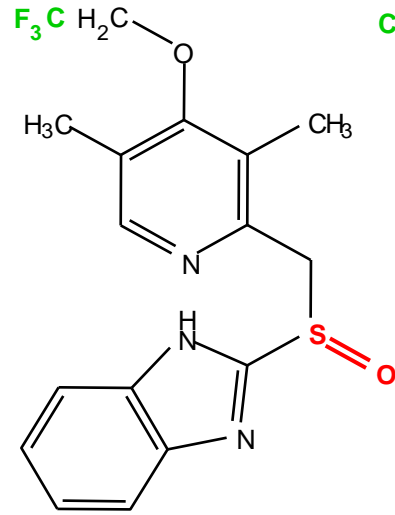
Note that H<sub>2</sub>-receptor antagonists have a marked effect on nocturnal acid secretion but only a modest effect on meal-stimulated secretion.

Proton pump inhibitors (PPIs) markedly suppress meal-stimulated and nocturnal acid secretion.

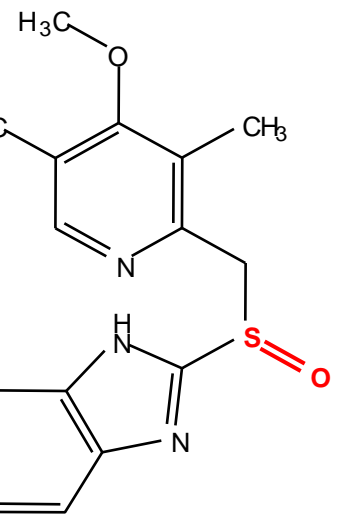
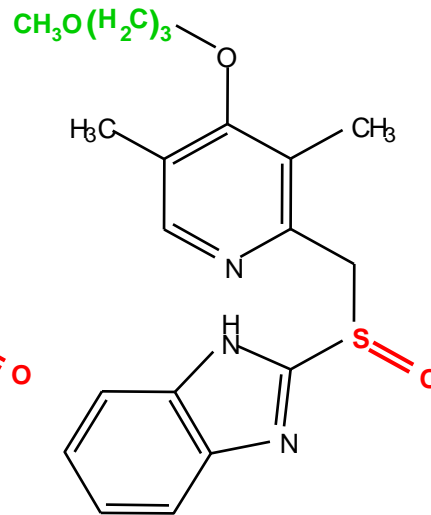
# Oméprazole et compagnie ...



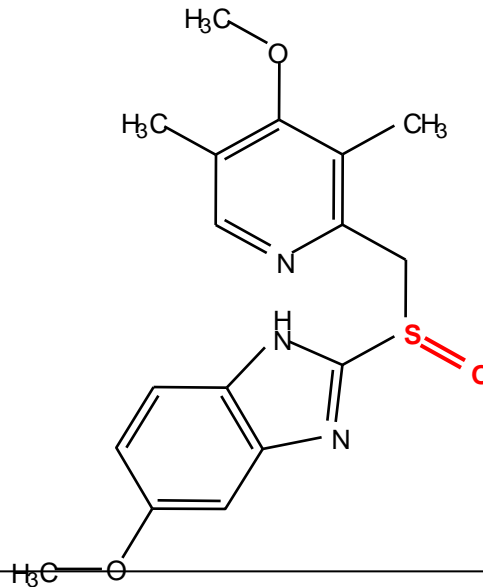
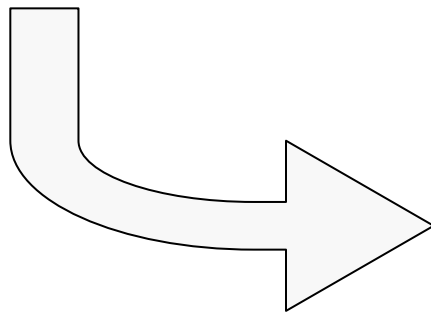
lansoprazole



rabéprazole

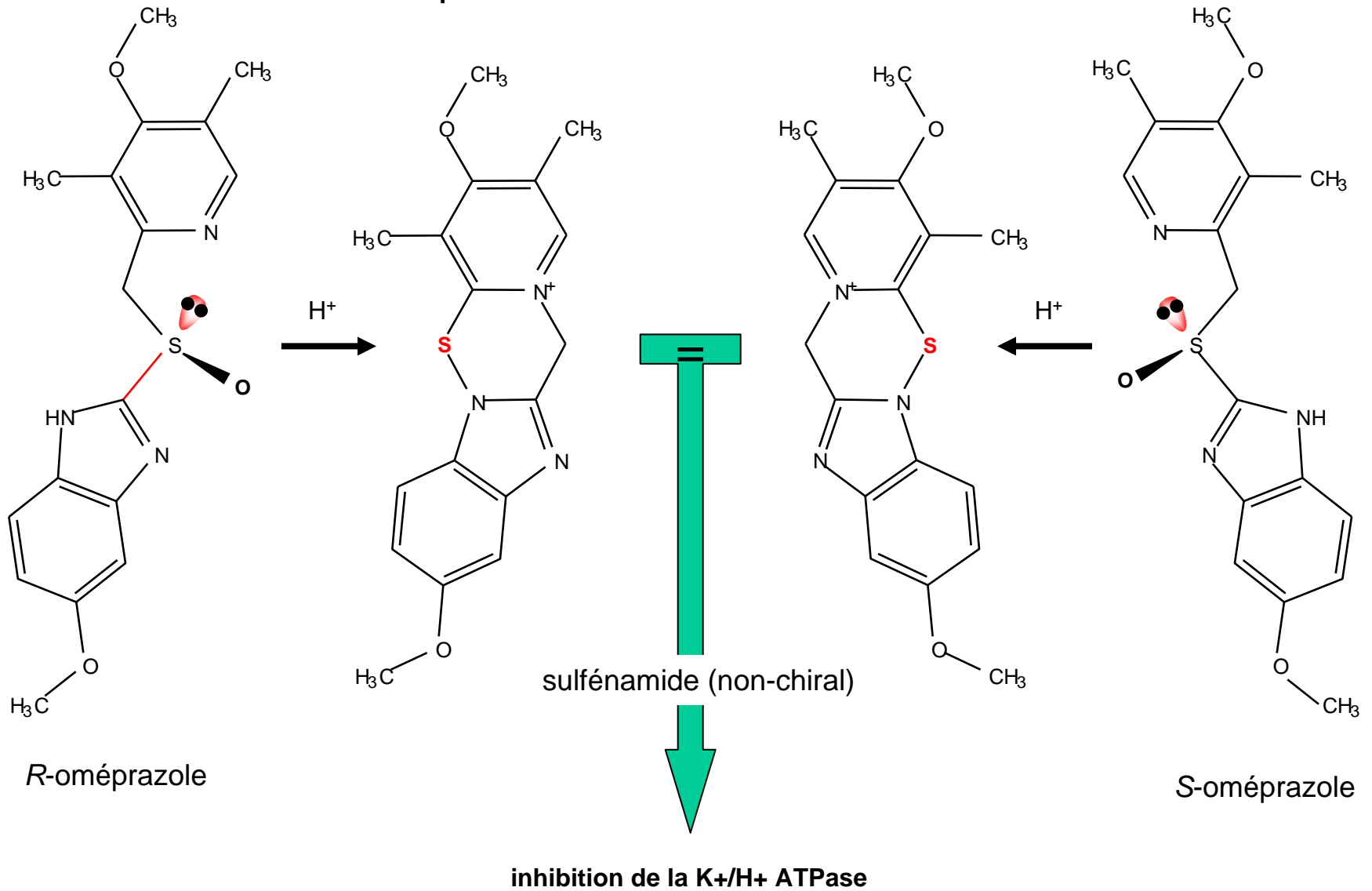


pantoprazole



ésoméprazole  
(ou S-oméprazole)  
???

# Oméprazole *R* et *S*: même combat ...



# Oméprazole et autres inhibiteurs de pompe à proton (IPP)

---

- administration orale: toujours sous forme gastroprotégée (comprimés ou capsules entériques [ne pas couper, ni écraser, ni mâcher]; formes microdispersibles (grains à enrobage entérique [gastro-résistant]; peuvent être dispersés dans l'eau ou une boisson acide [pas alcaline !] max. 30 min] mais ne pas écraser)
- administration IV réservée aux patient ne pouvant pas avaler)
- dose unique journalière (sauf cas particulier)
- faibles interactions médicamenteuses pour l'oméprazole (diazépam, warfarine, phénitoïne), et probablement très faibles avec les autres IPP
- attention à la diminution de biodisponibilité des médicaments qui demandent un estomac acide ! (kétoconazole, itraconazole, p.ex.)
- causent de l'hypergastrinémie réactionnelle, mais sans incidence clinique démontrée.

# Protecteurs de la muqueuse gastrique

---

- bismuth (sous-nitrate et sous-citrate)
  - action essentiellement cicatrisante mais faible
  - effet anti-bactérien (*Helicobacter pylori*)
  - associé avec la ranitidine (citrate)
  - les doses élevées peuvent entraîner une encéphalopathie !
- sucralfate
  - disaccharide polysulfaté complexé à  $Al_2OH_5$
  - protecteur et cicatrisant
  - maintient un pH acide dans l'estomac (utilité [discutée] dans l'ulcère de stress chez le patient en décubitus pour éviter pneumonies bactériennes résultant de fausses déglutitions à partir d'un estomac non-stérile)
- misoprostol
  - analogue stable de la  $PGE_1$
  - permet de compenser l'inhibition de synthèse de prostaglandines protectrices de la muqueuse gastrique
  - cause de la diarrhée (stimulation des contractions intestinales) et des avortements (contre-indiqué en cas de grossesse)
  - peut être associé à un AINS non-sélectif (commerciallement avec le diclofénac).

# Anti-acides de neutralisation

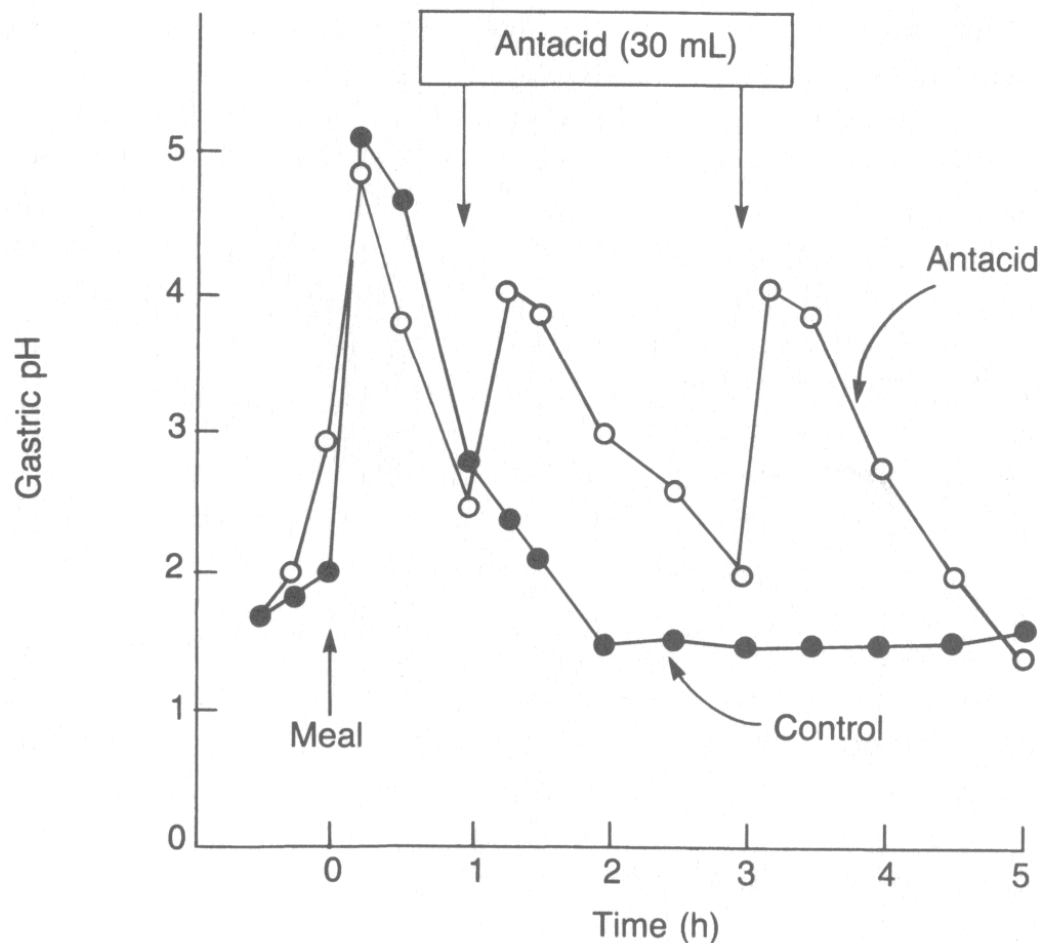
---

- bicarbonate et carbonate de  $\text{Na}^+$ 
    - agit rapidement mais de façon transitoire
    - provoque une surcharge en  $\text{Na}^+$ , une dilatation gastrique, de l'alcalose
  - hydroxydes et silicates de  $\text{Mg}^{++}$ 
    - effets plus prolongés
    - effets **laxatifs** marqués
  - hydroxydes d' $\text{Al}^{+++}$ 
    - action lente
    - causent de la **constipation**
- } parfois associés pour neutraliser leurs effets sur la motilité digestive

## Difficultés principales à l'usage des anti-acides

- nécessité de doses élevées pour être efficaces
  - attention au titre des préparations !!
- nécessité de prises régulières
  - mauvais contrôle de l'acidité nocturne
- interactions médicamenteuses potentielles importantes par modification de la biodisponibilité ( $\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Al}^{+++}$  [complexes]) et alcalinisation des urines (bicarbonates)
  - attention à tous les autres médicaments !!

**Figure 26.3** Mean gastric pH after a meal with or without antacid given 1 and 3 hours after meals. (From Sleisenger MH, Fordtran JS (Eds): *Gastrointestinal Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1983, p717 with permission.)



Les antiacides de neutralisation n'ont qu'une durée d'action très limitée ...



# Pharmacothérapie de l'ulcère gastro-duodénal

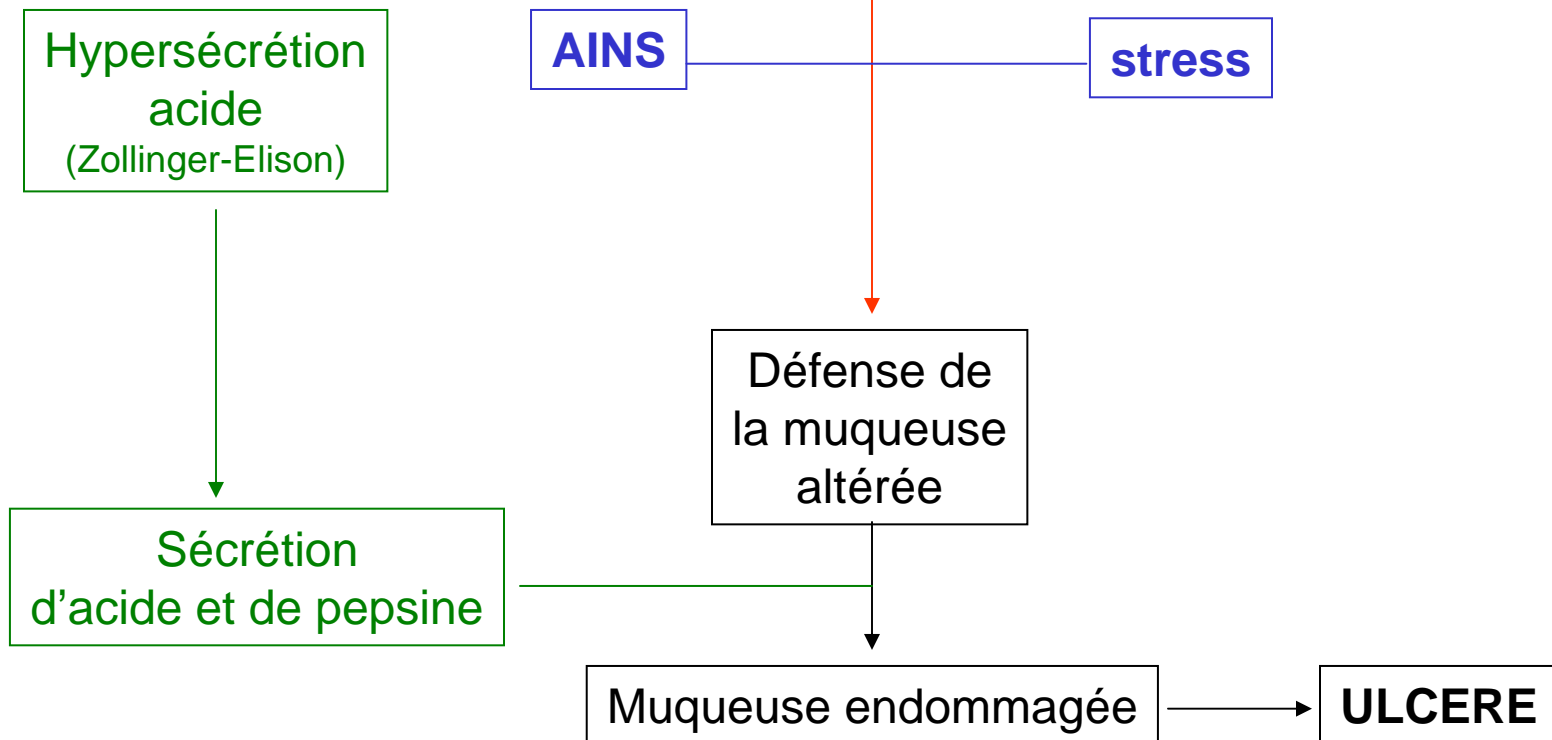


## Rappel physiopathologique

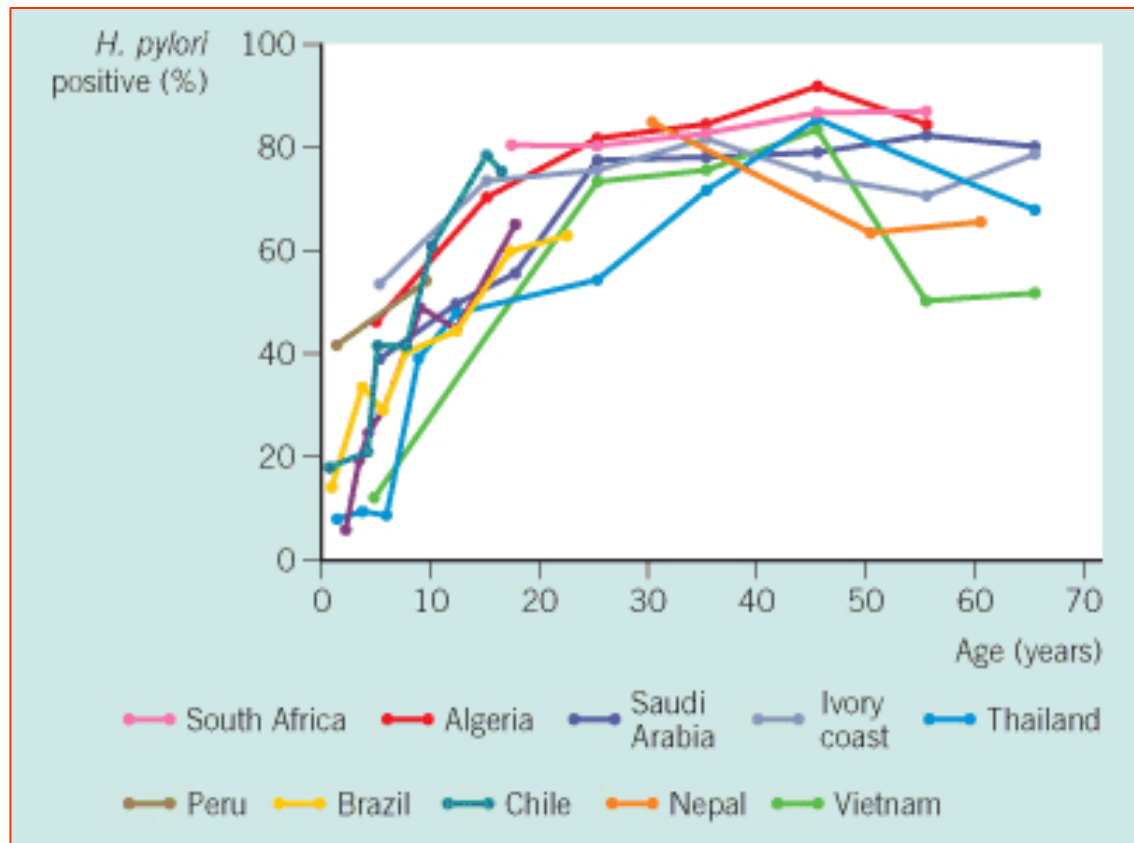


*Helicobacter pylori*

Prix Nobel de Médecine 2005 !  
Barry J. Marshall, J. Robin Warren



# Gastrite à *Helicobacter pylori*: prévalence

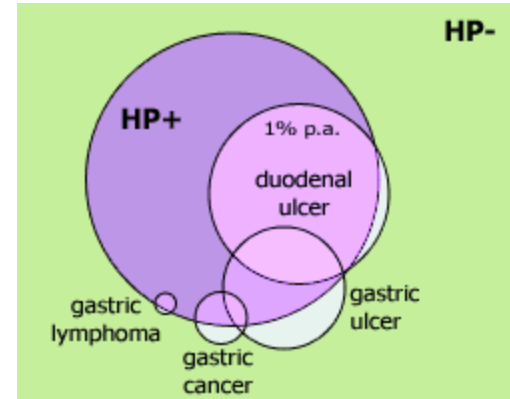


## Prevalence patterns of *Helicobacter pylori*.

Prevalence of *H. pylori* infection in 10 developing countries over patient's age  
Adapted with permission from Pounder and Ng, 1995.

# Gastrite à *Helicobacter pylori*: traitement

| <u>causes de l'ulcère</u> | <u>duodéal</u> | <u>gastrique:</u> |
|---------------------------|----------------|-------------------|
| infection à H. p.         | 90%            | 60-70%            |
| médicaments (AINS)        | 5-10%          | 25-30 %           |



## Traitement de l'infection à *H. pylori*:

- 1 anti-acide  
(inhibiteur de la pompe à protons)
- 2 antibiotiques:  
macrolide (clarithromycine) + amoxicilline ou métronidazole

# Ulcère gastrique et gastroduodéal: algorithme

## Historique (QUIDAM)

**QUI ?**

âge du patient / comorbidités

**QUOI ?**

symptômes : pyrosis seul ?  
signes d'alarme ?

**DUREE ?**


- premier épisode ?
- récurrence ?

**ACTION ?**

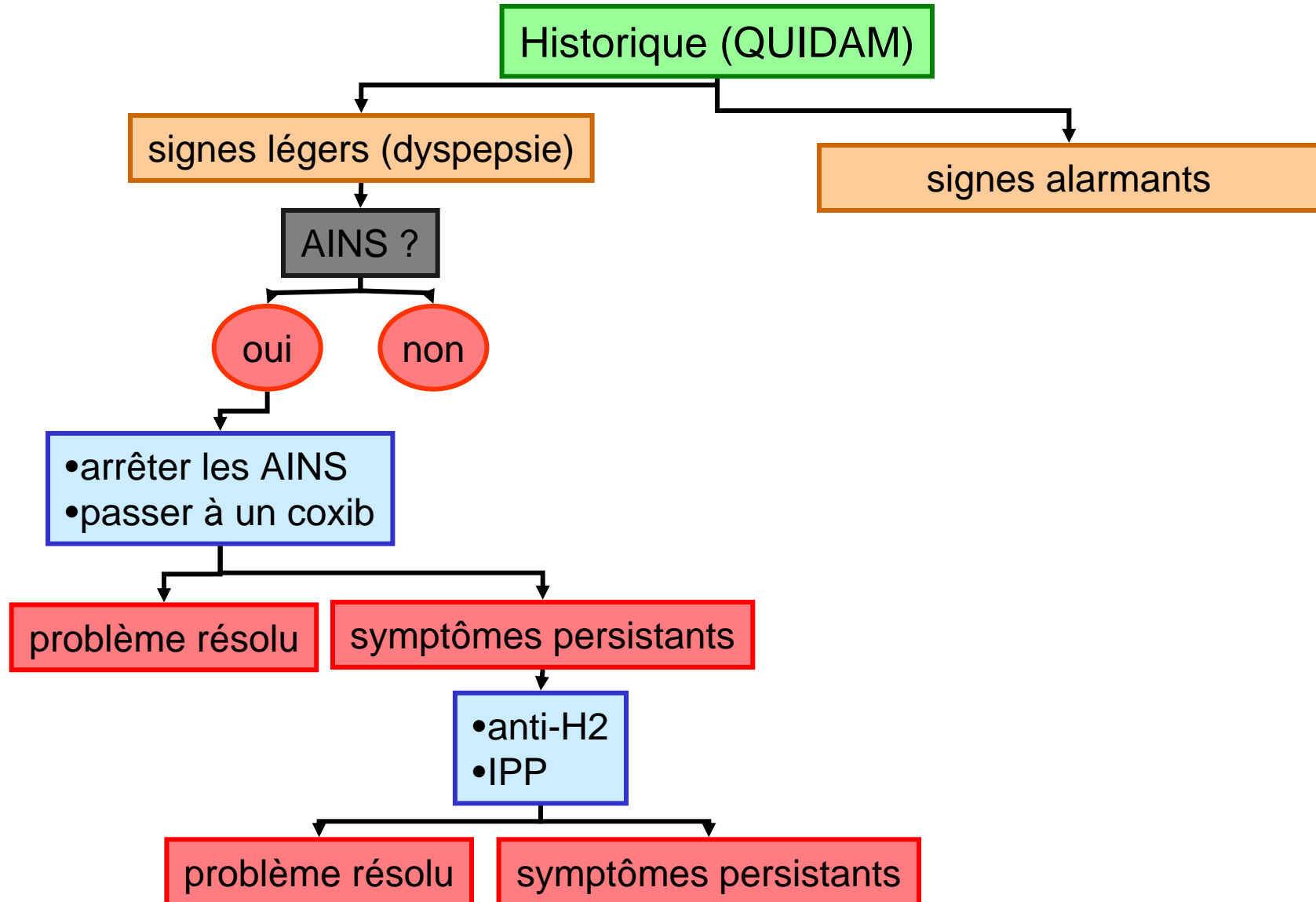
- endoscopie ?
- médicaments ?

**MEDICAMENTS?**

- AINS ?

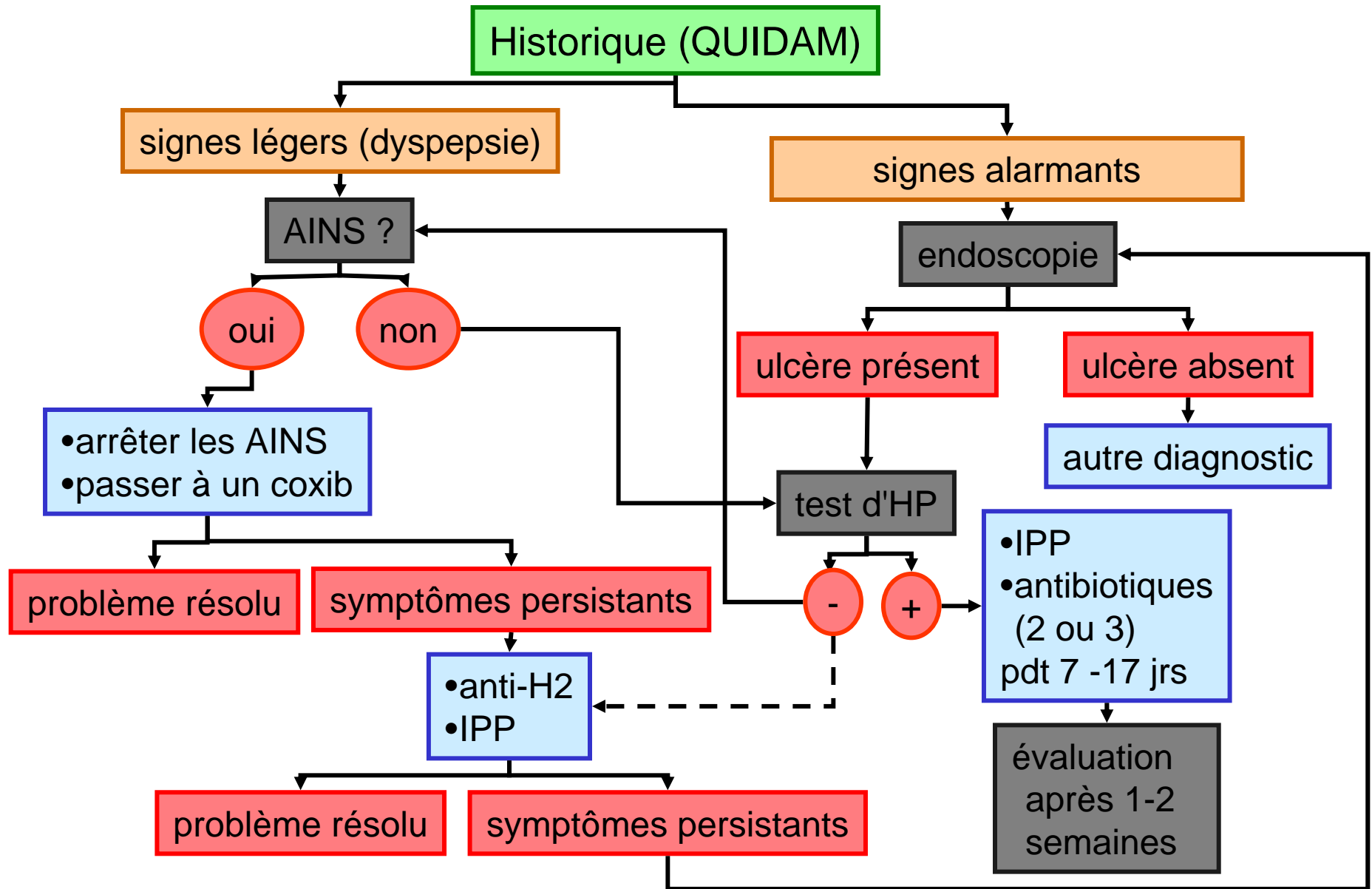
- 
- hématurie, méléna, anémie
  - vomissements persistants
  - troubles de la déglutition
  - perte de poids
  - jaunisse

# Ulcère gastrique et gastroduodéal: algorithme



adapté de DiPiro, 6th ed., 2005 – p 637

# Ulcère gastrique et gastroduodéal: algorithme



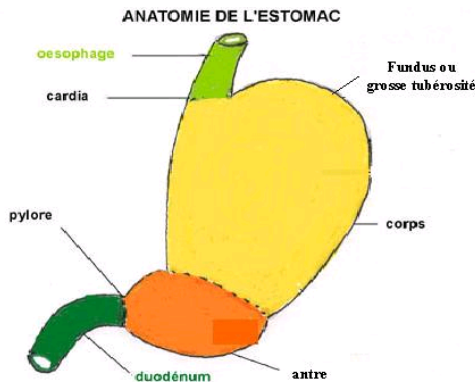
adapté de DiPiro, 6th ed., 2005 – p 637



# Pharmacothérapie du reflux gastro-oesophagien

On parle de hernie lorsqu'un organe ou une partie d'organe sort par un orifice de la cavité qui le contient.

## Rappel anatomo-pathologique



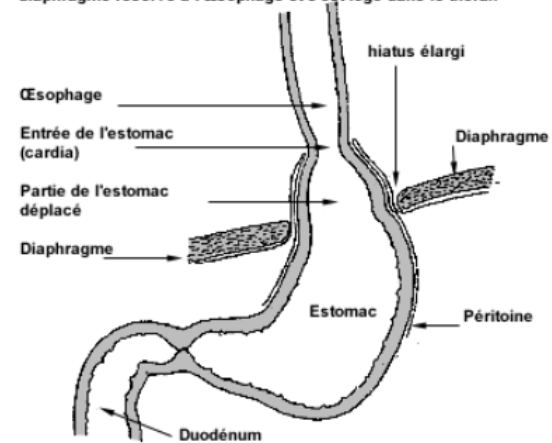
### Dysfonctionnement sphincter

→ reflux contenu de l'estomac favorisé par

- ↘ vidange gastrique (repas gras; médic.)
- ↗ pression (boissons gazeuses, obésité)
- relâchement sphincter (médic.)

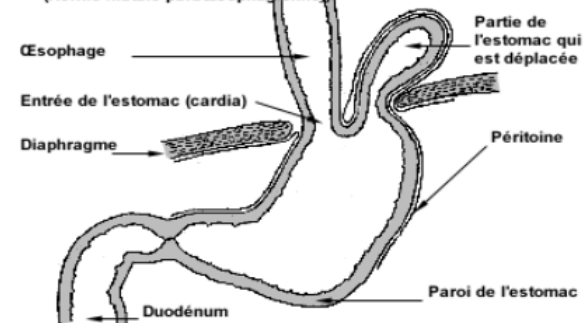
### a Hernie hiatale

Le pôle supérieur de l'estomac est monté à travers l'orifice du diaphragme réservé à l'œsophage et s'est logé dans le thorax

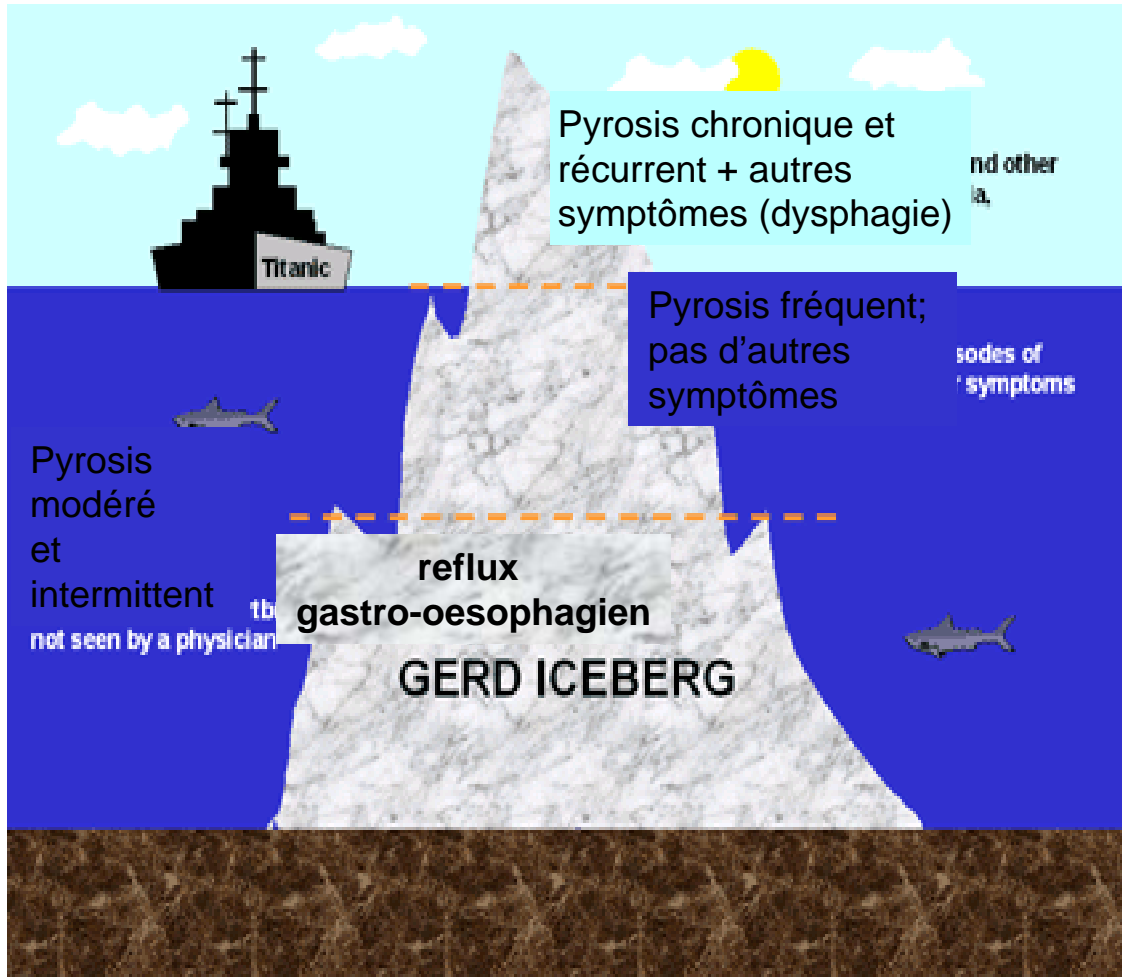


### b Déplacement du pôle supérieur de l'estomac le long de l'œsophage vers le thorax

(Hernie hiatale paraœsophagienne)



# Le reflux gastro-oesophagien : épidémiologie



- Prévalence annuelle: 25-50% des adultes
- 2-5 % des consultations

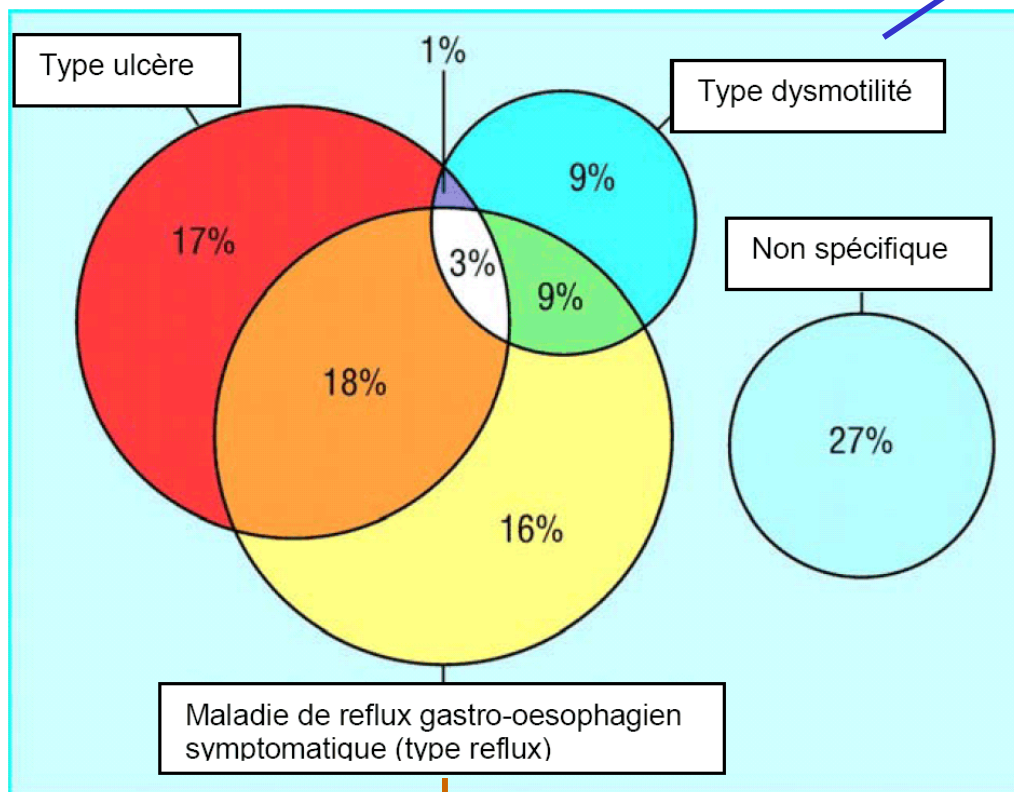


# Le reflux gastro-oesophagien : symptômes

Pyrosis (+ régurgitation et symptômes atypiques)

douleur

nausées,  
ballonnements



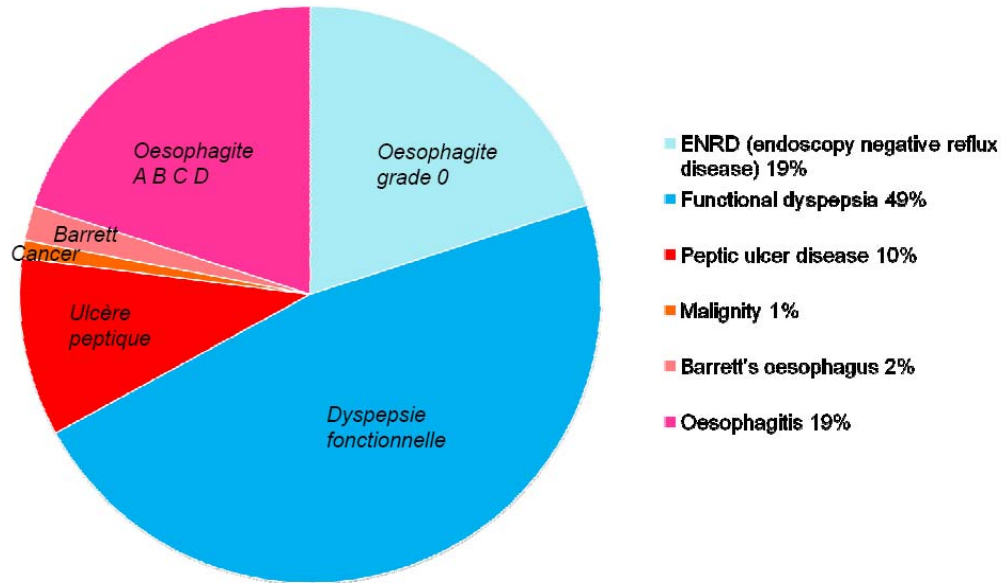
pyrosis

# Le reflux gastro-oesophagien : symptômes

| Symptômes typiques  | Symptômes atypiques   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>▪ douleurs épigastriques (pyrosis [« brûlant » ])</li><li>▪ régurgitation acide</li><li>▪ hypersalivation</li><li>▪ éructations (“renvois”)</li></ul> | <p>parfois seuls symptômes présents → diagnostic différentiel difficile !!</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ asthme non-allergique</li><li>▪ toux chronique ou nocturne</li><li>▪ dysphonie et pharyngites</li><li>▪ douleur rétrosternale faisant évoquer un « mal au cœur »</li><li>▪ douleurs à la poitrine</li><li>▪ érosions dentaires</li></ul> |

# Le reflux gastro-oesophagien : causes

## Etiologies

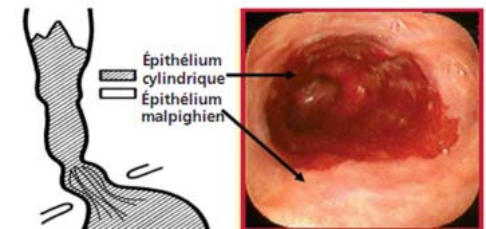


Après exclusion d'autres étiologies: médicaments (AINS, corticostéroïdes, antiagrégants, antibiotiques, anticalciques, antidépresseurs, théophylline, diphosphonates, digitaliques, fer, calcium ... ); lithiase vésiculaire, pancréatite, infarctus, cœlon irritable, ...

Zagari. BMJ 2008;337:a1400

www.farmaka.be

**Oesophagite de Barrett:**  
méta-plasie dans le bas-œsophage se traduisant par le remplacement progressif du tissu œsophagien normal (muqueuse malpighienne) par un tissu anormal de type muqueuse glandulaire intestinale dans le bas de l'œsophage.



## 3. Classification du reflux gastro-œsophagien

Actuellement, la «Los Angeles Classification» est la classification la plus utilisée pour l'œsophagite<sup>4</sup> dans la littérature internationale.

|         |  |
|---------|--|
| Grade A | Une ou plusieurs «lésion(s) muqueuse(s)», inférieure(s) ou égale(s) à 5mm.   |
| Grade B | Au moins une «lésion muqueuse» de plus de 5mm mais qui ne passe pas d'un sommet à l'autre d'un plissement muqueux. |
| Grade C | Au moins une «lésion muqueuse» qui dépasse deux ou plusieurs plissements muqueux mais non circonférentielle.       |
| Grade D | «lésion muqueuse » circonférentielle.  |

# Le reflux gastro-oesophagien : algorithme

Historique (QUIDAM)

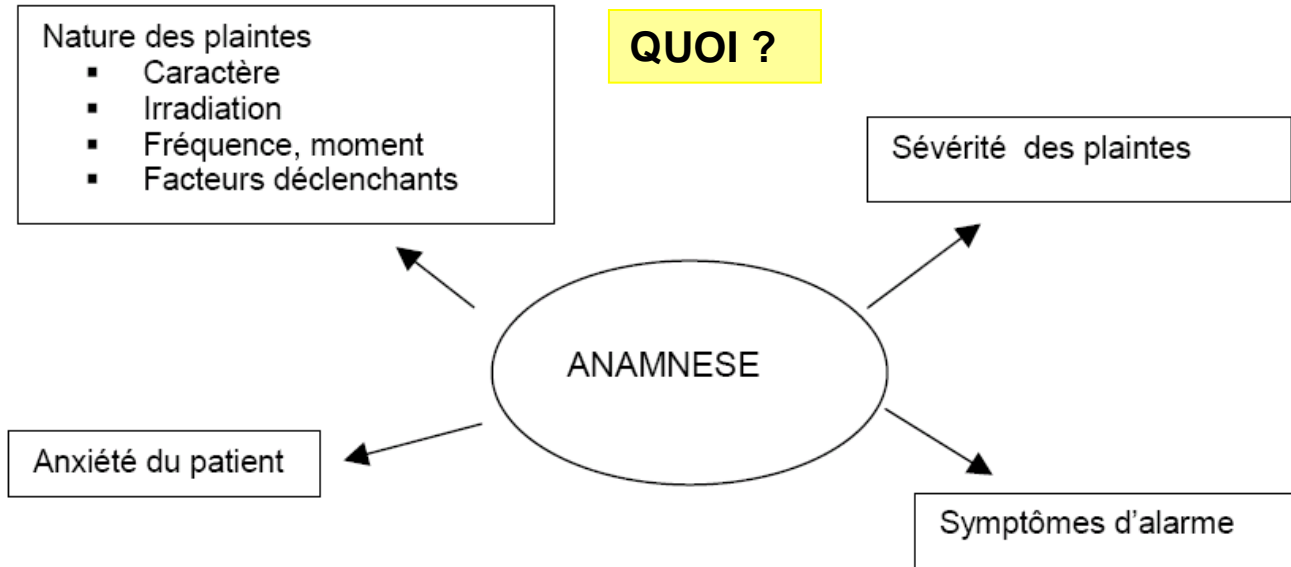
QUI ? / DUREE / ACTIONS

## Attention!

- patients sous AINS (traitement chronique)
- antécédents d'ulcère / reflux gastro-oesophagien
- plaintes chroniques et récidivantes ou ne s'améliorant pas avec un traitement anti-acide
- enfant avec douleur aiguë
- douleur rétrosternale (atteinte cardiaque ?)

# Le reflux gastro-oesophagien : algorithme

## Historique (QUIDAM)



- perte de poids
- anémie ferriprive ou hémorragie GI
- déglutition douloureuse
- vomissements répétés
- dysphagie
- masse épigastrique
- > 50 ans (cancer ?)

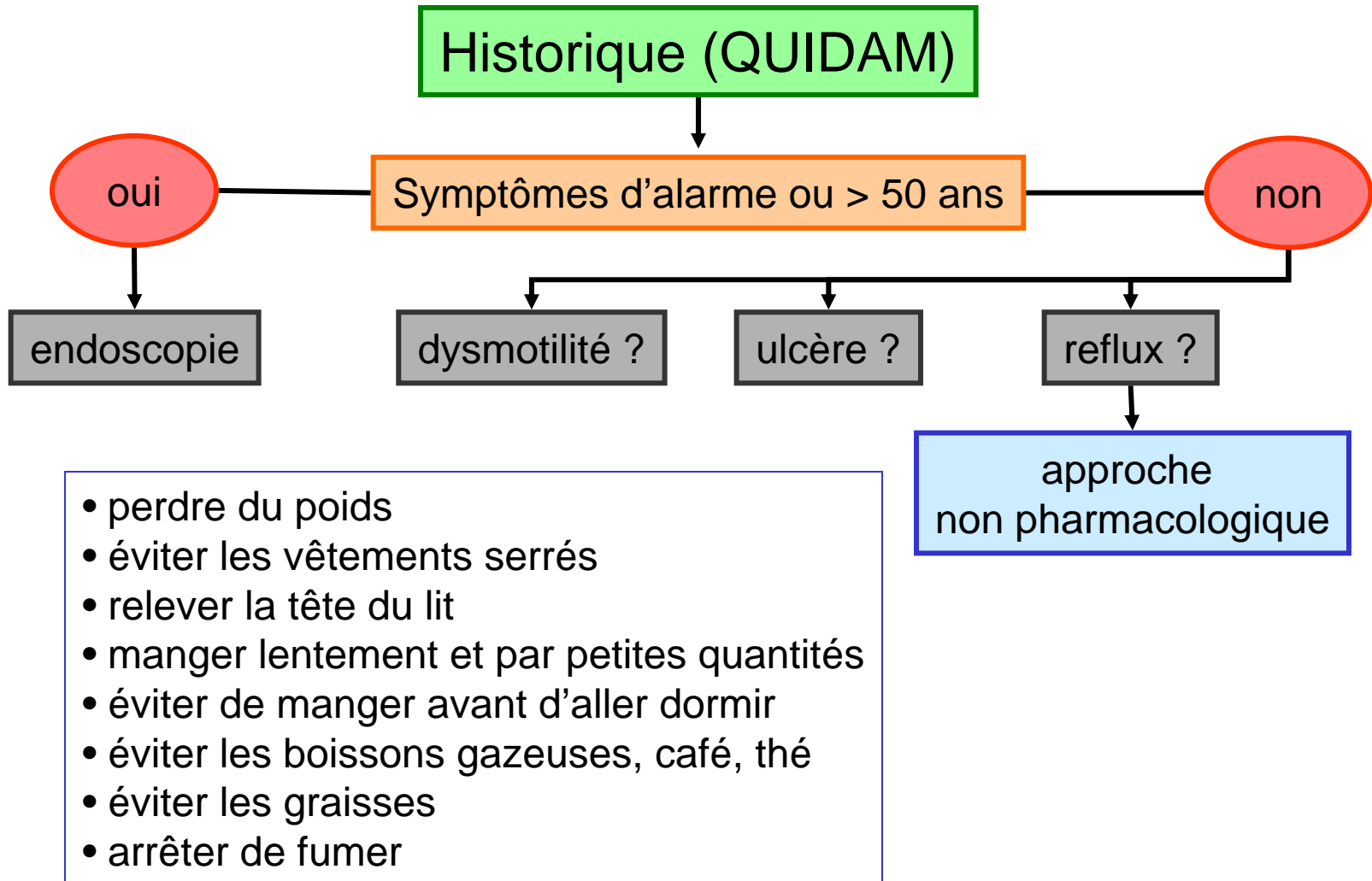
# Le reflux gastro-oesophagien : algorithme

## Historique (QUIDAM)

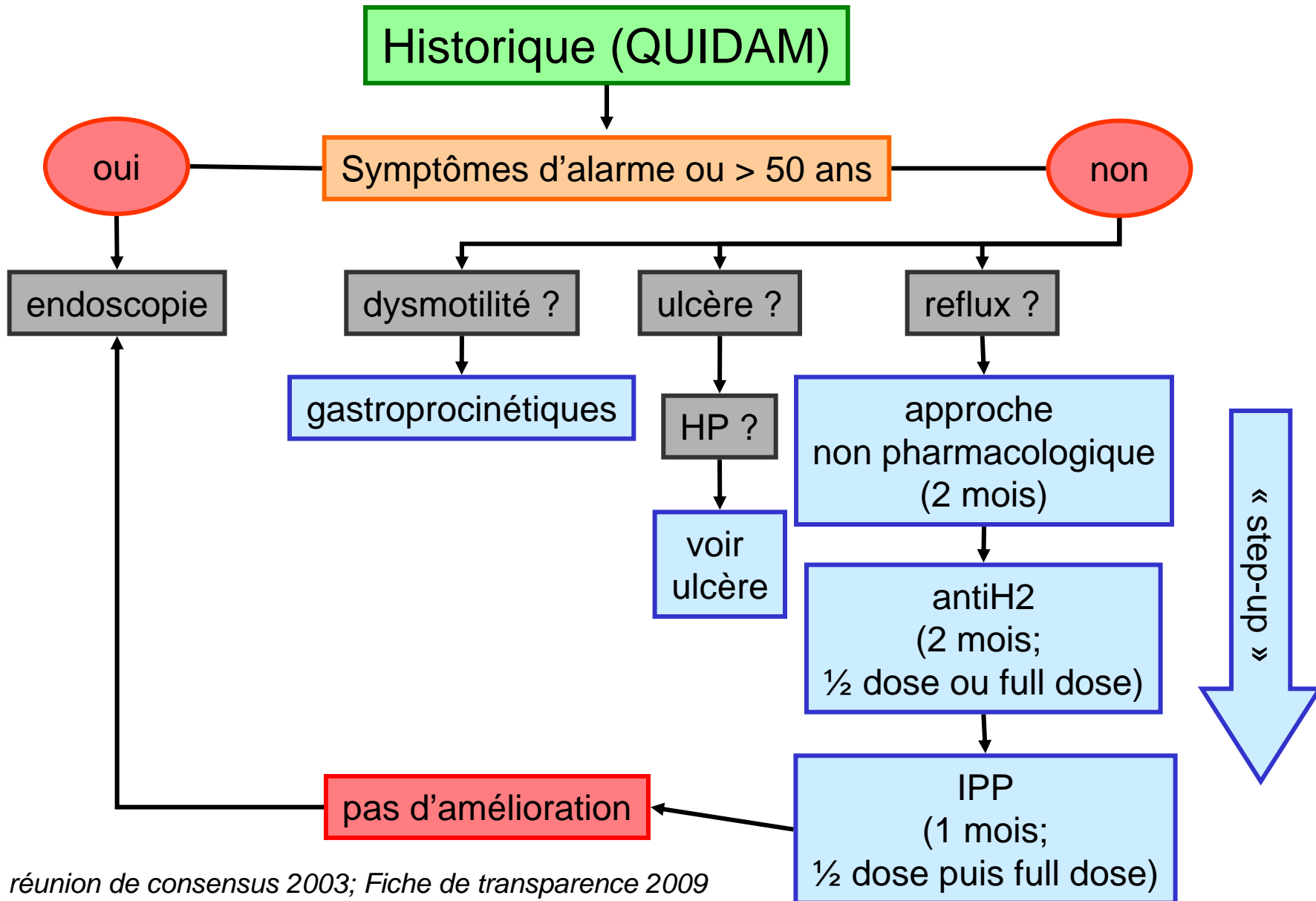
### MEDICAMENTS ?

| Médicaments agissant sur le tonus du cardia   | Médicaments irritants pour l'oesophage   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>▪ anticholinergiques</li><li>▪ antagonistes calciques</li><li>▪ dérivés nitrés</li><li>▪ théophylline</li><br/><li>▪ nicotine</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ tétracyclines</li><li>▪ bisphosphonates</li><li>▪ AINS</li></ul> |

# Le reflux gastro-oesophagien : algorithme

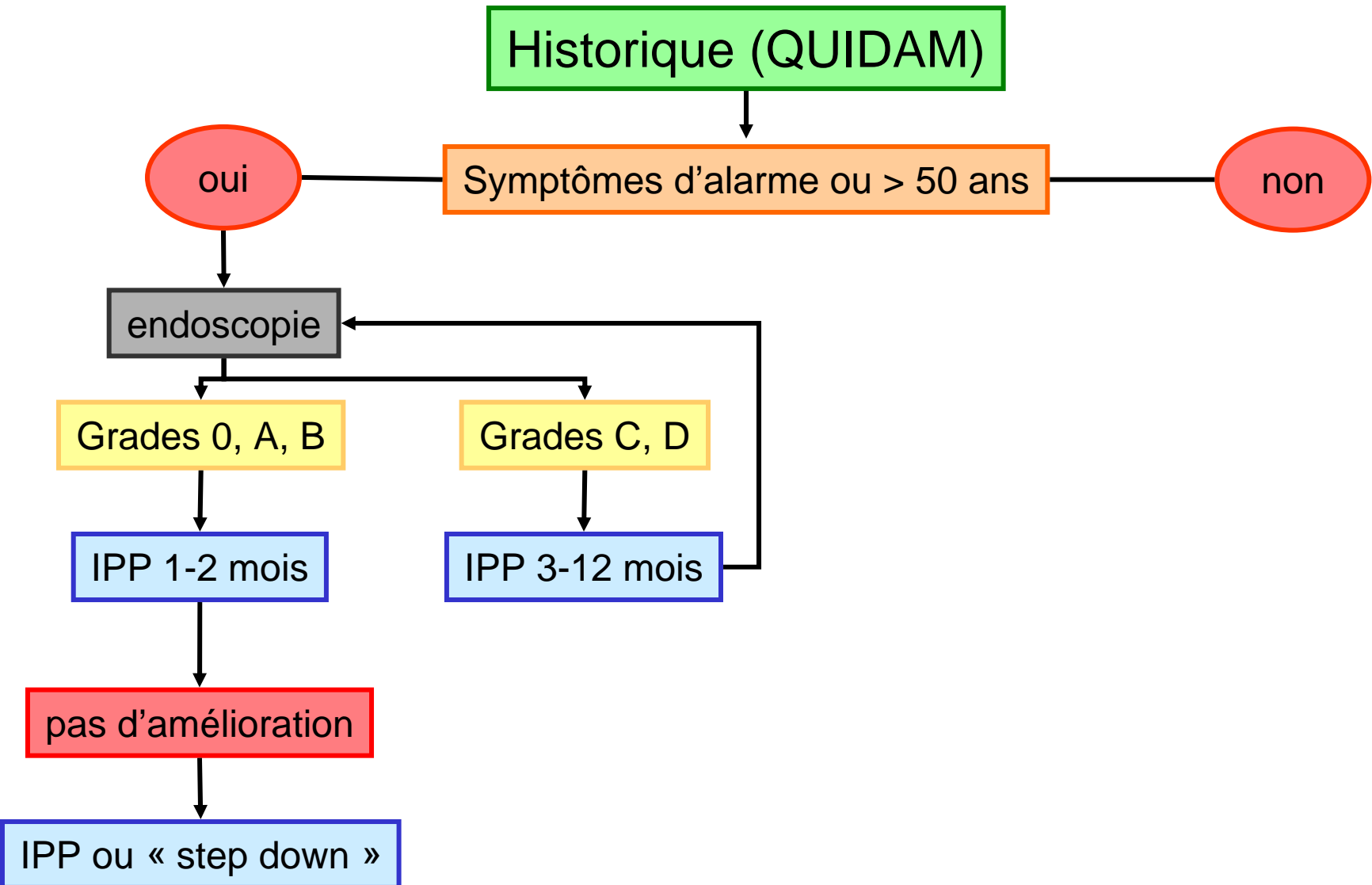


# Le reflux gastro-oesophagien : algorithme





# Le reflux gastro-oesophagien : algorithme



# Le reflux gastro-oesophagien : cas particuliers

## Patients âgés

- pathologie fréquente
- chercher une cause médicamenteuse
- mesures hygiénodiététiques
- antiacides (attention aux risques); ranitidine
- renvoyer chez le médecin si
  - symptômes atypiques
  - signaux d'alarme
  - usage chronique d'AINS
  - antécédents d'ulcère ou de reflux



# Le reflux gastro-oesophagien : cas particuliers

## Grossesse

- pathologie fréquente; résolution spontanée
- mesures hygiénodiététiques
- antiacides (occasionnellement)
- metoclopramide si nausées
- oméprazole si plaintes sévères
  
- renvoyer chez le médecin si
  - plaintes sévères
  - signaux d'alarme
  - récurrences
  - pas d'amélioration après traitement
  - vomissements importants



# Le reflux gastro-oesophagien : cas particuliers

## Nourrisson

- reflux physiologique

- mesures hygiéno-diététiques
- épaissir le lait
- anti-acides et alginates



- reflux pathologique

- mesures hygiéno-diététiques; réévaluation régulière
- IPP (> 1 an); anti H2

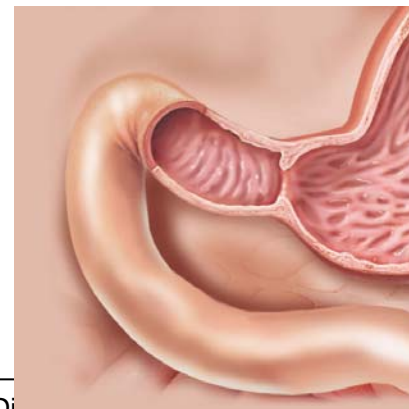
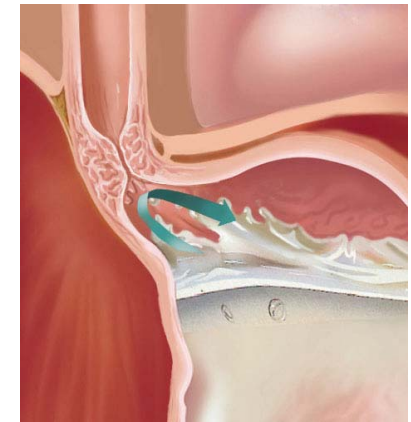
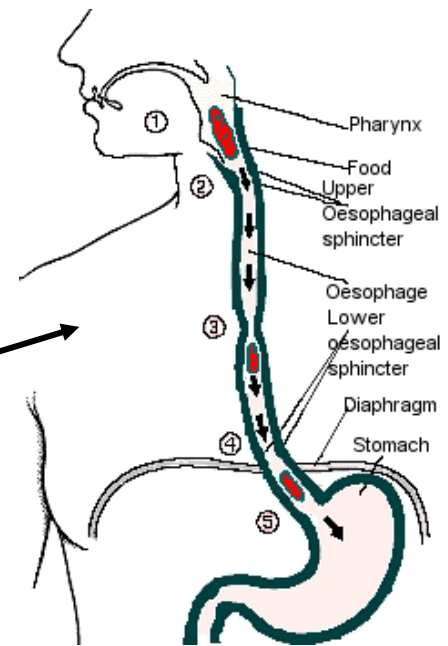
Attention aux risques

- de céphalées et troubles gastro-intestinaux
- de pneumonie, infection à Candida et gastro-entérite (inhibition chronique de l'acidité gastrique)
- domperidone (risques d'effets extrapyramidaux moindres que métoclopramide)

# Modulateurs de la motilité (haute)

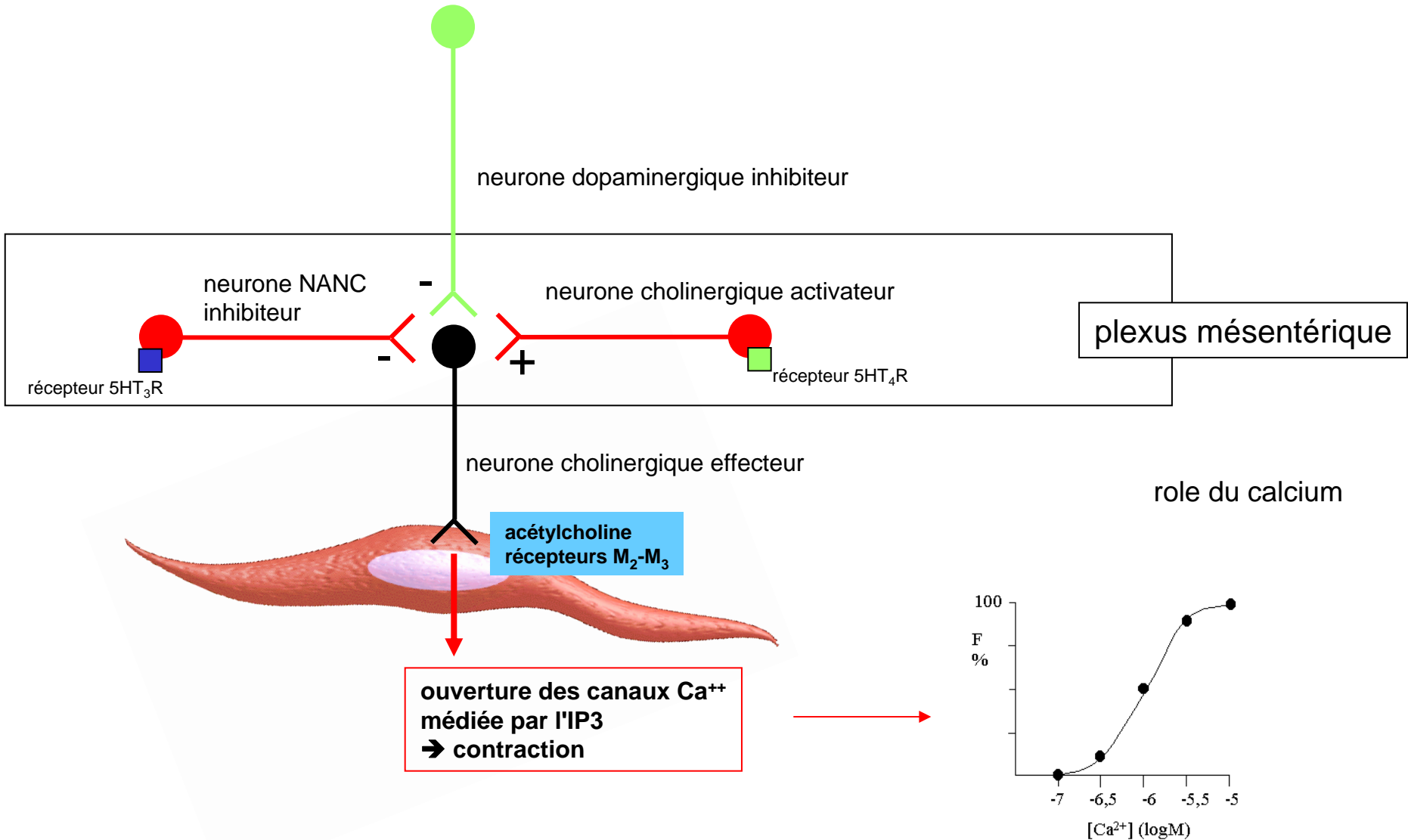
## Rappel de physiologie/anatomie

- oesophage:
  - péristaltisme induit par l'absorption des aliments
  - sphincter très puissant empêchant le reflux du contenu de l'estomac (acide !!)
- estomac
  - mouvements de brassage (non-synchrones)
  - mouvements de vidange (synchrones)
  - sphincter puissant empêchant le reflux du contenu duodénal (sels biliaires [ulcérogènes] !!) vers l'estomac et le passage intempestif d'acide vers le duodénum (ulcère !!)

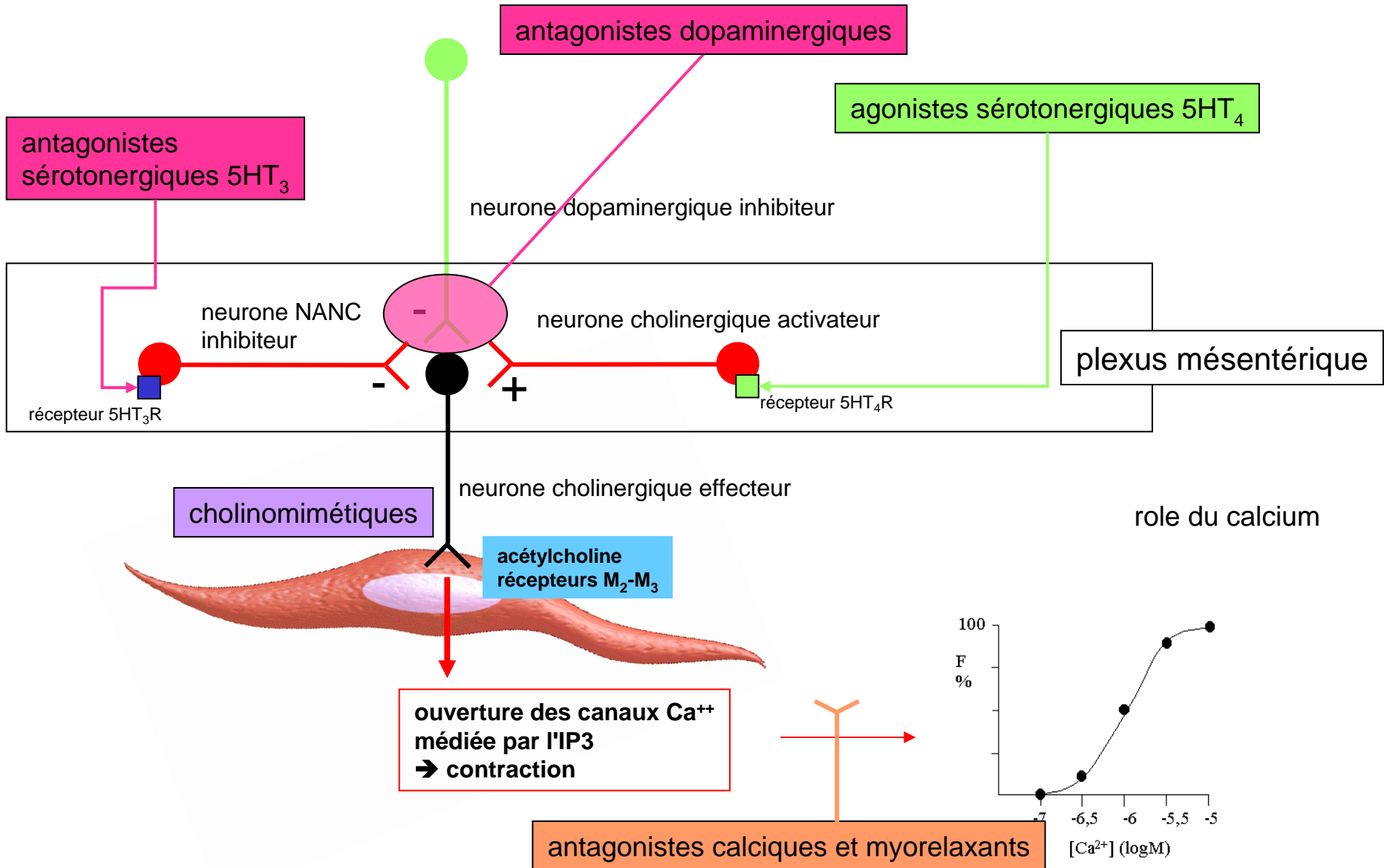


<http://www.solvaypharma.ca/fr/areas/gastro2.asp>

# Contrôle de la contractilité œsophagienne et gastrique



# Actions pharmacologiques sur la contractilité œsophagienne et gastrique



# Agents procinétiques gastro-œsophagiens

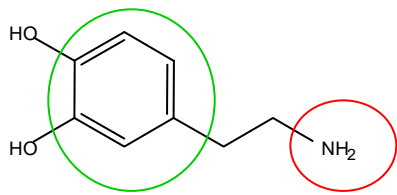
---

- cholinomimétiques (carbachol, betnachol, ..)
  - abandonnés en raison des effets indésirables (bradycardie, diarrhée, sialorrhée, troubles de la vision)
- antagonistes dopaminergiques
  - **métoclopramide** (partiellement \*)
  - **dompéridone** (passe peu la barrière hémato-méningée)
- modulateurs sérotonergiques
  - **métoclopramide** (partiellement antagoniste 5HT<sub>3</sub>)
  - cisapride (antagoniste 5HT<sub>3</sub> - agoniste 5TH<sub>4</sub>)
    - restreint à certaines indications pour risque de torsades de pointes...

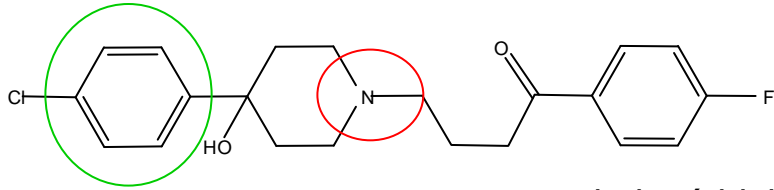
---

\* l'antagonisme D<sub>2</sub> provoque des effets extrapyramidaux et, parfois, de la galactorrhée en fonction de la dose et du passage de la barrière hémato-méningée

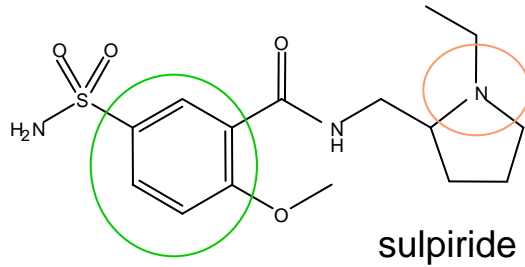




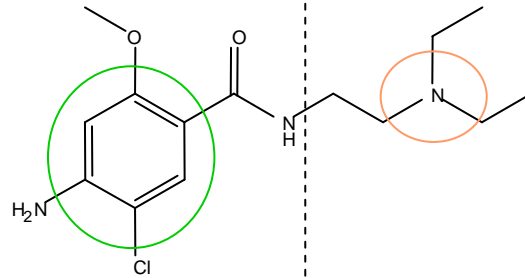
dopamine



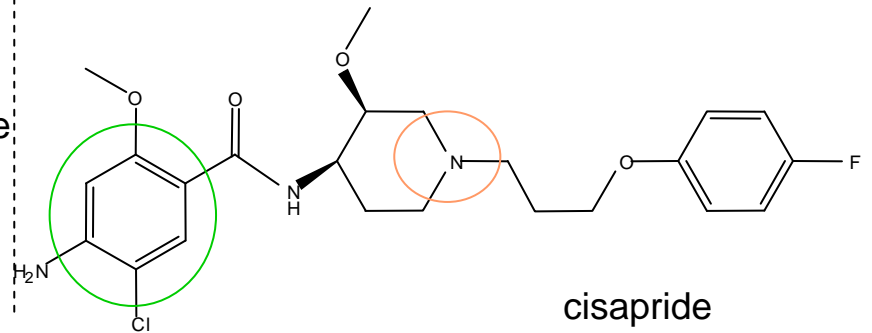
halopéridol



sulpiride

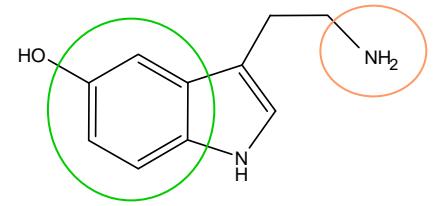


métoclopramide



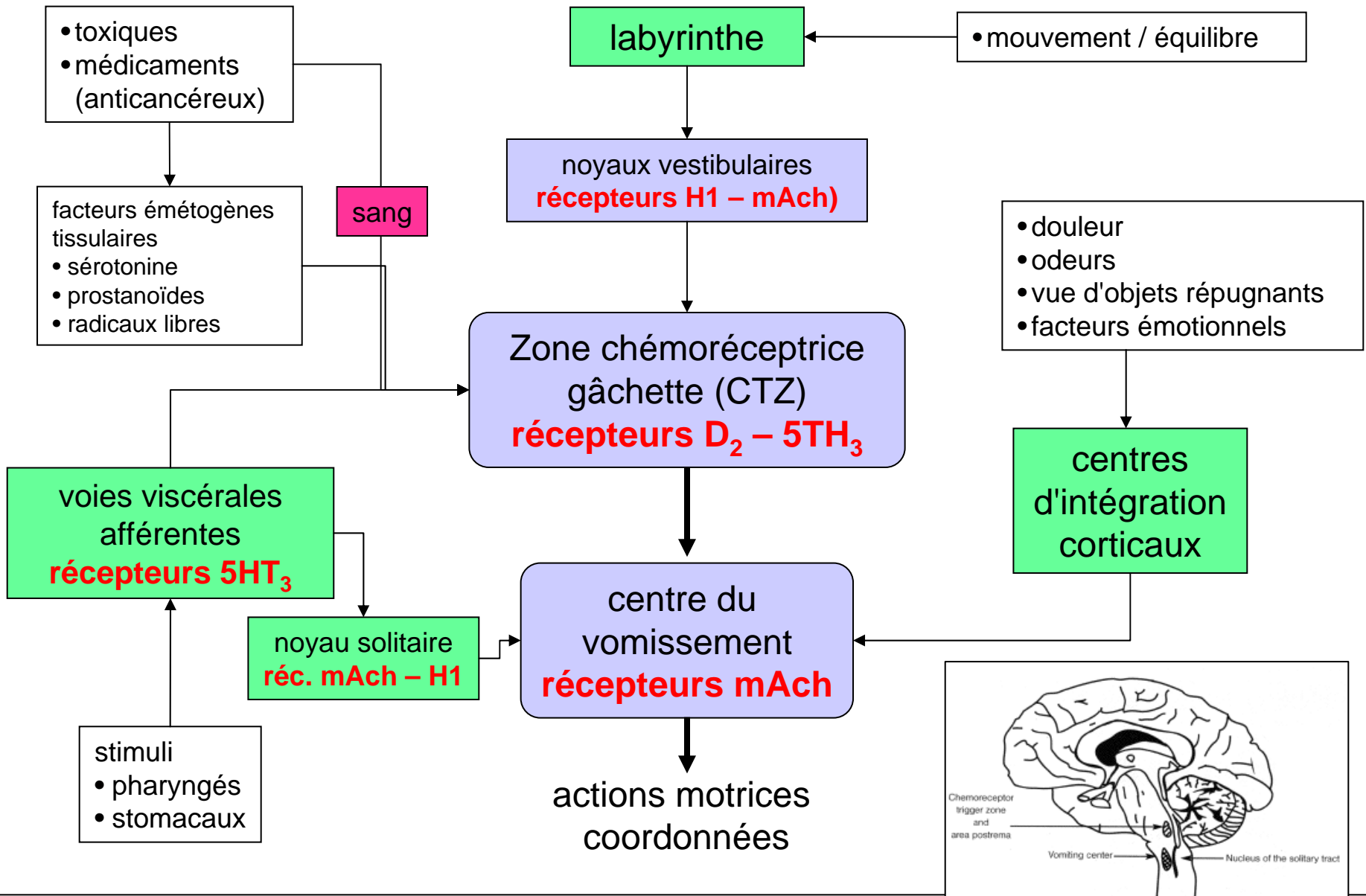
cisapride

sérotonine

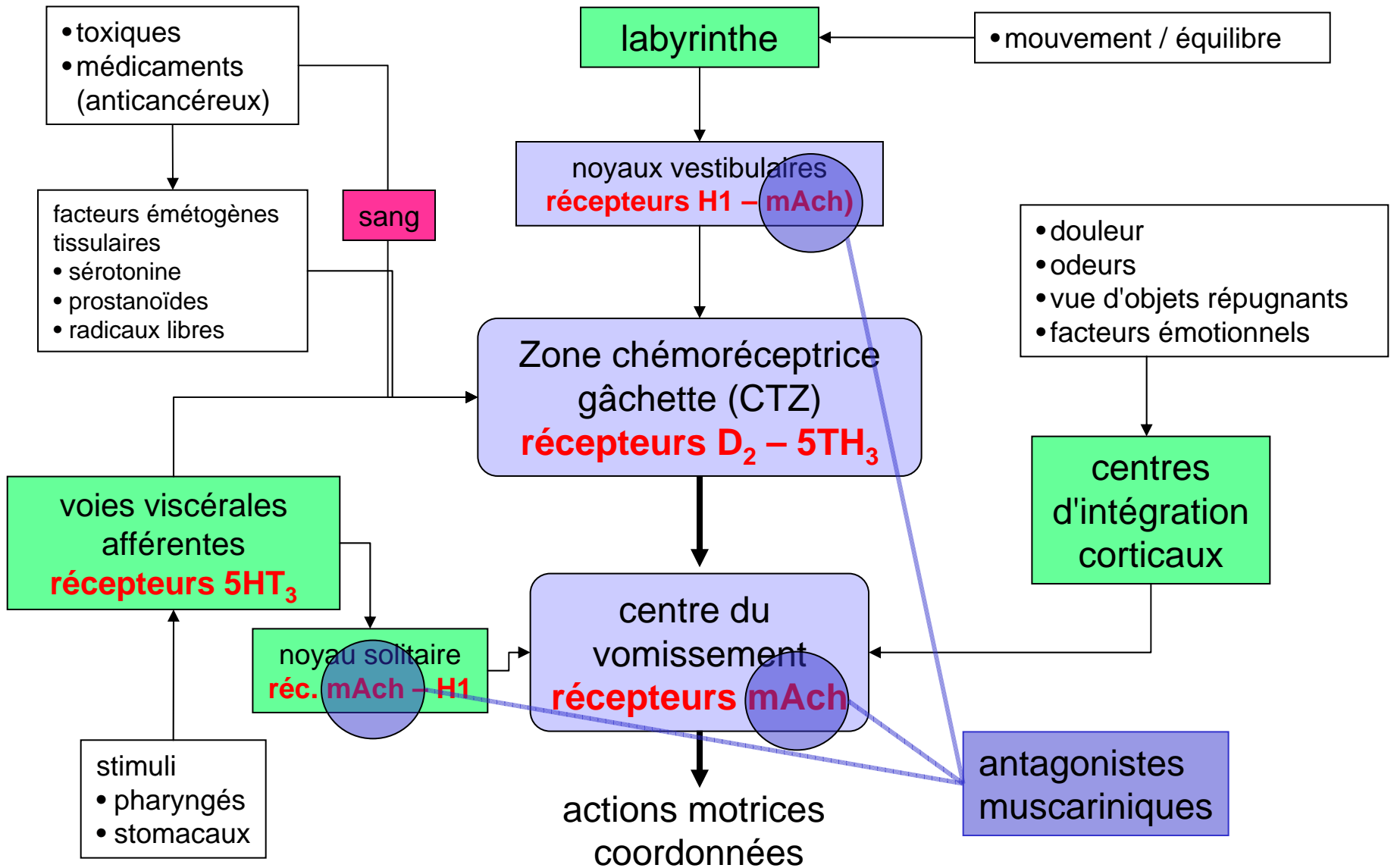


Comment  
passer  
de D<sub>2</sub> à  
5HT<sub>3</sub>/5HT<sub>4</sub> ?

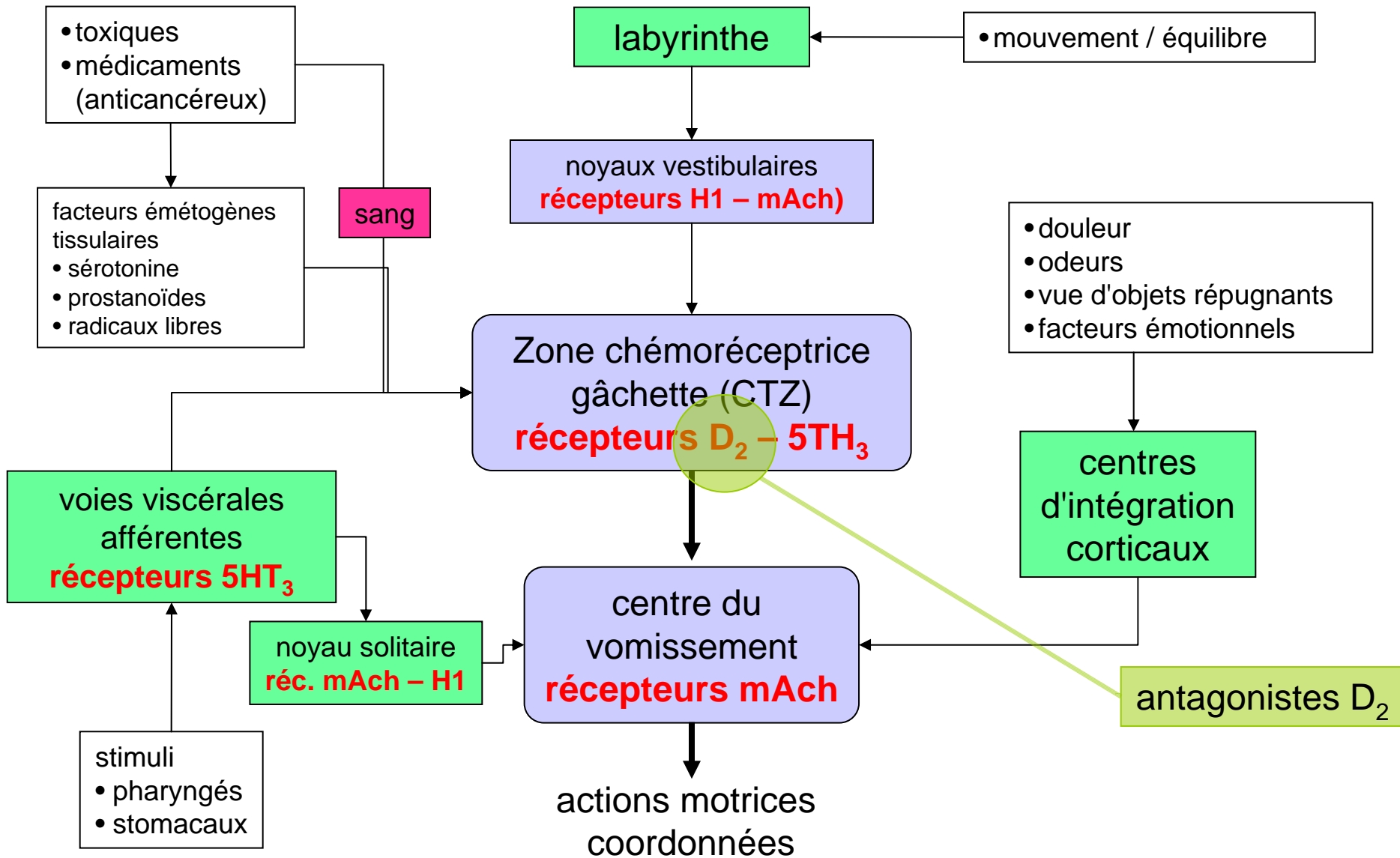
# Contrôle du vomissement et points d'action des médicaments antiémétiques



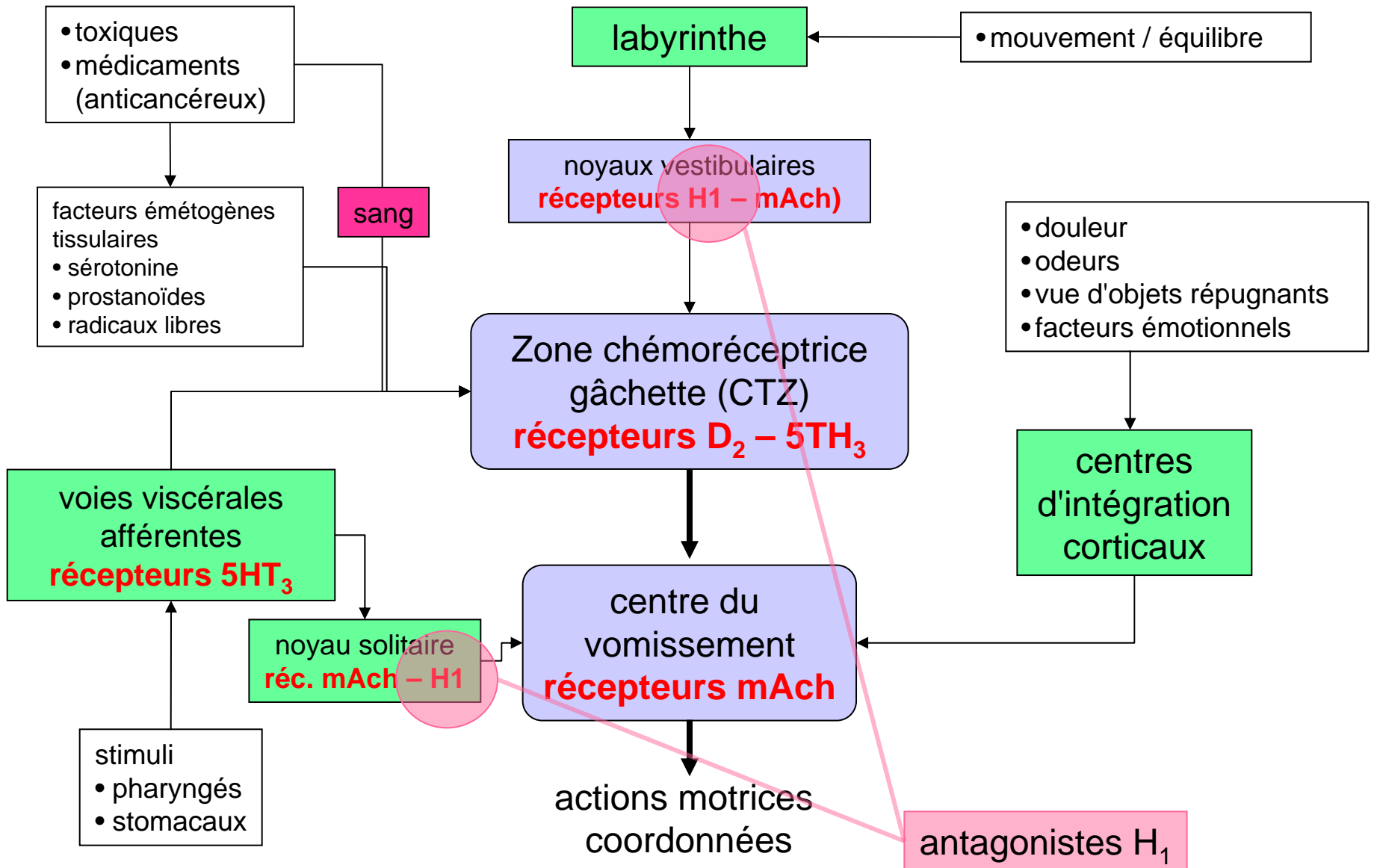
# Contrôle du vomissement et points d'action des médicaments antiémétiques



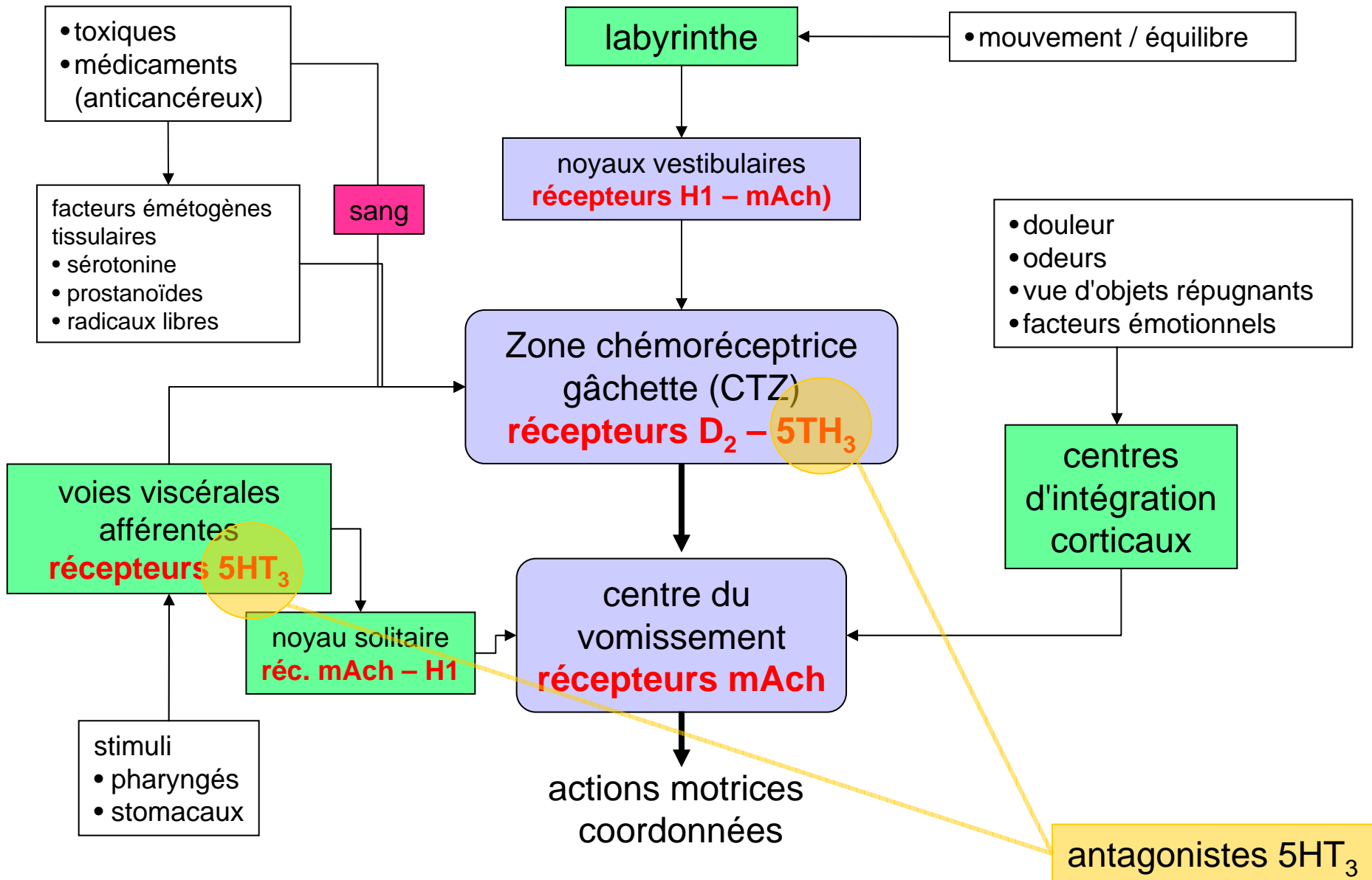
# Contrôle du vomissement et points d'action des médicaments antiémétiques



# Contrôle du vomissement et points d'action des médicaments antiémétiques



# Contrôle du vomissement et points d'action des médicaments antiémétiques



# Médicaments antiémétiques (sur base des mécanismes précédents)

---

- **antimuscariniques**

- hyoscine (scopolamine)  
(en transdermal [importante toxicité systémique\*]; pas de spécialité en Belgique)

- **antidopaminergiques**

- neuroleptiques (phénothiazines, butyrophénones): utilisés longtemps, mais risque d'effets indésirables (cfr. neuropharmacologie)
- métoclopramide / dompéridone (action sur la cinétique gastro-œsophagienne; antagonisme 5HT<sub>3</sub> non sélective; faible action centrale) ...

- **antihistaminiques H<sub>1</sub>**

- uniquement ceux à passage de la barrière hémato-méningée !
- provoqueront de la sédation ...

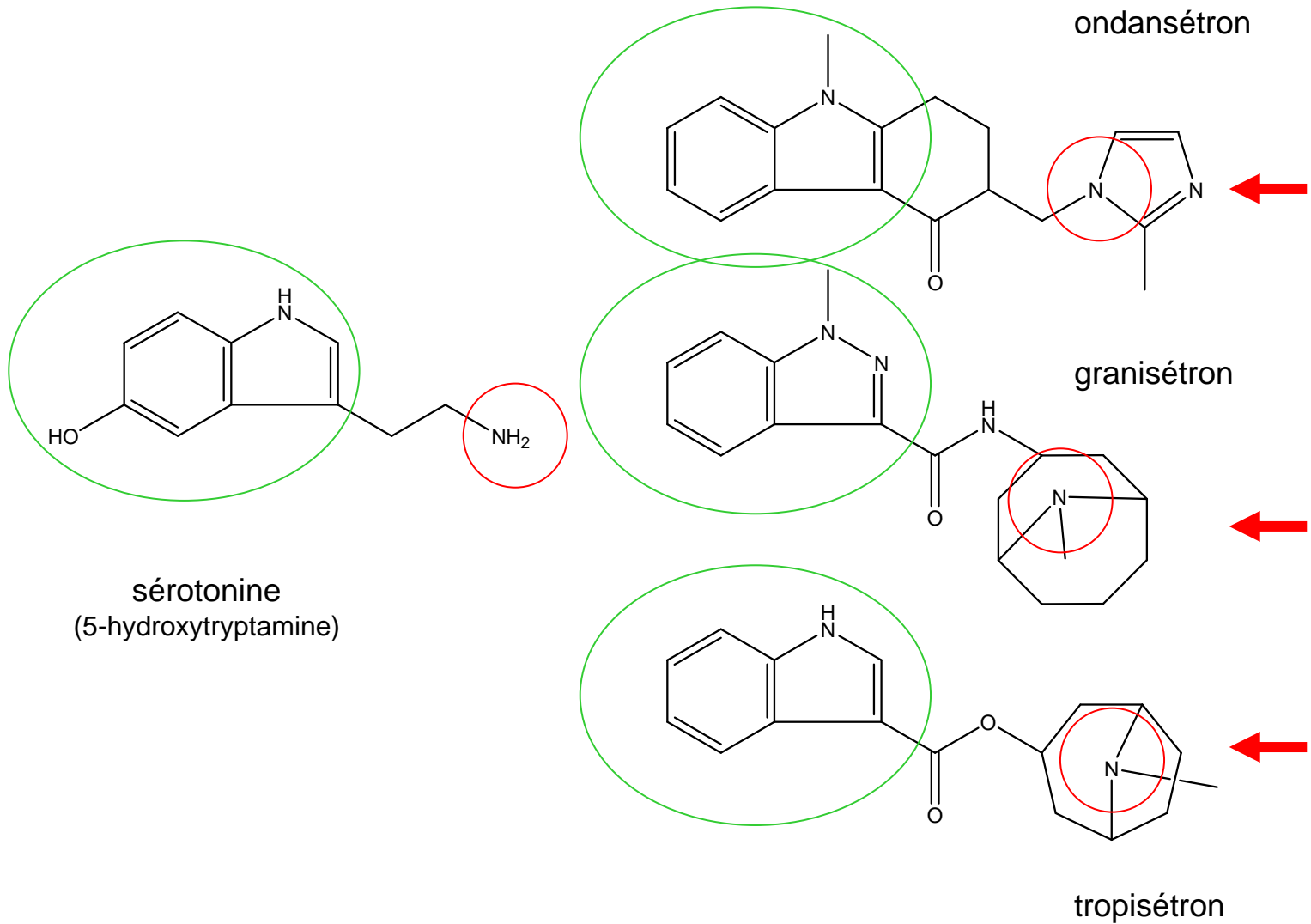
- **antagonistes 5HT<sub>3</sub> sélectifs**

- très puissants; peu d'effets indésirables
- leur prix élevé les a fait réserver à des indications où eux seuls sont vraiment actifs (nausées et **vomissements postopératoires ou induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie**: en prévention ou en cas de plaintes importantes).

---

\* effets anticholinergiques classiques y compris les effets centraux (sommolence, confusion, vision trouble, sécheresse de la bouche, tachycardie, rétention urinaire (homme âgé), aggravation d'un glaucome à angle fermé, ...)

# Antagonistes 5HT<sub>3</sub> sélectifs (sétrons)



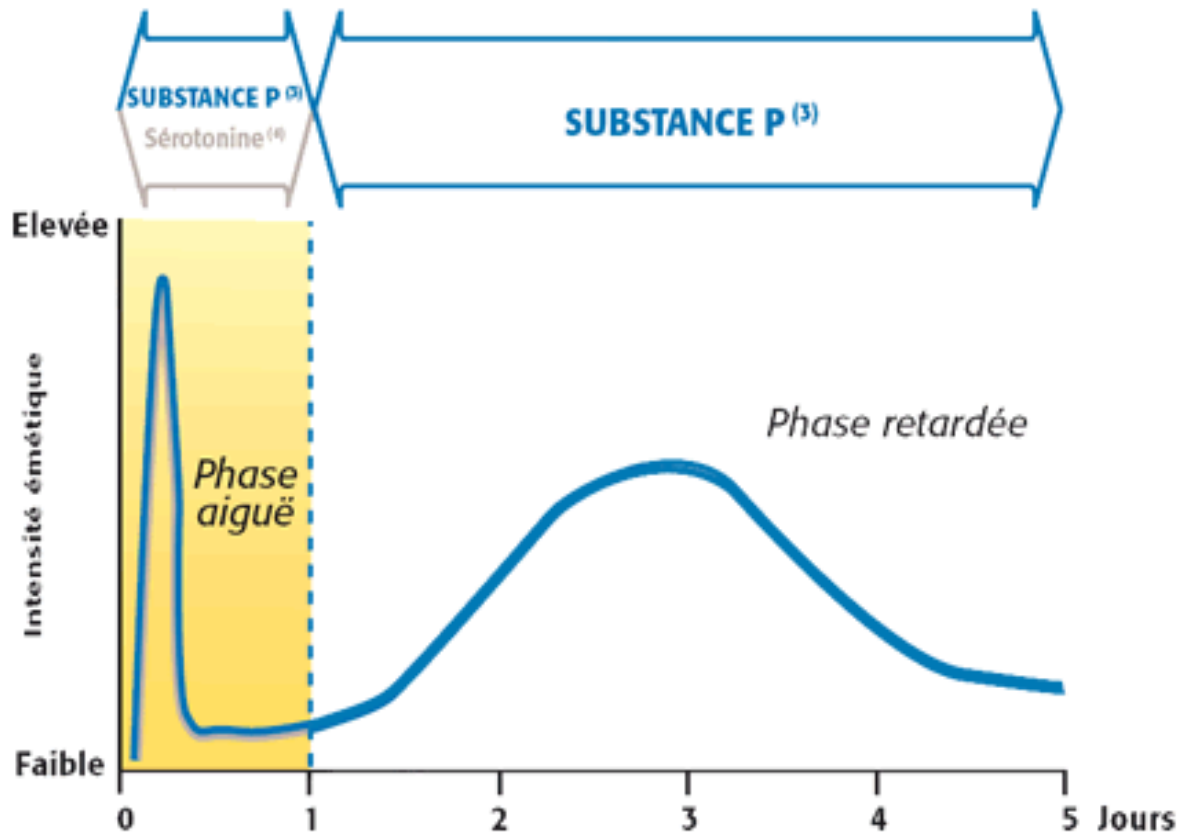


# Autres médicaments antiémétiques (1) ...

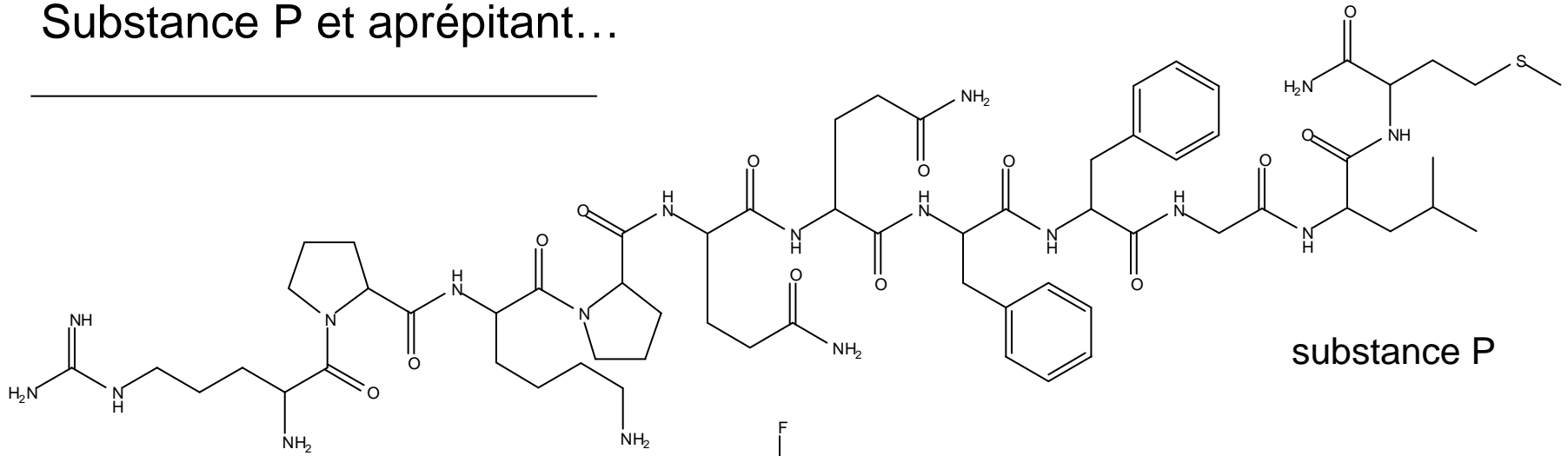
---

- **antagoniste des récepteurs à la neurokinine (substance P; NK1)**
  - les vomissements induits par les anticancéreux (**et** la morphine) sont médiés dans leur phase aiguë non seulement par la sérotonine mais aussi par la substance P
  - les antagonistes du récepteur NK1 améliorent la situation des patients pendant cette phase au cours d'un traitement anticancéreux...
  - premier produit commercialisé: l'aprépitant (sous forme de pro-drogue soluble)  
(en association avec un antagoniste 5HT<sub>3</sub> et un corticoïde – voir diapositives suivantes)
  
- **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine**
  - utiles dans la phase aiguë
  
- **corticoïdes**
  - mécanisme non précisé (prednisone / dexaméthasone utilisés en prévention des vomissements des anticancéreux)

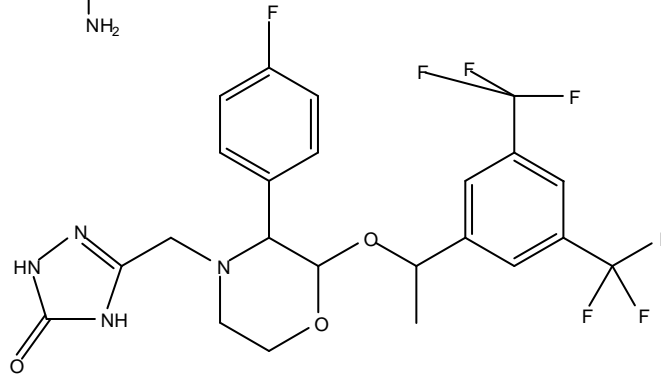
# Sérotonine / Substance P et vomissements



# Substance P et aprépitant...

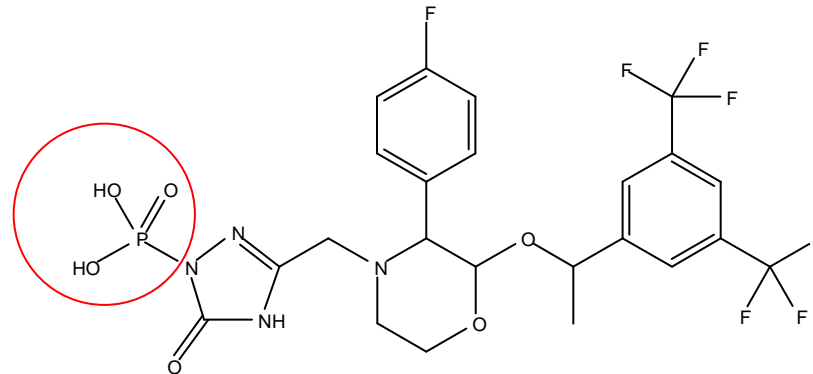


substance P



aprépitant

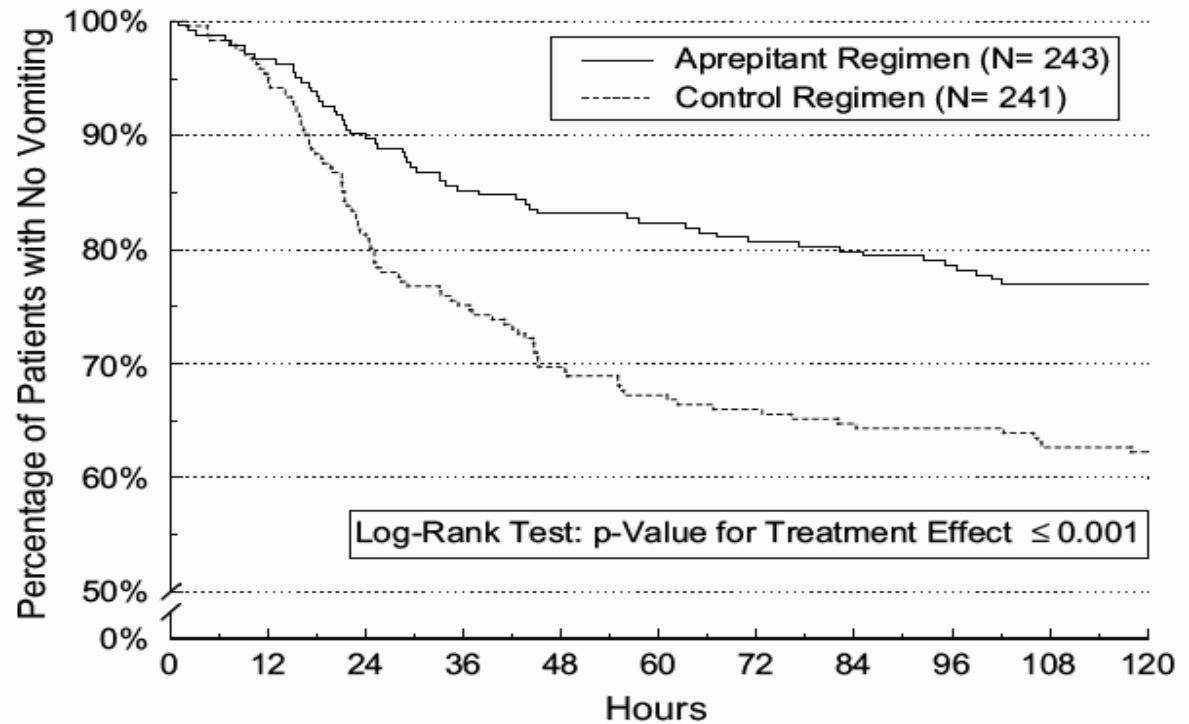
$\log P = 4.233$   
 $\log D_{pH7} = 4.17$



fosaprépitant  
(prologue  
pour administration  
intraveineuse les  
premiers jours)

## Substance P et aprépitant...

- Aprepitant: aprepitant, ondansetron and dexamethasone on day 1; aprepitant and dexamethasone on days 2–3; dexamethasone on day 4)
- control regimen: ondansetron + dexamethasone on days 1–4).



**Figure 2.** Percentage of patients with no vomiting over 120 h post-cisplatin (Kaplan–Meier curves for time to first vomiting episode from start of cisplatin treatment in the overall phase).

- Schmolli *et al.* Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Annals of Oncology* 17: 1000–1006, 2006 - doi:10.1093/annonc/mdl019

# Autres médicaments antiémétiques ...

---

- **érythromycine**

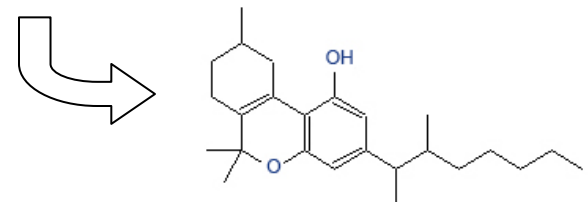
- était connue pour causer de l'intolérance gastrique par stimulation des contractions de l'estomac ...
- a été identifiée comme analogue non-peptidique de la motiline !
- utilisée à dose non-antibiotique (environ la moitié des doses actives conventionnelles) dans les paresthésies gastriques du diabétique ou post-vagotomie

- **cannabinoïdes**

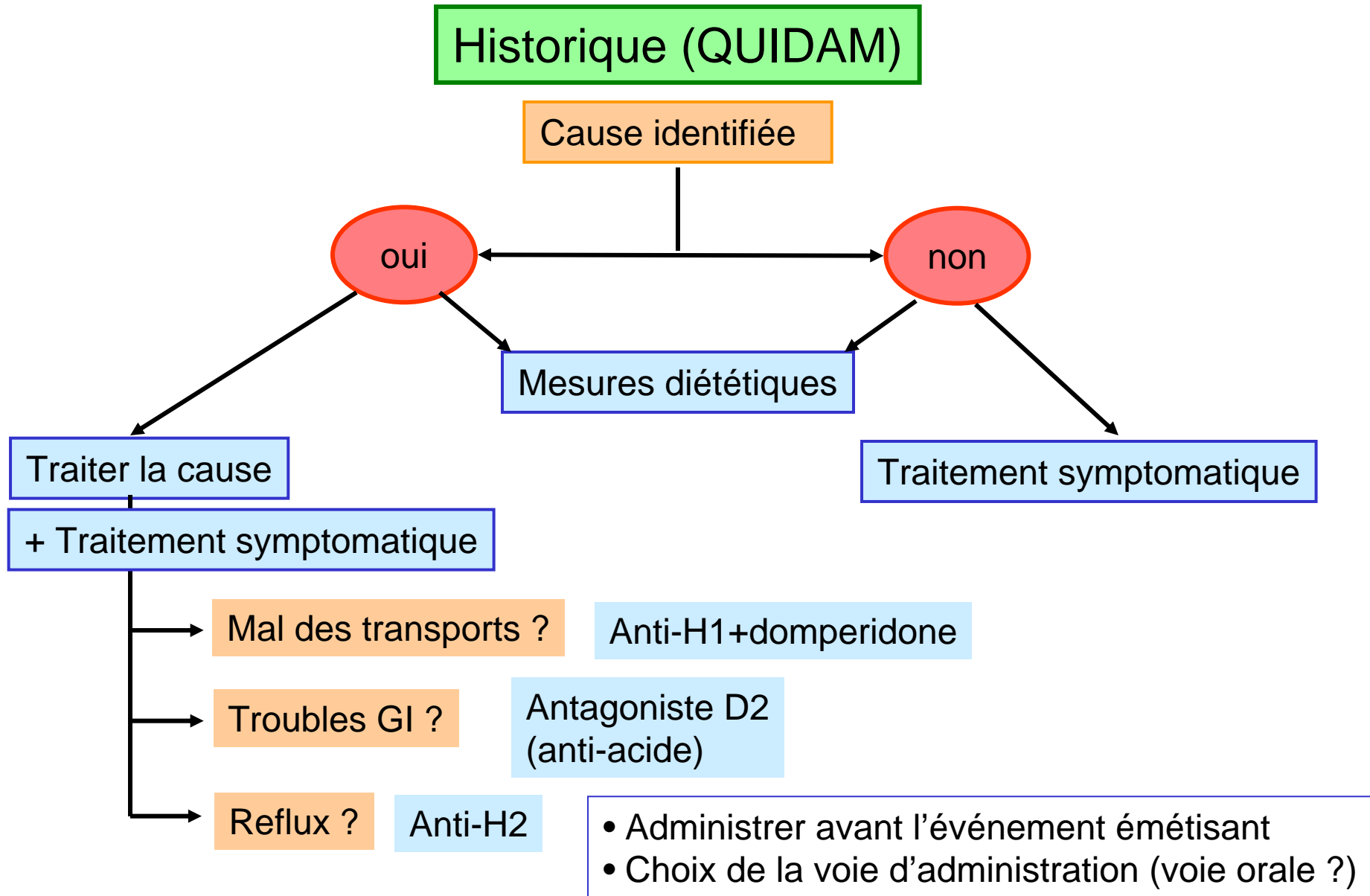
- connus depuis longtemps pour leurs propriétés anti-émétiques
- effets indésirables (potentiels): euphorie, dysphorie, hallucinations, paranoïa, sédation, somnolence...)
- dérivés semi-synthétiques en développement (nabilone, ...) mais non-encore commercialisés en Belgique

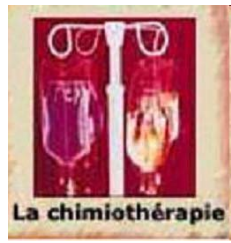
- **anti-acides**

- utiles dans les nausées / vomissements simples
- attention aux effets indésirables et interaction avec les autres médicaments à prise orale...



# Nausées-vomissements: algorithme





# ausées induites par les chimiothérapies

## Classement des chimiothérapies en fonction de leur potentiel émétique

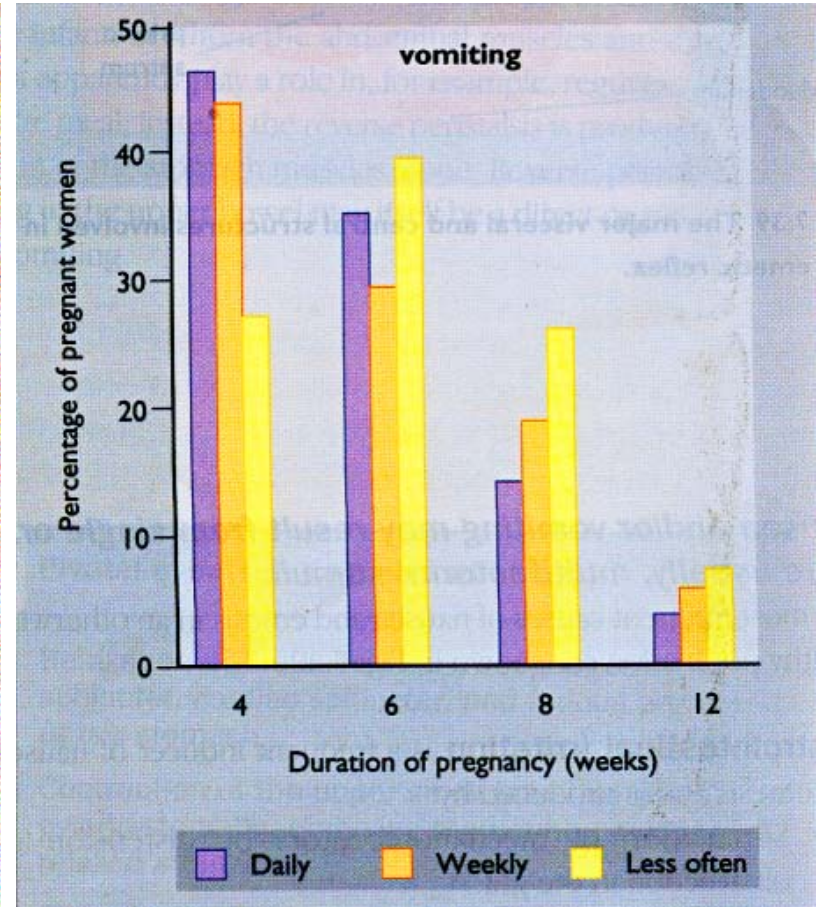
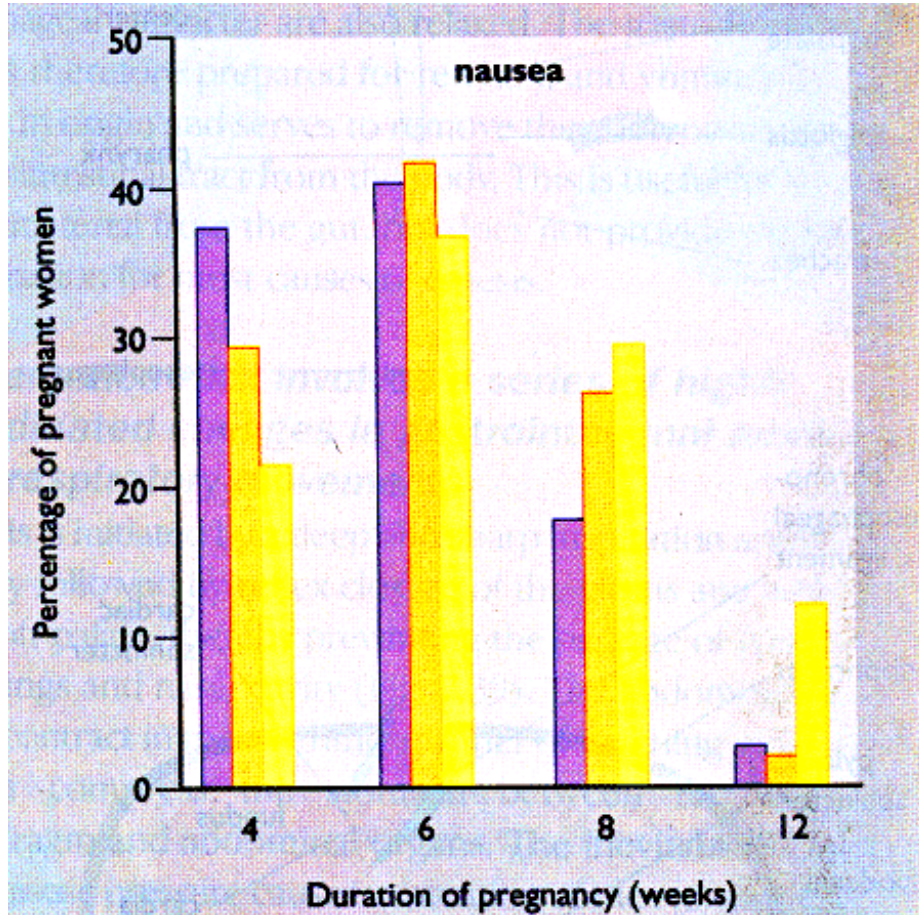
| TRÈS FORTEMENT ÉMÉTISANTE<br>(PLUS DE 90 % DES CAS)  | FORTEMENT ÉMÉTISANTE<br>(60 À 90 %)  |  | MODÉRÉMENT ÉMÉTISANTE<br>(30 À 60 %)  |  | FAIBLEMENT ÉMÉTISANTE   |   |
|--|--|--|---|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cisplatine</li> <li>■ Cytarabine</li> <li>■ Dacarbazine</li> <li>■ Streptozotocine</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Actino-<br/>mycine D</li> <li>■ Altrétamine</li> <li>■ Carboplatine</li> <li>■ Carmustine</li> <li>■ Cyclo-<br/>phosphamide</li> <li>■ Melphalan</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Méthotrexate</li> <li>■ Procarbazine</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Amsacrine</li> <li>■ Asparaginase</li> <li>■ Doxorubicine</li> <li>■ Épirubicine</li> <li>■ Fludarabine</li> <li>■ Fluorouracil</li> <li>■ Fotémustine</li> <li>■ Gemcitabine</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ifosfamide</li> <li>■ Irinotécan</li> <li>■ Mitomycine</li> <li>■ Mitoxantrone</li> <li>■ Oxaliplatine</li> <li>■ Pentostatine</li> <li>■ Raltitrexed</li> <li>■ Topotécan</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bléomycine</li> <li>■ Étoposide</li> <li>■ Hydroxyurée</li> <li>■ Melphalan</li> <li>■ Mercapto-<br/>purine</li> <li>■ Taxanes</li> <li>■ Thiothépa</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vinblastine</li> <li>■ Vincristine</li> <li>■ Vindésine</li> </ul> |

# Prises en charge des nausées chez les patients sous chimiothérapie

| Pouvoir émétisant | Jour 1                                    | Jour 2-3                             | Jour 4               |
|-------------------|---|--------------------------------------|----------------------|
| Fort              | corticoïde IV<br>+ setron<br>+ aprépitant | Corticoïde <i>po</i><br>+ aprépitant | corticoïde <i>po</i> |
| Modéré            | corticoïde IV<br>+ setron<br>+ aprépitant | aprépitant                           | -                    |
| Faible            | corticoïde <i>po</i> ou -                 | -                                    | -                    |



# Nausées chez la femme enceinte



# Prise en charge des nausées chez la femme enceinte

## Mesures non pharmacologiques

- alimentation fréquente et en petites quantités
- éviter repas riches en graisses, boissons gazeuses, odeurs de nourriture
- repos en position couchée
- encourager ! (souvent passager ...)



## Traitement pharmacologique si indispensable

- Antihistaminiques H1 non phénothiaziniques
- Métopropramide (expérience plus limitée)