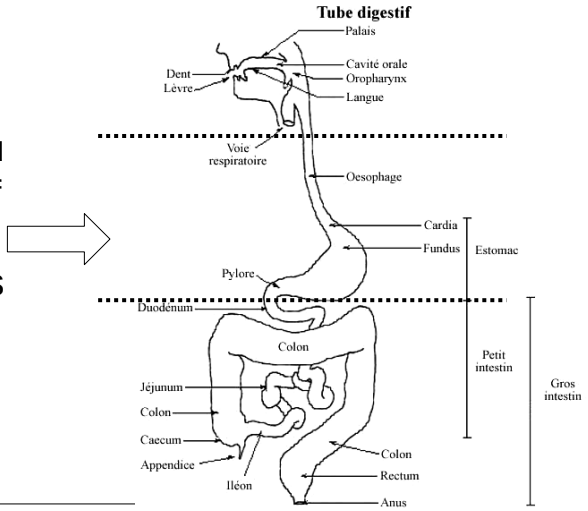
UCL Université catholique de Louvain

Université partenaire de l'Académie universitaire 'Louvain'

FARM 2129 : Pharmacologie spéciale

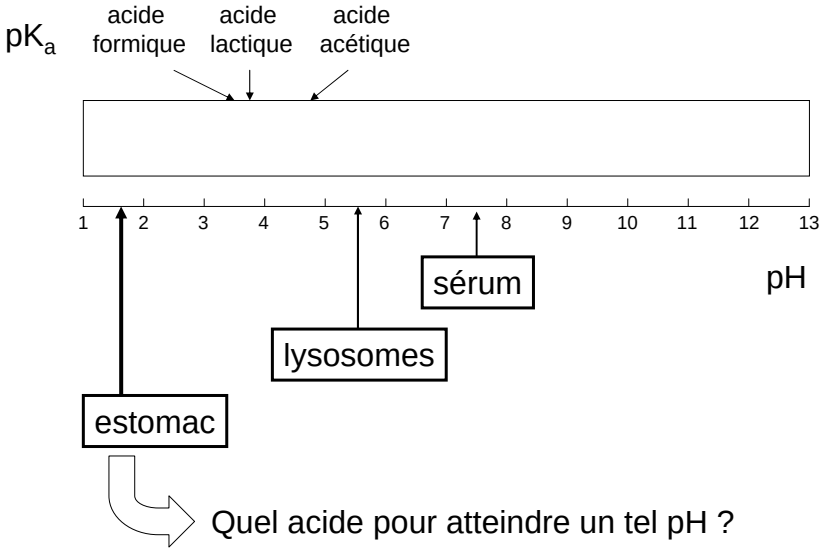
Médicaments du système digestif (partie haute) et antiémétiques



Médicaments du système digestif (partie haute) et antiémétiques

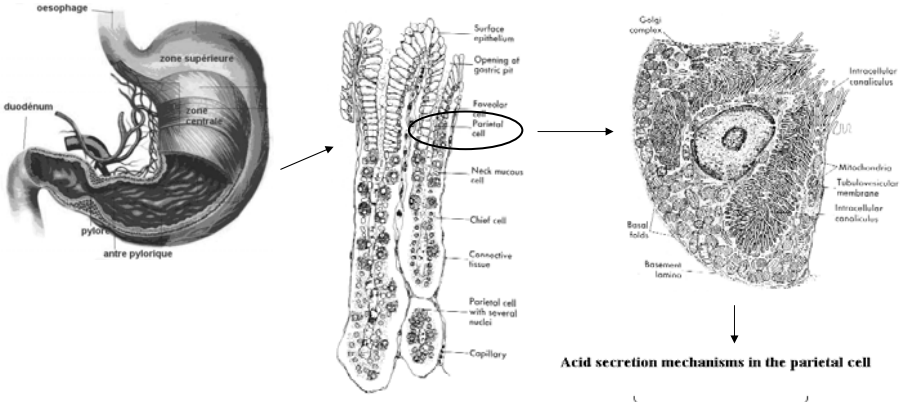
- antisécrétoires gastriques
- protecteurs de la muqueuse gastrique
- anti-acides de neutralisation
- stimulants de la motricité digestive (partie haute)
- anti-émétiques

L'estomac est-il (si) acide ?



Quel acide pour atteindre un tel pH ?

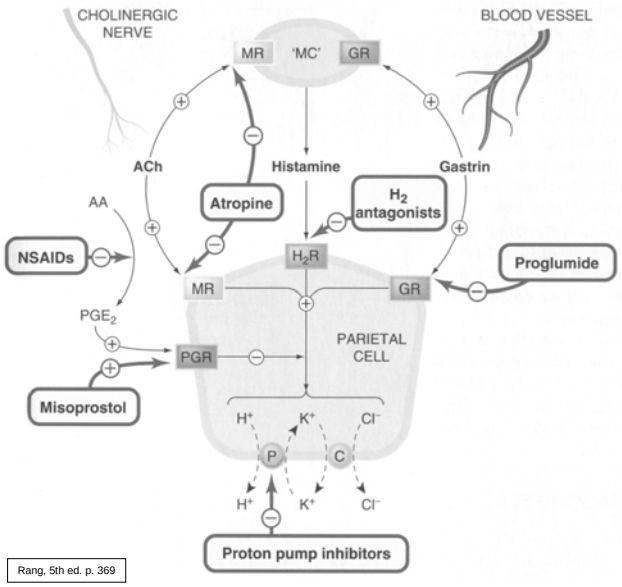
Sécrétion acide de l'estomac



L'estomac réalise une production nette d'HCl à partir de CO_2 et de Cl^- grâce à un échange HCO_3^- / Cl^- et K^+ / H^+ (énergisé par l'ATP)

http://meds.queensu.ca/

Régulation et points action des médicaments



Rang, 5th ed. p. 369

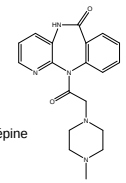
Fig. 24.2 Schematic diagram showing the one-cell and two-cell hypotheses of the action of secretagogues on the acid-secreting gastric parietal cell, giving the site of action of drugs influencing acid secretion. Acetylcholine and gastrin may act mainly directly on their receptors (the one-cell hypothesis) 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_2R, histamine H_2-receptor; GR, gastrin receptor; PGR, prostaglandin E_2 (PGE_2) receptor; AA, arachidonic acid; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; P, proton pump (H^+/K^+-ATPase); C, symport carrier for K^+ and Cl^-.)

Comment contrôler l'acidité gastrique ?

- neutraliser l'acide produit …
  - problème quantitatif …
  - problème temporel (acidité nocturne)

antiacides de comptoir …

- bloquer la stimulation cholinergique
  (M1: plexus intramuraux)
  - effets indésirables (anticholinergiques)
  - efficacité limitée



pirenzépine

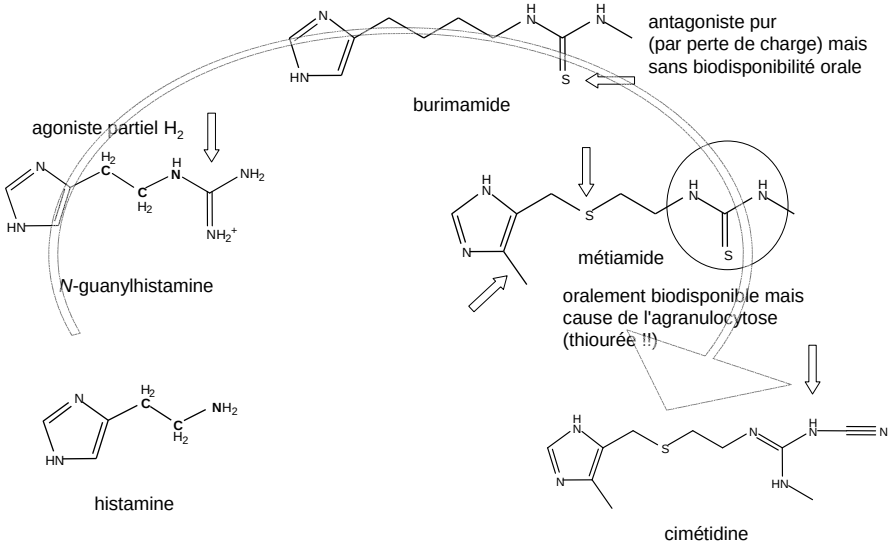
- bloquer la stimulation histaminergique
  - efficacité partielle
  - (interactions médicamenteuses)

1ère révolution

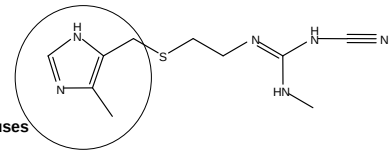
- bloquer la pompe à proton

2ème révolution

de l'histamine aux premier anti-H_2 clinique (cimétidine)

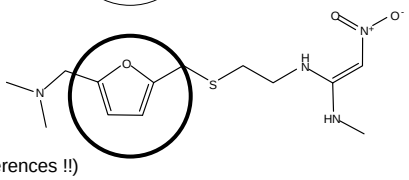


Les antagonistes H_2



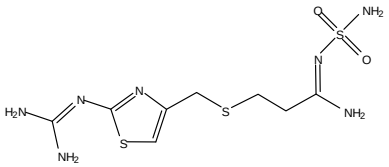
cimétidine

cause des interférences médicamenteuses

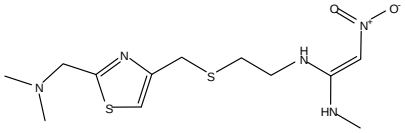


ranitidine

bioisostère (↘↘ interférences !!)



famotidine



nizatidine

Antagonistes H_2: 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_2 [action de la gastrine, action cholinergique directe])

traitement	ulcère gastroduonénal *		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)

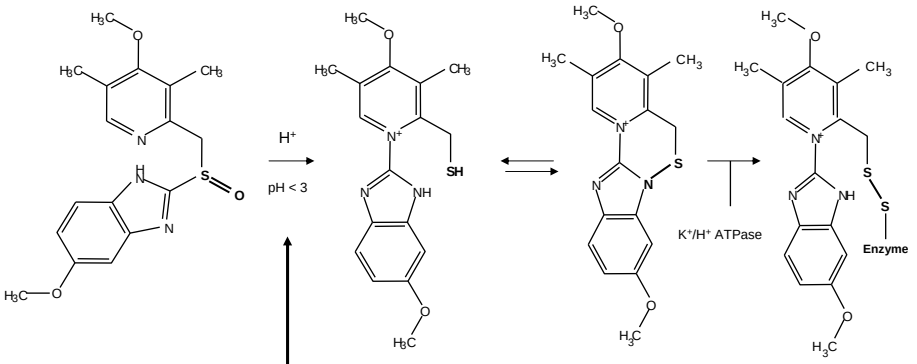
* % (n)

Antagonistes H_2: toxicité

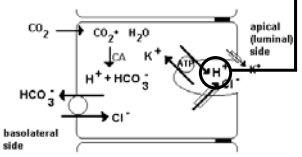
- cimétidine: interférences médicamenteuses
  - phénytoïne ➔ effets toxiques
  - anticoagulants ➔ risque hémorragique
  - benzodiazépines ➔ somnolence
  - β-bloquants ➔ bradycardie
  - nifédipine ➔ hypotension
  - théophylline ➔ toxicité (palpitations, nervosité, insomnies)
  - carmustine ➔ toxicité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

  (ces interférences sont moindres à très faibles pour la ranitidine et les autres anti-H_2)
- 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).

Oméprazole: mode d'action…

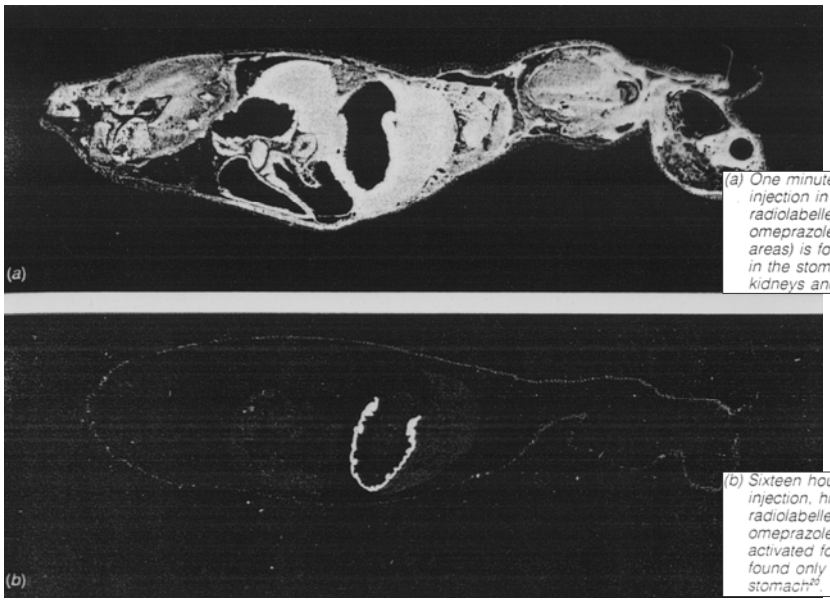


oméprazole à pH neutre | acide sulfénique | sulfénamide | complexe enzyme-inhibiteur



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 en action (visible)



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

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

Contrôle de l'acidité sur 24h

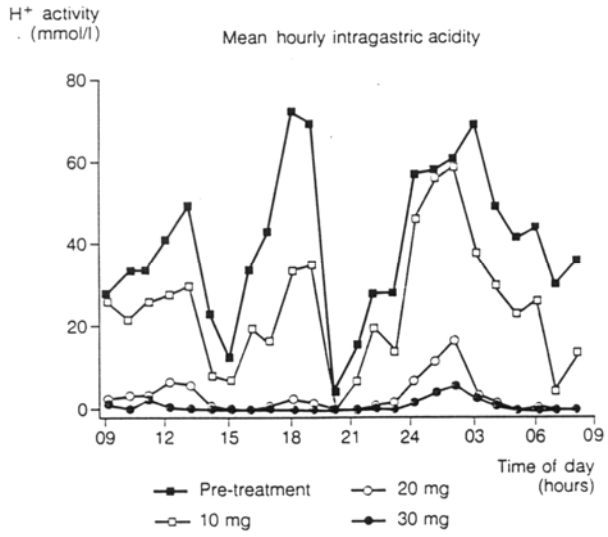
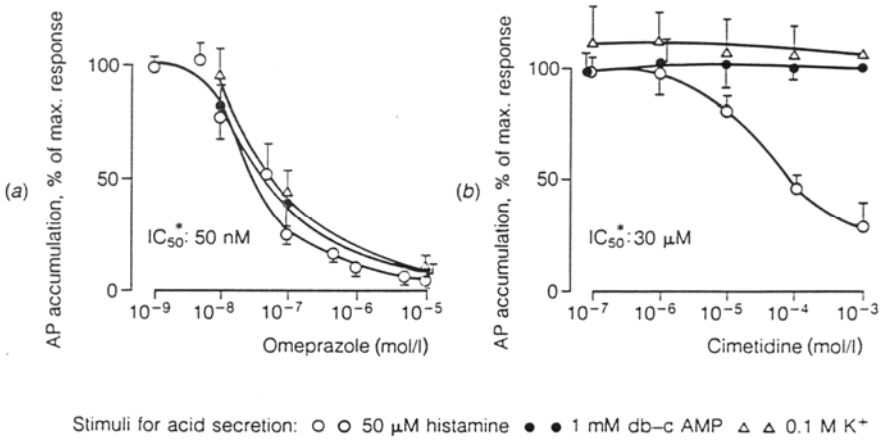


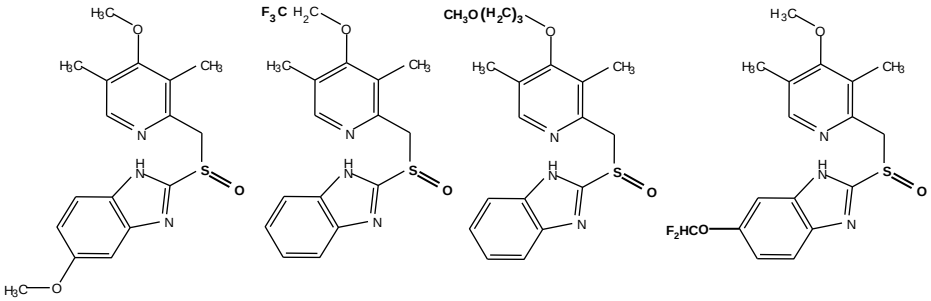
Figure 26 Omeprazole. 20 mg once daily, effectively controls 24-hour intragastric acidity. Graph shows the mean decrease of 24-hour intragastric acidity after 7 days of omeprazole 10 mg, 20 mg or 30 mg once daily in 6 patients with duodenal ulcer in remission[58].

L'oméprazole bloque la production d'H^+ quel que soit le stimulus

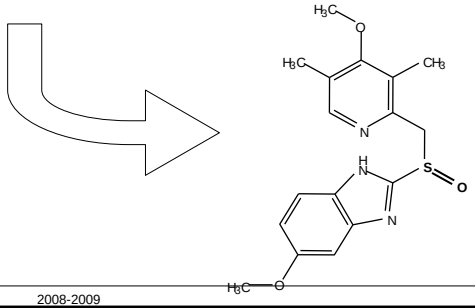


rappel: histamine➔ récepteur H2 ➔ AMPc ➔ activation de la K^+/H^+ ATPase

Oméprazole et compagnie …

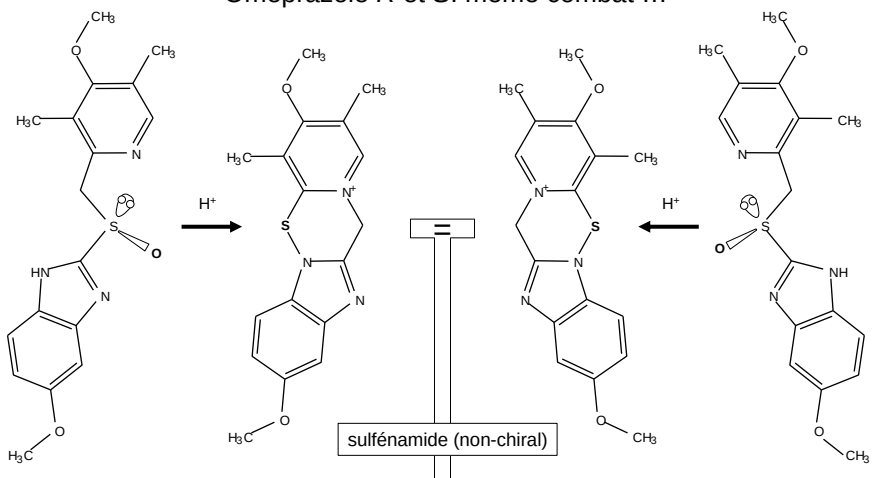


lansoprazole rabéprazole pantoprazole



ésoméprazole
(ou *S*-oméprazole)
???

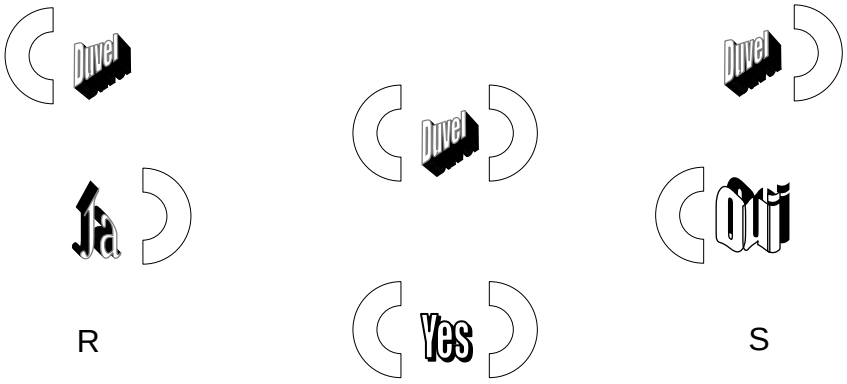
Oméprazole *R* et *S*: même combat …



R-oméprazole *S*-oméprazole

inhibition de la K+/H+ ATPase

mésomère et énantiomère … pas mère du tout …



R S

ni R ni S …

Oméprazole – ésoméprazole - quelle différence ?

- L'oméprazole (toutes les formes commerciales) est un mélange racémique des formes *R* et *S* qui sont toutes les deux actives après transformation en sulfénamide (car l'atome chiral à considérer est le soufre (S) qui n'est asymétrique que dans la pro-drogue).
- La forme *S* pure (ésoméprazole) présente uniquement un léger avantage pharmacocinétique qui ne se manifeste qu'avant sa transformation en sulfénamide.
- L'ésoméprazole n'est donc PAS deux fois plus active que le mélange racémique (à l'inverse de la plupart des autres médicaments présentés sous forme de mélange racémique où une forme est active et l'autre pas (exemple: lévocétirizine vs. cétirizine, ou la plupart des β-bloquants), ce qui explique que les doses d'ésoméprazole et d'oméprazole soient les mêmes.

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 [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 vas particulier)

- faibles interactions médicamenteuses pour l'oméprazole (diazépam, warfarine, phénitoïne), et indétectable 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 réactionelle, mais sans incidence clinique démontrée.

Protecteurs de la muqueuse gastrique

- bismuth (sous-nitrate et sous-citrate)
  - action essentiellement cicatrisante mais faible
  - effet anti-bacterien (*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 (contrindiqué en cas de grossesse)
  - peut être associé à un AINS non-sélectif (commercialement avec le diclofénac).

Antiacides de neutralisation

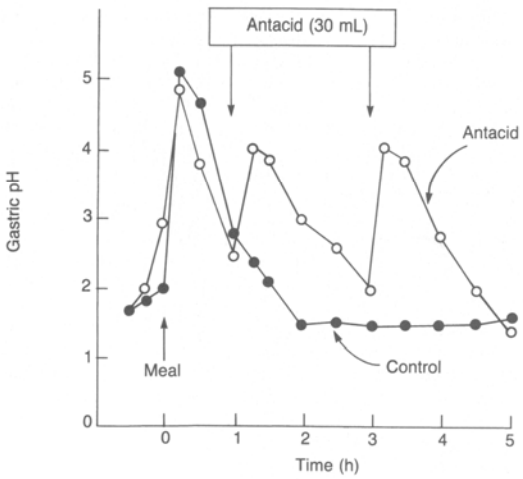
- bicarbonate et carbonate de Na^+
  - agit rapidement mais de façon transitoire
  - provoque une surcharge en Na^+, une dilatation gastrique, de l'alcalose
- hydroxydes et silicates de Mg^{++}
  - effets plus prolongés
  - effets **laxatifs** marqués
- hydroxydes d'Al^{+++}
  - action lente
  - causent de la **constipation**

} parfois associés pour neutraliser leurs effets sur la motilité digestive

Difficultés principales à l'usage des anti-acides

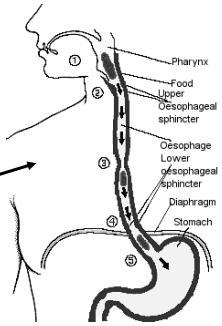
- nécessité de doses élevées pour être efficaces
  - ➔ attention au titre des préparations !!
- nécessité de prises régulières
  - ➔ mauvais contrôle de l'acidité nocturne
- interactions médicamenteuses potentielles importantes par modification de la biodisponibilité (Mg^{++}, Al^{+++} [complexes]) et 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.)*



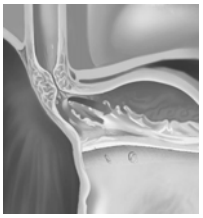
Les antiacides de neutralisation n'ont qu'une durée d'action très limitée …

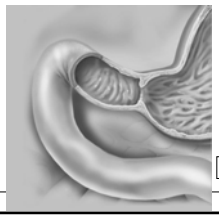
Modulateurs de la motilité (haute)



Rappel de physiologie/anatomie

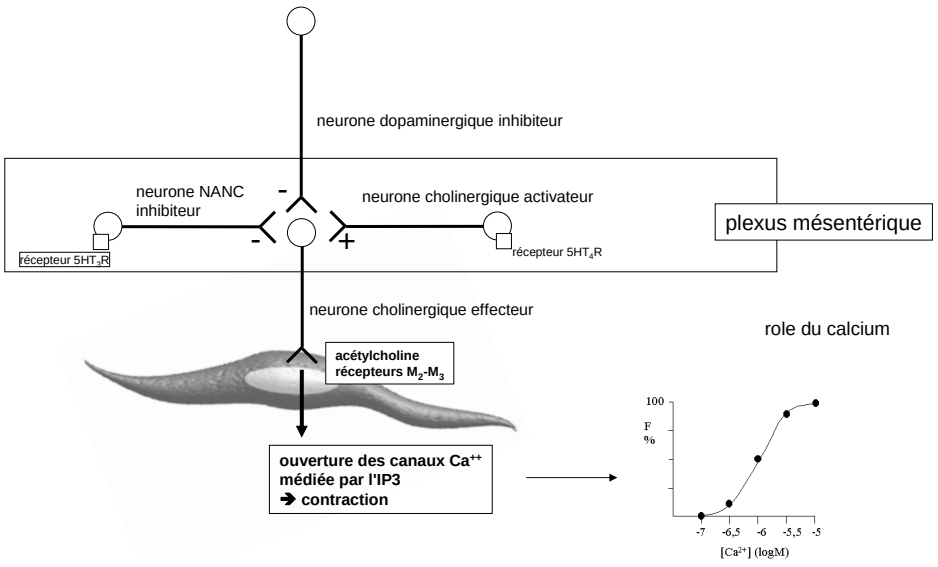
- oesophage:
  - péristaltisme induit par l'absorption des aliments
  - sphincter très puissant empêchant le reflux du contenu de l'estomac (acide !!)
- estomac
  - mouvements de brassage (non-synchrones)
  - mouvements de vidange (synchrones)
  - sphincter puissant empêchant le reflux du contenu duodénal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



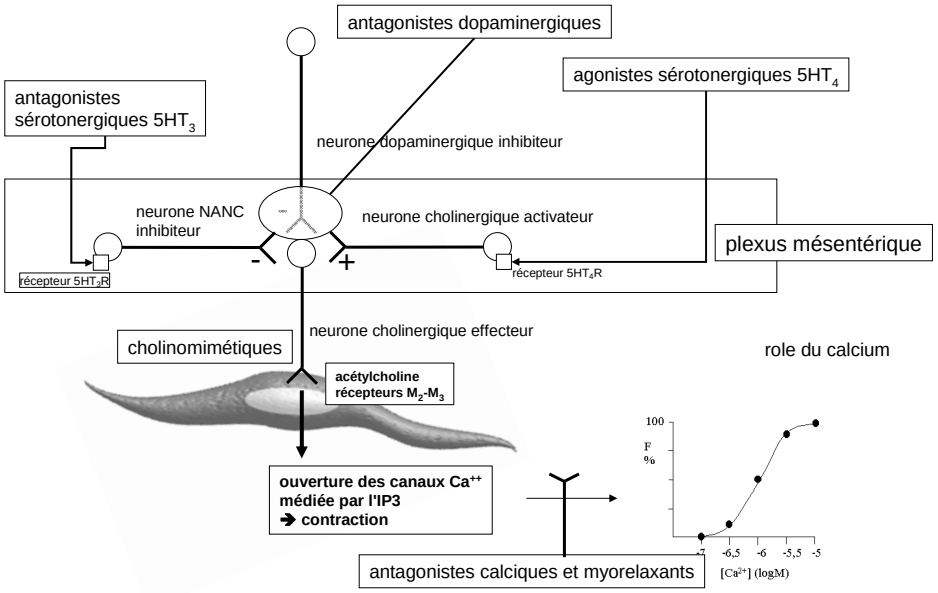


http://www.solvaypharma.ca/fr/areas/gastro2.asp

Contrôle de la contractilité œsophagienne et gastrique



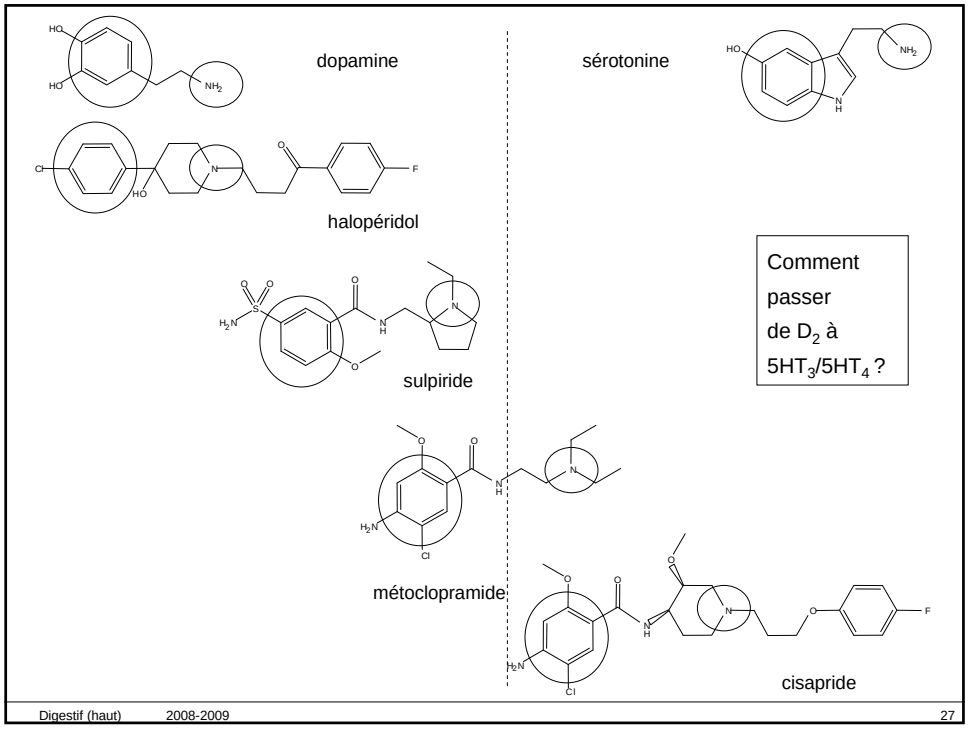
Actions pharmacologiques sur la contractilité œsophagienne et gastrique



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 $5HT_3$)
  - cisapride (antagoniste $5HT_3$ - agoniste $5TH_4$)
    - ➔ restreint à certaines indications pour risque de torsades de pointes…

* l'antagonisme D_2 provoque des effets extrapyramidaux et, parfois, de la galactorrhée en fonction de la dose et du passage de la barrière hémato-méningée



Digestif (haut) 2008-2009 27

Contrôle du vomissement et points d'action des médicaments antiémétiques

- toxiques
- médicaments (anticancéreux)

facteurs émétogènes tissulaires
- sérotonine
- prostanoïdes
- radicaux libres

sang

labyrinthe ← mouvement / équilibre

noyaux vestibulaires **récepteurs H1 – mAch)**

- douleur
- odeurs
- vue d'objets répugnants
- facteurs émotionnels

Zone chémoréceptrice gâchette (CTZ) **récepteurs D_2 – $5TH_3$**

centres d'intégration corticaux

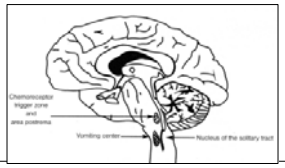
voies viscérales afférentes **récepteurs $5HT_3$**

noyau solitaire **réc. mAch – H1**

centre du vomissement **récepteurs mAch**

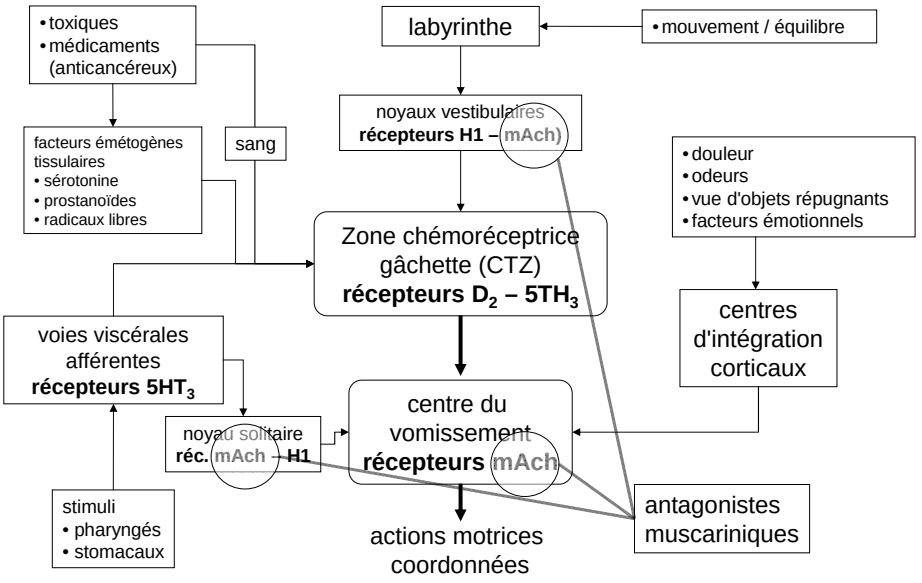
stimuli
- pharyngés
- stomacaux

actions motrices coordonnées

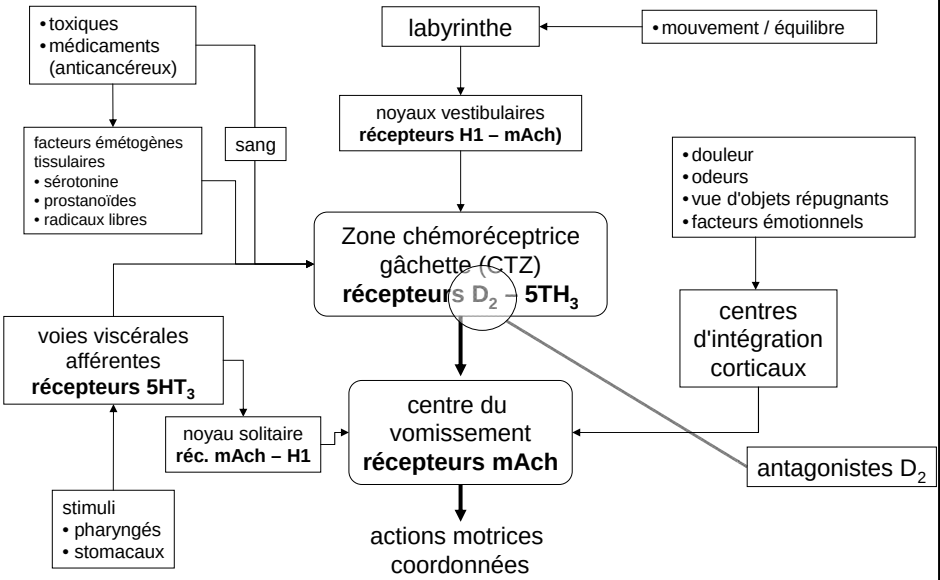


Digestif (haut) 2008-2009 28

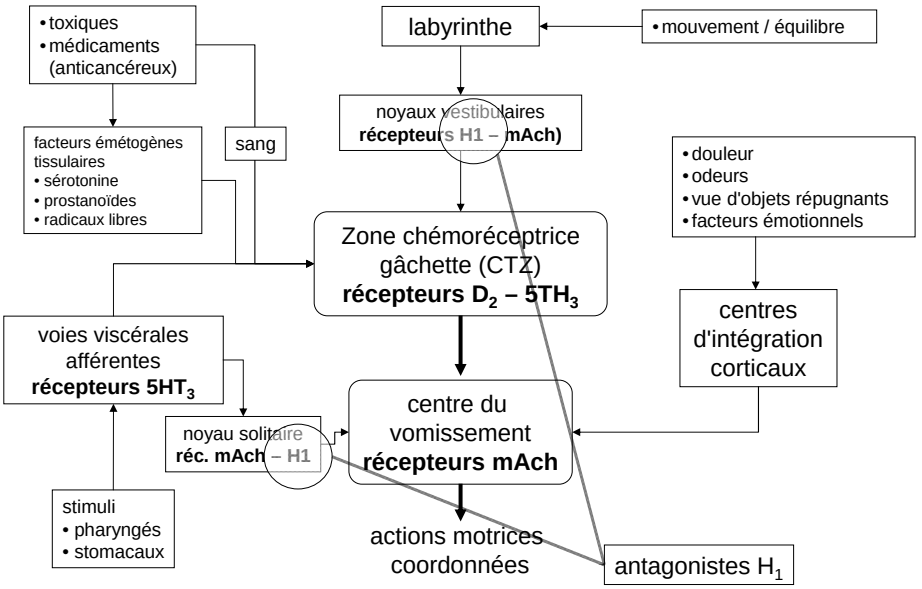
Contrôle du vomissement et points d'action des médicaments antiémétiques



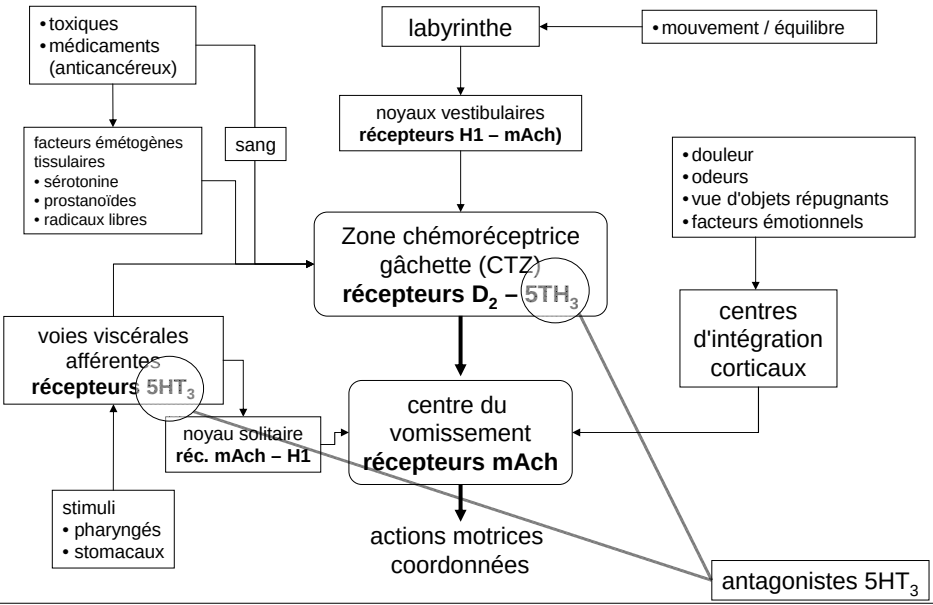
Contrôle du vomissement et points d'action des médicaments antiémétiques



Contrôle du vomissement et points d'action des médicaments antiémétiques



Contrôle du vomissement et points d'action des médicaments antiémétiques

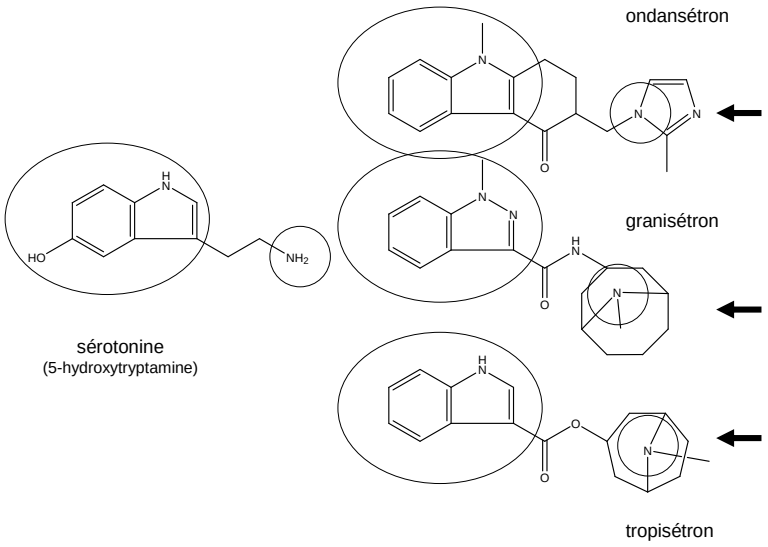


Médicaments antiémétiques (sur base des mécanismes précédents)

- **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 5HT3 non sélective; faible action centrale) …
- **antihistaminiques H_1**
  - uniquement ceux à passage de la barrière hémato-méningée !
  - provoqueront de la sédation …
- **antagonistes $5HT_3$ 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 (somnolence, confusion, vision trouble, sécheresse de la bouche, tachycardie, rétention urinaire (homme âgé), aggravation d'un glaucome à angle fermé, …

Antagonistes $5HT_3$ sélectifs (sétrons)



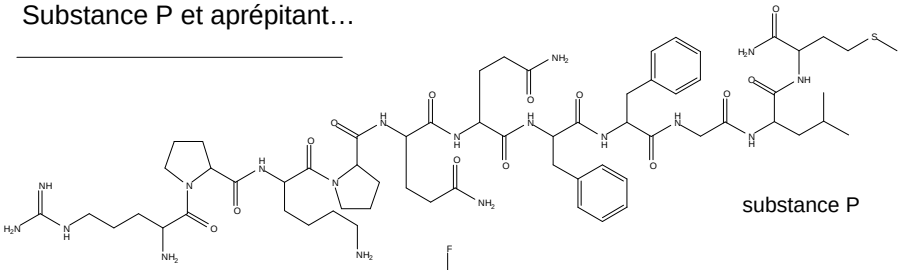
Autres médicaments antiémétiques (1) …

- **antagoniste des récepteurs à la neurokinine (substance P; NK1)**
  - les vomissements induits par les anticancéreux (**et** la morphine) sont médiés dans leur phase aigüe non seulement par lé 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 $5HT_3$ et un corticoïde – voir dias suivantes)

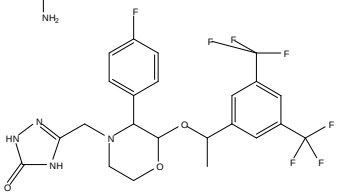
- **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine**
  - utiles dans la phase aiguë

- **corticoïdes**
  - mécanisme non précisé (prednisone / dexaméthasone utilisés en prévention des vomissements des anticancéreux)

Substance P et aprépitant…

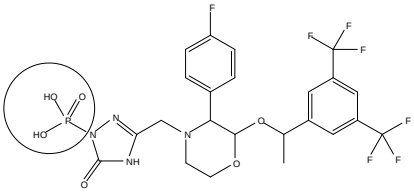


substance P



aprépitant

logP = 4.233
$logD_{pH7}$ = 4.17



fosaprépitant
(prodrogue
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).**

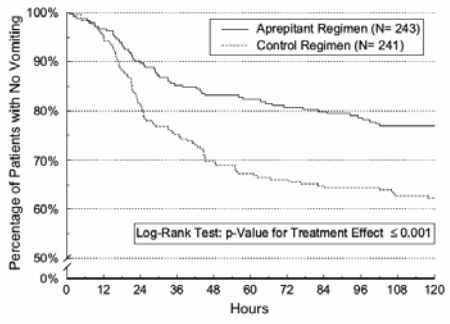
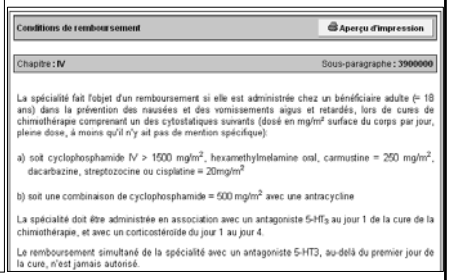


Figure 2. Percentage of patients with no vomiting over 120 h post-cisplatin (Kaplan–Meier curves for time to first vomiting episode from start of cisplatin treatment in the overall phase).

de l'évidence clinique au remboursement



Conditions de remboursement — Aperçu d'impression

Chapitre : IV — Sous-paragraphe : 3900000

La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée chez un bénéficiaire adulte (≥ 18 ans) dans la prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés, lors de cures de chimiothérapie comprenant un des cytostatiques suivants (dosé en mg/m² surface du corps par jour, pleine dose, à moins qu'il n'y ait pas de mention spécifique):

a) soit cyclophosphamide IV > 1500 mg/m², hexamethylmelamine oral, carmustine = 250 mg/m², dacarbazine, streptozocine ou cisplatine = 20mg/m²

b) soit une combinaison de cyclophosphamide = 500 mg/m² avec une antracycline

La spécialité doit être administrée en association avec un antagoniste 5-HT_3 au jour 1 de la cure de la chimiothérapie, et avec un corticostéroïde du jour 1 au jour 4.

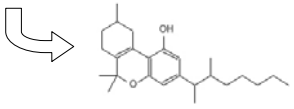
Le remboursement simultané de la spécialité avec un antagoniste 5-HT3, au-delà du premier jour de la cure, n'est jamais autorisé.

- Schmoll *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

disponible sur i-campus

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 conventionelles) 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…