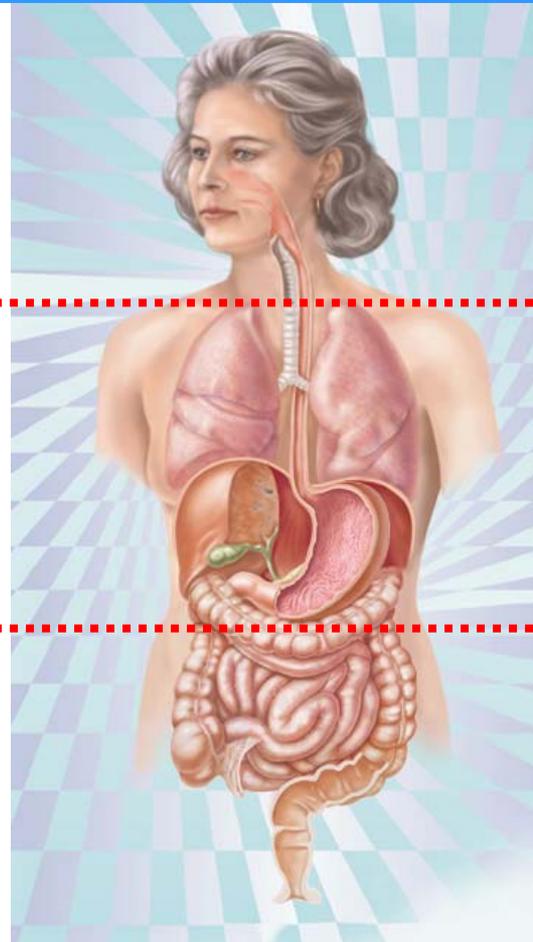


FARM 2129 : Pharmacologie spéciale et éléments de pharmacothérapie

Médicaments du système digestif (partie haute):  pharmacothérapie



Pharmacothérapie – Système digestif – partie haute

- Reflux gastro-œsophagien
- Ulcère gastrique et gastroduodéal
- Nausée/Vomissement

Reflux gastro-oesophagien: nature, épidémiologie, pathophysiologie

Nature et risques

- mouvement rétrograde du contenu gastrique
- entraîne de l'inflammation et de l'érosion e la partie basse de l'oesophage associée à des douleurs (très variables et sans corrélation avec la sévérité des lésions!)
- complications: brides, œsophagite de Barrett, adénocarcinome

Epidémiologie

- incidence probablement très élevée mais faible niveau de consultation médicale et difficultés d'évaluation objective

Pathophysiologie

- insuffisance de fermeture du cardia (fonctionnelle ou anatomique)
- clairance œsophagienne trop lente
- vidange stomacale trop lente (pour le volume ingéré ...)

Reflux gastro-oesophagien: présentation clinique

Symptômes typiques

s'aggravent en cas d'anomalies de position, de prise d'un repas gras, ...

- "brûlant" avec douleur rétrosternale faisant évoquer un "mal au cœur" (*heartburn*)
- hypersalivation
- éructations ("renvois")
- régurgitation

Symptômes atypiques

parfois seuls symptômes présents

→ diagnostic différentiel difficile !!

- asthme non-allergique
- toux chronique
- raucité de la voix et pharyngites
- douleurs à la poitrine
- érosion dentaires

Complications

- douleurs continues
- dysphagie
- saignement
- amaigrissements
- sensation d'obstructions
- obstructions réelles

Tests diagnostiques et classification endoscopique de l'œsophagite...

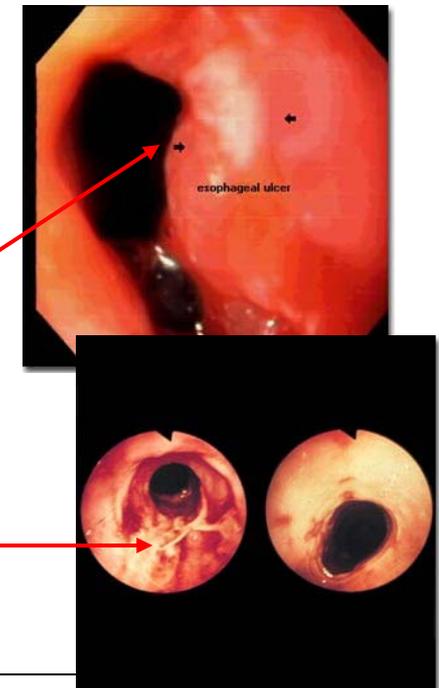
La non-relation systématique entre plaintes et lésions objectivables impose des tests diagnostiques si les plaintes sont importantes et perdurent (voir algorithmes de traitement)

Les tests le plus utiles sont

- la mesure du pH sur 24h
- l'administration d'un inhibiteur de pompe à proton à titre diagnostique
- la manométrie
- l'endoscopie pour évaluer le niveau des lésions

Classification endoscopique de l'œsophagite (Los Angeles)	
grade 0	muqueuse normale
grade A	une ou plusieurs lésion(s) muqueuse(s) \leq 5mm.
grade B	une lésion muqueuse \geq 5mm mais qui ne passe pas d'un sommet à l'autre d'un plissement muqueux.
grade C	lésion muqueuse dépassant deux ou plusieurs plissements muqueux mais non circonférentielle.
grade D	lésion muqueuse circonférentielle, <u>ulcérations</u> , <u>brides</u> , remaniements importants

Consensus belge INAMI 2003



Approches non-pharmacologiques du reflux gastro-œsophagien

- amélioration de la clairance œsophagienne
 - relever la tête du lit
 - éviter les vêtements trop ajustés
 - éviter les positions favorisant le reflux (courbé, tête en bas, etc...)
- changements alimentaires
 - aliments causant une diminution de la contractilité du cardia (chocolat, café, thé, alcool, graisses)
 - aliments causant des irritations locales (épices, acides, ...) ou des dilatations gastriques (boissons carbonatées)
 - faire des petits repas et ne pas manger dans les 3h avant le sommeil
 - combattre l'obésité

Médicaments à éviter chez les patients se plaignant de reflux gastro-œsophagien

- diminuant la contractilité du cardia et/ou la clairance œsophagienne
 - antagonistes calciques, nitrates, benzodiazépines, barbituriques, dopamine, œstrogènes,
 - β -bloquants, théophylline, anticholinergiques, morphiniques
- causant des irritations locales
 - tétracyclines, quinidine, sels de fer, sels de potassium, alendronate
 - acide acétyl-salicylique, AINS

Approches pharmacologiques du reflux gastro-œsophagien

Présentation du patient	Recommandation	Commentaire
Phase I (brûlant léger et intermittent) grade 0 - A - B	<ul style="list-style-type: none">• changement de style de vie• anti-acides• anti-H2 à dose faible (cimétidine 200 mg; ranitidine 75 mg)• IPP (oméprazole 10-20 mg)	<ul style="list-style-type: none">• ne commencer les médicaments que si le changement de style de vie n'a pas eu d'effet;• limiter la durée du traitement à 2-4 semaines
Phase IIa (nécessité d'un soulagement symptomatique) grades 0 - A -B	<ul style="list-style-type: none">• changement de style de vie• anti-H2 pour 6-12 semaines à dose suffisante (cimétidine 400 mg 2x/jr; ranitidine 150 mg 2x/jr)• IPP pour 4-8 semaines (oméprazole 20 mg)	<ul style="list-style-type: none">• traitement empirique acceptable; (endoscopie souhaitable au départ puis contrôle tous les 5 ans)• traiter les récurrences à la demande
Phase IIb (symptômes plus sévères, risques de complication) grades C-D	<ul style="list-style-type: none">• changement de style de vie• IPP (4-16 semaines; administration 2x/jr)	<ul style="list-style-type: none">• endoscopie en cas de symptômes atypiques ou en absence d'amélioration (contrôle ts les 3-12 mois)• pH-métrie de 24h
Phase III (non-réponse aux traitements médicamenteux bien conduits)	intervention chirurgicale	

Approches pharmacologiques du reflux gastro-œsophagien: facteurs de risque de lésions érosives graves

Présentation du patient	Augmentation de risque	Recommandation
âge	<ul style="list-style-type: none">• au delà de 55 ans, augmentation linéaire (10 x à 80 ans vs. 50 ans)	<ul style="list-style-type: none">• traitement avec un IPP d'emblée
corticoïdes	<ul style="list-style-type: none">• seuls: 2-3 x• avec AINS: 8-10 x	<ul style="list-style-type: none">• surveillance;• limiter le traitement AINS• passer à un coxib
antécédents d'ulcère	<ul style="list-style-type: none">• augmentation de 10 x (oméprazole 20 mg)	<ul style="list-style-type: none">• IPP d'emblée
anticoagulants oraux avec AINS	<ul style="list-style-type: none">• augmentation de 13 x	<ul style="list-style-type: none">• surveillance• IPP d'emblée• coxib

Ulcère gastrique et gastroduodéal: symptômes, signes associés et confirmation

Symptômes généraux

- douleur épigastrique (de faible à très importante..)
- typiquement nocturne; souvent saisonnier
- accompagnée de nausée, vomissements (plus rares dans l'ulcère gastroduodéal)

Autres signes

- perte de poids, anorexie
- anémie

Confirmation

- endoscopie
- radiographie (repas baryté)
- recherche d'*Helicobacter pylori* (culture, test à l' [14C]urée, antigène, biopsie au cours de l'endoscopie)
- hématocrite, taux d'hémoglobine, et recherche de sang occulte dans les selles en cas de suspicion de saignement.

Présentation clinique

- vomissements simples
 - surviennent occasionnellement, se terminent spontanément, et sont arrêtés par des mesures médicamenteuses simples;
 - n'induisent pas de troubles électrolytiques, de la douleur, ou un manque d'adhérence à des traitements prescrits;
 - ne sont pas en relation avec l'administration ou l'exposition d'agents émétiques connus
- vomissements complexes
 - non-supprimés par des antiémétiques en monothérapie
 - menant à une détérioration progressive de l'état du patient (troubles électrolytiques, douleurs, non-adhérence au traitements prescrits)
 - en relation avec des agents émétiques.

importance de rechercher l'étiologie !!

Etiologies spécifiques des nausées / vomissements

Gastrointestinales

- obstruction gastriques
- troubles de la motilité
- urgences abdominales
 - obstruction intestinale
 - pancréatite
 - cholécystite
 - hépatite
 - gastroentérite

Cardiovasculaires

- infarctus
- insuffisance cardiaque congestive
- choc et collapsus

Neurologiques

- ↗ de la pression intracrânienne (vomissements en jets)
- migraine
- troubles vestibulaires

Troubles métaboliques

- diabète
- urémie (insuff. rénale)

Psychogéniques

- auto-induites
- anticipatives

Liés à une thérapie

- anticancéreux
- radiothérapie
- théophylline
- anticonvulsivants
- digitaliques
- opiacés
- certains antibiotiques

Par sevrage

- opiacés
- benzodiazépines

Causes diverses

- grossesse
- irritants alimentaires
- odeurs
- processus opératoires

Principes de traitement des nausées / vomissements

Principes généraux

- en l'absence d'agent émétique précis, la plupart des situations de nausées/vomissements simple sont à guérison spontanée, et ne demandent qu'une thérapie symptomatique;
- par contre, les vomissements complexes demandent une thérapie appropriée (risque de perturbation électrolytique, d'anorexie, de perte de poids, de progression de la maladie sous-jacente, ou de manque d'adhérence à la thérapie)

Abord non pharmacologique

- changement de régime alimentaire
- contrôle des perturbations de position (mal de voyage, mouvements, ...)
- intervention psychologique (professionnelle) en cas de vomissement psychogènes

Abord pharmacologique

- en l'absence de signe de gravité (vomissements en jets, par ex.) commencer par des médicaments simples (anti-acides, métoprololamide ...) et préférer au départ les monothérapies
- pour les vomissements complexes,
 - entamer d'emblée des polythérapies
 - préférer les thérapies individualisées
- toujours évaluer les résultats de la thérapies (critères subjectifs [bien-être] et objectifs [nombre d'épisodes, correction des troubles électrolytiques, ...])

Femme enceinte

Environ la moitié des femmes enceintes souffrent de nausées pendant le premier trimestre de la grossesse (augmentation de la pression abdominale).

La crainte d'effets tératogènes doit faire minimiser le recours aux médicaments car cette situation est le plus souvent bénigne

- agents sans risque démontré
 - phénothiazines
 - anti-histaminiques (méclozine [*meclizine*] [AGYRAX®; POSTAFENE®])
 - anti-cholinergiques
- le métoclopramide et les antagonistes sérotonergiques ne sont pas recommandés

Enfants

- les antagonistes sérotonine sont efficaces et induisent peu de sédation;
- la prométhazine (PHENERGAN®) est souvent prescrite mais elle est sédative ...
- les corticoïdes sont efficaces en cas de chimiothérapie

Anticancéreux et antiémétiques

Table 1. Emetogenic Levels of Intravenously Administered Antineoplastic Agents.*

Level 1 (minimal risk, <10%)	Level 2 (low risk, 10–30%)	Level 3 (moderate risk, 31–90%)	Level 4 (high risk, >90%)
Bevacizumab	Bortezomib	Carboplatin	Carmustine
Bleomycin	Cetuximab	Cyclophosphamide ($\leq 1.5 \text{ g/m}^2$)	Cisplatin
Busulfan	Cytarabine ($\leq 100 \text{ mg/m}^2$ of body-surface area)	Cytarabine ($> 1 \text{ g/m}^2$)	Cyclophosphamide ($> 1.5 \text{ g/m}^2$)
Cladribine	Docetaxel	Daunorubicin	Dacarbazine
Fludarabine	Etoposide	Doxorubicin	Mechlorethamine
Vinblastine	Fluorouracil	Epirubicin	Streptozocin
Vincristine	Gemcitabine	Idarubicin	
Vinorelbine	Ixabepilone	Ifosfamide	
	Lapatinib	Irinotecan	
	Methotrexate	Oxaliplatin	
	Mitomycin		
	Mitoxantrone		
	Paclitaxel		
	Pemetrexed		
	Temsirolimus		
	Topotecan		
	Trastuzumab		

* Percentages indicate the risk of vomiting with intravenously administered antineoplastic agents in the absence of antiemetic prophylaxis.

disponible sur i-campus

Hesketh, NEJM 2008;358:2482-94

Anticancéreux et antiémétiques

Table 4. Recommended Antiemetic Treatment for Single-Day, Intravenously Administered Chemotherapy.

Emetogenic Level	Risk of Emesis %	Antiemetic Regimen	
		Before Chemotherapy (day 1)	After Chemotherapy
1	<10 (minimal)	None	None
2	10–30 (low)	Dexamethasone or prochlorperazine	None
3	31–90 (moderate)		
	For anthracycline plus cyclophosphamide	5-HT ₃ -receptor antagonist, dexamethasone, and aprepitant*	Aprepitant on days 2 and 3 or dexamethasone on days 2 and 3*
	For other regimens	5-HT ₃ -receptor antagonist and dexamethasone†	5-HT ₃ -receptor antagonist or dexamethasone on days 2 and 3
4	>90 (high)	5-HT ₃ -receptor antagonist, dexamethasone, and aprepitant*	Dexamethasone on days 2–4 and aprepitant on days 2 and 3*

* The recommendations for aprepitant are supported by level 1 evidence (data from at least one high-quality randomized trial).⁹¹

† The recommendation for 5-HT₃-receptor antagonist and dexamethasone administered on day 1 with emetogenic level 3 chemotherapy is supported by level 1 evidence.