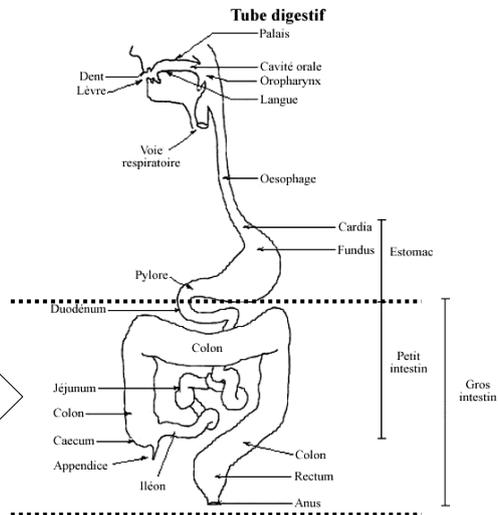


## FARM 2129 : Pharmacologie spéciale

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
- antiseptiques intestinaux
- anti-TNF- $\alpha$  (infliximab, adalimumab, certolizumab)

## 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)

→ entrainement 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 !)

Ne pas oublier les aliments riches en fibres et cellulose:

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



- autres émoulliants

- docosate de Na<sup>+</sup> (dioctylsulfosuccinate; agit comme détergent (surfactant) et stimulant des contractions coliques)

!! ne pas associer avec une huile minérale (résorption et formation de masses pseudo-tumorales)

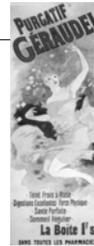
## Accélérateurs du transit intestinal (2)

- laxatifs osmotiques

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

- laxatifs salins

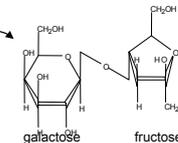
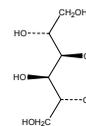
- sels de  $Mg^{++}$  (laxatif: 5-10 g; purgatif: 20-50 g dans 300 ml d'eau)
  - peuvent entraîner des débâcles diarrhéiques
  - renforcement ultérieur fréquent de la constipation ...



- 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
- stimulateurs de l'adénylate cyclase (cfr. toxine cholérique)
- perméabilisants de la muqueuse
- induisent un appel d'eau vers la lumière intestinale

- dérivés du diphenylméthane

- phénolphtaléine: 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 (danthrone)
- (résorbés et métabolisés par le foie → plus actifs mais toxiques ...)

- huile de ricin (acide ricinoléique)

- agit principalement par action détergente

## Frénateurs du transit intestinal

- 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)
  - butylscopolamine (butylhyoscine)
    - !! 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

### opiacés

agonistes des enképhalines et des  $\beta$ -endorphines

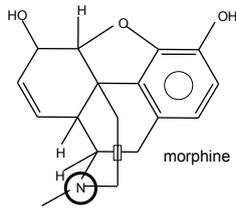
→ suppriment les contractions propulsives péristaltiques

→ diminuent la sécrétion de liquide vers l'intestin

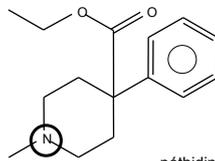
- morphine (historique; effets centraux, risques toxiques et d'assuétude)
- diphénoxylate - lopéramide  
analogues de la péthidine sans (ou avec faible) activité centrale  
très grande efficacité démontrée mais traitement à limiter en dose et durée  
(voir pharmacothérapie)



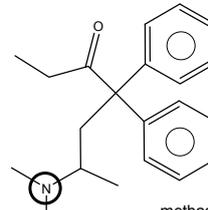
## Vous avez dit opiacés: l'origine du diphénoxylate ...



Morphée (Μορφέης) est la divinité des rêves prophétiques. Fils d'Hypnos (le Sommeil) et de Nyx (la Nuit), il a pour vocation d'endormir les mortels.

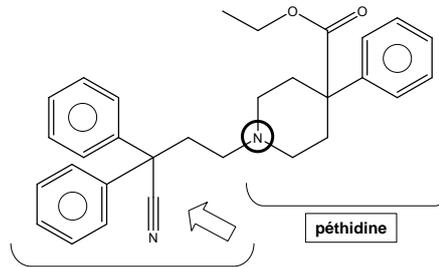


antalgique opiacé de synthèse, dérivé de la pipéridine, morphinomimétique agoniste pur,



opioïde de synthèse (1937) à effet antalgique et à longue durée d'action; utilisé depuis les années 1960 pour la désintoxication des héroïnomanes

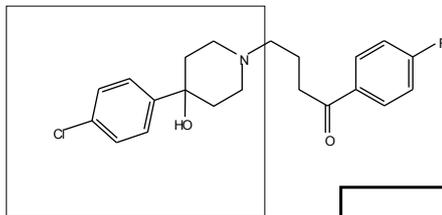
**diphénoxylate**



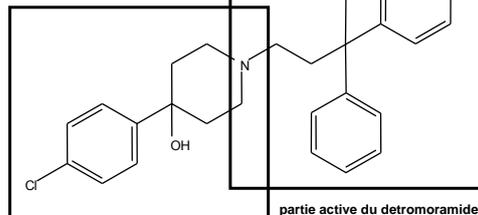
**methadone "modifiée" avec activ. analgésique**

## et l'origine du lopéramide ...

halopéridol  
(neuroleptique connu)



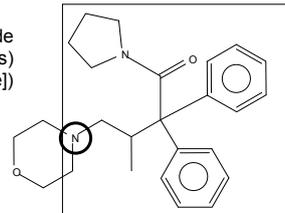
**lopéramide**



partie "gauche" de l'halopéridol

partie active du detromoramide

dextromoramide  
(utilisé dans les douleurs sévères)  
[pas en Belgique]



## 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)

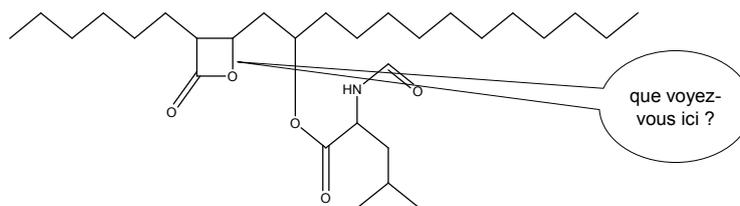
L'insuffisance de lipase se manifeste par de la stéatorrhée (selles grasses et luisantes)

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-méthyl-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.

disponible sur i-campus

# Alli, Allo ...

**alli**<sup>™</sup>  
Blog Infos  
sur alli

QU'EST CE QU'ALLI ?

LE TRAITEMENT

OU ACHETER ALLI ?

ALLI ET LA PRESSE FRANCAISE



calculez  
mon indice  
Quételet !

**Premier médicament anti-obésité  
sans ordonnance**



## Premier médicament anti-obésité sans ordonnance

Depuis 2007, les américains pouvaient acheter à chaque fois qu'ils allaient dans une pharmacie ou même au supermarché un médicament anti-obésité ! Ce produit nommé Alli commercialisé par les laboratoires GSK est le premier médicament anti-obésité sans prescription médicale.

Depuis le début de l'année 2009, les européens pourront désormais en profiter aussi ! La commission européenne a enfin donné son accord pour la commercialisation d'Alli® (orlistat 60 mg).

Il n'est donc plus nécessaire de demander à un ami qui part aux USA de vous le ramener !

<b>Alli (GSK)</b>		
[orlistat]		
caps.		
42 x 60mg		€ 32,99
84 x 60mg		€ 51,52
<b>Xenical (PI-Pharma)</b>		
[orlistat]		
caps.		
94 x 120mg	Rx	€ 78,50
Prescr. 120 mg à chaque repas (importation parallèle)		

endu juste avec Alli pour \$120 Millions en une année.

s l'été 2009 !

en France :

He was a Belgian, my dear, look here:  
[http://en.wikipedia.org/wiki/Body\\_mass\\_index](http://en.wikipedia.org/wiki/Body_mass_index)

ita.com

Ah bon,...  
et qui était  
Quételet ?

Digestif (bas) 2009-2010

13

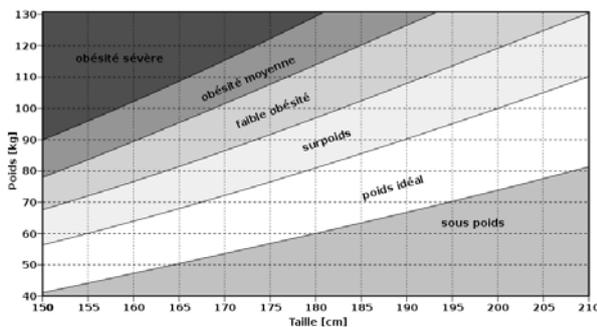
# Alli, Allo ... Ouf, sauvés ... la pharmacienne est là ...

Ah, il vaut mieux,  
parce que sinon...

**Nous préférons vous dire des à présent que ce produit n'est pas un produit miracle, il est efficace seulement en accompagnement d'un régime hypocalorique et pauvre en graisses !**

Alli® est conseillé pour les adultes souhaitant perdre du poids et ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur ou égal à 28 kg/m<sup>2</sup>. L'IMC correspond au poids (kg) / taille<sup>2</sup> (m). Associé à un régime hypocalorique et pauvre en graisses, Alli® permet de perdre 50 % de poids en plus qu'avec un régime seul : par exemple 6 kg au lieu de 4 kg avec un régime approprié.

Le principe actif d'Alli®, l'orlistat, agit localement au niveau du système digestif en empêchant l'absorption de 25 % des graisses alimentaires consommées qui sont alors éliminées par voies naturelles. Son profil de sécurité a été établi grâce à des données issues de plus de 100 études cliniques, réalisées sur orlistat 120 mg prescrit dans le monde depuis 10 ans. Les principaux effets indésirables, observés sur le transit intestinal, constituent un signal d'alerte indiquant que l'alimentation est trop riche en graisses, et permettent aux patients d'adapter leur régime.



d'activités

us attendez la mise sur le marché de ce  
ir les conseils de votre pharmacien pour le

on.

dex.html

Digestif (bas) 2009-2010

14

## 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)
  - hypertriglycéridémie 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

### Rappel physiopathologique

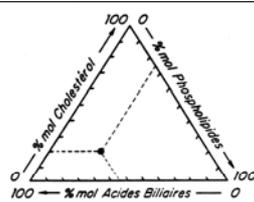


Fig. 1. Représentation de la composition de la bile en coordonnées triangulaires. Les pourcentages molaires des concentrations des trois principaux lipides biliaires (acides biliaires, phospholipides, cholestérol) sont portés sur les côtés d'un triangle équilatéral. La composition d'un échantillon de bile est figurée par un point unique situé à l'intersection des trois pourcentages.

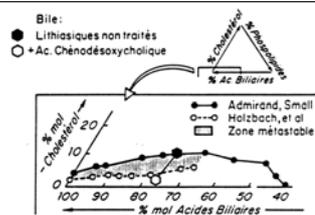
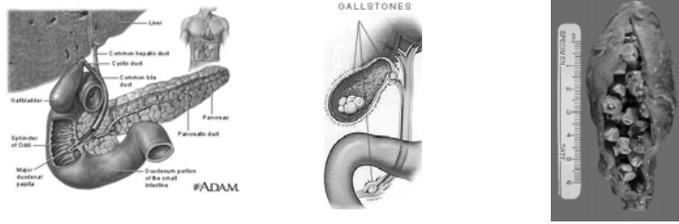


Fig. 2. Limites de solubilité du cholestérol dans la bile. Les points blancs et la ligne pointillée limitent la zone micellaire vraie : le cholestérol est toujours en solution. La zone hachurée est la zone métastable : le cholestérol, initialement en solution, précipite au bout de plusieurs heures. Au-dessus de la ligne limitée par les points noirs et la ligne continue, le cholestérol précipite habituellement immédiatement. L'hexagone noir représente la composition moyenne de la bile de sujets lithiasiques non traités ; l'hexagone blanc représente la composition moyenne de la bile de patients traités par l'acide chénodésoxycholique.

## Calculs biliaires: formation et aspect



### FORMATION DES CALCULS DE CHOLESTÉROL

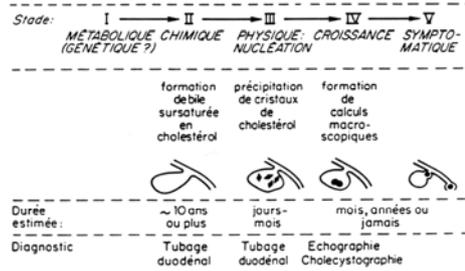


Fig. 3. Stades schématiques de la formation des calculs biliaires.

<http://health.allrefer.com/health/choledocholithiasis-gallbladder.htm>  
<http://www.curezone.com/>

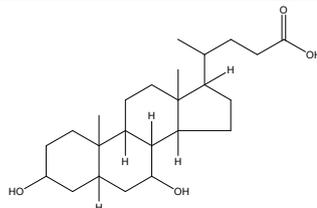
Digestif (bas) 2009-2010

17

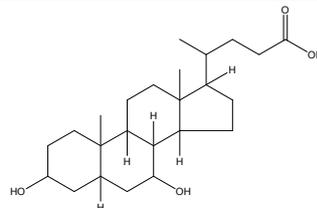
## Dissolvants des calculs biliaires

### 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

Digestif (bas) 2009-2010

18

## 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 ...

Il y a peu de place pour les "antiseptiques" intestinaux...  
 → voir Pharmacothérapie de la diarrhée...

## Anti-inflammatoires intestinaux

- Sulfasalazine
- Mésalazine (acide 5 aminosalicylique)

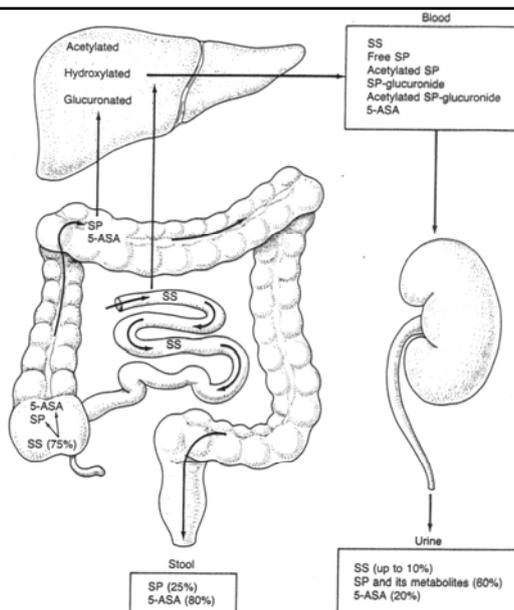
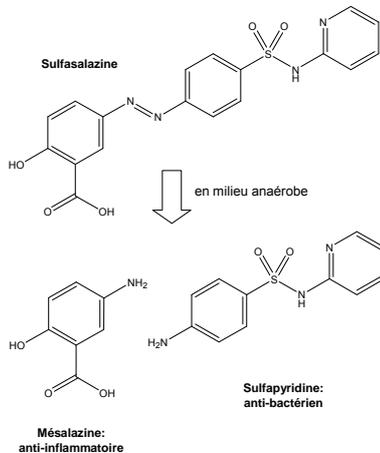
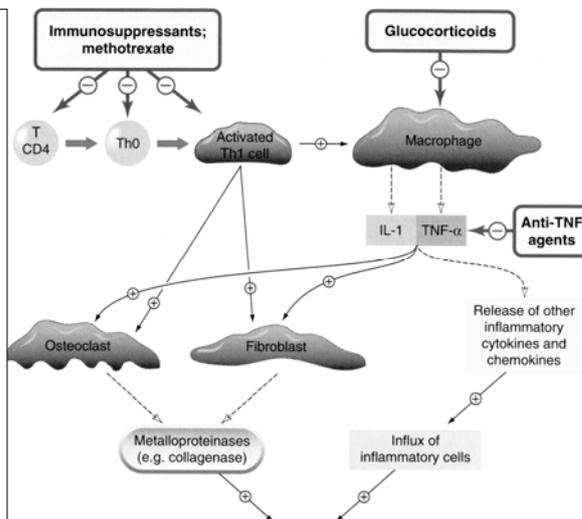


Figure 28.1 Metabolic pathway of sulfasalazine. Numbers in parentheses indicate percentages of administered dose normally absorbed, metabolized, or excreted. SS, sulfasalazine; SP, sulfapyridine; 5-ASA, 5-aminosalicylic acid. (From Dan KM: Pharmacotherapy of inflammatory bowel disease. Part 1. Sulfasalazine.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

## Anticorps anti-TNF $\alpha$

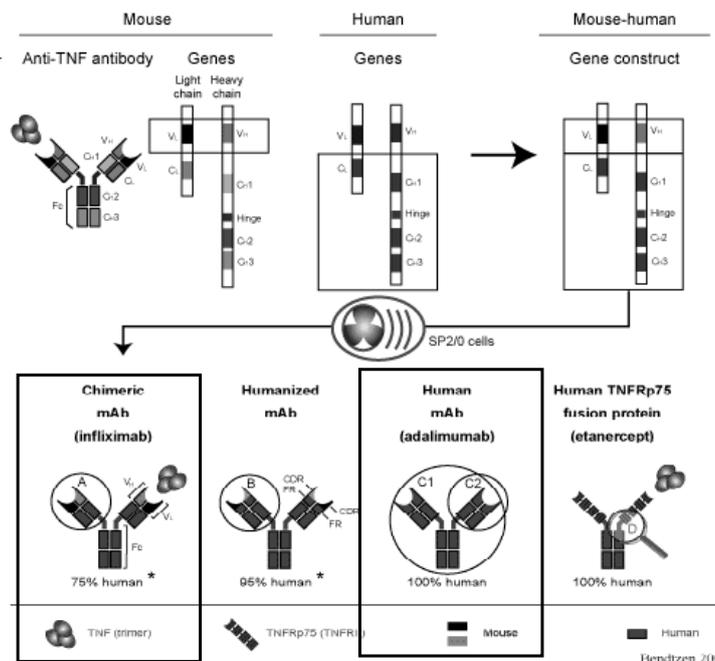
- efficaces contre les formes sévères de maladie inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn)
- utilisés si échec des autres thérapies
- administration en milieu hospitalier (risque de réaction allergique) et toujours associé au méthotrexate
- risque d'infection par diminution des défenses cellulaires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



Digestif (bas) 2009-2010

21

## Engineered antibodies



Digestif (bas) 2009-2010

22

## Engineered anti-TNF $\alpha$ 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.

disponible sur  
i-campus

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

## Other approach: soluble TNF $\alpha$ 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 $\alpha$  and, by preventing it to bind to its cell-anchored receptor, reduces the severity of several autoimmune diseases such as Crohn disease, but also ankylosing spondylitis, juvenile rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis

