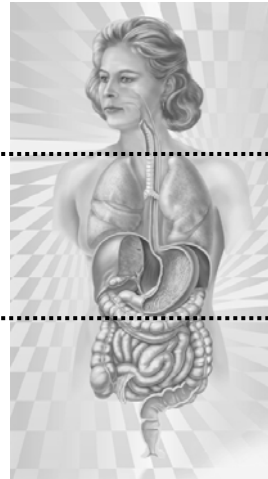
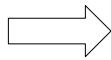


## FARM 2129 : Pharmacologie spéciale et éléments de pharmacothérapie

Médicaments du  
système digestif  
(partie haute):  
pharmacothérapie



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

## 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...

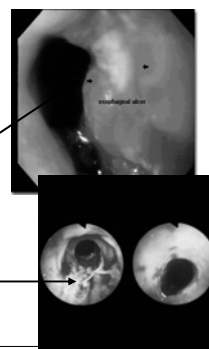
**La non-relation systématique entre plaintes et lésions objectivables impose des tests diagnostiques si les plaintes sont importantes et perdurent (voir algorithmes de traitement)**

### 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) $\leq 5$ mm.                                                  |
| grade B                                                   | une lésion muqueuse $\geq 5$ mm 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, ulcérations, brides, remaniements importants                      |

Consensus belge INAMI 2003



Digestif (haut) - pharmacothérapie 2009-2010

5

## 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,
  - $\beta$ -bloquants, théophylline, anticholinergiques, morphiniques
- causant des irritations locales
  - tétracyclines, quinidine, sels de fer, sels de potassium, alendronate
  - acide acétyl-salicylique, AINS

Digestif (haut) - pharmacothérapie 2009-2010

6

## Approches pharmacologiques du reflux gastro-œsophagien

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

Consensus belge INAMI 2003

DiPiro, 6th ed., 2005 – p 618

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

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

Consensus belge INAMI 2003

## 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)

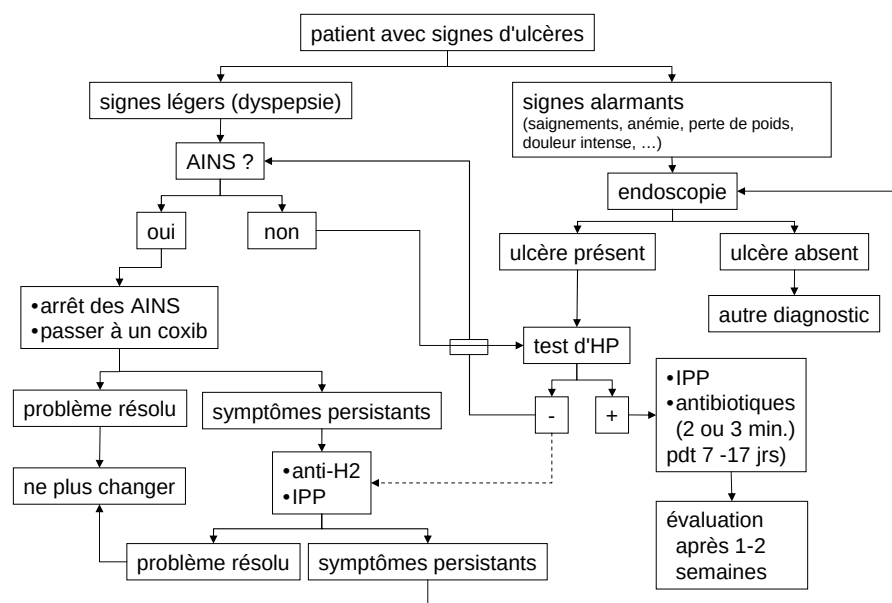
### Autres signes

- perte de poids, anorexie
- anémie

### Confirmation

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

## Ulcère gastrique et gastroduodéal: algorithme de traitement



## Nausées / Vomissements

### 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 aux 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, métoclopramide ...) 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, ...])

## Traitement des nausées / vomissements : populations spéciales

### 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.<sup>a</sup>

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

\* Percentages indicate the risk of vomiting with intravenously administered antineoplastic agents in the absence of anti-emetic prophylaxis.

disponible sur i-campus

Hesketh, NEJM 2008;358:2482-94

Digestif (haut) - pharmacothérapie 2009-2010

15

## Anticancéreux et antiémétiques

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

| Emetogenic Level                        | Risk of Emesis<br>% | 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 <sub>3</sub> -receptor antagonist, dexamethasone, and aprepitant* | Aprepitant on days 2 and 3 or dexamethasone on days 2 and 3*            |
| For other regimens                      |                     | 5-HT <sub>3</sub> -receptor antagonist and dexamethasone†              | 5-HT <sub>3</sub> -receptor antagonist or dexamethasone on days 2 and 3 |
| 4                                       | >90 (high)          | 5-HT <sub>3</sub> -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).<sup>91</sup>

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

Hesketh, NEJM 2008;358:2482-94

Digestif (haut) - pharmacothérapie 2009-2010

16