

Pharmacologie et pharmacothérapie du système digestif

FARM2123

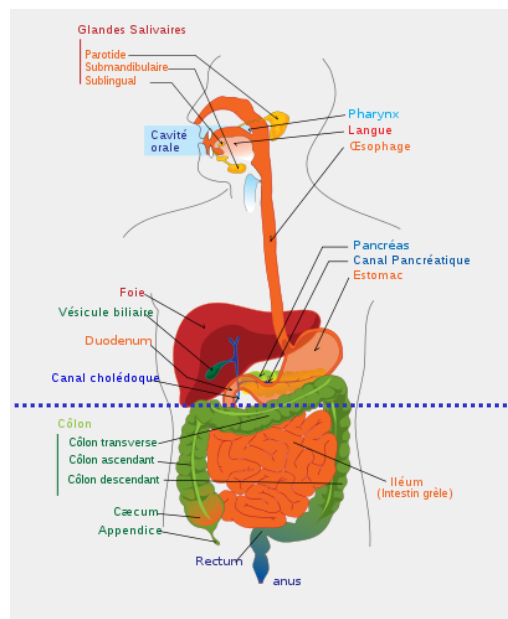
année académique 2010-2011

enseignante: F. Van Bambeke

L'appareil digestif:
rappel anatomique

partie haute

partie basse



Classes de médicaments



Classification des médicaments - Répertoire Commenté

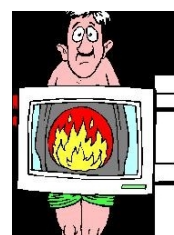
Système gastro-intestinal

1. Médicaments de la pathologie gastrique et duodénale
2. Spasmolytiques
3. Médicaments pour le foie, la vésicule biliaire et le pancréas
4. Antiémétiques
5. Laxatifs
6. Antidiarrhéiques
7. Médicaments des affections inflammatoires de l'intestin
8. Médicaments de la pathologie anale.

Médicaments de la pathologie gastrique et duodénale

a. Antiacides de neutralisation

- NaHCO_3
- CaCO_3
- Al(OH)_3
- Mg(OH)_2



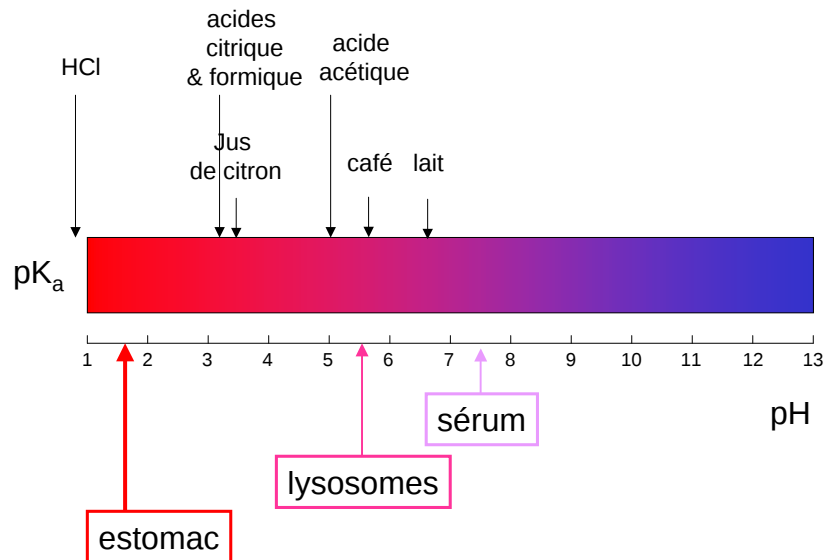
b. Antisécrétoires gastriques

- Anti- histaminiques H2
- Inhibiteurs de pompe à proton

c. Protecteurs de la muqueuse gastrique

- Misoprostol

Il y a acide et acide ...

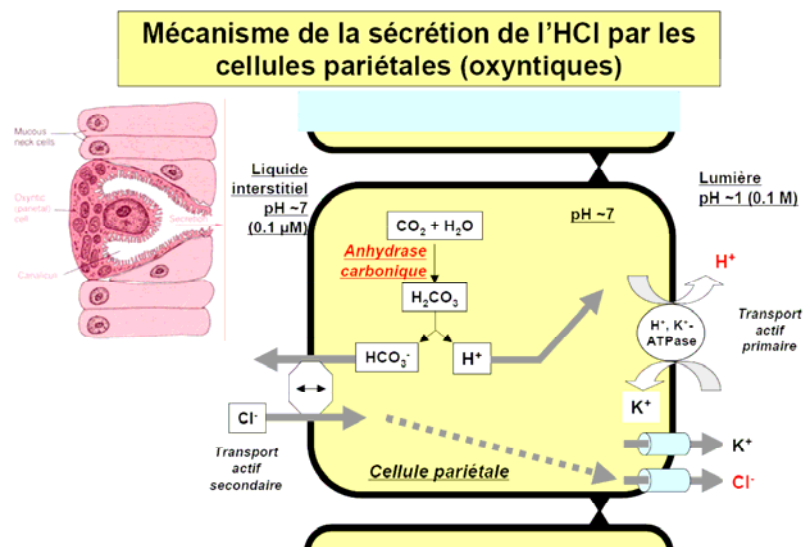


13/12/2010

pharmacologie digestive

5

Rappel physiologique – sécrétion acide



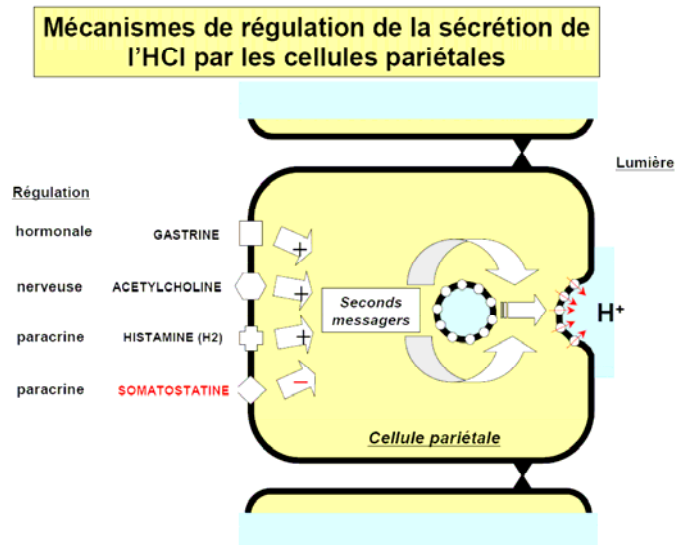
13/12/2010

pharmacologie digestive

Cours FARM1213 – J.C. Jonas

6

Rappel physiologique – contrôle de la sécrétion acide



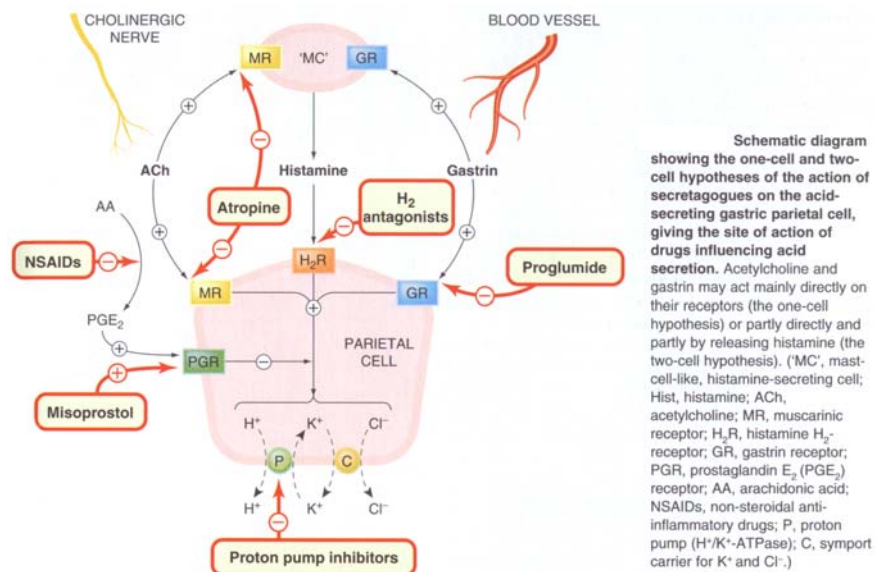
Cours FARM1213 – J.C. Jonas

13/12/2010

pharmacologie digestive

7

Cibles pharmacologiques et classes médicamenteuses



Rang 6th edition

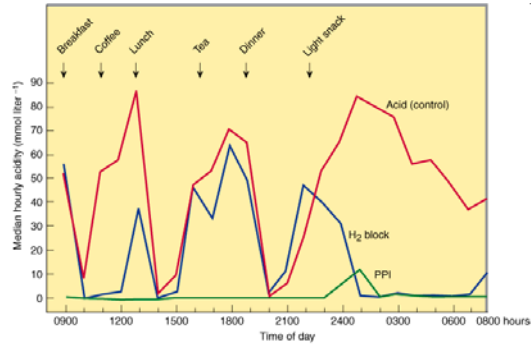
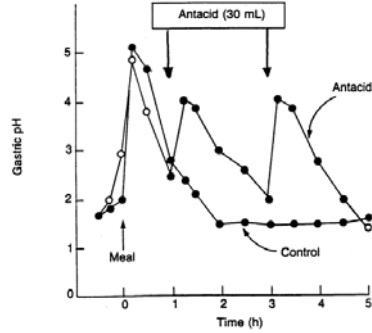
13/12/2010

pharmacologie digestive

8

Effets sur la sécrétion acide

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.)



Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*. 12th Edition. <http://www.accessmedicine.com>. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

classe	Durée action
Anti-acides	3-4 h
Anti-H2	12 h
IPP	24-48h

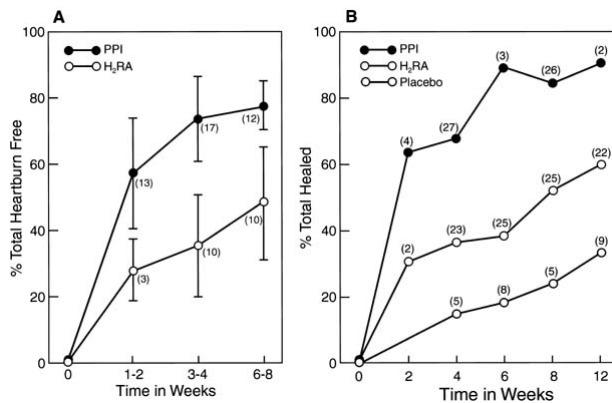
Twenty-four-hour median intragastric acidity pretreatment (red) and after 1 month of treatment with either ranitidine, 150 mg twice daily (blue, H₂ block), or omeprazole, 20 mg once daily (green, PPI). Note that H₂-receptor antagonists have a marked effect on nocturnal acid secretion but only a modest effect on meal-stimulated secretion. Proton pump inhibitors (PPIs) markedly suppress meal-stimulated and nocturnal acid secretion.

13/12/2010

pharmacologie digestive

9

Effet sur les symptômes



(A) Symptom relief-time curve expressed as the mean total heartburn relief for proton pump inhibitors (PPIs) or histamine₂ receptor antagonists (H₂RA) corrected for patients free of heartburn at baseline and over 8 weeks. By week 2, more patients treated with PPIs are asymptomatic compared with patients treated with H₂RAs even after a much longer duration of treatment (8 weeks). (B) Esophagitis healing-time curve as the mean total healing for PPIs, H₂RAs, and placebo over 12 weeks. By 4 weeks, PPIs healed esophagitis in more patients than the other two drug classes over 12 weeks, implying a substantial therapeutic gain. The number of studies is shown in parentheses. Chiba N, Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112:1798

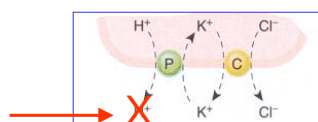
13/12/2010

pharmacologie digestive

10

Neutralisants gastriques : différentes formulations

- **Neutralisants anioniques:** NaHCO_3 , CaCO_3
 - agissent par neutralisation
 - risque d'effets systémiques
(alcalose métabolique par réabsorption du bicarbonate non neutralisé;
hypernatrémie par résorption de sodium)
- **Neutralisants cationiques:** sels d'Aluminium ou Magnésium
 - agissent par neutralisation et formation de chlorures
- **Formulations combinées avec des "pansements gastriques"**



13/12/2010

pharmacologie digestive

11

Neutralisants gastriques : en pratique à l'officine



- **Durée d'action courte**
 - effet limité dans le temps → prises répétées nécessaires
 - risque d'effet rebond
- **Indications**
 - pyrosis et reflux; efficacité limitée !
- **Moment de l'administration**
 - 1 h après le repas (neutralisation du pH par la nourriture);
seconde prise 3 h après le repas (vidange des anti-acides ...)
 - inefficaces pour le contrôle de l'acidité nocturne
 - doses élevées nécessaires !
- **Forme galénique**
 - suspensions / gels : meilleur temps de contact
 - comprimés: pratique, mais efficacité après dissolution seulement
 - poudres: effets variables

13/12/2010

pharmacologie digestive

12

Neutralisants gastriques : en pratique à l'officine



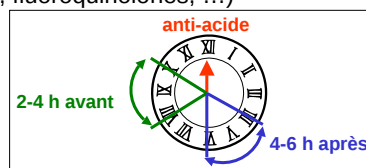
• Risques associés

- carbonates: risques d'alcalose
+ hypernatrémie à éviter chez les patients hypertendus
- sels de magnésium: effet laxatif
- sels d'aluminium: risque de constipation
+ hypophosphatémie (↓ absorption)
blocage du métabolisme calcique et complexation fluorures

souvent
associés !

• Interactions médicamenteuses

- diminution de l'absorption de nb médicaments par formation de complexes
(antibiotiques: tétracyclines, fluoroquinolones, ...)
→ dissocier les prises



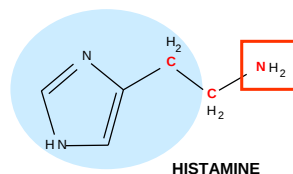
- modification du pH gastrique peut modifier l'absorption de médicaments
(antifongiques azolés)
- alcalinisation de l'urine peut moduler l'élimination de médicaments

13/12/2010

pharmacologie digestive

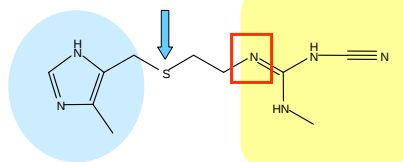
13

Anti-histaminiques H2



Imidazole:
interactions
médicamenteuses

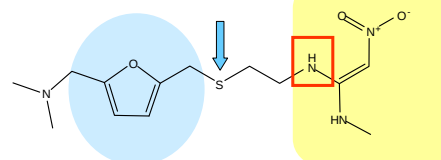
Antagoniste !



CIMETIDINE

Furane:
bio-isostère !

Antagoniste !



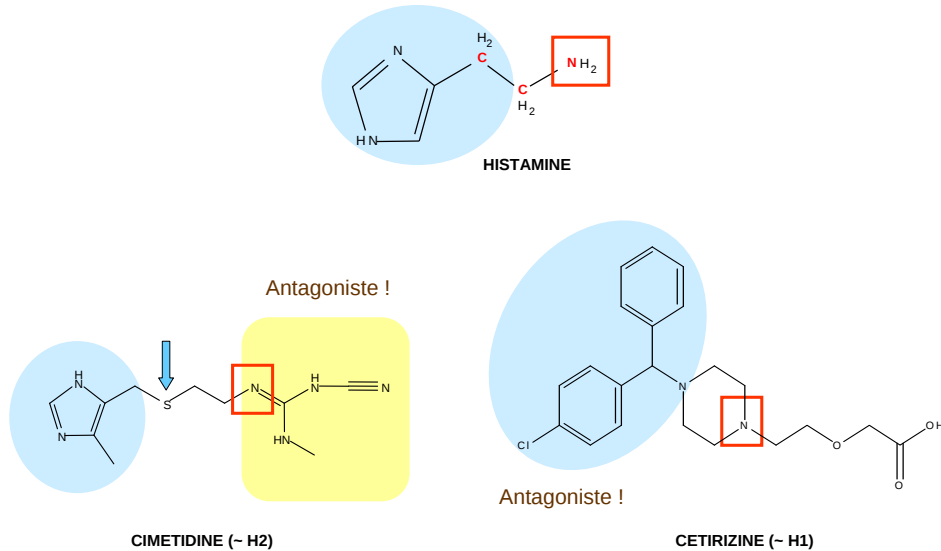
RANITIDINE

13/12/2010

pharmacologie digestive

14

Anti-histaminiques H2 vs anti-histaminiques H1



13/12/2010

pharmacologie digestive

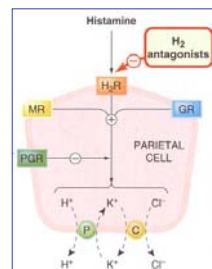
15

Anti-histaminiques H2: en pratique à l'officine



• Durée d'action intermédiaire

- 1-2 administrations par jour (dont une le soir ~ acidité nocturne)
- n'agit que sur la voie histaminergique ... (↔ gastrine, acétylcholine)



• Indications

- pyrosis après échec des antiacides
- reflux gastro-oesophagien [dose élevée, traitement long, efficacité limitée ...]
- prévention de l'ulcère de stress (chirurgie)
- (ulcère gastro-duodéal)

• Effets secondaires: cimétidine >>> ranitidine !

- éruptions cutanées, myalgies
- céphalées
- confusion
- gynécomastie, impuissance

13/12/2010

pharmacologie digestive

16

Anti-histaminiques H2: en pratique à l'officine



• Interactions médicamenteuses

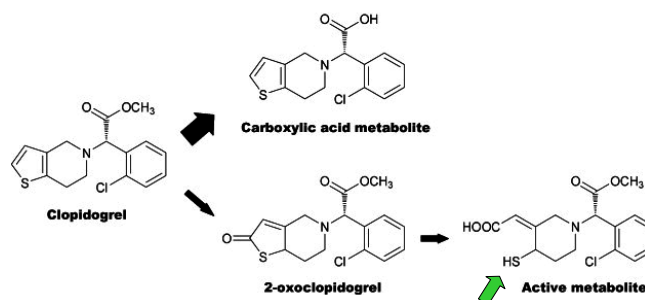
- inhibition CYP450 [1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4] par la cimétidine
 - métabolisme nb medic. ↘
 - ↘ efficacité de médicaments activés par biotransformation:
 - tamoxifène
 - clopidogrel
 - ↗ toxicité de nb médicaments :
 - astémizole, terfenadine, cisapride (torsades de pointe!)
 - phénytoïne (toxicité sanguine)
 - anticoagulants oraux (hémorragie)
 - propranolol, nifedipine (hypotension, bradycardie)
 - diazepam (sommolence),
- interactions liées à la neutralisation du pH gastrique

13/12/2010

pharmacologie digestive

17

Métabolisation du clopidogrel



- Clopidogrel bisulfate, a thienopyridine antiplatelet agent, is marketed worldwide and is used in the prevention of myocardial infarction, stroke and death in patients with acute coronary syndromes.
- The drug is not active *in vitro* and hepatic biotransformation is necessary to produce the platelet antiaggregating effect.
- Clopidogrel is primarily metabolized to an **inactive** carboxylic acid derivative, generated by hydrolysis, and to the **pharmacologically active metabolite** (AM) by a two-step cytochrome P450 (CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, **CYP2C19**) oxidation process via an inactive 2-oxoclopidogrel. Activity of the final product results from the presence of a **free thiol group** that irreversibly inhibits the binding of 2MeS-ADP to P2Y12 by **covalent binding to a cysteine** residue in the receptor through a disulfide bond.

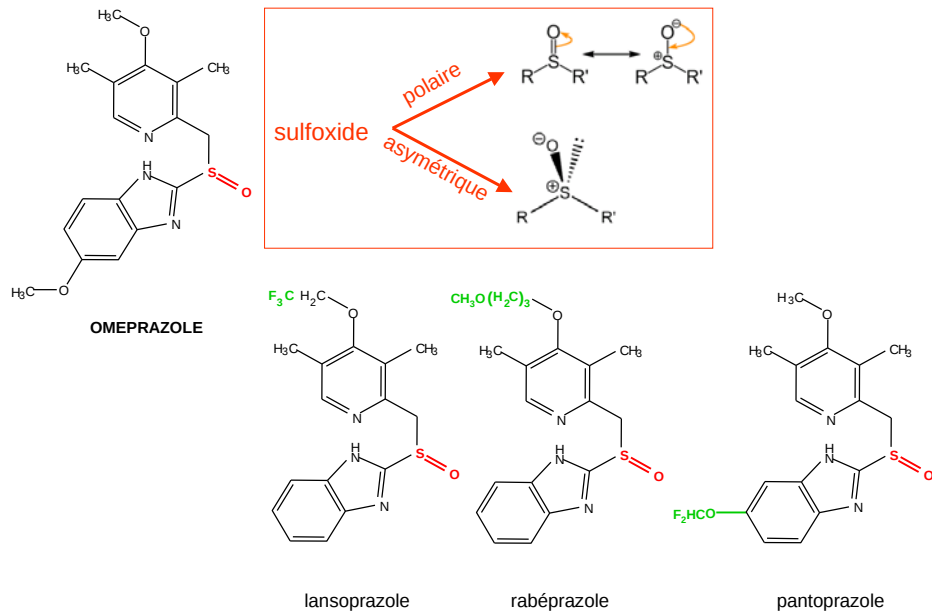
Takahashi et al., *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2008; 48:1219-1224

13/12/2010

pharmacologie digestive

18

Inhibiteurs de pompe à proton

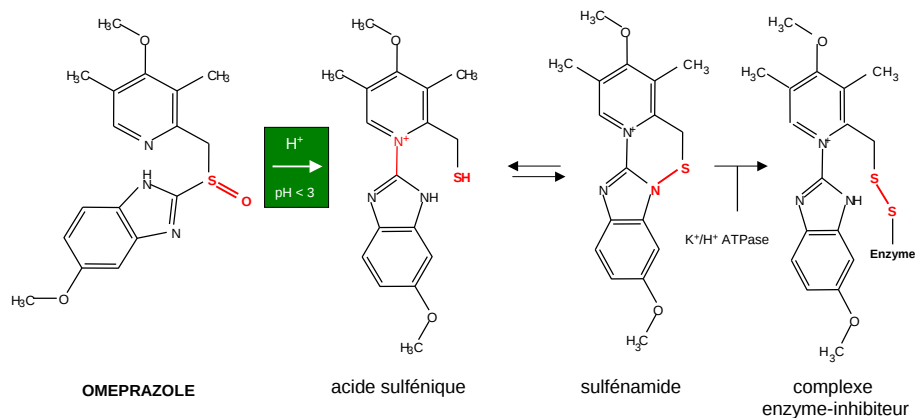


13/12/2010

pharmacologie digestive

19

Inhibiteurs de pompe à proton: mode d'action



- oméprazole = **prodrogue base faible** qui s'accumule en milieu acide
- activation en **sulfénamide réactionnel** si le pH est très bas (canalicule sécrétoire des cellules pariétales l'estomac).
- pont S-S avec les cystéines ... (cys 813 de la K⁺/H⁺ ATPase) et inhibition irréversible de la pompe à proton.

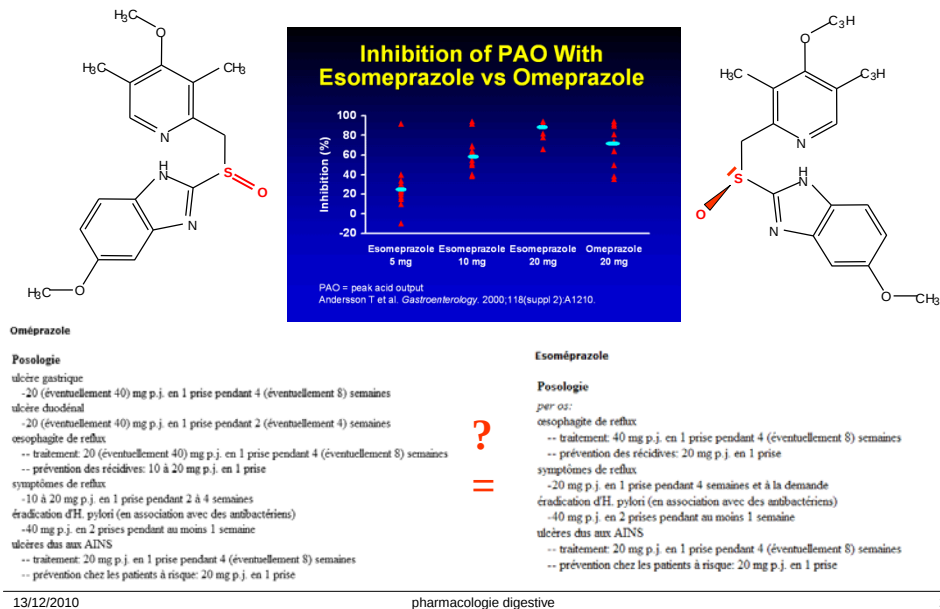
13/12/2010

pharmacologie digestive

Kromer, Digestion 1995;56:443-454

20

Oméprazole vs esoméprazole: un progrès ?

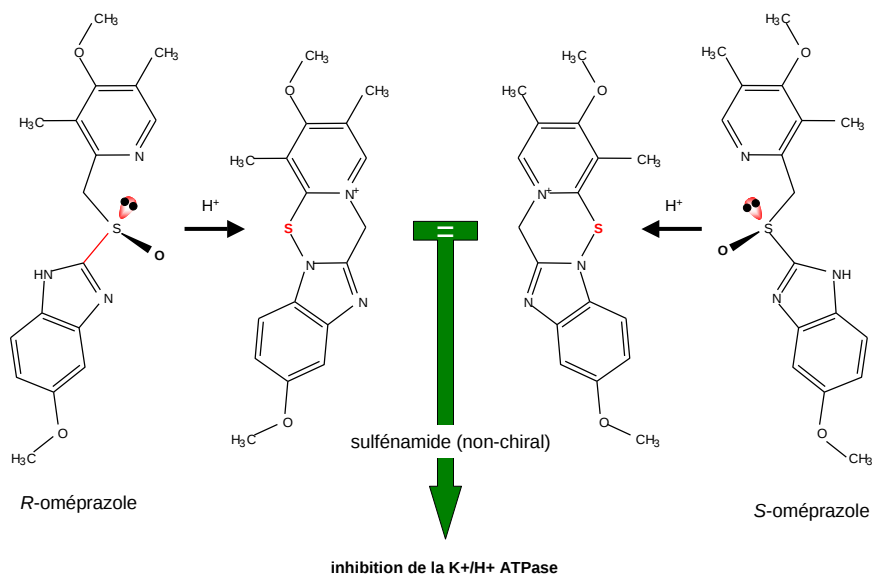


13/12/2010

pharmacologie digestive

21

Oméprazole vs esoméprazole: un progrès ?



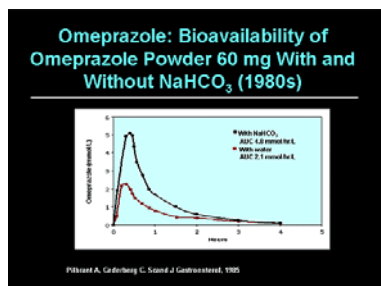
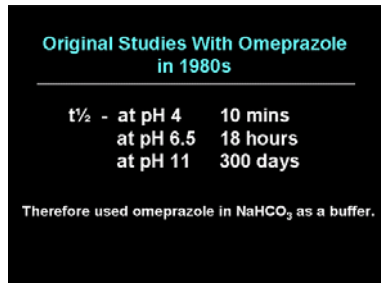
13/12/2010

pharmacologie digestive

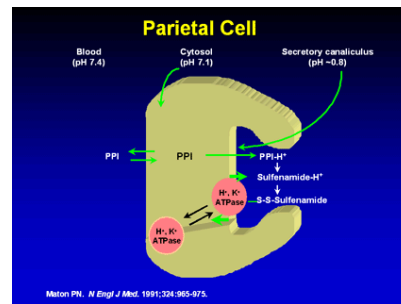
Cours FARM2129 – P. Tulkens

22

Mais les benzimidazoles sont acido-sensibles ...



...et ils doivent rejoindre leur cible via la circulation générale ...



→ enrobage gastro-résistant !

Inhibiteurs de pompe à proton: en pratique à l'officine



• Efficacité

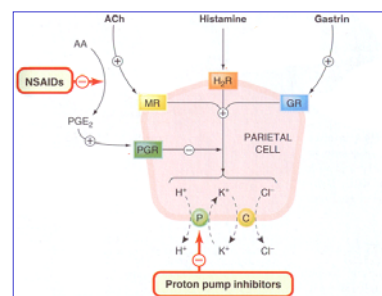
- demi-vie plasmatique courte MAIS durée d'action très longue (1 administration/jour)
- actif quel que soit le stimulus de sécrétion acide

• Indications

- Ulcère gastro-duodénal
- Prévention des ulcères (~ AINS).
- Symptômes et œsophagite de reflux.
- Syndrome de Zollinger-Ellison.

• Forme galénique

- comprimés ou capsules entériques [ne pas couper, écraser, mâcher]
- formes microdispersibles (grains à enrobage entérique) [peuvent être dispersés dans l'eau ou une boisson acide max. 30 min]



Inhibiteurs de pompe à proton: en pratique à l'officine



• Effets secondaires

- nausées, diarrhée, céphalées, éruptions cutanées.
- néphrite interstitielle
- risque accru d'infections gastro-intestinales et de diarrhée du voyageur.
- déficience en vitamine B12 en cas d'utilisation prolongée.
- suspicion d'une augmentation des fractures ostéoporotiques en cas d'utilisation chronique
- rebond du reflux après arrêt (brutal) du traitement.

• Interactions médicamenteuses

- Interactions liés à l'inhibition du métabolisme hépatique
 - inhibition du CYP2C19 par l'oméprazole (>> ésoméprazole, rabéméprazole, pentoprazole).
 - suspicion d'une diminution de l'efficacité du clopidogrel
- interactions liées à la neutralisation du pH gastrique

13/12/2010

pharmacologie digestive

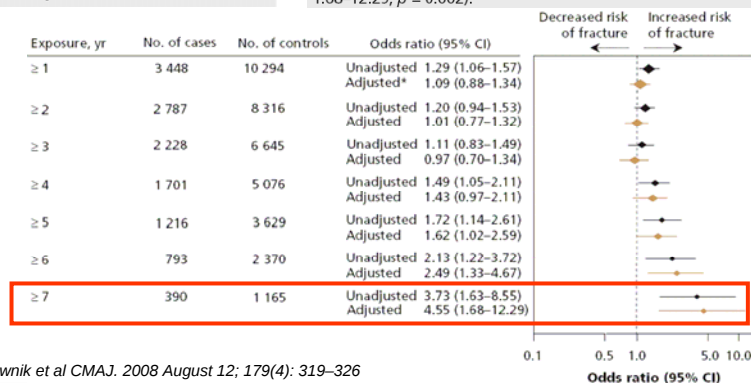
25

Inhibiteurs de pompe à proton et ostéoporose

Background: The use of proton pump inhibitors has been associated with an increased risk of hip fracture. We sought to further explore the relation between duration of exposure to proton pump inhibitors and osteoporosis-related fractures.

Methods: We used administrative claims data to identify patients with a fracture of the hip, vertebra or wrist between April 1996 and March 2004. Cases were each matched with 3 controls based on age, sex and comorbidities. We calculated adjusted odds ratios (OR) for the risk of hip fracture and all osteoporosis-related fractures for durations of proton pump inhibitor exposure ranging from 1 or more years to more than 7 years.

Results: We matched 15 792 cases of osteoporosis-related fractures with 47 289 controls. We did not detect a significant association between the overall risk of an osteoporotic fracture and the use of proton pump inhibitors for durations of 6 years or less. However, exposure of 7 or more years was associated with increased risk of an osteoporosis-related fracture (adjusted OR 1.92, 95% confidence interval [CI] 1.16–3.18, $p = 0.011$). We also found an increased risk of hip fracture after 5 or more years of exposure (adjusted OR 1.62, 95% CI 1.02–2.58, $p = 0.04$), with even higher risk after 7 or more years exposure (adjusted OR 4.55, 95% CI 1.68–12.29, $p = 0.002$).



Folia, Avril 2009 et Targownik et al CMAJ. 2008 August 12; 179(4): 319–326

13/12/2010

pharmacologie digestive

26

Inhibiteurs de pompe à proton et risque CV

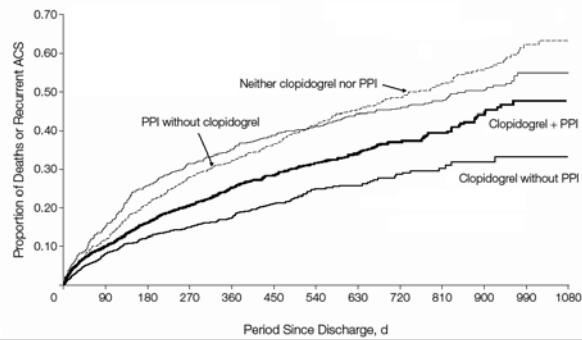
Context Prior mechanistic studies reported that omeprazole decreases the platelet inhibitory effects of clopidogrel, yet the clinical significance of these findings is not clear.

Objective To assess outcomes of patients taking clopidogrel with or without a proton pump inhibitor (PPI) after hospitalization for acute coronary syndrome (ACS).

Design, Setting, and Patients Retrospective cohort study of 8205 patients with ACS taking clopidogrel after discharge from 127 Veterans Affairs hospitals between October 1, 2003, and January 31, 2006. Vital status information was available for all patients through September 30, 2006.

Main Outcome Measures All-cause mortality or rehospitalization for ACS.

Figure. Cumulative Risk of All-Cause Mortality and Recurrent Acute Coronary Syndrome (ACS) Among Patients Taking Clopidogrel After Hospital Discharge for ACS and Prescribed a Proton Pump Inhibitor (PPI) at Hospital Discharge or During Follow-up (n=5244)



Folia, Février et Juillet 2009 et Janvier 2010

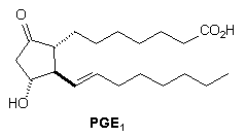
Ho et al, JAMA 2009; 301: 937-44: 8.205

13/12/2010

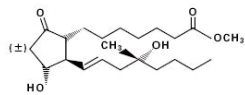
pharmacologie digestive

27

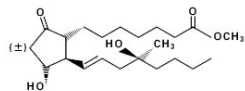
Misoprostol



analogue stable de la PGE₁



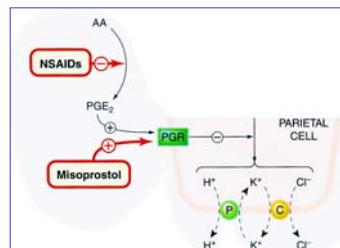
and



C₂₂H₃₈O₅

M.W. = 382.5

(±) methyl 11α,16-dihydroxy-16-methyl-9-oxoprost-13E-en-1-oate



- Utile en combinaison avec AINS
- **attention aux effets indésirables**
 - diarrhée (contraction intestinale)
 - avortement (contractions utérines)

13/12/2010

pharmacologie digestive

28

Pharmacothérapie de l'ulcère gastro-duodénal



Rappel physiopathologique



Helicobacter pylori

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

Hypersécrétion
acide
(Zollinger-Elison)

AINS

stress

Défense de
la muqueuse
altérée

Sécrétion
d'acide et de pepsine

Muqueuse endommagée

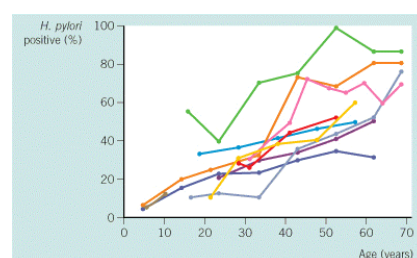
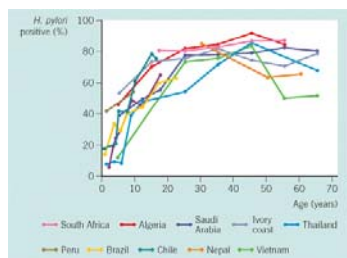
ULCERE

13/12/2010

pharmacologie digestive

29

Gastrite à *Helicobacter pylori*: prévalence



Prevalence patterns of *Helicobacter pylori*.

Prevalence of *H. pylori* infection in 10 developing countries (Group 1) and 10 developed countries (Group 2).

Adapted with permission from Pounder and Ng, 1995.

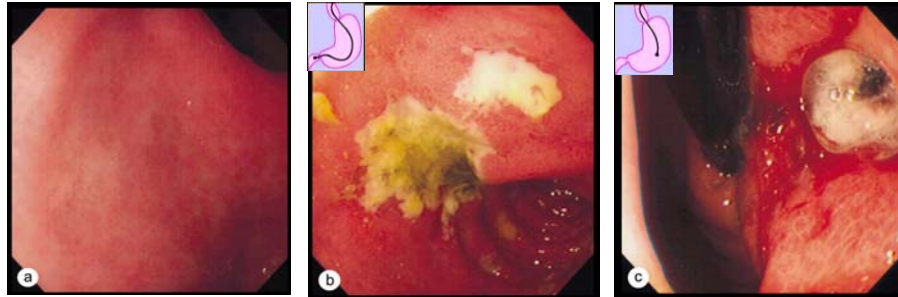
13/12/2010

pharmacologie digestive

Infectious Diseases - D. Armstrong & J. Cohen, Eds.

30

Gastrite à *Helicobacter pylori*: endoscopie



Endoscopic pictures of the stomach and duodenum.

(a) Erythema of the gastric antrum. This appearance correlates poorly with histologic gastritis and may be a normal finding.

(b) Duodenal ulceration.

(c) Gastric ulcer. Note the clot in the base indicating recent bleeding and high risk of rebleed and the endoscope entering the stomach through the cardia.

Infectious Diseases - D. Armstrong & J. Cohen, Eds. 1999.

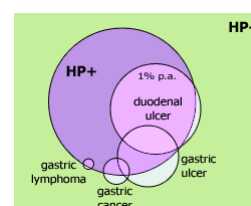
13/12/2010

pharmacologie digestive

31

Gastrite à *Helicobacter pylori*: traitement

causes de l'ulcère	duodénal	gastrique:
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

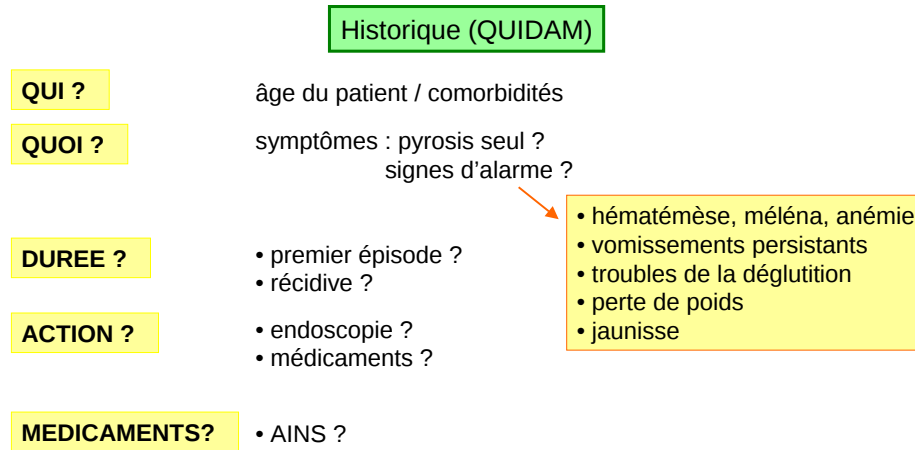
http://www.helico.com/h_epidemiology.html

13/12/2010

pharmacologie digestive

32

Ulcère gastrique et gastroduodéal: algorithme



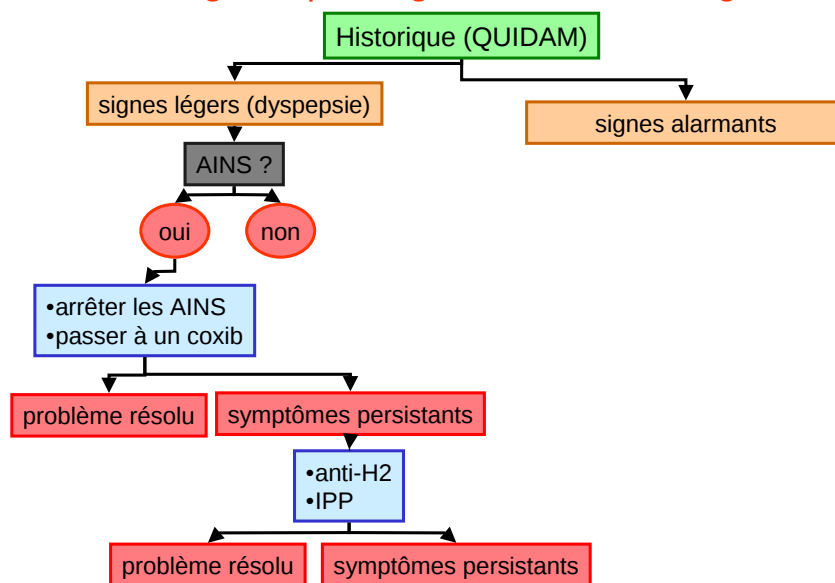
INAMI, réunion de consensus 2003; Fiche de transparence 2009

13/12/2010

pharmacologie digestive

33

Ulcère gastrique et gastroduodéal: algorithme



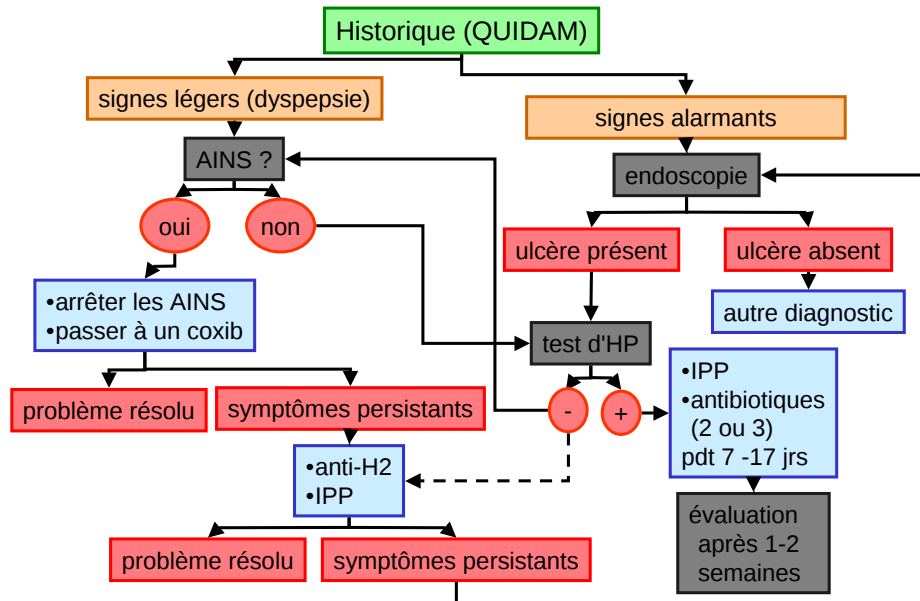
adapté de DiPiro, 6th ed., 2005 – p 637

13/12/2010

pharmacologie digestive

34

Ulcère gastrique et gastroduodénal: algorithme



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

13/12/2010

pharmacologie digestive

35



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.

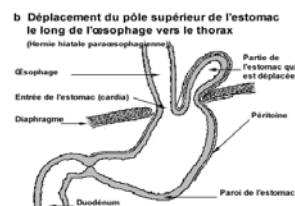
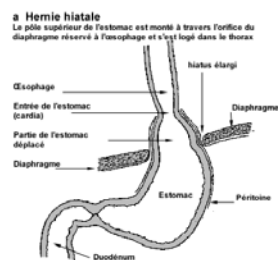
Rappel anatomo-pathologique



Dysfonctionnement sphincter

→ reflux contenu de l'estomac favorisé par

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

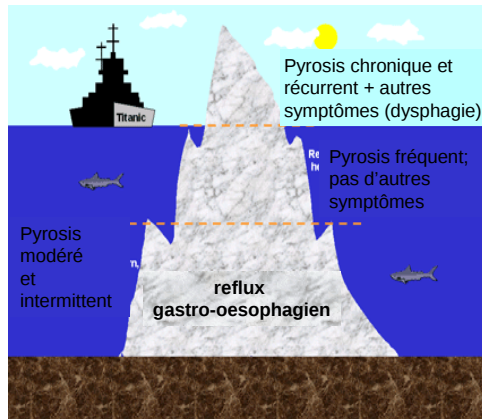


13/12/2010

pharmacologie digestive

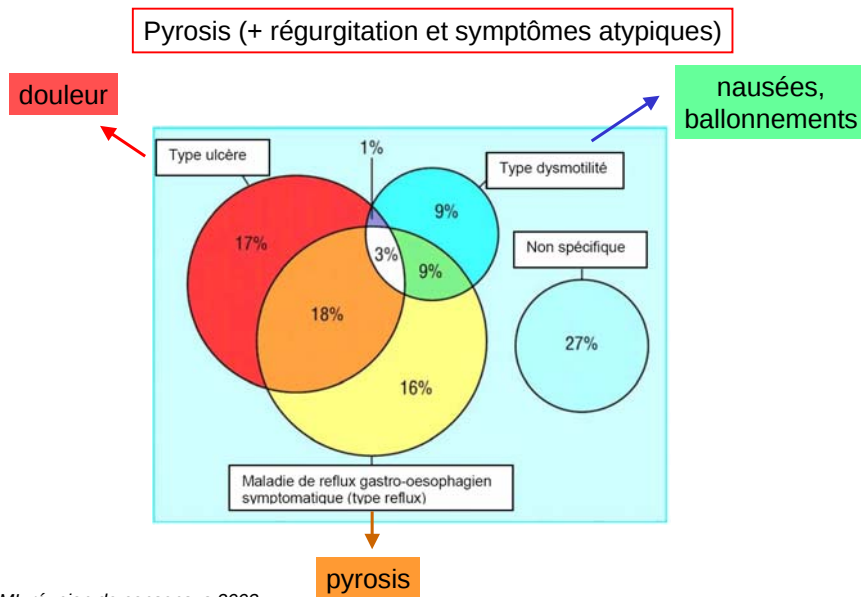
36

Le reflux gastro-oesophagien : épidémiologie



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

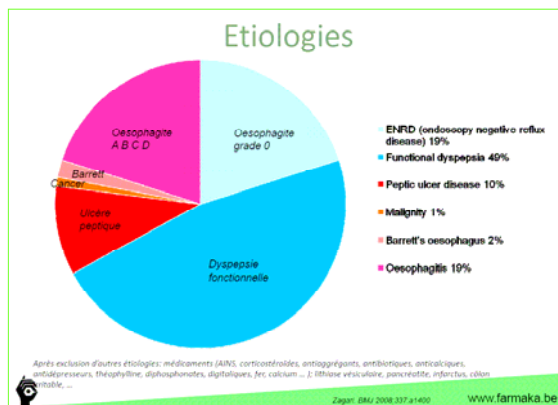
Le reflux gastro-oesophagien : symptômes



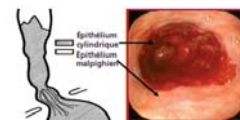
Le reflux gastro-oesophagien : symptômes

Symptômes typiques	Symptômes atypiques
• douleurs épigastriques (pyrosis [« brûlant »]) • régurgitation acide • hypersalivation • éructations ("renvois")	parfois seuls symptômes présents → diagnostic différentiel difficile !! • asthme non-allergique • toux chronique ou nocturne • dysphonie et pharyngites • douleur rétrosternale faisant évoquer un « mal au cœur » • douleurs à la poitrine • érosions dentaires

Le reflux gastro-oesophagien : causes



Oesophagite de Barrett:
métaplasie dans le bas-
oesophage se traduisant par
le remplacement progressif
du tissu oesophagien
normal (muqueuse
malpighienne) par un tissu
anormal de type muqueuse
glandulaire intestinale dans
le bas de l'oesophage.



3. Classification du reflux gastro-oesophagien

Actuellement, la «Los Angeles Classification» est la classification la plus utilisée pour l'oesophagite⁴ 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 ?)

INAMI, réunion de consensus 2003; Fiche de transparence 2009

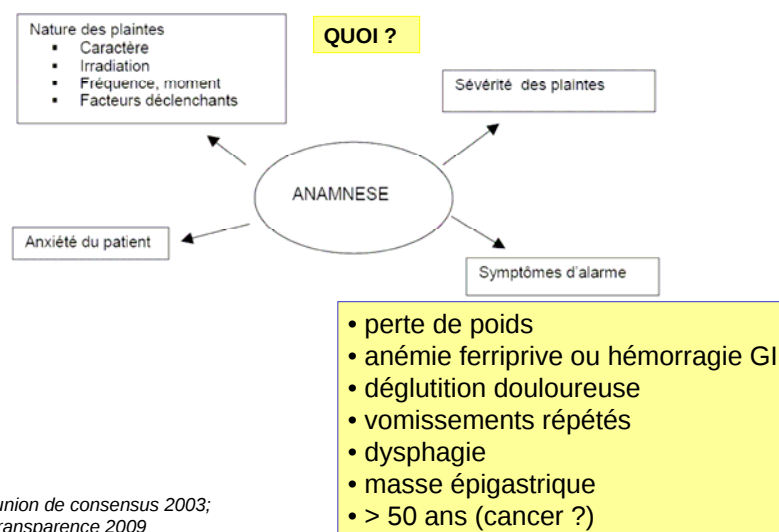
13/12/2010

pharmacologie digestive

41

Le reflux gastro-oesophagien : algorithme

Historique (QUIDAM)



INAMI, réunion de consensus 2003;
Fiche de transparence 2009

13/12/2010

pharmacologie digestive

42

Le reflux gastro-oesophagien : algorithme

Historique (QUIDAM)

MEDICAMENTS ?

Médicaments agissant sur le tonus du cardia	Médicaments irritants pour l'oesophage
• anticholinergiques • antagonistes calciques • dérivés nitrés • théophylline • nicotine	• tétracyclines • bisphosphonates • AINS

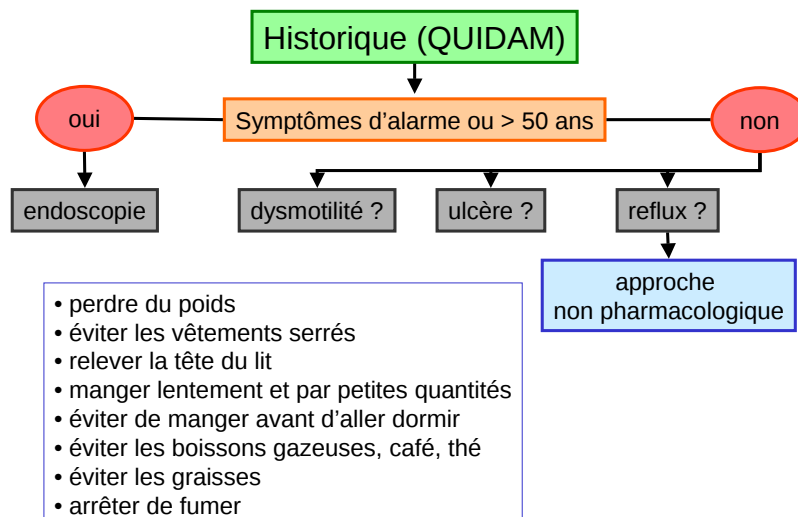
INAMI, réunion de consensus 2003; Fiche de transparence 2009

13/12/2010

pharmacologie digestive

43

Le reflux gastro-oesophagien : algorithme



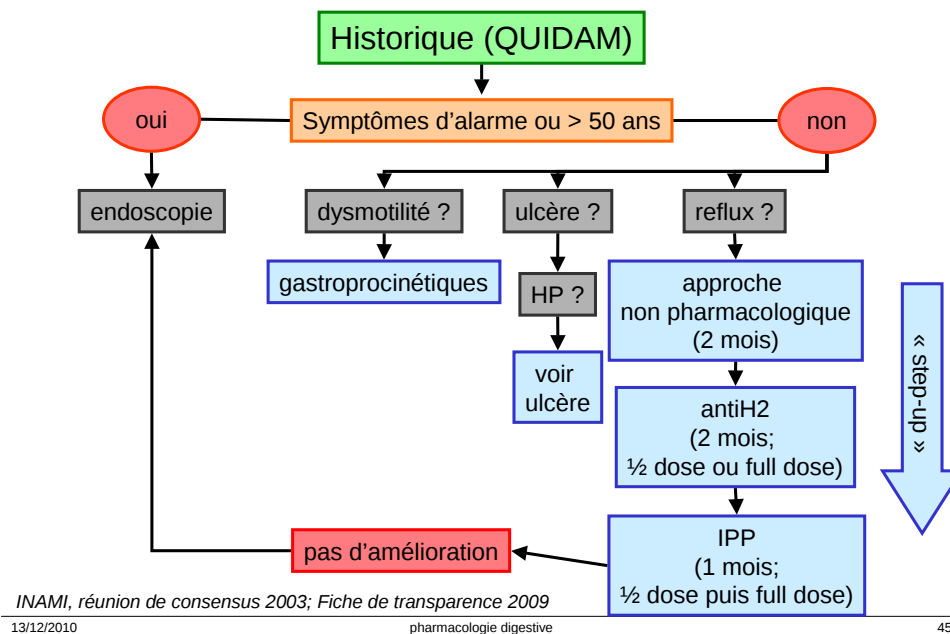
INAMI, réunion de consensus 2003; Fiche de transparence 2009

13/12/2010

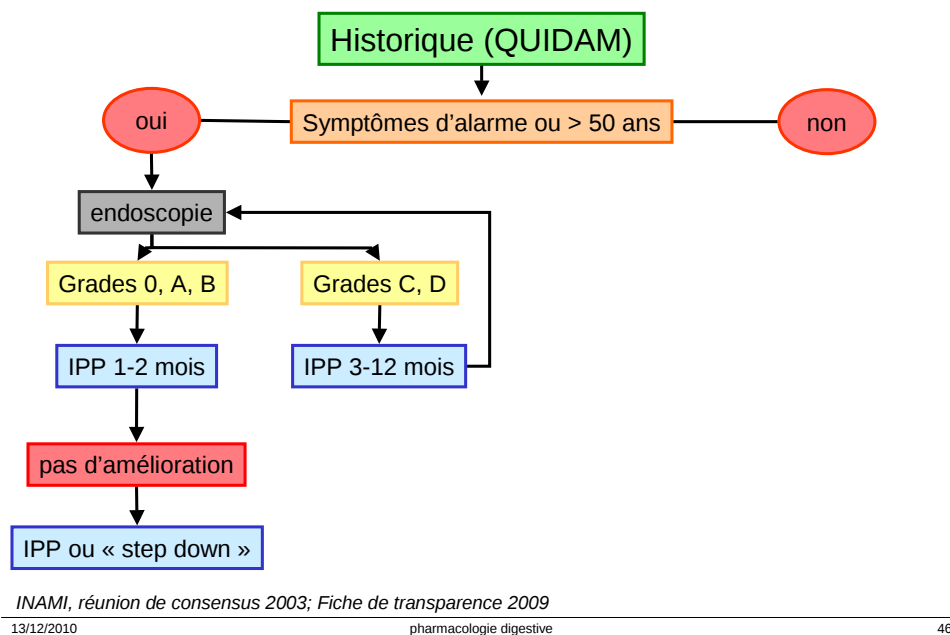
pharmacologie digestive

44

Le reflux gastro-oesophagien : algorithme



Le reflux gastro-oesophagien : algorithme



Le reflux gastro-oesophagien : cas particuliers

Patients âgés

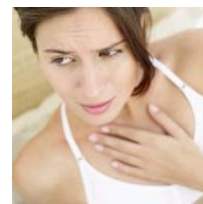
- pathologie fréquente
- chercher une cause médicamenteuse
- mesures hygiénodiététiques
- antiacides (attention aux risques); ranitidine
- renvoyer chez le médecin si
 - symptômes atypiques
 - signaux d'alarme
 - usage chronique d'AINS
 - antécédents d'ulcère ou de reflux



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 hygiénodététiques
 - épaissir le lait
 - anti-acides et alginates
- reflux pathologique
 - mesures hygiénodététiques; réévaluation régulière
 - IPP (> 1 an); anti H2
 - domperidone (risques d'effets extrapyramidaux moindres que métoclopramide)
ou cisapride (effets cardiaques; délivrance contrôlée !)



Antémétiques

- Gastroprocinétiques**
 - antagonistes dopaminergiques D2
- Antagonistes sérotoninergiques**
 - cisapride
 - sétrons
- Antagonistes de la neurokinine**
 - Aprepitant
- Autres substances à effet anti-émétique**
 - Anti-histaminiques H1
 - Anticholinergiques
 - Cannabinoïdes
 - Macrolides



Stimuli des nausées/vomissements

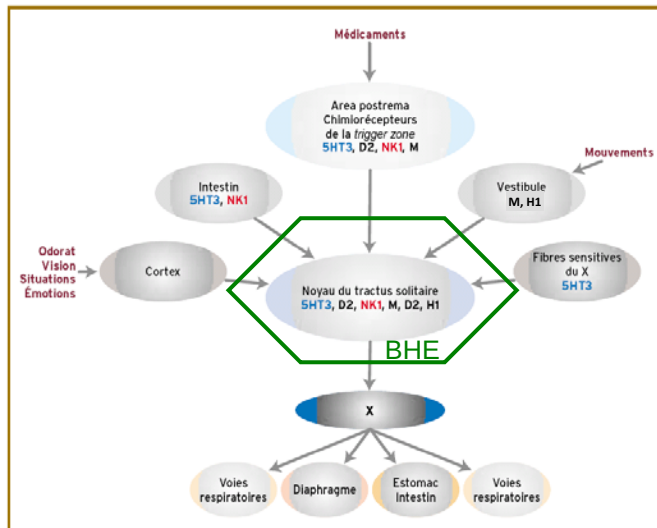


Figure Mécanismes des nausées et vomissements. Le schéma montre les voies afférentes au système nerveux central. Les stimuli, médicamenteux ou sensoriels, agissent par le biais de récepteurs (5HT₃, très largement répandus dans le corps en particulier). Le noyau du tractus solitaire, dans le système nerveux central, renvoie une réponse efférente par les fibres du nerf vague X, aboutissant aux nausées et vomissements. Les antiémétiques agissent en bloquant les récepteurs sur les voies afférentes au tractus solitaire, mais également directement à son niveau. X : nerf vague; 5HT₃ : récepteurs histaminergiques de type 3; D₂ : récepteurs dopaminergiques; H₁ : récepteurs histaminergiques de type 1; NK₁ : récepteurs de la neurokinine de type 1.

Levy et al. La revue du praticien, 2006, 56, 2015-19

13/12/2010

pharmacologie digestive

51

Nausées : cibles pharmacologiques et classes de médicaments

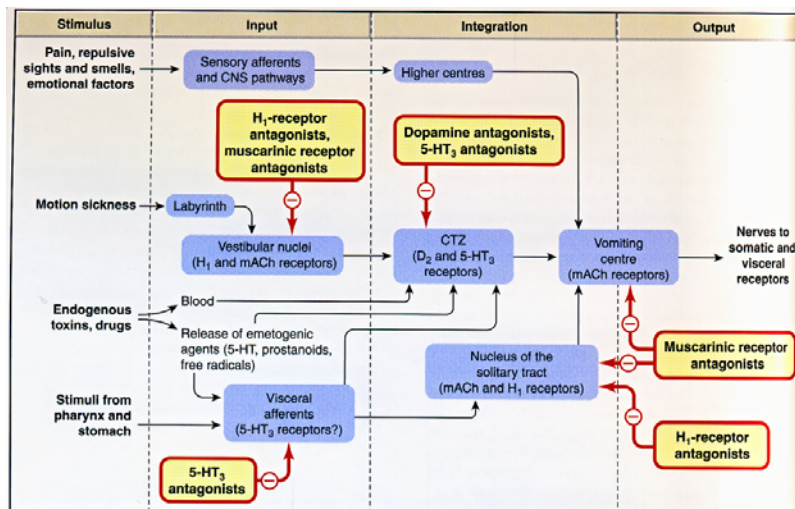


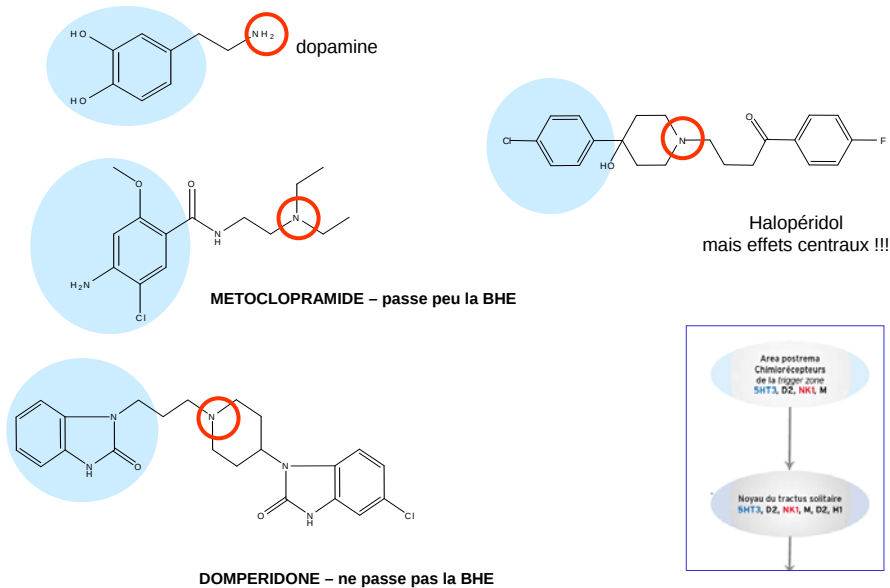
Fig. 25.5 Schematic diagram of the factors involved in the control of vomiting, with the probable sites of action of antiemetic drugs. The cerebellum may function as a second relay or gating mechanism in the link between labyrinth and chemoreceptor trigger zone (CTZ; not shown). 5-HT₃, 5-hydroxytryptamine type 3; ACh, acetylcholine; D₂, dopamine D₂; H₁, histamine H₁; M, muscarinic. (Based partly on a diagram from Borison H L et al. 1981 J Clin Pharmacol 21: 235-295.)

13/12/2010

pharmacologie digestive

52

Antagonistes dopaminergiques D2



13/12/2010

pharmacologie digestive

53

Antagonistes D2: métoclopramide vs dompéridone

paramètre	metoclopramide	domperidone
Temps effet max	60 min	10-30 min
Passage BHE	Peu important	Quasi nul → action sur CTZ / hypophyse → moins effets secondaires liés à l'effet dopaminergique centrale → usage possible en pédiatrie ou chez les patients à risque d'effets secondaires centraux

13/12/2010

pharmacologie digestive

54

Antagonistes D2: en pratique à l'officine



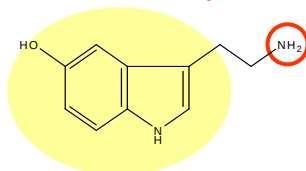
- **Indications**
 - reflux gastro-oesophagien
 - gastro-parésies
 - nausées et vomissements
- **Effets indésirables**
 - **effets liés à l'action antidopaminergique centrale** (métoclopramide >> dompéridone)
 - symptômes extrapyramidaux (métoclopramide >> dompéridone)
 - hyperprolactinémie, galactorrhée (surtout si usage prolongé)
 - somnolence.
- **Modalités d'administration**
 - si possible préférer la voie orale (injectable) à la voie rectale (résorption variable)
 - adapter le moment de prise par rapport à l'événement émétogène
- **Interactions**
 - diminution de résorption de certains médic. (accélération vidange gastrique) [digoxine]
 - antagonisme avec médicaments dopaminergiques et renforcement des effets indésirables des antipsychotiques

13/12/2010

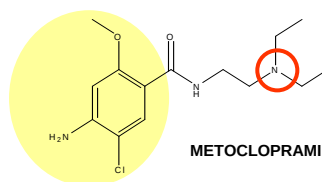
pharmacologie digestive

55

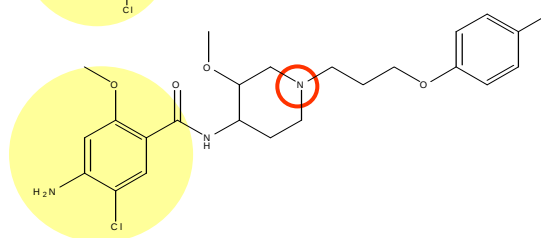
Cisapride et récepteurs à la sérotonine



serotonine



METOCLOPRAMIDE – antagoniste 5HT₃



CISAPRIDE – antagoniste 5HT₃; agoniste 5HT₄

13/12/2010

pharmacologie digestive

56



Cisapride: en pratique



- Effets indésirables

- allongement intervalle QT et risque de torsade de pointe !!

- Interactions

- + Inhibiteurs du CYP3A4 (y compris jus de pamplemousse):
augmentation de l'intervalle QT et risque de torsade de pointe

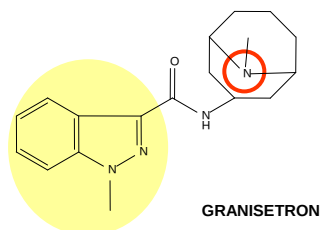
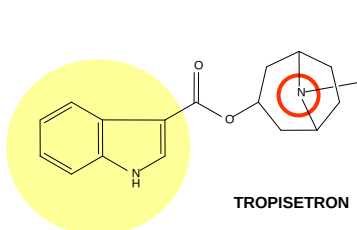
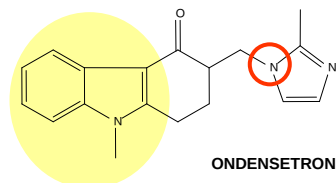
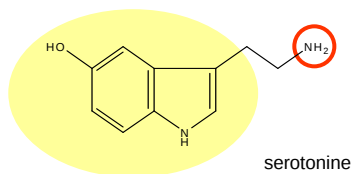
- Indications : limitées par le risque de toxicité !

Après échec d'un autre traitement :

- gastro-parésies chez l'adulte
- reflux gastro-œsophagien chez l'enfant jusqu'à l'âge de 3 ans

Traitement instauré en milieu hospitalier; prescription par spécialistes

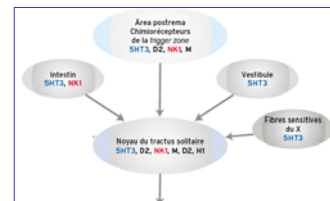
Antagonistes 5HT3 sélectifs



Sétrons: en pratique



- Très efficaces, mais indications limitées par le prix !
 - nausées et vomissements postopératoires si plaintes importantes
 - nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie (prophylaxie ou thérapie)
- Effets indésirables peu sévères
 - céphalées
 - constipation
 - augmentation transitoire des transaminases.
- Interactions médicamenteuses
 - liées au métabolisme par les CYP 3A4, 2D6, 1A2



13/12/2010

pharmacologie digestive

59

Antagonistes de la sérotonine et pharmacogénomique

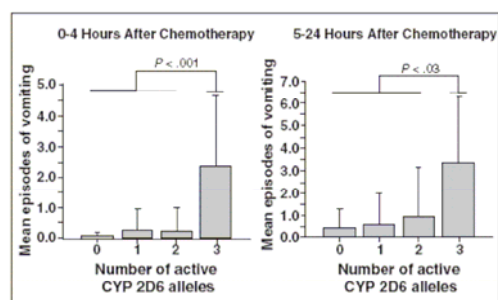


Figure 4: Intensity of Vomiting in CYP 2D6 Genotype—Results of a clinical study correlating CYP 2D6 genotype with the intensity of acute vomiting in cancer patients receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy and serotonin receptor antagonist therapy. The more active CYP 2D6 alleles that patients had, the more episodes of vomiting they experienced, owing to increased metabolism of serotonin receptor antagonists and therefore lower blood levels of these antiemetic agents. Adapted, with permission, from Kaiser.[17]

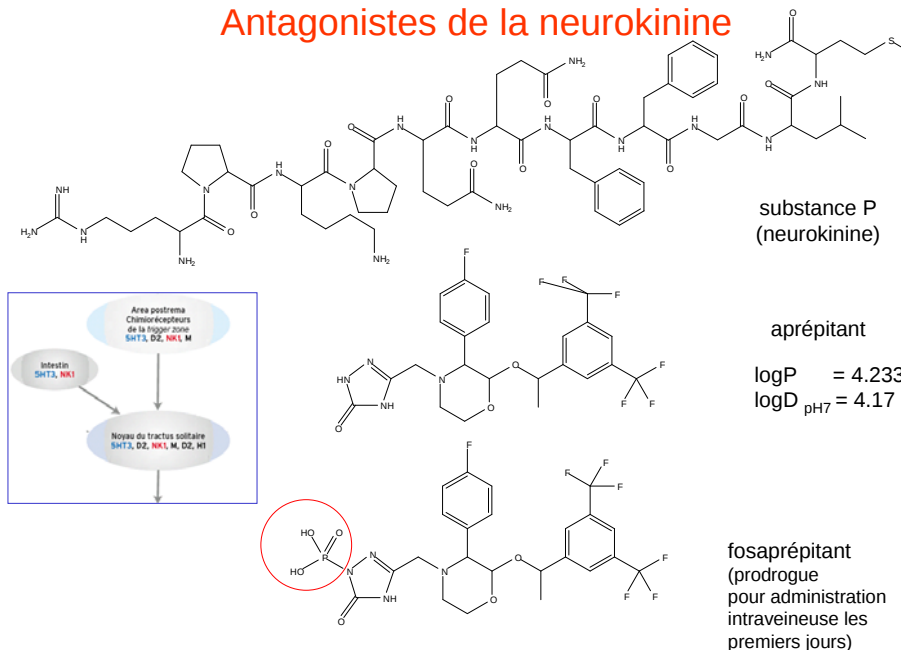
Hesketh, *Oncology*, 2004, Vol. 18 No. 10 6

13/12/2010

pharmacologie digestive

60

Antagonistes de la neurokinine

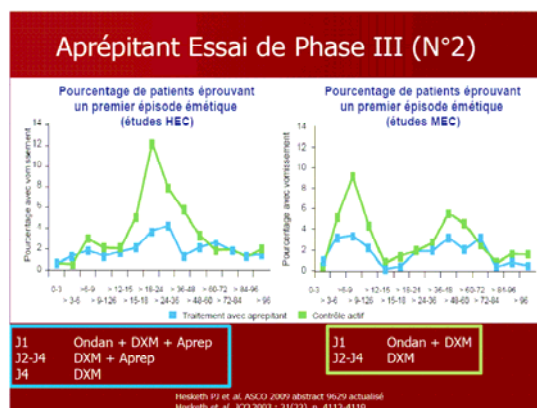
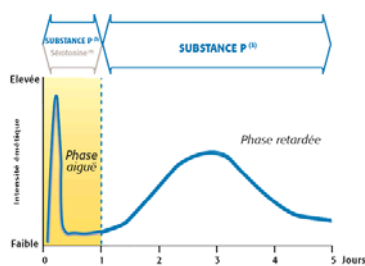


13/12/2010

pharmacologie digestive

61

Aprépitant: démonstration de l'efficacité clinique



HEC: chimio hautement émétisantes
MEC: chimio modérément émétisantes

13/12/2010

pharmacologie digestive

62

Aprepitant: conditions d'usage



52.6 €/cure!

MONITEUR BELGE – 18.02.2009 – F

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 (dose en mg/m^2 surface du corps par jour, pleine dose, à moins qu'il n'y ait pas de mention spécifique):

- a) soit cyclophosphamide IV $> 1500 \text{ mg}/\text{m}^2$, hexaméthylmelamine oral, carmustine $\geq 250 \text{ mg}/\text{m}^2$, dacarbazine, streptozocine ou cisplatine $\geq 20 \text{ mg}/\text{m}^2$
- b) soit une combinaison de cyclophosphamide $\geq 500 \text{ mg}/\text{m}^2$ avec une antracycline

La spécialité doit être administrée en association avec un antagoniste 5-HT₃ au jour 1 de la cure de la chimiothérapie, et avec un corticostéroïde du jour 1 au jour 4.

Pour chaque cure, le remboursement est limité à une dose de 125 mg au jour 1 et ensuite 80mg/jour au jour 2 et au 3 (=Tri-Pack).

Le remboursement est basé sur la fourniture au pharmacien hospitalier concerné, préalablement à chaque facturation en tiers payant, d'un formulaire standardisé dont le modèle est repris à l'annexe A sur le présent paragraphe, complété, daté et signé par le médecin spécialiste responsable du traitement.

Le formulaire repris à l'annexe A devra être tenu à la disposition du médecin-conseil.

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

13/12/2010

pharmacologie digestive

63

Aprepitant: en pratique



• Effets secondaires

- Céphalées
- Asthénie
- Hoquet, constipation
- Augmentation des enzymes hépatiques.

• Interactions médicamenteuses

- substrat et inhibiteur modeste du CYP3A4; inducteur du CYP2C9
 - réduire la dose de dexaméthasone/prednisolone de 50 %
 - pas d'ajustement des doses de sétron
 - surveiller l'INR pendant 15 jours
 - contraception secondaire

13/12/2010

pharmacologie digestive

64

Autres médicaments anti-émétiques

- Anti-cholinergiques
 - mais nombreux effets secondaires
- Anti-histaminiques H1
 - mais doivent avoir une action centrale (passage BHE) → sédation
- Corticoïdes
 - mécanisme inconnu; efficaces en prophylaxie pour les nausées liées à la chimiothérapie; souvent utilisés en combinaison
- Erythromycine (antibiotique macrolide)
 - effet indésirable : action gastro-procinétique (analogue de la motiline) !
 - utilisée dans les paresthésies gastriques
 - recherche de dérivés dépourvus d'action antibiotique ...
- Cannabinoïdes
 - pas encore disponibles en Belgique
 - effets secondaires: euphorie, hallucinations

13/12/2010

pharmacologie digestive

65

Pharmacothérapie des nausées/vomissements



Signes cliniques

caractéristiques	Vomissements simples	Vomissements complexes
surviennent occasionnellement, répondent aux médicaments simples	OUI	NON
- de troubles électrolytiques - de douleur - d'arrêt d'autres médicaments	NON	OUI
en relation avec des agents émétiques.	NON	OUI

13/12/2010

pharmacologie digestive

66

Nausées-vomissements: étiologie

Pathologies du SGI	- obstruction gastrique (ulcère, cancer,...) - motilité altérée - obstruction intestinale - gastroentérite infectieuse - indigestion
Pathologies du SCV	infarctus, choc, insuffisance cardiaque
Processus neurologiques	migraine, troubles vestibulaires, traumatisme crânien
Maladies métaboliques	diabète, maladie d'Addison
Maladies infectieuses	méningites
Médicaments	chimiothérapie, antibiotiques, opiacés, agonistes dopaminergiques ...
Retrait de médicaments	benzodiazépines, opiacés, ..
autres	- grossesse - chirurgie - odeurs - substances irritantes avalées

DiPiro, 6th édition

13/12/2010

pharmacologie digestive

67

Nausées-vomissements: algorithme

Historique (QUIDAM)

QUI ?

Age du patient / comorbidités

QUOI ?

- Symptômes associés: fièvre, douleurs abdominales ou autres, ...
- Cause évidente (indigestion, mal des transports, migraine, ...)

DUREE ?

- aigu ?
- chronique ?

ACTION ?

- régime alimentaire ?
- médicaments ?

MEDICAMENTS?

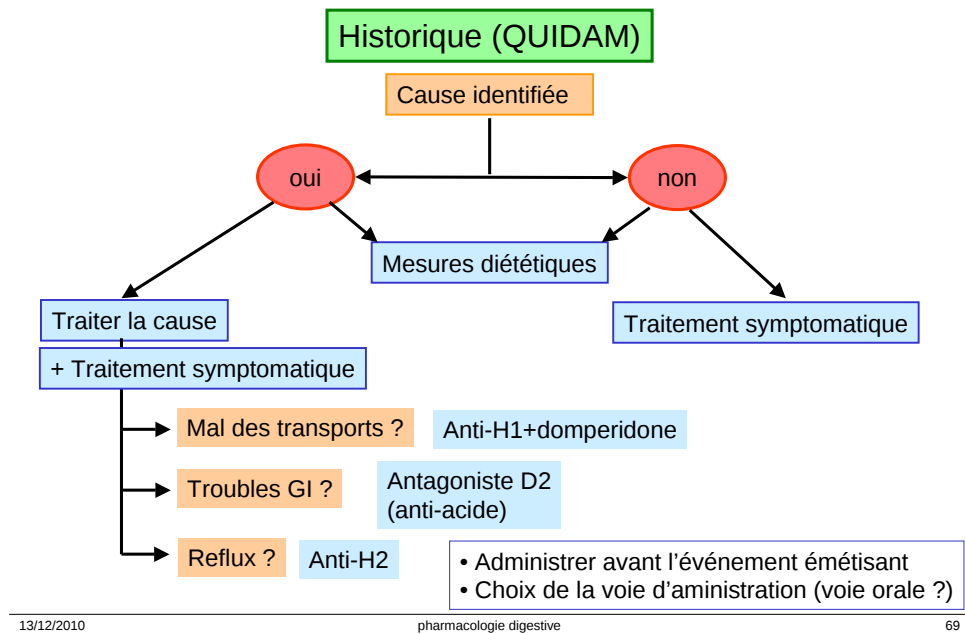
- médicaments causant des nausées ?
- autres médicaments pris par voie orale ?

13/12/2010

pharmacologie digestive

68

Nausées-vomissements: algorithme



Nausées induites par les chimiothérapies

Classement des chimiothérapies en fonction de leur potentiel émétique

TRÈS FORTEMENT ÉMÉTISANTE (PLUS DE 90 % DES CAS)	FORTEMENT ÉMÉTISANTE (60 À 90 %)	MODÉRÉMENT ÉMÉTISANTE (30 À 60 %)	FAIBLEMENT ÉMÉTISANTE
- Cisplatine - Cytarabine - Dacarbazine - Streptozotocine	- Actino-mycine D - Altrétamine - Carboplatine - Carmustine - Cyclo-phosphamide - Melphalan	- Méthotrexate - Procarbazine - Amsacrine - Asparaginase - Doxorubicine - Épirubicine - Fludarabine - Fluorouracil - Fotémustine - Gemcitabine - Ifosfamide - Irinotécan - Mitomycine - Mitoxantrone - Oxaliplatine - Pentostatine - Raltitrexed - Topotécan	- Bléomycine - Étoposide - Hydroxyurée - Melphalan - Mercapto-purine - Taxanes - Thiothépa - Vinblastine - Vincristine - Vindésine

Prises en charge des nausées chez les patients sous chimiothérapie

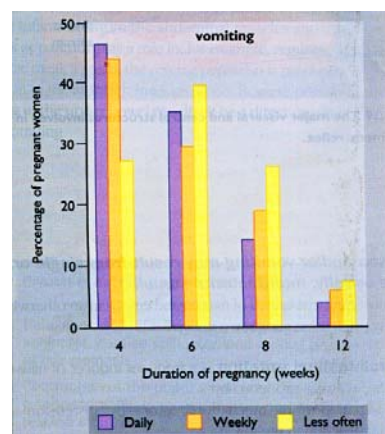
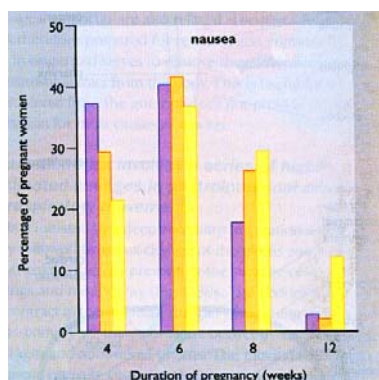
Pouvoir émétisant	Jour 1	Jour 2-3	Jour 4
Foort	corticoïde IV + setron + aprépitant	Corticoïde <i>po</i> + aprépitant	corticoïde <i>po</i>
Modéré	corticoïde IV + setron + aprépitant	aprépitant	-
Faible	corticoïde <i>po</i> ou -	-	-

13/12/2010

pharmacologie digestive

71

Nausées chez la femme enceinte



13/12/2010

pharmacologie digestive

72

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
- Métoclopramide (expérience plus limitée)