

Pharmacologie et pharmacothérapie du système digestif

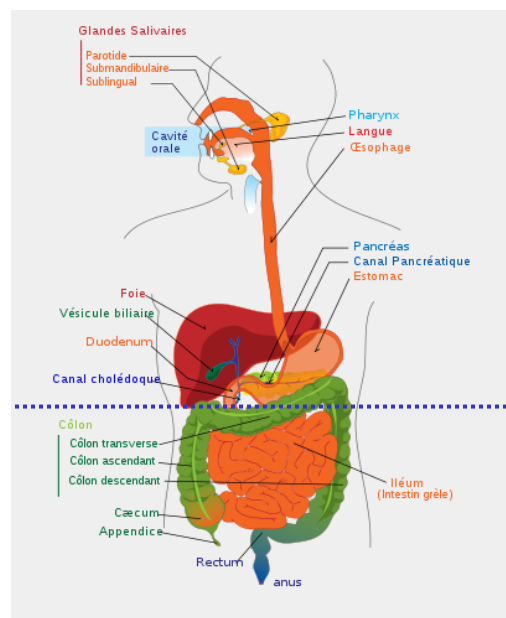
FARM2123
année académique 2011-2012

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
- $\text{Al}(\text{OH})_3$
- $\text{Mg}(\text{OH})_2$



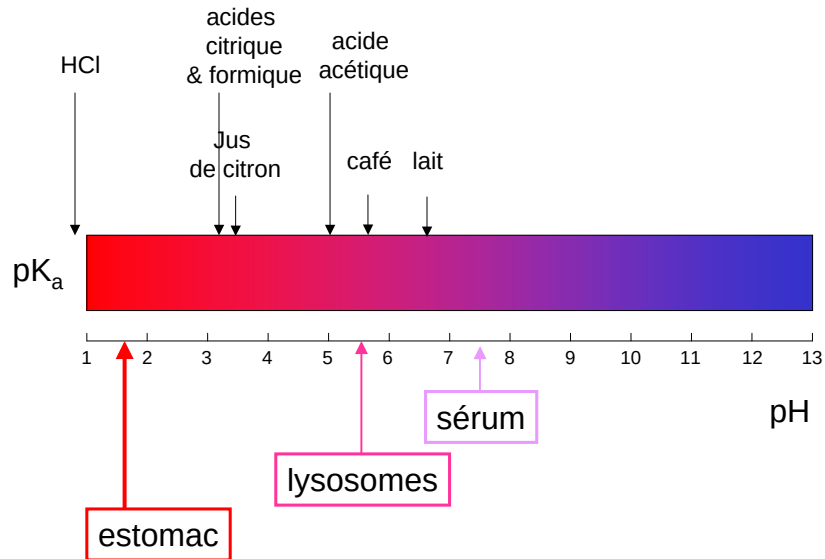
b. Antisécrétoires gastriques

- Anti- histaminiques H2
- Inhibiteurs de pompe à proton

c. Protecteurs de la muqueuse gastrique

- Misoprostol

Il y a acide et acide ...



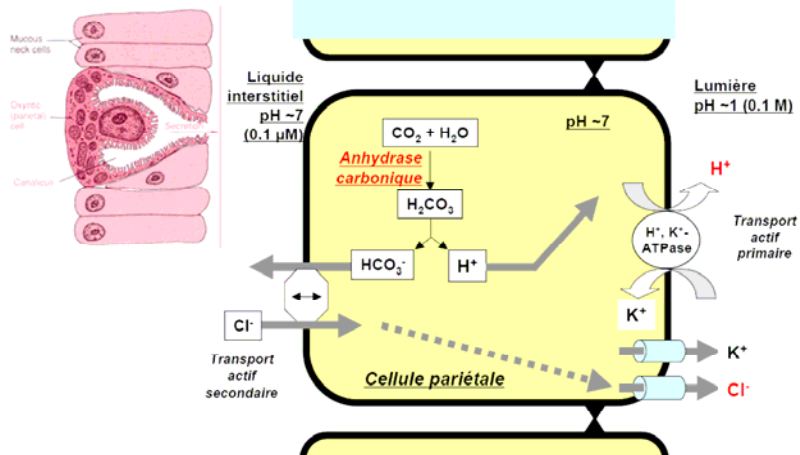
decembre 2011

pharmacologie digestive

5

Rappel physiologique – sécrétion acide

Mécanisme de la sécrétion de l'HCl par les cellules pariétales (oxyntiques)



Cours FARM1213 – J.C. Jonas

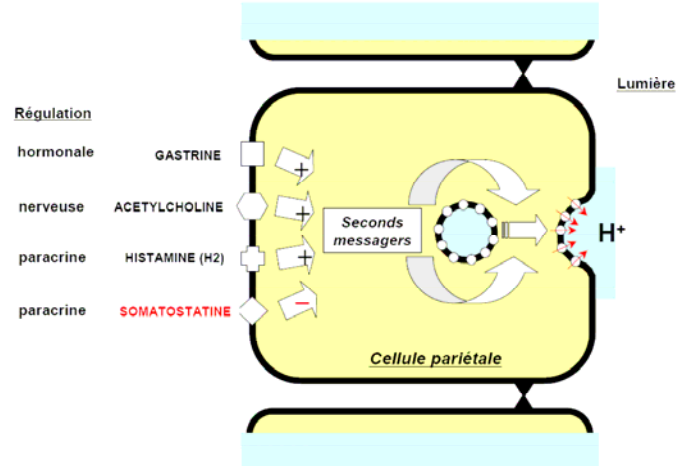
decembre 2011

pharmacologie digestive

6

Rappel physiologique – contrôle de la sécrétion acide

Mécanismes de régulation de la sécrétion de l'HCl par les cellules pariétales



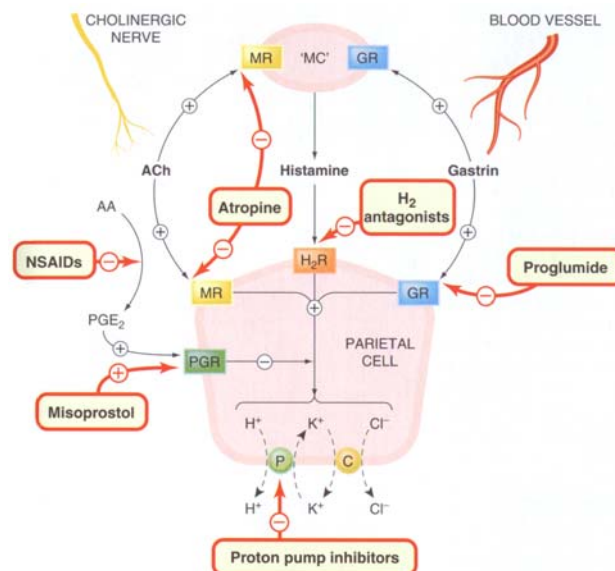
Cours FARM1213 – J.C. Jonas

decembre 2011

pharmacologie digestive

7

Cibles pharmacologiques et classes médicamenteuses



Schematic diagram showing the one-cell and two-cell hypotheses of the action of secretagogues on the acid-secreting gastric parietal cell, giving the site of action of drugs influencing acid secretion. Acetylcholine and gastrin may act mainly directly on their receptors (the one-cell hypothesis) or partly directly and partly by releasing histamine (the two-cell hypothesis). ('MC', mast-cell-like, histamine-secreting cell; Hist, histamine; ACh, acetylcholine; MR, muscarinic receptor; H₂R, histamine H₂-receptor; GR, gastrin receptor; PGR, prostaglandin E₂ (PGE₂) receptor; AA, arachidonic acid; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; P, proton pump (H⁺/K⁺-ATPase); C, symport carrier for K⁺ and Cl⁻.)

Rang 6th edition

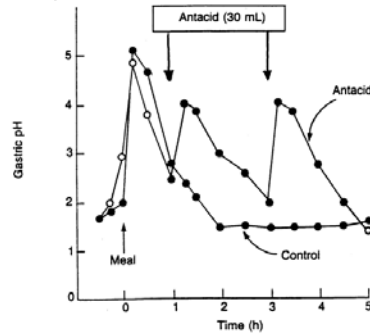
decembre 2011

pharmacologie digestive

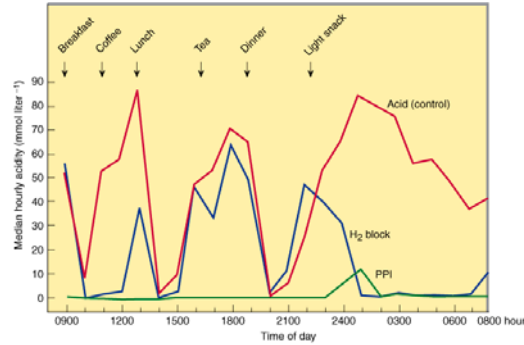
8

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.)



classe	Durée action
Anti-acides	3-4 h
Anti-H ₂	12 h
IPP	24-48h



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.

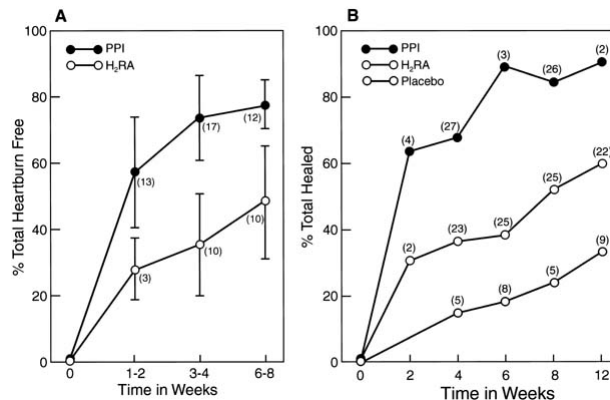
Twenty-four-hour median intragastric acidity pretreatment (red) and after 1 month of treatment with either ranitidine, 150 mg twice daily (blue, H₂ block), or omeprazole, 20 mg once daily (green, PPI). Note that H₂-receptor antagonists have a marked effect on nocturnal acid secretion but only a modest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

decembre 2011

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

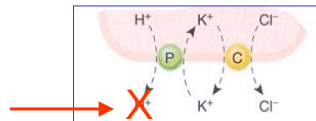
decembre 2011

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"



decembre 2011

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

decembre 2011

pharmacologie digestive

12

Neutralisants gastriques : en pratique à l'officine



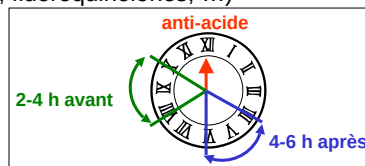
• Risques associés

- 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



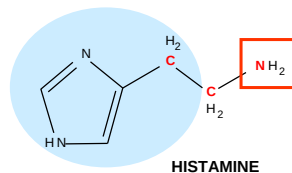
- modification du pH gastrique peut modifier l'absorption de médicaments
(antifongiques azolés)
- alcalinisation de l'urine peut moduler l'élimination de médicaments

decembre 2011

pharmacologie digestive

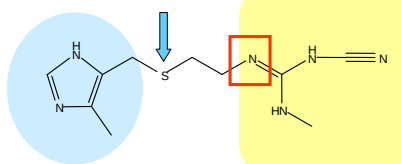
13

Anti-histaminiques H2



Imidazole:
interactions
médicamenteuses

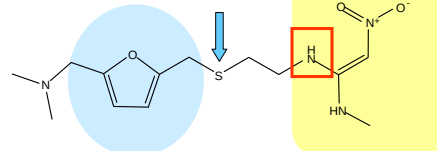
Antagoniste !



CIMETIDINE

Furane:
bio-isostère !

Antagoniste !



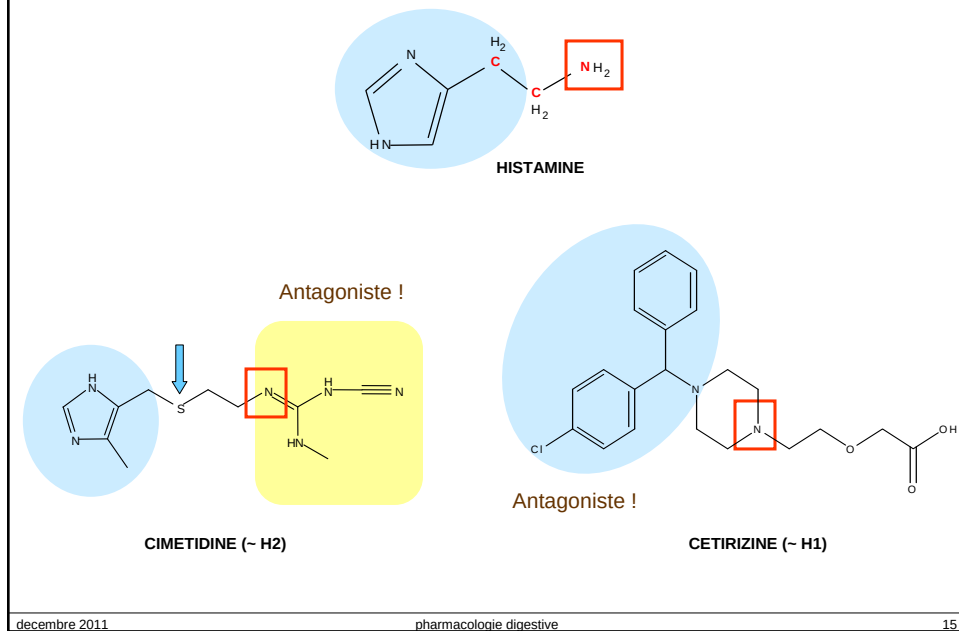
RANITIDINE

decembre 2011

pharmacologie digestive

14

Anti-histaminiques H2 vs anti-histaminiques H1

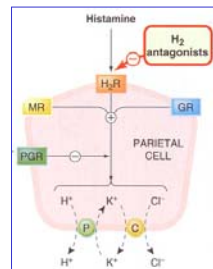


Anti-histaminiques H2: en pratique à l'officine



• 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

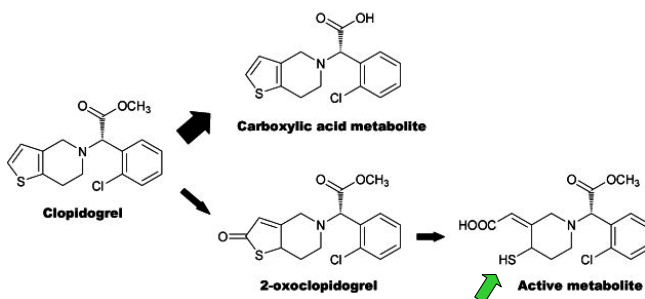
Anti-histaminiques H2: en pratique à l'officine



• Interactions médicamenteuses

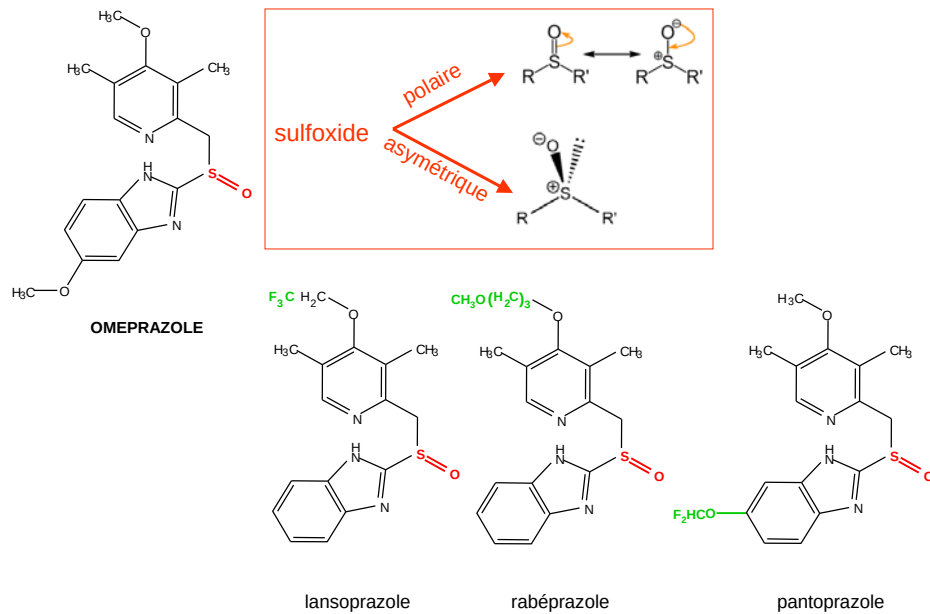
- inhibition CYP450 [1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4] par la cimetidine
 - métabolisme nb medic. ↘
 - ↘ efficacité de médicaments activés par biotransformation:
 - tamoxifène
 - clopidogrel
 - ↗ toxicité de nb médicaments :
 - astémizole, terfenadine, cisapride (torsades de pointe!)
 - phénytoïne (toxicité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

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.

Inhibiteurs de pompe à proton

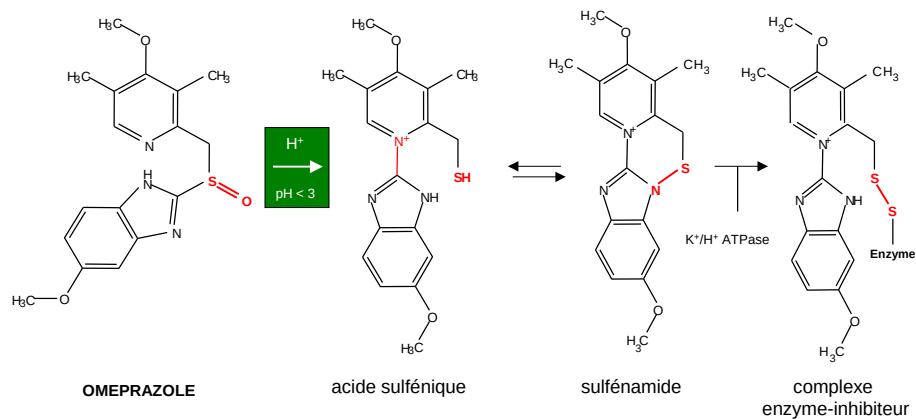


decembre 2011

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.

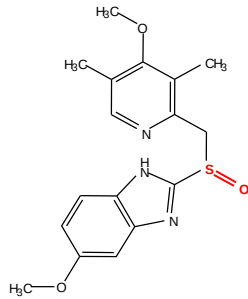
Kromer, Digestion 1995;56:443-454

decembre 2011

pharmacologie digestive

20

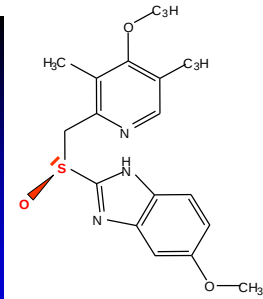
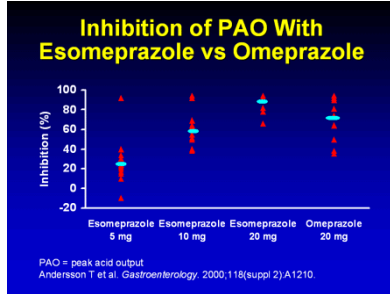
Oméprazole vs esoméprazole: un progrès ?



Oméprazole

Posologie

ulcère gastrique
 -20 (éventuellement 40) mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
 ulcère duodénal
 -20 (éventuellement 40) mg p.j. en 1 prise pendant 2 (éventuellement 4) semaines
 œsophagie de reflux
 -- traitement: 20 (éventuellement 40) mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
 -- prévention des récurrences: 10 à 20 mg p.j. en 1 prise
 symptômes de reflux
 -10 à 20 mg p.j. en 1 prise pendant 2 à 4 semaines
 éradication d'H. pylori (en association avec des antibiotiques)
 -40 mg p.j. en 2 prises pendant au moins 1 semaine
 ulcères dus aux AINS
 -- traitement: 20 mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
 -- prévention chez les patients à risque: 20 mg p.j. en 1 prise



Esomeprazole

Posologie

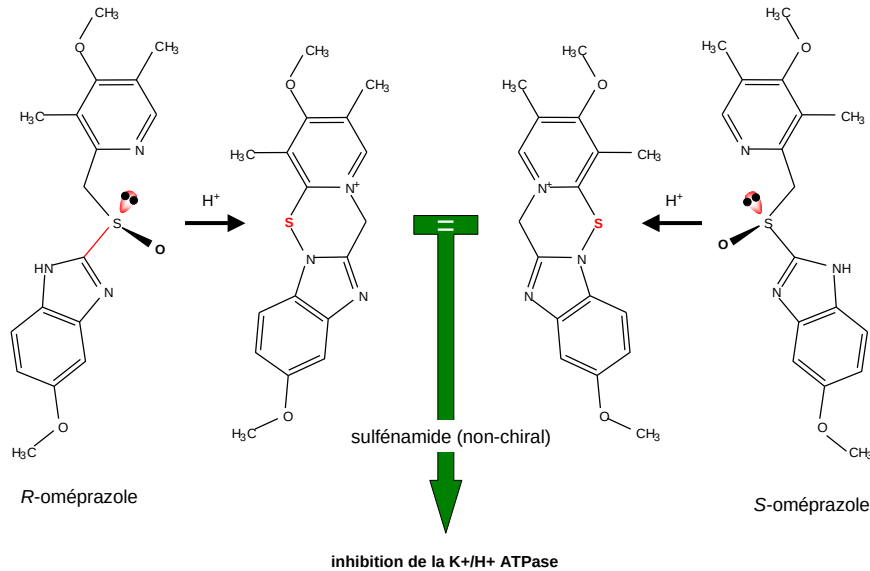
per os:
 œsophagie de reflux
 -- traitement: 40 mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
 -- prévention des récurrences: 20 mg p.j. en 1 prise
 symptômes de reflux
 -20 mg p.j. en 1 prise pendant 4 semaines et à la demande
 éradication d'H. pylori (en association avec des antibiotiques)
 -40 mg p.j. en 2 prises pendant au moins 1 semaine
 ulcères dus aux AINS
 -- traitement: 20 mg p.j. en 1 prise pendant 4 (éventuellement 8) semaines
 -- prévention chez les patients à risque: 20 mg p.j. en 1 prise

decembre 2011

pharmacologie digestive

21

Oméprazole vs esoméprazole: un progrès ?



decembre 2011

pharmacologie digestive

Cours FARM2129 – P. Tulkens

22

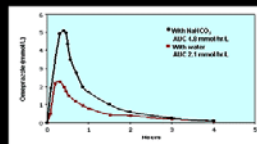
Mais les benzimidazoles sont acido-sensibles ...

Original Studies With Omeprazole in 1980s

$t_{1/2}$ - at pH 4	10 mins
at pH 6.5	18 hours
at pH 11	300 days

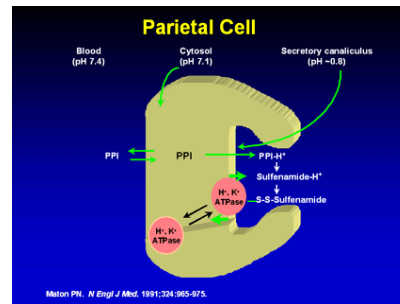
Therefore used omeprazole in NaHCO_3 as a buffer.

Omeprazole: Bioavailability of Omeprazole Powder 60 mg With and Without NaHCO_3 (1980s)



Pittman A, Gadeberg C, Scott J Gastroenterol, 1985

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



→ enrobage gastro-résistant !

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



• Efficacité

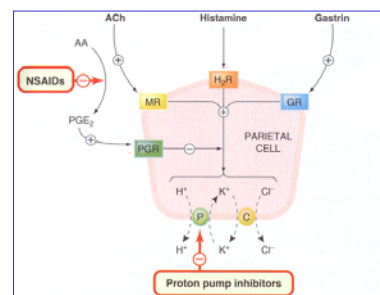
- demi-vie plasmatique courte MAIS durée d'action très longue car inhibition irréversible de l'enzyme → 1 administration/jour
- actif quel que soit le stimulus de sécrétion acide

• 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

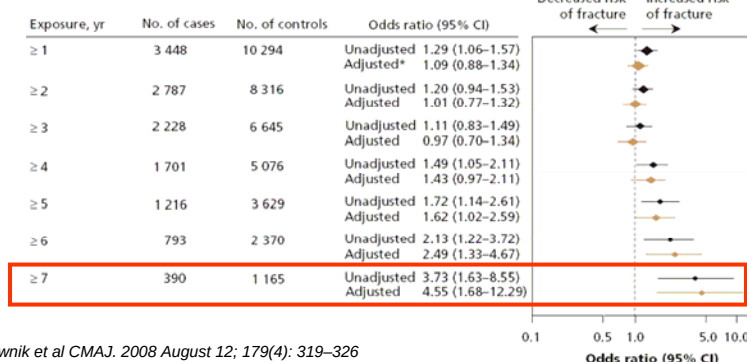
- Interactions liés à l'inhibition du métabolisme hépatique
 - inhibition du CYP2C19 par l'oméprazole
(>> ésoméprazole, rabéméprazole, pantoprazole).
 - suspicion d'une diminution de l'efficacité du clopidogrel
- interactions liées à la neutralisation du pH gastrique

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, $p = 0.002$).



Inhibiteurs de pompe à proton et risque CV

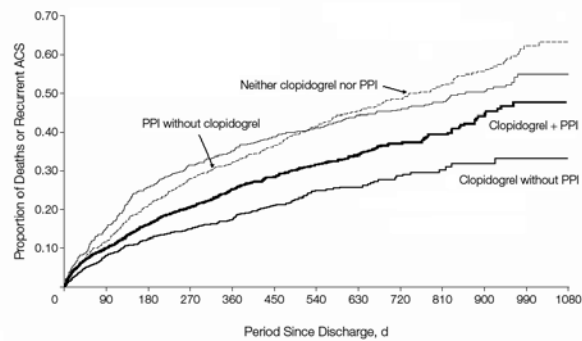
Context Prior mechanistic studies reported that omeprazole decreases the platelet inhibitory effects of clopidogrel, yet the clinical significance of these findings is not clear.

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

decembre 2011

pharmacologie digestive

27

Inhibiteurs de pompe à proton et risque CV

Aujourd'hui controversé car intérêt de l'IPP ~ saignements gastriques

Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial (COGENT)

Table 2. Event Rates for Primary Composite End Points and Their Individual Components at 180 Days after Randomization, According to Study Treatment.*

Event	Omeprazole (N=1876)	Placebo (N=1885)	Event Rate (95% CI)		Log-Rank P Value
			Omeprazole	Placebo	
	no. of patients with event				
Composite of GI events	13	38	1.1 (0.4-1.8)	2.9 (1.9-3.9)	<0.001
Overt gastroduodenal bleeding	1	8	0.1 (0.0-0.3)	0.6 (0.1-1.0)	0.03
Overt upper GI bleeding of unknown origin	1	7	0.1 (0.0-0.3)	0.6 (0.1-1.1)	0.03
Occult bleeding	6	11	0.6 (0.0-1.2)	0.8 (0.3-1.3)	0.21
GI pain with underlying multiple erosive diseases	3	8	0.2 (0.0-0.4)	0.7 (0.1-1.3)	0.05
Symptomatic gastroduodenal ulcer	2	6	0.1 (0.0-0.2)	0.2 (0.0-0.5)	0.27
Cardiovascular event	55	54	4.9 (3.4-6.4)	5.7 (4.0-7.3)	0.98
Myocardial infarction	14	15	1.2 (0.5-2.0)	1.5 (0.6-2.4)	0.83
Revascularization	42	45	4.0 (2.6-5.4)	4.6 (3.1-6.1)	0.70
Stroke	4	2	0.2 (0.0-0.5)	0.3 (0.0-0.7)	0.43
Death from cardiovascular causes	5	3	0.4 (0.0-0.7)	0.3 (0.0-0.8)	0.49
Death from any cause	5	5	0.4 (0.0-0.7)	0.5 (0.0-1.1)	1.00

* GI denotes gastrointestinal.

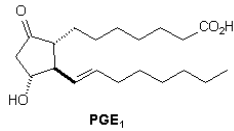
Bhatt et al, NEJM 2010; 363: 1909-17

decembre 2011

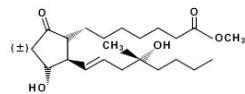
pharmacologie digestive

28

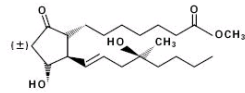
Misoprostol



analogue stable de la PGE₁



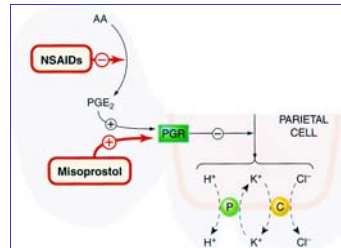
and



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)

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

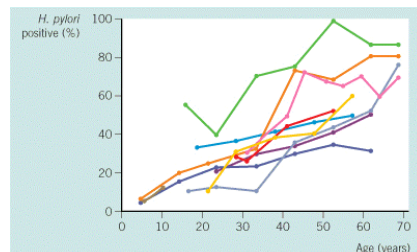
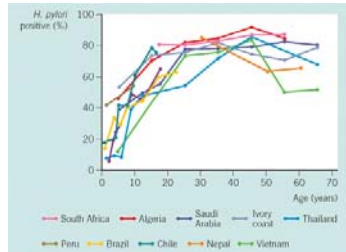
Sécrétion
d'acide et de pepsine

Défense de
la muqueuse
altérée

Muqueuse endommagée

ULCERE

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.

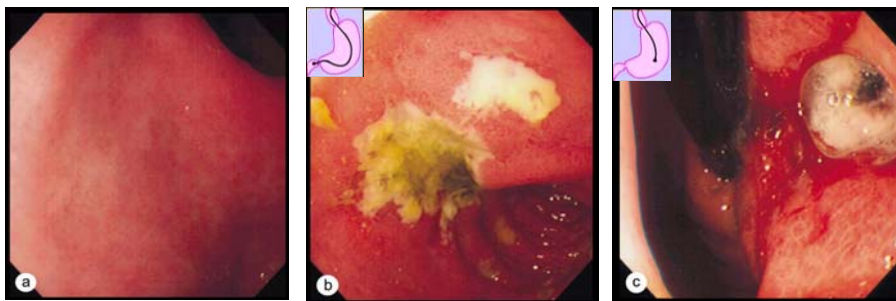
Infectious Diseases - D. Armstrong & J. Cohen, Eds.

decembre 2011

pharmacologie digestive

31

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.

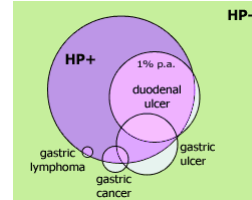
decembre 2011

pharmacologie digestive

32

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

decembre 2011

pharmacologie digestive

33

Ulcère gastrique et gastroduodénal: algorithme

Historique (QUIDAM)

QUI ?

âge du patient / comorbidités

QUOI ?

symptômes : pyrosis seul ?
signes d'alarme ?

DUREE ?

- premier épisode ?
- récurrence ?

ACTION ?

- endoscopie ?
- médicaments ?

MEDICAMENTS?

- AINS ?

- hématemèse, méléna, anémie
- vomissements persistants
- troubles de la déglutition
- perte de poids
- jaunisse

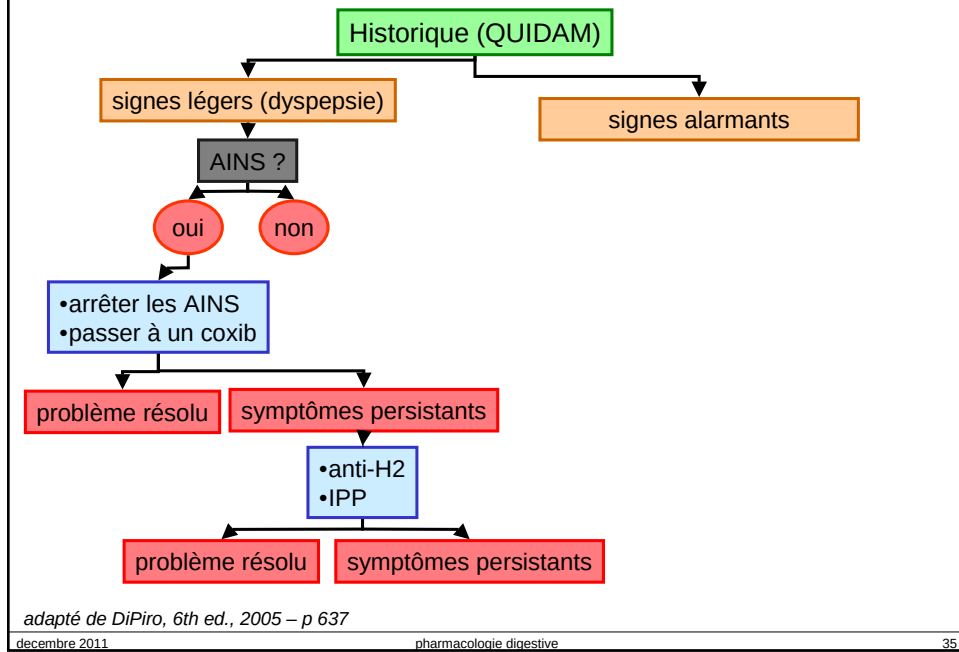
INAMI, réunion de consensus 2003; Fiche de transparence 2009

decembre 2011

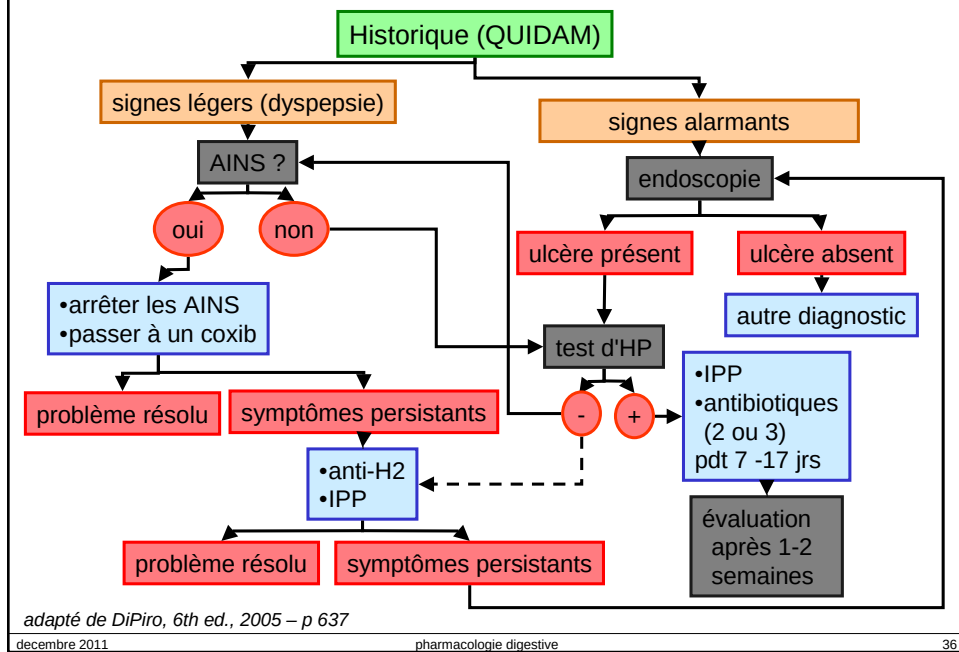
pharmacologie digestive

34

Ulcère gastrique et gastroduodéal: algorithme



Ulcère gastrique et gastroduodéal: algorithme





Pharmacothérapie du reflux gastro-oesophagien

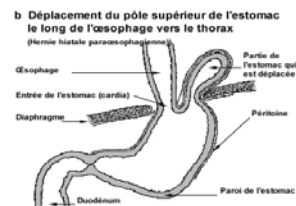
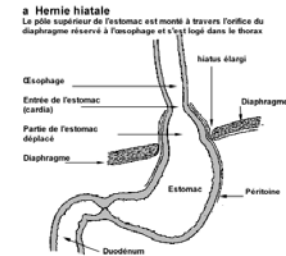
On parle de hernie lorsqu'un organe ou une partie d'organe sort par un orifice de la cavité qui le contient.

Rappel anatomo-pathologique



Dysfonctionnement sphincter
→ reflux contenu de l'estomac favorisé par

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

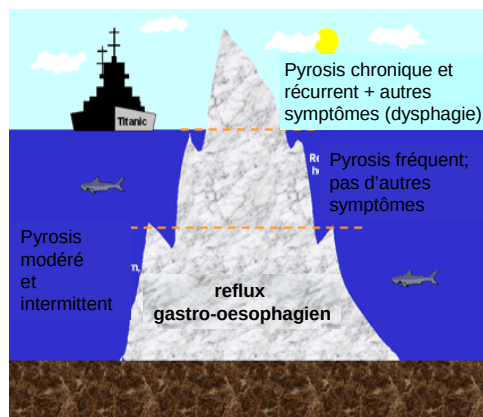


decembre 2011

pharmacologie digestive

37

Le reflux gastro-oesophagien : épidémiologie



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

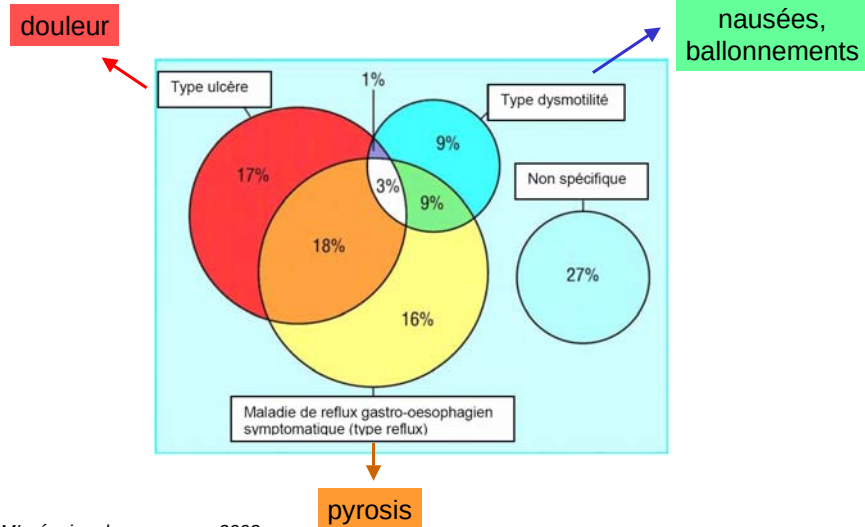
decembre 2011

pharmacologie digestive

38

Le reflux gastro-oesophagien : symptômes

Pyrosis (+ régurgitation et symptômes atypiques)



INAMI, réunion de consensus 2003

decembre 2011

pharmacologie digestive

39

Le reflux gastro-oesophagien : symptômes

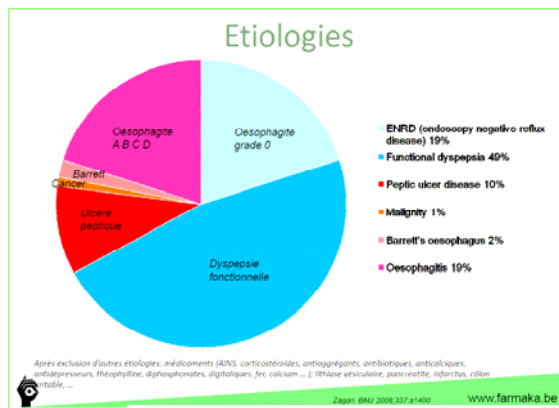
Symptômes typiques	Symptômes atypiques
• douleurs épigastriques (pyrosis [« brûlant »]) • régurgitation acide • hypersalivation • éructations ("renvois")	parfois seuls symptômes présents → diagnostic différentiel difficile !! • asthme non-allergique • toux chronique ou nocturne • dysphonie et pharyngites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

decembre 2011

pharmacologie digestive

40

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)

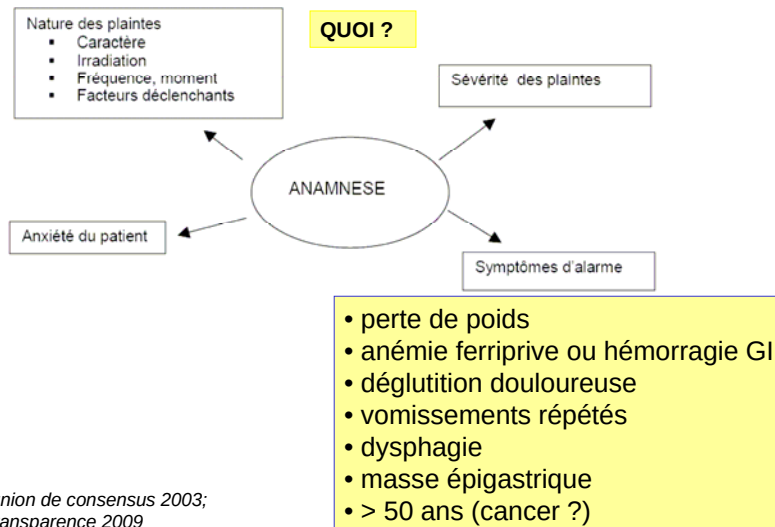
QUI ? / DUREE / ACTIONS

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 ?)

Le reflux gastro-oesophagien : algorithme

Historique (QUIDAM)



INAMI, réunion de consensus 2003;
Fiche de transparence 2009

decembre 2011

pharmacologie digestive

43

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

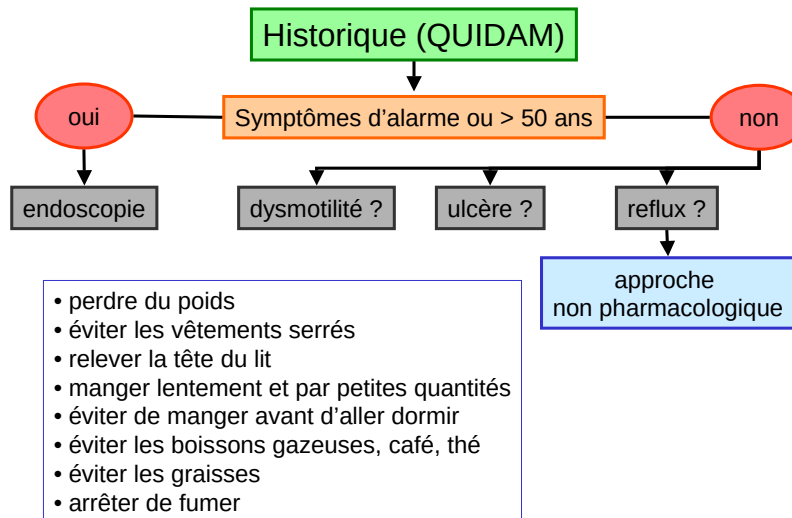
INAMI, réunion de consensus 2003; Fiche de transparence 2009

decembre 2011

pharmacologie digestive

44

Le reflux gastro-oesophagien : algorithme



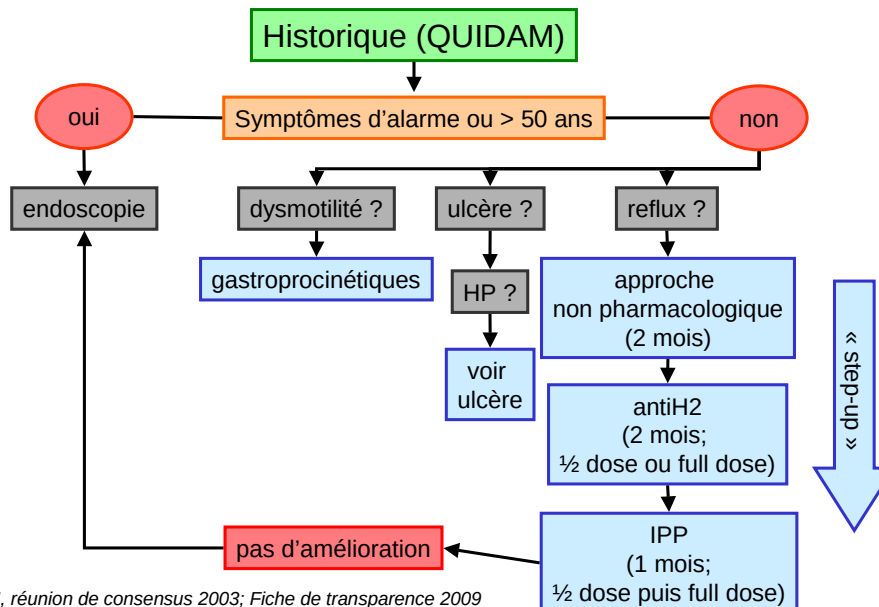
INAMI, réunion de consensus 2003; Fiche de transparence 2009

decembre 2011

pharmacologie digestive

45

Le reflux gastro-oesophagien : algorithme



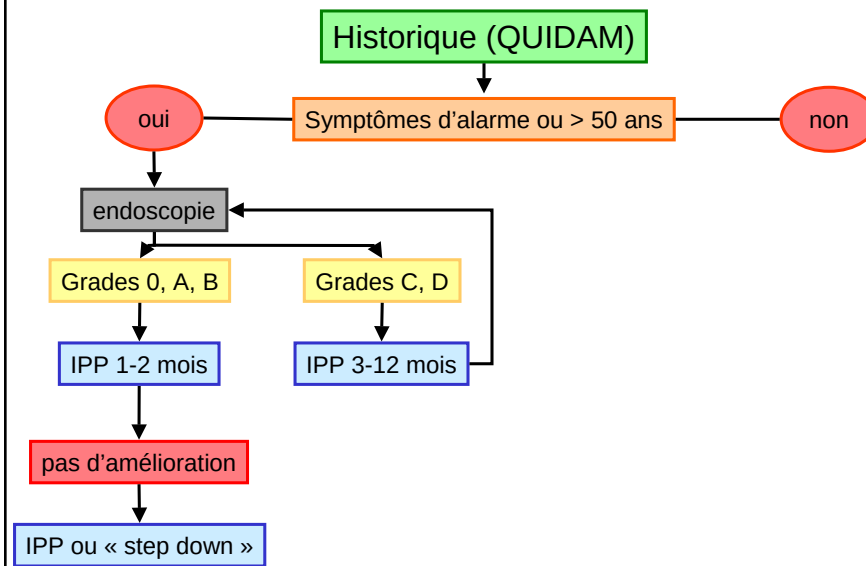
INAMI, réunion de consensus 2003; Fiche de transparence 2009

decembre 2011

pharmacologie digestive

46

Le reflux gastro-oesophagien : algorithme



INAMI, réunion de consensus 2003; Fiche de transparence 2009

decembre 2011

pharmacologie digestive

47

Le reflux gastro-oesophagien : cas particuliers

Patients âgés

- pathologie fréquente
- chercher une cause médicamenteuse
- mesures hygiénodietétiques
- 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



SSPF

decembre 2011

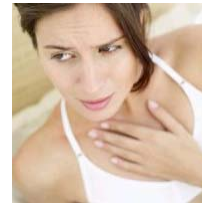
pharmacologie digestive

48

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



SSPF

decembre 2011

pharmacologie digestive

49

Le reflux gastro-oesophagien : cas particuliers

Nourrisson

- reflux physiologique
 - mesures hygiénodiététiques
 - épaissir le lait
 - anti-acides et alginates
- reflux pathologique
 - mesures hygiéno-diététiques; réévaluation régulière
 - IPP (> 1 an); anti H2
 - Attention aux risques
 - de céphalées et troubles gastro-intestinaux
 - de pneumonie, infection à Candida et gastro-entérite (inhibition chronique de l'acidité gastrique)
 - domperidone (risques d'effets extrapyramidaux moindres que metoclopramide)



SSPF

decembre 2011

pharmacologie digestive

50

Antiémétiques

- a. **Gastroprocinétiques**
 - antagonistes dopaminergiques D2
- b. **Antagonistes sérotoninergiques**
 - cisapride
 - sétrons
- c. **Antagonistes de la neurokinine**
 - Aprépitant
- d. **Autres substances à effet anti-émétique**
 - Anti-histaminiques H1
 - Anticholinergiques
 - Cannabinoïdes
 - Macrolides



Stimuli des nausées/vomissements

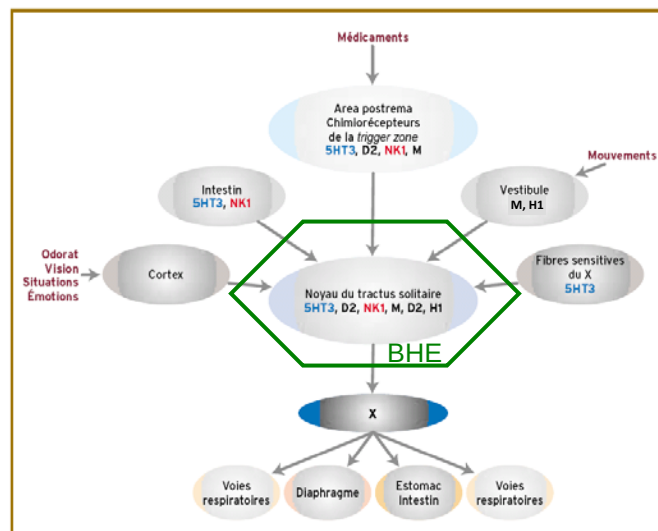


Figure Mécanismes des nausées et vomissements.
Le schéma montre les voies afférentes au système nerveux central. Les stimulus, médicamenteux ou sensoriels, agissent par le biais de récepteurs (5HT₃, très largement répandus dans le corps en particulier). Le noyau du tractus solitaire, dans le système 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

Nausées : cibles pharmacologiques et classes de médicaments

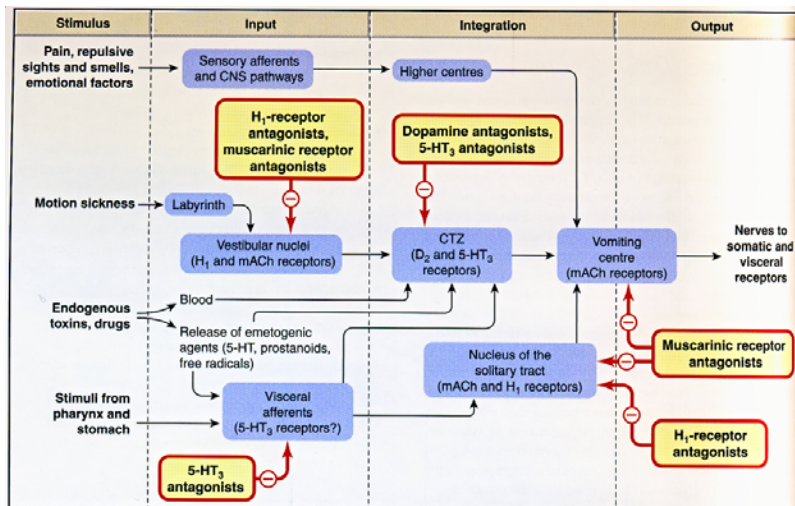


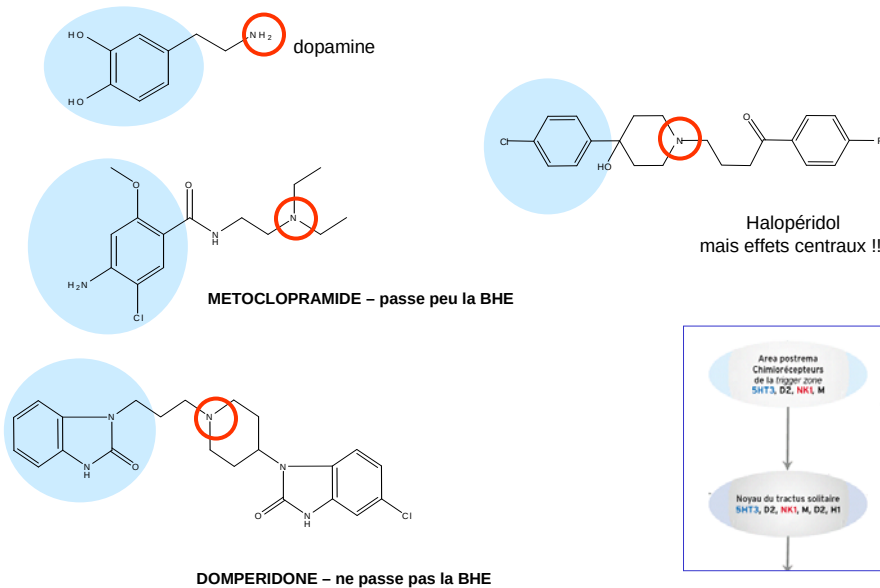
Fig. 25.5 Schematic diagram of the factors involved in the control of vomiting, with the probable sites of action of antiemetic drugs. The cerebellum may function as a second relay or gating mechanism in the link between labyrinth and chemoreceptor trigger zone (CTZ; not shown). 5-HT₃, 5-hydroxytryptamine 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.)

decembre 2011

pharmacologie digestive

53

Antagonistes dopaminergiques D2



decembre 2011

pharmacologie digestive

54

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

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

Dompéridone et risque de mort subite

"Le Motilium provoque des arrêts cardiaques inopinés"

BELGA

Mis en ligne le 11/10/2011



VIDEO Le Motilium n'a d'ailleurs jamais été autorisé à la vente aux Etats-Unis, les risques de mort soudaine ayant été jugés trop élevés.

Motilium: "Aucun cas de décès lors des 10 dernières années"

Le médicament Motilium provoque chaque année, en Belgique, des centaines de décès liés à des arrêts cardiaques soudains, affirme le pharmacologue Luc Hondegheem dans le magazine Knack à paraître mercredi. L'information se trouve également sur le site levif.be. M. Hondegheem a effectué en 2000 et 2002 six expériences sur des lapins avec le domperidon, une molécule découverte en 1974 et élément actif du Motilium. Il avait à l'époque insisté sur le caractère dangereux de la molécule, qui pouvait entraîner de graves arythmies cardiaques.

Selon Knack et levif.be, le pharmacologue a lu, au début de cette année, dans des revues médicales que le domperidon quadruple le risque d'arrêt cardiaque. Il a ainsi calculé à partir de ce constat que le médicament, prescrit en cas de vomissements et de nausées, aurait provoqué la mort de 2.000 à 3.200 personnes en Belgique depuis 2000. Pour M. Hondegheem, le Motilium ne devrait plus être disponible que lors de cas précis et sur ordonnance.

Le médicament, développé par Janssen Pharmaceutica, a été mis sur le marché en 1970 et a depuis été vendu à environ 1,4 million de traitements dans le monde. En Belgique, il peut être acheté sans ordonnance.

De son côté, l'entreprise Janssen Pharmaceutica maintient la rareté des effets secondaires en cas de traitement avec le Motilium. Un point de vue partagé par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, qui préconise toutefois de prescrire la dose la plus faible. Luc Hondegheem a entre-temps introduit une plainte contre Janssen Pharmaceutica auprès du parquet de Turnhout, pour fraude et activité criminelle.

Janssen Pharmaceutica: "Aucun cas de décès lors des dix dernières années"

La firme pharmaceutique Janssen Pharmaceutica a indiqué mardi qu'aucun décès n'a été lié au médicament Motilium sur les dix dernières années, en réaction à l'article de l'hebdomadaire néerlandophone Knack dans lequel le pharmacologue Luc Hondegheem précise que le Motilium provoque chaque année, en Belgique, des centaines de décès liés à des arrêts cardiaques. M. Hondegheem a effectué en 2000 et 2002 six expériences sur des lapins avec le domperidon, une molécule découverte en 1974 et élément actif du Motilium. Il avait à l'époque insisté sur le caractère dangereux de la molécule, qui pouvait entraîner de graves arythmies cardiaques.

Selon Knack et levif.be, le pharmacologue a lu, au début de cette année, dans des revues médicales que le domperidon quadruple le risque d'arrêt cardiaque. "Si c'était le cas, la molécule aura déjà été retirée du marché", s'est défendue la firme. Elle a également réfuté l'information selon laquelle le Motilium n'a jamais été autorisé à la vente aux Etats-Unis, les risques de mort soudaine ayant été jugés trop élevés: "Dans la fin des années quatre-vingt, Janssen Pharmaceutica s'est présenté sur le marché américain. Les autorités ont demandé des essais cliniques supplémentaires pour prouver l'efficacité du médicament. Dans l'intervalle, le brevet a expiré et cela ne semblait plus intéressant économiquement".

Enfin, Janssen Pharmaceutica s'est dite prête à entrer en contact avec les instances belges compétentes.

www.lalibre.be

decembre 2011

pharmacologie digestive

57

Dompéridone et risque de mort subite

PHARMACOEPIDEMOLOGY AND DRUG SAFETY 2010; 19: 881–888

Published online 22 July 2010 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/pds.2016

ORIGINAL REPORT

Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study

Catherine B. Johannes¹*, Cristina Varas-Lorenzo², Lisa J. McQuay³, Kirk D. Midkiff³ and Daniel Fife⁴

¹RTI Health Solutions, Waltham, MA, USA

²RTI Health Solutions, Barcelona, Spain

³RTI Health Solutions, Research Triangle Park, NC, USA

⁴Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, Titusville, NJ, USA

SUMMARY

Purpose Limited information from spontaneous reports and results of two case-control studies raised concern about the cardiotoxicity of oral domperidone therapy. This case-control study nested in a retrospective cohort evaluated the combined risk of serious ventricular arrhythmia (SVA) and sudden cardiac death (SCD) in users of domperidone compared with users of proton pump inhibitors (PPIs), or non-users of these medications.

Methods A cohort of users of domperidone or a PPI from 1990 to 2005 was identified from existing electronic databases of Saskatchewan Health. Possible cases of SVA/SCD were identified using hospital discharge and vital statistics codes. SVA cases were validated by cardiologist review of abstracted hospital medical charts. Up to four controls were matched to each case by index date, year of birth, sex, and diabetes status. The odds ratio (OR) of current domperidone exposure relative to non-use or to current PPI exposure was estimated and adjusted for possible confounding variables using conditional logistic regression.

Results From 83 212 individuals in the exposure cohort we identified 1608 cases, 49 SVA and 1559 SCD (mean age 79.4 years, females 52.9%, diabetes 22.3%) and 6428 matched controls. The adjusted OR for SVA/SCD with current domperidone use compared with non-use was (1.59, 95%CI: 1.28–1.98), or compared with current PPI use was (1.44, 95%CI: 1.12–1.86). In stratified analyses adjusted ORs were numerically higher in males, older subjects, and non-diabetics.

Conclusions The increased risk of SVA/SCD for current domperidone users remained after adjustment for multiple covariates. The risk may vary among subgroups of exposed individuals. Copyright © 2010 John Wiley & Sons, Ltd.

decembre 2011

pharmacologie digestive

58

Dompéridone et risque de mort subite

Domperidone and risk of QTc prolongation, serious ventricular arrhythmias and sudden cardiac death

Final SmPC and PL wording agreed by PhVWP in October 2011



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

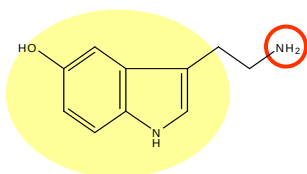
Doc.Ref.: CMDh/PhVWP/037/2011
November 2011

PACKAGE LEAFLET

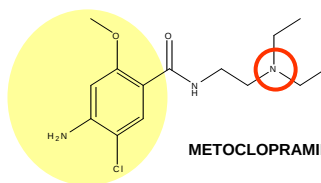
Additional text in section 2 “Before taking your Medicine” and section 4 “Possible side effects”

Domperidone may be associated with an increased risk of heart rhythm disorder and cardiac arrest. This risk may be more likely in those over 60 years old or taking doses higher than 30mg per day. Domperidone should be used at the lowest effective dose in adults and children.

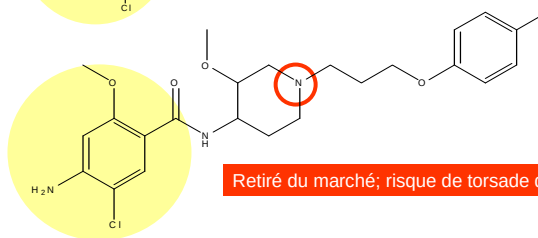
Premiers antagonistes de la sérotonine ...



serotonine



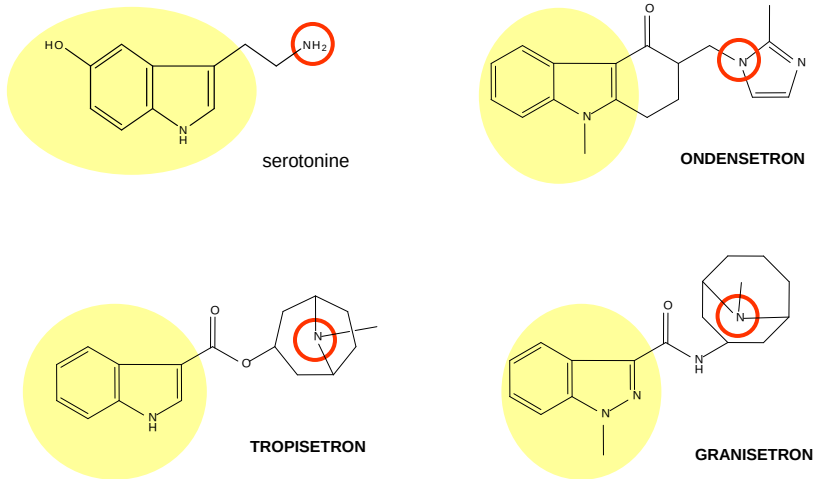
METOCLOPRAMIDE – antagoniste 5HT3



Retiré du marché; risque de torsade de pointe

CISAPRIDE – antagoniste 5HT3; agoniste 5HT4

Antagonistes 5HT3 sélectifs



decembre 2011

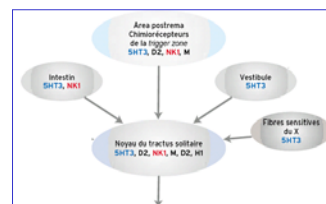
pharmacologie digestive

61

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



decembre 2011

pharmacologie digestive

62

Figure 2 consists of two bar charts. The left chart, titled '0-4 Hours After Chemotherapy', shows the mean number of vomiting episodes for 0, 1, 2, and 3 active CYP 2D6 alleles. The y-axis ranges from 0.0 to 5.0. The mean values are approximately 0.1 for 0 alleles, 0.2 for 1 allele, 0.2 for 2 alleles, and 2.3 for 3 alleles. A bracket indicates a significant difference (P < .001) between the 0-2 allele group and the 3 allele group. The right chart, titled '5-24 Hours After Chemotherapy', shows the mean number of vomiting episodes for the same number of active CYP 2D6 alleles. The y-axis ranges from 0.0 to 7.0. The mean values are approximately 0.4 for 0 alleles, 0.5 for 1 allele, 1.0 for 2 alleles, and 3.4 for 3 alleles. A bracket indicates a significant difference (P < .03) between the 0-2 allele group and the 3 allele group.

Number of active CYP 2D6 alleles	Mean episodes of vomiting (0-4 Hours)	Mean episodes of vomiting (5-24 Hours)
0	~0.1	~0.4
1	~0.2	~0.5
2	~0.2	~1.0
3	~2.3	~3.4

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

Antagonistes de la neurokinine

substance P
(neurokinine)

aprépitant

$\log P = 4.233$
 $\log D_{pH7} = 4.17$

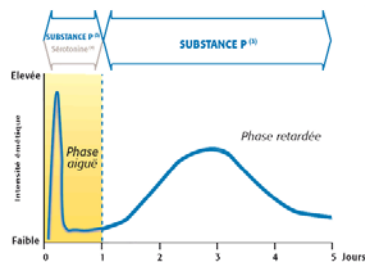
fosaprépitant
(prodrogue
pour administration
intraveineuse les
premiers jours)

Arrière plan: Chémorécepteurs de la région zone SHT3, D2, NK1, M

Intestin SHT3, NK1

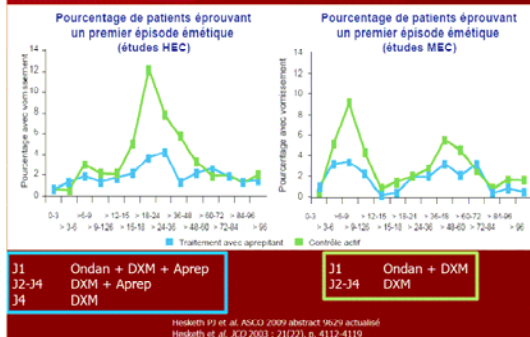
Nœud du tractus solitaire SHT3, D2, NK1, M, D2, M1

Aprepitant: démonstration de l'efficacité clinique



HEC: chimio hautement émétisantes
MEC: chimio modérément émétisantes

Aprepitant Essai de Phase III (N°2)



Aprepitant: conditions d'usage



52.6 €/cure!

MONITEUR BELGE – 18.02.2009 – E

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/m² surface du corps par jour, pleine dose, à moins qu'il n'y ait pas de mention spécifique):

- a) soit cyclophosphamide IV > 1500 mg/m², hexaméthylmelamine oral, carmustine ≥ 250 mg/m², dacarbazine, streptozocine ou cisplatine ≥ 20mg/m²
- b) soit une combinaison de cyclophosphamide ≥ 500 mg/m² avec une antracycline

La spécialité doit être administrée en association avec un antagoniste 5-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 jour 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.

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

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

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

decembre 2011

pharmacologie digestive

69

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

decembre 2011

pharmacologie digestive

70

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 ?

decembre 2011

pharmacologie digestive

71

Nausées-vomissements: algorithme

Historique (QUIDAM)

Cause identifiée

oui

non

Mesures diététiques

Traiter la cause

+ Traitement symptomatique

Traitement symptomatique

Mal des transports ?

Anti-H1+domperidone

Troubles GI ?

Antagoniste D2
(anti-acide)

Reflux ?

Anti-H2

- Administrer avant l'événement émetisant
- Choix de la voie d'aministration (voie orale ?)

decembre 2011

pharmacologie digestive

72



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 - Irinotécane - Mitomycine - Mitoxantrone - Oxaliplatine - Pentostatine - Raltitrexed - Topotécane - Bléomycine - Étoposide - Hydroxyurée - Melphalan - Mercapto-purine - Taxanes - Thiothépa - Vinblastine - Vincristine - Vindésine

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

decembre 2011

pharmacologie digestive

73

Prises en charge des nausées chez les patients sous chimiothérapie

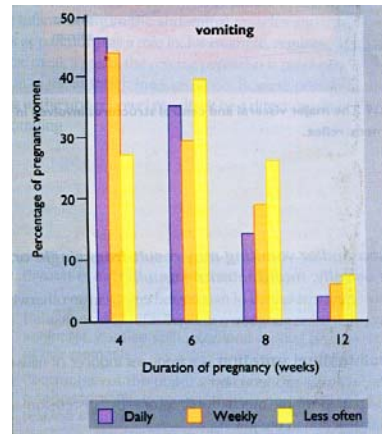
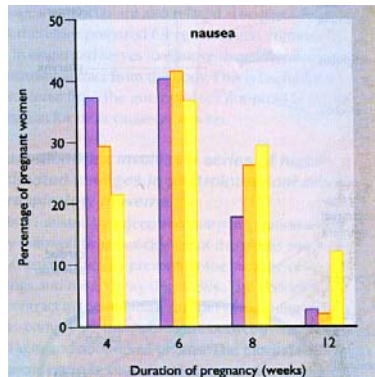
Pouvoir émétique	Jour 1	Jour 2-3	Jour 4
Fort	corticoïde IV + setron + aprépitant	Corticoïde po + aprépitant	corticoïde po
Modéré	corticoïde IV + setron + aprépitant	aprépitant	-
Faible	corticoïde po ou -	-	-

decembre 2011

pharmacologie digestive

74

Nausées chez la femme enceinte



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
- Métoprolamide (expérience plus limitée)