

Pharmacologie des antiulcéreux et des médicaments des troubles fonctionnels digestifs

Prs Bernard Duclos & Laurent Monassier

Cas clinique 1

Depuis une semaine, M. Philippe M., 41 ans, présente quotidiennement des douleurs épigastriques en fin de matinée. Ces douleurs, à type de sensation de faim inconfortable, ne se calment qu'en grignotant un biscuit ou en buvant un verre d'eau. Deux fois, cette douleur l'a réveillé vers 03 heures du matin. Elle était associée à une « remontée d'acide » qui lui a piqué la gorge et l'a fait tousser. Il calme ses brûlures en prenant des tablettes d'un médicament qui lui avait été prescrit aux cours de ses dernières vacances, où il avait abusé de plats épicés.

Lors de ses études, M.M. avait présenté deux fois des douleurs assez proches. On lui avait prescrit « un plâtre » et conseillé de consulter, ce qu'il n'a jamais fait d'autant plus que les examens passés il ne souffrait plus.

Antécédents : (1) Personnels : il y a 15 ans, 3 pneumothorax droits spontanés qui ont nécessité un traitement chirurgical, (2) Familiaux : son père a fait un infarctus du myocarde à 45 ans, sa mère est diabétique.

Contexte : (1) Il est patron d'une entreprise de location d'engins de chantier. Il voyage beaucoup pour son travail. Il est marié et a 4 enfants (deux de ce mariage et deux d'un précédent), (2) 98 kg pour une taille de 1,72 m. Il fume un paquet de cigarettes par jour.

Question 1

Enumérez puis discutez vos hypothèses diagnostiques. Pour chaque hypothèse précisez, si nécessaire, quelles autres informations vous recherchiez par l'interrogatoire.

Question 1

- Ulcère du bulbe, ulcère gastrique, gastrite aiguë, RGO, (cancer gastrique), dyspepsie
- UGD et UG
 - Séméiologie, passé de douleurs idem
 - Préciser si prise de médicaments gastrotoxiques
 - Prise associée d'alcool?
- Dyspepsie pseudo ulcéreuse
- RGO: préciser le nbr de pyrosis, caractère postural?

Question 2

Exposez les éléments que vous allez rechercher à l'examen clinique. Quel(s) examen(s) complémentaire(s) envisagez-vous de pratiquer chez ce patient ? Justifiez votre stratégie.

Question 2

- Examen clinique ciblé sur facteurs de risques
 - IMC = 33, atcd familiaux de diabète
 - tabagisme
- TA, pouls périphériques, carotides..
- Creux épigastrique: sensibilité
- Gros foie ? (stéatose)
- Aires GG (Troisier)
- Bilan centré sur deux axes
 - Douleur épigastrique: fibroscopie oeso-gastro-duodénale bien que < 45 ans car récidives et associé à un pyrosis
 - Dismétabolique:
 - Glycémie
 - Dosage TG et LDLHDL cholestérol
 - Acide urique
 - ECG

Question 3

Chez ce patient, il a été trouvé un ulcère d'environ 10 mm de diamètre, rond, régulier, à la face postérieure du bulbe. Dans un tel cas, quel est l'intérêt de faire des biopsies gastriques ?

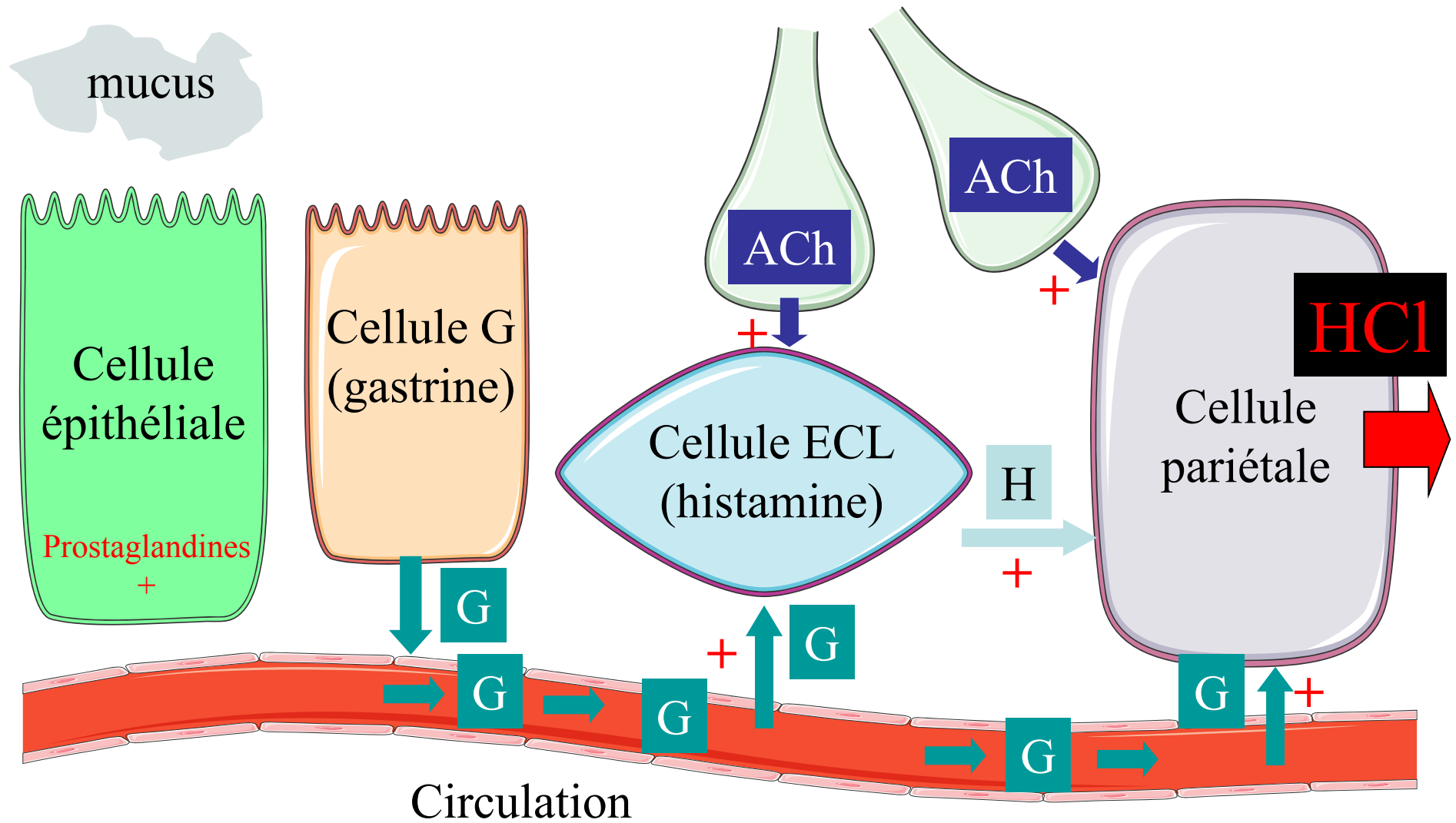
Question 3

- Rechercher HP dans le collet des glandes fundiques et si il était présent:
 - Rechercher une gastrite
 - En apprécier le degré: superficielle ou profonde
 - Détecter une dysplasie sévère

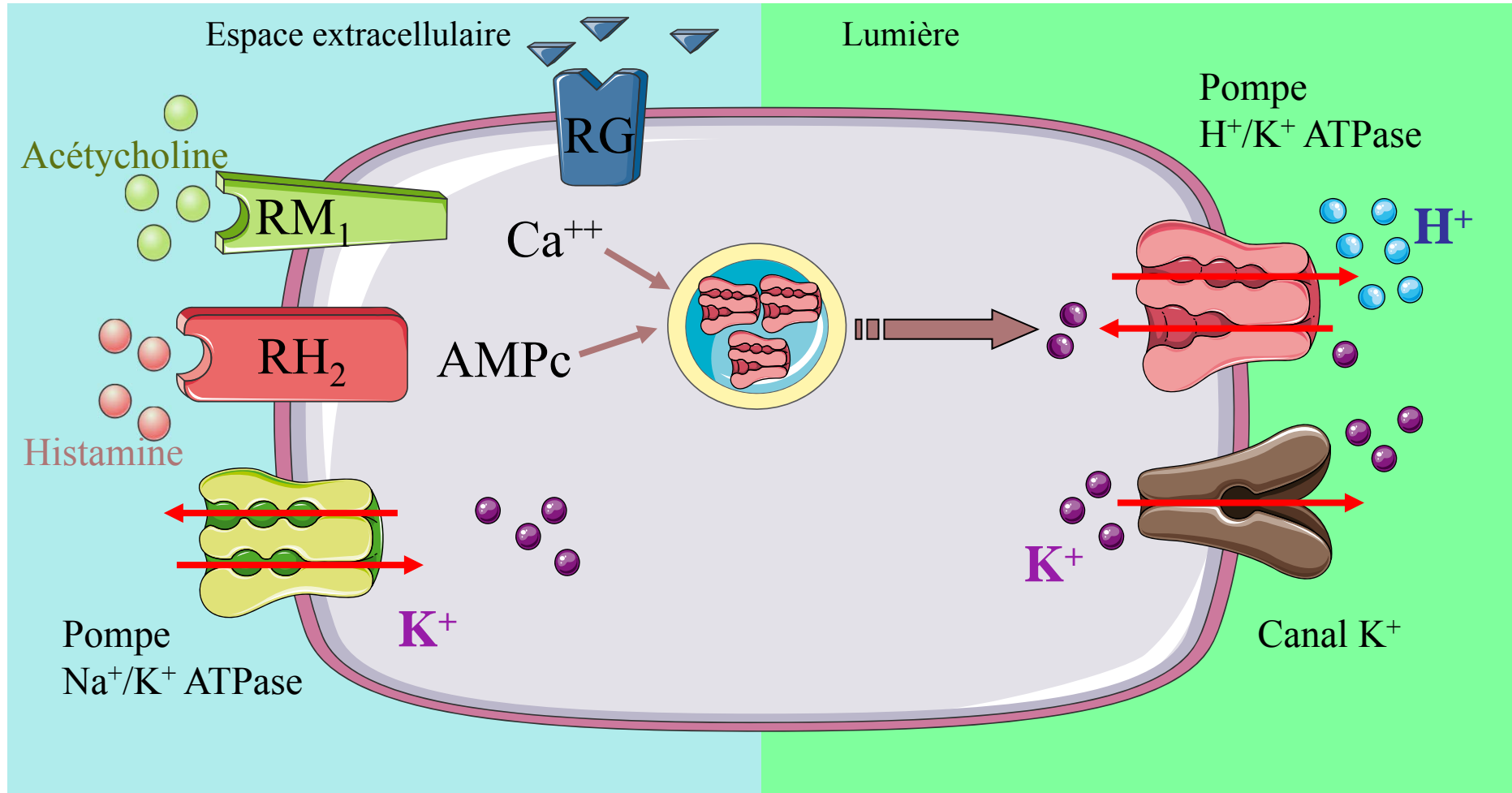
Question 4

Quelles sont les classes thérapeutiques dont vous disposez ?
Exposez et justifiez (par la clinique, le mode d'action pharmacologique et les recommandations) les grandes lignes du traitement que vous allez proposer à ce patient.

« Protéger » la muqueuse de l'estomac:
la **cellule pariétale** au centre de la sécrétion acide gastrique.



Régulation fonctionnelle de la cellule pariétale



Médicaments des ulcères et de la dyspepsie

Classification

- Antiacides
- Protecteurs de la muqueuse
- Modulateurs de la sécrétion acide

et, bien entendu ...

- Les médicaments visant à l'éradication d'*Helicobacter pylori*
(clarithromycine, amoxicilline, métronidazole)

Antiacides

(produits et principales caractéristiques)

Des médicaments pour RGO, oesophagites, hernie hiatale et pour l'ulcère d'estomac.

Principe général: tamponner le pH acide

bicarbonate de sodium: soluble, action rapide et transitoire.

hydroxyde de magnésium: insoluble, action rapide, le Mg^{++} est laxatif à forte dose.

hydroxyde d'aluminium: action lente, complexation possible de l' Al^{3+} avec des médicaments (tétracyclines), peut constiper.

bicarbonate de sodium + alginate de sodium

hydroxyde d'Al et de Mg

phosphate d'Al

alginate + hydroxyde d'Al + hydroxyde de Mg

alginate + hydroxyde d'Al + carbonate de Mg + silice

GAVISCON®

MAALOX®

PHOSPHALUGEL®

TOPAAL®

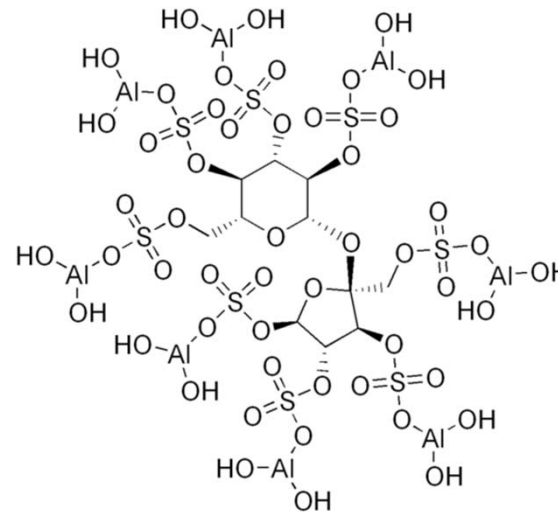
TOPALKAN®

Protecteurs de la muqueuse (produits et principales caractéristiques)

sucralfate Kéal® Ulcar®

Polymérisation si $\text{pH} < 4$ (gel qui adhère aux ulcères)

Donner à jeûne car peut complexer les protéines alimentaires



sucralfate

(misoprostol Cytotec®)

diméticone (silicone) **PEPSANE® POLYSILANE®**

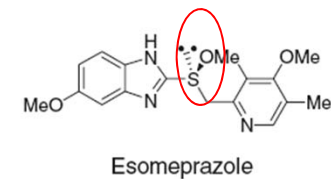
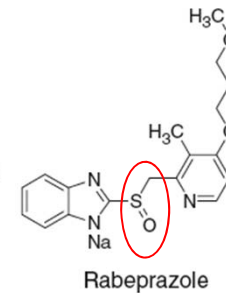
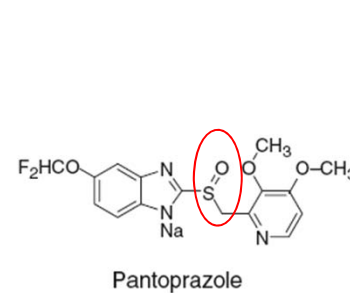
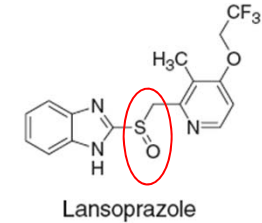
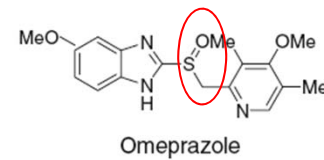
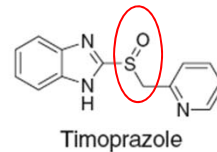
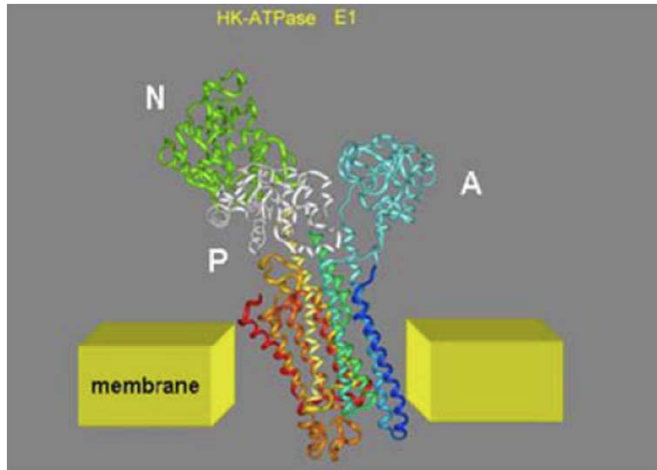
Antisécrotoires

(produits et principales caractéristiques)

Les inhibiteurs de la pompe à proton

oméprazole	MOPRAL® ZOLTUM® (racémique, R +S)
ésoméprazole	INEXIUM® (isomère S de l'oméprazole, <i>énantiopure</i>)
lanzoprazole	LANZOR® OGAST®
pantoprazole	EUPANTOL® INIPOMP®
rabéprazole	PARIET®

Données moléculaires et conséquences pratiques



❑ Les IPP sont des bases faibles (pKa 3,8-4,5): protonation (1^{ère}) dans les canalicules (concentrations 1000 x supérieures à la concentration sanguine).

Pas d'intérêt à augmenter les doses (injectable ?)

❑ Deuxième protonation nécessaire à la formation de ponts disulfures avec des cystéines de la pompe. Cette protonation se fait dans la pompe, au moment où elle transporte un proton.

Pas d'effet si les pompes ne sont pas à la membrane.

-Utilisation de formes gastrorésistantes
-Prise du produit 30 minutes avant le repas
et ...

Ampleur du blocage

Si on estime que :

* Environ 70% du « stock » des pompes sont activés par un petit déjeuner.

* Le temps de 1/2 vie des produits est bref.

On ne peut que bloquer 70% des pompes à la première prise (si 1 cp/j).

* Le temps de 1/2 vie d'une pompe est de 54h, au bout de 24h, 20% des pompes auront été resynthétisées: il reste donc 50% de pompes bloquées 24h après la première prise.

L'équilibre du traitement, au bout de J3 à J5 avec **1cp/j**, se fait aux alentours de **66% de pompes bloquées** en permanence.

Si l'augmentation de la dose n'a aucun effet, **le passage à 2 prises/j peut permettre de bloquer environ 80% de la sécrétion acide.**

Les IPPs sont-ils tous égaux ?

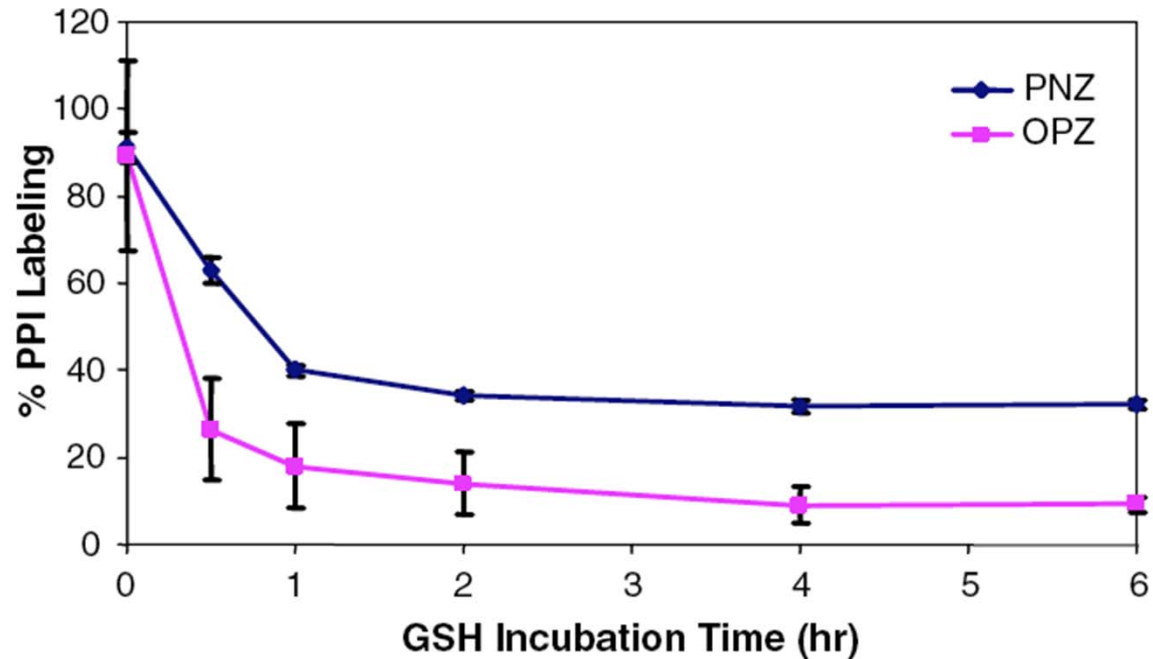


Fig. 10 The rate of loss of bound PPI (PNZ pantoprazole, OPZ omeprazole) as a function of time of incubation with 10 mM glutathione. The removal of labeled drug is biphasic, the fast phase accounts for about 84% of omeprazole binding and 60% of pantoprazole labeling, whereas the slow phase represents about 16% of omeprazole labeling and 40% of pantoprazole labeling

Antisécrétoires

(produits et principales caractéristiques)

Les antagonistes compétitifs des récepteurs H₂

<i>cimétidine</i>	<i>TAGAMET</i> ® (faible effet antiandrogénique, hyperprolactinémie, inhibiteur CYP450)
ranitidine	AZANTAC® RANIPLEX® (55%)
famotidine	PEPDINE® (BDO: 40-45%)
nizatidine	NIZAXID ® (BDO: 90%)

BDO : BioDisponibilité Orale

Principales caractéristiques

Effet antisécrétoire : rapide, bref, d'intensité modérée.

Inhibition sécrétoire : surtout la sécrétion acide basale.

Temps à pH > 4 sur le nyctémère est d'environ 6 heures.

Tolérance pharmacodynamique.

Efficacité liée à la biodisponibilité (mauvaise résorption).

Place actuelle des anti-H₂: rares intolérances aux IPP, RGO

Grade A à symptômes typiques et espacés.

Question 5

Analysez les facteurs du pronostic à long terme de ce patient.

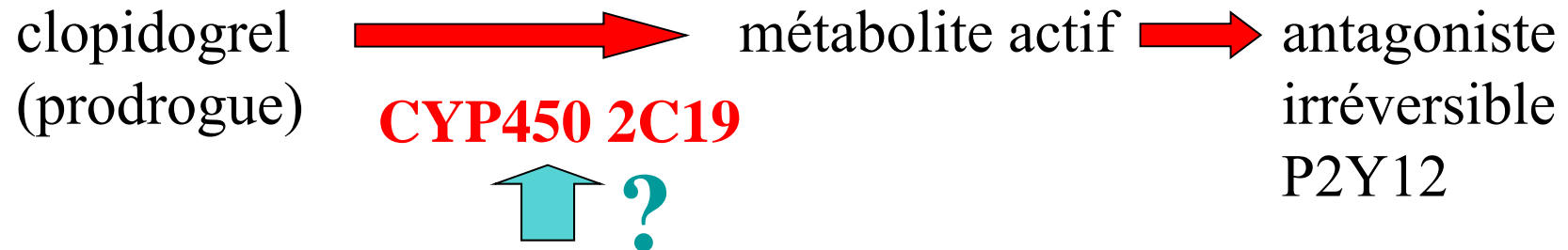
Question 5

- Pour l'ulcère 2 possibilités:
 - Guérison de la poussée avec éradication HP: patient guéri et pas de tt entretien
 - Persistance HP: vérifier l'observance; IPP au long cours pour éviter récurrences et complications. Discuter tt de seconde ligne probabiliste ou guidé par un antibiogramme.
- Pour la surcharge pondérale et troubles métaboliques:
 - Bon pronostic si correction des écarts diététiques
 - Sinon risques cardiovasculaires, DNID etc..

Question 6

Supposons que l'un des facteurs de risque présent chez ce patient se concrétise. La prise au long cours de clopidogrel Plavix® ou d'aspirine change-t-elle vos prescriptions ? La prise, au long cours, d'un antivitamine K change-t-elle vos prescriptions ?

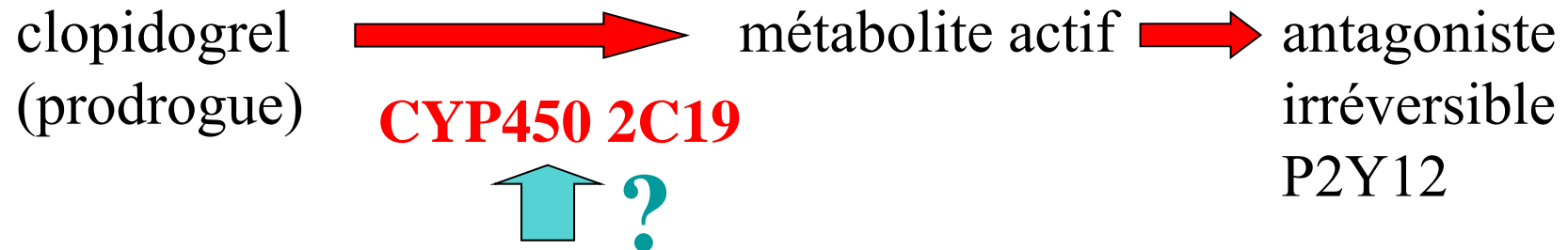
clopidogrel Plavix® et IPPs



IPP	$t_{1/2}$ (h)	Cytochrome(s)
oméprazole	0,5-1,2	2C19 & 3A4
esoméprazole	0,8-1,3	2C19 & 3A4
lanzoprazole	0,9-2,1	2C19 & 3A4
pantoprazole	0,8-2	2C19 & 3A4
rabéprazole	0,6-1,4	réduction non enzymatique

Comment faire pour les associer ?

clopidogrel Plavix® et IPPs



1. « Jouer » sur les $t_{1/2}$ d'élimination

$t_{1/2}$ IPP \approx 1h : « disparu » en 7h

$t_{1/2}$ clopidogrel (prodrogue) : indétectable au bout de 2h ($t_{1/2} \approx$ 15 min)

métabolite actif \approx 8h

Espacer les prises de 8-12 heures.

2. « Jouer » sur le choix du produit

rabéprazole Pariet®

3. Le futur prasugrel Efient®

Interactions médicamenteuses et risques des IPPs

Interactions dues à la réduction de l'acidité (effet classe)

Réduction de la résorption: kétoconazole, VitB12, digoxine.

Interactions due à l'inhibition des CYP 3A4 et 2C19: carbamazépine, diazépam, phénytoïne, méthotrexate, nifédipine, warfarine etc ...

Risques: troubles digestifs, hypomagnésémie, hypocalcémie.



Proton pump inhibitors, osteoporosis, and osteoporosis-related fractures

Marc R. Fournier^a, Laura E. Targownik^{b,*}, William D. Leslie^{a,c}

^a Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

^b Section of Gastroenterology, Faculty of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

^c Section of Nuclear Medicine, Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 June 2009

Received in revised form 11 July 2009

Accepted 14 July 2009

Maturitas 64 (2009) 9–13

Keywords:

Osteoporosis

Fractures

Proton pump inhibitors

Achlorhydria

Calcium

ABSTRACT

Proton pump inhibitors (PPIs) are among the most commonly prescribed medications today with an excellent short-term safety profile. Recently, a number of studies from a variety of data sources have reported an association between PPI use and hip fractures. However, there is not yet any direct evidence of a causal link between PPI use and the development of hip fracture. In the following paper, we will review the recent studies which have described this association between PPI use and hip fracture, and discuss the evidence supporting the likelihood of this association being causal, using data from previous work on the effects of surgical and pharmacological inhibition of gastric acid secretion on calcium absorption and bone mineral density. We will conclude by summarizing the current state of evidence on the relationship between gastric acid inhibition and the risk of fracture, and suggest management strategies for patients who require the long-term use of gastric acid inhibiting medications who also may be at risk for metabolic bone disease and fracture.

Cas clinique 2

Mme Eliette F., 36 ans consulte « pour le foie ». Pendant longtemps elle a présenté une tendance à la constipation, allant à la selle une à deux fois par semaine ; la prise d'une tisane laxative a été généralement efficace.

Elle dit être sujette aux crises de foie. En effet, plusieurs fois par an, il lui arrive de présenter des vomissements de bile. Les circonstances de survenue sont banales : une fatigue, une contrariété, avoir veillé plus que d'habitude, avoir fait un repas lourd ou avoir bu un vin blanc liquoreux. En montrant son front, au niveau de ses tempes, elle explique que ces vomissements s'accompagnent de maux de tête, soit à droite, soit à gauche, assez pénibles, qui durent 2 à 3 heures ; lors de certaines crises prolongées, elle a dû rester couchée dans le noir quelques heures.

Depuis les vacances de février et un séjour dans une station de ski, elle présente une sensibilité abdominale, avec une sensation de ballonnement, elle reste constipée mais très ennuyée du fait qu'1 ou 2 fois par semaine, elle présente aussi une diarrhée impérieuse mal contrôlée par la prise de lopéramide Imodium®. Son alimentation est assez variée, quoique paraissant pauvre en fibres alimentaires.

Antécédents : (1) Personnels : appendicectomie à 12 ans. Elle a une fille de 12 ans, (2) Familiaux : sa mère avait été opérée d'une lithiase vésiculaire. Son père est suivi pour un diabète.

A l'examen : (1) Patiente en bon état général. Taille 1,65m poids 54kg, (2) Examen pratiquement normal. Tout au plus l'abdomen est-il un peu sensible au niveau des fosses iliaques et de l'hypogastre, (3) Toucher rectal : on perçoit des selles dans l'ampoule rectale.

Contexte : (1) Mme F. tient seule une boutique de prêt-à-porter. Son mari est technicien à l'EDF et est amené à de fréquents déplacements, (3) outre leur fille de 12 ans, le couple s'occupe aussi de la sœur de M. F., une jeune trisomique de 26 ans, décrite comme douce, travaillant dans un centre d'aide par le travail, ne posant pas de problème, mais faisant parfois des « bêtises ».

Question 1

Enumérez d'abord vos hypothèses diagnostiques, puis reprenez-les une à une pour les argumenter et préciser quelles autres informations cliniques vous recherchiez.

Question 1

- Colopathie fonctionnelle et migraine
 - Colopathie car:
 - Constipation ancienne
 - Fausses diarrhées récentes
 - Selles au TR donc dyschésie
 - La prise d'anti-diarrhéiques majore la constipation
 - Pas de modification de l'état général
 - Pas l'âge du CCR, pas de sang, pas de faux besoins, pas de tenesme.
 - Migraines car:
 - Maux de tête anciens, à droite ou à gauche
 - Violentes
 - Avec vomissements
 - Faire préciser si aura ou signes d'accompagnement

Question 2

Quelles investigations envisagez-vous de faire ? Justifiez-vous.

Question 2

- Colopathie trop probable et l'âge rendent non utile une coloscopie
- Idem pour la migraine et l'imagerie cérébrale.
- Du fait des atcd familiaux : glycémie, TG, cholestérol
- Pour « rassurer » sur le foie: ALAT, ASAT, PAL

Question 3

Dès maintenant, il est possible de faire un traitement. Quels sont vos objectifs de traitement ?

Question 3

- Au plan intestinal:
 - Traiter la constipation:
 - par trouble de la progression
 - Par défaut d'évacuation
- Pour la migraine:
 - Traitement approprié
 - Dès les prémices
 - Au coup par coup : accès occasionnels

Question 4

Quels sont les moyens thérapeutiques dont on dispose ? (classes médicamenteuses, principales cibles).

Les laxatifs : classification

Laxatifs osmotiques : laxatifs de première intention chez l'adulte; bien tolérés et efficaces. Effet en 1 à 2 jours, apport d'eau. Fermentation colique possible avec les sucres. Ne pas les associer.

- Disaccharides lactitol IMPORTAL® , lactulose DUPHALAC®
- PEG (macrogol) TRANSIPEG® FORLAX®

Laxatifs stimulants ou de contact : stimulation de la sécrétion d'eau et d'électrolytes et/ou stimulation motrice. Action rapide (5-10h).

Interactions médicamenteuses ++ et douleurs abdominales.

- Anthracéniques: bourdaine ARKOGELULES®, séné SENOKOT®
- Autres : bisacodyl CONTALAX®, docusate JAMYLENE®, huile de ricin

Les laxatifs : classification

Laxatifs lubrifiants (ou émoullients) : action en 6-8h. Lubrification et ramollissement du bol fécal. Réduction absorption de vitamines A, D, E et K. Risque de fausse route (pneumopathie huileuse).
Traitement et prévention du fécalome.

➤ Huile de paraffine LANSOYL® PARLAX® RESTRICAL®

Laxatifs de lest (mucilages) : fibres ou mucilages (graines, gommés ou algues non digestibles). Augmentation du volume des selles en les chargeant en eau (effet de lest). Risque d'aggravation d'un état subocclusif.

➤ Ispaghul SPAGULAX®, psyllium TRANSILANE®, son de blé INFIBRAN®, gomme de sterculia NORMACOL®



ispaghul



psyllium



sterculia

Les laxatifs : classification

Les péristaltogènes intestinaux : inhibiteurs réversibles de l'acétylcholinestérase qui induisent indirectement la stimulation des récepteurs Mu et Ni des plexus entériques. Effet rapide en cas d'atonie intestinale.

➤ Pyridostigmine MESTINON® : **atonie intestinale** et myasthénie

➤ Néostigmine PROSTIGMINE® : décurarisation et myasthénie

Peu d'études contrôlées dans la constipation chronique. **Nombreuses contre indications** digestives et cardiaques. Nombreux effets secondaires. **Alternative possible aux laxatifs stimulants.**

Les laxatifs : classification

Laxatifs rectaux : effet mécanique (dilatation ampoule rectale) + effet pharmacologique (osmotique, stimulant, lubrifiant).

Glycérol

Suppositoires à la glycérine®

Hydrogénophosphate de Na

Normacol®

Sorbitol, citrate, laurylsulfoacétate de Na

Microlax®

Tartrate de K, bicarbonate de Na

Eductyl®

Seconde intention, courte période.

Les laxatifs : traitements hors AMM

Préparations aux investigations coliques : PEG (Fortrans[®], Klean-prep[®], Colopeg[®]), séné X-prep[®], bisacodyl et phosphates Prepacol[®].
Constipations rebelles ssi diagnostic occlusion éliminé.

Gastrograffine : produit de contraste iodé hyperosmotique (appel d'eau).
Efficace, peu étudié dans la constipation (occlusions « adhésives » du grêle)

Prokinétiques :

- **Agonistes 5-HT₄** (cisapride Prépulsid[®]) : entraîne la libération d'ACh dans les plexus entériques avec amélioration de la motricité. Risques cardiovasculaires (QT allongé, troubles du rythme)
- **Misoprostol Cytotec[®]** : prostaglandine. Constipation réfractaire chronique (augmentation des sécrétions et de la motilité). Ballonnements ++
- **Erythromycine** : induit la libération de motiline à des doses faibles (100 - 200mg). Augmente la vidange gastrique. Utilisation dans l'iléus post-opératoire. Constipation ?

Les laxatifs : douleurs associées

Antagonistes 5-HT₃ (alosétron Lotronex ® : non commercialisé en France; action sur les neurones afférents, inhibe les contractions réflexes; **syndrome de l'intestin irritable**).

Autres *sétrons* pour cette indication ? (dolasétron Anzemet®, granisétron Kytril®, odansétron Zophren®, tropisétron Navoban®).

Place des antidépresseurs ?

Question 4

- Au plan intestinal
 - Apport suffisant en fibres
 - Laxatifs lubrifiants, de lest, osmotiques plutôt que de contact
 - Dyschésie : suppos déclenchant la défécation
- Migraine :
 - Antalgiques banals : paracétamol, aspirine
 - AINS
 - Alcaloïdes ergot de seigle
 - triptans

Question 5

Concrètement, qu'allez-vous prescrire ? Justifiez votre choix.

Question 5

- Régime riche en fibres standards et évitant les fibres complexes
- Mucilage ou laxatif osmotique

Question 6

Vous décidez de revoir la patiente dans un mois : quels résultats de votre traitement pouvez-vous espérer ?

Question 6

- Disparition des fausses diarrhées
- Transit > 3 selles par semaine

Question 7

Cette patiente est amenée à prendre un antalgique de niveau 3 contenant de la morphine. Comment adaptez vous votre attitude thérapeutique ? Quels sont les moyens dont vous disposez pour ce cas particulier ?

Prise en charge de la constipation sous opioïde.
Etape 1 : introduction du traitement

Education

Hydratation suffisante
Alimentation adaptée
(fibres)

Environnement
favorisant
l'exonération

Activité physique
Verticalisation
Exercices respiratoires

Traitement laxatif osmotique ou stimulant
(systématique si prolongé)

Réévaluation régulière de l'observance et clinique

Prise en charge de la constipation sous opioïde.

Etape 2 : 3^{ème} jour sans selles



Eliminer une occlusion

Renforcement règles hygiéno-diététiques
Augmenter posologie laxatif
Traitement rectal (suppositoire)

4^{ème} jour sans selle

Eliminer un fécalome

Bithérapie laxative +/-
lavement rectal si selles

OU

Poursuite laxatif
méthylantrexone Rélistor® +/-
lavement rectal si selles dans l'ampoule

Reprise transit

NON →

Reprise d'un transit correct à 48h

OUI ←



Bithérapie laxative

NON



Grand lavement
Préparation colique

Antagonistes des récepteurs opioïdes en périphérie

bromure de méthylnaltrexone
(*alvimopan*)

Relistor®
(*Entereg®*)

Principe : blocage des récepteurs μ ($\mu > \kappa$ (8x) $\gg \gg \delta$) par un produit qui ne passe pas la BHE (ammonium quaternaire).

Relistor® : injectable uniquement (sous cutané), 1 dose 1 jour / 2, réduction posologie si clairance créatinine < 30 , adulte > 18 ans. AMM: constipation associée aux opioïdes si la réponse aux laxatifs habituels a été insuffisante.



FIN