

Toxicité digestive des médicaments

Pierre-François Rogliano

Pharmacien assistant spécialiste

pfrogliano@ch-rivesdeseine.fr



Stage 3A – Lundi 14 octobre 2019



PLAN

2

① Rappels : physiologie du système digestif

② Principaux symptômes

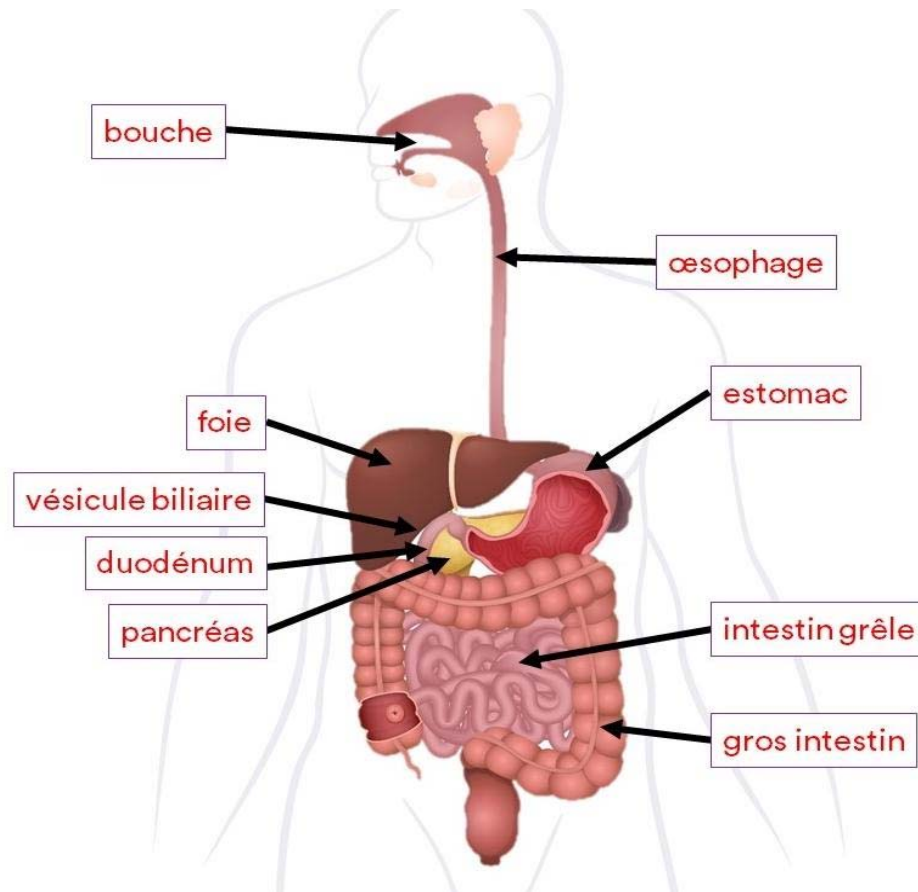
- Définitions
- Médicaments incriminés
- Prévention/traitement

③ QCMs



Rappels : physiologie du système digestif

3



Toxicité digestive

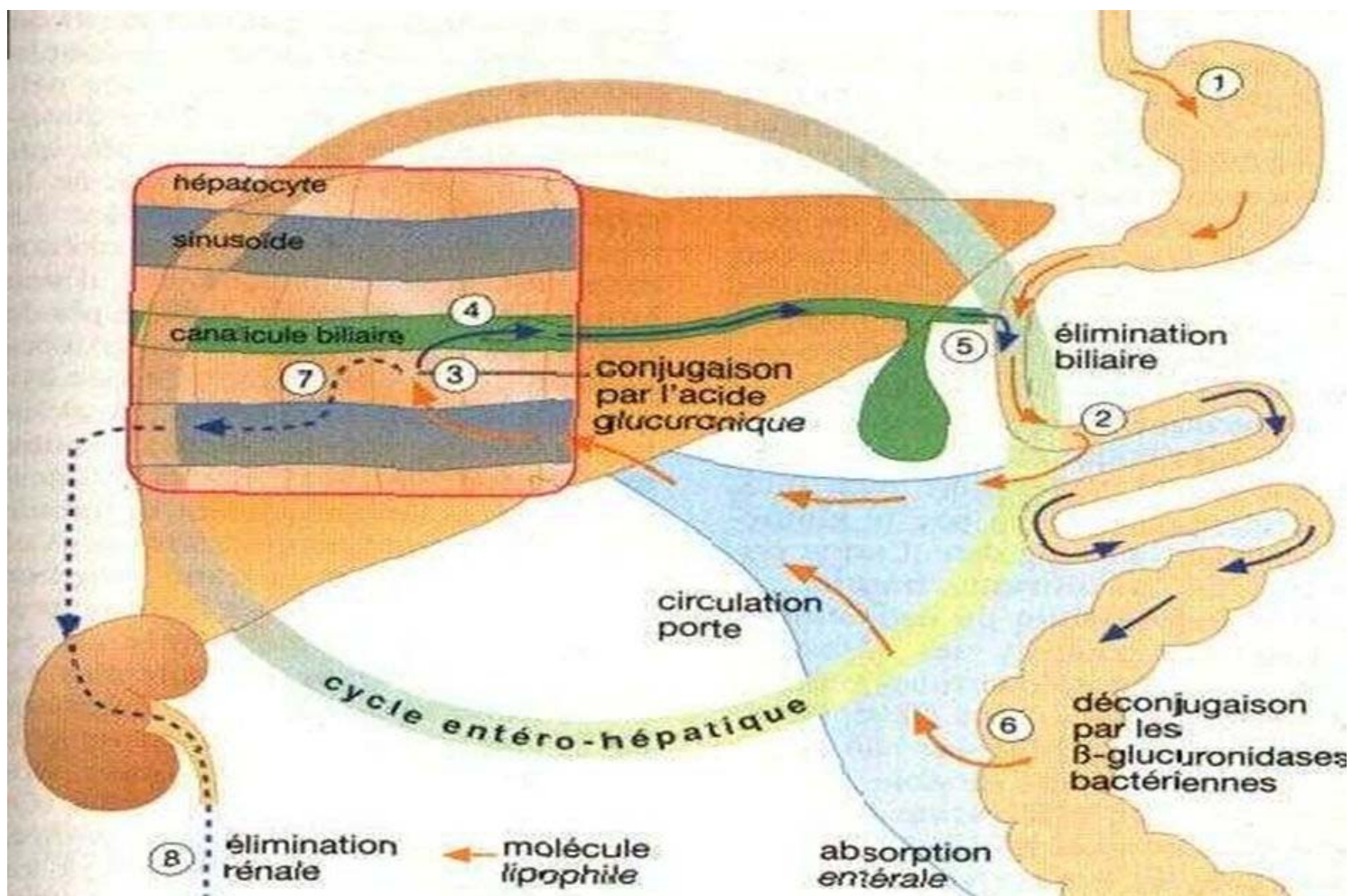
Fréquente

Peut survenir à tous les niveaux du tractus digestif

Plus marquée avec les formes orales que les formes injectables

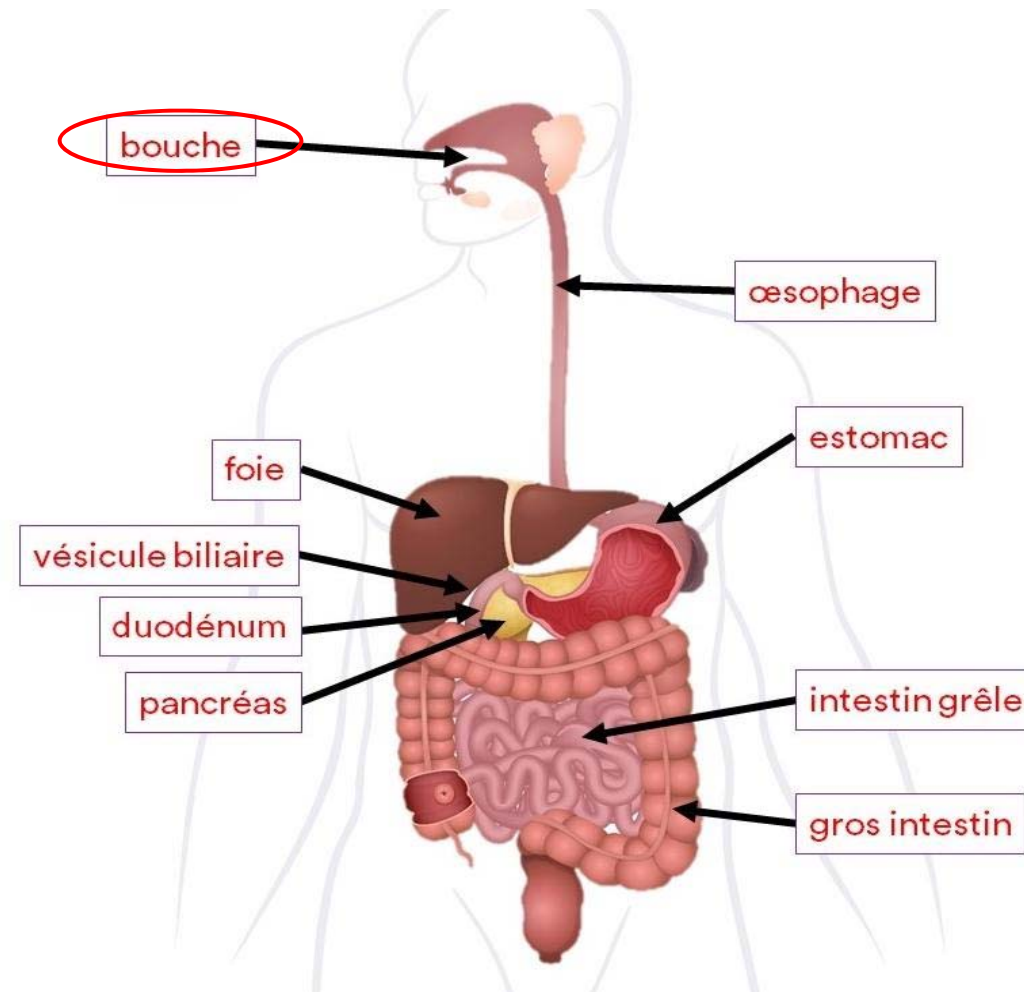
Le cycle entéro-hépatique

4



Atteinte des glandes salivaires

5



Atteinte des glandes salivaires

6

- Définition
- ✓ **Hyposialorrhée** : sècheresse buccale par insuffisance de sécrétion salivaire
- ✓ **Hypersialorrhée** : sécrétion surabondante de la salive et du fluide muqueux buccal



Atteinte des glandes salivaires

7

- Principaux médicaments

- ✓ **Hyposialorrhée :**

- Nombreux +++
- Médicaments **aux propriétés anticholinergiques**

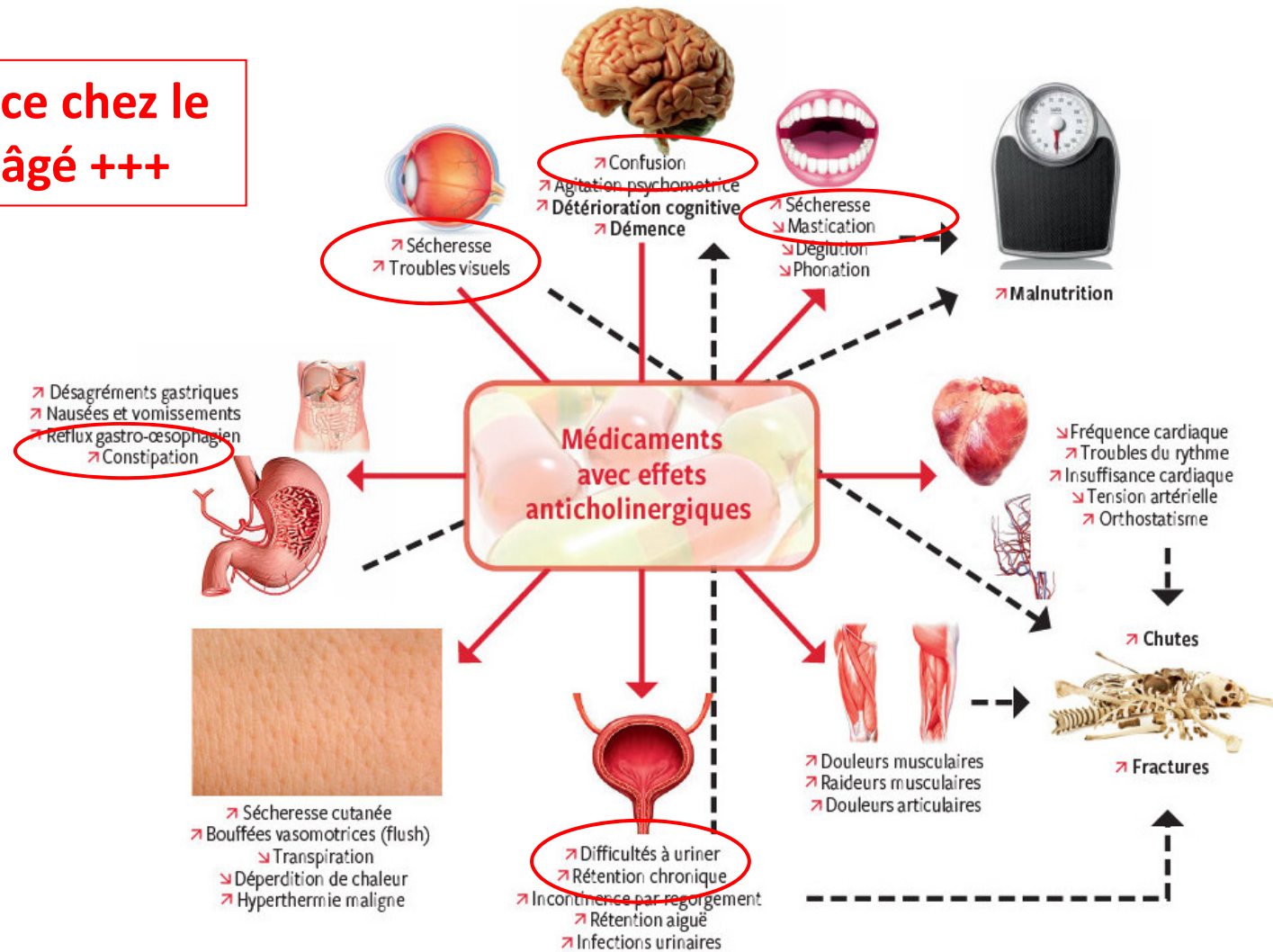
- ✓ **Hypersialorrhée :**

- Peu nombreux
- **Clozapine (LEPONEX®)**
- Levodopa (SINEMET®, MODOPAR®)
- Antialzheimer (donépézil, galantamine, rivastigmine)

Propriétés anticholinergiques

8

**Prudence chez le
sujet âgé +++**



Molécules avec propriétés anticholinergiques (liste non exhaustive)

9

Système nerveux central	<p>Antidépresseurs imipraminiques : clomipramine (ANAFRANIL®) ; imipramine (TOFRANIL®); amitriptyline (LAROXYL®)</p> <p>Antipsychotiques : chlorpromazine (LARGACTIL®); cyamemazine (TERCIAN®); olanzapine (ZYPREXA®); quetiapine (XEROQUEL®)</p> <p>Antiparkinsoniens : bipéridène (AKINETON®); trihexyphénidyle (ARTANE®); tropatépine (LEPTICUR®)</p> <p>Antihistaminiques : hydroxyzine (ATARAX®) ; alimémazine (THERALENE®)</p>
Appareil urinaire	<p>Antispasmodiques (utilisés dans l'incontinence urinaire) : Oxybutinine (DITROPAN®); solifénacine (VESICARE®)</p>
Appareil respiratoire	<p>Antiasthmatiques : ipratropium (ATROVENT®); tiotropium (SPIRIVA®)</p>
Autres	<p>Scopolamine (SCOPODERM®)</p>

Atteinte des glandes salivaires

10

- Prévention/traitement

- ✓ **Hyposialorrhée :**

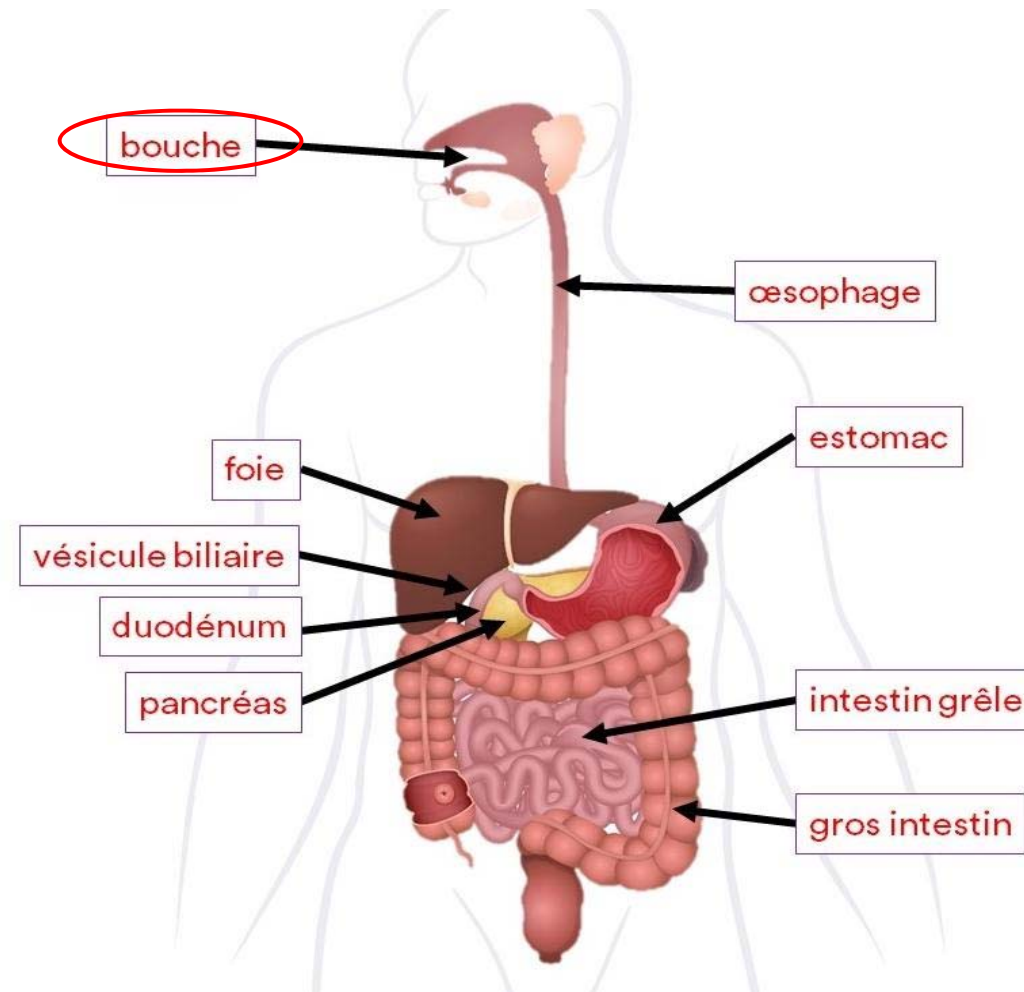
- Bonne hygiène bucco-dentaire
- Humidifier régulièrement la bouche avec des petites quantités d'eau
- Eviter alcool/tabac (assèchent la bouche)
- Anétholtrithione (SULFARLEM S 25[®]) ou substituts salivaires (AEQUASYAL[®], ARTISIAL[®])

- ✓ **Hypersialorrhée :**

- Médicaments aux propriétés anticholinergiques
- +/- toxine botulique (paralyse la glande parotide)

Dysgueusie

11



Dysgueusie

12

- Définition

Perturbation partielle ou totale (= agueusie) du goût

Mécanismes :

- Altération de la différenciation, de la croissance et de l'intégrité des papilles gustatives
- Déficience en zinc par chélation : \searrow gustine zinc dépendante

Dysgueusie

13

- Principaux médicaments

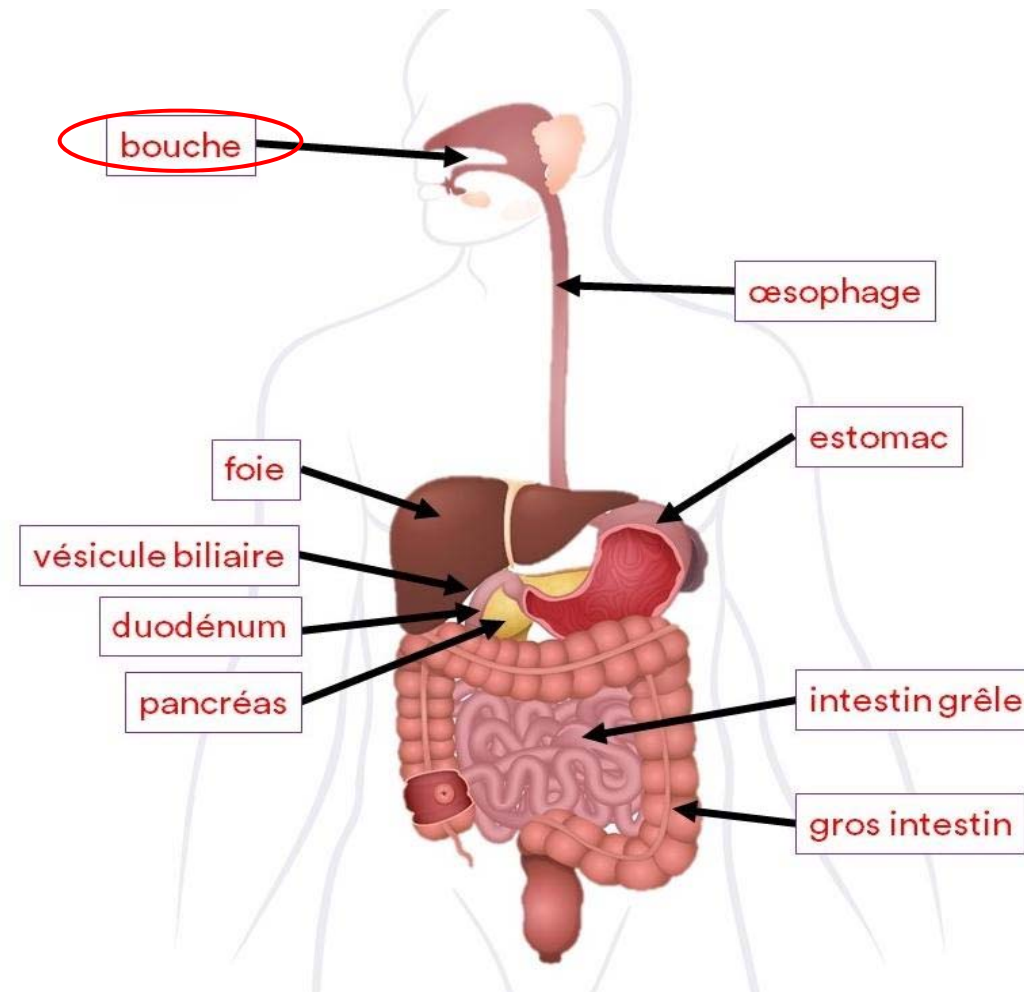
- Nombreux +++
- **Métronidazole (FLAGYL®) gout métallique**
- Béta-bloquants (métoprolol, labetalol)
- Chlorhexidine (HEXTRIL®) si traitement prolongé

- Prévention/traitement

- Rassurer patients : effet dose-dépendant, réversible
- Gluconate de Zinc

Hypertrophie gingivale

14



Hypertrophie gingivale

15

- Définition

Accumulation de matrice extra-cellulaire dans le compartiment collagénique du tissu gingival + inflammation chronique



Hypertrophie gingivale

16

- Principaux médicaments

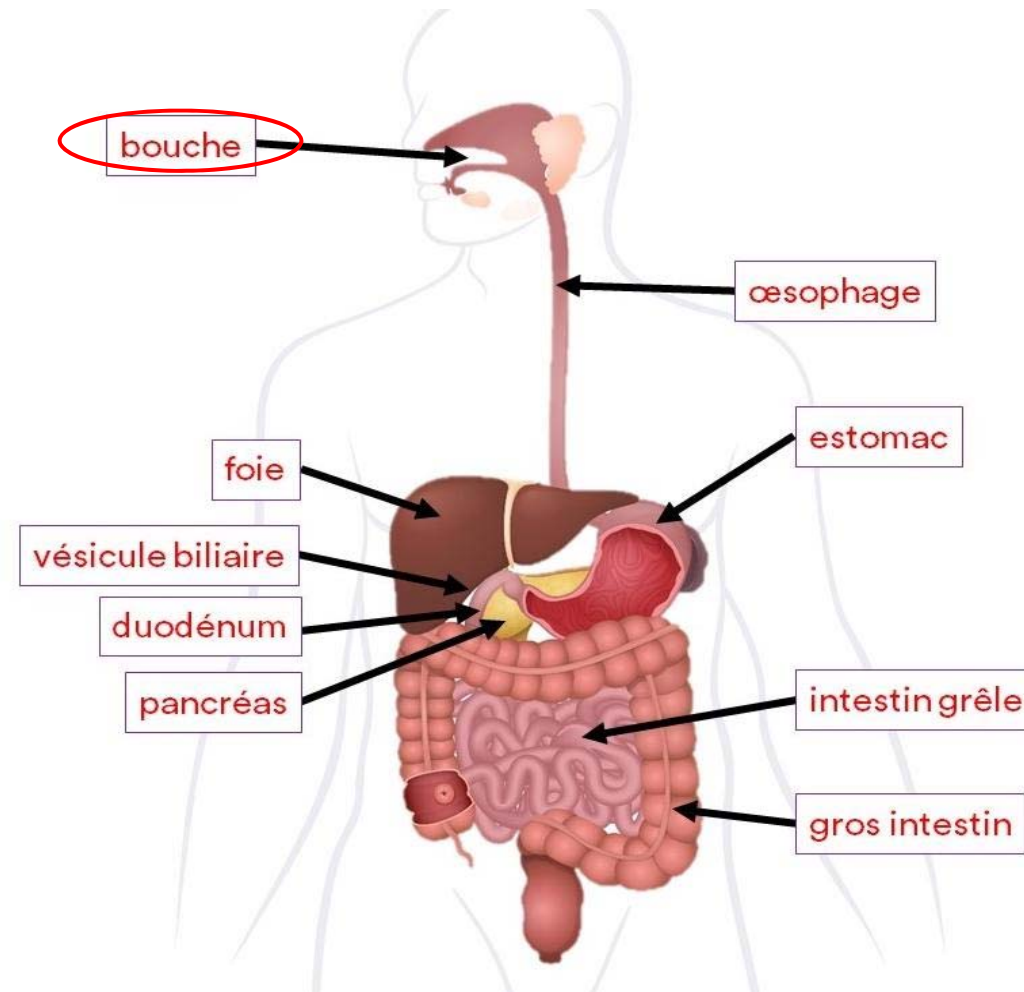
- **Phénytoïne (DIHYDAN®) : 20 à 50 %**
- Ciclosporine (NEORAL®)
- Inhibiteurs calciques : nifédipine (ADALATE®)

- Prévention/traitement

- Bonne hygiène bucco-dentaire
- Switch de molécules
- Chirurgie

Ostéonécrose de la mâchoire

17



Ostéonécrose de la mâchoire

18

- Définition



- ✓ Présence d'os exposé au niveau de la région maxillo-faciale qui persiste pendant minimum 8 semaines
- ✓ Zone osseuse dénudée, de consistance dure, de couleur brun jaunâtre et à surface rugueuse

Ostéonécrose de la mâchoire

19

- Principaux médicaments

- **Biphosphonates par voie IV +++**, utilisés dans ostéoporose et hypercalcémie maligne

- Acide clodronique (CLASTOBAN®)

- Acide pamidronique (AREDIA®)

- Acide zoléronique (ACLASTA®, ZOMETA®)

- Facteurs de risques :

Extraction dentaire chez des patients cancéreux sous chimiothérapie, radiothérapie et/ou corticoïdes

Ostéonécrose de la mâchoire

20

- Prévention

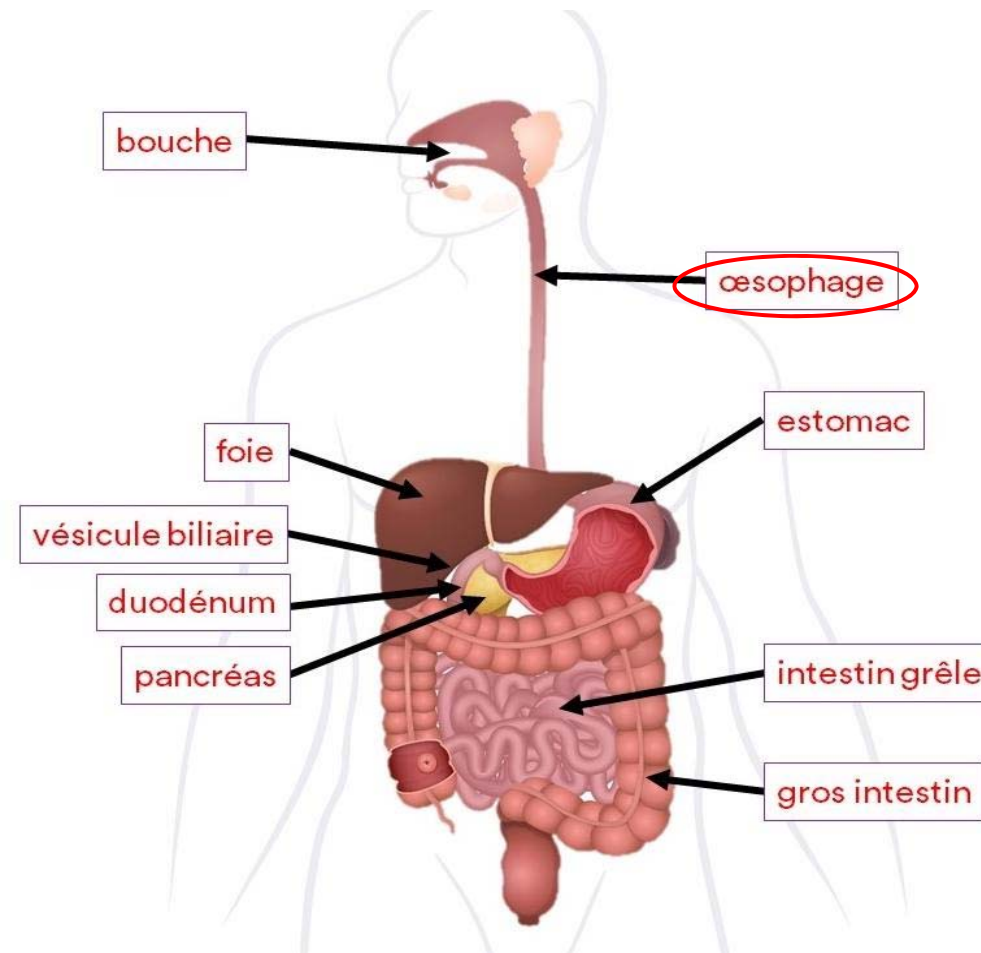
- **Contrôle dentaire avant l'initiation +++**
- Information patient
- Bonne hygiène dentaire et suivi régulier
- Eviter toute intervention dentaire non urgente

- Traitement

- Résection de l'os nécrosé
- Utilisation d'antibiotiques et bains de bouche

Ulcérations œsophagiennes

21



Ulcérations œsophagiennes

22

- Définition



Sensation de brûlure dans la gorge ou dans la poitrine (↗ lors de la déglutition)

➤ *Complications possibles :*

Hémorragies, rétrécissement de l'œsophage, perforation (rare)

**Gélules plus à risque que les comprimés
(adhésion à la muqueuse œsophagienne plus importante)**

Ulcérations œsophagiennes

23

- Principaux médicaments

- **Biphosphonates VO**, utilisés dans ostéoporose

- Acide alendronique (FOSAVANCE®)

- Acide risedronique (ACTONEL®)

- Acide tiludronique (SKELID®) ;

- Antibiotique famille des cyclines (doxycycline +++)

Ulcérations œsophagiennes

24

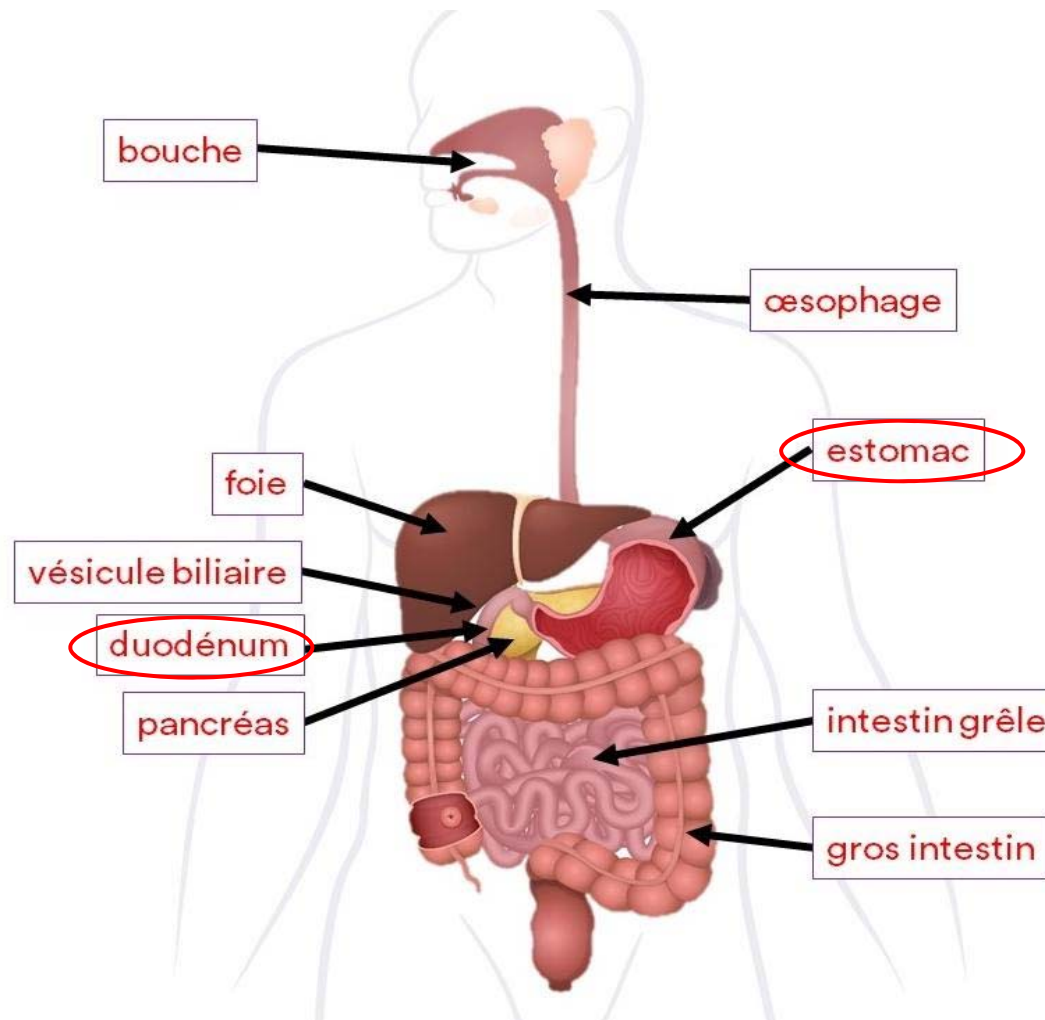
- Prévention

- Avaler une gorgée d'eau avant de prendre le médicament
- Prendre avec une quantité d'eau suffisante (200 mL= un grand verre) surtout si prise au soir avant le coucher
- Rester 15 à 30 min en position assise ou debout (jamais allongée !)
- Eviter la consommation d'alcool qui assèche l'œsophage

- *Patients* : informer médecin/pharmacien si difficultés à avaler ou douleurs à la déglutition

Ulcères gastriques-duodénaux

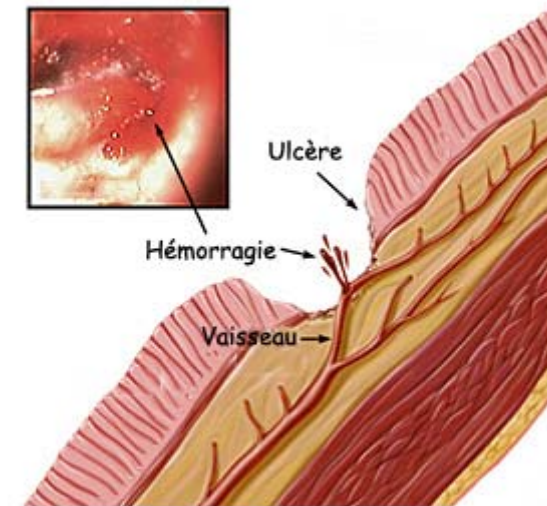
25



Ulcères gastriques-duodénaux

26

- Définition :
- Perte de substance importante de la paroi interne de l'estomac (ulcère gastrique) ou du duodénum (ulcère duodénale) creusant en profondeur jusqu'à sa couche externe musculieuse
- Résulte de l'agression de la muqueuse par l'acidité du liquide gastrique



Risque d'hémorragies digestives +++

Ulcères gastriques-duodénaux

27

- Principaux médicaments

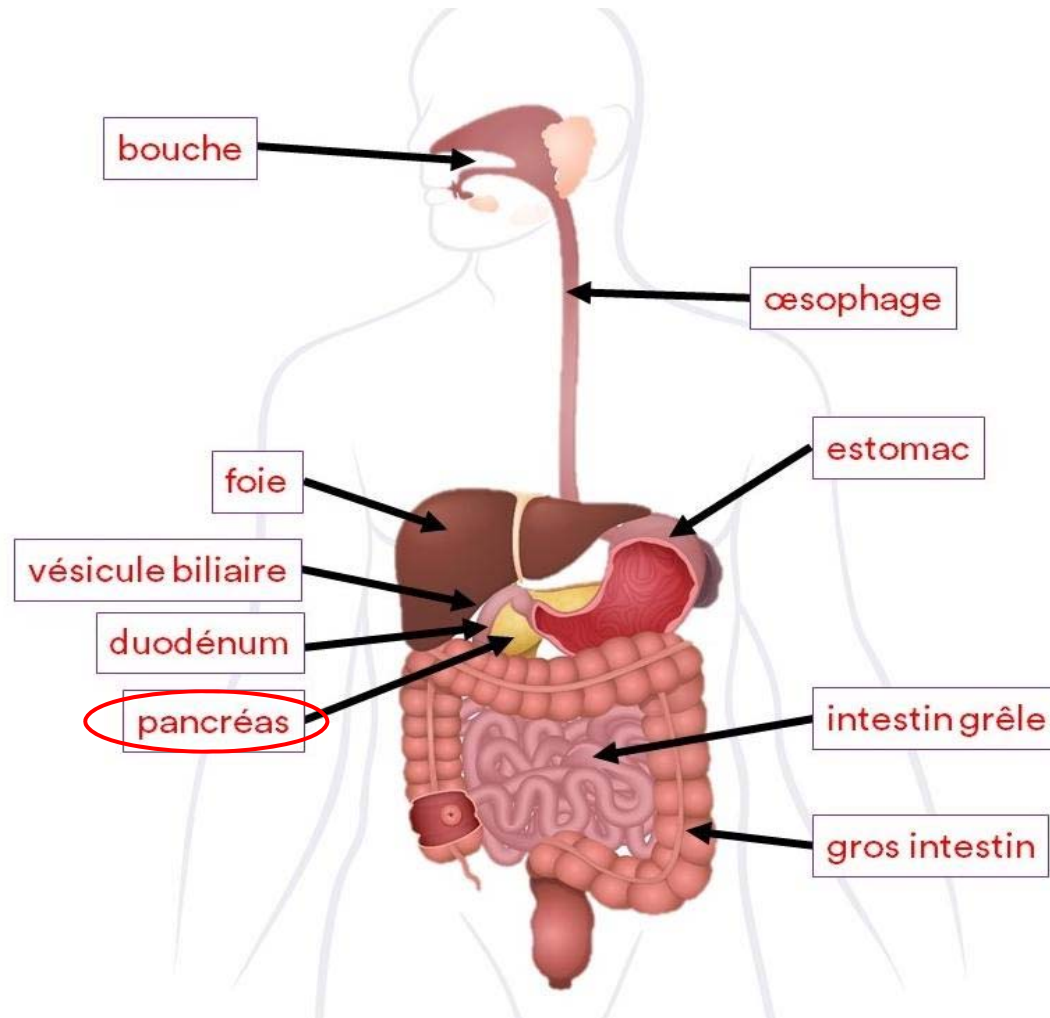
- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) +++**
- Ibuprofène (NUROFEN®), diclofenac (VOLTARENE®), kétoprofène
- √ de la production de prostaglandines protectrices gastrique

- Traitement/prévention

- Prise au moment des repas
- Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) uniquement si :
- > 65 ans, ATCD ulcère gastrique/duodéal, association antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant

Pancréatite aigue

28

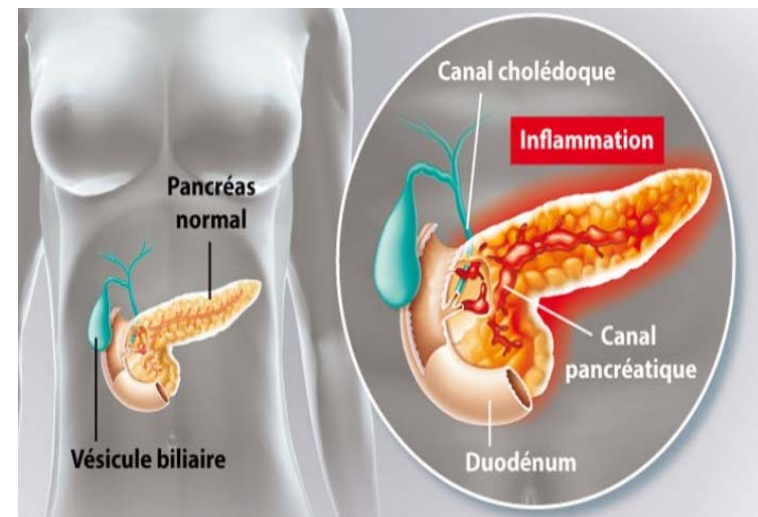


Pancréatites aiguës

29

- Définition :

- Inflammation aiguë du pancréas
- Médicamenteuse : 2 % des PA
- Deux formes :
 - Œdémateuse : la + fréquente , bénigne
 - Nécrosante : rare mais grave



- Clinique :
 - Douleurs abdominales + élévation lipasémie

Pancréatites aiguës

30

- Principaux médicaments

- **Didanosine (VIDEX®)**
- **Azathioprine (IMUREL®)**
- **Valproate de sodium (DEPAKINE®)**
- **Œstrogènes**
- Morphiniques
- Diurétiques

- Traitement/prévention

- Arrêt du médicament
- Prise en charge symptomatique

Nausées/vomissements

31

- Définitions :

- ✓ **Nausée** : sensation désagréable au niveau de l'estomac et de la gorge correspondant à une envie de vomir
- ✓ **Vomissements** : rejet du contenu de l'estomac par la bouche = réflexe mécanique de défense de l'organisme destiné à vider l'estomac



Nausées/vomissements

32

- Principaux médicaments
 - Nombreux +++
 - **Chimiothérapie**
 - **Morphine et dérivés** : codéine, tramadol, oxycodone, fentanyl
 - Metformine (GLUCOPHAGE®)
 - L-dopa (MODOPAR®, SINEMET®)
 - Fer (FUMAFER®, TARDYFERON®)

Nausées/vomissements

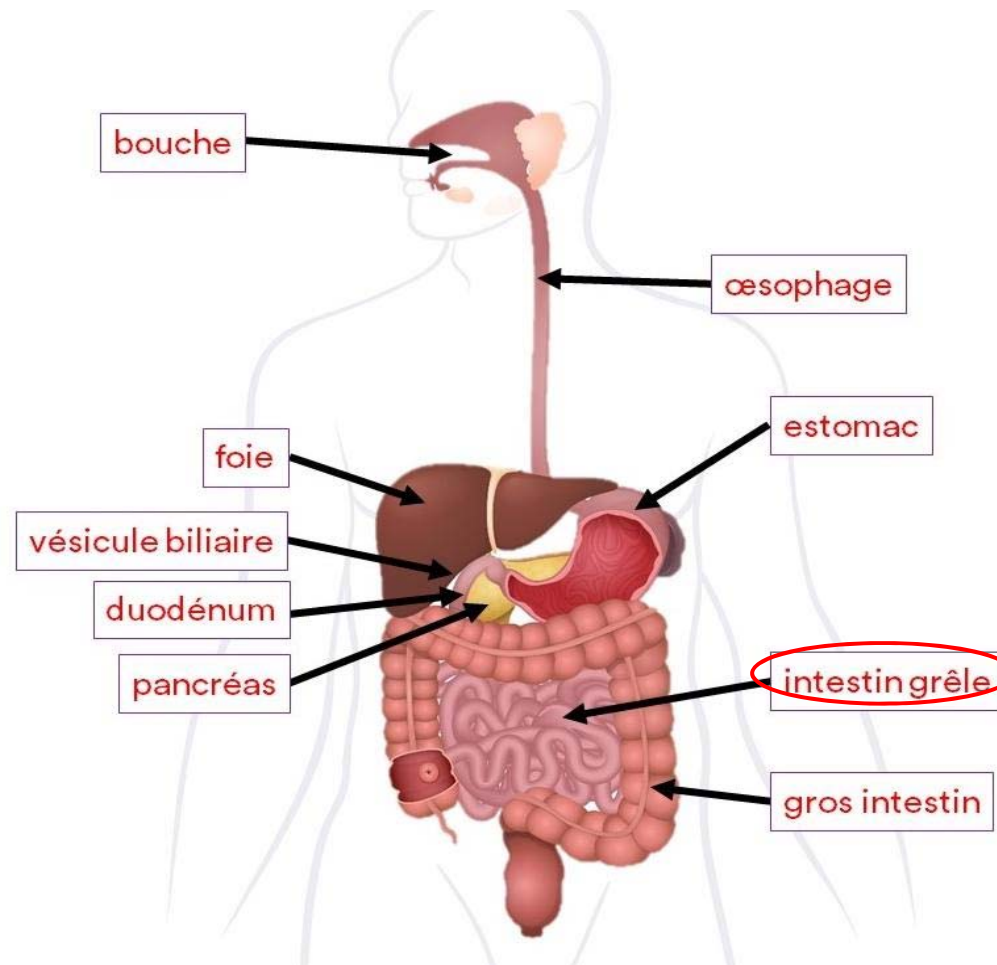
33

- Prévention/traitement

- Régresse habituellement après quelques jours (sauf chimiothérapie)
- Prise au moment des repas
- Fractionner les repas
- Eviter les aliments trop gras, frits, épicés
- ✓ **Anti-émétiques :**
 - Metoclopramide (PRIMPERAN®) - dompéridone (MOTILIUM®)
 - Ondansetron (ZOPHREN®) si nausées chimio-induits

Diarrhées

34



Diarrhées

35

- **Définition :**
 - Emission d'au moins 3 selles molles ou liquides par jour
 - **Aigue** : apparition brutale
 - **Chronique** : durée > 15 jours



Diarrhées

36

- Principaux médicaments

- Nombreux +++
- **Chimiothérapie**
- **Colchicine (COLCHIMAX®)**
- **Antibiotiques** : perturbation de la flore bactérienne intestinale, colites pseudomembraneuses (=infection à clostridium difficile)
- Metformine (GLUCOPHAGE®)
- Laxatifs (abus)

Diarrhées

37

- Traitement/prévention

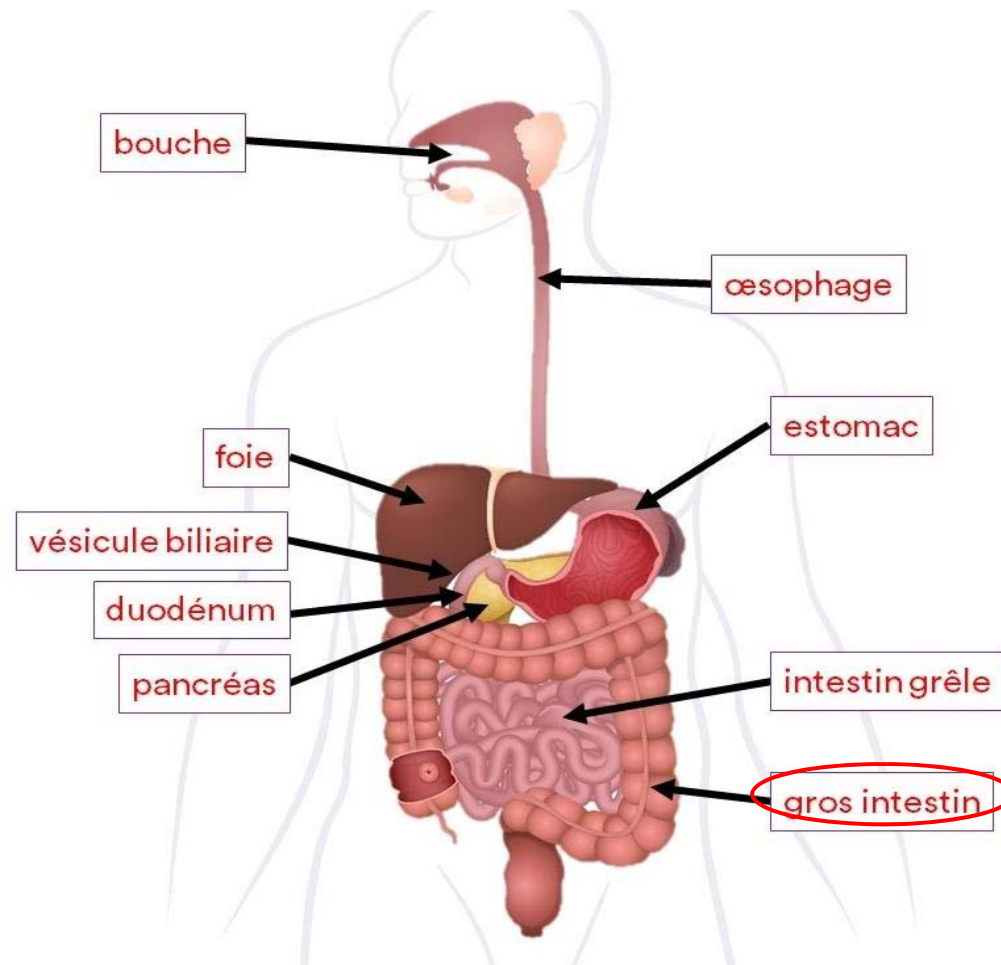
- Ralentisseurs du transit : lopéramide (IMODIUM®)
- Antisécrétoires intestinaux : racécadotril (TIORFAN®)
- Levures: saccharomyces boulardii (ULTRA-LEVURE®)

Règles hygiéno-diététiques :

- Hydratation
- Alimentation pauvres en fibres et graisses
- Favoriser les féculents : pommes de terre, riz blanc

Constipation

38










Constipation

39

- Définition

Difficulté à évacuer les selles associée à une diminution de leur fréquence d'émission généralement < 3 /semaine

	Type 1 Dur, séparé en morceaux, comme les noix.
	Type 2 En forme de saucisse, mais grumeleuse.
	Type 3 Comme une saucisse, mais avec des fissures sur sa surface.
	Type 4 Comme une saucisse ou un serpent, mais lisse et douce.
	Type 5 Morceaux mous aux bords bien définis.
	Type 6 Morceaux déchiquetés, agglomérés en une matière pâteuse.
	Type 7 Fade, humide, aucun morceau solide. Entièrement liquide.

Constipation

40

- Principaux médicaments

- **Morphine et dérivés** : codéine, tramadol, oxycodone, fentanyl
- **Inhibiteurs calciques** : vérapamil (ISOPTINE®), diltiazem (TILDIEM®), amlodipine (AMLOR®)
- Médicaments aux propriétés anticholinergiques (neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques)
- Antiémétiques : ondansétron (ZOPHREN®)
- Antidiarrhéiques (abus)

Constipation

41

- Prévention/traitement

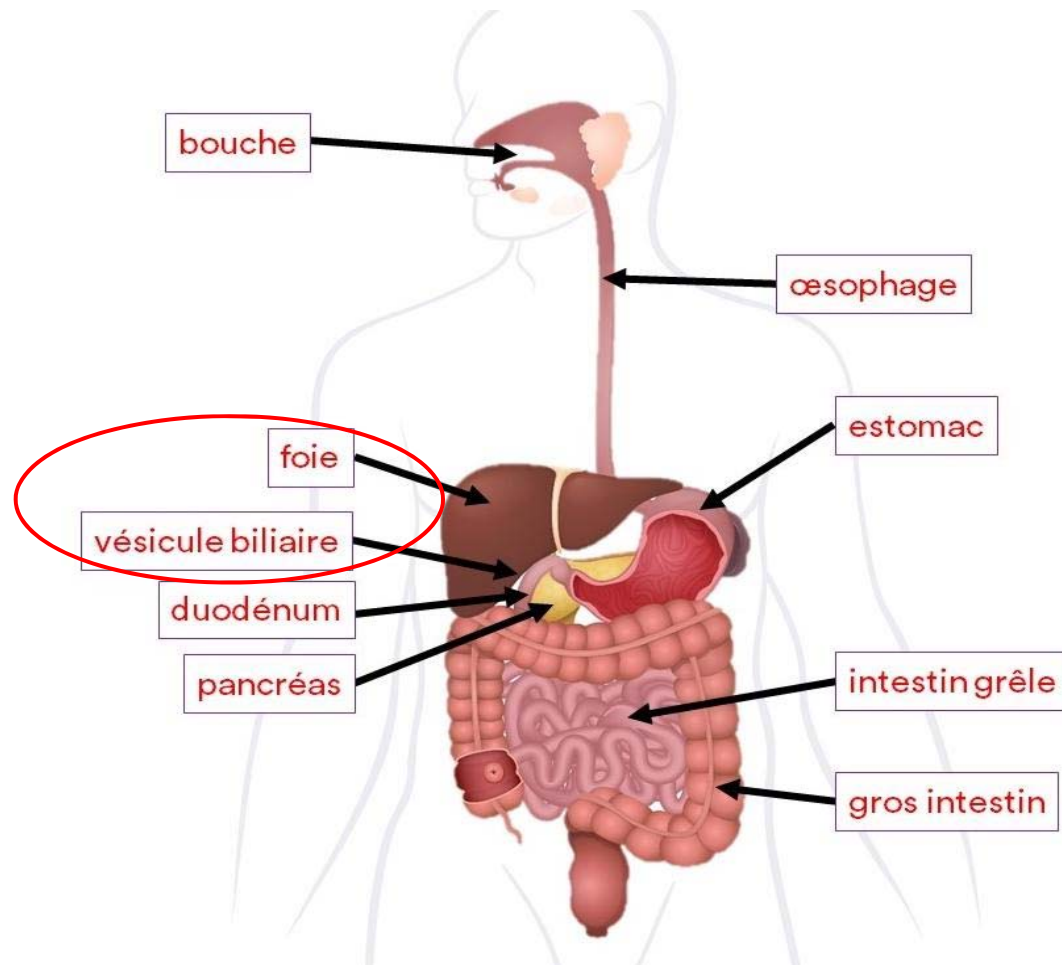
- **Systématique lors de la prescription de morphiniques +++**
- Laxatifs : lactulose(DUPHALAC[®]), macrogol (MOVICOL[®]), huile de paraffine (LANSOYL[®])

Règles hygiéno-diététiques :

- Alimentation riche en fibres
- Sport régulier
- Bonne hydratation

Cytolyse/cholestase hépatique

42



Cytolyse/cholestase hépatique

43

- Définition

- **Cytolyse** : destruction des cellules du foie (hépatocytes) associée à une libération du contenu dans la circulation sanguine
 - Aspartate amino transférase (ASAT) : non spécifique
 - Alanine amino transférase (ALAT) : + spécifique
- **Cholestase** : une diminution ou arrêt de la sécrétion biliaire pouvant provoquer un ictère (jaunisse)
 - Augmentation des concentrations sériques et tissulaires d'acides biliaires + phosphatase alcaline (PAL)

Cytolyse/cholestase hépatique

44

- Clinique

- **Non spécifique** : fatigue, douleurs abdominales, nausées, fièvre
- +/- prurit, ictère, anorexie, amaigrissement



Cytolyse/cholestase hépatique

45

- Principaux médicaments

- **Paracétamol**
- **Valproate de sodium (DEPAKINE®)**
- **Antibiotiques antituberculeux : rifampicine, isoniazide**
- **Amoxicilline acide clavulanique (AUGMENTIN®)**
- Chlorpromazine (LARGACTIL®)
- Amitriptyline (LAROXYL®)
- Clomipramine (ANAFRANIL®)

Cas du paracétamol

46

- Posologie

- Dose maximale 15 mg/kg/prise soit 60 mg/kg/j : 4 g/j chez l'adulte
- Chez sujet < 50 kg, > 75 ans, alcoolique : 3 g/j
- (↓ des réserves en glutathion, dénutrition)



SURDOSAGE = DANGER

Dépasser la dose peut détruire le foie

Cas du paracétamol

47



au risque de surdosage

✓ Associations

CODOLIPRANE® : 500 mg paracétamol + 30 mg codéine

LAMALINE® : 300 mg paracétamol + 10 mg poudre d'opium + 30 mg caféine

IZALGI® : 500 mg paracétamol + 25 mg poudre d'opium

IXPRIM® : 325 mg paracétamol + 37,5 mg tramadol

✓ Poids < 50 kg

Ex : patient de 40 kg → 60 mg/kg/j = **2,5 g/j max**

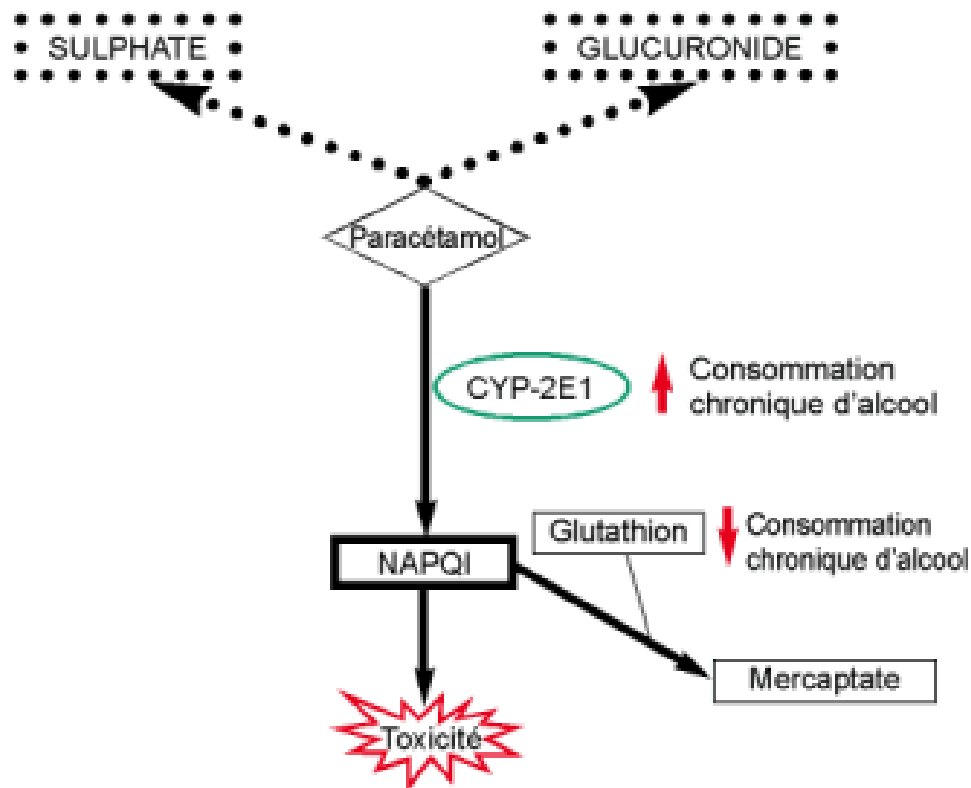
Cas du paracétamol

48

- **Surdosage** :
- **Clinique** : cytolyse et cholestase sévère (↑ : ASAT, ALAT, PAL) surtout si dose > 8 g/j
- **Délai d'apparition** : 24 à 48 h après l'ingestion
- **Dosage de la paracétamolémie** : uniquement à partir de la 4ème h après l'ingestion
- **Traitement** : N-acétylcystéine (HIDONAC®) voie injectable, systématique en cas d'ingestion > 6g

Cas du paracétamol

49



■ Mécanisme d'action :

Régénération du pool de glutathion par l'HIDONAC® (=précurseur) permettant de détoxifier le métabolite toxique

QCM

50

1- Concernant la toxicité digestive des médicaments :

- A/ Elle est rare
- B/ Elle est présente uniquement pour les médicaments administrés par voie orale
- C/ Elle peut concerner l'ensemble des organes du système digestif
- D/ Les molécules anticancéreuses et les antalgiques opioïdes entraînent fréquemment une toxicité digestive
- E/ Les comprimés entraînent davantage de risque d'ulcérations œsophagiennes que les gélules

QCM

51

2- Concernant l'atteinte des glandes salivaires d'origine médicamenteuse :

A/ Une hyposialorrhée se définit comme une augmentation de la sécrétion salivaire

B/ De nombreux médicaments peuvent induire une hyposialorrhée

C/ La clozapine (LEPONEX®) induit fréquemment une hypersialorrhée

D/ Les antidépresseurs tricycliques : clomipramine (ANAFRANIL®), amitriptyline (LAROXYL®) entraînent fréquemment une sécheresse buccale

E/ Le traitement d'une hypersialorrhée repose sur l'administration de SULFARLEM® ou d'ARTISIAL®

QCM

52

3- Parmi les molécules suivantes laquelle entraîne fréquemment un gout métallique dans la bouche :

A/ Ibuprofène (NUROFEN®)

B/ Morphine (ACTISKENAN®)

C/ Acide alendronique (FOSAVANCE®)

D/ Métronidazole (FLAGYL®)

E/ Doxycycline (DOXY®)

QCM

53

4- Parmi les molécules suivantes, lesquelles peuvent être responsables d'hypertrophie gingivale :

A/ Phénytoïne (DIHYDAN®)

B/ Fentanyl (MATRIFEN®)

C/ Ciclosporine (NEORAL®)

D/ Nifédipine (ADALATE®)

E/ Propranolol (AVLOCARDYL®)

QCM

54

5- Concernant les effets anticholinergiques :

A/ Ils entraînent fréquemment des diarrhées

B/ Ils entraînent fréquemment une sècheresse buccale

C/ Ils doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé

D/ L'hydroxyzine (ATARAX®) et la colchicine (COLCHIMAX®) peuvent en être responsables

E/ Ils entraînent une augmentation de la pression intra oculaire

QCM

55

6- Concernant les médicaments responsables d'ulcères gastro-duodénaux :

- A/ Une complication possible est l'hémorragie digestive
- B/ Les AINS sont fréquemment incriminés
- C/ La toxicité de ces médicaments peut être diminuée avec la prise d'un repas
- D/ Un inhibiteur de la pompe à protons doit être systématiquement associé
- E/ Ils entraînent une augmentation des prostaglandines digestives

QCM

56

7- Concernant les biphosphonates :

- A/ L'acide pamidronique (AREDIA®) et alandronique (FOSAVANCE®) sont des représentants de cette famille
- B/ Ils sont utilisés dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose
- C/ Les biphosphonates par VO entraînent davantage d'ostéonecrose de la mâchoire que ceux utilisés en IV
- D/ La prise des biphosphonates VO doit se faire en position allongée
- E/ Un contrôle dentaire doit être systématiquement effectué avant l'instauration d'un biphosphonate IV

QCM

57

8- Concernant les pancréatites d'origine médicamenteuse :

A/ Elle représente 50 % des pancréatites aiguës

B/ Des douleurs abdominales et une élévation des ASAT/ALAT sont fréquemment observées

C/ La pancréatite aiguë nécrosante est habituellement bénigne

D/ Elles peuvent résulter de la prise d'oestrogènes

E/ Elles peuvent résulter de la prise d'azathioprine (IMUREL®)

QCM

58

9- Concernant les médicaments responsables de nausées et vomissements :

A/ Ils sont rares

B/ La prise en dehors des repas peut améliorer les symptômes

C/ Les dérivés morphiniques sont fréquemment incriminés

D/ L'ondansetron (ZOPHREN®) est utilisé pour traiter les nausées et vomissements chimio-induits

E/ Un traitement par métoclopramide (PRIMPERAN®) ou domperidone (MOTILIUM®) peut être utilisé

QCM

59

10- Parmi les médicaments responsables de constipation/diarrhées :

- A/ Les inhibiteurs calciques comme le vérapamil (ISOPTINE®) entraînent fréquemment des diarrhées
- B/ Un laxatif doit systématiquement être associé à un traitement par morphinique
- C/ Afin de limiter la survenue de diarrhées il est conseillé au patient d'avoir une alimentation riche en fibres
- D/ Les antibiotiques entraînent une perturbation de la flore bactérienne à l'origine d'une constipation
- E/ En cas de diarrhées des levures de type *Saccharomyces Boulardii* (ULTRALEVURE®) peuvent être utilisées

QCM

60

11- Concernant la toxicité du paracétamol :

- A/ Elle survient généralement après des doses > 8 g/j
- B/ Elle est liée à l'accumulation d'un métabolite toxique
- C/ Le délai de survenue des symptômes est en général 12 h après l'ingestion
- D/ L'antidote est le N-acetylcysteine (HIDONAC®)
- E/ On observe une augmentation très importante des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT)

Réponses QCMs

61

- 1- CD
- 2- BCD
- 3- D
- 4- ACD
- 5- BCE
- 6- ABC
- 7- ABE
- 8- DE
- 9- CDE
- 10- BE
- 11- ABDE

MERCI DE VOTRE ATTENTION