

# Toxicité digestive des médicaments

Pierre-François Rogliano

Pharmacien assistant spécialiste

[pfrogliano@ch-rivesdeseine.fr](mailto:pfrogliano@ch-rivesdeseine.fr)



**Stage 3A – Lundi 14 octobre 2019**



# PLAN

2

## ① Rappels : physiologie du système digestif

## ② Principaux symptômes

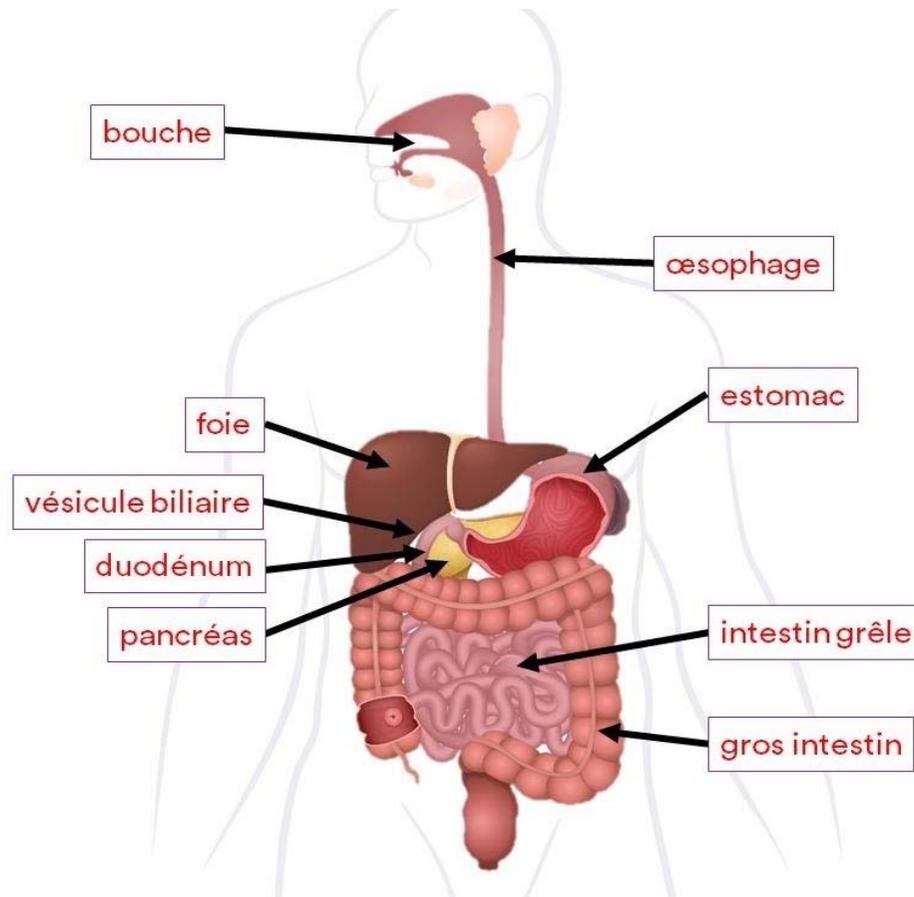
- Définitions
- Médicaments incriminés
- Prévention/traitement

## ③ QCMs



# Rappels : physiologie du système digestif

3



Toxicité digestive

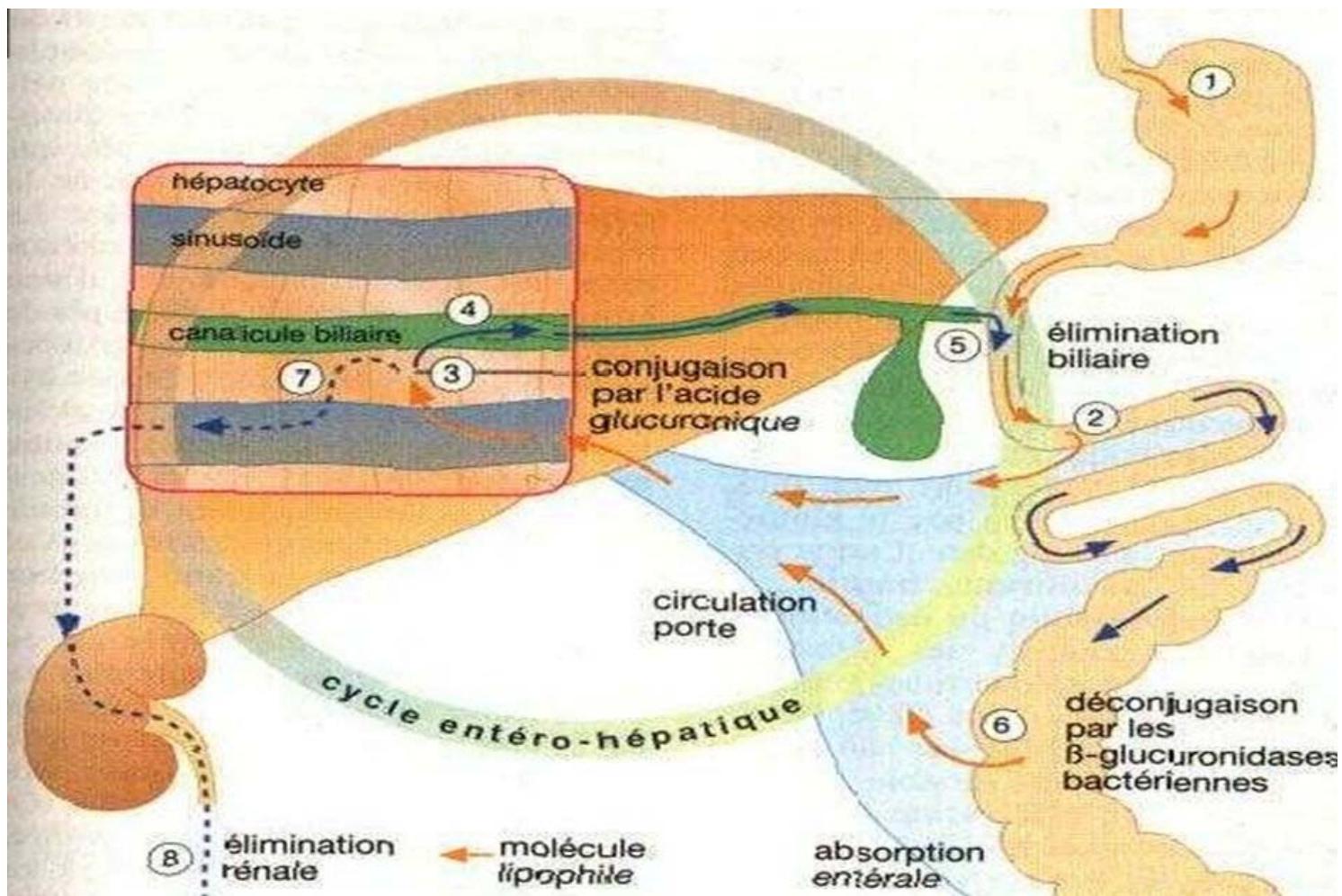
Fréquente

Peut survenir à tous les niveaux du tractus digestif

Plus marquée avec les formes orales que les formes injectables

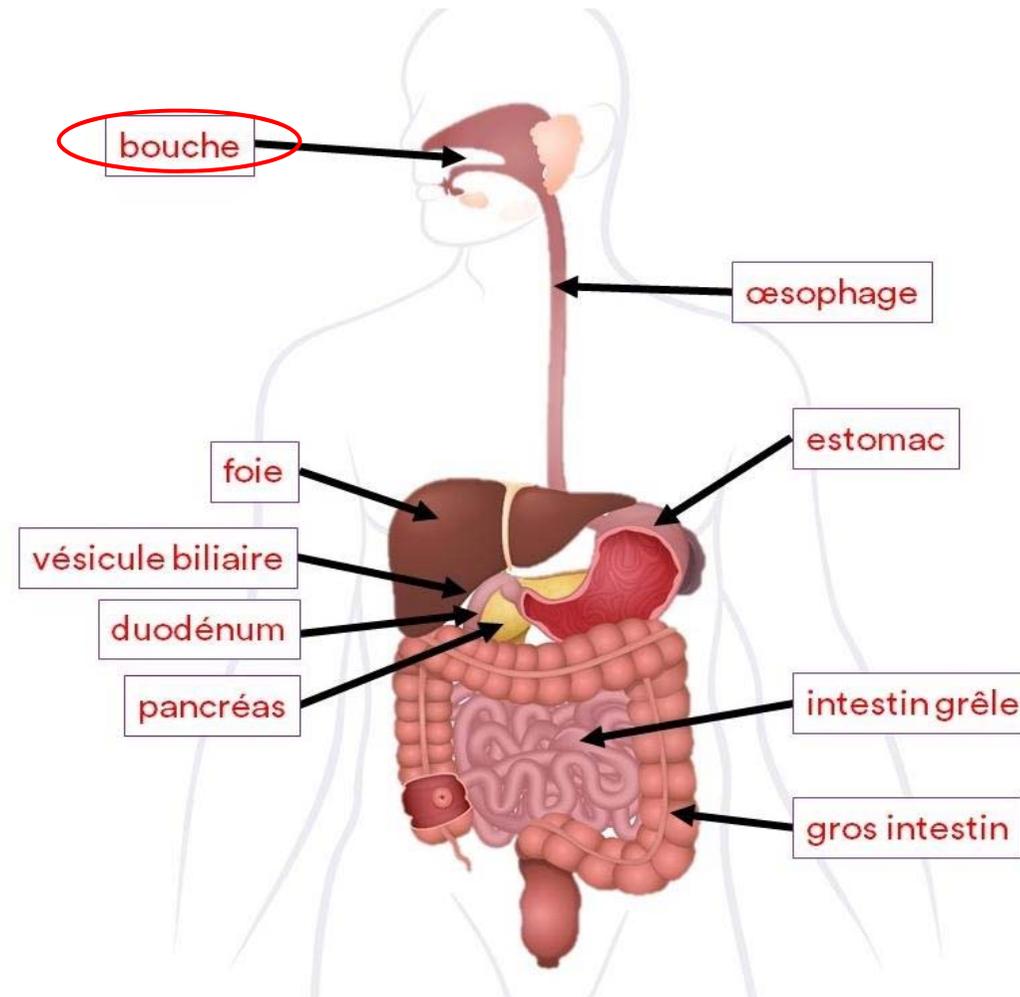
# Le cycle entéro-hépatique

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)



# Molécules avec propriétés anticholinergiques (liste non exhaustive)

9

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

# Atteinte des glandes salivaires

10

- Prévention/traitement

- ✓ **Hyposialorrhée :**

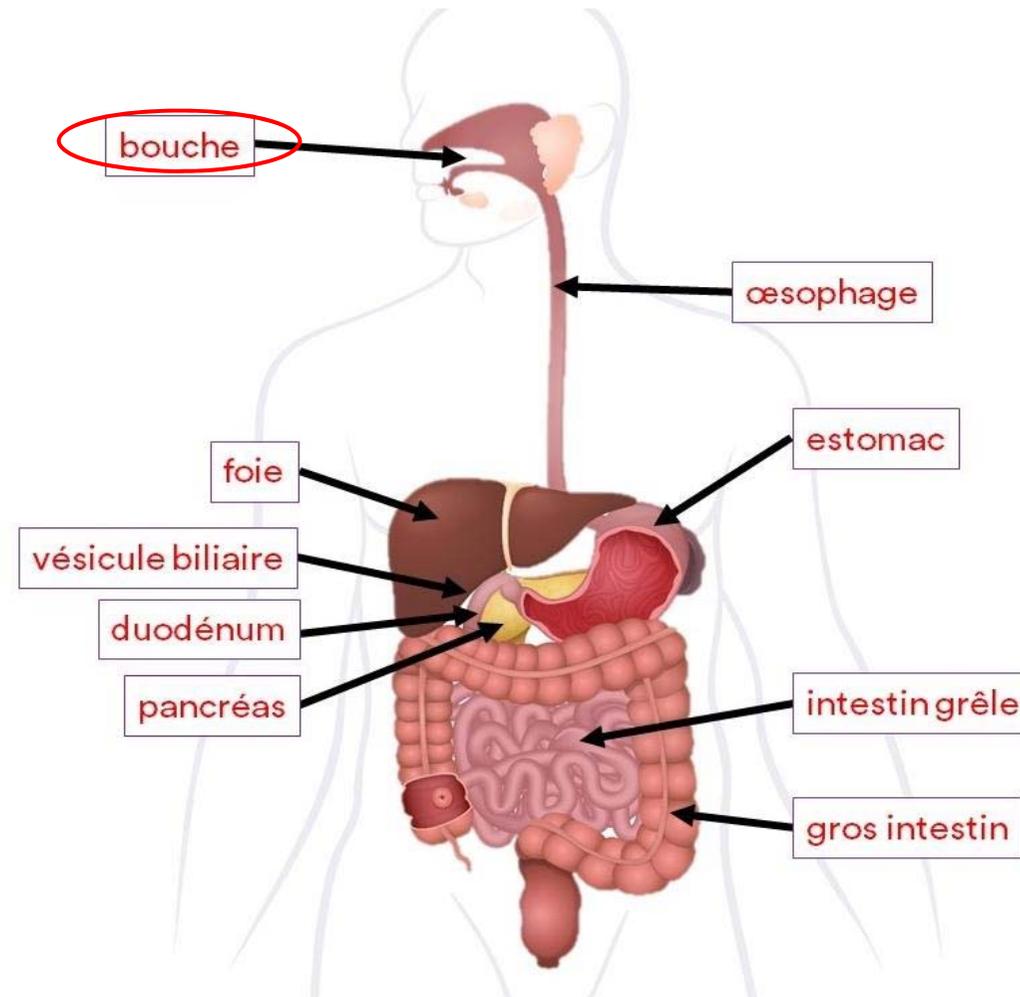
- Bonne hygiène bucco-dentaire
- Humidifier régulièrement la bouche avec des petites quantités d'eau
- Eviter alcool/tabac (assèchent la bouche)
- Anétholtrithione (SULFARLEM S 25<sup>®</sup>) ou substituts salivaires (AEQUASYAL<sup>®</sup>, ARTISIAL<sup>®</sup>)

- ✓ **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

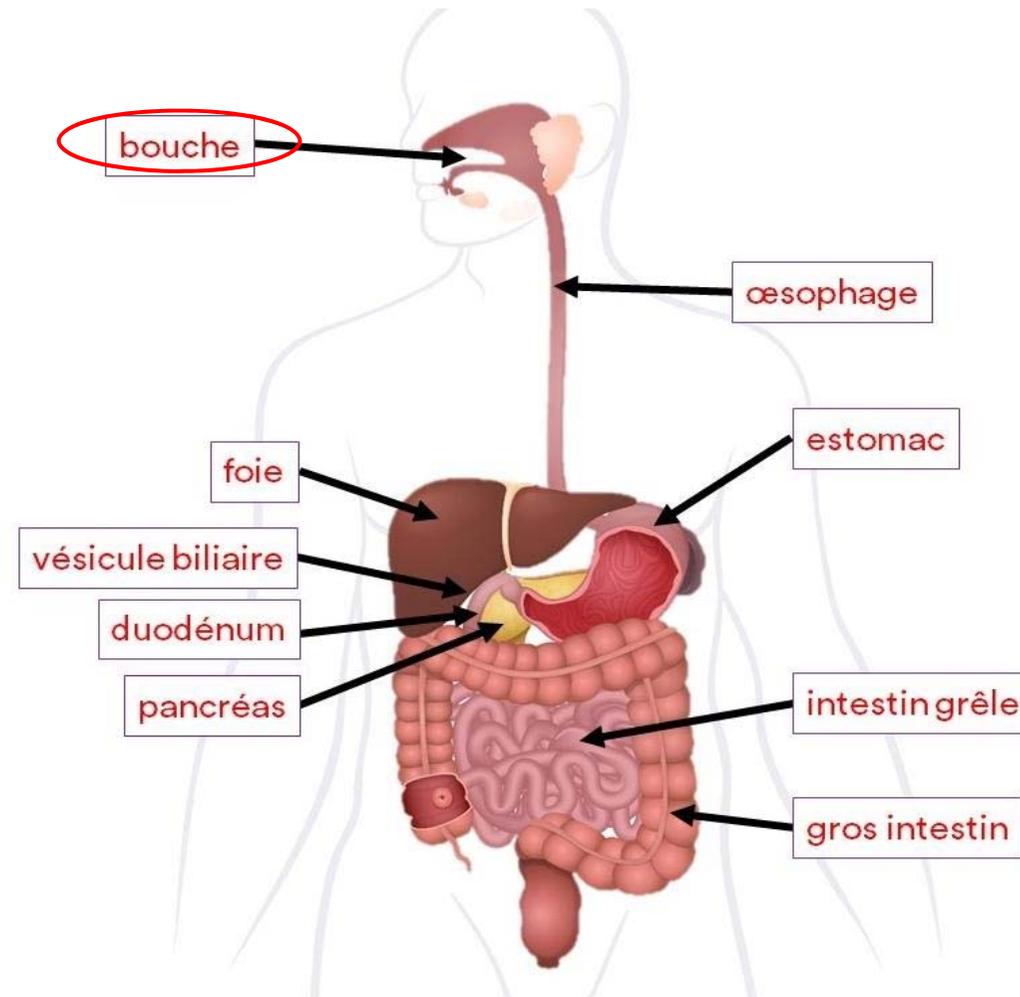
- Nombreux +++
- **Métronidazole (FLAGYL®) gout métallique**
- Béta-bloquants (métoprolol, labetalol)
- Chlorhexidine (HEXTRIL®) si traitement prolongé

- 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

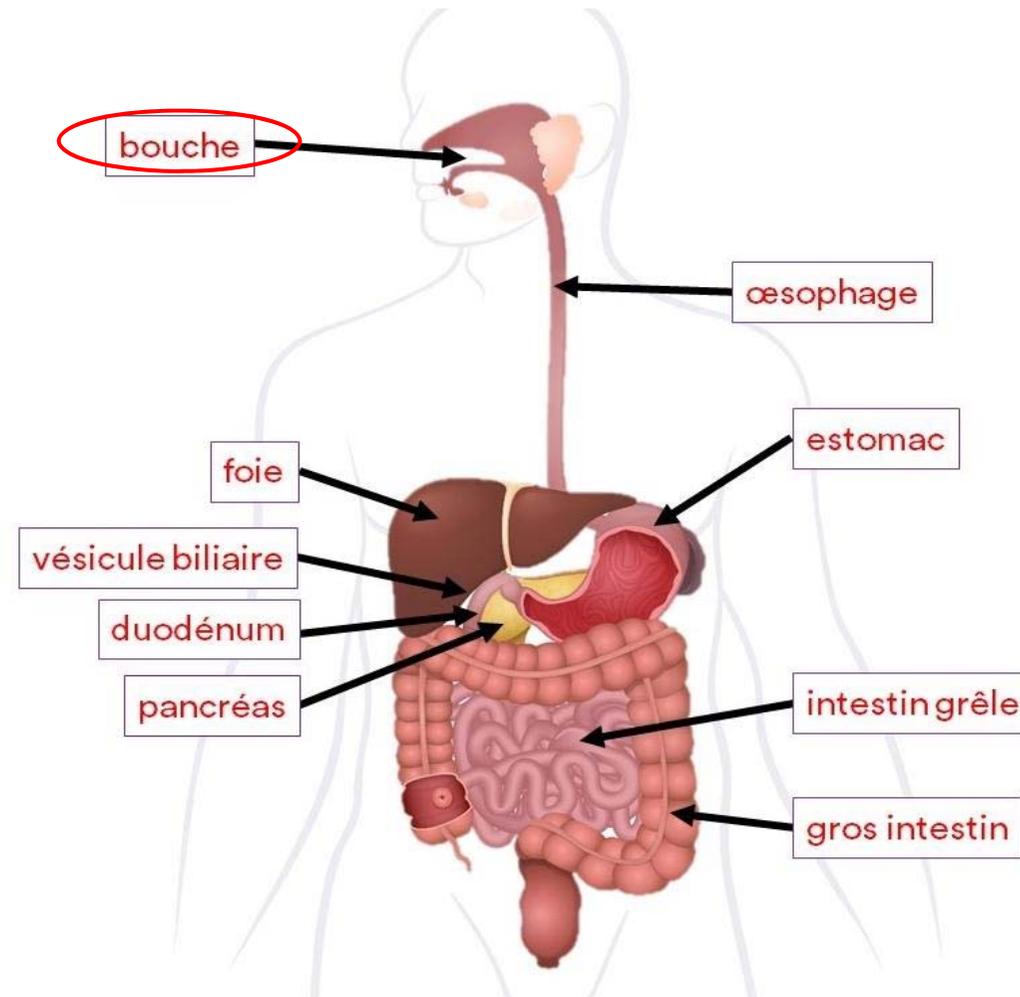
- **Phénytoïne (DIHYDAN®) : 20 à 50 %**
- Ciclosporine (NEORAL®)
- Inhibiteurs calciques : nifédipine (ADALATE®)

- 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<sup>®</sup>)

- Acide pamidronique (AREDIA<sup>®</sup>)

- Acide zolédronique (ACLASTA<sup>®</sup>, ZOMETA<sup>®</sup>)

- Facteurs de risques :

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

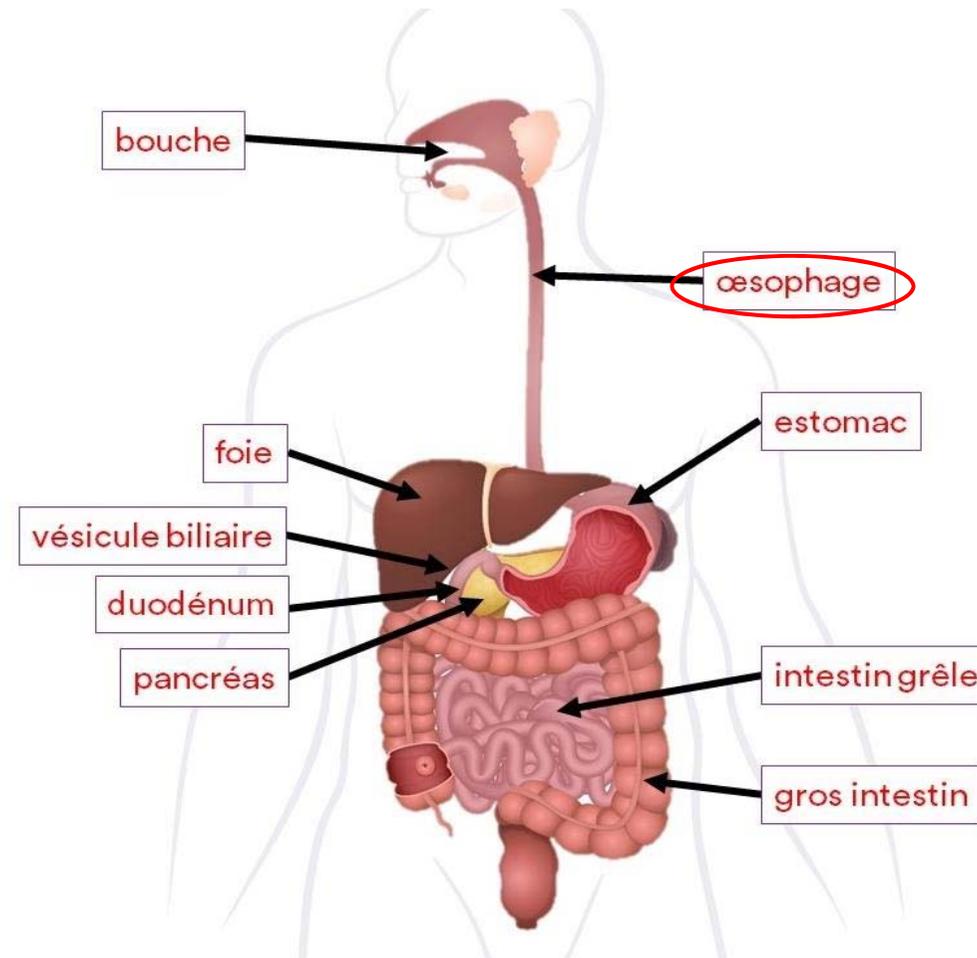
# Ostéonécrose de la mâchoire

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

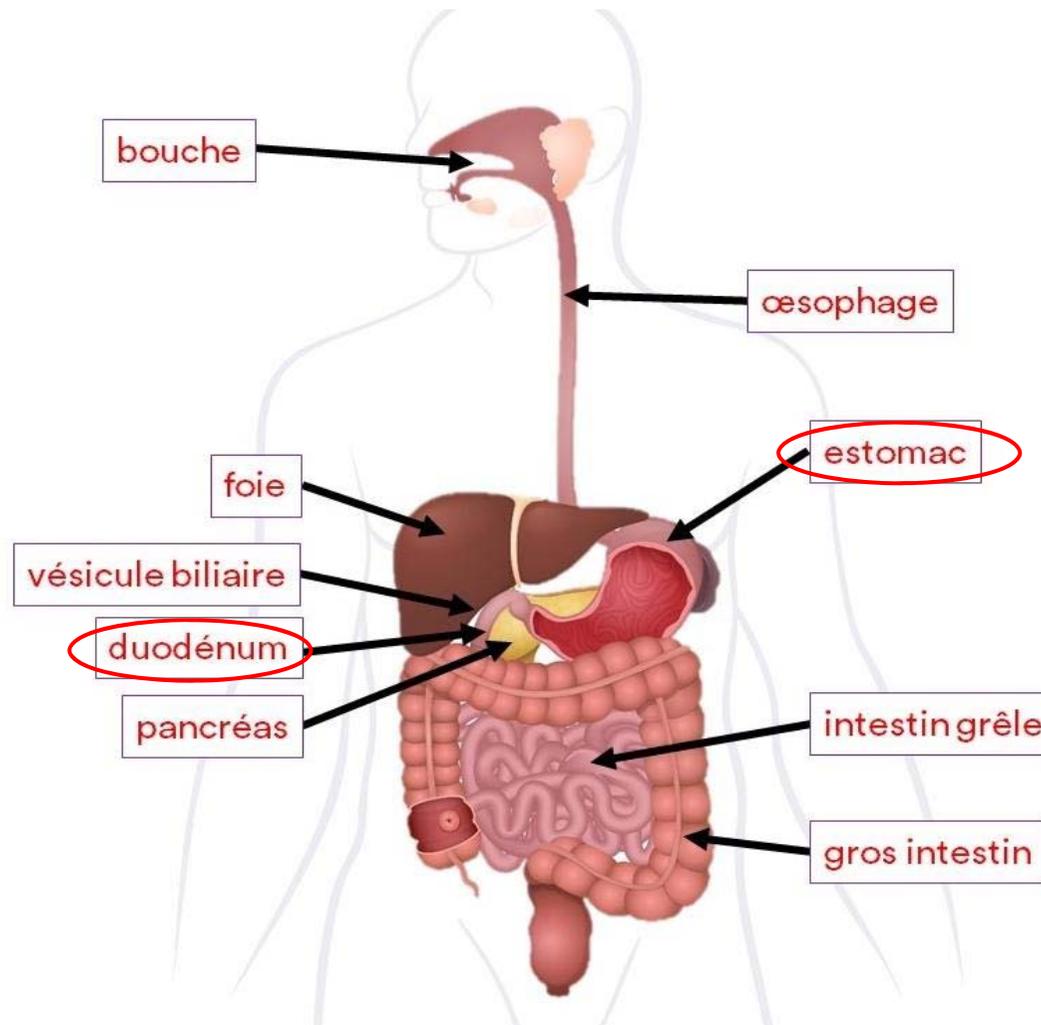
24

- 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

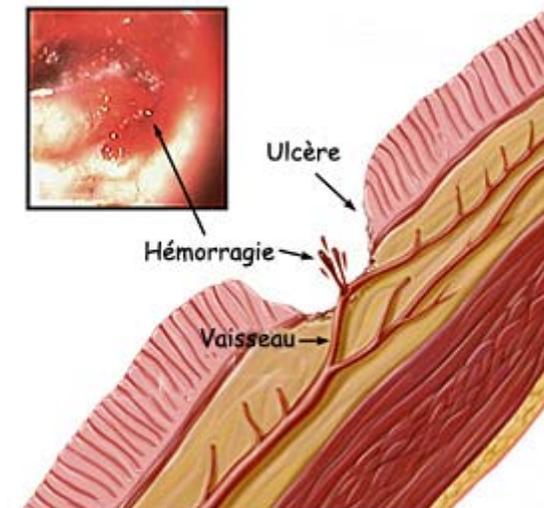
25



# 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

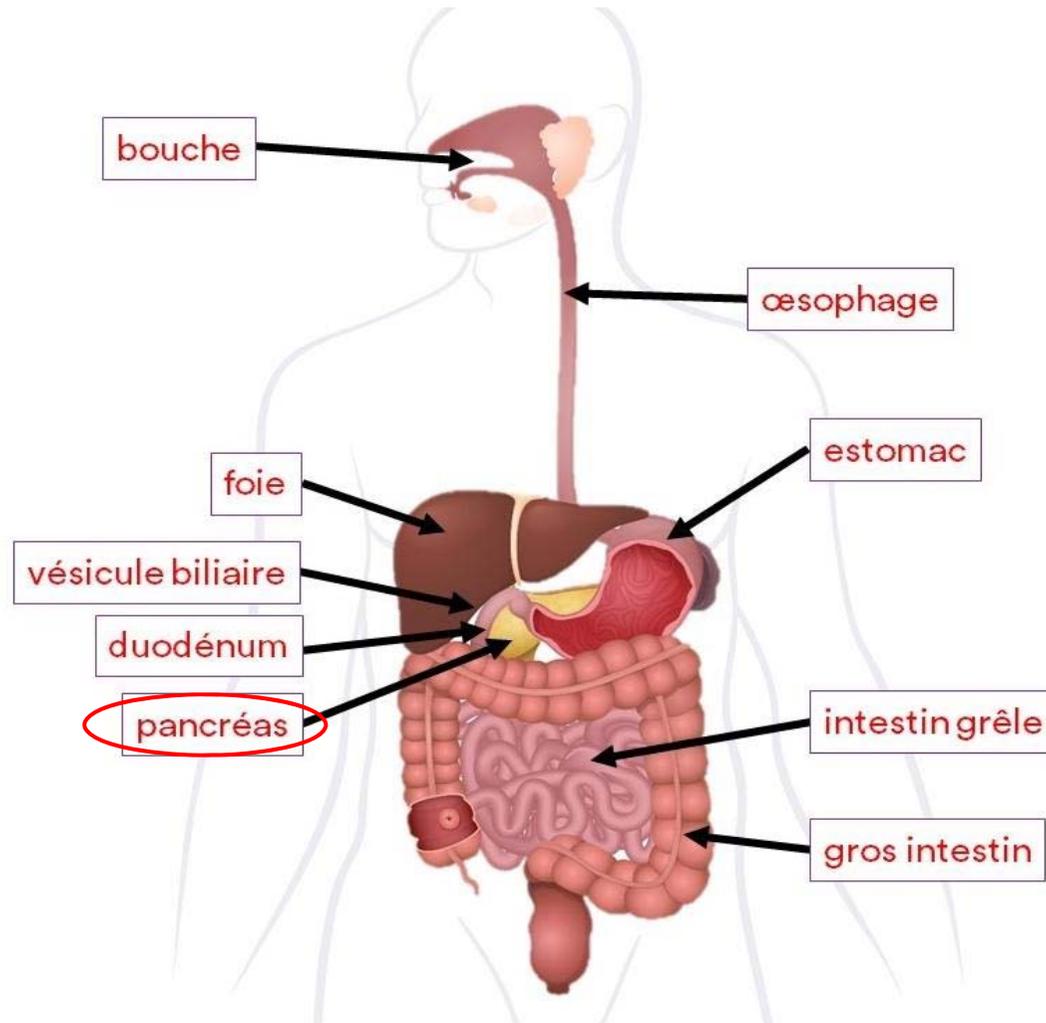
- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) +++**
- Ibuprofène (NUROFEN®), diclofenac (VOLTARENE®), kétoprofène
- ↘ de la production de prostaglandines protectrices gastrique

- 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

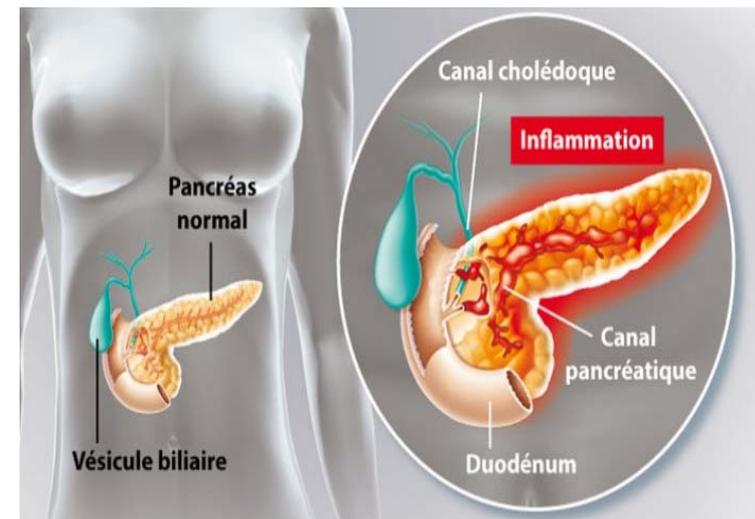


# Pancréatites aiguës

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

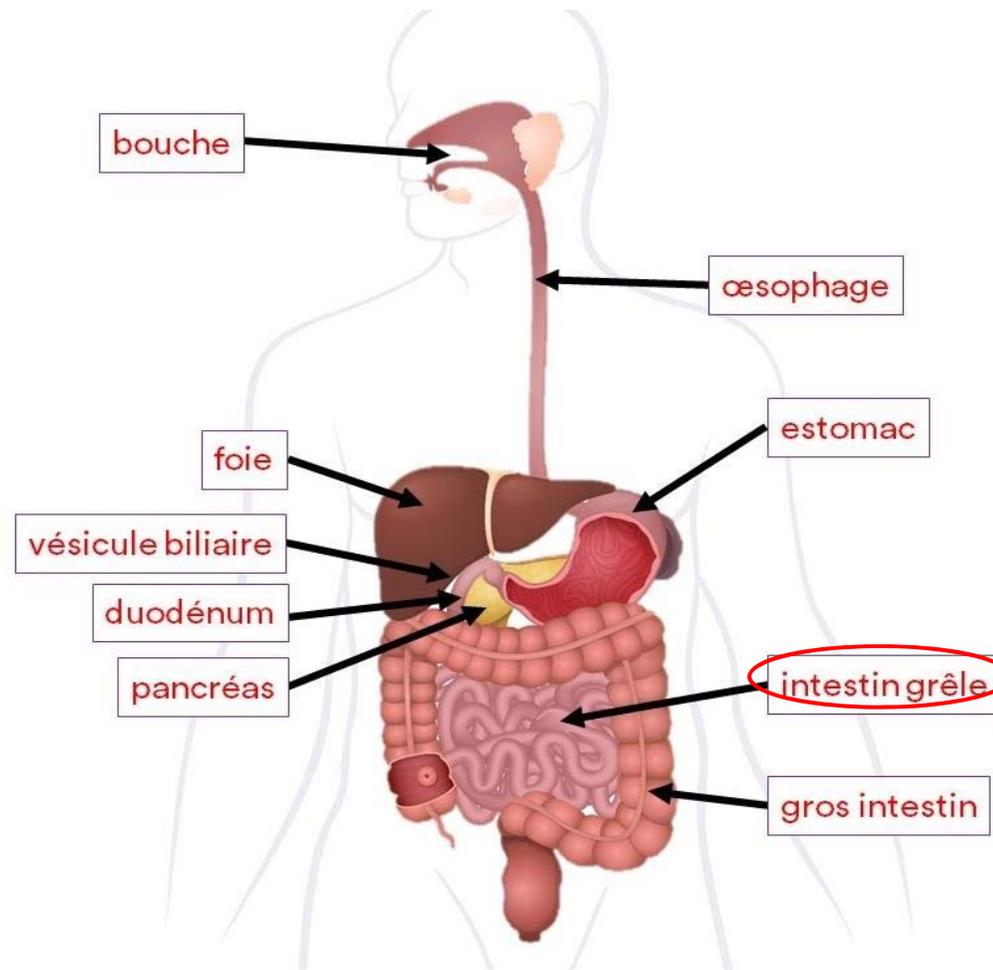
33

- 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

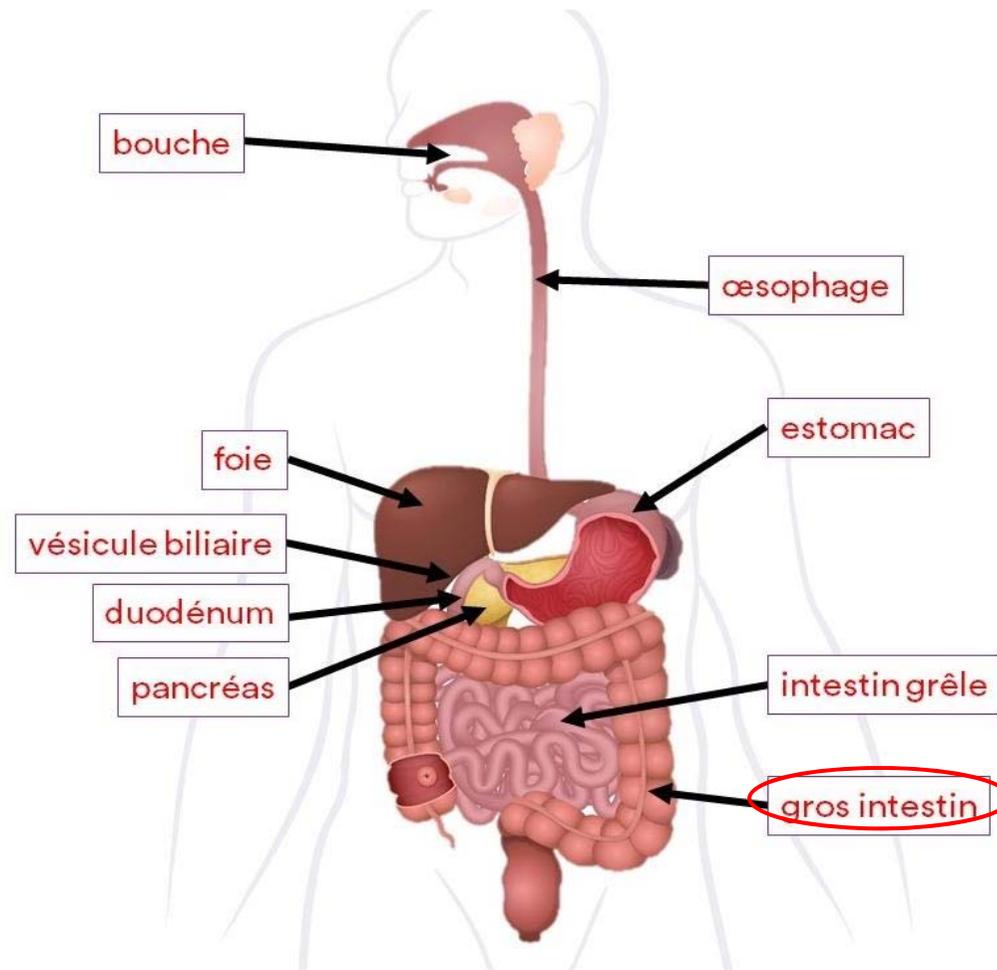
- Ralentisseurs du transit : lopéramide (IMODIUM®)
- Antisécrétoires intestinaux : racécadotril (TIORFAN®)
- Levures: saccharomyces boulardii (ULTRA-LEVURE®)

## 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

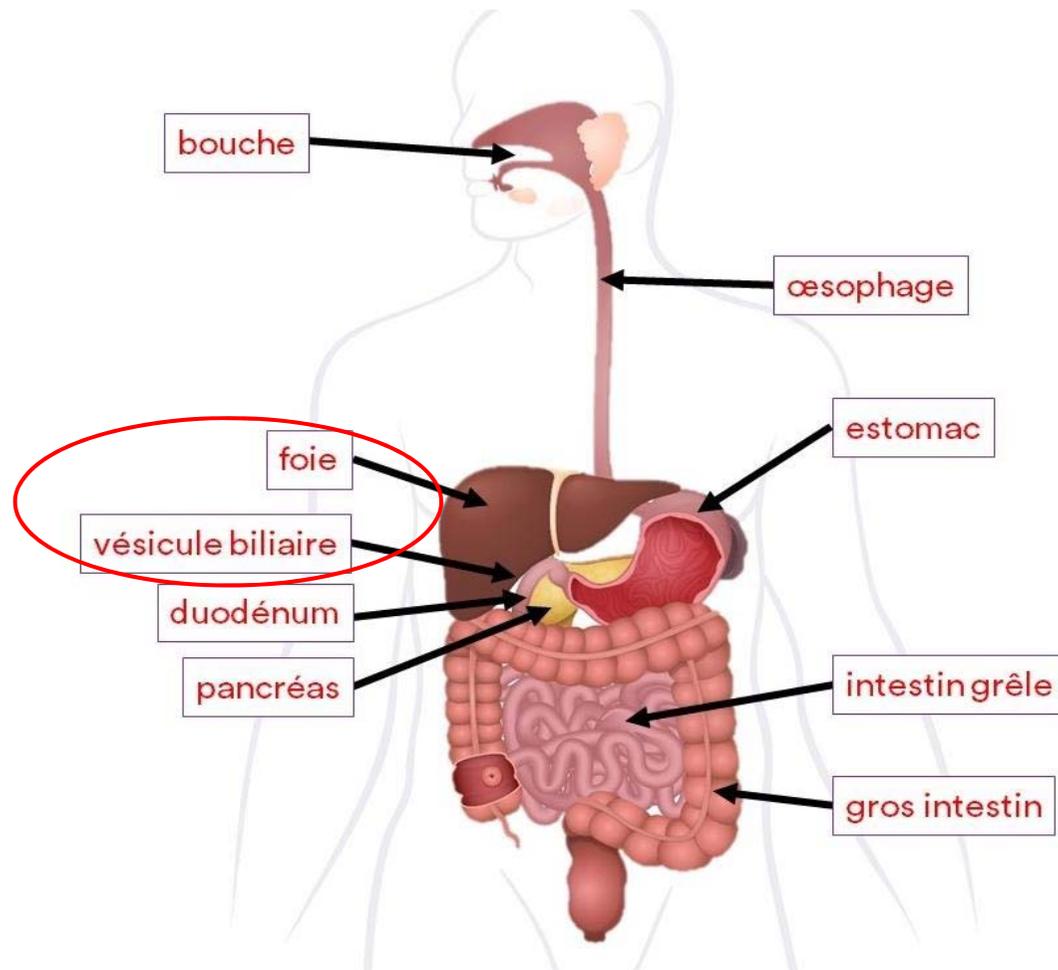
- **Systématique lors de la prescription de morphiniques +++**
- Laxatifs : lactulose( DUPHALAC<sup>®</sup>), macrogol (MOVICOL<sup>®</sup>), huile de paraffine (LANSOYL<sup>®</sup>)

## 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**

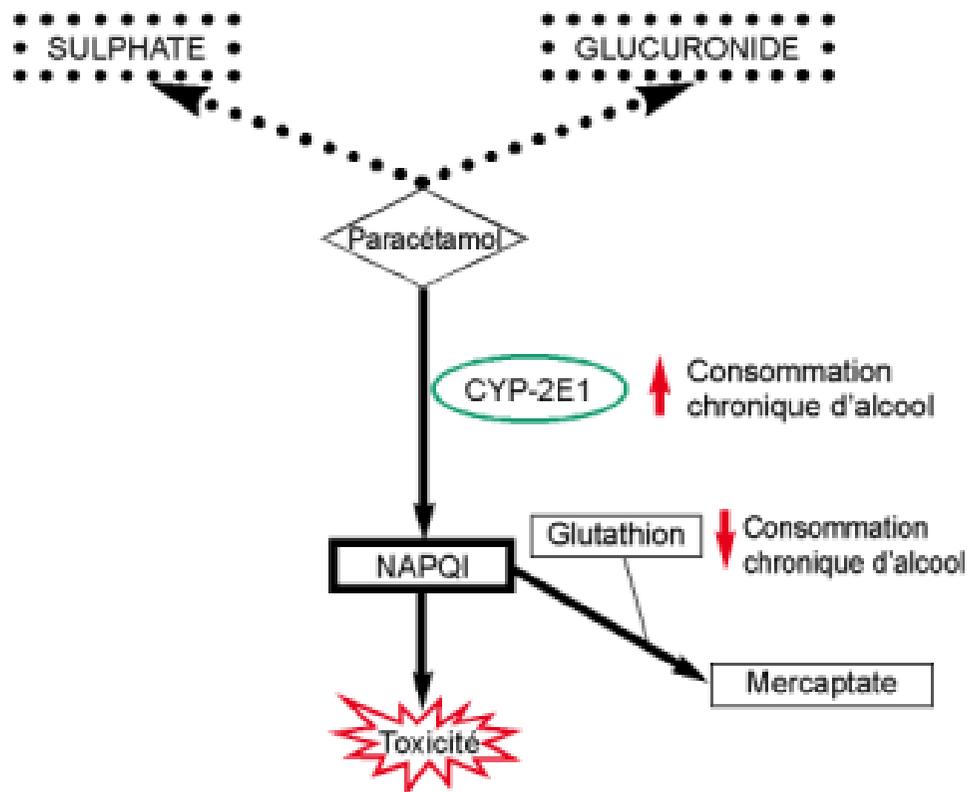
# Cas du paracétamol

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 goût 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<sup>®</sup>)
- 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