



## 3. Système gastro-intestinal

- 3.1. Pathologie gastrique et duodénale
- 3.2. Spasmolytiques
- 3.3. Pathologie du foie, de la vésicule biliaire et du pancréas
- 3.4. Antiémétiques
- 3.5. Laxatifs
- 3.6. Antidiarrhéiques
- 3.7. Affections inflammatoires de l'intestin
- 3.8. Pathologie anale

### 3.1. Pathologie gastrique et duodénale

Ce chapitre reprend:

- les inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique
- les antiacides
- le bismuth.

#### Positionnement

- Voir la Fiche de transparence "Prise en charge des troubles gastriques".
- Les inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique constituent la base du traitement de l'ulcère gastro-duodénal et de l'œsophagite de reflux; en cas de symptômes de reflux peu sévères, les antiacides ont également une place.
- Il faut informer le patient du risque fréquent de rebond d'acidité à l'arrêt du traitement. Pour diminuer les symptômes de rebond, un schéma dégressif ou l'usage d'un antiacide ou d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à la demande peuvent être d'emblée discutés avec le patient.
- Ulcère gastro-duodénal et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (voir 9.1.)
  - Les AINS sont souvent à l'origine d'un ulcère gastrique, surtout chez les personnes âgées. Leur usage est à éviter autant que possible dans cette tranche d'âge.
  - L'ajout, à un AINS, d'un IPP ou du misoprostol permet de réduire la toxicité gastro-intestinale des AINS, avec un effet protecteur sur les complications ulcéreuses telles que perforation ou hémorragie. Cette protection gastrique est à envisager chez les patients à risque qui initient un traitement par AINS : personnes > 65 ans ou avec une comorbidité importante, antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou d'ulcère avec complications (hémorragie, perforation). Le risque augmente en cas de traitement concomitant avec un corticostéroïde, de l'acide acétylsalicylique ou un autre antiagrégant, un anticoagulant, un ISRS, de la duloxétine, de la venlafaxine ou de la vortioxétine.
- Ulcère gastro-duodénal et traitements antithrombotiques
  - En cas de doses élevées d'acide acétylsalicylique, les mêmes conseils que pour les AINS s'appliquent en ce qui concerne les problèmes gastriques (voir ci-dessus).
  - En cas de faibles doses d'acide acétylsalicylique dans le cadre d'un risque cardiovasculaire accru (voir 2.1.1.1.), une protection gastrique peut être envisagée chez les personnes âgées de plus de 80 ans ou avec une comorbidité importante, antécédents d'ulcère gastro-duodénal ou d'ulcère avec complications (hémorragie, perforation), pour autant que les effets indésirables de la prise d'IPP à long terme n'excèdent pas les bénéfices gastro-intestinaux escomptés.
  - Chez les patients à risque élevé d'hémorragie gastro-intestinale (voir *calculateur de risque*) sous traitement par un anticoagulant oral direct (AOD) ou un antagoniste de la vitamine K, des IPP sont parfois proposés. Cette indication n'est pas reprise dans les RCP.
- Ulcère gastro-duodénal et infection à *H. pylori*



- Chez de nombreux patients atteints d'un ulcère gastrique ou duodéal, un *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) est mis en évidence. Chez ces patients, son éradication permet de prévenir les récives, et d'éviter ainsi l'instauration d'un traitement d'entretien par des inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique.
- L'éradication de l'*H. pylori* peut se faire grâce à un traitement associant un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) avec des antibactériens. Après l'éradication de l'*H. pylori*, le recours à un traitement d'entretien par des inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique dans le but de prévenir les récives n'est pas basé sur des études.
- Le schéma thérapeutique suivant (quadrithérapie) est recommandé par la BAPCOG 2021.
  - Deux fois par jour pendant 10 jours en quadrithérapie:
    - un IPP (ésoméprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, oméprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg ou rabéprazole 20 mg) avant le repas
    - + amoxicilline 1 g
    - + métronidazole 500 mg
    - + clarithromycine 500 mg.
- Alternative proposée par la BAPCOG 2021, par exemple en cas d'allergie aux pénicillines: quadrithérapie pendant 10 jours avec un IPP (40 mg en 2 prises par jour) + bismuth (1 680 mg en 4 prises par jour) + tétracycline (1 500 mg en 4 prises par jour) + métronidazole (1 500 mg en 4 prises par jour).
- Un traitement séquentiel est parfois proposé comme suit: un IPP pendant 10 jours, en association avec de l'amoxicilline pendant 5 jours, puis, pendant les 5 jours suivants, avec de la clarithromycine + du métronidazole deux fois par jour. Il ne semble pas y avoir de différence d'efficacité pour l'éradication de l'*H. Pylori* entre une quadrithérapie et un schéma séquentiel.
- En raison de l'augmentation rapide de la résistance, les quinolones n'ont pas leur place dans l'éradication de l'*H. pylori*.
- Le sevrage tabagique augmente les chances de succès de l'éradication.
- Il est important de contrôler l'éradication de l'*H. pylori* (p.ex. par un test respiratoire à l'urée marquée au C13) au moins 4 semaines après le traitement antibactérien (et au moins deux semaines après la prise d'IPP).
- La durée du traitement par IPP après l'éradication de l'*H. pylori* ne dépasse généralement pas 8 semaines dans l'ulcère gastrique, et ne dépasse pas 4 semaines dans l'ulcère duodéal.
- Chez les patients avec un risque accru d'ulcère qui doivent recevoir un AINS ou de faibles doses d'acide acétylsalicylique, certaines études suggèrent que l'éradication préalable de l'*H. pylori* diminue le risque d'ulcère.
- La plus-value de l'éradication de l'*H. pylori* dans la dyspepsie fonctionnelle (non ulcéreuse) est limitée.
- Symptômes de reflux gastro-œsophagien et œsophagite de reflux.
  - Les mesures non médicamenteuses suivantes, peu étayées, sont recommandées dans des guidelines : perte de poids, sevrage tabagique, éviter de manger avant le coucher, surélever la tête du lit, dormir sur le côté gauche.
  - La prise en charge médicamenteuse du reflux varie en fonction de la gravité des symptômes, et, si une endoscopie a été effectuée, en fonction des lésions observées à l'endoscopie.
  - En présence de symptômes de reflux peu sévères, l'administration d'antiacides par intermittence suffit souvent.
  - En présence de symptômes plus importants, on peut opter pour la méthode *step-up* (antiacides; ensuite, si pas d'amélioration, un IPP d'abord à demi-dose, puis à dose complète), la méthode *step-down* (commencer par un IPP à dose complète suivi, en cas d'amélioration, d'une demi dose) ou la méthode *step-in* (à la demande un IPP par intermittence). Le traitement dure de 4 à 8 semaines. En cas de symptômes récidivants, la prise d'IPP à la demande est une option. En cas d'échec, on recherchera la plus faible dose d'entretien efficace possible.



- En présence de symptômes de reflux sévères associés à une gêne importante malgré des lésions seulement minimales à l'endoscopie voire une endoscopie normale, la même approche peut être envisagée.
- En présence de lésions importantes à l'endoscopie, un traitement par IPP pendant 4 à 8 semaines est immédiatement instauré.
- Après guérison de l'œsophagite, la place d'un traitement continu par des IPP et la dose appropriée sont controversées.
- Il faut informer le patient du risque de rebond d'acidité lors de l'arrêt ou la diminution du traitement.
- L'efficacité des gastroprokinétiques dans le reflux est douteuse.
- L'œsophagite de reflux n'est pas une indication pour l'éradication de l'*H. pylori*.
- Nourrissons: le reflux est une plainte fréquente chez les nourrissons. Un traitement médicamenteux (par un IPP) ne se justifie que chez les enfants présentant une maladie de reflux associée à des symptômes inquiétants (p.ex. évolution pondérale anormale) ou à des complications (p.ex. œsophagite). Après 4 semaines, le traitement doit être évalué et il faut diminuer progressivement le traitement. L'utilisation d'IPP chez les nourrissons qui ne font que régurgiter n'est pas indiquée.

## Grossesse et allaitement

- Reflux gastro-œsophagien pendant la grossesse et la période d'allaitement
  - Voir *Folia d'avril 2017*.
- Grossesse. En présence de symptômes peu sévères, des mesures hygiéno-diététiques constituent la base du traitement. En présence de plaintes plus sévères, les antiacides sont les médicaments les plus sûrs. Si les symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés avec des antiacides, on peut utiliser un IPP (le lansoprazole ou l'(es)oméprazole étant les mieux documentés). Il n'y a aucun indice d'un effet tératogène associé à ces médicaments.
- Allaitement. L'(es)oméprazole et le pantoprazole sont probablement sûrs pendant l'allaitement. On ne dispose pas de données concernant le lansoprazole et le rabeprazole. Les antiacides peuvent être utilisés pendant l'allaitement. Il est recommandé de ne pas utiliser les antiacides contenant de l'aluminium pendant une longue période.
- Les gastroprokinétiques n'ont pas de place.

### 3.1.1. Inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique

#### 3.1.1.1. Antihistaminiques H<sub>2</sub>

Il n'existe plus d'antihistaminiques H<sub>2</sub> sur le marché belge depuis 2019 [voir *Folia de novembre 2019* et *Folia de novembre 2020*]. La famotidine et la cimétidine sont disponibles dans les pays limitrophes.

#### Positionnement

- Voir 3.1.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Ulcère gastro-duodéal.
- Traitement symptomatique des symptômes de reflux.
- Prévention des ulcères de stress après certaines interventions chirurgicales et dans certaines maladies graves.
- Prévention d'ulcères en cas d'administration d'AINS chez les patients à risque.
- Dyspepsie, gastrite et symptômes de reflux sans étiologie connue.

#### Effets indésirables

- Diarrhée et autres troubles gastro-intestinaux, rash, fatigue.
- Rebond d'acidité gastrique après arrêt brutal du traitement (dure moins longtemps que pour les IPP).



- Rare: réactions d'hypersensibilité, confusion (surtout chez les personnes âgées), néphrite interstitielle, perturbation des tests hépatiques et hépatite.
- Aussi bradycardie et hypotension en cas d'administration intraveineuse.

## Interactions

- Modification de l'absorption d'autres médicaments par modification du pH gastrique (p.ex. diminution de l'absorption d'itraconazole, de fer, de certains inhibiteurs de protéase et d'inhibiteurs de protéines kinases).

## Précautions particulières

- En cas d'utilisation chronique d'inhibiteurs de la sécrétion acide gastrique, il convient de rester attentif aux symptômes d'alarme tels que dysphagie, amaigrissement ou saignements pouvant être le signe d'une affection maligne.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

### 3.1.1.2. Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

#### Positionnement

- Voir 3.1.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Ulcère gastro-duodéal.
- Prévention des ulcères chez les patients à risque qui prennent des AINS (voir 3.1).
- Symptômes de reflux et œsophagite de reflux. La dyspepsie sans lien avec le reflux n'est pas une indication.
- Syndrome de Zollinger-Ellison.

#### Contre-indications

- Sur le site Web [genesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://genesmiddelenbijlevercirrose.nl), le lansoprazole, l'oméprazole, le pantoprazole et le rabéprazole sont considérés comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

#### Effets indésirables

- Voir *Folia de mai 2022*.
- Nausées, diarrhée, céphalées, rash, polypes bénins des glandes fundiques.
- Rebond d'acidité gastrique après arrêt du traitement.
- Rare: infections gastro-intestinales (p.ex. par *Clostridium difficile*) et risque accru de diarrhée du voyageur, affections cutanées (parfois sévères), néphrite interstitielle. En cas d'usage prolongé, ostéoporose avec risque accru de fractures, déficience en vitamine B et hypomagnésémie [voir *Folia de novembre 2016*].
- Certaines publications évoquent un risque de décès, d'événements cardiovasculaires, de cancer gastrique, de diabète, de fractures et d'asthme chez l'enfant, et de colonisation intestinale par des germes multi-résistants [voir *Folia de mai 2022*].

#### Interactions

- L'absorption de certains IPP peut être ralentie en cas de prise avec des aliments. Une prise à jeun est généralement recommandée, bien qu'un effet positif sur les symptômes et la muqueuse ne soit pas clair.
- Modification de l'absorption d'autres médicaments par modification du pH gastrique (p.ex. diminution de l'absorption de l'itraconazole, du fer, de la lévothyroxine, de certains inhibiteurs de protéase et d'inhibiteurs de protéines kinases).
- Risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate (en particulier s'il est pris à hautes doses). En cas



de prise concomitante de méthotrexate à hautes doses, il est préférable d'interrompre temporairement l'IPP.

- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des substrats du CYP2C19. L'oméprazole et l'ésoméprazole (l'isomère S de l'oméprazole) sont de plus des inhibiteurs du CYP2C19 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). Le lansoprazole est de plus un substrat du CYP3A4 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*). L'oméprazole et l'ésoméprazole (et dans une moindre mesure le lansoprazole) peuvent freiner la transformation du clopidogrel en son métabolite actif, avec diminution de l'effet antiagrégant et risque accru d'événements cardiovasculaires. Si la prise simultanée de clopidogrel et d'un IPP s'avère essentielle, il semble plus prudent d'éviter l'oméprazole et l'ésoméprazole.

## Grossesse et allaitement

- Esoméprazole, lansoprazole, oméprazole et pantoprazole : les données d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Rabéprazole : il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse et l'allaitement (pas ou peu d'informations).

## Précautions particulières

- En cas d'utilisation prolongée d'inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique, il convient de rester attentif aux symptômes d'alarme tels que dysphagie, amaigrissement ou saignements pouvant être le signe d'une affection maligne.
- En cas d'instauration de traitement prolongé par IPP chez un patient sous lévothyroxine, il est conseillé de suivre la TSH.

### 3.1.1.3. Misoprostol

Le misoprostol, un analogue synthétique de la prostaglandine E, inhibe la sécrétion d'acide gastrique et protège la muqueuse gastro-intestinale.

## Positionnement

- Voir 3.1.
- En raison de son effet stimulant sur l'utérus, le misoprostol est aussi utilisé en cas d'hémorragie du post-partum, pour provoquer un avortement ou induire le travail. Ces indications ne figurent pas dans le RCP du Cytotec®. Pour l'induction du travail, une forme orale de misoprostol est disponible à un dosage moindre (voir 6.4.1.).
- Le misoprostol sous forme orale est également disponible comme association avec le diclofénac (voir 9.1.1.7.).

## Indications (synthèse du RCP)

- Prévention des ulcères en cas d'administration d'AINS chez les patients à risque (voir 9.1.).
- Traitement des ulcères gastro-duodénaux.

## Contre-indications

- **Grossesse.**

## Effets indésirables

- Diarrhée et autres troubles gastro-intestinaux, céphalées, rash, vertiges.

## Grossesse et allaitement

- **Le misoprostol est contre-indiqué pendant toute la durée de la grossesse, en raison du risque d'avortement et de la suspicion d'une tératogénicité.**



- En cas de traitement par le misoprostol en période d'allaitement, de la diarrhée peut survenir chez le nourrisson.

### **Précautions particulières**

- En cas d'utilisation prolongée d'inhibiteurs de la sécrétion d'acide gastrique, il convient de rester attentif aux symptômes d'alarme tels que dysphagie, amaigrissement ou saignements pouvant être le signe d'une affection maligne.

### **3.1.2. Antiacides**

#### **Positionnement**

- Voir 3.1..
- Les antiacides, aux doses habituelles, apportent un soulagement de la douleur en cas de symptômes de reflux gastro-oesophagien ou d'oesophagite de reflux.
- Ils peuvent aussi être utilisés dans le cadre d'une stratégie step up, step down, ou en appoint lors de l'arrêt des IPP dans le cas des ulcérations de l'oesophage, de l'estomac ou du duodénum, mais probablement sans accélérer la vitesse de guérison (*Voir aussi 3.1.*).
- L'intérêt des associations d'antiacides n'est pas prouvé.
- Il n'est pas prouvé que l'ajout d'alginates apporte une plus-value par rapport à un antiacide seul.

#### **Indications (synthèse du RCP)**

- Dyspepsie, gastrite.
- Pyrosis, symptômes de reflux mineurs ou peu fréquents.

#### **Contre-indications**

- Sels d'aluminium, carbonate de magnésium et trisilicate de magnésium: hypophosphatémie.
- Pour la plupart des antiacides, l'insuffisance rénale sévère est mentionnée dans la rubrique "Contre-indications" du RCP.

#### **Effets indésirables**

- Hydrogénocarbonate de sodium: hypokaliémie, alcalose, rétention hydrosodée et œdème, distension gastrique et flatulence par formation de CO<sub>2</sub>.
- Carbonate de calcium: constipation, alcalose et hypercalcémie.
- Hydroxyde de magnésium: diarrhée, rétention de magnésium surtout en cas d'insuffisance rénale.
- Algeldrate (hydroxyde d'aluminium): constipation et formation dans l'intestin de phosphate d'aluminium insoluble, avec risque d'ostéomalacie. Malgré sa faible absorption, une accumulation de l'aluminium est toutefois possible en cas d'insuffisance rénale, avec encéphalopathie, ostéodystrophie et anémie.

#### **Grossesse et allaitement**

- Aucun effet indésirable n'est à prévoir en cas d'utilisation à dose normale pendant une période brève. L'utilisation pendant une période prolongée ou à haute dose est déconseillée, en raison du risque d'augmentation des concentrations sériques du calcium, du magnésium ou de l'aluminium.

#### **Interactions**

- Modification de l'absorption d'autres médicaments par modification du pH gastrique (p.ex. diminution de l'absorption de l'itraconazole, de certains inhibiteurs de protéase et d'inhibiteurs de protéines kinases) ou par formation de complexes non absorbables (p.ex. diminution de l'absorption du fer, des hormones thyroïdiennes, des tétracyclines et des quinolones). Un intervalle de quelques heures entre les prises est indiqué.
- Hydrogénocarbonate de sodium: modification de l'excrétion urinaire d'autres médicaments et risque accru



de lithiase rénale par alcalinisation des urines.

- Hydroxyde d'aluminium: encéphalopathie chez les patients atteints d'insuffisance rénale en cas d'association au citrate (présent dans de nombreux comprimés effervescents) ou à l'acide ascorbique.

### Précautions particulières

- En cas d'utilisation prolongée d'antiacides, il convient de rester attentif aux symptômes d'alarme tels que dysphagie, amaigrissement ou saignements pouvant être le signe d'une affection maligne.
- L'apport de sodium lors de l'utilisation d'hydrogénocarbonate de sodium peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

### Posologie

- Les produits mentionnés ici sont en principe pris plusieurs fois par jour, entre autres en fonction des symptômes.

### 3.1.3. Bismuth + métronidazole + tétracycline

#### Positionnement

- L'association de bismuth + métronidazole + tétracycline est utilisée, en association avec l'oméprazole, pour l'éradication de l'*H. pylori* dans le traitement de l'ulcère gastro-duodéal, p.ex. en cas d'allergie aux pénicillines (positionnement et posologie voir 3.1.).

#### Contre-indications

- **Grossesse.**
- Insuffisance hépatique, insuffisance rénale (RCP).

#### Effets indésirables

- Voir aussi métronidazole (voir 11.3.3); tétracycline (voir 11.1.3).
- Troubles digestifs (nausées, diarrhée, douleurs abdominales), dysgueusie (goût métallique), céphalées, vertiges, somnolence, candidose, réactions d'hypersensibilité.
- Bismuth (coloration noire des selles, décoloration de la langue, stomatite).

#### Grossesse et allaitement

- **Cette association est contre-indiquée pendant toute la durée de la grossesse en raison de la présence de tétracycline (voir 11.1.3.).**

## 3.2. Spasmolytiques

Les spasmolytiques proposés pour le traitement des troubles de la fonction vésicale sont repris en 7.1.

Les spasmolytiques agissent directement sur la fibre musculaire lisse, avec peu d'effets anticholinergiques, à l'exception du butylhyoscine (syn. butylscopolamine) qui est un anticholinergique.

#### Positionnement

- La place de ces produits n'est pas claire. Les préparations orales peuvent être utilisées pendant une courte période comme traitement symptomatique dans le syndrome de l'intestin irritable; elles ne sont pas indiquées dans les affections de l'œsophage et de l'estomac.
- L'huile de menthe poivrée peut être proposée comme traitement symptomatique des spasmes du syndrome de l'intestin irritable si les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes [voir *Folia de janvier 2019*]. L'association menthe poivrée et carvi est proposée pour le traitement des troubles gastro-intestinaux légers (ballonnements, spasmes) [voir *Folia janvier 2021*].
- La colique néphrétique n'est pas une indication des spasmolytiques [voir *Folia de novembre 2003*].



## Indications (synthèse du RCP)

- Douleurs spastiques, comme dans le syndrome de l'intestin irritable.

## Contre-indications

- Alvérine: iléus paralytique et occlusion intestinale.
- Butylhyoscine: celles des anticholinergiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Huile de menthe poivrée: maladies hépatiques, affections biliaires, achlorhydrie.
- Papavérine: maladies cardio-vasculaires graves, insuffisance hépatique (RCP).

## Effets indésirables

- Alvérine: réactions allergiques telles qu'un exanthème ou un urticaire, affections hépatiques.
- Alvérine + siméticone: cytolysse hépatique (rare).
- Butylhyoscine: effets indésirables anticholinergiques classiques (*voir Intro.6.2.3.*).
- Huile de menthe poivrée: céphalées, sensation de brûlure périanale, pyrosis; rarement allergie.
- Papavérine: hépatotoxicité, arythmies cardiaques en cas d'injection intraveineuse trop rapide.

## Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse (données insuffisantes).

## Interactions

- Butylhyoscine: diminution de l'effet des gastroprokinétiques.
- Huile de menthe poivrée: la prise simultanée de médicaments inhibant l'acidité gastrique est à éviter.

## 3.3. Pathologie du foie, de la vésicule biliaire et du pancréas

Ce chapitre reprend successivement:

- l'acide ursodéoxycholique
- les cholagogues, cholérétiques et hépatotropes
- les ferments digestifs.

Les sujets suivants sont discutés dans d'autres chapitres.

- Intoxication par le paracétamol avec risque de nécrose hépatique: l'administration intraveineuse d'acétylcystéine est nécessaire (*voir 8.2.1.*).
- Intoxication par l'*Amanite phalloïde*: silibiline (*voir 20.1.*).
- Prévention de l'hépatite A (*voir 12.1.1.6.*) et de l'hépatite B (*12.1.1.7.*)
- Hépatite B et hépatite C chronique: divers immunomodulateurs, antirétroviraux, antiviraux spécifiques (*voir 11.4.4. et 11.4.5.*).

### 3.3.1. Acide ursodéoxycholique

L'acide ursodéoxycholique, un acide biliaire, modifie la composition de la bile, entre autres en diminuant la concentration en cholestérol.

#### Positionnement

- Lithiase cholestérolique: l'acide ursodéoxycholique peut être utilisé en cas de vésicule biliaire fonctionnelle avec microlithiase radiotransparente, et pour laquelle une intervention chirurgicale est contre-indiquée. L'utilisation de l'acide ursodéoxycholique en prévention des récurrences de lithiase intrahépatique ou de lithiase cholédocienne est peu étayée.
- Cholangite biliaire primitive: l'acide ursodéoxycholique constitue le traitement le mieux étayé et améliore les paramètres biochimiques et histologiques lorsque le traitement est débuté à un stade précoce de la maladie. L'effet sur la fatigue et le prurit est variable. L'influence sur la survie n'est pas





claire.

- Cholangite sclérosante primitive (indication non mentionnée dans le RCP): les données sur base desquelles l'acide ursodésoxycholique est utilisé sont faibles.
- Cholestase intrahépatique de la grossesse (indication non mentionnée dans le RCP): l'acide ursodésoxycholique diminue les démangeaisons et améliore les tests hépatiques, mais il ne semble pas diminuer la morbidité ou la mortalité fœtale.

### **Indications (synthèse du RCP)**

- Microlithiase biliaire.
- Cholangite biliaire primitive.

### **Contre-indications**

- Calculs biliaires radio-opaques, vésicule biliaire non fonctionnelle, coliques biliaires récurrentes.
- Inflammation aiguë de la vésicule biliaire, de l'intestin grêle, du côlon ou du foie interférant avec le cycle entérohépatique des sels biliaires.
- Affections hépatiques aiguës, insuffisance hépatique (RCP).

### **Effets indésirables**

- Diarrhée et autres troubles gastro-intestinaux.

### **Grossesse et allaitement**

- 1er trimestre: il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (données insuffisantes).
- 2e et 3e trimestre: les données d'utilisation pendant la grossesse sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- Allaitement : les données d'utilisation sont rassurantes.

### **3.3.2. Cholagogues, cholérétiques et hépatotropes**

Ces médicaments sont proposés pour un large éventail de symptômes dans la sphère hépato-biliaire.

#### **Positionnement**

- L'efficacité de ces produits n'est pas suffisamment prouvée. L'utilisation d'artichaut (*Cynara scolymus*) et de chardon marie (*Silybum marianum*) repose sur "l'usage traditionnel" [voir *Folia d'avril 2011*].

#### **Contre-indications**

- *Cynara scolymus*: insuffisance hépatique sévère.

#### **Effets indésirables**

- Les effets indésirables de telles préparations sont peu connus.

#### **Grossesse et allaitement**

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (données insuffisantes).

### **3.3.3. Ferments digestifs**

La pancréatine contient différentes enzymes dont des amylases, des lipases et des protéases. Ces enzymes sont inactivées dans l'estomac, et un enrobage entérique est indispensable. Un inhibiteur de la pompe à protons peut être administré au préalable.



## Indications (synthèse du RCP)

- Insuffisance pancréatique exocrine.

## Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, irritation buccale et péri-anales, réactions allergiques.
- Sténose du cæcum et du côlon ascendant (*fibrosing colonopathy*) chez les enfants atteints de mucoviscidose qui ont été traités pendant une période prolongée par des doses élevées d'enzymes pancréatiques.

## Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement sont rassurantes (RCP).

## Posologie

- Selon les besoins, et selon l'avis du spécialiste, maximum 10.000 U/kg/jour de lipase (unités définies par la Pharmacopée européenne).

## 3.4. Antiémétiques

En cas de vomissements, on utilise essentiellement:

- les gastroprokinétiques
- les antagonistes 5HT
- les antagonistes NK.

Ont une place limitée:

- les corticostéroïdes (*voir 5.4.*)
- certains antihistaminiques H (*voir 12.4.1.*)
- certains antipsychotiques (*voir 10.2.*)
- le bromhydrate de scopolamine (syn. bromhydrate d'hyoscine).

## Positionnement

- Le traitement symptomatique des nausées et des vomissements n'est justifié qu'après avoir recherché les étiologies possibles. Le métoprolamide et la dompéridone sont les mieux étudiés.
- Les vomissements survenant après un excès alimentaire ou éthylique ne requièrent que rarement un traitement particulier.
- Vomissements dans le contexte d'une gastro-entérite: il n'existe pas d'étude contrôlée portant sur le métoprolamide ou la dompéridone dans ce tableau clinique.
- En prévention du mal du transport (mal du voyage), une prise en charge médicamenteuse peut être envisagée [*voir 17.2.3.*]. La dompéridone et le métoprolamide (*voir 3.4.1.*) ne sont pas efficaces.
- Nausées et vomissements pendant la grossesse: voir la rubrique "Grossesse et allaitement".
- Pour prévenir les nausées et les vomissements postopératoires, des antagonistes 5HT<sub>3</sub>, des corticostéroïdes, du métoprolamide ou de faibles doses de dropréridol sont souvent administrés en association ou non [*voir Folia de juillet 2016*].
- La prise de médicaments peut provoquer des nausées et des vomissements: l'administration du médicament responsable sera interrompue dans la mesure du possible.
- Certains cytostatiques et la radiothérapie provoquent des nausées et des vomissements, ce qui peut nécessiter l'administration (préventive) d'antiémétiques. En fonction du type de chimiothérapie et de son pouvoir émétogène (élevé, intermédiaire ou faible), des antagonistes 5HT, des antagonistes NK, l'alizapride ou le métoprolamide peuvent être administrés. L'alizapride par voie orale est en interruption de commercialisation. En cas de vomissements persistants après une chimiothérapie, des corticostéroïdes peuvent être utilisés en association à des antiémétiques classiques.



## Grossesse et allaitement

- Nausées et vomissements pendant la grossesse [voir *Folia de mars 2020*]
  - Les nausées et vomissements en début de grossesse régressent généralement spontanément ou grâce à des mesures diététiques. En cas de plaintes sévères, un antiémétique s'avérera nécessaire. **La prudence s'impose particulièrement ici, ces symptômes survenant à un moment critique de l'organogenèse.**
  - Pour aucun antiémétique, l'absence de tératogénicité n'a été clairement prouvée.
  - Les antiémétiques suivants ont un profil d'innocuité bien documenté: la doxylamine, le dimenhhydrinate et le métoproclamide [voir *Folia de mars 2012 et Folia de mars 2020*];
  - Dans les formes sévères d'*hyperemesis gravidarum*, l'ondansétron est parfois utilisé "off-label". L'usage de l'ondansétron pendant le premier trimestre de la grossesse est déconseillé, des données suggérant un risque de malformations oro-faciales. Un risque de malformation cardiaque n'est pas exclu [voir *Folia de février 2020*].
- L'utilisation de la dompéridone pour stimuler la lactation n'a pas d'effet démontré pour des enfants nés à terme. Chez les mères d'enfants prématurés, des données montrent un effet limité dans des cas spécifiques et à court terme. Il y a encore beaucoup d'incertitudes et il faut être conscient du risque d'allongement de l'intervalle QT. Le métoproclamide n'est jamais recommandé dans cette indication [voir *Folia de novembre 2017*].

### 3.4.1. Gastroprokinétiques

L'alizapride, la dompéridone et le métoproclamide sont des substances chimiquement apparentées aux antipsychotiques. Elles augmentent le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage et le péristaltisme coordonné antroduodénal, avec pour conséquence l'accélération de la vidange gastrique.

#### Positionnement

- Voir 3.4.
- L'efficacité du métoproclamide et de la dompéridone n'a pas été démontrée en pratique ambulatoire chez les enfants de moins de 12 ans. Ils présentent un risque accru d'effets indésirables. Des mesures non-médicamenteuses sont à préférer (boissons et nourriture en petites quantités).
- La dompéridone et le métoproclamide sont parfois utilisés pour stimuler la lactation (indication non mentionnée dans les RCP). Chez les mères d'enfants prématurés, la dompéridone peut être une option dans certains cas et à court terme, mais il existe de nombreuses incertitudes et il faut être conscient du risque d'allongement de l'intervalle QT par la dompéridone; le métoproclamide est toujours à déconseiller dans cette indication [voir *Folia de novembre 2017*].

#### Indications (synthèse du RCP)

- Nausées et vomissements d'origines diverses.
- Hoquet persistant (métoproclamide par voie intraveineuse).

#### Contre-indications

- Situations où la motricité gastrique ne peut pas être accélérée (p.ex. hémorragie gastro-intestinale, obstruction ou perforation digestive).
- Alizapride et métoproclamide: antécédents de dyskinésie tardive suite à un traitement par des antipsychotiques; phéochromocytome.
- Métoproclamide: contre-indiqué chez les enfants de moins d'un an et déconseillé chez les enfants et les adolescents [voir *Folia d'octobre 2013*], épilepsie, maladie de Parkinson.
- • Dompéridone: enfants de moins de 12 ans et adolescents pesant moins de 35 kg, prolactinome; facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*) (voir rubrique "Effets indésirables"). Insuffisance hépatique (RCP) ; sur le site Web [genesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://genesmiddelenbijlevercirrose.nl), la dompéridone est considérée comme



“à éviter” en cas de cirrhose hépatique.

## Effets indésirables

- Hyperprolactinémie, responsable dans de rares cas de galactorrhée, d'irrégularité menstruelle ou d'impuissance.
- Effets centraux: somnolence et, surtout chez les enfants et les adolescents, troubles extrapyramidaux (entre autres spasmes musculaires) ; dyskinésies tardives en cas d'utilisation prolongée, surtout chez les personnes âgées, moins fréquent avec la dompéridone.
- Crampes abdominales ou diarrhée.
- Métopropramololol
  - Aussi hypotension, dépression.
  - En intraveineux: aussi risque de bradycardie sévère.
- Dompéridone
  - Aussi **allongement de l'intervalle QT** en cas de doses élevées (> 30 mg p.j.) et chez les personnes âgées de plus de 60 ans. Les données quant à un risque de torsades de pointes et de mort subite sont limitées [voir *Folia d'avril 2014*]; pour les facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes, voir *Intro.6.2.2.2. Allongement de l'intervalle QT et torsades de pointes*.
  - Aussi bouche sèche.

## Grossesse et allaitement

- Voir 3.4.

## Interactions

- Accélération de la vidange gastrique, avec ralentissement de la vitesse d'absorption de certains médicaments (p.ex. la digoxine) et accélération de l'absorption d'autres médicaments (p.ex. l'acide acétylsalicylique, la ciclosporine, le paracétamol).
- Diminution de l'effet des gastroprokinétiques en cas d'association à des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques.
- Renforcement des effets indésirables des antipsychotiques.
- Métopropramololol: diminution de l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques.
- Métopropramololol et alizapride: sédation exagérée en association à d'autres médicaments avec un effet sédatif ou à l'alcool.
- Le métopropramololol est un substrat du CYP2D6 (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3.*).
- Dompéridone: risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir *Intro.6.2.2.*).
- La dompéridone est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (voir *Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.*). L'utilisation concomitante avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT et avec des inhibiteurs du CYP3A4 est contre-indiquée.

## Précautions particulières

- Dompéridone: vu le risque d'allongement de l'intervalle QT, la prudence s'impose chez les personnes âgées et les patients présentant des troubles électrolytiques ou une cardiopathie sous-jacente (voir rubrique "Effets indésirables").
- Il est préférable de ne pas utiliser le métopropramololol chez les enfants et les adolescents en raison du risque accru de troubles extrapyramidaux dans ces tranches d'âge. La dose chez l'adulte (quelle que soit la voie d'administration) ne doit pas dépasser 10 mg 3 fois par jour, et la durée de traitement est de maximum 5 jours [voir *Folia d'octobre 2013*]. Chez les personnes de plus de 60 ans, une demi-dose est préférable.
- Métopropramololol et alizapride: la prudence s'impose chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des



problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

### 3.4.2. Antagonistes 5HT

#### Positionnement

- Voir 3.4.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Prévention et traitement des nausées et vomissements postopératoires ou induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie.

#### Contre-indications

- Facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.), en particulier avec l'ondansétron à dose élevée par voie intraveineuse.

#### Effets indésirables

- Céphalées, bouffées de chaleur.
- Constipation, hoquet, augmentation transitoire des transaminases.
- Allongement de l'intervalle QT, avec risque de torsades de pointes, en particulier avec l'ondansétron à dose élevée par voie intraveineuse (pour les facteurs de risque des torsades de pointes en général, voir Intro.6.2.2.).

#### Grossesse et allaitement

- Voir 3.4.
- Dans les formes sévères d'hyperemesis gravidarum, l'ondansétron est parfois utilisé "off-label". L'usage de l'ondansétron pendant le premier trimestre de la grossesse est déconseillé, des données suggérant un risque de malformations oro-faciales. Un risque de malformation cardiaque n'est pas exclu [voir Folia de février 2020].

#### Interactions

- Risque accru de torsades de pointes en cas d'association à d'autres médicaments augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (voir Intro.6.2.2.), en particulier avec l'ondansétron à dose élevée par voie intraveineuse.
- Le granisétron est un substrat du CYP3A4, l'ondansétron un substrat du CYP1A2 et de la P-gp, et le palonosétron un substrat du CYP2D6 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3. et Tableau Id. dans Intro.6.3.).

### 3.4.3. Antagonistes NK

L'aprépitant et le nétupitant (disponible uniquement en association, voir 3.4.4.) sont des antagonistes de la substance P au niveau des récepteurs de la neurokinine-1 (NK). Le fosaprépitant est une prodrogue qui est rapidement transformée en aprépitant.

#### Positionnement

- Voir 3.4.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Nausées et vomissements induits par certaines chimiothérapies hautement émétisantes, en association à un antagoniste 5HT et à un corticostéroïde.

#### Effets indésirables

- Céphalées, asthénie, hoquet, constipation, diarrhée, élévation des transaminases.



- Fosaprépitant: aussi réactions au site d'injection.

## Grossesse et allaitement

- [Voir 3.4.]
- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de ces préparations pendant la grossesse et l'allaitement (données insuffisantes).

## Interactions

- L'aprépitant et le fosaprépitant sont des substrats et des inhibiteurs du CYP3A4, et des inducteurs du CYP2C9 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.) avec, par induction du CYP2C9, diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K. Une autre interaction importante est celle qui influence les contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et la contraception d'urgence hormonale par voie orale: pendant les 3 jours de traitement, le CYP3A4 est inhibé. Après la fin du traitement, on observe une légère induction du CYP3A4, qui peut persister jusqu'à 2 à 4 semaines [voir Folia de novembre 2021, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].

### 3.4.4. Associations d'antiémétiques

#### Positionnement

- Voir 3.4.
- Le palonosétron est un antagoniste 5HT (voir 3.4.2.).
- Le nétupitant est un antagoniste NK qui n'est actuellement disponible qu'en association.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Nausées et vomissements induits par certaines chimiothérapies hautement ou modérément émétisantes.

#### Contre-indications, effets indésirables et précautions particulières

- Ceux de chaque substance (voir 3.4.2. et 3.4.3.).

#### Interactions

- Le nétupitant est un substrat et un inhibiteur du CYP3A4 (voir Tableau Ic. dans Intro.6.3.).

## 3.5. Laxatifs

Ce chapitre reprend:

- les laxatifs de lest
- la paraffine liquide
- les laxatifs osmotiques
- les laxatifs de contact
- le prucalopride
- le linaclotide
- les laxatifs à usage rectal
- des associations de laxatifs.

En cas de constipation due à l'usage chronique d'opioïdes, on utilise parfois la méthylnaltrexone (voir 8.4.) ou l'association d'oxycodone + naloxone (voir 8.3.2.).

#### Positionnement

- Voir Folia de juillet 2006.
- Dans la constipation, la prise en charge consiste d'abord à adopter des mesures diététiques adéquates (p.ex. augmentation de la consommation de fibres), une hydratation et une activité physique suffisantes, à



ne pas ignorer le besoin de défécation et à prendre le temps nécessaire aux toilettes.

- L'utilisation de laxatifs ne se justifie qu'après avoir recherché une étiologie éventuelle.
- Les laxatifs sont indiqués lorsque l'effort à fournir lors de la défécation est néfaste pour le patient (p.ex. en cas d'hernie inguinale). Ils peuvent aussi être utiles en cas de constipation due à des médicaments, par exemple lors de l'utilisation d'opioïdes chez des patients en soins palliatifs. Les laxatifs sont également utilisés préalablement à une intervention chirurgicale, une endoscopie ou une imagerie. L'utilisation prolongée de laxatifs est rarement nécessaire, sauf parfois chez les personnes âgées et les personnes atteintes d'une affection neurologique.
- La place exacte de bon nombre de produits mentionnés ici n'est pas claire. Les laxatifs osmotiques sont les mieux étudiés.
- La paraffine, le macrogol avec des électrolytes et les laxatifs à usage rectal peuvent être utilisés en présence de fécalomes.
- L'usage chronique de laxatifs irritant l'intestin, tels que les laxatifs de contact, peut être responsable de troubles électrolytiques et d'une perturbation de la fonction rénale, et est dès lors à déconseiller, en particulier chez les personnes âgées ou en cas d'insuffisance rénale.
- La place exacte du prucalopride [voir *Folia de janvier 2016*] et du linaclotide [voir *Folia de janvier 2017*] n'est pas claire en raison du manque d'études comparatives avec d'autres produits.
- Lors de l'usage chronique d'opioïdes puissants, il est préférable d'administrer préventivement des laxatifs [voir *Folia de janvier 2003*]; dans cette indication, on peut aussi utiliser la méthylnaltrexone (voir 8.4.) ou l'association d'oxycodone + naloxone (voir 8.3.2.), sans preuve de supériorité par rapport aux laxatifs.
- Les opioïdes peu puissants, le fer et le calcium ainsi que les médicaments avec propriétés anticholinergiques (voir *Intro.6.2.3.*) peuvent également provoquer de la constipation.

## Grossesse et allaitement

- Voir *Folia de juillet 2018*
- L'effet des laxatifs de lest, du lactulose, du lactitol, du sorbitol et des macrogols sur la constipation pendant la grossesse et la période d'allaitement est bien démontré. Les données d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement sont rassurantes (pas de signal de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).
- La paraffine liquide et le bisacodyl ne sont à utiliser que ponctuellement en cas d'échec des laxatifs de lest ou osmotiques, en cas de constipation sévère, et ceci pour une très courte période.
- Les laxatifs à base de sels minéraux et la plupart des laxatifs de contact sont déconseillés pendant la grossesse et la période d'allaitement.

## Interactions

- Risque de diminution de l'absorption de divers médicaments, mais ceci pose peu de problèmes en pratique. En cas de diarrhée aqueuse sévère due au laxatif, l'absorption des contraceptifs oraux et des contraceptifs d'urgence au lévonorgestrel ou à l'ulipristal peut être réduite [voir *Folia de novembre 2021*, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].

### 3.5.1. Laxatifs de lest

L'augmentation du volume du bol fécal stimule l'activité motrice du côlon; cette augmentation peut être obtenue soit par une alimentation plus riche en fibres, soit par la prise de polysaccharides non digestibles, et ce en présence d'un apport hydrique suffisant.

## Positionnement

- Voir 3.5.

## Indications (synthèse du RCP)

- Constipation.



## Contre-indications

- Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.

## Effets indésirables

- Flatulence, crampes abdominales.
- Déshydratation et troubles électrolytiques.
- Obstruction œsophagienne et intestinale, le plus souvent en cas d'apport hydrique insuffisant, surtout chez les personnes âgées ou atteintes de lésions sténosantes.

## Grossesse et allaitement et interactions

- Voir 3.5.

## Précautions particulières

- En cas d'impaction fécale, les laxatifs de lest ne sont pas indiqués.
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

### 3.5.2. Paraffine liquide

La paraffine ramollit et lubrifie les selles et les fécalomes.

## Positionnement

- Voir 3.5.

## Indications (synthèse du RCP)

- Utilisation à court terme pour prévenir un fécalome (p.ex. après un repas baryté).
- Constipation avec fécalome.

## Contre-indications

- Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.
- Personnes âgées, patients débilisés, nourrissons, jeunes enfants et patients avec des troubles de la déglutition, en raison du risque de pneumonie grasseuse.

## Effets indésirables

- Flatulence, crampes abdominales.
- Déshydratation et troubles électrolytiques.
- Pneumonie grasseuse, surtout chez les personnes avec des troubles de la déglutition et chez les très jeunes enfants.

## Grossesse et allaitement et interactions

- Voir 3.5.

### 3.5.3. Laxatifs osmotiques

#### 3.5.3.1. Lactitol, lactulose et sorbitol

Le lactulose est un disaccharide synthétique qui est peu absorbé par l'intestin grêle. Les bactéries du côlon le scindent en monosaccharides tels le galactose, le fructose et le sorbitol qui sont surtout laxatifs par leurs propriétés osmotiques. L'administration de lactulose abaisse le pH par formation d'acides organiques, avec diminution de la résorption de l'ammoniac, ce qui explique son utilisation dans l'encéphalopathie hépatique. Le sorbitol n'est plus disponible comme médicament mais comme complément alimentaire.





## Positionnement

- Voir 3.5.

## Indications (synthèse du RCP)

- Constipation.
- Lactulose: aussi encéphalopathie hépatique.

## Contre-indications

- Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.
- Lactulose: aussi galactosémie.
- Sorbitol: aussi intolérance au fructose, obstruction des voies biliaires, insuffisance hépatique (RCP).

## Effets indésirables

- Flatulence, crampes abdominales.
- Déshydratation et troubles électrolytiques.

## Grossesse et allaitement et interactions

- Voir 3.5.

## Précautions particulières

- En cas d'impaction fécale, le lactulose et le sorbitol ne sont pas indiqués.

### 3.5.3.2. Macrogol

Le macrogol augmente le volume des liquides intestinaux; grâce à cet effet osmotique, le volume fécal augmente et les selles deviennent plus molles. Une distinction est faite ci-dessous entre les préparations pour le lavage intestinal et celles pour le traitement de la constipation (avec ou sans électrolytes).

## Positionnement

- Voir 3.5.

## Indications (synthèse du RCP)

- Constipation (préparations faiblement dosées).
- Constipation avec fécalome.
- Lavage intestinal en préparation à une coloscopie, un lavement baryté ou une chirurgie abdominale (le plus souvent préparations hautement dosées).

## Contre-indications

- Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.

## Effets indésirables

- Flatulence, crampes abdominales.
- Déshydratation et troubles électrolytiques.

## Grossesse et allaitement et interactions

- Voir 3.5.

## Précautions particulières

- Préparations hautement dosées: les produits doivent être dissous et pris avec une grande quantité d'eau. La prudence s'impose chez les patients souffrant de troubles électrolytiques, d'insuffisance rénale, de déshydratation ou d'insuffisance cardiaque.



- La teneur en sodium de certaines préparations peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict.

### 3.5.3.3. Laxatifs à base de sels minéraux

Les laxatifs à base de phosphates ou de sulfates augmentent le volume fécal par un effet osmotique, et rendent les selles plus molles.

#### Positionnement

- Voir 3.5.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Préparation à une coloscopie, un lavement baryté ou une chirurgie abdominale.
- Laxatifs à base de phosphates: aussi constipation sévère.

#### Contre-indications

- Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.
- Ascite.
- Insuffisance cardiaque.
- Déshydratation ou troubles électrolytiques, insuffisance rénale sévère (RCP).

#### Effets indésirables

- Flatulence, crampes abdominales.
- Déshydratation et troubles électrolytiques.
- Laxatifs à base de phosphate: néphropathie aiguë, avec parfois une insuffisance rénale chronique irréversible [voir *Folia d'août 2006*].
- Laxatifs à base de sulfates: élévation temporaire de l'uricémie.

#### Grossesse et allaitement et interactions

- Voir 3.5.

#### Précautions particulières

- En cas d'impaction fécale, les laxatifs à base de sels minéraux ne sont pas indiqués.
- Les produits doivent être dissous et pris avec une grande quantité d'eau.
- La prudence s'impose en cas de risque accru de déshydratation ou de troubles électrolytiques.
- La teneur en sodium peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime hyposodé strict.

### 3.5.4. Laxatifs de contact

Les laxatifs de contact stimulent la motilité et la sécrétion intestinales. Ce groupe comprend les dérivés anthraquinoniques naturels et synthétiques, ainsi que les dérivés du diphénylméthane.

#### Positionnement

- Voir 3.5.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Traitement à court terme, p.ex. comme préparation à un examen ou à une intervention au niveau de l'intestin.

#### Contre-indications

- Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.
- Déshydratation sévère.



## Effets indésirables

- Crampes intestinales, diarrhée avec risque de déshydratation, surtout chez les personnes âgées.
- Détérioration de la fonction rénale, troubles électrolytiques, surtout hypokaliémie, avec faiblesse musculaire et perte de poids en cas d'utilisation chronique.
- Dérivés anthraquinoniques: aussi pseudomélanose du côlon, réactions d'hypersensibilité, coloration brunâtre des urines.

## Grossesse et allaitement et interactions

- Voir 3.5.

## Précautions particulières

- En cas d'impaction fécale, les laxatifs de contact ne sont pas indiqués.
- Attention en cas d'utilisation concomitante de diurétiques vu le risque de troubles électrolytiques.
- L'usage chronique de laxatifs de contact est à déconseiller.

### 3.5.4.1. Dérivés anthraquinoniques

### 3.5.4.2. Dérivés du diphénylméthane

### 3.5.5. Prucalopride

Le prucalopride, un agoniste sélectif des récepteurs de la sérotonine (5-HT<sub>4</sub>) dans le côlon, chimiquement apparenté au cisapride, stimule la motricité colique.

## Positionnement

- Voir 3.5.

## Indications (synthèse du RCP)

- Constipation chronique résistante au traitement chez l'adulte.

## Contre-indications

- Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.

## Effets indésirables

- Céphalées.
- Douleurs abdominales, nausées, diarrhée.

## Grossesse et allaitement

- La prise de prucalopride est déconseillée pendant la grossesse en raison de cas d'avortement spontané observés au cours d'essais cliniques; aucun lien de causalité n'est prouvé.
- Le prucalopride n'est pas recommandé pendant l'allaitement par manque de données concernant l'innocuité chez l'enfant.

## Précautions particulières

- En cas d'impaction fécale, le prucalopride n'est pas indiqué.
- Prudence en cas d'arythmie ou de maladie cardiovasculaire ischémique.
- Un lien avec des idées suicidaires a été évoqué.

### 3.5.6. Linaclotide

Le linaclotide, structurellement proche de certaines endotoxines bactériennes, exerce un effet laxatif.



## Positionnement

- Voir 3.5.

## Indications (synthèse du RCP)

- Syndrome de l'intestin irritable modéré à sévère avec constipation chez l'adulte.

## Contre-indications

- Obstruction ou perforation intestinale.

## Effets indésirables

- Diarrhée parfois sévère (avec risque de diminution de l'absorption d'autres médicaments), nausées, douleurs abdominales, flatulence.

## Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du linaclotide pendant la grossesse (données insuffisantes).

### 3.5.7. Laxatifs à usage rectal

Les laxatifs à usage rectal agissent localement par un effet osmotique et ramollissant, et provoquent une contraction rectale.

## Positionnement

- Voir 3.5.

## Indications (synthèse du RCP)

- Fécalome.
- Constipation chez les patients alités.
- Avant un examen endoscopique ou radiographique du côlon distal.
- Avant un accouchement ou une intervention chirurgicale.

## Contre-indications

- Obstruction ou perforation intestinale, mégacôlon toxique.
- Sorbitol: intolérance au fructose.
- Pour certaines de ces spécialités, l'insuffisance rénale sévère est mentionnée dans la rubrique "Contre-indications" du RCP.

## Effets indésirables

- Irritation de la muqueuse rectale, allant jusqu'à l'érosion.
- Lavement à base de phosphate: aussi hypocalcémie chez l'enfant et chez les patients atteints d'insuffisance rénale si le lavement n'est pas évacué immédiatement.

## Grossesse et allaitement et interactions

- Les laxatifs à usage rectal sont à utiliser seulement occasionnellement en cas de constipation distale [voir *Folia de juillet 2018*].

### 3.5.8. Associations de laxatifs

## Positionnement

- Voir 3.5.



- En dehors du cadre du lavage intestinal en préparation à une coloscopie (où les préparations à base de macrogol sont les mieux étudiées voir 3.5.3.2.) ou à un lavement baryté, ces associations sont difficiles à justifier.

### **Contre-indications, effets indésirables, grossesse et allaitement, et précautions particulières**

- Ceux de chaque substance.
- Pour certaines de ces spécialités, l'insuffisance rénale sévère est mentionnée dans la rubrique "Contre-indications" du RCP.

### **3.6. Antidiarrhéiques**

Les antidiarrhéiques ont été regroupés ici en cinq classes:

- les adsorbants et astringents
- les probiotiques
- les freinateurs du transit intestinal
- les antisécrétoires
- les inhibiteurs de la sérotonine.

#### **Positionnement**

- Voir *Folia d'août 2005 et de juillet 2009*.
- Antidiarrhéiques
  - Les antidiarrhéiques sont bien documentés dans le traitement symptomatique de la diarrhée, mais les études sont presque uniquement limitées aux adultes.
  - En cas de colite ulcéreuse, les freinateurs du transit intestinal doivent être utilisés avec prudence en raison du risque de mégacôlon toxique.
- Réhydratation
  - Chez les personnes à risque (nourrissons, jeunes enfants, personnes âgées ou atteintes d'une affection chronique telle que le diabète), la prise en charge de la gastro-entérite aiguë consiste surtout à prévenir et traiter la déshydratation.
  - Réhydratation orale.
    - Les solutions de réhydratation orale peuvent être préparées à partir de sachets de poudre disponibles en pharmacie. Ils contiennent un mélange d'hydrates de carbone et de sels, qui doit être ajouté à une quantité déterminée d'eau.
    - En prévention de la déshydratation en cas de diarrhée, ces solutions de réhydratation orale peuvent être indiquées. Pour la prévention de la déshydratation chez les nourrissons de moins d'un an, 10 ml/kg de solution de réhydratation orale peuvent être administrés par épisode de défécation liquide; chez les enfants de plus d'un an et chez l'adulte, une telle prévention est généralement inutile et il est plutôt conseillé de boire souvent (soupe, thé, ...).
    - Dans le traitement de la déshydratation modérée (perte de 5% du poids corporel en eau), 50 à 75 ml/kg sont administrés par petites quantités régulières sur une période de 4 à 6 heures. Après réhydratation, l'alimentation normale peut être reprise; tant que la diarrhée persiste, 10 ml/kg peuvent être administrés par épisode de défécation liquide.
  - En cas de déshydratation sévère (perte > 5% du poids corporel en eau), ou en cas d'échec de la réhydratation orale, une réhydratation parentérale peut être nécessaire, ce qui est plus souvent le cas chez les nourrissons.
- Traitement anti-infectieux
  - La diarrhée aiguë est très souvent d'origine infectieuse. Dans la plupart des cas, il s'agit de gastro-entérites virales.
  - Certains virus, p.ex. les rotavirus, sont parfois responsables d'épidémies, surtout chez les jeunes



enfants. Il n'y a pas de médicaments actifs contre ces virus et la seule mesure à prendre consiste à compenser les pertes liquidiennes et à instaurer éventuellement un traitement symptomatique. Des vaccins contre le rotavirus sont disponibles (voir 12.1.1.10).

- L'administration d'antibiotiques dans certaines entérites aiguës, par exemple à salmonella, peut accroître le nombre de porteurs chroniques de ces germes, et contribuer ainsi à leur dissémination.
- Diarrhée du voyageur: dans certaines études, une diminution de la durée de la diarrhée a été constatée lorsqu'elle était traitée par un antibactérien. Les antibactériens se justifient dans la diarrhée du voyageur en présence de fièvre  $>38,5^{\circ}\text{C}$ , d'une diarrhée mucopurulente ou sanguinolente ou de fortes crampes abdominales [voir 11.1.2.2. et Folia de mai 2019]. Chez les patients ayant une pathologie sous-jacente (affection intestinale inflammatoire chronique, troubles cardiaques et rénaux) un traitement antibactérien par l'azithromycine peut être instauré dès les premiers symptômes d'une diarrhée du voyageur.
- Pour le traitement de la diarrhée aiguë due à des parasites, le plus souvent des amibes ou giardia, on utilise surtout les dérivés de l'imidazole (voir 11.3.3.).
- En ce qui concerne les antibactériens et les antiparasitaires qui ne sont pas seulement utilisés dans les infections intestinales, voir chapitre 11. Infections.
- Traitement du syndrome carcinoïde
  - Dans le syndrome carcinoïde, la sécrétion de sérotonine est augmentée et stimule la motilité, la sécrétion et l'inflammation du tractus gastro-intestinal.
  - L'éthyle de télotristat, en association avec un analogue de la somatostatine, diminue la sécrétion de sérotonine et le nombre de selles chez les patients atteints de syndrome carcinoïde.

### 3.6.1. Adsorbants et astringents

Il s'agit ici du charbon activé.

#### Positionnement

- On ne dispose pas de données suffisantes quant à l'efficacité de ces médicaments.
- Le charbon activé est utilisé dans certaines intoxications (voir Intro.7.1.).

#### Interactions

- Le charbon actif (même utilisé à faible dose) est susceptible de diminuer l'absorption des contraceptifs oraux et des contraceptifs d'urgence au lévonorgestrel ou à l'ulipristal [voir Folia de novembre 2021, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].

### 3.6.2. Probiotiques et postbiotiques

De nombreux probiotiques et postbiotiques ne sont pas enregistrés comme médicaments et sont disponibles comme compléments alimentaires.

#### Positionnement

- Voir 3.6.
- L'efficacité des probiotiques et postbiotiques dans toutes sortes d'affections intestinales n'est pas établie.
- Pour les préparations à base de *Saccharomyces boulardii* (apparenté à *S. cerevisiae*), il existe quelques preuves d'un intérêt dans les infections à *Clostridium difficile* et dans la diarrhée induite par les antibiotiques [voir Folia de juin 2000 et Folia de février 2016].

#### Contre-indications

- *Saccharomyces boulardii*: les malades dans un état critique et les patients immunodéprimés (en raison de cas d'infection systémique par *S. boulardii* chez ces patients).



### 3.6.3. Freinateurs du transit intestinal

Le loperamide, un dérivé des opioïdes augmente le tonus de l'intestin grêle et du côlon, et diminue le péristaltisme intestinal.

#### Positionnement

- Voir 3.6.
- L'utilisation de freinateurs du transit ne doit pas faire perdre de vue l'importance de l'hydratation, certainement chez les jeunes enfants et les personnes âgées.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Traitement symptomatique de la diarrhée aiguë et de la diarrhée chronique.
- Diarrhée du voyageur sans tableau clinique de dysenterie (diarrhée sanglante avec fièvre et altération de l'état général).

#### Contre-indications

- Enfants de moins de 2 ans; déconseillé chez les enfants de moins de 6 ans.
- Selles glaireuses ou sanguinolentes avec fièvre (dysenterie aiguë).
- Colite ulcéreuse active.

#### Effets indésirables

- Les enfants sont plus sensibles aux effets indésirables des freinateurs du transit intestinal.
- Constipation, ballonnements, nausées.
- Effet dépresseur central (p.ex. dépression respiratoire), céphalées, vertiges, troubles de la conscience et de la coordination.
- Rare: rétention urinaire, iléus paralytique, mégacôlon toxique, pancréatite, réaction d'hypersensibilité et éruption cutanée sévères, augmentation du tonus musculaire.
- En cas de surdosage, on peut utiliser la naloxone, un antagoniste des opioïdes (voir 8.4).

#### Grossesse et allaitement

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (données insuffisantes).
- Les données pour une utilisation brève pendant l'allaitement sont rassurantes.

#### Interactions

- Le loperamide est un substrat du CYP2C8, CYP3A4 et de la P-gp (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3. et Tableau 1d. dans Intro.6.3.).

#### Précautions particulières

- La prudence est conseillée en cas d'insuffisance hépatique (RCP).
- Des cas d'allongement de l'intervalle QT (y compris des torsades de pointes et décès) ont été rapportés en cas d'abus.

### 3.6.4. Antisécrétoires

Le racécadotril, un inhibiteur des enképhalinases (enzymes responsables de la dégradation de certains opioïdes endogènes), principalement au niveau de la muqueuse intestinale, diminue l'hypersécrétion intestinale.

#### Positionnement

- Voir 3.6.
- Dans la prise en charge de la diarrhée aiguë, les mesures de réhydratation restent le traitement de base, en particulier chez les jeunes enfants et les personnes âgées. La place des antisécrétoires est très limitée



[voir Folia janvier 2018].

### **Indications (synthèse du RCP)**

- Traitement symptomatique de la diarrhée aiguë chez l'adulte et, uniquement en association avec une réhydratation orale, chez l'enfant.

### **Contre-indications**

- Selles glaireuses ou sanguinolentes avec fièvre (dysenterie aiguë).

### **Effets indésirables**

- Céphalées, rash, angioedème.

### **Grossesse et allaitement**

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse (données insuffisantes).
- Les données concernant une utilisation brève pendant l'allaitement sont rassurantes.

### **Interactions**

- L'usage concomitant avec un IECA est à déconseiller en raison du risque accru d'angioedème [voir Folia de janvier 2018].

### **3.6.5. Inhibiteurs de la sécrétion de sérotonine**

L'éthyle de télotristat inhibe la sécrétion de sérotonine qui est responsable des troubles gastro-intestinaux du syndrome carcinoïde (augmentation de la fréquence des selles et diarrhées).

### **Positionnement**

- Voir 3.6.
- Dans la prise en charge des diarrhées du syndrome carcinoïde, l'éthyle de télotristat peut être utilisé, en association avec un analogue de la somatostatine (voir 5.5.5.).

### **Indications (synthèse du RCP)**

- Traitement de la diarrhée du syndrome carcinoïde de l'adulte, en association avec un analogue de la somatostatine (ASS), en cas de contrôle insuffisant avec un ASS.

### **Effets indésirables**

- Douleurs abdominales, nausées, flatulences, diminution d'appétit, céphalées, oedèmes périphériques, fièvre, fatigue et élévation des  $\gamma$ GT.

### **Grossesse et allaitement**

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi pendant la grossesse et l'allaitement (données insuffisantes).

### **Interactions**

- Le télotristat est un inducteur du CYP2B6 et du CYP3A4 (voir Tableau 1c. dans Intro.6.3.). Une interaction importante résultant de l'induction enzymatique (CYP3A4) est la perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux (oraux, transdermiques, vaginaux, implants) et de la contraception d'urgence hormonale par voie orale [voir Folia de novembre 2021, incluant des recommandations pour éviter l'interaction].

## **3.7. Affections inflammatoires du tube digestif**

Dans les crises aiguës des affections inflammatoires de l'intestin, on utilise:





- les 5-aminosalicylates: sulfasalazine et mésalazine
- les corticostéroïdes par voie systémique (*voir 5.4.*)
- les corticostéroïdes par voie rectale
- la ciclosporine (*voir 12.3.1.4.*)
- les inhibiteurs du TNF (*voir 12.3.2.1.*)
- l'ustékinumab (*voir 12.3.2.2.*)
- le védolizumab (*voir 12.3.2.6.5.*)
- Lozanimod (*voir 12.3.2.4.6.*).

Dans le traitement d'entretien, on utilise:

- les 5-aminosalicylates: sulfasalazine et mésalazine
- le méthotrexate à faible dose (*voir 9.2.1.*)
- l'azathioprine (*voir 12.3.1.2.*)
- la mercaptopurine (*voir 13.1.2.2.*)
- les inhibiteurs du TNF (*voir 12.3.2.1.*)
- l'ustékinumab (*voir 12.3.2.2.*)
- le védolizumab (*voir 12.3.2.6.5.*)
- le filgotinib et le tofacitinib (*voir 12.3.2.5.*)
- Lozanimod (*voir 12.3.2.4.6.*).

## Positionnement

- Colite ulcéreuse
  - En cas d'atteinte légère, les 5-aminosalicylates (par voie orale ou rectale) sont utilisés. Ils peuvent être poursuivis comme traitement d'entretien.
  - En cas d'atteinte sévère, des corticostéroïdes sont temporairement instaurés et diminués progressivement dans un délai de 3 mois.
  - En association avec les corticostéroïdes, un traitement d'entretien peut être instauré pour prévenir les récurrences, avec des 5-aminosalicylates, un immunosuppresseur (azathioprine), ou un agent biologique tel qu'un inhibiteur du TNF (adalimumab, infliximab, golimumab, *voir 12.3.2.1.*), ou le védolizumab (*voir 12.3.2.6.5.*).
  - Le filgotinib, le tofacitinib (*voir 12.3.2.5.*), l'ustékinumab (*voir 12.3.2.2.*) et l'ozanimod (*voir 12.3.2.4.6.*) peuvent être utilisés chez les patients insuffisamment contrôlés ou qui présentent une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements.
- Maladie de Crohn
  - Lors d'une exacerbation aiguë de la maladie de Crohn, les corticostéroïdes sont administrés par voie orale, rectale ou intraveineuse.
    - Chez les enfants, le traitement pour induire une rémission est l'alimentation entérale exclusive (apport de nutriments sous forme liquide par sonde naso-gastrique ou gastrostomie).
  - Les corticostéroïdes sont instaurés en même temps qu'un traitement d'entretien, qui consiste en un immunosuppresseur (la mercaptopurine ou l'azathioprine), du méthotrexate à faibles doses ou des agents biologiques tels que les inhibiteurs du TNF (adalimumab, infliximab, *voir 12.3.2.1.*) et les anticorps monoclonaux humanisés ustekinumab (*voir 12.3.2.2.*) et védolizumab (*voir 12.3.2.6.5.*).
  - Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, les preuves d'efficacité des 5-aminosalicylates sont très faibles, même si l'indication est reprise dans le RCP.
- Oesophagite à éosinophiles : le budésônide orodispersible est efficace.

## Précautions particulières

- Chez les patients atteints d'une affection inflammatoire de l'intestin, il convient d'utiliser les AINS avec prudence étant donné que ces médicaments peuvent aggraver l'affection.



### 3.7.1. Corticostéroïdes

#### Positionnement

- Voir 3.7.

#### Contre-indications, effets indésirables, grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- Voir 5.4.
- L'absorption rectale des corticostéroïdes est limitée mais des effets indésirables systémiques ne peuvent être exclus en cas d'utilisation prolongée et/ou de doses élevées.
- Sur le site Web *genesmiddelenbijlevercirrose.nl*, le budénoside est considéré comme "à éviter" en cas de cirrhose hépatique.

### 3.7.2. Sulfasalazine

La sulfasalazine est un composé azoïque de la mésalazine (acide aminosalicylique) et de la sulfapyridine. La mésalazine, responsable de l'effet sur la muqueuse intestinale, est libérée dans le côlon à partir de la sulfasalazine sous l'influence de la flore intestinale.

#### Positionnement

- Voir 3.7.

#### Indications (synthèse du RCP)

- Colite ulcéreuse.
- Maladie de Crohn (mentionnée dans le RCP, mais voir 3.7.).
- Arthrite rhumatoïde et spondylarthrite ankylosante (voir 9.2.).

#### Contre-indications

- Allergie aux sulfamidés ou à l'acide acétylsalicylique.
- Enfants de moins de 2 ans.

#### Effets indésirables

- Nausées, vomissements, rash et parfois réactions cutanées sévères (p.ex. syndrome de Stevens-Johnson), DRESS syndrome.
- Troubles hématologiques tels que thrombopénie et leucopénie.
- Oligospermie réversible.
- Rare: néphrotoxicité.

#### Grossesse et allaitement

- La sulfasalazine est un antagoniste de l'acide folique; en cas d'utilisation pendant la grossesse, l'administration d'acide folique à raison de 4 mg p.j. est recommandée (voir 14.2.2.6.).

#### Précautions particulières

- Un contrôle régulier de la formule sanguine et des fonctions hépatiques et rénales est indiqué, surtout lors de traitements prolongés.
- Risque d'anémie hémolytique en cas de déficit en G6PD.

### 3.7.3. Mésalazine

La mésalazine (acide aminosalicylique), le métabolite actif de la sulfasalazine, est responsable de l'effet sur la muqueuse intestinale.



## Positionnement

- Voir 3.7.

## Indications (synthèse du RCP)

- Colite ulcéreuse.
- Maladie de Crohn.

## Contre-indications

- Allergie à l'acide acétylsalicylique.
- Insuffisance rénale sévère; insuffisance hépatique sévère (RCP).

## Effets indésirables

- Les effets indésirables sont ceux de la sulfasalazine (voir 3.7.2.), mais certains sont moins fréquents (entre autres, moins d'influence sur la qualité du sperme).

## Grossesse et allaitement

- Les données d'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement sont rassurantes (aucun signal de malformation congénitale ou d'autres effets indésirables chez l'enfant selon nos sources).

## Précautions particulières

- Un contrôle régulier de la formule sanguine et des fonctions hépatiques et rénales est indiqué, surtout lors de traitements prolongés.

## 3.8. Pathologie anale

### 3.8.1. Médicaments contre les hémorroïdes

#### Positionnement

- Les médicaments n'occupent qu'une place limitée dans le traitement des hémorroïdes. Il est très important de prévenir la constipation et la diarrhée. En cas de plaintes persistantes, on aura recours à la sclérose, la coagulation par infrarouge, la ligature ou à une intervention chirurgicale.
- Les préparations à usage local sont reprises ci-dessous. Leur intérêt thérapeutique n'est pas établi et elles ne sont pas exemptes d'effets indésirables (entre autres des réactions d'hypersensibilité).
- Les préparations locales contenant des corticostéroïdes peuvent provoquer une atrophie muco-cutanée en cas d'utilisation prolongée. La résorption du corticostéroïde ne peut être exclue, ce qui est surtout important en cas d'utilisation prolongée et pendant la grossesse. La dernière préparation sans corticostéroïdes est retirée du marché depuis juin 2020.
- Un certain nombre de médicaments à usage systémique sont aussi utilisés dans le traitement des hémorroïdes et sont repris au point 1.11.. Il existe peu de preuves de leur efficacité dans cette indication.

#### Contre-indications, effets indésirables, grossesse, allaitement, interactions et précautions particulières

- Corticostéroïdes: voir 15.2., anesthésie locale: voir 18.2.

### 3.8.2. Médicaments contre les fissures anales

#### Positionnement

- La nitroglycérine sous forme de pommade à usage anal est utilisée pour soulager les douleurs associées aux fissures anales chroniques. Une pommade à base de diltiazem (préparation magistrale à 2%) est aussi



utilisée.

- En ce qui concerne l'usage systémique de la nitroglycérine, voir 1.2.1.

### **Contre-indications**

- Hypotension et choc.
- Migraine, problème circulatoire cérébral ou cardiaque, anémie sévère, glaucome

### **Effets indésirables**

- Céphalées, hypotension (voir 1.2.1.).

### **Grossesse et allaitement**

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi de la nitroglycérine rectale pendant la grossesse et l'allaitement (données insuffisantes).

### **Interactions**

- Hypotension sévère en cas d'association à des inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5, d'autres dérivés nitrés ou de riociguat.

### **3.8.3. Médicaments contre les fistules anales**

Le darvadstrocel est une spécialité à base de cellules-souches adipeuses humaines pour le traitement chirurgical des fistules périanales complexes dans la maladie de Crohn, après échec des autres traitements.

### **Effets indésirables**

- Proctalgies.
- Fistules et abcès anaux.

### **Grossesse et allaitement**

- Il n'est pas possible de se prononcer sur la sécurité d'emploi du darvadstrocel pendant la grossesse et l'allaitement (données insuffisantes).