



---

# Pharmacologie en Gastro-entérologie

## Anti-émétiques

## Anti-spasmodiques – Anti-diarrhéiques

## Laxatifs

---

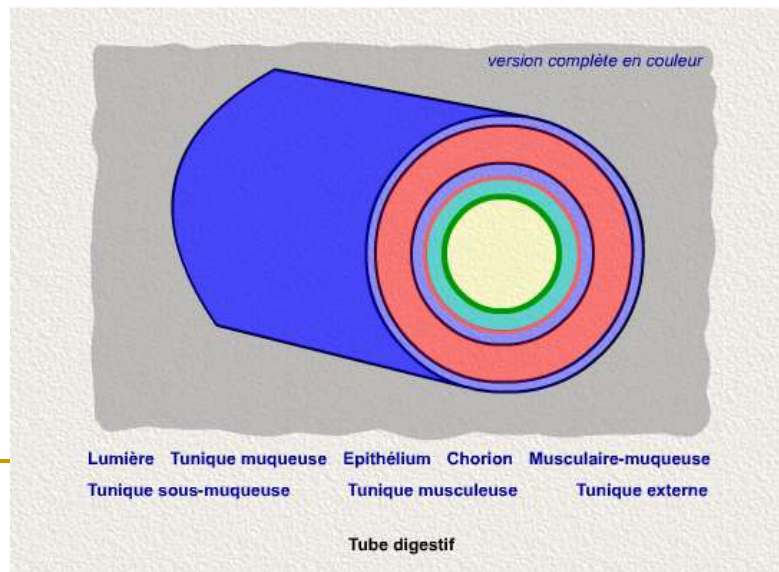
David KOENIG

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nice

20 janvier 2012

# Le tube digestif : rappels

- Le tube digestif est constitué de **5 tuniques concentriques** qui sont à partir de la lumière :
  - Muqueuse
  - Musculaire-muqueuse
  - Sous-muqueuse
  - Musculeuse (2 couches tissus musculaires lisses)
  - Tunique conjonctive externe



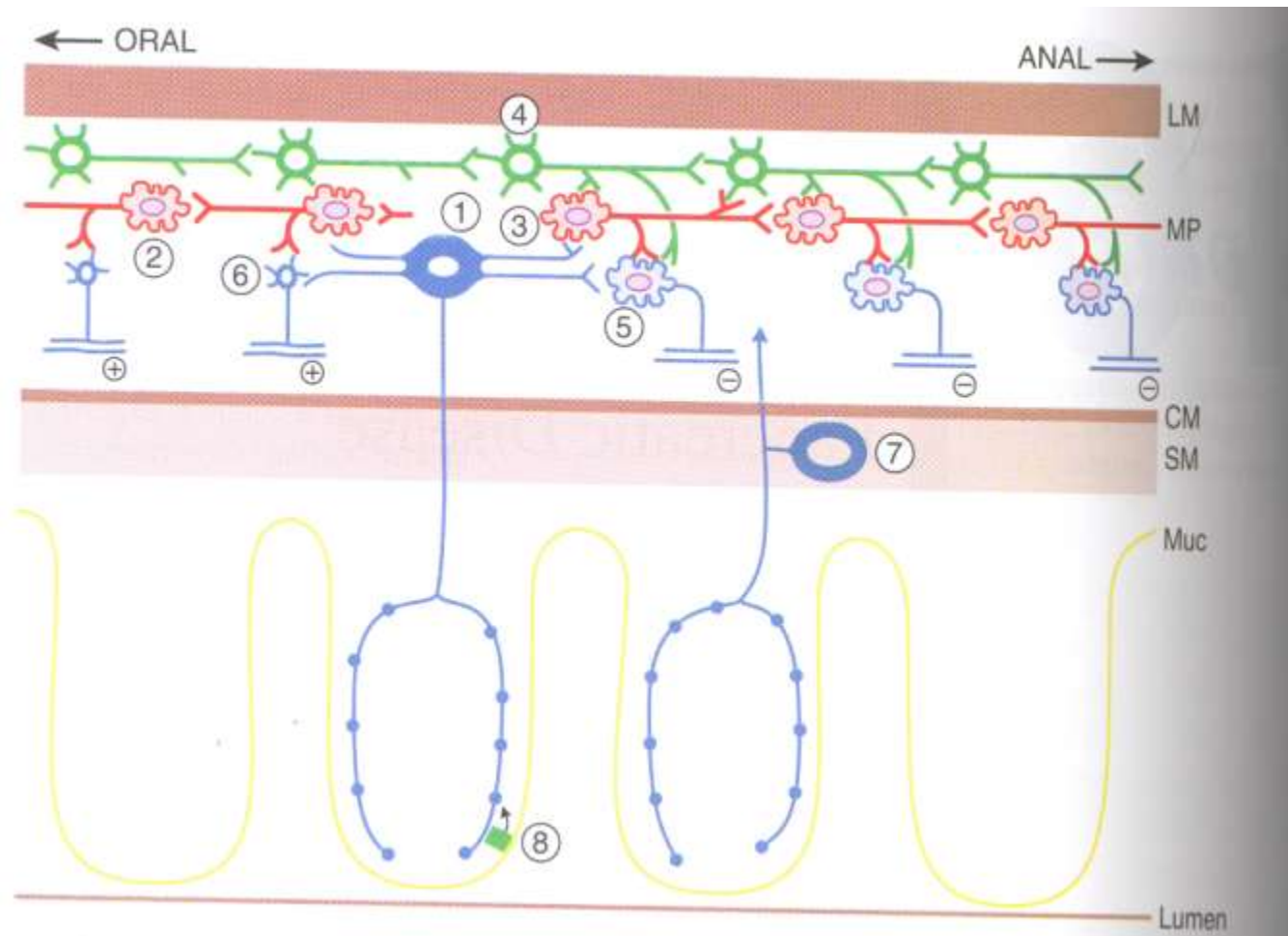
# Introduction à la motilité gastro-intestinale

- L'appareil digestif est dans un état permanent de contraction, absorption et sécrétion
- Le contrôle de cet état est complexe :
  - muscles et épithélium
  - système nerveux entérique (SNE)
  - système nerveux autonome (SNA)
  - hormones circulantes
- SNE : régulateur le plus important des fonctions du système digestif

# Systeme Nerveux Entérique

- Collection extensive de nerfs qui constituent la 3ème division du SNA
- Seule partie du SNA qui a vraiment une activité automatique si elle est coupée du SNC
- Situé dans la paroi du système gastro-intestinal organisé en 2 réseaux connectés de neurones et fibres nerveuses
  - **Plexus myentérique** (Auerbach) situé entre les 2 couches de la musculuse
  - **Plexus sub-muqueux** (Meissner) situé dans la sous-muqueuse
- Plexus d'Auerbach : contrôle de la motricité
- Plexus de Meissner : régulation de la sécrétion, flux sanguin
- SNA et SNE sont également impliqués dans l'immunité de l'hôte, innervent organes et cellules du système immunitaire

# Le péristaltisme



# Généralités sur les troubles fonctionnels et moteurs du système digestif

- Syndromes complexes et hétérogènes dont la physiopathologie n'est pas complètement élucidée.
  - **Achalasie de l'œsophage** (défaut de relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage + défaut de péristaltisme : dysphagie + régurgitation )
  - **Gastroparésie** (vidange gastrique retardée)
  - **Troubles de la mobilité intestinale** d'origine musculaire ou nerveuse
- Ces affections peuvent être congénitales, idiopathiques ou secondaires à certaines affections (diabète, sclérodermie...)
- Irritable Bowel Syndrome (IBS) : Colopathie fonctionnelle
- Traitement empiriques et symptomatiques (mécanismes physiopathologiques non connus)

# Plan du Cours

1. Prokinétiques et agents stimulants la contractilité gastro-intestinale
2. Laxatifs et traitement de la constipation
3. Anti-diarrhéiques
4. Anti-spasmodiques
5. Anti-nauséeux et anti-émétiques

# Prokinétiques et agents stimulant la contractilité gastro-intestinale

- Activation des récepteurs muscariniques avec des agents cholinomimétiques ou des inhibiteurs de AchE n'est pas très efficace car provoque des contractions pas coordonnées et donc une activité de propulsion effective insuffisante. Utilisation discutée.
- Les **agents prokinétiques** provoquent une augmentation coordonnée de la contraction du tract intestinal
  - Agissent en amont de l'Ach (récepteur sur le motoneurone)
  - ↑ neurotransmetteurs excitateurs à la jonction neuro-musculaire
  - sans interférer avec le rythme physiologique de contraction
- Molécules utilisées :
  - Antagonistes des récepteurs à la dopamine
  - Agonistes des récepteurs à la sérotonine
  - Motilides

# Prokinétiques et agents stimulant la contractilité gastro-intestinale

## ■ Antagonistes des récepteurs à la dopamine

- Dopamine est présente en grande quantité dans le système digestif
  - Nombreux effets inhibiteurs sur la motilité intestinale (↓ sphincter inférieur œsophage et ↓ de la pression intragastrique)
  - Ces effets résultent de l'inhibition de la libération Ach au niveau du motoneurone du plexus Auerbach, qui est médiée par les récepteurs D2 dopaminergiques
- **En antagonisant l'effet inhibiteur de la dopamine sur le motoneurone myenterique, les antagonistes des récepteurs à la dopamine sont des agents prokinétiques efficaces.**
- + activité **anti-nauséuse** et **anti-émétique** en inhibant les récepteurs à la dopamine (chémorécepteur trigger zone, voir plus loin)

2 molécules utilisées en pratique courante :

- métoclopramide (Primpéran®)
- dompéridone (Motilium®)

# Prokinétiques et agents stimulant la contractilité gastro-intestinale

## ■ Antagonistes des récepteurs à la dopamine

### 1. Métopramide (Primperan®)

- Un des plus vieux agent prokinétique
- Antagoniste récepteur dopaminergiques + Agoniste 5-HT<sub>4</sub>, Antagoniste du vague et 5-HT<sub>3</sub>, et sensibilisation récepteurs muscariniques des muscles lisses
- Activité tube digestif haut +++ (œsophage, estomac), pas d'efficacité clinique sur le gros intestin
- PK : absorbé rapidement après ingestion par voie orale, demi-vie 5 heures, durée d'action 1 à 2 heures
- Indications : Gastroparésie, iléus post-op, nausées vomissements +++ qui accompagnent souvent troubles motilité intestinale
- Effets indésirables : syndrome extra-pyramidal (parkinson-like), galactorrhée

# Prokinétiques et agents stimulant la contractilité gastro-intestinale

## ■ Antagonistes des récepteurs à la dopamine

### 2. Domperidone (Motilum®)

- Pas disponible aux USA mais commercialisé en France
- Activité prokinétique modeste (10-20mg x 3 par jour)
- Antagoniste presque sélectif du récepteur D2
- Ne passe pas la barrière hémato-encéphalique donc pas de syndrome extra-pyramidal
- Comme pour metoclopramide, pas d'effet sur la partie basse du tube digestif

Levosulpride est un autre antagoniste de récepteur D2 en cours d'exploration

# Prokinétiques et agents stimulant la contractilité gastro-intestinale

## ■ Agonistes des récepteurs à la sérotonine

- La sérotonine (5-HT) présente un rôle physiologique important dans la fonction motrice et sécrétoire du tube digestif (90% de la sérotonine de l'organisme est présente dans le tube digestif)
- Synthétisée par les cellules entéro-chromaphines de l'épithélium du tube digestif en réponse à des stimuli mécaniques et chimiques
- La sérotonine déclenche le réflexe du péristaltisme en stimulant les neurone du plexus d'Auerbach (via les récepteurs 5-HT<sub>1p</sub> et 5-HT<sub>4</sub>), le nerf vague et neurones sensitifs de la moelle (via récepteur 5-HT<sub>3</sub>).

Remarque : la sérotonine est recaptée par les neurones entériques par le même transporteur (SERT) que celui des neurones du SNC. Un des effets indésirables observés des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), utilisés dans la dépression, est donc la diarrhée

# Prokinétiques et agents stimulant la contractilité gastro-intestinale

## ■ Agonistes des récepteurs à la sérotonine

- Disponibilité de ces traitements restreintes en raison d'effets indésirables cardiaques graves.

- Tegaserod maleate (Zelnorm®) a été retiré du marché en 2007

- Cisapride (Prepulsid®) a été utilisé largement aux USA en tant que prokinetic, mais n'est quasiment plus utilisé aujourd'hui en raison d'effets indésirables cardiaques graves (arythmies cardiaques fatales, fibrillation ventriculaire, torsades de pointes...).

En France arrêt de commercialisation en février 2011

- Prucalopride (Resolor®) agit sur la totalité du tube digestif, augmente le transit oral-caecal et le transit colique sans modification de la vidange gastrique.

A obtenu un AMM européenne en 2009 pour le traitement de la constipation chez la femme après inefficacité d'un traitement par laxatif. Non commercialisé en France.

# Prokinétiques et agents stimulant la contractilité gastro-intestinale

## ■ Les motilides (nouvelle classe)

- La motiline, une hormone peptidique retrouvée dans certaines cellule entérochromafine du duodénum et du jéjunum, est un agent potentiellement contractile du tractus gastro-intestinal supérieur.
- Des récepteurs à la motiline sont présents sur les neurones entériques et les cellules musculaires lisses
- ↑ pression œsophage inférieur, et stimulation de la contractilité gastrique et intestin grêle. Peu ou pas d'effet sur le colon.
- Les effets de la motiline peuvent être reproduits avec l'érythromycine et d'autres macrolides (oleandomycine, azithromycine et clarithromycine).
- Effets plus prononcés à fortes doses (250-500mg/jour)
- Indication principale : gastroparésie chez le diabétique

# Laxatifs et traitement de la constipation

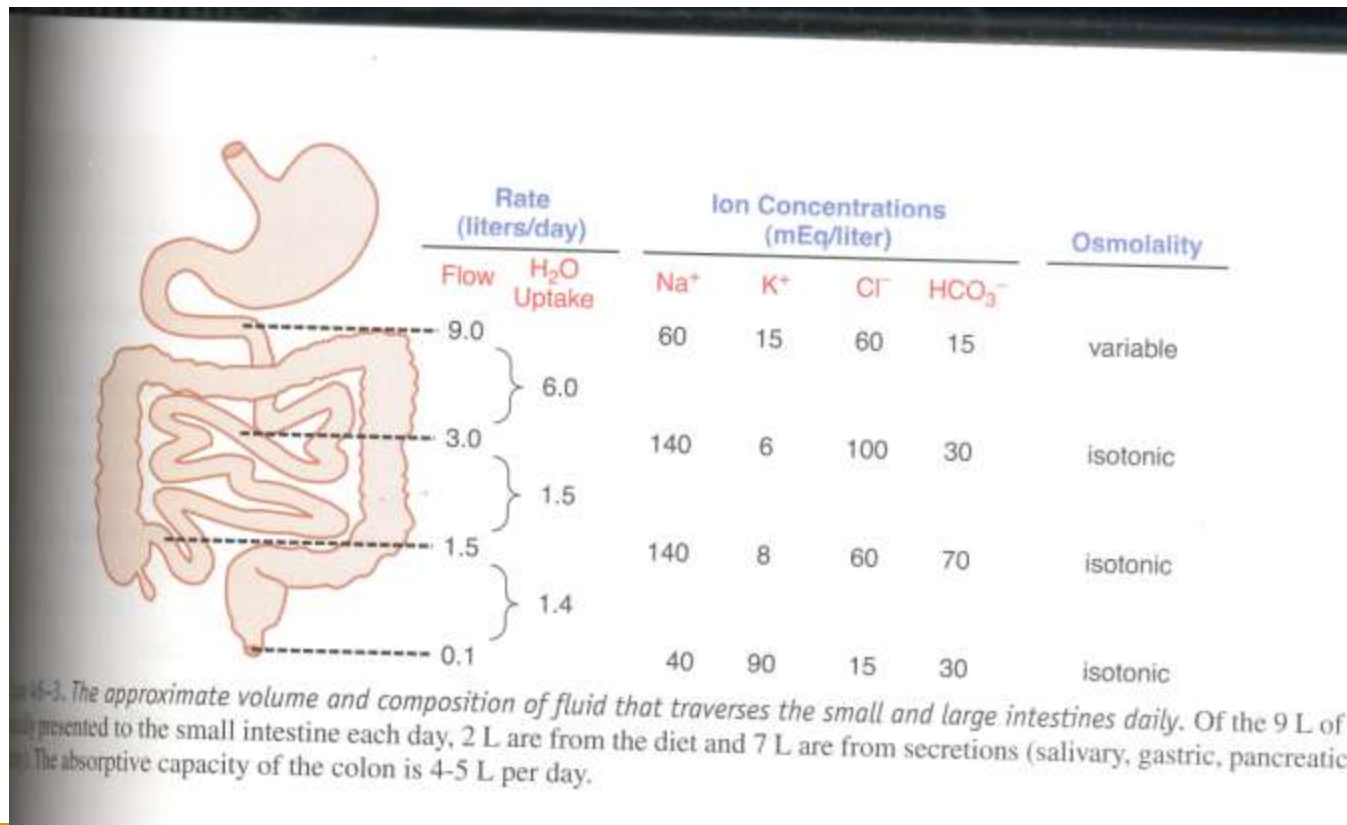
- Termes laxatifs, cathartiques, purgatifs, évacuants sont synonymes
- Laxatifs : évacuation de selles formées depuis le rectum
- Cathartiques : évacuation de selles non formées, généralement aqueuses, depuis le colon entier
- La majorité des traitements sont des laxatifs, mais certains sont des cathartiques qui agissent comme des laxatifs à faibles doses

# Laxatifs et traitement de la constipation

- **Rappels sur l'eau et les flux électrolytes du tractus digestif**
  - Les selles sont principalement constituées d'eau (70-85%)
  - Balance entre les apports (aliments, sécrétions...) et réabsorption tout au long du tube digestif
  - Challenge quotidien du système digestif : extraire l'eau, minéraux, nutriments présents dans la lumière, en laissant suffisamment de fluides afin d'assurer l'élimination des déchets via le processus de défécation

# Laxatifs et traitement de la constipation

## •Rappels sur l'eau et les flux electrolytes du tractus digestif



# Laxatifs et traitement de la constipation

## ■ Rappels sur l'eau et les flux électrolytes du tractus digestif

- Capacité de réabsorption du petit intestin : 16L
- Capacité de réabsorption du colon : 4-5L
  
- Des mécanismes neuro-musculaires, des pathogènes, des médicaments peuvent altérer ces caractéristiques avec pour conséquence des changements soit au niveau sécrétion ou l'absorption des fluides par l'intestin.
  
- Une diminution de la motilité peut également modifier ces caractéristiques avec généralement une augmentation de l'absorption d'eau car transit ralenti : les selles deviennent alors compactes et desséchées aboutissant à la **constipation**.
  
- En revanche, quand la capacité de réabsorption du colon est dépassée, la **diarrhée** survient.



# Laxatifs et traitement de la constipation

## ■ 3 mécanismes d'action principaux

- 1) Augmentation de la rétention intraluminaire de fluides par des mécanismes osmotiques ou hydrophiliques
- 2) Diminution de l'absorption des fluides par un effet sur l'intestin grêle/colon et le transport des électrolytes
- 3) Modifier la motilité soit en inhibant la contraction segmentaire (non propulsive) ou en stimulant la contraction propulsive

# Laxatifs et traitement de la constipation

## •3 grandes classes de laxatifs

Table 46-1

### Classification of Laxatives

#### 1. Luminally active agents

Hydrophilic colloids; bulk-forming agents (bran, psyllium, etc.)

Osmotic agents (non-absorbable inorganic salts or sugars)

Stool-wetting agents (surfactants) and emollients (docusate, mineral oil)

#### 2. Nonspecific stimulants or irritants (with effects on fluid secretion and motility)

Diphenylmethanes (bisacodyl)

Anthraquinones (senna and cascara)

Castor oil

#### 3. Prokinetic agents (acting primarily on motility)

5-HT<sub>4</sub> receptor agonists

Dopamine receptor antagonists

Motilides (erythromycin)

# Laxatifs et traitement de la constipation

## ■ Agents actifs dans la lumière intestinale

### 1. Les fibres alimentaires et suppléments

- La masse, la consistance et l'hydratation des selles dépendent de la quantité de fibres présentes dans l'alimentation
- Fibres = portion de l'alimentation qui résiste à la digestion enzymatique et qui rejoint le colon sous forme quasi-inchangée
- Bactéries entériques fermentent les fibres ce qui produit des acides gras à chaînes courtes + augmentation de la masse bactérienne
  - fermentation des fibres diminue l'eau des selles
  - mais les acides gras produits ont un effet prokinétique
  - et l'augmentation du volume bactérien augmente le volume des selles
  - fibres non fermentées attirent l'eau et augmentent masse des selles

### L'effet net dépend de la constitution du régime en fibre alimentaires

**Remarque** : Les suppléments en fibres (Psyllium husk, methylcellulose, malt soup...) sont contre-indiqués chez les patients avec symptômes obstructifs et chez ceux présentant un mégacolon ou mégarectum.

Et fréquents des fibres solubles : ballonnements/flatulences (disparaissent avec le temps)

# Laxatifs et traitement de la constipation

- **Agents actifs dans la lumière intestinale**
  1. **Les fibres alimentaires et suppléments**

**Table 46-4**

**Properties of Different Dietary Fibers**

TYPE OF FIBER	WATER SOLUBILITY	% FERMENTED
<b>Nonpolysaccharides</b>		
Lignin	Poor	0
Cellulose	Poor	15
<b>Noncellulose polysaccharides</b>		
Hemicellulose	Good	56-87
Mucilages and gums	Good	85-95
Pectins	Good	90-95

# Laxatifs et traitement de la constipation

## ■ Agents actifs dans la lumière intestinale

### 2. Les laxatifs osmotiques

#### → Osmotiques salins

- Alcools et sucres non digestibles
- Solutions de Polyéthylène glycol
- Humidifiant des selles et émoullients

#### Osmotiques salins

- Contiennent des cations  $Mg^{2+}$  ou des anions  $P^{-}$
- Rétention d'eau par mécanisme osmotique puis stimulation du péristaltisme.
- Libération de médiateurs de l'inflammation : les laxatifs contenant du magnésium pourraient stimuler la libération de cytokinine ce qui produit une accumulation d'électrolytes et d'eau dans la lumière ce qui augmente la motilité intestinale
- Pour chaque mEq de  $Mg^{2+}$  dans l'intestin : poids des selles augmentent d'environ 7g
- Dose usuelle 40-120mEq de  $Mg^{2+}$  produit 300-600mL de selles dans les 6 heures
- Goût très âcre/amer peut induire des nausées calmées par du jus de citron
- Les sels de phosphates sont mieux absorbés que les sels de magnésium et nécessitent donc des doses plus élevées.
- Précautions : insuffisance rénale, cardiopathie, anomalie électrolytique préexistante...

# Laxatifs et traitement de la constipation

## ■ Agents actifs dans la lumière intestinale

### 2. Les laxatifs osmotiques

- Osmotiques salins
- **Alcools et sucres non digestibles**
- Solutions de Polyéthylène glycol
- Humidifiant des selles et émollients

#### Alcools et sucres non digestibles

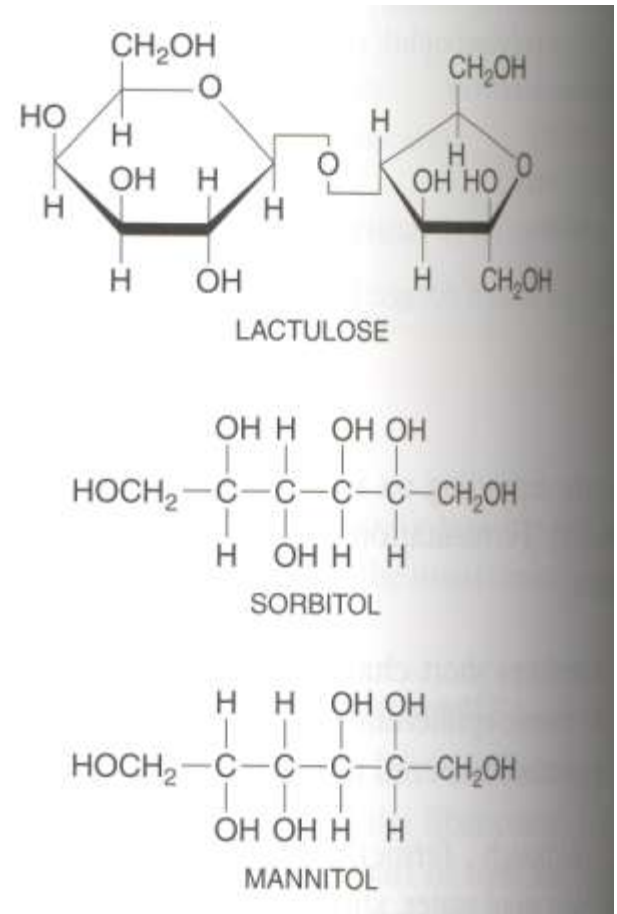
- Lactulose (Duphalac®)
- Disaccharide synthétique de galactose et de fructose qui résiste à la dissaccharidase intestinale
- Lactulose, Sorbitol, Mannitol sont non absorbables, hydrolysés dans le colon en acides gras à chaînes courtes ce qui stimule la motilité colique par attraction osmotique de l'eau dans la lumière
- Effets après 24-48h
- Inconfort abdominal + flatulence possibles à l'initiation du traitement
- Utilisé dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique (séquestration  $\text{NH}_4^+$  dans le colon)

# Laxatifs et traitement de la constipation

- **Agents actifs dans la lumière intestinale**

- 2. **Les laxatifs osmotiques**

→ **Alcools et sucres non digestibles**



# Laxatifs et traitement de la constipation

## ■ Agents actifs dans la lumière intestinale

### 2. Les laxatifs osmotiques

- Osmotiques salins
- Alcools et sucres non digestibles
- **Solutions de Polyéthylène glycol**
- Humidifiant des selles et émoullients

#### Solutions de Polyéthylène glycol

- Long-Chain polyethylene glycol (PEG, 3350Da)
- Peu absorbée, retenue dans la lumière en raison de leur nature osmotique
- Les macrogols de haut poids moléculaire (4000) sont de longs polymères linéaires sur lesquels sont retenues les molécules d'eau par liaisons hydrogènes. Administrés par voie orale, ils entraînent un accroissement du volume des liquides intestinaux.
- Grands volumes solution aqueuse de PEG utilisés pour les préparations coliques avant radio, chirurgie, endoscopie... 240mL toutes les 10 min jusqu'à 4 litres ou que les fluides à la sortie du rectum soient clairs. Ces solutions isotoniques contiennent  $\text{Na}^+$   $\text{K}^+$   $\text{Cl}^-$   $\text{P}^-$  pour diminuer de transferts d'électrolytes, et séquestre toute l'eau absorbée (mécanisme osmotique) dans la lumière
- Des PEGs (sans électrolytes) sont de plus en plus utilisés à de faibles doses (250-500mL/jour) pour le traitement de la constipation dans des cas difficiles.
- Forlax®, Movicol®...

# Laxatifs et traitement de la constipation

## ■ Agents actifs dans la lumière intestinale

### 2. Les laxatifs osmotiques

- Osmotiques salins
- Alcools et sucres non digestibles
- Solutions de Polyéthylène glycol
- **Humidifiant des selles et émoullients**

#### Humidifiant des selles et émoullients

- *Sels de docosate* sont des surfactants anioniques qui diminuent la tension de surface des selles ce qui permet un meilleur mélange avec l'eau et les acides gras.
- Les selles sont alors plus molles ce qui facilite la défécation
- Stimulation également la production des sécrétion intestinales et des électrolytes
- Altération la perméabilité muqueuse intestinale
- Très largement utilisés mais très peu d'efficacité
- Jamlène®, Norgalax®
  
- *Huiles minérales (huile de paraffine...)*
- Hydrocarbones dérivés du pétrole
- Non digérées, très peu absorbées
- Après 2-3 jours de traitement : ramollissement des selles + modification résorption de l'eau
- Interaction avec l'absorption des substance lipophiles (vitamines), réaction immunitaire au niveau de la muqueuse intestinale et d'autres tissus, fuite anale d'huile

# Laxatifs et traitement de la constipation

- **Les laxatifs stimulants (ou irritants) avec des effets sur les sécrétions intestinales et la motilité)**
  - Effet direct sur les entérocytes, les neurones entériques et le muscle lisse du tube digestif
  - Induisent une inflammation de bas grade de l'intestin grêle et le colon : activation de la voie prostaglandine-AMPC et NO-GMPc, augmentation production de PAF, inhibition  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase...
  - Cette inflammation favorise l'accumulation d'eau et d'électrolytes dans la lumière, ce qui stimule la motilité intestinale
  - On distingue :
    - 1/ Dérivés du diphenylméthane
    - 2/ Anthraquinone
    - 3/ Huile de ricin

# Laxatifs et traitement de la constipation

- **Les laxatifs stimulants (ou irritants) avec des effets sur les sécrétions intestinales et la motilité)**
  1. Dérivés du diphénylméthane
    - Bisacodyl (Dulcolax<sup>®</sup>)
    - Doit être hydrolysée par les estérases digestives pour être actif (effet pas avant 6 heures après la prise du traitement)
    - Forme suppositoire agit plus rapidement (30-60 minutes)
    - 95% est excrété dans les selles. 5% absorbé et excrété dans les urines (sous forme de glucuronide)
    - Overdose : catharsis et déficit électrolytique
    - Dérivés du diphénylméthane peuvent endommager la muqueuse et entraîner une réaction inflammatoire dans l'intestin grêle et le colon
    - Ne pas utiliser bisacodyl plus de 10 jours consécutifs (risque de colon atonique non fonctionnel)

# Laxatifs et traitement de la constipation

- **Les laxatifs stimulants (ou irritants) avec des effets sur les sécrétions intestinales et la motilité)**

## 2. Athroquinones

- Dérivés de plantes telles que aloé, cascara et séné. Peuvent être synthétisées mais risque de carcinogène.
- Partagent un noyau tricyclique anthracène modifié pour former les monoanthrones
- Monoanthrones irritent la muqueuse orale mais sont convertis à ce niveau en dimères (dianthrone) moins toxiques. Cette réaction est réversible par l'action des bactéries coliques ce qui permet de retrouver la forme active de la molécule
- Peu absorbées dans l'intestin grêle, activées dans le colon (effet après 6-12h), composés actifs absorbés dans le colon et excrétés dans bile, salive, urine et lait.
- Peuvent induire contractions coliques et provoquent sécrétion d'eau et électrolyte
- Vendus en OTC aux USA mais pas en tant que laxatifs
- France : séné (Senokot®), non remboursé, vente libre
- Non recommandé à long terme : pigmentation mélatonique réversible de la muqueuse du colon, colon cathartique...

# Laxatifs et traitement de la constipation

- **Les laxatifs stimulants (ou irritants) avec des effets sur les sécrétions intestinales et la motilité)**

- 3. Huile de ricin

- « *Castor oil* » en anglais, car l'huile de ricin a remplacé dans ses usages le castoréum sécrété par les glandes de castor
- Ricine est une protéine extrêmement toxique isolée à partir des graines de la plante *Ricinus communis* (plant de ricin)
- L'huile obtenue à partir de ces grains est constituée de triglycérides d'acide ricinoléique
- Les triglycérides sont hydrolysés dans l'intestin grêle en glycérol et en acide ricinoléique (principe actif) qui va agir sur l'intestin grêle en stimulant les sécrétions intestinales et d'électrolytes et augmenter la vitesse du transit intestinal
- Effets toxiques potentiels sur l'épithélium intestinal et les neurones entériques, mauvais goût
- Peu recommandée

# Laxatifs et traitement de la constipation

- *Abus et « dépendance » aux laxatifs*
- **La « dépendance aux laxatifs »** correspond au fait que l'exonération ne se fait plus naturellement. Elle est déclenchée par les laxatifs stimulants, l'interruption du traitement entraînant un « rebond » de constipation. Le patient a l'impression qu'il ne peut plus interrompre le traitement. Une augmentation des doses peut même être nécessaire.
- **la « maladie des laxatifs » est plus rare.** Elle accompagne la dépendance et se manifeste par une alternance de diarrhées et de constipations associée à une hypokaliémie, voire même à des lésions de la muqueuse colique.
  - déplétion volumique → hyperaldostéronisme secondaire
  - perte de protéine → hypoalbuminémie
  - perte de Ca<sup>++</sup> par excrétion excessive intestinale → ostéoporose

Pronostic très grave sans traitement

# Les anti-diarrhéiques

- Diarrhée : plus 200 grammes par jour de selles liquides
- Le poids des selles est déterminé très largement par la teneur en eau
- Majorité des diarrhées présentées par les patients sont transitoires et ne nécessitent pas de traitement
- Cas sévère : le principal risque est la déshydratation et les troubles électrolytiques (surtout pour les ages extrêmes)
- Réhydratation orale est le traitement de choix pour les patients présentant une diarrhée aigue (pays en voie de développement +++)
- L'absorption d'eau et d'électrolytes est toujours fonctionnelle dans l'intestin grêle dans la majorité des cas de diarrhée aigue
- Sodium et Chlore sont liés à la réabsorption du glucose par l'entérocyte, accompagné par un mouvement d'eau dans le même sens → commercialisation de solutions prêtes à l'emploi.

# Les anti-diarrhéiques

- Le traitement pharmacologique des diarrhées chez l'adulte doit être réservé aux patients qui présentent des symptômes importants et persistants
- Agents anti-diarrhéiques non spécifiques ont une action symptomatique
- Agissent principalement en diminuant la motilité intestinale
- A éviter chez les patients qui présentent une diarrhée aiguë secondaire à des microorganisme invasif (infection)
  - tableau clinique masqué
  - diminution de la vitesse d'élimination du microorganisme
  - augmentation du risque d'invasion systémique par le microorganisme
  - complications locales (mégacôlon)

# Les anti-diarrhéiques

- **Mécanismes possibles de la diarrhée**
  - Augmentation charge osmotique dans l'intestin (et donc rétention d'eau dans la lumière intestinale)
  - Sécrétion excessive d'eau et d'électrolytes dans la lumière intestinale
  - Exsudation de protéines et de fluides depuis la muqueuse
  - Altération de la mobilité intestinale avec augmentation de la vitesse du transit provoquant une diminution de la réabsorption de liquide
- Dans la majorité des cas, le mécanisme est multiple avec comme conséquence une augmentation du volume et du poids des selles + augmentation de la fraction d'eau.

# Les anti-diarrhéiques

- Les différentes classes d'anti-diarrhéiques
  - Gélifiants et agents hygroscopiques
  - Séquestrant des acides biliaires
  - Bismuth
  - Probiotiques
  - Ralentisseurs de transit et agents anti-sécrétoire

# Les anti-diarrhéiques

## ■ Argiles et agents hygroscopiques

- Polymères ou colloïdes hydrophiles très peu fermentables qui absorbent l'eau et augmentent la masse des selles
- Habituellement utilisés pour le traitement de la constipation
- Mais aussi parfois utilisé pour traiter les diarrhées aiguës et diarrhées chroniques modérées
- Mécanisme d'action pas clair : agissent en tant que gels en modifiant la texture et la viscosité des selles avec pour conséquence une diminution de la fluidité des selles
- Peuvent aussi se lier à des toxines bactérienne, des sels biliaires, de l'eau et des entérotoxines
- Liaisons non sélectives et peut impliquer d'autres molécules ou nutriments : à éviter dans les 2-3h suivant prise d'autres médicaments
- Attapulgite (Actapulgite®) diosmectite (Smecta®)

# Les anti-diarrhéiques

## ■ Séquestrant des acides biliaires

- Cholestyramine et d'autres
- Se lient aux acides biliaires et à des toxines bactériennes
- Utilisés pour traiter les diarrhées induites par les sels biliaires ainsi que chez les patient ayant eu une résection de l'iléon distal (circuit des sels biliaires interrompus) → concentration excessive de sels biliaires dans le colon ce qui provoque une sécrétion d'eau et d'électrolyte et donc la diarrhée
- Aggravation de la diarrhée si résection iléale > 100cm (déplétion en bile et sodium donc stéatorrhée)
- Utilisation historique pour le traitement des diarrhées sous antibiotiques ou a C.Difficile mais déconseillé car diminution de la vitesse d'élimination du germe
- Traitement du **prurit** au cours de la Cirrhose Biliaire Primitive : obstruction des canaux biliaires, les sels biliaires en excès se déposent dans la peau et provoquent un prurit. Cholestyramine augmente l'élimination fécales des sels biliaires ce qui diminue la concentration systémique de sels biliaires avec soulagement du prurit en 1 à 3 semaines

# Les anti-diarrhéiques

## ■ Le bismuth

- Utilisé depuis des siècles même si mécanisme inconnu
- Complexe cristallin trivalent du bismuth-salicylate
- 99% est éliminé sous forme inchangée dans les selles. 1% est réabsorbé au niveau de l'estomac et intestin grêle sous forme acide salicylique (attention syndrome de Reye)
- Activité supposée anti-sécrétoire, anti-inflammatoire, anti-microbienne
- A été très largement utilisé pour la prévention et le traitement de la diarrhée du voyageur. Efficace aussi pour diarrhée aiguë passagère et dans la gastro-entérite
- Utilisation actuelle : traitement Helicobacter Pylori
- EI : Nausées, crampes abdominales, coloration foncée des selles et de la langue...

# Les anti-diarrhéiques

## ■ Les probiotiques

- Le tuge digestif est colonisé par une vaste flore bactérienne commensale nécessaire au bon fonctionnement
- Un déséquilibre de cette flore ou un changement de composition est à l'origine de l'apparition d'une diarrhée observée sous antibiotique notamment
- Administration de bactéries non pathogènes pour recoloniser l'intestin est un domaine d'investigation important
- Préparation probiotiques testées dans de petites études donc conclusion fragiles
- Toujours utilisées malgré des preuves anecdotiques d'efficacité... car traitement est relativement « safe »

# Les anti-diarrhéiques

- **Ralentisseurs de transit et agents anti-sécrétoire**
  1. Opioides
  2. Octreotide et somatostatine

# Les anti-diarrhéiques

## ■ Ralentisseurs de transit et agents anti-sécrétoire

### 1. Opioides

- Continuent à être très utilisés pour traiter la diarrhée
- Lopéramide, Diphenoxylate et Difenoxine utilisés couramment
- Agissent principalement via récepteurs opioïdes périphériques  $\mu$
- Prévérés aux autres opioïdes car ils ne traversent pas ou peu la barrière hémato-encéphalique

# Les anti-diarrhéiques

## ■ Ralentisseurs de transit et agents anti-sécrétoire

### 1. Opioïdes

#### Lopéramide (Imodium®)

- Principe anti-diarrhéique, voie orale
- Activité sur récepteurs  $\mu$
- 40-50 fois plus puissant que la morphine en tant qu'anti-diarrhéique
- Pénètre peu le SNC
- Augmentation du temps de transit bouche-caecum, et dans l'intestin grêle
- Augmentation du tonus sphincter anal
- Activité anti-sécrétoire contre la toxine cholérique et certaines toxines d'E.Coli (récepteur-proteine G)
- Médicament sans ordonnance (efficace et peu d'effets secondaires)
- Agit en 3 à 5 heures (demi-vie = 11 heures)
- Si pas d'amélioration au bout de 48h : arrêt du traitement
- Efficace sur diarrhée du voyageur, en adjuvant traitement diarrhée chronique

# Les anti-diarrhéiques

## ■ Ralentisseurs de transit et agents anti-sécrétoire

### 1. Opiïdes

#### Diphenoxylate et Difenoxine

- Diphenoxylate et son métabolite actif difenoxine sont des dérivés de la piperidine (structure voisine de la meperidine)
- Plus puissants anti-diarrhéiques que la morphine
- Largement absorbés après prise orale, pic plasmatique en 1 à 2h
- Effets sur le SNC possibles à forte dose (abus/addiction)
- Disponible dans des préparations avec de l'atropine (dose subthérapeutique) pour éviter ces phénomènes d'abus et de surdosages volontaires
- Overdose : constipation, mégacôlon toxique, effets anticholinergiques de l'atropine (sécheresse buccale, vision floue...)

#### Autres opioïdes

- Codéine (30mg x 3 par jour)
- Composé contenant de l'opium
- Enképhalines (opioïdes endogènes) inhibent la sécrétion intestinale sans modifier la motilité. Inhibiteurs des enkephalinases ont un effet anti-diarrhéique

# Les anti-diarrhéiques

- **Ralentisseurs de transit et agents anti-sécrétoire**

- 2. Octreotide et somatostatine

- Octreotide est un octapeptide analogue de la somastatine (SST)
- Inhibe la diarrhée sécrétoire sévère observée au cours des tumeurs sécrétantes d'hormones du pancréas et du tube digestif
- Inhibition de la sécrétion hormonale (sérotonine, VIP, insuline, secretine...)
- Utilisée hors AMM pour traiter les diarrhées post chimiothérapie, VIH, diabète... efficacité variable
- Principale indication : « dumping syndrom » observé après chirurgie gastrique et pyloroplastie. Octreotide inhibe la production d'hormone déclenchée par le passage de l'alimentation dans l'intestin grêle.
- Effets complexes sur la motilité intestinale mais provoque des contractions plus intense et plus longue de l'intestin grêle
- Lanreotide (Somatuline®) disponible en Europe (pas aux USA)

# Les anti-diarrhéiques

## ■ Autres anti-diarrhéiques

### Agonistes $\alpha_2$ adrénergiques

- Clonidine
- Action sur récepteurs des neurones entérique et des entérocytes
- stimulation absorption et inhibition sécrétion intestinale
- Diabète +++ (neuropathies, perte innervation noradrénergique)

### Inhibiteurs calciques

- Verapamil (Isoptil®), nifedipine (Adalate®)
- Diminution de la motilité et stimulation de la réabsorption d'électrolytes et d'eau
- Peu utilisés pour traiter la diarrhée car effets systémiques importants

### Berberine

- Alcaloïde d'origine végétale utilisée depuis des millénaires dans la médecine chinoise et indienne
- Activité anti-diarrhéique : inhibition sécrétion intestinale, antimicrobien, inhibition contractions du muscle lisse, augmentation du temps de transit intestinal en antagonisant ACh et en bloquant l'entrée de calcium dans les cellules

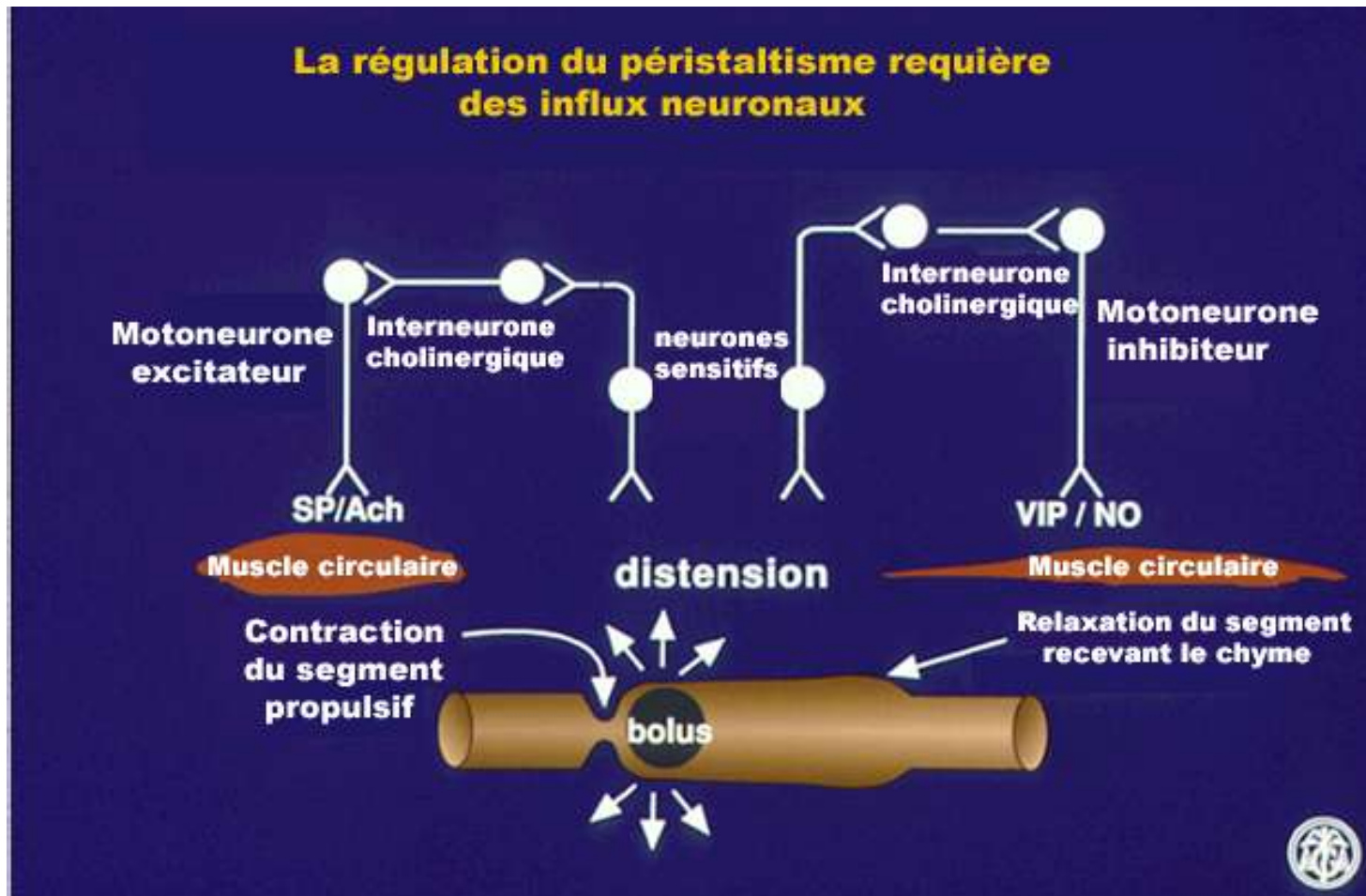
### Inhibiteur canaux chlores

- Activité anti-sécrétoire in-vitro mais trop toxique pour l'homme et pas d'efficacité anti-diarrhéique prouvée in-vitro.

# Les anti-spasmodiques

- Spasmolytiques ou anti-spasmodiques
- Médicaments destinés à traiter les spasmes, ces spasmes étant principalement digestifs ou génito-urinaires
- Les spasmes sont des contractions intenses, brutales de la musculature dite involontaire ou lisse (les muscles que l'on ne contrôle pas par la volonté)
- Très souvent utilisés pour le traitement de la colopathie fonctionnelle
- On distingue :
  - Les antispasmodiques neurotropes ou anticholinergiques
  - Les antispasmodiques musculotropes

# Les anti-spasmodiques



# Les anti-spasmodiques

## ■ Les antispasmodiques neurotropes ou anticholinergiques

- Ils agissent au niveau nerveux en bloquant les récepteurs de l'acétylcholine, neurotransmetteur du système parasympathique
- En bloquant l'action de l'acétylcholine au niveau des synapses, on bloque le passage de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre et donc l'action du système parasympathique
- La musculature lisse ou involontaire est sous la dépendance du système parasympathique et un blocage de celui-ci entraîne un relâchement des muscles et une levée du spasme
- Effets indésirable : comme tout anticholinergique, trouble de l'accommodation oculaire (maintien d'une pupille dilatée ou mydriase), augmentation de fréquence cardiaque, sécheresse buccale, etc
- Dihexyvérine (SPASMODEX®) , Prifinium (RIABAL® ENFANT), Tiémonium (VISCERALGINE®)

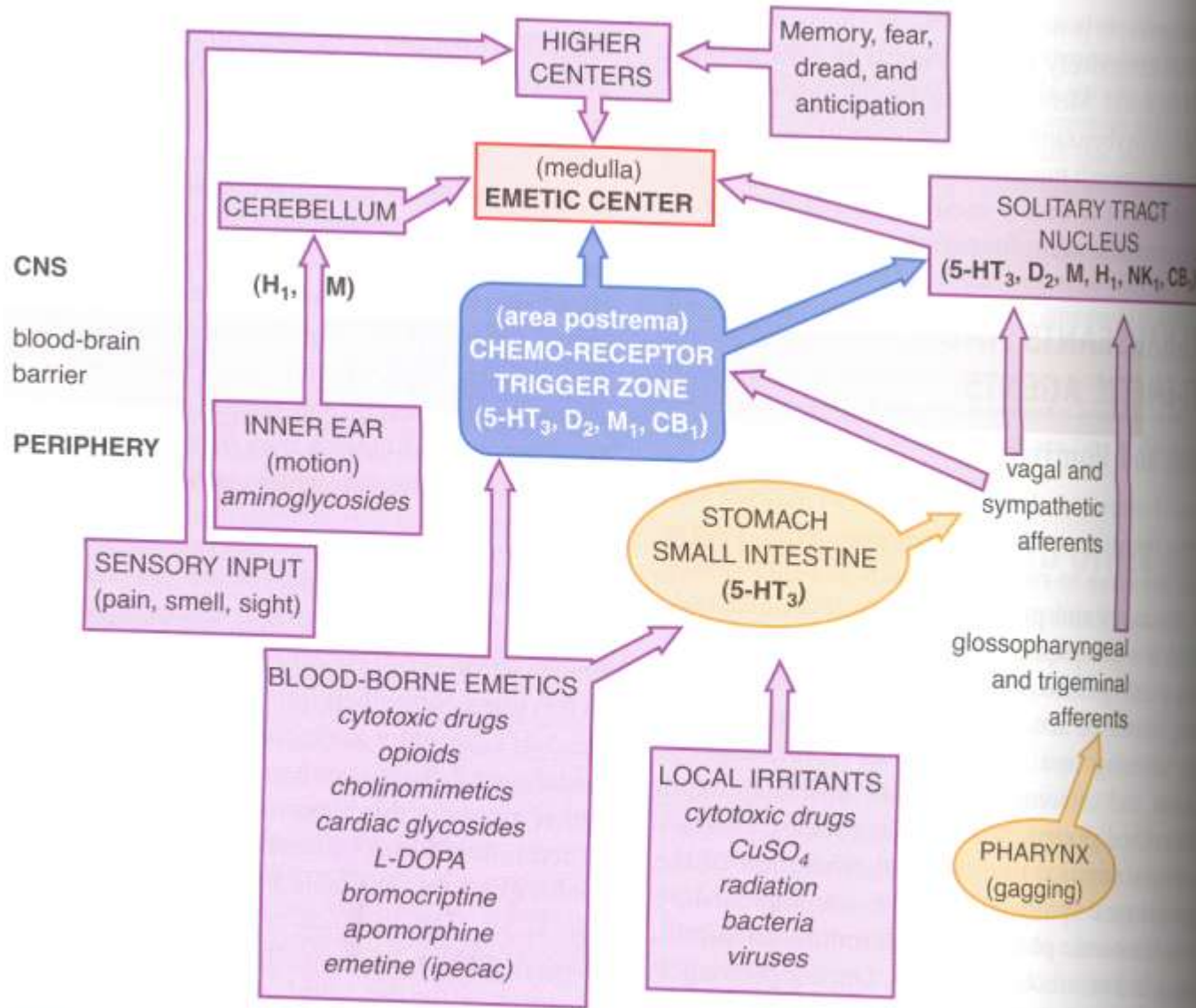
# Les anti-spasmodiques

## ■ Les antispasmodiques musculotropes

- Action au niveau des fibres musculaires lisses du tube digestif des voies urinaires et du muscle utérin
- Indications : coliques hépatiques et néphrétiques, manifestations spasmodiques et/ou douloureuses du TD, des voies biliaires, urinaires et d'origine utérine
- EI: rares troubles digestifs mineurs (épigastralgies)
- **ATTENTION: pinaverium bromure (Dicetel®) en fin de grossesse, risque de toxicité neurologique chez le nouveau né (hypotonie, sédation)**
- Phloroglucinol (SPASFON®) , Trimébutine (DEBRIDAT®)

# Anti-nauséeux et anti-émétiques

- La sensation de nausée et les vomissements sont des dispositifs de protection pour éliminer les substances toxiques du tube digestif (estomac, intestin)
- Vomissement processus complexe avec une phase de pré-éjection (relaxation gastrique et rétroperistaltisme), puis réflexe nauséeux (contraction muscles intercostaux et diaphragme glotte fermée) et enfin éjection (contraction intense des muscles abdominaux et relâchement sphincter supérieur de l'œsophage)
- Contrôlé par de multiples processus autonomes
- Coordonné par le centre du vomissement (SNC) qui est informé par la zone chémoréceptrice gâchette (située en dehors de la barrière hémato-encéphalique) qui analyse en permanence le flux sanguin et cérébrospinal à la recherche de substances toxiques
- Centre des vomissements reçoit des informations également de l'intestin (nerf vague, STN), le cortex, le vestibule, plexus splanchnique...
- La zone gâchette a de hautes concentrations de récepteur pour la sérotonine (5-HT<sub>3</sub>), dopamine (D<sub>2</sub>), et opioïdes. Le STN riche en récepteurs pour l'encéphaline, l'histamine, l'Ach et 5-HT<sub>3</sub>



**Figure 46-4. Pharmacologist's view of emetic stimuli.** Myriad signaling pathways lead from the periphery to the emetic center. Stimulants of these pathways are noted in *italics*. These pathways involve specific neurotransmitters and their receptors (bold type). Receptors are shown for dopamine (D<sub>2</sub>), acetylcholine (muscarinic, M), histamine (H<sub>1</sub>), cannabinoids (CB<sub>1</sub>), substance P (NK<sub>1</sub>), and 5-hydroxytryptamine (5-HT<sub>3</sub>). Some of these receptors also may mediate signaling in the emetic center.

# Anti-nauséeux et anti-émétiques

- Anti-émétiques classés selon le récepteur sur lequel ils vont agir

Table 46-5

## General Classification of Anti-emetic Agents

ANTI-EMETIC CLASS	EXAMPLES	TYPE OF VOMITING MOST EFFECTIVE AGAINST
5-HT <sub>3</sub> receptor antagonists <sup>a</sup>	Ondansetron	Cytotoxic drug induced emesis
Centrally acting dopamine receptor antagonists	Metoclopramide <sup>b</sup> Promethazine <sup>c</sup>	Cytotoxic drug induced emesis
Histamine H <sub>1</sub> receptor antagonists	Cyclizine	Vestibular (motion sickness)
Muscarinic receptor antagonists	Hyoscine (scopolamine)	Motion sickness
Neurokinin receptor antagonists	Aprepitant	Cytotoxic drug induced emesis (delayed vomiting)
Cannabinoid receptor agonists	Dronabinol	Cytotoxic drug induced emesis

<sup>a</sup>The most effective agents for chemotherapy-induced nausea and vomiting are the 5-HT<sub>3</sub> antagonists and metoclopramide. In addition to their anti-emetic activity, they are often combined with other drugs to improve efficacy as well as reduce the incidence of side effects.

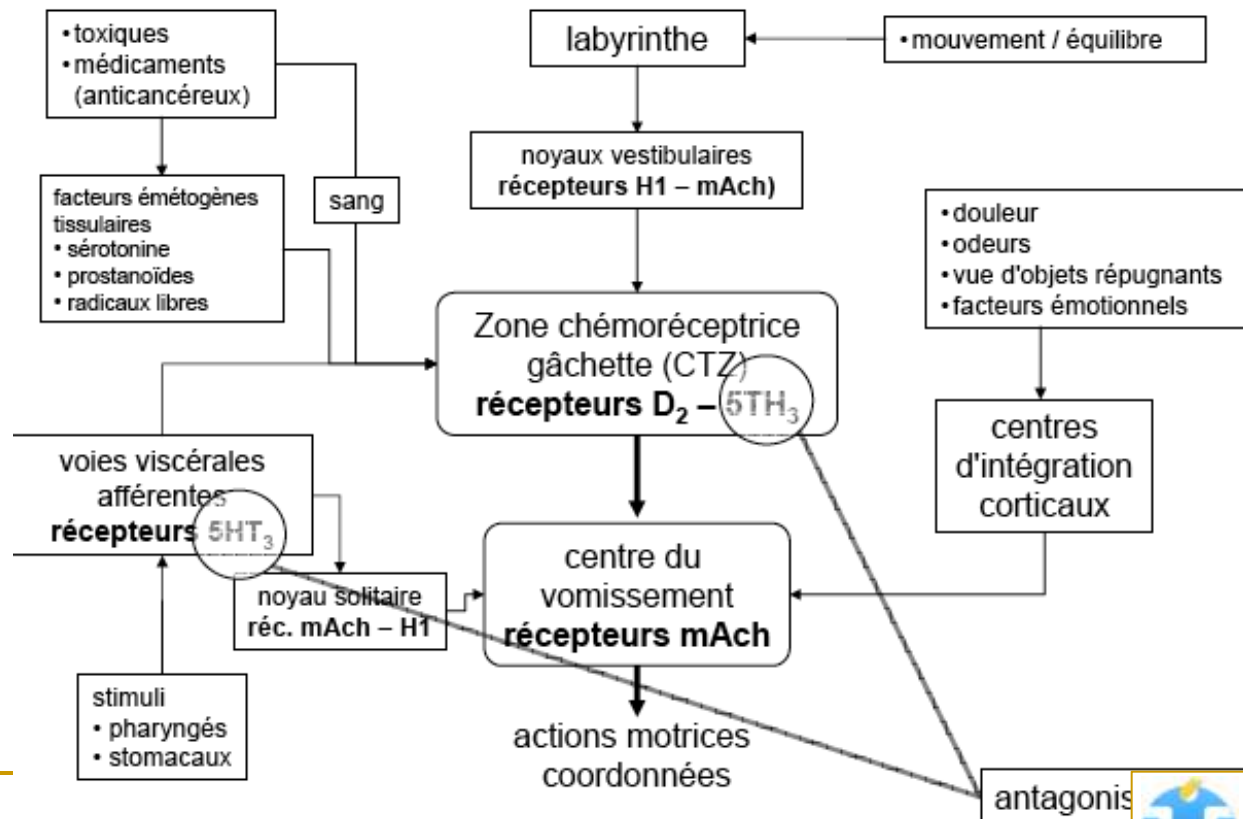
<sup>b</sup>Also has some peripheral activity at 5-HT<sub>3</sub> receptors.

<sup>c</sup>Also has some antihistaminic and anticholinergic activity.

# Anti-nauséeux et anti-émétiques

## ■ Antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>

Contrôle du vomissement et points d'action des médicaments antiémétiques



# Anti-nauséeux et anti-émétiques

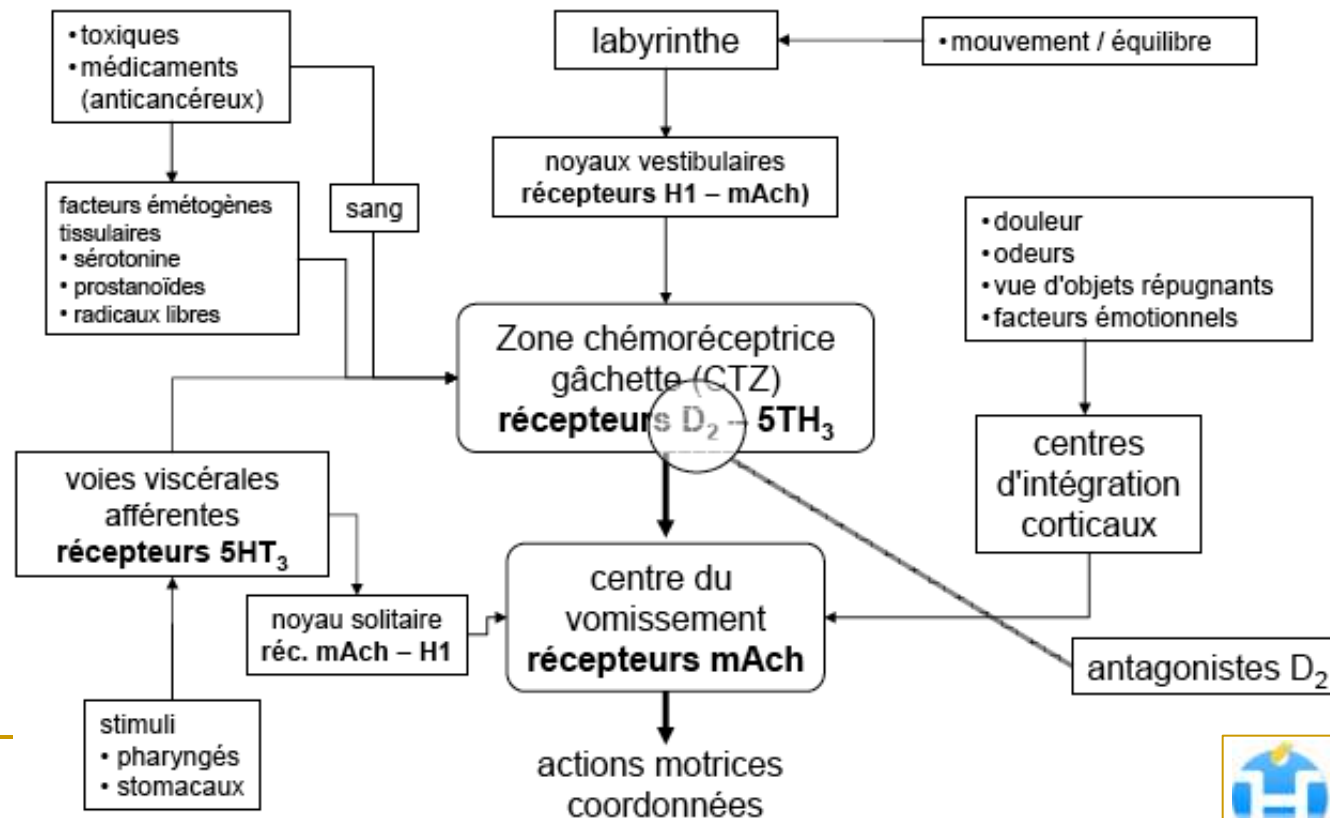
## ■ Antagonistes des récepteurs 5HT<sub>3</sub>

- Ce sont des sétrons
- Antisérotoninergiques
- Antiémétique très puissants, la plus utilisée pour les vomissements induits par la chimiothérapie
- Sérotonine est relâchée par cellule EC de l'intestin grêle en réponse à la chimiothérapie et va stimuler le nerf vague (via récepteur 5-HT<sub>3</sub>) et provoquer le vomissement
- Section expérimentale du vague : disparition des vomissements induits par la cisplatine
- Plus forte concentration de récepteur dans le SNC au niveau STN et CTZ donc action à ce niveau également
- Effet anti-émétique persiste longtemps même après la disparition du produit dans la circulation (effet à l'échelle du récepteur)
- Métabolisé par CYP450 (interactions)
- EI : bien tolérés en général, constipation, diarrhée, céphalées, étourdissements
- Exemples : granisétron (KYTRIL®) ondansétron (ZOPHREN®)

# Anti-nauséeux et anti-émétiques

## ■ Antagonistes des récepteurs dopaminergiques

Contrôle du vomissement et points d'action des médicaments antiémétiques



# Anti-nauséeux et anti-émétiques

- **Antagonistes des récepteurs dopaminergiques**

- Neuroleptique
- Actif comme antiémétisants par action périphérique CTZ (pas de barrière hémato-méningée à ce niveau)
- Moins efficaces que le sétrons et métoclopramide contre les vomissements induits par la chimio
- Également action antihistamique et anticholinergique (utiles pour traitement du mal des transport)
- Action périphérique cœur, tube digestif (diminution du péristaltisme)
- EI : syndrome extra-pyramidal (= parkinsonien)...

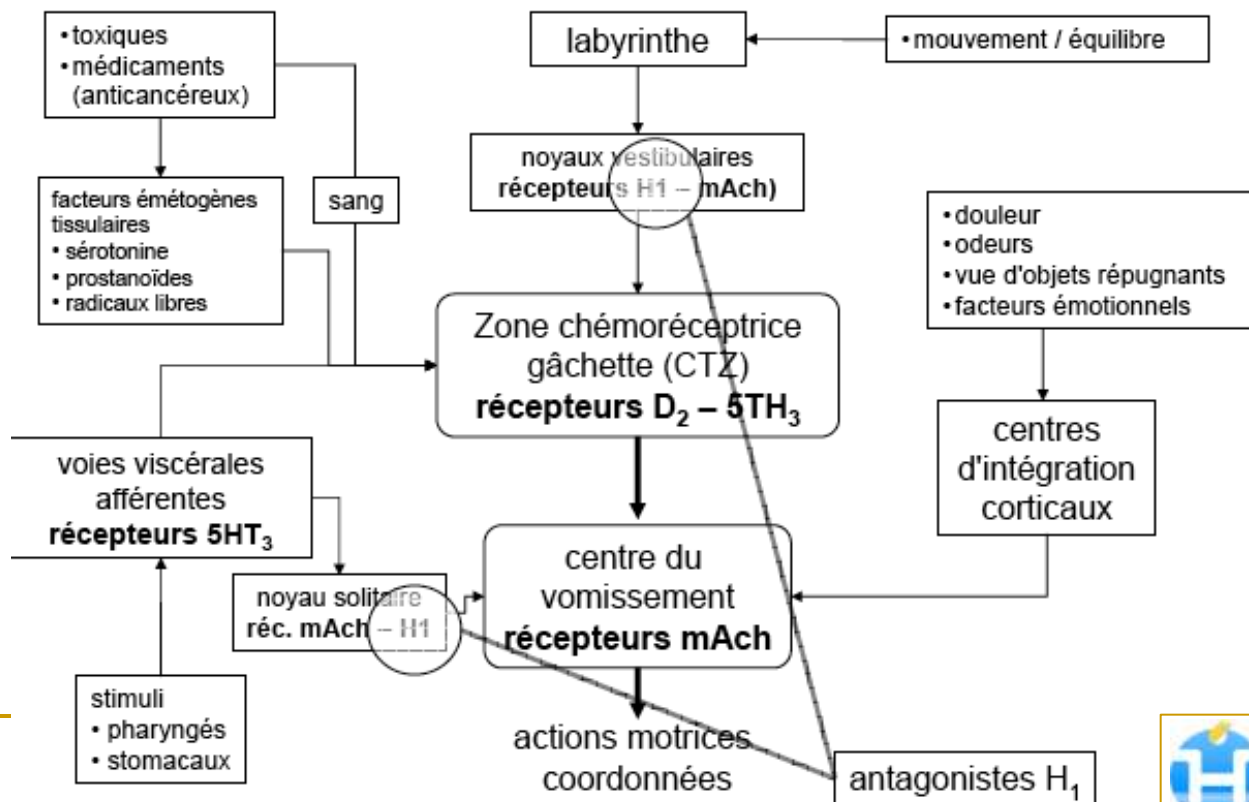
- Exemples :

- métopimazine (VOGALENE<sup>®</sup>) : nausées et vomissements, préventions des nausées avec les anticancéreux
- dompéridone (MOTILIUM<sup>®</sup>): nausées, vomissements, régurgitations chez l'enfant
- métoclopramide (PRIMPERAN<sup>®</sup>) : nausées et vomissements, préventions des nausées avec les anticancéreux

# Anti-nauséeux et anti-émétiques

## ■ Antihistaminiques H1

Contrôle du vomissement et points d'action des médicaments antiémétiques



# Anti-nauséeux et anti-émétiques

- **Antihistaminiques H1**

- Histamine

- médiateur du SNC (sédation +++)
- médiateur périphérique: hypersensibilité immédiate, sécrétion d'acide gastrique

- Indications des antihistaminiques H1

- dans urticaire / rhinite allergique / conjonctivite allergique
- sédatifs
- Antiémétiques => mal des transports

- Actif comme antiémétisants si action centrale

- par action antihistaminique (vestibule) et action anticholinergique (utile pour les patients présentant un cancer abdominal)
- problème des anti H1 à action centrale -> sédation

# Anti-nauséeux et anti-émétiques

## ■ Antihistaminiques H1

### Effets indésirables

- Sédation
- Allergie
- Troubles du rythme (certains anti H1)
- Effets anticholinergiques (bouche sèche, tachycardie, trouble de l'accomodation, rétention urinaire)

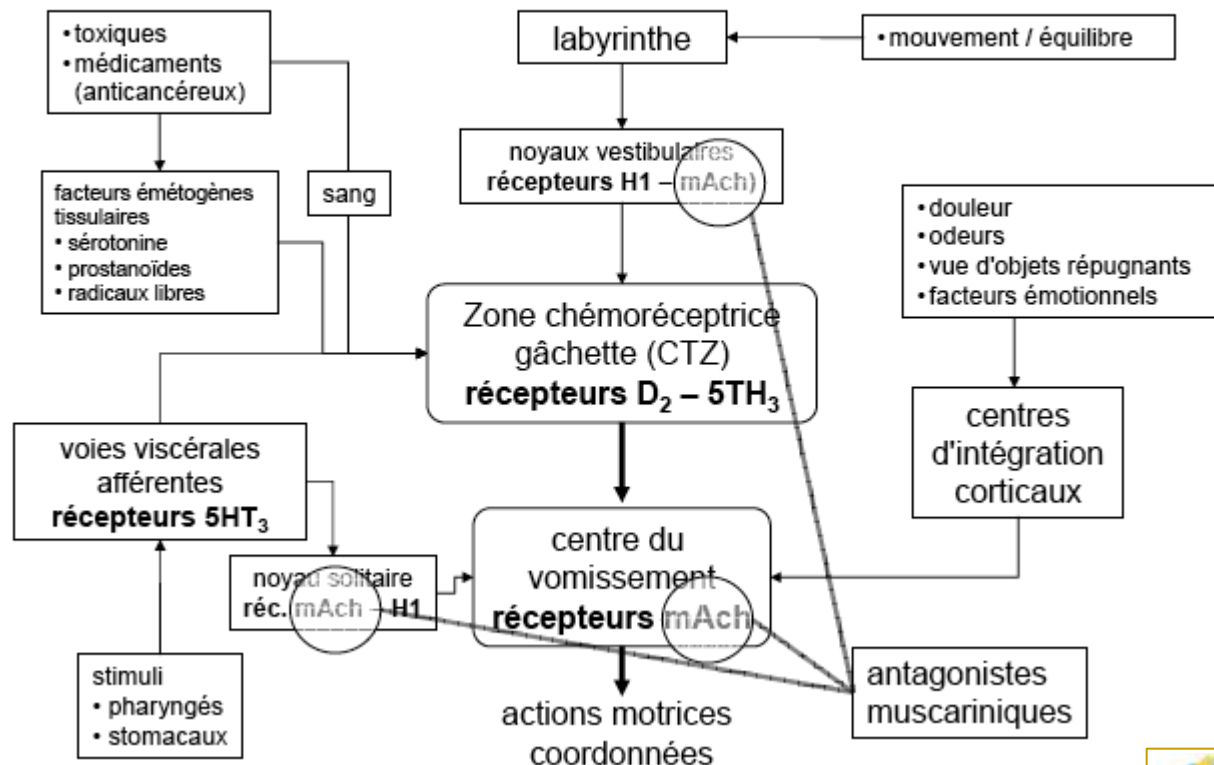
### Exemples

- Diménhydrinate (NAUSICALM<sup>®</sup>, MERCALM<sup>®</sup> + caféine )

# Anti-nauséeux et anti-émétiques

## ■ Les anticholinergiques (ou parasympatholytiques)

Contrôle du vomissement et points d'action des médicaments antiémétiques



# Anti-nauséeux et anti-émétiques

- **Les anticholinergiques (ou parasympholytiques)**

- Diminution du tonus et des mouvements péristaltiques
- Principale indication : mal des transports
- En général, les anticholinergiques n'ont pas d'effet sur les vomissements post-chimiothérapie
- EI : sédation, trouble de l'accommodation, sécheresse buccale, rétention urinaire/dysurie
- Exemple : scopolamine (Scopoderm®) dispositif transdermique

# Anti-nauséeux et anti-émétiques

## ■ Inhibiteurs substance P

- Antagoniste sélectif récepteur NK1 (neurokinine 1) de la substance P
- Nausées et vomissements induits par cisplatine présentent 2 phases : une phase précoce, constante après 24h, et une phase plus tardive qui touche seulement certains patients
- Antagonistes des 5-HT3 pas très efficaces contre les vomissements retardés
- Antagonistes du récepteur NK1 sont efficaces contre les vomissements tardifs et augmentent l'efficacité des traitements conventionnels anti-émétiques (Anti 5HT-3) chez les patients traités par plusieurs cycles de chimiothérapie
- Métabolisé par le CYP450 (Interactions)
- Exemple : aprepitant (EMEND®), fosaprepitant (IVEMEND®)

# Anti-nauséeux et anti-émétiques

## ■ Cannabinoïdes

- Dronabinol (THC) extrait de la marijuana ou synthétisé
- Mécanisme anti-émétique exact non connu mais probable stimulation récepteur cannabinoïde CB1 sur les neurones situé dans et autour le centre du vomissement
- Actif en 1 heure, effet max en 2-4h
- Effet de premier passage hépatique +++ , métabolites actifs et inactifs formés dans le foie
- Biodisponibilité faible (10-20%), grand volume de distribution (métabolites détectables plusieurs semaines après la prise)
- Indications : patients sous chimiothérapie et inefficacité des autres anti-émétiques, stimulation appétit chez patient VIH et chez l'anorexique
- EI : palpitations, tachycardie, vasodilatation, hypotension, euphorie, somnolence, panique...etc (surveillance patient)

# Anti-nauséeux et anti-émétiques

## ■ Autres médicaments ayant un effet anti-nauséeux et anti-émétique

### Glucocorticoïdes et anti-inflammatoires

- Dexaméthasone est un traitement adjuvant efficace de la nausée chez les patients avec un cancer étendu
- Suppression de l'inflammation peri-tumorale et de la production de prostaglandine
- Mécanisme similaire pour l'efficacité des AINS dans les traitements des nausées/vomissements induits par les radiations

### Benzodiazépines

- Lorazépram, alprazolam
- Pas très anti-émétiques intrinsèquement, mais leur propriété sédatives, amnésiques et anxiolytiques peuvent être bénéfiques sur la composante anticipative des nausées/vomissements

### Solution de carbohydrates phosphorées

- Solutions aqueuses contenant du glucose, du fructose et de l'acide phosphorique
- Mécanisme d'action pas clairement établi
- Utilisation « safe » si pris sur une courte période