

L2

Date : 20/01/2012

2011-2012

Professeur : Dr. David Koenig

Nombre de pages : 18 ☹

APPAREIL DIGESTIF

Ronéo n° : 36

Intitulé du cours: Pharmacologie des Prokinétiques/Laxatifs/
Anti-diarrhéiques/Anti-Spasmodiques/Anti-Emétiques et Anti-Nauséux

**Corporation des Carabins
Niçois**

Chef Ronéo: Gabriel Al Khansa

Binôme: Alistair Baber/Marion Ast



UFR Médecine
28, av. de Valombrose
06107 Nice Cedex 2
www.carabinsnicois.com
vproneo@gmail.com

Partenaires



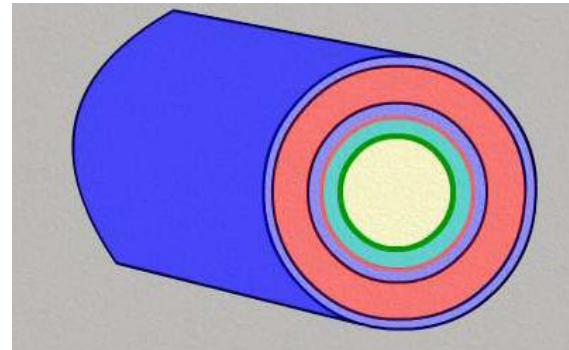
- Tout d'abord je tiens à dire que les ronéos le vendredi matin à 8h, ça devrait être interdit... lol
- Deuxièmement, c'est un cours encore très riche en rajouts et explications et il diverge fondamentalement des diapos disponibles sur le forum... (re-lol). J'ai copié-collé tout le poly, je l'ai réarrangé, **ET** j'ai rajouté **TOUS** les commentaires du prof, donc ne vous étonnez si ça ressemble pas mal au poly ;)
- Troisièmement le prof a dit : « retenez les grandes classes et les mécanismes d'actions », il ne l'a pas dit mais j'ai l'impression qu'on peut se passer de certains détails !

Pharmacologie en Gastro-entérologie : Anti-émétiques, Anti-spasmodiques, Anti-diarrhéiques et Laxatifs

I/ Intro/Rappels

Le tube digestif est constitué de **5 tuniques concentriques** qui sont à partir de la lumière :

- **Muqueuse**
 - **Musculaire-muqueuse**
 - **Sous-muqueuse** (ou *Muscularis Mucosae*, cf histo)
 - **Musculeuse** (2 couches tissus musculaires lisses : circulaire interne et longitudinal interne)
 - **Tunique conjonctive externe** (*adentice*)
- => Bcp de classes vont agir sur la **musculeuse** ou l'**innervation**



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)** : ça correspond au plexus de Meissner et d'Auerbach càd l'innervation intrinsèque du TD. C'est une ramification du SNV (SNA)
- **système nerveux autonome (SNA)** : Para et Ortho
- **hormones circulantes**

→ **SNE** : régulateur le plus important des fonctions du système digestif

Système Nerveux Entérique

- Collection extensive de nerfs qui constituent la **3ème division du SNA** (ndlr : en effet dans plusieurs livres de physio, on considère que le SNV est divisé en 3 et non en 2 (para, ortho et entérique) car le SN au niveau digestif est très particulier (plexus intra-périéaux etc), il est « à part »...)
- 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 musculeuse
 - **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

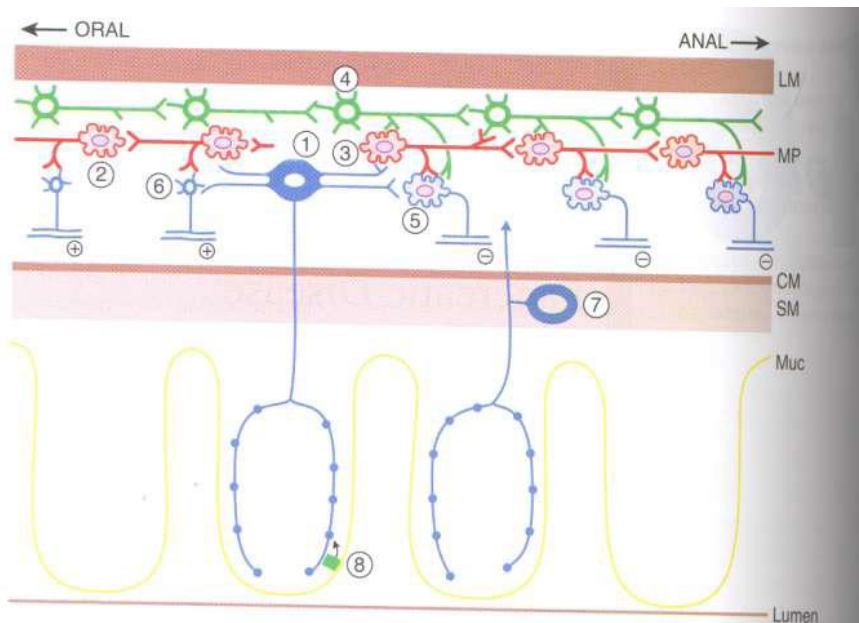


Schéma du Péristaltisme:

Voilà bon... Qu'est-ce qui se passe quand on mange ?

Eh bien, les aliments stimulent les cellules de la muqueuse, des fibres nerveuses vont communiquer l'info à un neurone qui fait synapse à la fois avec des neurones en amont (plus près de la bouche) qui vont induire une contraction de la musculature, soit des neurones en aval (plus près de l'anus) qui vont induire une relaxation. That is the Peristalsis...

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'oesophage** (défaut de relaxation du sphincter inférieur de l'oesophage + défaut de péristaltisme : dysphagie + régurgitation)
 - **Gastroparésie** (vidange gastrique retardée) : pb musculaire ou nerveux (++) chez les diabétiques)
 - **Troubles de la mobilité intestinale d'origine musculaire ou nerveuse**
- => Ces affections peuvent être congénitales, idiopathiques ou secondaires à certaines affections (diabète, sclérodémie...)
- **Irritable Bowel Syndrome (IBS)** : Colopathie fonctionnelle → Troubles fonctionnels intestinaux : mais on ne connaît pas trop les causes (donc les médicaments sont utilisés dans un but symptomatique)
- Traitement empiriques et symptomatiques (mécanismes physiopathologiques non connus)

Plan du Cours

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

II/ Prokinétiques et agents stimulants la contractilité gastrointestinale

NB : Le Parasympathique active la motricité. Peut-on filer au patient de l'Acétylcholine ? pas vraiment...

→ L'activation des récepteurs muscariniques avec des agents cholinomimétiques ou des inhibiteurs de l'Acétylcholinestérase n'est pas très efficace car elle provoque des contractions pas coordonnées (*et c'est pas bien ☹*) et donc une activité de propulsion effective insuffisante. **Utilisation discutée.**

• Les **agents prokinétiques** provoquent une augmentation coordonnée (*ça c'est bien ☺*) de la contraction du tract intestinal

→ Agissent **en amont** de l'Ach (récepteur sur le motoneurone) avec comme objectif final: la ↑ **des neurotransmetteurs excitateurs** à la jonction neuro-musculaire MAIS sans interférer avec le rythme physiologique de contraction = *contraction coordonnée*

Molécules utilisées :

- Antagonistes des récepteurs à la dopamine
- Agonistes des récepteurs à la sérotonine
- Motilides

a) Antagonistes des récepteurs à la dopamine

La Dopamine est présente en grande quantité dans le système digestif

• Elle a de nombreux **effets inhibiteurs sur la motilité intestinale** (↓ force du sphincter inférieur oesophage 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.

DE PLUS : activité **anti-nauséuse et anti-émétique** en inhibant les récepteurs à la dopamine (chémorécepteur trigger zone, voir plus loin). Cette classe est même plus utilisée comme anti-émétique/nauséséux !!

2 molécules utilisées en pratique courante :

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

Métoclopramide (Primperan®)

- Un des plus vieux agents prokinétiques

- Antagoniste récepteur dopaminergiques + Agoniste 5-HT₄ (*Rc à la Sérotonine*), Antagoniste du vague et 5-HT₃ (*Rc à la Sérotonine*), et **sensibilisation récepteurs muscariniques** (*à l'Ach*) des muscles lisses

- Activité **tube digestif haut** +++ (oesophage, estomac), pas d'efficacité clinique sur le gros intestin

- Pharmacocinétique : 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)** = l'EI le plus important, galactorrhée

NB : La demi-vie = temps pour éliminer la moitié de la quantité de médicament dans le sang. Au bout de 7 x demi-vie, plus de molécule active dans l'organisme.

NB 2 : La maladie de Parkinson est dû à un déficit en dopamine dans le SNC, donc si on donne un médicament qui bloque les Rc à la Dopamine, on provoque un syndrome Parkinsonien (tremblements, rigidités au niveau du bras, etc...)

Domperidone (Motilium®)

- 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

b) 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 **neurones du plexus d'Auerbach** (via les récepteurs 5-HT_{1p} et 5-HT₄), le nerf vague et neurones sensitifs de la moelle (via récepteur 5-HT₃).

Remarque : La sérotonine est aussi présente dans le SNC et un défaut de Sérotonine provoque une dépression. Donc si on inhibe la recapture de la Sérotonine, on peut contrer cet effet de dépression. 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. En effet la Sérotonine est moins recapturée, elle s'accumule et peut exercer son effet !

=> **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 prokinétique, 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.

c) Les motilides (nouvelle classe)

La **motiline**, une hormone peptidique retrouvée dans certaines **cellules entérochromafines** 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 (*dont la contraction est stimulée par la motiline*)

→ ↑ pression oesophage inférieure, et stimulation de la contractilité gastrique et intestin grêle. Peu ou pas d'effet sur le colon. *On accélère la digestion !*

Les effets de la motiline peuvent être reproduits avec des antibiotiques : l'érythromycine et d'autres macrolides (oleandomycine, azithromycine et clarithromycine). *Ces molécules ont un effet motiline-like.*

- Effets plus prononcés à fortes doses (250-500mg/jour)
- Indication principale : gastroparésie chez le diabétique

III/ Laxatifs et traitement de la constipation

Termes *laxatifs*, *cathartiques*, *purgatifs*, *évacuants* sont synonymes mais petite différence entre :

→ **Laxatifs** : évacuation de selles formées depuis le rectum

→ **Cathartiques** : évacuation de selles non formées, généralement aqueuses, depuis le colon entier

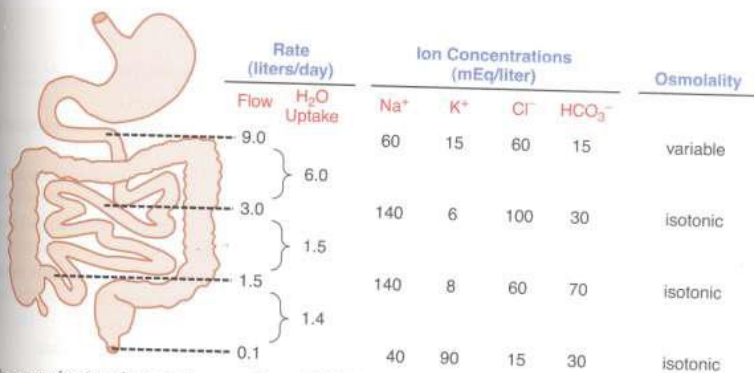
La majorité des traitements sont des laxatifs, mais certains sont des cathartiques qui agissent comme des laxatifs à faibles doses

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. *Il y a un équilibre permanent.*

- 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



Comment l'eau est réabsorbée dans le TD ?

En moyenne on a 9L qui arrivent à l'intestin grêle : 2L proviennent de l'alimentation et 7L des sécrétions du TD.

Arrivé au Colon (Caecum) il ne reste plus que 1,5 L donc 7 à 7,5L par jour vont être réabsorbé dans l'intestin grêle → C'est là où se fait la plus grande réabsorption.

Le Colon lui ne va réabsorber que 1 à 1,5 L par jour.

Ceci étant valable à l'état physiologique.

- Capacité de réabsorption du petit intestin : 16L

- Capacité de réabsorption du colon : 4-5L

=> *A l'état physio, l'activité d'absorption du TD n'est pas du tout à son maximum !*

MAIS...

- 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.



Radio sans préparation d'un patient constipé : stase stercorale avec des selles et de l'air autour.

Le colon est dilaté : il y a de l'air.

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 => **Agents Prokinétiques**

3 grandes classes de laxatifs :

1. **Agents actifs dans la lumière intestinale** (*action sur la consistance des selles*)
2. **Les laxatifs stimulants (ou irritants) avec des effets sur les sécrétions intestinales et la motilité** (*action directe sur la sécrétion*)
3. **Agents Prokinétiques** (*voire II*) : Antagonistes de la Dopamine, Agonistes de la Sérotonine, Motilides

a) 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 (*c'est bien !*)
- et l'augmentation du volume bactérien augmente le volume des selles (*ça aussi c'est bien car l'augmentation du volume va stimuler le péristaltisme*)
- fibres non fermentées attirent l'eau et augmentent masse des selles (*idem*)

=> **L'effet net dépend de la constitution du régime en fibre alimentaires**

Remarque :

- Les suppléments en fibres (Psyllium husk, méthylcellulose, malt soup...) **sont contraindiqués chez les patients avec symptômes obstructifs** et chez ceux présentant un mégacôlon ou mégarectum.

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

Table 46-4

Properties of Different Dietary Fibers

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

Ceci n'est pas à retenir mais il y a deux types de fibres alimentaires : les nonpolysaccharides et les noncelluloses. Leur solubilité dans l'eau diffère, tout comme leur taux de fermentation.

2. Les laxatifs osmotiques

- Osmotiques salins
- Alcools et sucres non digestibles
- Solutions de Polyéthylène glycol
- Humidifiant des selles et émoullients (*changement de consistance des sels*)

Osmotiques salins :

« Salins » car ils contiennent des cations Mg^{2+} ou des anions Phosphate

- **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 cystokinine** 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 (*car cette classe de médicament est active dans la lumière intestinale*)

- Précautions : insuffisance rénale, cardiopathie, anomalie électrolytique préexistante...

Alcools et sucres non digestibles :

- **Lactulose** (Duphalac®) = Disaccharide synthétique de galactose et de fructose qui résiste à la dissaccharidase intestinale

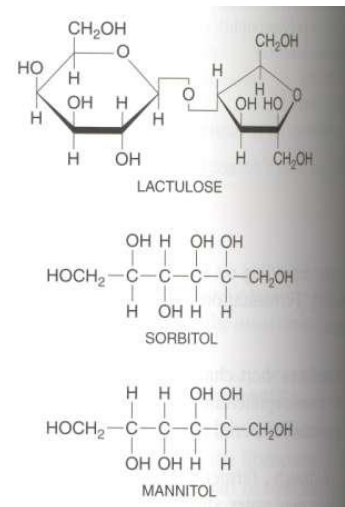
- Lactulose, Sorbitol, Mannitol sont **non absorbables**, hydrolysés dans le colon en **acides gras à chaînes courtes** ce qui stimule la motilité colique par attraction osmotique de l'eau dans la lumière

=> **Action au niveau du Colon !!**

- Effets après 24-48h

- Inconfort abdominal + flatulence possibles à l'initiation du traitement

- Utilisé dans le traitement de l'encéphalopathie hépatique (*séquestration NH_4^+ dans le colon qui sera éliminé dans les selles et ne pourra pas passer dans le sang et ainsi exercer son action toxique dans le cerveau*)



Solutions de Polyéthylène glycol (PEG)

- Long-Chain polyethylene glycol (PEG, **3350Da** !!! *C'est gros*) → *Ce sont de grosses macromolécules*

- **Peu absorbée**, retenu dans la lumière en raison de leur nature osmotique et leur taille

- Les **macrogols** de haut poids moléculaire (4000 Da) 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. *Elles lient l'eau et donc la retiennent dans la lumière* → *Utilité dans le traitement de la constipation*

NB :

- 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 Na^+ K^+ Cl^- P^- pour diminuer de transferts d'électrolytes (*éviter les troubles ioniques graves*), 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®...

Humidifiant des selles et émoullients

Deux grandes familles :

- **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. Il y a Stimulation également la production des sécrétions intestinales et des électrolytes, une Altération la perméabilité muqueuse intestinale, Très largement utilisés mais **très peu d'efficacité** (Jamyène®, Norgalax®)

- *Huiles minérales (huile de paraffine...)* : Hydrocarbures dérivés du pétrole, **Non digérées et très peu absorbées**

→ Après 2-3 jours de traitement : ramollissement des selles + modification résorption de l'eau

→ **Interaction avec l'absorption des substances lipophiles (vitamines+++)**, réaction immunitaire au niveau de la muqueuse intestinale et d'autres tissus, fuite anale d'huile

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

→ *On va faire produire plus de sécrétions digestives par les cellules* → Favorisation de la motilité intestinale (du péristaltisme)

Ils ont un **effet direct sur les entérocytes, les neurones entériques et le muscle lisse du tube digestif**

Ils 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 Na⁺/K⁺

ATPase... → Cette inflammation **stimule la sécrétion digestive et 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

1. Dérivés du diphenylméthane

- Bisacodyl (Dulcolax®)

- **Doit être hydrolysée par les estérases digestives pour être actif** = *prodrogue* (effet pas avant 6 heures après la prise du traitement)

- Forme suppositoire agit plus rapidement (30-60 minutes)

- 95% est excrété dans les selles (*ce qui est intéressant pour un médicament de la constipation*). 5% absorbé et excrété dans les urines (sous forme de glucuronide)

- Overdose : catharsis et déficit électrolytique

- Dérivés du diphenylméthane 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)

2. Anthroquinones

- Dérivés de plantes telles que aloe, cascara et séné. Peuvent être synthétisées **mais doute sur les risques carcinogènes pour ces substances** :/

- Partagent un noyau tricyclique anthracène modifié pour former les monoanthrones

→ Les 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. *C'est bien fait : La molécule est toxique au niveau de la bouche donc elle est transformé en dimères et au niveau du colon, on reforme la molécule active !*

- 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 (*sans ordonnance*) aux USA mais pas en tant que laxatifs

- France : séné (Senokot®), non remboursé, vente libre

- Non recommandé à long terme : pigmentation mélatonine réversible de la muqueuse du colon, colon cathartique...

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
- **Peu recommandée** : Effets toxiques potentiels sur l'épithélium intestinal et les neurones entériques, mauvais goût

Abus et « dépendance » aux laxatifs

- La « **dépendance aux laxatifs** » correspond au fait que l'exonération ne se fait plus naturellement (*les patient s ne peuvent plus aller à la selle sans laxatifs*). 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, *c'est un cercle vicieux !*
- Moralité : il ne faut pas utilisé des laxatifs sur une trop longue durée !*

- 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⁺⁺ par excrétion excessive intestinale → ostéoporose
- Pronostic très grave sans traitement

IV/ 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 +++)

Commercialisation de **solutions prêtes à l'emploi** (de Sodium et de Chlore, pour la réabsorption du glucose par l'entérocyte, accompagné par un mouvement d'eau dans le même sens) → il n'y a aucun effet pharmacologique, ce sont simplement des solutions de réhydratation !

Mais l'absorption d'eau et d'électrolytes est toujours fonctionnelle dans l'intestin grêle dans la majorité des cas de diarrhée aigue

Le traitement pharmacologique des diarrhées chez l'adulte doit être réservé aux patients qui présentent des symptômes **importants et persistants**.

Les agents anti-diarrhéiques non spécifiques ont une action symptomatique. Ils agissent principalement en diminuant la motilité intestinale (*à l'inverse de ce que l'on a vu précédemment*)

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)

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**

NB : Dans la diarrhée comme dans la constipation, on retrouve les 3 même facteurs : osmolarité, mobilité, sécrétion !

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 différentes classes d'anti-diarrhéiques

- **Gélifiants et agents hygroscopiques**
- **Séquestrant des acides biliaires**
- **Bismuth**
- **Probiotiques**
- **Ralentisseurs de transit et agents anti-sécrétoire**

a) Gélifiants et agents hygroscopiques : 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

Le Mécanisme d'action n'est pas clair (on ne le connaît pas) :

- 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

Petit Problème : Liaisons non sélectives et peut impliquer d'autres molécules ou nutriments que l'on aurait voulu absorber : à éviter dans les 2-3h suivant prise d'autres médicaments

Ex : Attapulgit (Actapulgit®) diosmectite (Smecta®)

b) 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**

NB : 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. *En séquestrant les Acides Bilaires, on les empêche de passer dans le sang et donc de se déposer dans les tissus comme la peau.*

La 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.

c) 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 : *concerne les patients qui prennent bcp d'aspirine*)
- **Activité supposée anti-sécrétoire, anti-inflammatoire, anti-microbienne...**
- A été très largement utilisé pour la prévention et le traitement de la diarrhée du voyageur (*tourista*). 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...

d) Les probiotiques

Le tube 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 (probiotiques) 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 »

e) Ralentisseurs de transit et agents antisécrétoire

1. Opioides
2. Octreotide et somatostatine

1. Opioides = morphine

L'effet indésirable principal de la morphine est la constipation. Donc pourquoi ne pas l'utiliser lors d'une diarrhée ? ^^

→ très utilisés pour traiter la diarrhée : Lopéramide, Diphenoxylate et Difenoxine utilisés couramment

- Agissent principalement via **récepteurs opioïdes périphériques μ**
- Prédérés aux autres opioïdes car ils **ne traversent pas ou peu la barrière hémato-encéphalique** (*pas d'effets neurologiques !!*)

Lopéramide (Imodium®)

- Principe anti-diarrhéique, voie orale
- Activité sur récepteurs μ
- 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

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) : *en association avec d'autres molécule comme le paracétamol*

- Composé contenant de l'opium

- Enképhalines (opioïdes endogènes) inhibent la sécrétion intestinale sans modifier la motilité. Inhibiteurs des enkephalinases ont un effet anti-diarrhéique

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 par 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.

NB : Après la chirurgie sur le TD, il y a une modification des flux d'aliments → sécrétion d'hormones qui accélèrent le transit

=> *La Somatostatine inhibe cette sécrétion*

- 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)

3. Autres anti-diarrhéiques

Agonistes α_2 adrénergiques

- Clonidine

- Action sur récepteurs des **neurones entérique et des entérocytes**

- stimulation absorption et inhibition sécrétion intestinale (anti-diarrhéique)

- 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.

V/ Les anti-spasmodiques

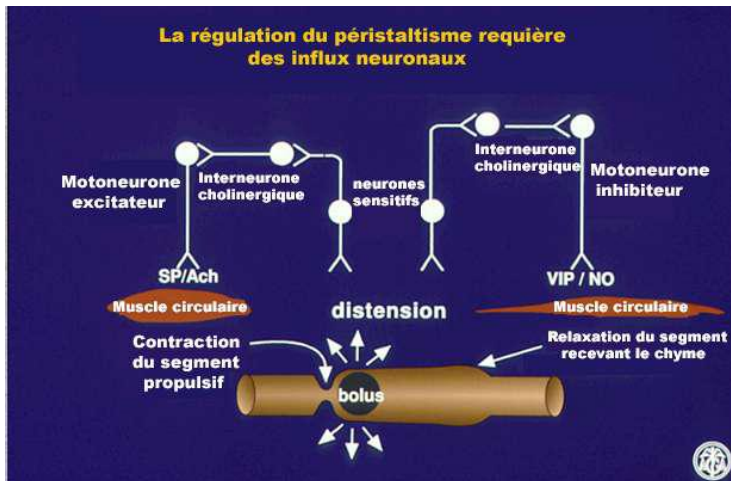
Spasmolytiques ou anti-spasmodiques

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



Contraction en amont du bolus et relaxation en aval.

La contraction est liée à la fixation de l'Ach sur un Rc Muscarinique.

a) 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

Ex : Dihexyvérine (SPASMODEX®), Prifinium (RIABAL® ENFANT), Tiémonium (VISCERALGINE®)

b) 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®)

VI/ Anti-nauséux et anti-émétiques

La **sensation de nausée** et les **vomissement** sont des dispositifs de protection pour éliminer les substances toxiques du tube digestif (estomac, intestin)

→ Vomissement **processus complexe** avec une **phase de pré-ejection** (relaxation gastrique et rétro-péristaltisme), **puis reflexe nauséux** (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.

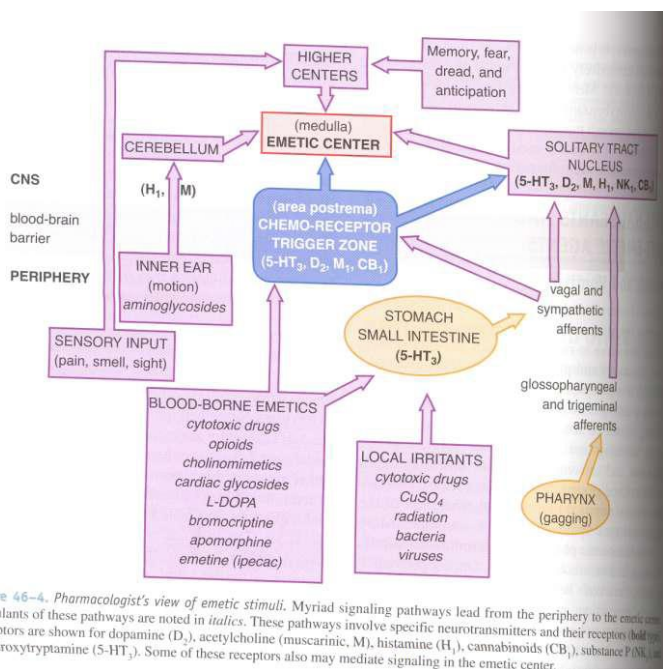
Coordonné par le **centre du vomissement (SNC)** qui est informé par la **zone chémoréceptrice gâchette** (située en dehors de la barrière hémato-encéphalique) qui analyse en permanence le flux sanguin et cérébrospinal à la recherche de substances toxiques. *Dès qu'il trouve une substance toxique, il informe le centre du vomissement.*

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 **serotonine (5-HT₃)**, **dopamine (D₂)**, et **opioïdes**. Le **Noyau du Tractus Solitaire** est riche en récepteurs pour **enképhaline**, **histamine Ach** et **5-HT₃**.

→ Les anti-nauséux et anti-émétiques seront alors dirigés contre ces récepteurs

Schéma du mécanisme du vomissement :



On a donc un centre du vomissement située dans le SNC et la zone gâchette. Cette zone gâchette reçoit des informations par l'intermédiaire de ses récepteurs et informe le centre du vomissement. Les informations de la zone gâchette proviennent :

- du sang (les substances toxiques, ...)
- des irritations locales dans le TD (estomac, grêle) via le Nerf Vague et des nerfs afférents sympathiques

Des autres causes de vomissement sont :

- Oreille interne → Cervelet → centre du vomissement : pour le mal du transport par exemple
- Les centres supérieurs → centre du vomissement : douleur, émotion, odeur
- irritation pharyngée via les nerfs glossopharyngien et trijumeau. Le noyau du tractus solitaire reçoit l'info via ces nerfs et aussi via le nerf Vague et des nerfs sympathiques) et la communique au centre du vomissement

Table 46-5

General Classification of Anti-emetic Agents

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

^aThe most effective agents for chemotherapy-induced nausea and vomiting are the 5-HT₃ antagonists and metoclopramide. In addition to their antiemetic activity, they are often combined with other drugs to improve efficacy as well as reduce the incidence of side effects.

^bAlso has some peripheral activity at 5-HT₃ receptors.

^cAlso has some antihistaminic and anticholinergic activity.

Les différentes classes d'anti-émétiques sont :

- Les antagonistes serotoninergiques
- Les antagonistes dopaminergiques
- Les anti-histaminiques
- Les anti-muscariniques
- Les antagonistes aux récepteurs de la Neurokinin
- le Cannabis 🌿🎵🎧

On va observer quel chemin emprunte telle ou telle cause de vomissement/nausée et l'on va bloquer le récepteur qui est impliqué. Par exemple, pour le mal du transport, le message par les récepteurs H1 Histaminique ou muscarinique. On va bloquer cette voie par blocage du récepteurs et l'info ne va pas parvenir jusqu'au centre du vomissement → Effet anti-émétique

Les drogues cytotoxiques passent par la zone gachette, c'est un scanner de sang qui va emprunter les récepteurs à la sérotonine. Les médicaments qui luttent contre le vomissement induit par les chimio vont plutôt inhibé les récepteurs à la Sérotonine.

a) Antagonistes des récepteurs 5HT3

- Ce sont des **sétrons** (= nomenclature des antagonistes des rc 5HT3, comme les sartans étaient des ARAI[^])

- Antisérotoninergiques

- Antiémétique très puissants, la plus utilisée pour les vomissements induits par la **chimiothérapie**

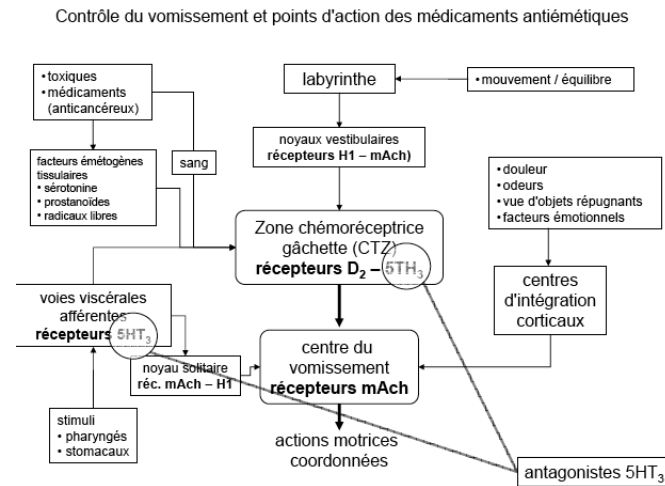
- Sérotonine est relâchée par cellule EC de l'intestin grêle en réponse à la chimiothérapie et va stimuler le nerf vague (via récepteur 5-HT3) et provoquer le vomissement.

NB : Section expérimentale du vague : disparition des vomissements induits par la cisplatine

- Plus forte concentration de récepteur dans le SNC au niveau STN (=noyau du tractus solitaire) et CTZ (=zone gachette) 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 **CYTOCHROME P450** (interactions ++)



EI : bien tolérés en général, constipation, diarrhée, céphalées, étourdissements

Exemples : granisétron (KYTRIL®) ondansétron (ZOPHREN®)

b) Antagonistes des récepteurs dopaminergiques

- Neuroleptique

- Actif comme antiémétisants par **action périphérique CTZ= zone gachette** (pas de barrière hémato-méningée à ce niveau)

- Moins efficaces que le sétrons et métoclopramide contre les vomissements induits par la chimio

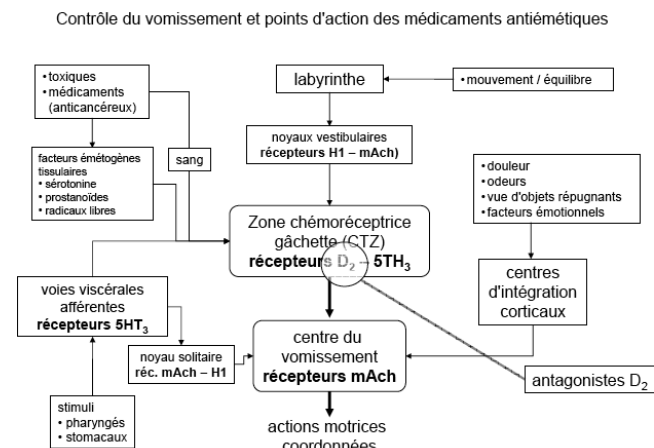
- **Également action antihistaminique et anticholinergique (utiles pour traitement du mal des transport)**

- Action périphérique coeur, tube digestif (diminution du péristaltisme)

EI : syndrome extra-pyramidal (= parkinsonien)...

Exemples :

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

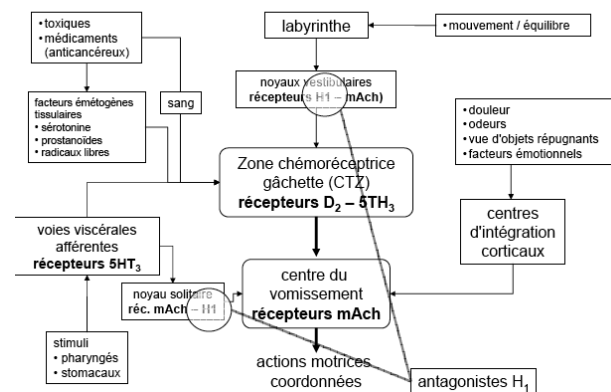


c) Antihistaminiques H1

Histamine

- médiateur du SNC (sédation +++)
- médiateur périphérique: **hypersensibilité immédiate** (principal indicatif), sécrétion d'acide gastrique
- Indications des antihistaminiques H1 dans urticaire / rhinite allergique / conjonctivite allergique
- effets **sédatifs** importants
- **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**

Contrôle du vomissement et points d'action des médicaments antiémétiques



Effets indésirables

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

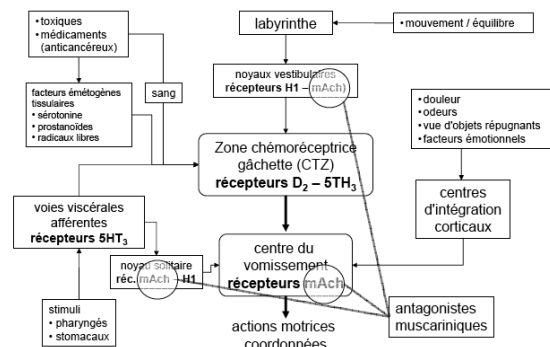
Exemples

- Diményhydrinate (NAUSICALM®, MERCALM® + caféine)

d) 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 postchimiothérapie
- EI : sédation, trouble de l'accommodation, sécheresse buccale, rétention urinaire/dysurie
- Exemple : scopolamine (Scopoderm®) dispositif transdermique

Contrôle du vomissement et points d'action des médicaments antiémétiques



e) Inhibiteurs substance P (neurokinine)

- Antagoniste sélectif récepteur NK1 (neurokinine 1) de la substance P
- Nausées et vomissements induits par cisplatine (=chimiothérapie) présentent 2 phases : une phase précoce, constante après 24h (**calmée par les antagonistes des Rc à la Sérotonine**), et une phase plus tardive qui touche seulement certains patients (**calmée plutôt par les inhibiteurs des neurokinines**)
- > 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 antiémétiques (Anti 5HT-3) chez les patients traités par plusieurs cycles de chimiothérapie
- Métabolisé par le **CYP450** (Interactions)

Exemple : aprepitant (EMEND®), fosaprepitant (IVEMEND®)

f) Cannabinoïdes = Marie-Jeanne

- 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 antiémétiques, stimulation appétit chez patient VIH et chez l'anorexique
- EI : palpitations, tachycardie, vasodilatation, hypotension, euphorie, somnolence, panique...etc (surveillance patient)

g) Autres médicament 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 péri-tumorale et de la production de prostaglandine
- Mécanisme similaire pour l'efficacité des AINS dans le traitement des nausées/vomissements induits par les radiations

Benzodiazépines

- Lorazepam, alprazolam
- Pas très anti-émétiques intrinsèquement, mais leurs propriétés 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

Voilà ! Bon courage ^^