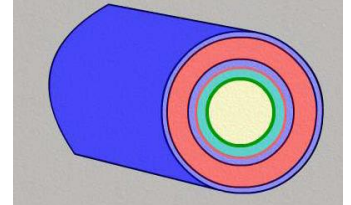


Anti-émétiques, Anti-spasmodiques, Anti-diarrhéiques et Laxatifs

INTRO/RAPPELS

A. 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** (ou *Muscularis Mucosae*, cf histo)
 - MUSCULEUSE**
 - 2 couches musculaires lisses : circulaires internes et longitudinales 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 **SECRETION**
 - Le contrôle de cet état est complexe :
 - MUSCLES ET EPITHELIUM**
 - SYSTEME NERVEUX ENTERIQUE (SNE)** = *plexus de Meissner et d'Auerbach*
 - càd l'innervation intrinsèque du TD. 'C'est une ramification du SNV (SNA)
 - SYSTEME NERVEUX AUTONOME (SNA)** : Para et Ortho
 - HORMONES CIRCULANTES**
- ⇒ **SNE** : régulateur le plus important des fonctions du système digestif

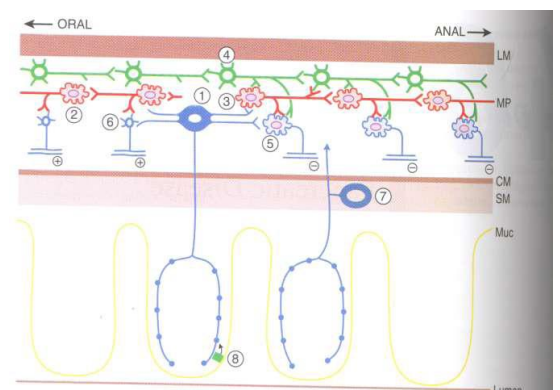
B. Système nerveux Entérique :

- SYSTEME NERVEUX ENTERIQUE** : c'est une collection extensive de nerfs qui constituent la **3ème division du système nerveux autonome**
 - 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 »
- LE SYSTEME NERVEUX ENTERIQUE** est la seule partie du système nerveux autonome qui a vraiment une activité **AUTOMATIQUE** si elle est coupée du système nerveux central
- LE SYSTEME NERVEUX ENTERIQUE** est situé dans la **PAROI DU SYSTEME GASTRO-INTESTINAL** organisé en 2 réseaux connectés de neurones et fibres nerveuses :
 - PLEXUS MYENTERIQUE (AUERBACH)** : situé entre les 2 couches de la musculature
 - Il contrôle la **motricité**
 - PLEXUS SUB-MUQUEUX (MEISSNER)** : situé dans la sous-muqueuse
 - Il régule la **secrétion et les flux sanguins**
- SNA et SNE sont également impliqués dans l'immunité de l'hôte, innervent organes et cellules du système immunitaire

C. Péristaltisme:

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

- 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 Peristalsime...



D. Généralités sur les troubles fonctionnels et moteurs du système digestif

- Les troubles fonctionnels et moteurs du système digestif sont des syndromes complexes et hétérogènes dont la physiopathologie n'est pas complètement élucidée
 - Les différents troubles sont :
 - **ACHALASIE DE L'ŒSOPHAGE** : c'est un défaut de **relaxation du sphincter inférieur de l'oesophage** + défaut de **péristaltisme** : dysphagie + régurgitation
 - **GASTROPARESIE** : c'est une vidange gastrique **retardée**, pb musculaire ou nerveux (++) chez les diabétiques)
 - **TROUBLES DE LA MOBILITE 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)

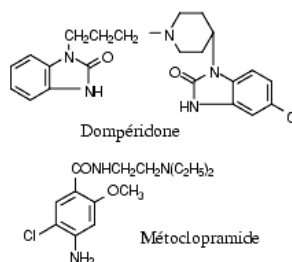
I. PROKINETIQUES ET AGENTS STIMULANTS LA CONTRACTILITE GASTROINTESTINALE

- **LE PARASYMPATHIQUE active** la motricité. Peut-on alors donner 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 qui ne sont **PAS COORDONNEES**
⇒ Donc une activité de propulsion effective insuffisante.
⇒ **Utilisation discutée.**
- **LES AGENTS PROKINETIQUES** provoquent une augmentation **COORDONNEE** de la contraction du tract intestinal
 - Les agents prokinétiques agissent **en amont** de l'Ach (récepteur sur le motoneurone)
 - Ils ont comme objectif final: ↑ **des neurotransmetteurs excitateurs** à la jonction neuro-musculaire
 - **MAIS** sans interférer avec le rythme physiologique de contraction

A. ANTAGONISTES des récepteurs à la dopamine

LA DOPAMINE :

- La Dopamine est présente en **grande quantité** dans le système digestif
 - La dopamine a de nombreux **EFFETS INHIBITEURS SUR LA MOTILITE INTESTINALE** :
 - ↓ *force du sphincter inférieur de l'oesophage*
 - ↓ *de la pression intragastrique*
- ⇒ Ces effets résultent de **L'INHIBITION DE LA LIBERATION ACH** au niveau du motoneurone myentérique (**plexus Auerbach**)
⇒ L'inhibition est médiée par les **récepteurs D2 dopaminergiques**
- Or, ce que l'on veut nous c'est des **STIMULANTS** de la contractilité gastro-intestinale (et pas des inhibiteurs), donc :
 - **En antagonisant l'effet inhibiteur de la dopamine sur le motoneurone myenterique**
« En empêchant l'effet de la dopamine sur le motoneurone du plexus d'Auerbach »
 - **les antagonistes des récepteurs à la dopamine sont des agents prokinétiques efficaces.**
 - Les antagonistes des récepteurs à la dopamine ont en plus une activité :
 - **anti-nauséuse**
 - **anti-émétique**
 - en inhibant les récepteurs à la dopamine (chémo-récepteur trigger zone, voir plus loin)
 - 2 molécules utilisées en pratique courante :
 - **METOCLOPRAMIDE (Primpéran®)**
 - **DOMPERIDONE (Motilium®)**





METOCLOPRAMIDE (PRIMPERAN®)

DOMPERIDONE (MOTILUM®)

- Un des plus vieux agents prokinétiques
- Quelles sont ses actions ?
 - Antagoniste récepteur dopaminergiques
 - Agoniste 5-HT₄ (*Rc à la Sérotonine*),
 - Antagoniste du vague et 5-HT₃ (*Rc à la Sérotonine*),
 - **sensibilisation récepteurs muscariniques** (*à l'Ach*) des muscles lisses
- Le métoclopramide a :
 - Une activité sur le **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

- Pas disponible aux USA mais commercialisé en France
- Activité prokinétique modeste (10-20mg x 3 par jour)
- Quelles sont ses actions ?
 - Antagoniste presque **sélectif du récepteur D2**
- Comme pour metoclopramide, le dompéridone :
 - pas d'effet sur la partie basse du tube digestif
- **Ne passe pas la barrière hémato-encéphalique donc PAS DE SYNDROME EXTRA-PYRAMIDAL**

LEVOSULPRIDE

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

NB : La demi-vie = temps pour éliminer la moitié de la quantité de médicament dans le sang. Au bout de 7 x demie-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...)

B. AGONISTES des récepteurs à la sérotonine

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
- La sérotonine est synthétisée par les **cellules entéro-chromaphines** de l'épithélium du tube digestif en réponse à des stimuli mécaniques et chimiques
- La sérotonine déclenche le **REFLEXE DU PERISTALTISME** 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 → un **défait** de Sérotonine = 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** !

- Cela dit, la disponibilité de ces traitements **restreinte** en raison **d'effets indésirables cardiaques graves** :
 - **Tegaserod maleate (Zelnorm®)**
 - **Cisapride (Prepulsid®)** :
 - effets indésirables cardiaques graves (arythmies cardiaques fatales, fibrillation ventriculaire, torsades de pointes...).
 - **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 :

- La motiline c'est quoi ?
 - La motiline est une **hormone peptidique** retrouvée dans certaines **cellules entérochromafines** du duodénum et du jéjunum
 - C'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*)
- Quelles sont les actions de la motiline ?
 - ↑ pression œsophage inférieur,
 - stimulation de la contractilité gastrique et intestin grêle.
 - Peu ou pas d'effet sur le colon.
 - En gros *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

II. LAXATIFS ET TRAITEMENT DE LA CONSTIPATION

- Termes laxatifs, cathartiques, purgatifs, évacuants sont synonymes mais petite différence entre :
 - **LAXATIFS** : évacuation de **SELLES FORMEES** depuis le rectum
 - **CATHARTIQUES** : évacuation de **SELLES NON FORMEES**, 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 ou 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...

- Quels sont les facteurs qui peuvent altérer ces capacités de sécrétion / absorption par l'intestin ?
 - Des mécanismes neuro-musculaires,
 - des pathogènes,
 - des médicaments
 - une diminution de la motilité
- Quand l'absorption de l'eau est :
 - Augmentée : selles deviennent compactes et desséchées → **constipation**
 - Diminuée : **diarrhée**

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.



- Quels sont les 3 mécanismes d'action principaux des laxatifs et ttt de la constipation ?
 - **1) AUGMENTATION DE LA RETENTION INTRALUMINALE 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 MOTILITE SOIT**
 - en inhibant la contraction segmentaire (non propulsive) ou
 - en stimulant la contraction propulsive => **Agents Prokinétiques**

A. Agents actifs dans la lumière intestinale

1. LES FIBRES ALIMENTAIRES ET SUPPLEMENTS

- La **MASSE**, la **CONSISTANCE** et **L'HYDRATATION** des selles dépendent de la **QUANTITE 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
- Les **BACTERIES ENTERIQUES FERMENTENT** les fibres ce qui produit des :
 - **ACIDES GRAS A CHAINES COURTES** +
 - **AUGMENTATION DE LA MASSE BACTERIENNE**
- La **FERMENTATION DES FIBRES**
 - diminue l'eau des selles
 - donc pas bien pour le ttt de la constipation
- Mais les **ACIDES GRAS PRODUITS**
 - ont un effet **prokinétique**
 - donc bien pour le ttt de la constipation
- et **L'AUGMENTATION DU VOLUME BACTERIEN**
 - augmente le volume des selles
 - donc bien pour le ttt de la constipation car l'augmentation du volume va stimuler le péristaltisme
- **QUANT AUX FIBRES NON FERMENTEES :**
 - elles 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, methylcellulose, malt soup...*) **sont contreindiqués :**
 - chez les patients avec **SYMPTOMES OBSTRUCTIFS** et
 - chez ceux présentant un **mégacôlon ou mégarectum.**
- Les effets indésirables fréquents des fibres solubles :
 - ballonnements/flatulences (disparaissent avec le temps)



2. LES LAXATIFS OSMOTIQUES

Il en existe plusieurs sortes :

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

Osmotiques salins

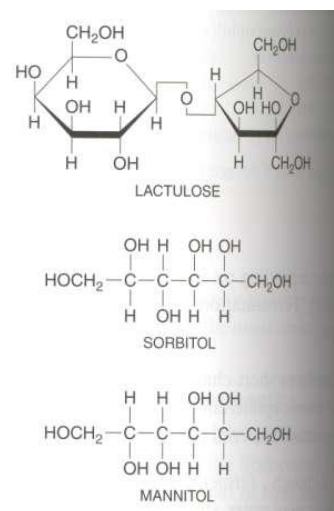
Osmotiques salins :

- « Salins » car ils contiennent des cations **Mg²⁺** ou des **ANIONS PHOSPHATE**
- Quelles sont leur actions ?
 - **RETENTION D'EAU PAR MECANISME OSMOTIQUE**
 - **puis STIMULATION DU PERISTALTISME.**
 - Libération de **MEDIATEURS DE L'INFLAMMATION** :
 - *les laxatifs contenant du magnésium Mg²⁺ 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 Mg²⁺** dans l'intestin :
 - poids des **selles augmentent d'environ 7g**
- Dose usuelle : 40-120mEq DE Mg²⁺
 - 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
 - Les sels de phosphates 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

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 A CHAINES 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 NH₄⁺ 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 ABSORBEE**, retenu dans la lumière en raison de leur nature **OSMOTIQUE** et leur **TAILLE**
- **LES MACROGOLS :**
 - Sont de **haut poids moléculaire** (4000 Da)
 - sont de **longs polymères linéaires**
 - Les **molécules d'eau sont retenues** sur les macrogols par des **liaisons hydrogènes**
 - Administrés par voie orale, ils entraînent un **accroissement du volume des liquides intestinaux**.
 - Elles lient l'eau et donc la retient dans la lumière
 - → Utilité dans le traitement de la **constipation**
- Des **grands volumes** de solution aqueuse de PEG (avec électrolytes)
 - sont 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 DOCUSATE :**
 - Ce sont des **surfactants anioniques**
 - Les sels de docusate **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**.
 - Quelles sont les actions des sels de docusate ?
 - Stimulation des **sécrétions intestinales** et des **électrolytes**,
 - Altération la perméabilité muqueuse intestinale
 - Très largement utilisés mais **très peu d'efficacité** (**Jamylène®, Norgalax®**)
- **HUILES MINERALES (HUILE DE PARAFFINE...) :**
 - Ce sont des **Hydrocarbones dérivés du pétrole**
 - **Non digérées et très peu absorbées**
 - → Après 2-3 jours de traitement : ramollissement des selles + modification résorption de l'eau
 - Quelles sont les actions des huiles minérales ?
 - **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 mobilité 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, ce qui provoque :
 - *activation de la voie prostaglandine-AMPC et NO-GMPc*,
 - *augmentation production de PAF*
 - *inhibition Na⁺/K⁺ ATPase...*

Ronéo n°36

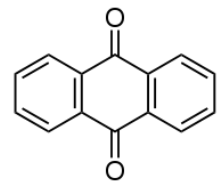
- Cette inflammation :
 - **STIMULE LA SECRETION DIGESTIVE**
 - **FAVORISE L'ACCUMULATION D'EAU ET D'ELECTROLYTES DANS LA LUMIERE,**
 - ce qui **STIMULE LA MOTILITE INTESTINALE**

1. DERIVES DU DIPHENYLMETHANE

- **Bisacodyl (Dulcolax®)**
- Pour être actif :
 - Doit être **hydrolysée** par les **ESTERASES DIGESTIVES**
 - = **prologue** (effet pas avant 6 heures après la prise du traitement)
- Forme :
 - **SUPPOSITOIRE** agit plus rapidement (30-60 minutes)
- Excrétion :
 - 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 SENE.**
- Peuvent être SYNTHETISEES
 - mais doute sur les risques **CARCINOGENES** pour ces substances :/
- Structure des atroquinones :
 - Partagent un **NOYAU TRICYCLIQUE ANTHRACENE** modifié pour former les **MONOANTHRONES**
- Au niveau de la muqueuse orale :
 - Les **MONOANTHRONES irritent** la muqueuse orale
 - mais **sont convertis** à ce niveau en **DIMERES (DIANTHRONE)** moins toxiques.
 - Donc **MONOANTHRONES → DIMERES (DIANTHRONE)**
- Au niveau du colon :
 - Cette réaction est **réversible** par l'action des **bactéries coliques**
 - ce qui permet de retrouver la **forme active** de la molécule.
 - Donc **MONOANTHRONES ← DIMERES (DIANTHRONE)**
- *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 !*
- Absorption / Excrétion :
 - **Peu absorbées** dans l'intestin grêle,
 - **activées** dans le **colon** (effet après 6-12h),
 - composés **actifs absorbés** dans le **colon**
 - **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 mélatonique 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 TRIGLYCERIDES D'ACIDE RICINOLEIQUE** :
 - Les triglycérides sont hydrolysés dans l'intestin grêle en :
 - **GLYCEROL** et en
 - **ACIDE RICINOLEIQUE (PRINCIPE ACTIF)**
- Ses actions sur l'intestin grêle :
 - Stimule les **sécrétions intestinales** et d'**électrolytes** et
 - augmente 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 patients 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 utiliser 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



III. LES ANTI-DIARRHEIQUES

J'adore ce cours

- **Diarrhée = plus 200 grammes par jour de selles liquides**
- Le **poids** des selles est déterminé très largement par la **teneur en eau**
- La majorité des diarrhées présentées par les patients sont **transitoires** et ne **nécessitent pas de traitement**
- Dans les Cas sévère : le principal risque est la **DESHYDRATATION ET LES TROUBLES ELECTROLYTIQUES**
 - surtout pour les ages extrêmes
- ⇒ **La 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 SPECIFIQUES** ont une action **SYMPTOMATIQUE**. Ils agissent principalement en diminuant la motilité intestinale (*à l'inverse de ce que l'on a vu précédemment*)

• **A EVITER** chez les patients qui présentent une **diarrhée aiguë SECONDAIRE A DES MICROORGANISMES INVASIFS (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)
- **SECRETION EXCESSIVE D'EAU ET D'ELECTROLYTES** dans la lumière intestinale
- **EXSUDATION DE PROTEINES ET DE FLUIDES** depuis la muqueuse
- **ALTERATION DE LA MOBILITE INTESTINALE**
 - avec **AUGMENTATION DE LA VITESSE DU TRANSIT**
 - provoquant une **DIMINUTION DE LA REABSORPTION** 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.**

A. Gélifiants et agents hygroscopiques : Argiles et agents hygroscopiques

- **POLYMERES** ou **COLLOÏDES HYDROPHILES** très **PEU FERMENTABLES**
- **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
 - Conséquence : 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 qui peut impliquer d'autres molécules ou nutriments que l'on aurait voulu absorber
 - → **A EVITER DANS LES 2-3H SUIVANT PRISE D'AUTRES MEDICAMENTS**
- Ex : **Attapulgate (Actapulgate®) 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 **RESECTION DE L'ILEON 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 :

- On peut utiliser la cholestyramine dans le **TRAITEMENT DU PRURIT** au cours de la Cirrhose Biliaire Primitive :
 - Dans la cirrhose biliaire primitive il y a une **obstruction des canaux biliaires**,
 - les sels biliaires en excès se déposent alors dans la **peau**
 - et provoquent un **prurit**.
 - En **séquestrant** les **Acides Biliaires**, on les **empêche de passer dans le sang** et donc de se **déposer** dans les tissus comme la **peau**.
- La **Cholestyramine** augmente **l'élimination** fécale 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)
- 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**
- Absorption/ Elimination :
 - 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**
- Effets Indésirables : *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. OPIOÏDES = 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**
- Préférés 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
- Quelles sont les actions du lopéramide alias imodium ?
 - **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)
- C'est un médicament **sans ordonnance** (efficace et peu d'effets secondaires)
- Durée d'action :
 - 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



Diphénoxylate et Difenoxine	<p>Diphénoxylate et Difenoxine</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Diphénoxylate et son métabolite actif difenoxine</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ sont des dérivés de la piperidine <ul style="list-style-type: none"> ▪ structure voisine de la meperidine • PLUS PUISSANTS ANTI-DIARRHEIQUES que la morphine • <u>Absorption</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ Largement absorbés après prise orale, ○ pic plasmatique en 1 à 2h • <u>Effets sur le SNC possibles à forte dose (abus/addiction)</u> • Disponible dans des préparations avec de l'atropine (dose subthérapeutique) <ul style="list-style-type: none"> ○ pour éviter ces phénomènes d'abus et de surdosages volontaires • <u>Overdose</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ constipation, mégacôlon toxique, effets anticholinergiques de l'atropine (sécheresse buccale, vision floue...)
Autres opioïdes	<p>Autres opioïdes</p> <ul style="list-style-type: none"> • CODEINE (30mg x 3 par jour) : en association avec d'autres molécules comme le paracétamol • Composé contenant de L'OPIUM • ENKEPHALINES (opioïdes endogènes) : <ul style="list-style-type: none"> ○ Les enképhalines inhibent la sécrétion intestinale sans modifier la motilité. ○ Les Inhibiteurs des enképhalinas ont un effet anti-diarrhéique
2. OCTREOTIDE ET SOMATOSTATINE	
<ul style="list-style-type: none"> • <u>L'Octreotide</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ C'est un octapeptide analogue de la somastatine (SST) • <u>L'octreotide inhibe la diarrhée</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ sécrétoire sévère observée au cours des TUMEURS SECRETANTES D'HORMONES DU PANCREAS ET DU TUBE DIGESTIF ○ par INHIBITION DE LA SECRETION HORMONALE (sérotonine, VIP, insuline, secretine...) • <u>L'Octrotide est utilisée hors AMM pour traiter</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ les diarrhées post chimiothérapie, VIH, diabète... efficacité variable • <u>La principale indication</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ « 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. <p><i>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</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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-DIARRHEIQUES	
Agonistes α2 adrénergiques	<p>Agonistes α2 adrénergiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • CLONIDINE • Action sur récepteurs des NEURONES ENTERIQUE et des ENTEROCYTES • stimulation ABSORPTION et INHIBITION sécrétion intestinale (anti-diarrhéique) • DIABETE +++ (neuropathies, perte innervation noradrénergique)

Inhibiteurs calciques	<p>Inhibiteurs calciques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verapamil (Isoptil®), nifedipine (Adalate®) • Diminution de la motilité et stimulation de la réabsorption d'électrolytes et d'eau • PEU UTILISES pour traiter la diarrhée car effets systémiques importants
Berberine	<p>Berberine</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alcaloïde d'origine végétale utilisée depuis des millénaires dans la médecine chinoise et indienne • <u>Activité anti-diarrhéique</u> : <ul style="list-style-type: none"> ○ INHIBITION SECRETION INTESTINALE, ○ ANTIMICROBIEN, ○ INHIBITION CONTRACTIONS DU MUSCLE LISSE, ○ AUGMENTATION DU TEMPS DE TRANSIT INTESTINAL <ul style="list-style-type: none"> ▪ en antagonisant ACh et ▪ en bloquant l'entrée de calcium dans les cellules
Inhibi canaux chlores	<p>Inhibiteur canaux chlores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Activité anti-sécrétoire in-vitro mais TROP TOXIQUE POUR L'HOMME et pas d'efficacité anti-diarrhéique prouvée in-vitro.



IV. LES ANTI-SPASMODIQUES

- **Spasmolytiques = anti-spasmodiques**
- Ce sont des médicaments destinés à traiter les spasmes : ces spasmes étant principalement **DIGESTIFS** ou **GENITO-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**

A. Les antispasmodiques neurotropes ou anticholinergiques

- Ils agissent **AU NIVEAU NERVEUX** en **bloquant** les **RECEPTEURS DE L'ACETYLCHOLINE**, 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 on bloque l'action du **SYSTEME PARASYMPATHIQUE**
 - La musculature lisse ou involontaire est sous la dépendance du système parasympathique et
 - un **blocage** de celui-ci entraîne un **RELACHEMENT** des muscles et une **LEVEE 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 UTERIN**
- Indications : *coliques hépatiques et néphrétiques, manifestations spasmodiques et/ou douloureuses du TD, des voies biliaires, urinaires et d'origine utérine*
- Effets Indésirables : *rare troubles digestifs mineurs (épigastralgies)*
- **ATTENTION: pinaverium bromure (Dicetel®) EN FIN DE GROSSESSE, RISQUE DE TOXICITE NEUROLOGIQUE** chez le nouveau né (hypotonie, sédation)
- Exemples : **Phloroglucinol (SPASFON®)**, Trimébutine (DEBRIDAT®)



V. ANTI-NAUSEEUX ET ANTI-EMETIQUES

Aparté sur le vomissement :

- La **sensation de nausée** et les **vomissements** sont des dispositifs de **protection** pour éliminer les substances **toxiques** du tube digestif (estomac, intestin)
- Le vomissement **processus complexe** avec :
 - une **phase de pré-ejection**
 - relaxation gastrique et
 - rétropéristaltisme),
 - **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.

- Le vomissement est coordonné par le **centre du vomissement (SNC)** Le centre du vomissement est informé par :
 - **LA ZONE CHEMORECEPTRICE GACHETTE :**
 - Cette zone est située **en dehors de la barrière hémato-encéphalique**
 - La zone gâchette a de hautes concentrations de récepteur pour la **serotonine (5-HT₃), dopamine (D₂), et opioïdes***
 - La zone gâchette analyse en permanence le flux sanguin et cérébrospinal à la recherche des substances toxiques.
 - **Dès que la zone chémoréceptrice trouve une substance toxique, il informe le centre du vomissement.**
 - **L'INTESTIN :**
 - nerf vague
 - Noyau du Tractus Solitaire : est riche en récepteurs pour **enképhaline, histamine Ach et 5-HT₃***
 - **LE CORTEX**
 - **LE VESTIBULE**
 - **LE PLEXUS SPLANCHNIQUE**

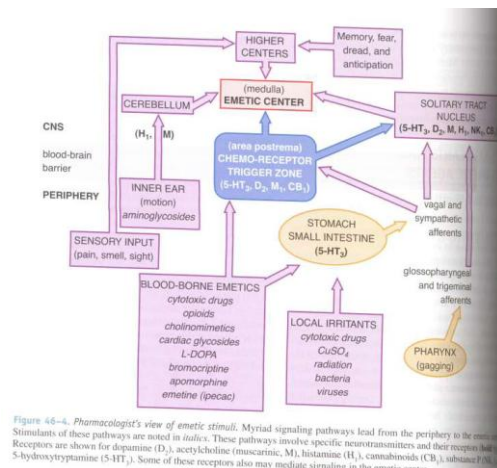


Figure 46-4. Pharmacologist's view of emetic stimuli. Myriad signaling pathways lead from the periphery to the emetic center. Stimulants of these pathways are noted in *italic*. These pathways involve specific neurotransmitters and their receptors (5-HT₃, D₂, M, H₁, NK, G, 5-HT₃, D₂, M, H₁, NK, G, 5-HT₃, D₂, M, CB₁). Some of these receptors also may mediate signaling in the emetic center.

→ Les anti-nauséeux et antiémétiques seront alors dirigés contre ces **récepteurs***

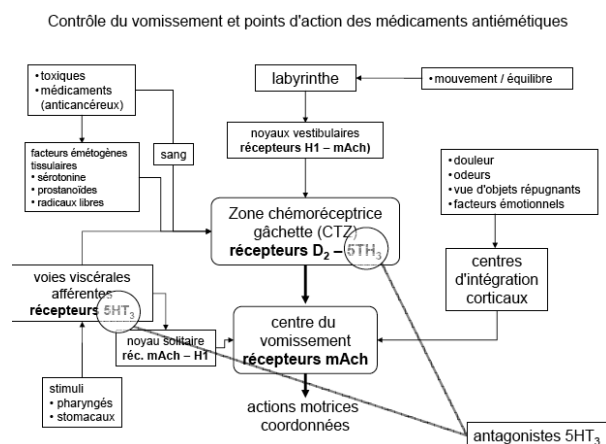
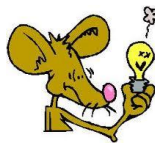
- Schéma du mécanisme du vomissement :
On a un centre du vomissement située dans le SNC et la zone gâchette. Cette zone gâchette :
 - reçoit des informations par l'intermédiaire de ses récepteurs
 - **du sang** (les substances toxiques, ...)
 - **des irritations locales dans le TD** (estomac, grêle)
 - via le Nerf Vague et
 - des nerfs afférents sympathiques
 - informe le centre du vomissement.

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

A. Antagonistes des récepteurs 5HT₃

- Ce sont des **SETRONS**
 - = nomenclature des antagonistes des rc 5HT₃
 - comme les sartans étaient des ARAII[^]
 - Quelles sont ses propriétés ?
 - **ANTISEROTONINERGIQUES**
 - **ANTIEMETIQUE** très puissants
 - La plus utilisée pour les vomissements induits par la **CHIMIOThERAPIE**
 - Quelle est son action ?
 - **Sérotonine** est relâchée par cellule EC de l'intestin grêle en réponse à la **chimiothérapie**
 - La sérotonine va stimuler le **nerf vague**
 - via récepteur 5-HT₃
 - Le vague va 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 gâchette
 - Effet anti-émétique persiste :
 - **LONGTEMPS** même **APRES 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®)**

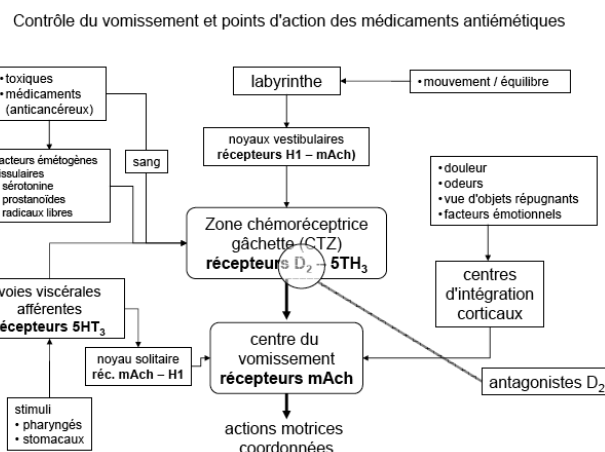


B. Antagonistes des récepteurs dopaminergiques

- **NEUROLEPTIQUE**
- Actif comme antiémétisants par **ACTION PERIPHERIQUE CTZ= ZONE GACHETTE**
 - pas de barrière hémato-méningée à ce niveau
- **MOINS EFFICACES** contre les vomissements induits par la chimiothérapie que :
 - **sétrons**
 - **métoclopramide**
- Également :
 - **ACTION ANTIHISTAMIQUE** et
 - **ANTICHOLINERGIQUE**
 - utiles pour traitement du mal des transports
- Action périphérique coeur, tube digestif (diminution du péristaltisme)
- **EI** : syndrome extra-pyramidal (= parkinsonien)...

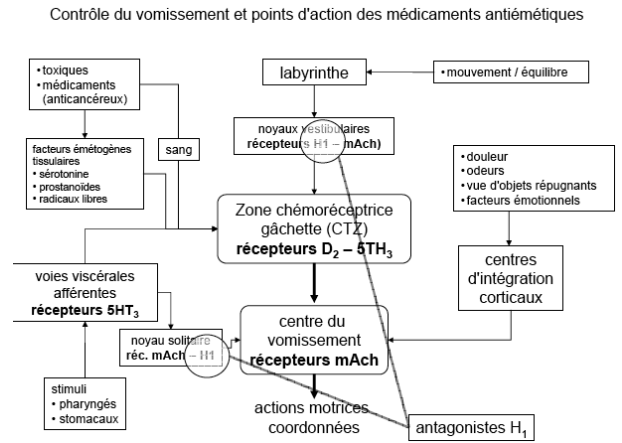
Exemples :

- **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



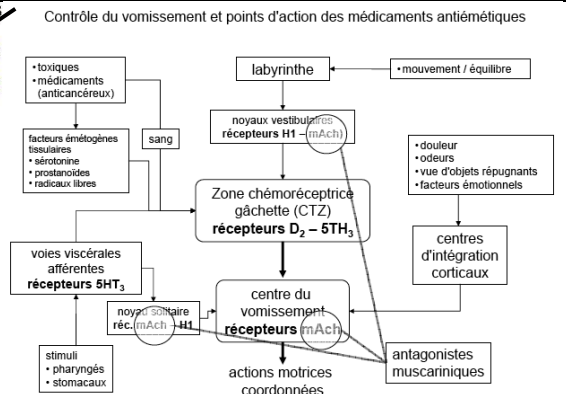
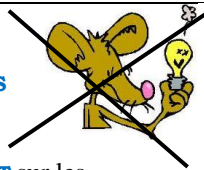
C. Antihistaminiques H1

- L'Histamine, c'est quoi ?
 - médiateur du SNC (sédation +++)
 - médiateur périphérique:
 - **HYPERSENSIBILITE IMMEDIATE** (principal indicatif)
 - sécrétion d'acide gastrique
- Indications des antihistaminiques H1 :
 - dans urticaire / rhinite allergique / conjonctivite allergique
 - effets **SEDATIFS** importants
 - **ANTIEMETIQUES => 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--> SEDATION**
- Effets indésirables
 - **SEDATION**, Allergie, Troubles du rythme (certains anti H1), Effets anti cholinergiques (bouche sèche, tachycardie, trouble de l'accommodation, rétention urinaire)
- Exemples
 - **Diménhydrinate (NAUSICALM ®, MERCALM ® + caféine)**



D. Les anti cholinergiques (ou parasympatholytiques)

- Action des anti cholinergiques :
 - Diminution du **TONUS** et des **MOUVEMENTS PERISTALTIQUES**
- Principale indication : mal des transports
- En général, les anti cholinergiques 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*



E. Inhibiteurs substance P (neurokinine)

- Les inhibiteurs de la substance P sont :
 - Des **ANTAGONISTES SELECTIFS DU RECEPTEUR 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 A LA SEROTONINE**
 - *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 RECEPTEUR NK1 :**
 - **sont efficaces** contre les vomissements *tardifs*
 - **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 **RECEPTEUR CANNABINOÏDE CB1** sur les neurones situé dans et autour le **CENTRE DU VOMISSEMENT**
- Actif en 1 heure, effet max en 2-4h
- Pharmacocinétique/dynamique :
 - Effet de premier passage hépatique +++
 - métabolites actifs et inactifs formés dans le foie
 - **BIODISPONIBILITE 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
 - **DEXAMETHASONE** est un traitement **ADJUVANT** efficace de la nausée chez les patients avec un **CANCER ETENDU**
 - 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**
- BENZODIAZEPINES
 - **LORAZEPAM, ALPRAZOLAM**
 - Pas très antiémétiques intrinsèquement, mais leurs propriétés **SEDATIVES, AMNESIQUES** et **ANXIOLYTIQUE** peuvent être bénéfiques sur la composante anticipative des nausées/vomissements
- SOLUTION DE CARBOHYDRATES PHOSPHOREES
 - Solutions aqueuses contenant :
 - *du glucose,*
 - *du fructose et*
 - *de l'acide phosphorique*
 - Mécanisme d'action pas clairement établis
 - Utilisation « safe » si pris sur une courte période

Bcp de mal à faire plus court, il y a l'intégralité des diapos, donc je fais un résumé qu'avec les classes et certains noms de médicaments :

RESUME ++ :

I. PROKINETIQUES ET AGENTS STIMULANTS LA CONTRACTILITE GASTROINTESTINALE

ANTAGONISTES DES RECEPTEURS A LA DOPAMINE	Metoclopramide (primpéran®) Domperidone (motilium®) Levosulpride
AGONISTES DES RECEPTEURS A LA SEROTONINE	
MOTILIDES	La motiline

II. LAXATIFS ET TRAITEMENT DE LA CONSTIPATION

AGENTS ACTIFS DANS LA LUMIERE INTESTINALE (ACTION SUR LA CONSISTANCE DES SELLES)	3. LES FIBRES ALIMENTAIRES ET SUPPLEMENTS
LES LAXATIFS STIMULANTS (OU IRRITANTS) AVEC DES EFFETS SUR LES SECRETIONS INTESTINALES ET LA MOTILITE (ACTION DIRECTE SUR LA SECRETION)	4. LES LAXATIFS OSMOTIQUES <ul style="list-style-type: none"> Osmotiques salins Alcools et sucres non digestibles Solutions de Polyéthylène glycol <ul style="list-style-type: none"> Humidifiant des selles et émoullients (changement de consistance des sels)
AGENTS PROKINETIQUES (VOIRE II)	1/ DERIVES DU DIPHENYLMETHANE <ul style="list-style-type: none"> Bisacodyl (Dulcolax®) 2/ ANTHRAQUINONE 3/ HUILE DE RICIN Antagonistes de la dopamine, agonistes de la serotonine, motilides

III. LES ANTI-DIARRHEIQUES

- GELIFIANTS ET AGENTS HYGROSCOPIQUES	Ex : Attapulgite (Actapulgite®) diosmectite (Smecta®)
- SEQUESTRANT DES ACIDES BILIAIRES - BISMUTH	
PROBIOTIQUES	
RALENTISSEURS DE TRANSIT ET AGENTS ANTI-SECRETOIRE	1. OPIOIDES Lopéramide (Imodium®) Difenoxylate et Difenoxine 2. OCTREOTIDE ET SOMATOSTATINE 3. LES AUTRES ANTI DIARRHETIQUES : Agonistes α2 adrénergiques Inhibiteurs calciques - Verapamil (Isoptil®), nifedipine (Adalate®) Berberine Inhibiteur canaux chlores

IV. LES ANTI-SPASMODIQUES

LES ANTISPASMODIQUES NEUROTROPES OU ANTICHOLINERGIQUES	Dihexyvérine (SPASMODEX®), Prifinium (RIABAL® ENFANT), Tiémonium (VISCERALGINE®)
LES ANTISPASMODIQUES MUSCULOTROPES	- Phloroglucinol (SPASFON®) , Trimébutine (DEBRIDAT®)

V. ANTI-NAUSEUX ET ANTI-EMETIQUES

- LES ANTAGONISTES SEROTONINERGIQUES	Setrons granisétron (KYTRIL®) ondansétron (ZOPHREN®)
- LES ANTAGONISTES DOPAMINERGIQUES	dompéridone (MOTILIUM®): métopimazine (VOGALENE®) métoclopramide (PRIMPERAN®)
- LES ANTI-HISTAMINIQUES	Diménhydrinate (NAUSICALM ®, MERCALM ® + caféine)
- LES ANTI-CHOLINERGIQUE	scopolamine (Scopoderm®) dispositif transdermique
- LES ANTAGONISTES AUX RECEPTEURS DE LA NEUROKININ	aprepitant (EMEND®), fosaprepitant (IVEMEND®)
- LE CANNABIS 🌿🎧🎧 AUTRES ANTIEMETIQUES	Glucocorticoïdes et anti-inflammatoires Benzodiazepines Solution de carbohydrates phosphorees