

ED Physiopathologie digestive

UEM 907

M1 « Sciences des médicaments et des produits de santé »

Cécile LARRAZET

Institut MICALIS (UMR Université Paris-Saclay, INRAE, AgroParisTech)

Equipe « Bactéries Pathogènes et Santé »

Faculté de Pharmacie – Université Paris-Saclay

cecile.deneve-larrazet@universite-paris-saclay.fr

Syndrome diarrhéique

❑ Diarrhée

- Emission quotidienne de **selles liquides ou non, trop fréquentes** (> 3/jour) et **trop abondantes** (> 300 g/jour)
- Augmentation du débit quotidien d'un ou de plusieurs constituants normaux des selles

❑ Classification

- Aigüe / Chronique (> 4 semaines)
- Osmotique / Sécrétrice / Motrice
- Aqueuse / Glaireuse / Sanguinolente (dysentérique)

❑ Etiologie

▪ Diarrhées aigües

- **Infectieuses** (90 %) : virus (Rotavirus, Norovirus, ...), bactéries (*E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *C. difficile*, ...), parasites
- Médicamenteuses, toxiques, allergiques, intolérances alimentaires

▪ Diarrhées chroniques

- Infectieuses (parasitoses)
- Fonctionnelles (syndrome du colon irritable), médicamenteuses, MICI, tumorales, endocriniennes

Rappels de physiologie digestive

❑ Mouvements d'eau dans le tube digestif



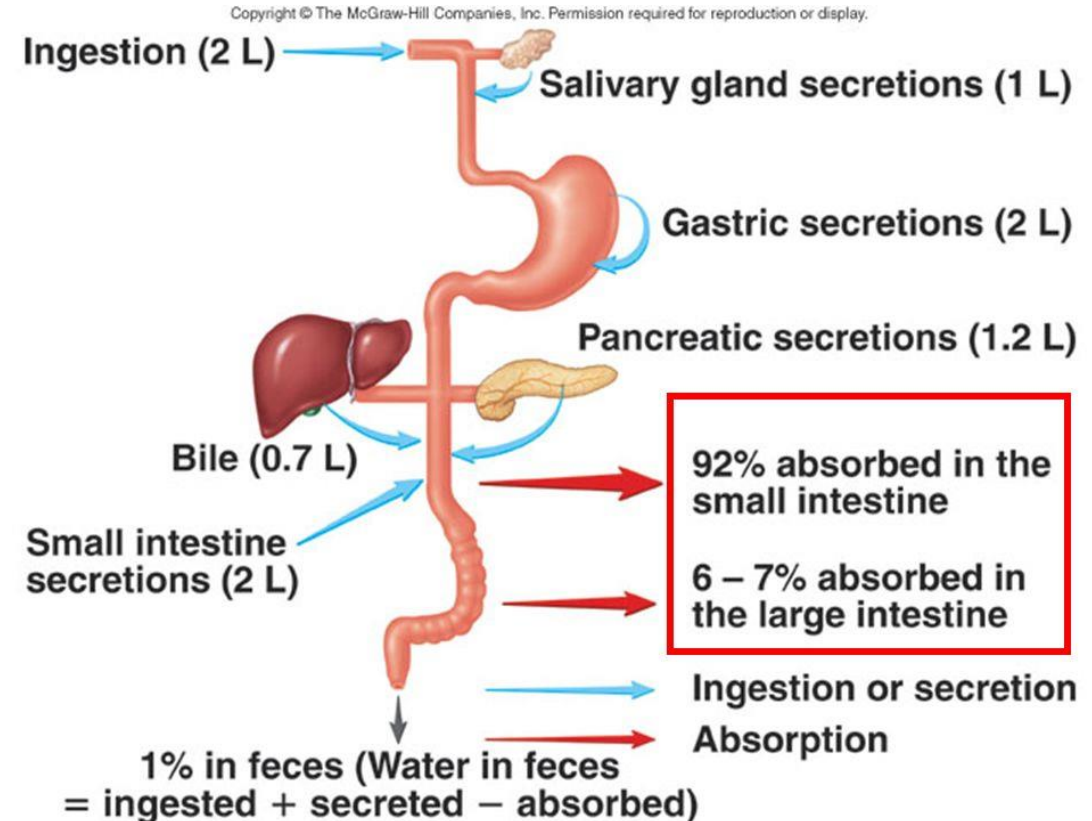
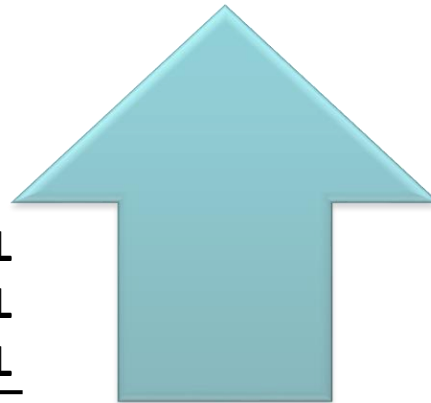
Entrées

- Exogènes (alimentation) = 1,5-2 L
- Endogènes (sécrétions) = 7-8 L
- = 10 L

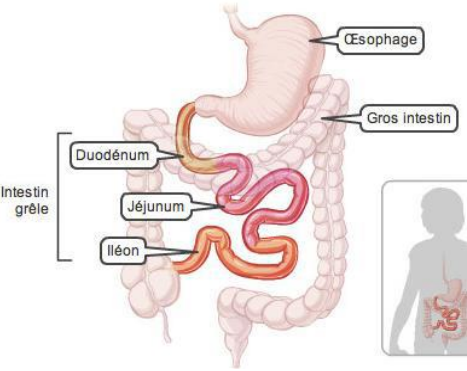


Sorties

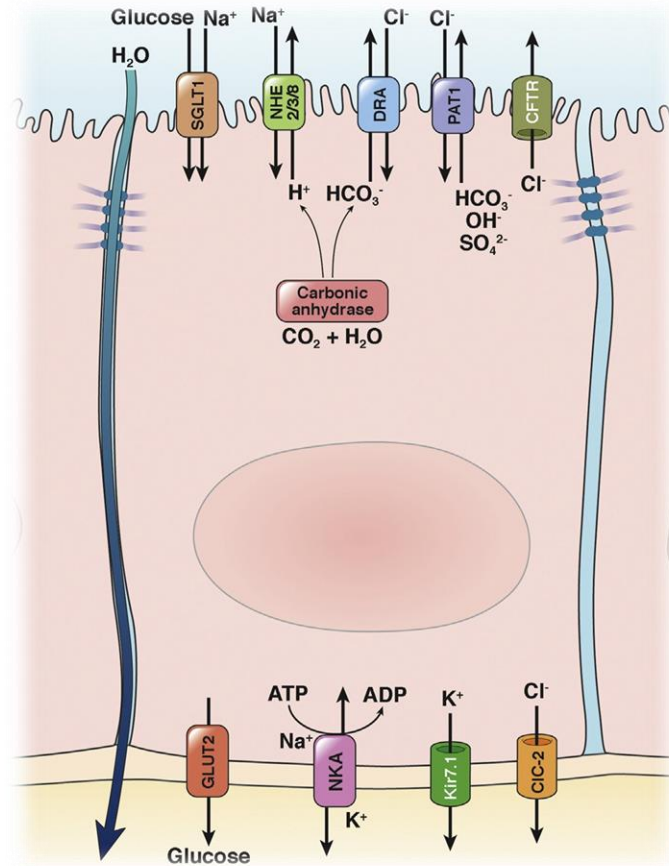
- Absorptions
 - Intestin grêle = 8-9 L
 - Gros intestin = 1 L
- Élimination fécale = 0,1 L
- = 10 L



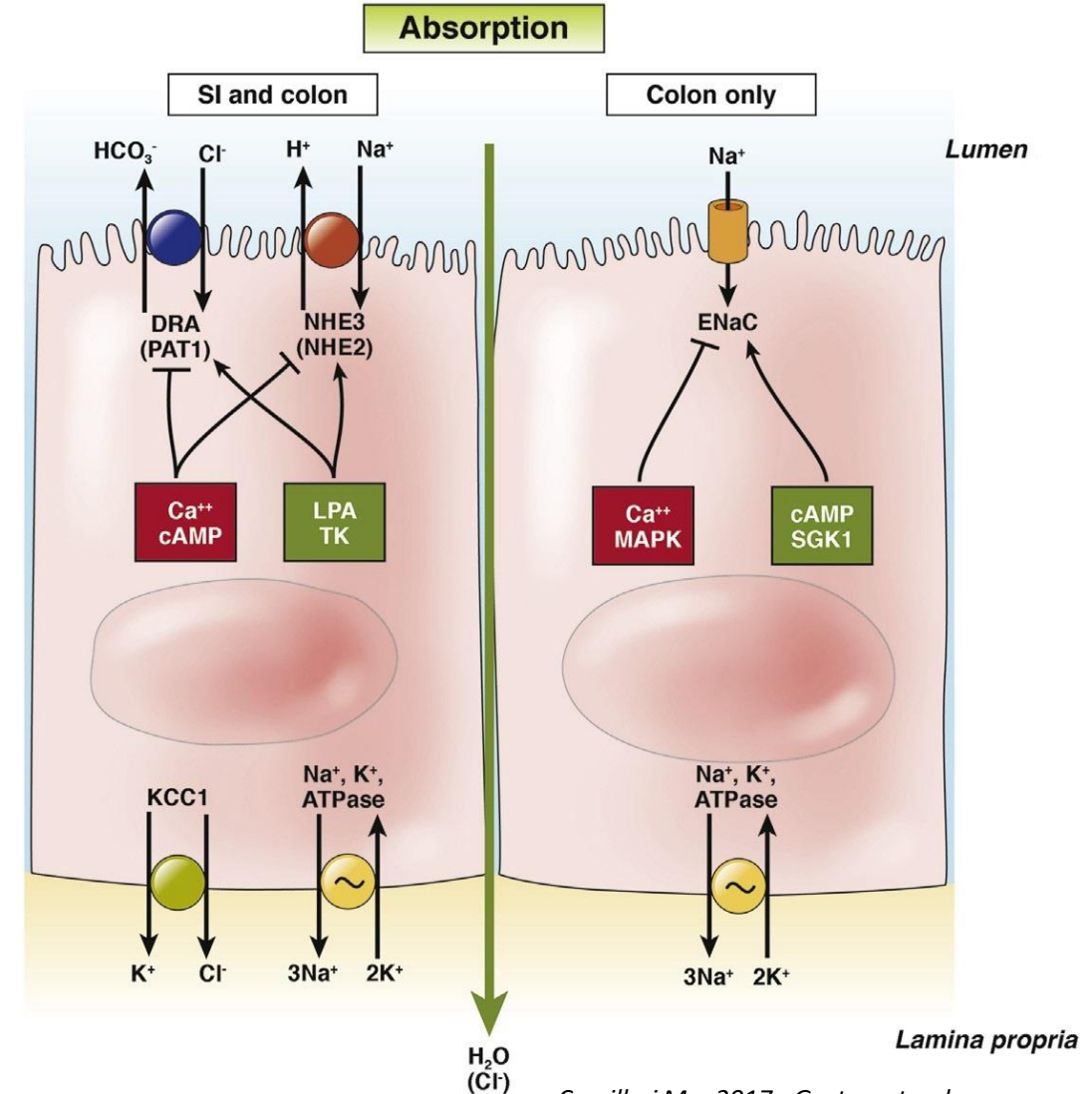
Rappels de physiologie digestive



Intestin grêle
Entérocytes
Absorption +++

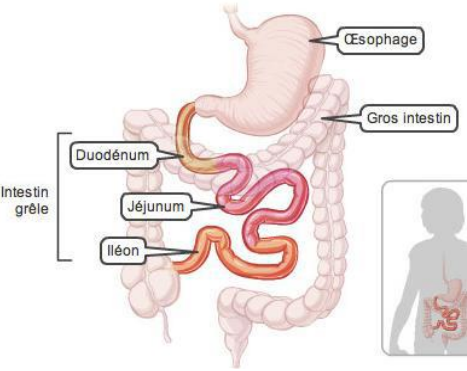


Gurney M.A. - 2017 – Cell Mol Gastroenterol Hepatol

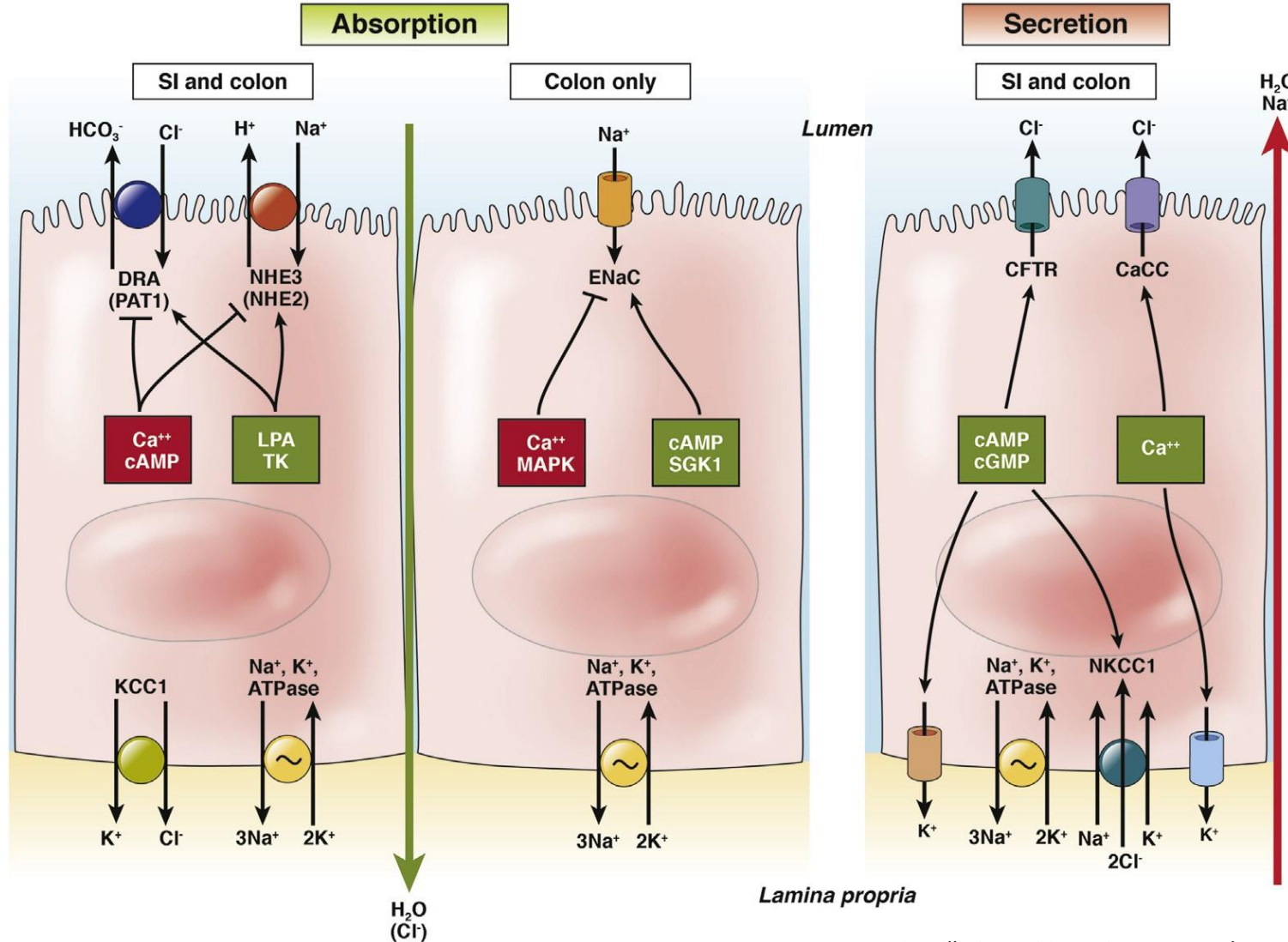


Camilleri M. - 2017 - Gastroenterology

Rappels de physiologie digestive



Intestin grêle
Entérocytes
Absorption +++



Camilleri M. - 2017 - Gastroenterology

Colon
Colonocytes
Cellules des cryptes
Absorption
Sécrétion

Diarrhées aiguës infectieuses

cmgh
CELLULAR AND MOLECULAR
GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

REVIEW

The Role of Ion Transporters in the Pathophysiology of Infectious Diarrhea

Soumita Das,¹ Rashini Jayaratne,² and Kim E. Barrett²

¹Department of Pathology, ²Department of Medicine, University of California San Diego School of Medicine, La Jolla, California



Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Specific Transporters Implicated in the Pathogenesis of Infectious Diarrhea		Implications for Treatment of Diarrhea
<i>E. coli</i> (ETEC), <i>Vibrio</i> , Viral diarrhea	<i>E. coli</i> (EPEC, EHEC), <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i>	Ion Transporters as Drug Targets
Table 1, Figure 1, Figure 2		Table 2
Phénomènes (absorption, sécrétion ?) Transporteurs ? Rôle dans la physiopathologie ? Symptômes ?		Cibles (transporteurs) ? Réhydratation ?

Physiopathologie des diarrhées aiguës infectieuses

❑ ETEC (*Escherichia coli* entérotoxigènes) : toxines (LT, ST)

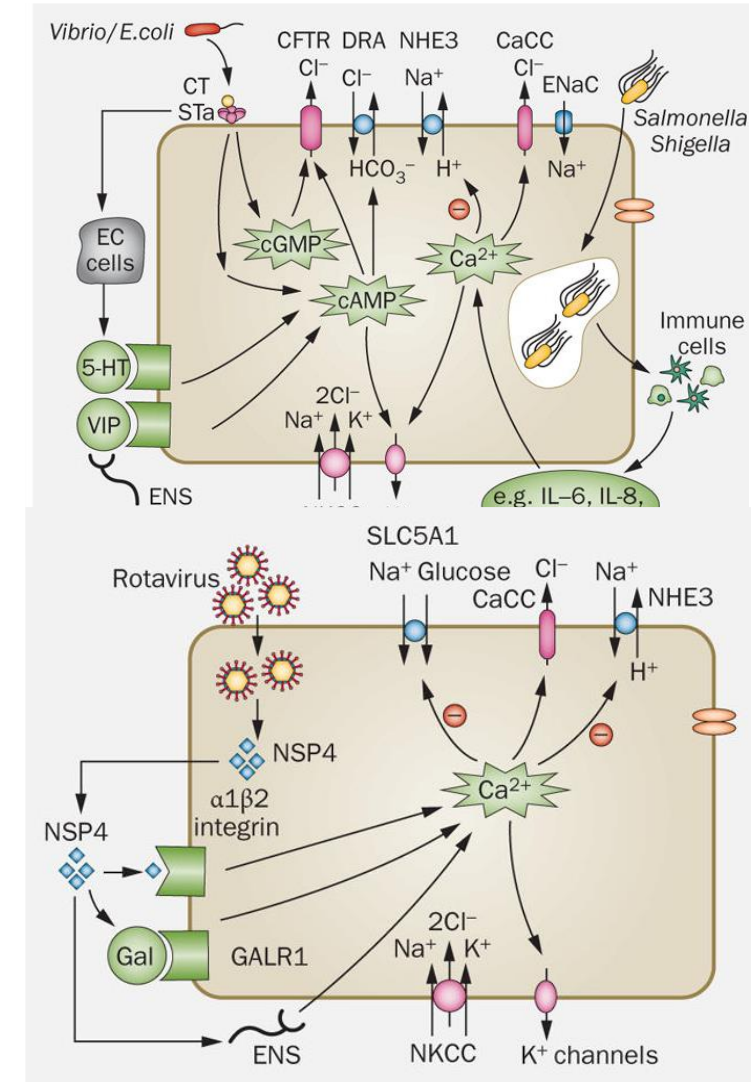
- ↗ sécrétion Cl^- (stimulation CFTR) : LT (↗ AMPc), ST (↗ 3',5'-cyclic GMP)
- ↗ sécrétion HCO_3^- (stimulation DRA ?) : ST
- ↘ absorption Na^+ (inhibition NHE3) : ST
- ↘ absorption Na^+ (inhibition NHEs) : LT (↗ AMPc)

❑ *Vibrio cholerae* : CT

- ↗ sécrétion Cl^- : stimulation CFTR (↗ AMPc)
- ↗ sécrétion Cl^- : stimulation CLCA
- ↘ absorption Na^+ : ↘ nombre et inhibition NHEs (↗ AMPc)

❑ Rotavirus : NSP4

- ↗ sécrétion Cl^- : stimulation CaCC (↗ Ca^{2+})
- ↘ absorption Na^+ : inhibition NHE3 (↗ Ca^{2+})
- ↘ absorption Na^+ /glucose : inhibition SGLT1



Thiagarajah JR. - 2015 - Nat Rev Gastroenterol Hepatol

Physiopathologie des diarrhées aiguës infectieuses

❑ ETEC (*Escherichia coli* entérotoxigènes) : toxines (LT, ST)

- ↗ sécrétion Cl^- (stimulation CFTR) : LT (↗ AMPc), ST (↗ 3',5'-cyclic GMP)
- ↗ sécrétion HCO_3^- (stimulation DRA ?) : ST
- ↘ absorption Na^+ (inhibition NHE3) : ST
- ↘ absorption Na^+ (inhibition NHEs) : LT (↗ AMPc)

❑ *Vibrio cholerae* : CT

- ↗ sécrétion Cl^- : stimulation CFTR (↗ AMPc)
- ↗ sécrétion Cl^- : stimulation CLCA
- ↘ absorption Na^+ : ↘ nombre et inhibition NHEs (↗ AMPc)

❑ Rotavirus : NSP4

- ↗ sécrétion Cl^- : stimulation CaCC (↗ Ca^{2+})
- ↘ absorption Na^+ : inhibition NHE3 (↗ Ca^{2+})
- ↘ absorption Na^+ /glucose : inhibition SGLT1

↗ sécrétion Cl^-

↘ absorption Na^+

Physiopathologie des diarrhées aiguës infectieuses

❑ EPEC (*Escherichia coli* entéropathogènes)

- \searrow absorption Cl^- : internalisation DRA
- \searrow absorption Na^+ : inhibition NHE3
- \searrow absorption Na^+ /glucose : inhibition SGLT1
- \searrow villosités intestinales
- Altération jonctions serrées \Rightarrow infiltrat inflammatoire \Rightarrow \nearrow sécrétion Cl^-

❑ EHEC (*Escherichia coli* entérohémorragiques) : Shiga toxins

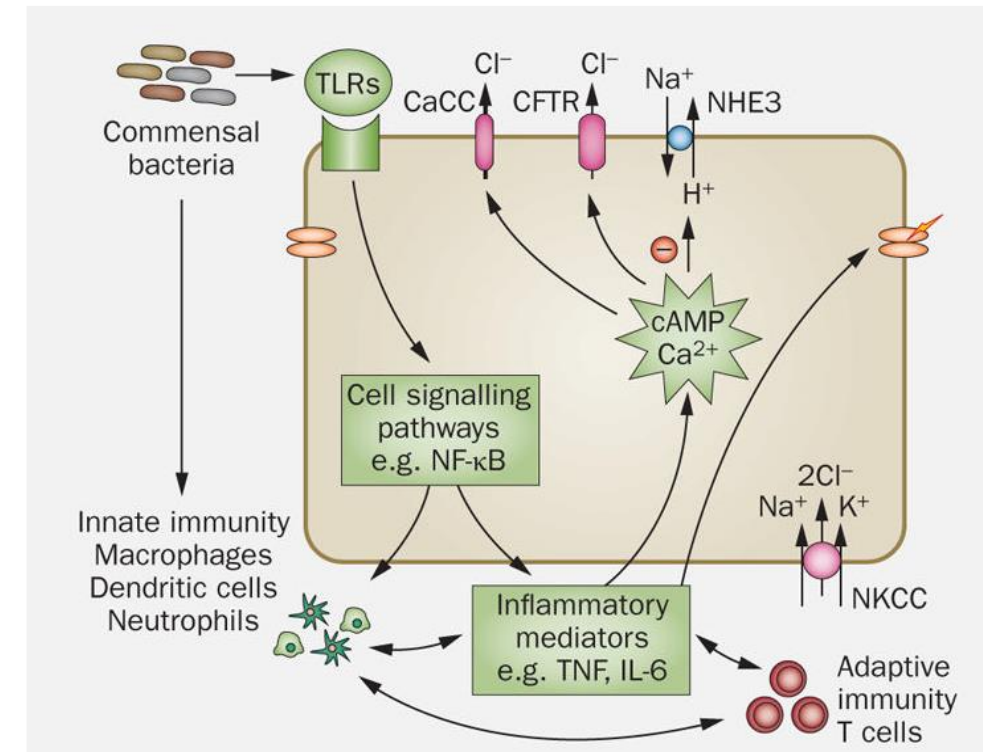
- \searrow absorption Na^+ : \searrow NHE2
- Apoptose, altération jonctions serrées \Rightarrow infiltrat inflammatoire \Rightarrow \nearrow sécrétion Cl^-

❑ *Salmonella*

- \searrow absorption Na^+ : \searrow expression DRA
- \searrow absorption Na^+ : \searrow expression ENaC
- \searrow absorption Na^+ : inhibition Na^+ , K^+ , ATPase

❑ *Shigella* : Shiga toxins

- \searrow absorption Na^+ : \searrow NHE2
- Apoptose, altération jonctions serrées \Rightarrow infiltrat inflammatoire \Rightarrow \nearrow sécrétion Cl^-



Thiagarajah JR. - 2015 - Nat Rev Gastroenterol Hepatol

Physiopathologie des diarrhées aiguës infectieuses

□ EPEC (*Escherichia coli* entéropathogènes)

- ↘ absorption Cl^- : internalisation DRA
- ↘ absorption Na^+ : inhibition NHE3
- ↘ absorption Na^+ /glucose : inhibition SGLT1
- ↘ villosités intestinales
- Altération jonctions serrées \Rightarrow infiltrat inflammatoire \Rightarrow ↗ sécrétion Cl^-

□ EHEC (*Escherichia coli* entérohémorragiques) : Shiga toxins

- ↘ absorption Na^+ : ↘ NHE2
- Apoptose, altération jonctions serrées \Rightarrow infiltrat inflammatoire \Rightarrow ↗ sécrétion Cl^-

□ *Salmonella*

- ↘ absorption Na^+ : ↘ expression DRA
- ↘ absorption Na^+ : ↘ expression ENaC
- ↘ absorption Na^+ : inhibition Na^+ , K^+ , ATPase

□ *Shigella* : Shiga toxins

- ↘ absorption Na^+ : ↘ NHE2
- Apoptose, altération jonctions serrées \Rightarrow infiltrat inflammatoire \Rightarrow ↗ sécrétion Cl^-

↘ absorption Na^+

Réponse inflammatoire

↗ sécrétion Cl^-

Physiopathologie des diarrhées aiguës infectieuses

2 grands mécanismes :

❑ Mécanisme sécrétoire = syndrome cholériforme

- Virus ou toxine bactérienne : ETEC (tourista), *S. aureus* (TIAC), *V. cholerae*, ...
- Modifications des phénomènes d'absorption/sécrétion des électrolytes (Na^+ , Cl^-) et donc de l'eau
- Pas de destruction de l'épithélium digestif
- Diarrhées aqueuses sécrétoires (pas ou peu de fièvre)

❑ Mécanisme entéro-invasif

- Bactéries entéro-invasives : EPEC, EHEC, *Shigella*, *Salmonella*, ...
- Invasion +/- destruction de l'épithélium digestif : réponse inflammatoire ++
- Diarrhées inflammatoires muco-sanglantes (fièvre +)

Sémiologie

- ❑ **Diarrhée**
 - Aqueuses
 - Glaireuses/muqueuses
 - Sanglantes
- ❑ **Vomissements**
- ❑ **Douleurs abdominales**
- ❑ **Fièvre**

Déshydratation

Déshydratation	Perte de poids	Signes et symptômes
Légère	< 5 %	Soif
Modérée	5-10 %	Muqueuses sèches, yeux cernés, fontanelle déprimée, troubles du comportement
Sévère	> 10 %	Pli cutané, tachycardie, hypotension

Sujets à risques : nourrissons, personnes âgées

Diarrhées virales autolimitées

Cibles thérapeutiques

□ SGLT1 (activateurs) ⇒ ↗ absorption Na^+

- Co-transport Na^+ /glucose
- Apport de glucose + Na^+ ⇒ ↗ absorption Na^+ + eau
- SRO (+/- amidon, +/- Zn)

□ CFTR (inhibiteurs) ⇒ ↘ sécrétion Cl^-

- Cacao
- Crofelemer
- (R)-Benzopyrimido-pyrrolooxazine-dione-27, thiazolidione, ...

□ CaCC (inhibiteurs) ⇒ ↘ sécrétion Cl^-

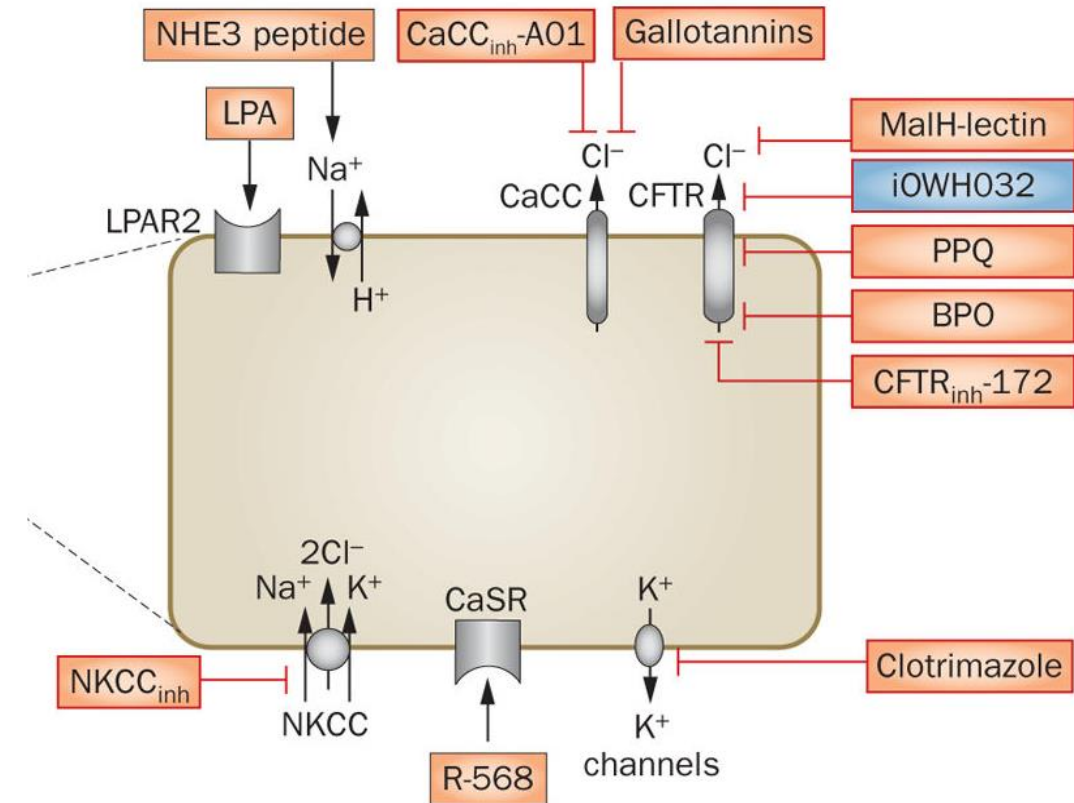
- tannins (vin rouge, thé vert)
- Crofelemer

□ NKCC1 (inhibiteurs) ⇒ ↘ sécrétion Cl^-

- Clotrimoxazole

□ NHEs / DRA (activateurs) ⇒ ↗ absorption Na^+

- Probiotiques (*L. acidophilus*) ?
- LPA (acide lysophosphatidique)

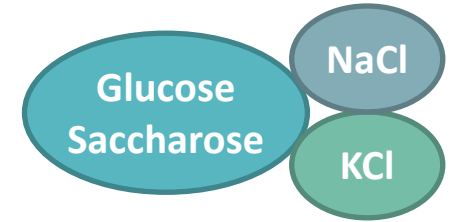


Thiagarajah JR. - 2015 - Nat Rev Gastroenterol Hepatol

Prise en charge

□ Réhydrater

- Si déshydratation > 8-10 % : réhydratation IV
- **Solutés de réhydratation orale (SRO)**
 - Sucre + chlorure de sodium + chlorure de potassium : **co-transport Na⁺/glucose**
 - Sachets de poudre à dissoudre dans l'eau
- Bouillons de légumes, eau de riz, ...
- **A éviter :**
 - Eau pure : hyponatrémie
 - Sodas, jus de fruits = sucre++, hyperosmolaires, électrolytes --



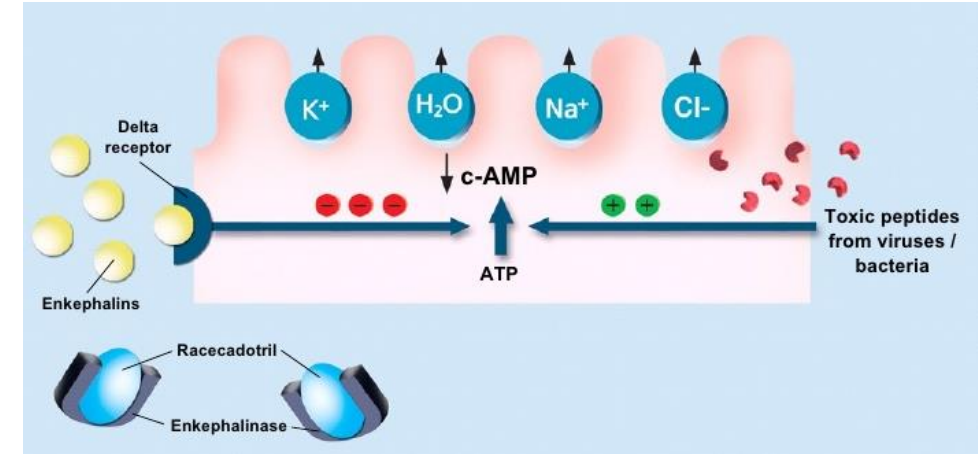
Solution OMS/UNICEF 2002	
Osmolarité (mOmol/L)	200-310
Glucose (mmol/L)	75-111
Potassium (mmol/L)	15-25
Sodium (mmol/L)	60-90
Citrates (mmol/L)	8-12
Chlorures (mmol/L)	50-80

Prise en charge

□ Limiter les pertes hydro-électrolytiques : anti-diarrhéiques

- Anti-diarrhéique idéal
 - Actif rapidement : \searrow sécrétion hydro-électrolytique
 - Induit peu de constipation, faible effet SNC, index thérapeutique large
- **Antisécrétoires** : racécadotril/acétorphan (TIORFAN[®], ...)
 - Inhibiteur de l'enképhalinase
 - Enképhalines / récepteurs opiacés δ \Rightarrow \searrow AMPc
- Ralentisseurs du transit : lopéramide (IMODIUM[®])
 - Agoniste récepteurs opiacés périphériques μ (+/- δ) \Rightarrow \searrow péristaltisme intestinal
 - **C** : < 2 ans, diarrhée hémorragique et/ou fébrile bactérienne
- Adsorbants : diosmectite (SMECTA[®])
 - Pouvoir absorbant et fixateur (toxines bactériennes et rotavirus)
 - \nearrow consistance des selles
- Probiotiques : *S. boulardii* (ULTRA-LEVURE[®]) ?

□ ANTIBIOTHERAPIE : après coproculture et hémoculture



D'après Schwartz JC - 2000 - Int J Antimicrob Agents