

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

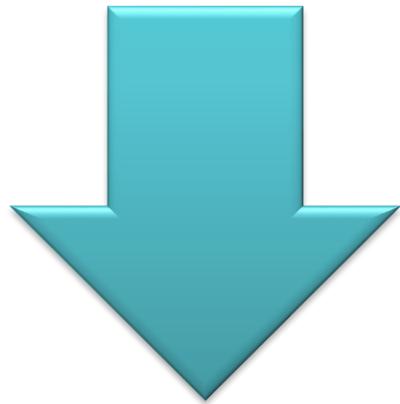
- Aigüe / Chronique (> 4 semaines)
- Osmotique / Sécrétrice / Motrice
- Aqueuse / Glaireuse / Sanguinolente (dysentérique)

❑ 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



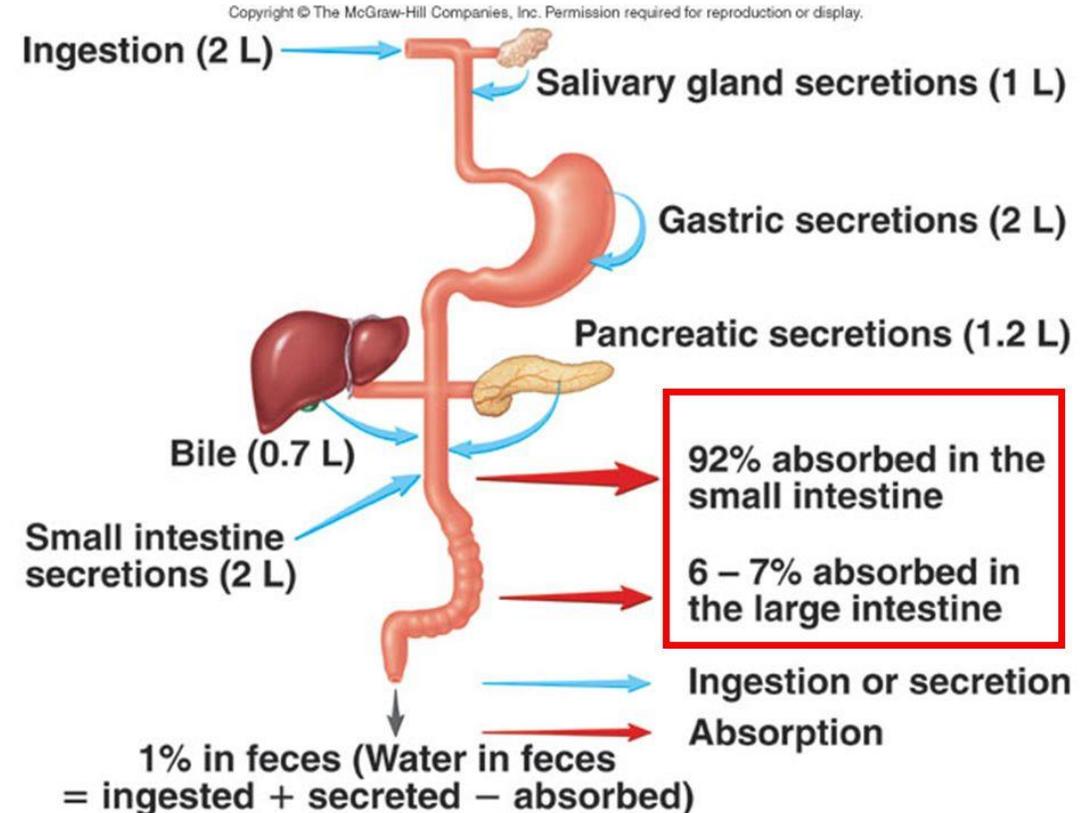
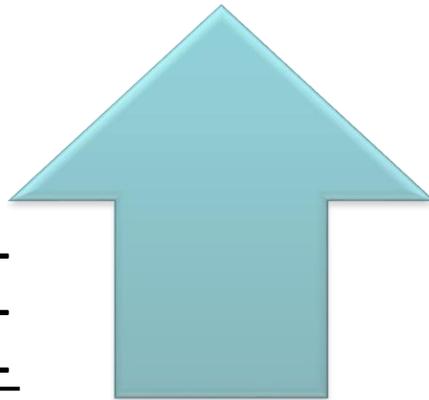
Entrées

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

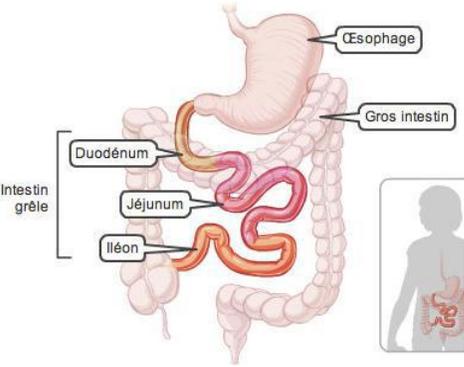


Sorties

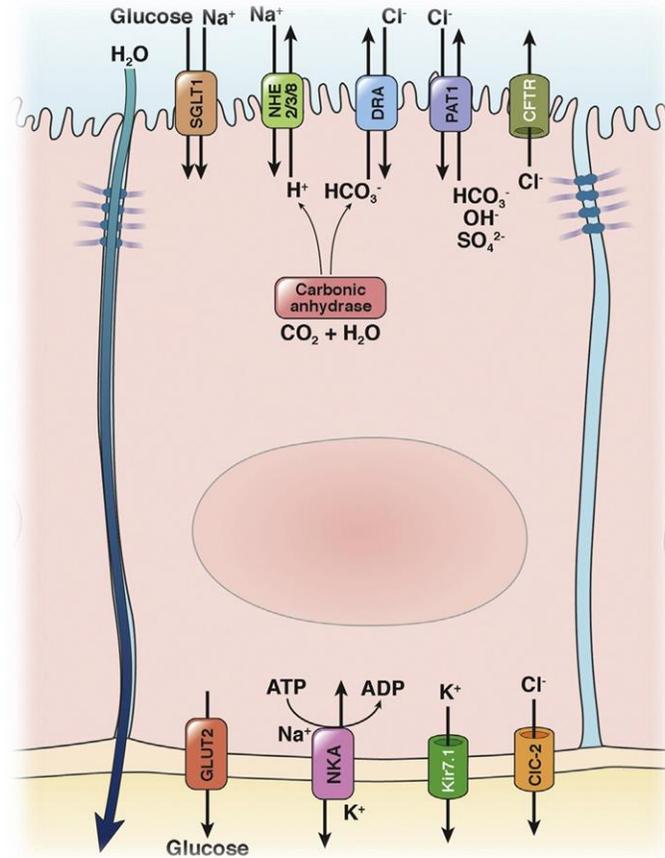
- Absorptions
 - Intestin grêle = 8-9 L
 - Gros intestin = 1 L
- Élimination fécale = 0,1 L
- = 10 L



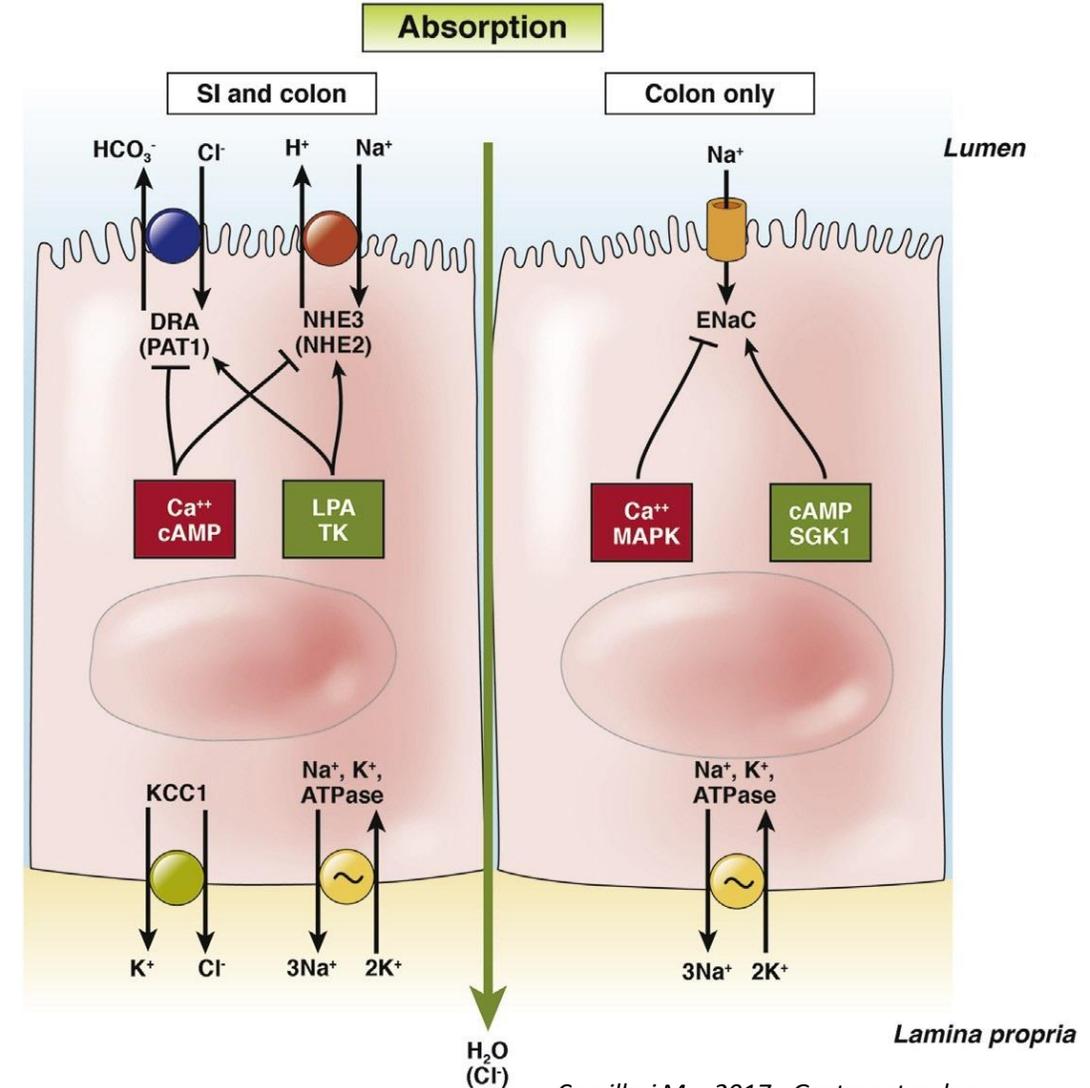
Rappels de physiologie digestive



Intestin grêle
Entérocytes
Absorption +++

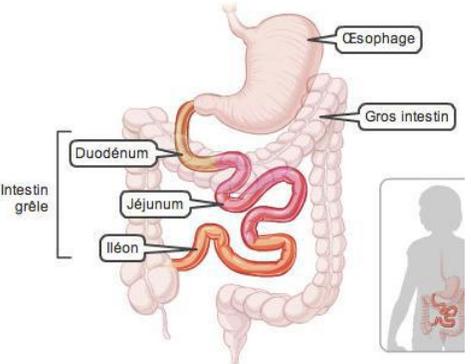


Gurney M.A. - 2017 – Cell Mol Gastroenterol Hepatol

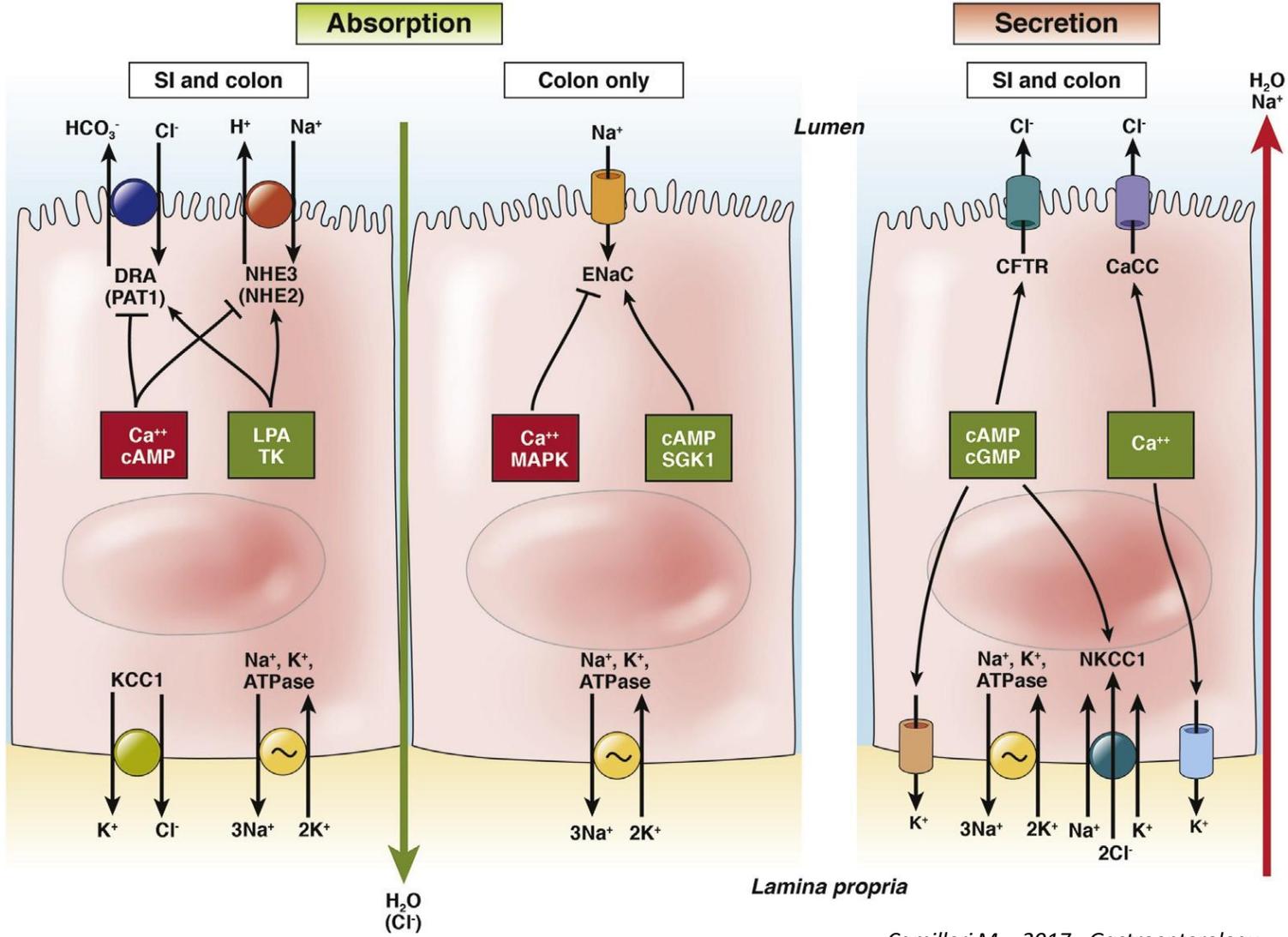


Camilleri M. - 2017 - Gastroenterology

Rappels de physiologie digestive



Intestin grêle
Entérocytes
Absorption +++



Colon
Colonocytes
Cellules des cryptes
Absorption
Sécrétion

Camilleri M. - 2017 - Gastroenterology

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)

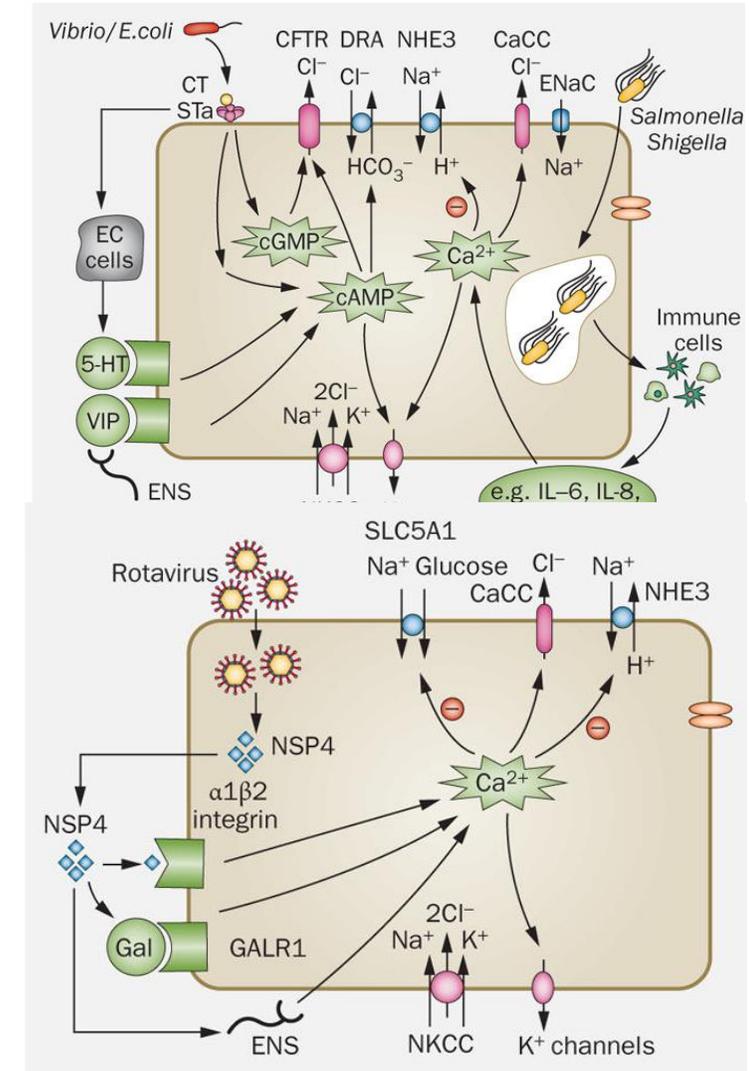
- ↗ sécrétion Cl^- (stimulation CFTR) : LT (↗ AMPc), ST (↗ 3',5'-cyclic GMP)
- ↗ sécrétion HCO_3^- (stimulation DRA ?) : ST
- ↘ absorption Na^+ (inhibition NHE3) : ST
- ↘ absorption Na^+ (inhibition NHEs) : LT (↗ AMPc)

❑ *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

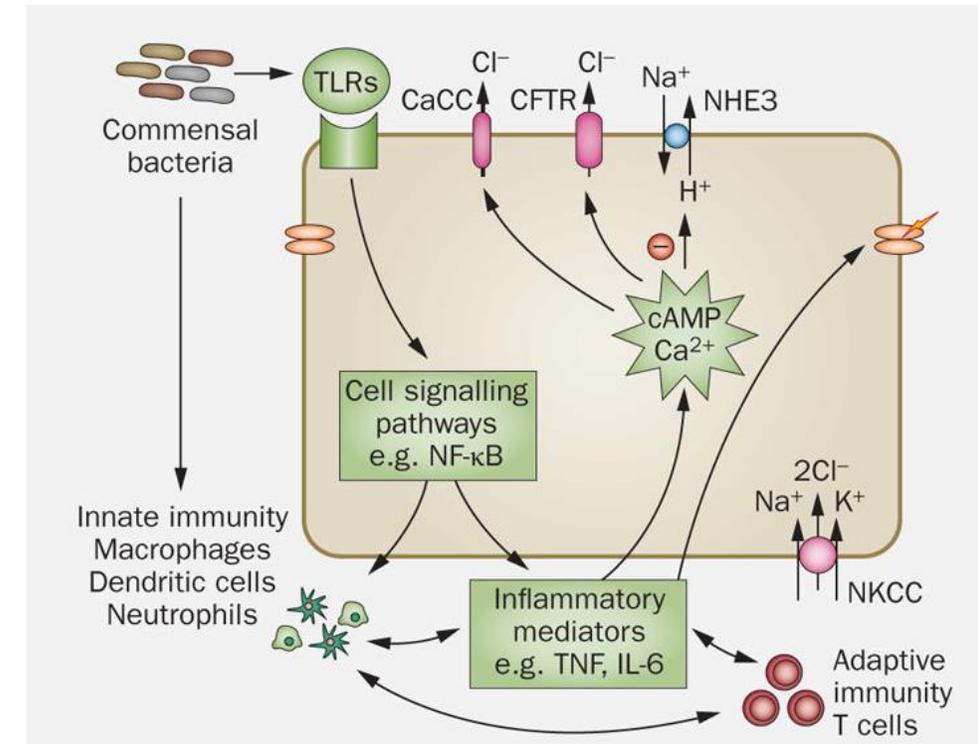
- \searrow absorption Na^+ : \searrow NHE2
- Apoptose, altération jonctions serrées \Rightarrow infiltrat inflammatoire \Rightarrow \nearrow sécrétion Cl^-

❑ *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^-

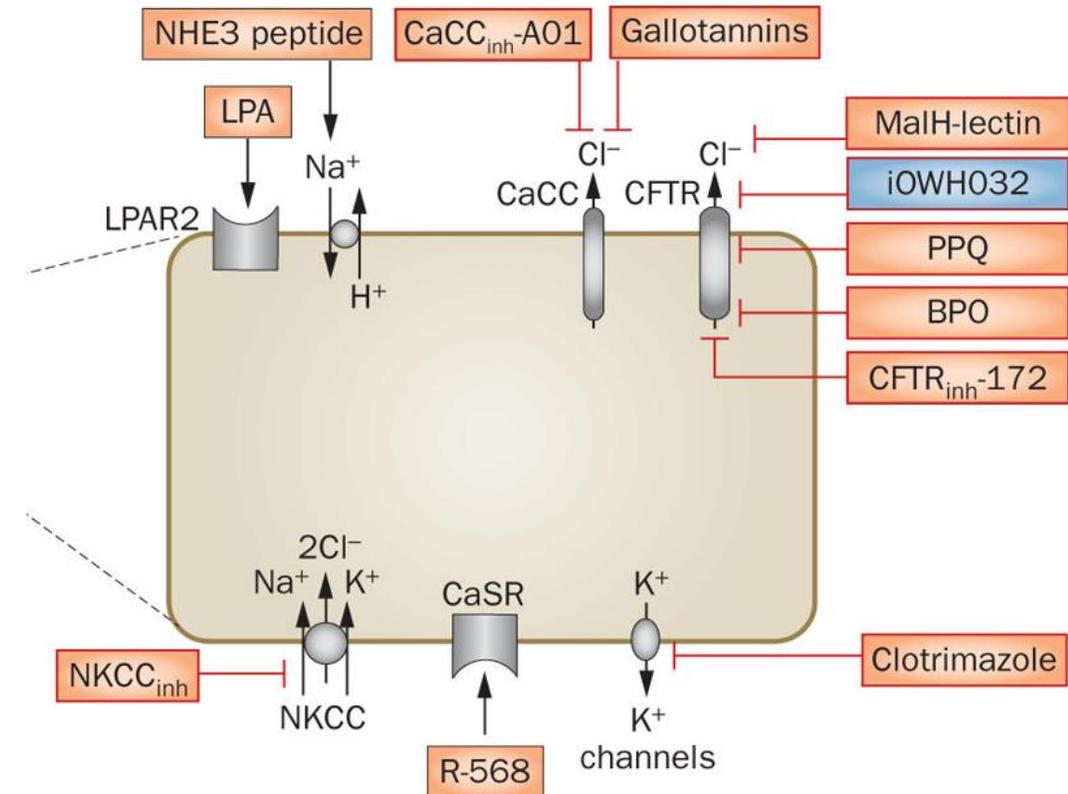
- tannins (vin rouge, thé vert)
- Crofelemer

□ NKCC1 (inhibiteurs) ⇒ ↘ sécrétion Cl^-

- Clotrimoxazole

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

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

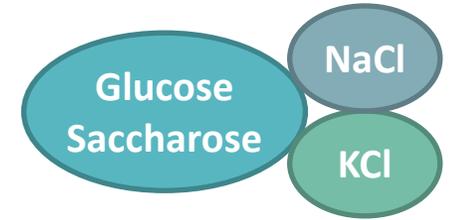


Thiagarajah JR. - 2015 - Nat Rev Gastroenterol Hepatol

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 --



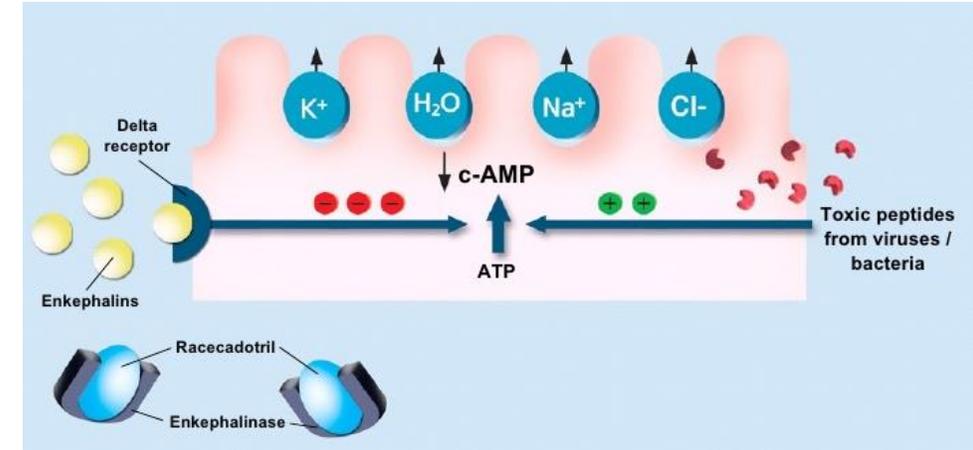
Solution OMS/UNICEF 2002	
Osmolarité (mOmol/L)	200-310
Glucose (mmol/L)	75-111
Potassium (mmol/L)	15-25
Sodium (mmol/L)	60-90
Citrates (mmol/L)	8-12
Chlorures (mmol/L)	50-80

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
 - **CI** : < 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