



**HAL**  
open science

## Influence du citrate d'alvéridine sur la viscérosensibilité rectale du rat

Isabelle Labie, Nicolas Kraff, Lionel Bueno, Rafael Garcia Villar

► **To cite this version:**

Isabelle Labie, Nicolas Kraff, Lionel Bueno, Rafael Garcia Villar. Influence du citrate d'alvéridine sur la viscérosensibilité rectale du rat. *Actualités médicales internationales. gastroentérologie*, 1998, 12 (9). hal-01561505

**HAL Id: hal-01561505**

**<https://hal.science/hal-01561505>**

Submitted on 5 Oct 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - ShareAlike 4.0 International License

# Mise au point pharmacologique

## Influence du citrate d'alvérine sur la viscérosensibilité rectale du rat

I. Labie, N. Kraff, L. Bueno, R. Garcia-Villar\*

Chez le rat vigile, la distension rectale engendre des contractions abdominales, leur nombre reflétant l'intensité de la douleur. Des distensions du rectum ont été réalisées chez des lots de rats avant et après (trois jours) inflammation du rectum par l'acide trinitrobenzène sulfonique (TNBS). Le citrate d'alvérine a été administré à titre préventif par voie intrapéritonéale (IP) et orale (PO). Les effets du siméthicone associé au citrate d'alvérine ont également été évalués sur ce modèle.

Dans des conditions normales, le citrate d'alvérine, dès la dose de 10 mg/kg par voie IP, réduit le nombre de crampes abdominales pour les forts volumes de distension. Après inflammation au TNBS, les réponses abdominales sont accentuées quel que soit le volume de distension. Dans ce cas, le citrate d'alvérine s'avère actif dès la dose de 5 mg/kg.

Après trois jours de traitement oral au citrate d'alvérine (20 mg/kg/j), un effet antinociceptif comparable à celui obtenu par voie IP pour la dose de 10 mg/kg est constaté ; le siméthicone, en revanche, ne possède aucun effet antinociceptif propre, mais n'affecte pas l'effet antalgique viscéral du citrate d'alvérine quand ils sont coadministrés par voie orale.

Le citrate d'alvérine possède des propriétés spasmolytiques (1) et il est classiquement utilisé en association avec le siméthicone dans le traitement du côlon irritable. Outre ses propriétés papavériniques, l'alvérine antagonise *in vitro* les contractions d'iléon de cobaye induites par l'acétylcholine et celles initiées par la

stimulation électrique du jéjunum de lapin (2). Chez cette espèce, l'administration systémique d'alvérine inhibe l'activité électrique rapide spontanée du côlon, mais surtout atténue les réponses excitatrices induites par la stimulation des afférences parasympathiques ainsi que l'hyperpolarisation consécutive à la distension intraluminaire (3).

Sur le plan clinique, l'amélioration des symptômes laisse également supposer une action directe sur l'innervation sensitive des parties distales du tube digestif (4, 5). Ainsi, sur un modèle de distension rectale chez le rat, mis au point au laboratoire (6, 7), nous avons évalué les effets de l'alvérine en fonction de la voie d'administration ainsi que l'influence du siméthicone associé à l'alvérine.

### Matériel et méthodes

Cinq lots de huit rats mâles Wistar (Centre d'élevage R. Janvier, Le Genest-Saint-Isle, France) pesant 250 à 300 g ont été préparés chirurgicalement pour l'électromyographie. Les rats prétraités avec 0,3 ml d'acépromazine (0,6 mg/kg) par injection intrapéritonéale (IP) ont été anesthésiés à la kétamine (120 mg/kg/IP, Imalgène 1000, Rhône-Mérieux, Lyon, France).

Après incision cutanée xipho-ombilicale, deux groupes de trois électrodes en nickel-chrome (diamètre : 80 µm, longueur : 60 cm) ont été implantés au niveau des muscles striés de l'abdomen à 2 cm latéralement par rapport à l'incision. Ces électrodes ont permis l'enregistrement graphique des salves de potentiels associés aux contractions de l'abdomen, critère de nociception chez le rat (6).

Après récupération post-chirurgicale (10 jours), les animaux ont été placés quotidiennement dans des tunnels (diamètre : 6 cm) pour y subir les distensions coliques. En dehors de ces périodes, les

\* INRA, unité de pharmacologie-toxicologie, Toulouse.



# Mise au point pharmacologique

animaux disposaient d'eau et d'aliments (A04, UFAC) à volonté.

## Enregistrement électromyographique

L'activité électromyographique (EMG) a été enregistrée en connectant les électrodes à un polygraphe (Mini-huit, ALVAR, Paris, France) en dérivation bipolaire avec une constante de temps de 0,03 seconde, permettant le recueil préférentiel de l'activité rapide des potentiels correspondant aux contractions de l'abdomen.

## Méthode de distension rectale

Les distensions rectales ont été effectuées à l'aide de cathéters à embolectomie artérielle (Fogarty, Edwards Laboratories Inc., Santa Ana, États-Unis) utilisés en chirurgie cardiaque. Le ballon a été placé à 1 cm de l'anus, 20 mn avant le début des distensions. Les distensions sont réalisées par paliers de 0,4 ml durant 5 mn pour chaque volume de distension de 0 à 1,6 ml.

## Induction d'une inflammation rectale

L'inflammation rectale a été réalisée par instillation locale pendant 20 mn de 0,3 ml d'une solution d'acide trinitrobenzène sulfonique (TNBS) en solution dans l'éthanol (50 %) à la dose de 40 mg/kg. Trois jours après administration du TNBS, les animaux ont été soumis à une nouvelle distension rectale selon le protocole précédemment décrit.

## Protocole expérimental

Dans une première série d'essais, les animaux (lot 1, n = 8) ont reçu par voie IP le citrate d'alvérine à la dose de 1,5 et 10 mg/kg (ou son solvant), 10 mn avant le début de la distension. Dans une 2<sup>e</sup> série d'essais, réalisée sur quatre autres lots, les animaux ont été traités pendant trois jours en gavage journalier unique à 9 h par le placebo (NaCl 9 %), le citrate d'alvérine (20 mg/kg/j), le siméthicone (100 mg/kg) ou l'association citrate d'alvérine (20 mg/kg/j) + siméthicone (100 mg/kg/j).

Tableau. Influence du citrate d'alvérine sur le nombre de crampes abdominales induites par la distension rectale chez le rat avant et après inflammation rectale par l'acide trinitrobenzène sulfonique.

	Dose (mg/kg)	Volume de distension rectale (ml)				
		0	0,4	0,8	1,2	1,6
<b>Contrôle</b>						
	Solvant	1,8 ± 2,6	7,0 ± 4,1	17,3 ± 7,6	27,7 ± 6,1	33,5 ± 4,9
	Alvérine 1	2,6 ± 3,4	6,5 ± 2,6	20,2 ± 7,5	25,0 ± 4,7	34,7 ± 7,5
	Alvérine 5	0,6 ± 1,2	5,7 ± 3,6	17,1 ± 6,5	23,0 ± 9,1	25,9 ± 7,4*
	Alvérine 10	0,8 ± 1,8	3,8 ± 3,5*	12,9 ± 8,1	24,5 ± 5,9	27,4 ± 5,5*
<b>Inflammation (3 jours après TNBS)</b>						
	Solvant	1,5 ± 1,9	14,8 ± 4,3	22,6 ± 4,9	14,3 ± 4,0	26,3 ± 4,1
	Alvérine 10	1,6 ± 1,8	7,4 ± 4,7*	13,0 ± 3,2*	15,1 ± 2,4*	19,4 ± 3,5*

(\* : significativement différent du "solvant" correspondant, p < 0,05 ; moyenne ± écart type ; n = 12).

Les animaux ont été soumis au protocole de distension avant (- 24 h) et après trois jours de traitement.

## Paramètres étudiés - statistiques

Le nombre de salves de potentiels des muscles de l'abdomen a été mesuré sur les enregistrements EMG par périodes de 5 mn correspondant à chaque palier de distension. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écarts-type et comparées pour un test "t" de Student pour séries appariées ou non selon le cas. Les différences ont été considérées comme significatives pour p < 0,05.

## Résultats

### Effets de l'alvérine par voie systémique

Chez les rats ayant reçu le solvant par voie IP, le nombre de contractions de l'abdomen augmentait significativement (p < 0,05) dès le seuil de 0,4 ml par rapport à la période témoin avec sonde en place. Cette valeur augmentait propor-

tionnellement aux volumes de distension pour atteindre 33,5 ± 1,4 C / 5 mn au volume de 1,6 ml (figure 1).

À la dose de 1 mg/kg, le citrate d'alvérine n'affectait pas significativement (p < 0,05) le nombre de contractions abdominales quel que soit le volume de distension. En revanche, à la dose de 5 et 10 mg/kg, le citrate d'alvérine réduisait significativement de 22,4 % le nombre de contractions abdominales observées pour le plus fort volume de distension.

### Effets du citrate d'alvérine sur hyperalgésie rectale d'origine inflammatoire

Trois jours après inflammation rectale au TNBS, tous les rats ont présenté un abaissement du seuil de distension et, dès le volume de 0,4 ml, le nombre de contractions abdominales était de 14,8 ± 4,3 et atteignait 26,3 ± 4,1 C / 5 mn pour le plus fort volume de distension (1,6 ml). Dans ces conditions, administré à la dose de 10 mg/kg par voie IP, le citrate d'alvérine réduisait significativement (p < 0,05) cette hyperactivité

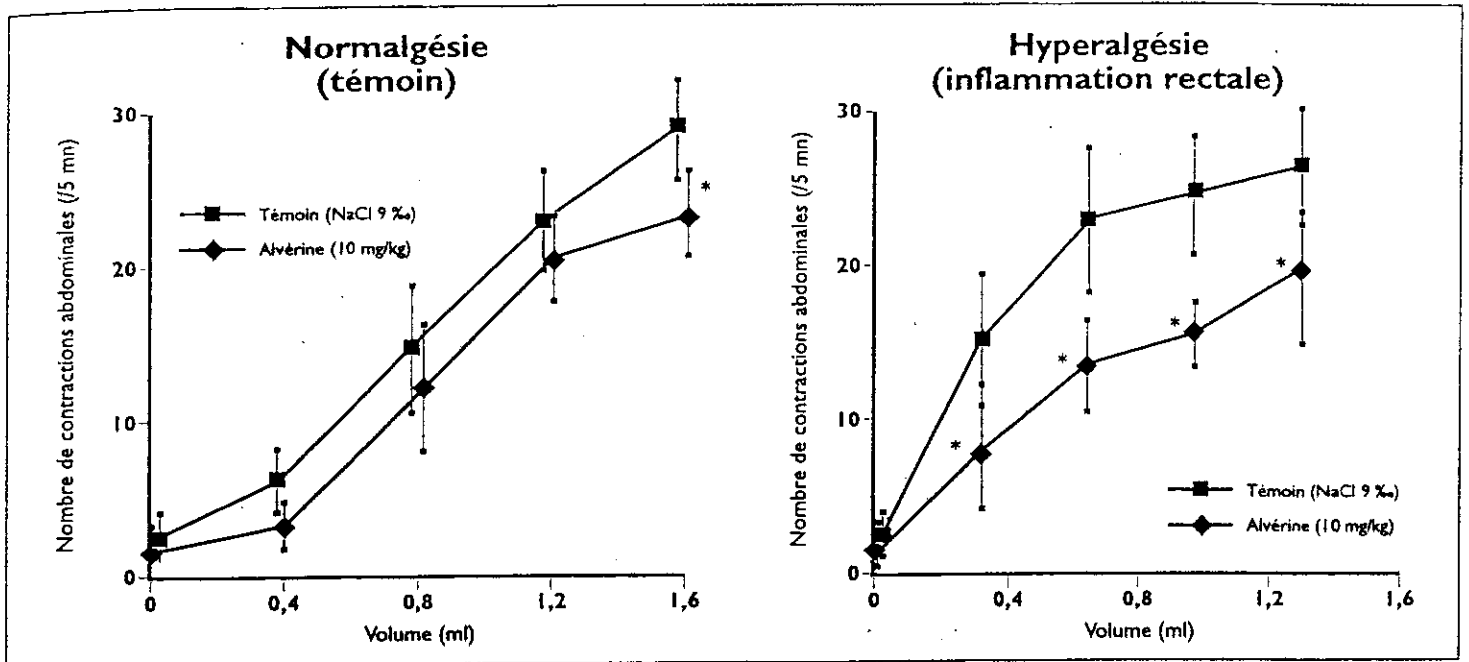


Figure 1. Influence du citrate d'alvérine (10 mg/kg IP) sur le nombre de crampes abdominales générées par des distensions rectales croissantes avant et après inflammation rectale chez le rat (d'après Labie et coll.).

\* Différence significative ( $p < 0,05$ ) avec le placebo (NaCl 9‰; 0,5 ml per os).

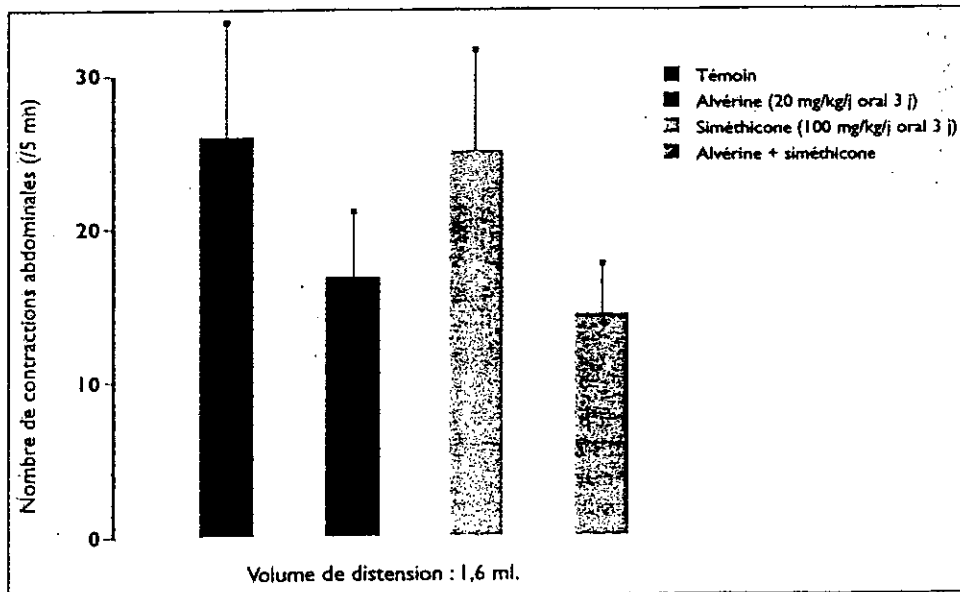


Figure 2. Effets comparés d'un traitement de trois jours par le citrate d'alvérine, le siméthicone ou leur association sur la réponse abdominale au cours d'une distension rectale maximale (1,6 ml) chez le rat normalgésique (moyenne  $\pm$  écarts-type;  $n = 8$ ) (d'après Labie et coll.).

abdominale en restaurant une réponse similaire à celle observée avant inflammation (figure 2).

#### Effets de l'alvérine et du siméthicone par voie orale

Après trois jours de traitement au citrate d'alvérine à la dose orale quotidienne de 20 mg/kg, la sensibilité rectale est affectée puisqu'il a été observé une diminution significative ( $p < 0,05$ ) du nombre de contractions abdominales, en réponse à la distension rectale dès le volume de 0,8 ml; cette diminution est également retrouvée pour les volumes supérieurs (1,2 et 1,6 ml).

**Influence de la présence de siméthicone**  
Administré pendant trois jours à la dose de 100 mg/kg/j, le siméthicone n'a pas modifié la sensibilité rectale. De plus, en association avec le citrate d'alvérine

# Mise au point pharmacologique

(20 mg/kg/j), il n'affectait pas la réduction du nombre de crampes abdominales induite par ce dernier.

## Discussion

Ce travail montre que le citrate d'alvérine possède un effet antinociceptif dans un modèle de distension rectale chez le rat, cet effet étant observé pour des administrations uniques par voie systémique ou multiples par voie orale. De plus, l'activité antinociceptive est plus importante dans des conditions d'hyperalgésie rectale d'origine inflammatoire.

Le citrate d'alvérine possède un effet inhibiteur sur la motricité colique en agissant selon deux mécanismes : une inhibition directe de l'activité du muscle lisse par un mécanisme supposé de blocage de l'entrée de  $Ca^{2+}$  dans la cellule, comme il a été montré pour certains inhibiteurs calciques (8, 9), mais également en affectant l'activité neuronale contrôlant le fonctionnement musculaire. Ainsi, l'effet inhibiteur de l'alvérine sur la commande nerveuse motrice du côlon implique des relais synaptiques, en particulier nicotiniens, sur lesquels le citrate d'alvérine possède une activité inhibitrice (3, 10). Toutefois, l'action de cette molécule sur la réponse motrice à la distension colique met également en jeu l'innervation sensitive extramurale, et son activité de blocage des canaux calciques pourrait modifier le seuil de dépolarisation des neurones sensitifs ou la

libération de neuromédiateurs (11). Une telle cible d'action est en accord avec l'augmentation de l'efficacité en conditions inflammatoires, au cours desquelles le nombre de fibres afférentes recrutées par un niveau de distension donné est augmenté, d'où un effet plus marqué du citrate d'alvérine.

L'hypothèse d'une action sur les afférences par un mécanisme d'inhibition calcique est en accord avec les travaux ayant montré que des bloqueurs des canaux calciques, tels que le pinaverium ou la nifédipine, réduisent la réponse des neurones afférents, en particulier des fibres C amyéliniques, à des stimuli aussi variés que la cholécystokinine, la substance P et la sérotonine (12).

En définitive, même si le mode d'action mérite d'être encore précisé, en particulier vis-à-vis des récepteurs à la sérotonine comme le laissent supposer certaines études en cours, le citrate d'alvérine apparaît comme possédant des propriétés antalgiques viscérales, en particulier dans des conditions d'hypersensibilité du tube digestif.

1. Ireson J.D., Leslie G.B., Hanahoe T.H.P., Osborne H. The effects of alverine citrate on smooth muscle. *Pharmacol Res Commun* 1972 ; 4 : 191-4.

2. Levy J.C., Apfel D. Une méthode d'étude des spasmodiques in vivo sur le jéjunum du lapin stimulé électriquement. *Thérapie* 1967 ; 22 : 397-402.

3. Bouvier M., Grimaud J.C., Abysique A., Chiarelli P. Effects of alverine on spontaneous electrical activity and nervous control of the proximal colon of the rabbit. *Gastroenterol Clin Biol* 1992 ; 16 : 334-8.

4. Danne O., Pospai D., Mignon M. Efficacité comparée du citrate d'alvérine (nouvelle formule) et de la mébévérine chez les adultes atteints de troubles fonctionnels intestinaux. *Concours Médical* 1996 ; S36-37 I-VIII.

5. Barthelet M., Mambrini P., Salducci J., Bouvier M. et coll. Efficacité de l'association citrate d'alvérine + siméthicone dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable. *Act Méd Int Gastroentérol* 1996 ; 10 S1-7.

6. Morteau O., Hachet T., Caussette M., Buéno L. Experimental colitis alters visceromotor response to colorectal distension in awake rats. *Dig Dis Sci* 1994 ; 39 : 1239-48.

7. Julia V., Mezzasalma T., Buéno L. Influence of bradykinin in gastrointestinal disorders and visceral pain induced by acute or chronic inflammation in rats. *Dig Dis Sci* 1995 ; 40 : 1913-21.

8. Huddart H., Hunt S. Visceral muscle. Its structure and function. Glasgow, London, Blackie Edit 1975 ; 103-15.

9. Tomita T. Electrical activity (spikes and slow waves) in gastrointestinal smooth muscles. In : Bulbring E., Brading A.F., Jones A.W., Tomita T. (eds). *Smooth muscle* (2<sup>nd</sup> ed) London : Edward Arnold 1981 ; 127-56.

10. Julé Y. Nerve-mediated descending inhibition in the proximal colon of the rabbit. *J Physiol (Lond)* 1980 ; 309 : 487-98.

11. Katz B., Miledi R. The timing of calcium during neuromuscular transmission. *J Physiol (Lond)* 1967 ; 189 : 535-44.

12. Lucchini S., Mei N., Dyard F. Mécanisme d'action du pinaverium : effet sur les réponses chémo-induites des mécanorécepteurs vagues de l'intestin. *Act Méd Int Gastroentérol* 1995 ; 10 : 261-3.

## ERRATUM

Nous informons nos lecteurs qu'une erreur s'est introduite dans le texte de C. Penna : Traitement chirurgical de la rectocolite hémorragique, publié dans Les Cahiers FMC : Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin.

En page 39, 2<sup>e</sup> colonne, 10<sup>e</sup> ligne, il fallait lire : "...une exclusion rectale secondaire chez 2,1 à 49 % des patients".

Nous prions nos lecteurs de bien vouloir nous en excuser.