

METOCLOPRAMIDE & MESOTHERAPIE

Dr RAJAA EL ALAOU

DIU MESOTHERAPIE UNIVERSITE D'AUVERGNE I

CLERMONT FERRAND Année universitaire 2007 – 2008

INTRODUCTION

Le métoclopramide connu essentiellement pour ses propriétés anti-émétiques, apporte une carte nouvelle en mésothérapie où il est préconisé dans la prise en charge de la douleur. Mais cette place a-t-elle raison d'être? Et existe-t-il d'autres éventuelles applications pour cette molécule ?

MECANISME (PHYSIOLOGIE) CELLULAIRE NOCICEPTIF

La nociception est le terme utilisé pour désigner le processus sensoriel à l'origine du message nerveux qui provoque la douleur. (1)

« La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en termes d'une telle lésion. » (International Association for the Study of Pain; Merskey, 1979) Les nocicepteurs sont très nombreux au niveau de la peau; la détection de la douleur y est accrue avec en moyenne 200 terminaisons libres par cm² dont une majorité de fibres C de type polymodal (répondant à des stimulations thermique, mécanique, chimique et électrique) et la source de la douleur facilement identifiée. Au niveau des tendons, des articulations et des viscères, les nocicepteurs sont en revanche moins nombreux et la source de la douleur moins bien identifiée. (1,2) Contrairement aux systèmes sensoriels auditif ou visuel, il n'existe pas de cellule réceptrice spécialisée dans la nociception Les messages nociceptifs sont générés au niveau des terminaisons libres de fibres sensitives A δ et C, par des mécanismes de transduction (Transformation des stimuli nociceptifs en activité électrique au niveau de la terminaison sensorielle des nerfs par l'intermédiaire de canaux sodiques voltage-dépendant.) et de transmission (Propagation des influx à travers le système nerveux sensoriel.) (1,2)

On distingue :

- L'action directe de la stimulation nociceptive sur le nocicepteur (lésion tissulaire cutanée, ostéoarticulaire, musculo-tendineuse...)
- L'action indirecte de la stimulation nociceptive par l'intermédiaire de substances algogènes endogènes libérées en cascade suite à la lésion tissulaire (« soupe inflammatoire ») bien représentée par exemple en cas de brûlure ou de piqûre d'insecte. Les destructions

tissulaires entraînent alors: Une libération de K⁺ et H⁺, de sérotonine (5HT, monoamine libérée par les plaquettes), d'histamine (monoamine libérée par les mastocytes) et de bradykinine qui agissent en synergie, provoquant un ensemble de réactions et la libération des autres médiateurs (issus des tissus lésés, des plaquettes, des mastocytes, des fibres sympathiques et des terminaisons afférentes) dont les opioïdes endogènes et le NGF (Nervous Growth Factor), l'ATP et les protéases. Ces substances entraînent une hyperalgésie primaire : activation directe des nocicepteurs chemo-sensibles en modifiant la perméabilité aux ions des canaux membranaires, sensibilisation des nocicepteurs (abaissement des seuils d'activation) et modification des réponses (latence diminuée, réponse exagérée aux stimuli non nociceptifs mécaniques et thermiques). Le potassium extracellulaire dépolarise directement les membranes cellulaires. L'ATP dépolarise directement certains nocicepteurs en activant les canaux ioniques ATP-dépendant. Les protéases interviennent notamment pour dégrader le kininogène, peptide très abondant au site de la lésion, en bradykinine. (1) Les nocicepteurs modulent leur réponse en fonction de l'intensité et de la durée de la stimulation, par des mécanismes adaptatifs très précis. Certaines caractéristiques sont communes aux nocicepteurs : Seuil d'activation élevé (nécessité d'une stimulation intense pour déclencher un potentiel d'action), Capacité à coder l'intensité du stimulus (leur réponse augmente parallèlement à l'intensité du stimulus), Capacité de sensibilisation (la répétition des stimulations nociceptives diminue le seuil des nocicepteurs et augmente leur activité) (1,2)

Les récepteurs 5HT₃:

Les récepteurs 5HT₃ sont des médiateurs des vomissements et de la douleur. (3) ils sont localisés sur les neurones périphériques et centraux. Ils semblent avoir un rôle modulateur sur les autres neurotransmetteurs. (4) Ces récepteurs 5HT₃ ne fonctionnent pas comme une protéine G couplée, mais plutôt comme un canal ionique récepteur direct. Les antagonistes 5HT₃ entraînent une rapide dépolarisation des canaux ioniques. Plusieurs variables fonctions neuronales ont été reliées à ces récepteurs. Les domaines d'applications potentiels semblent être divers : désordres comportementaux dans la maladie mentale, la toxicomanie et certains types de syndrome douloureux. (5)

MODE D'ACTION DU METOCLOPRAMIDE

Le métoclopramide a été mis sur le marché français en premier en 1964. Ensuite, il a été commercialisé sur le marché anglais moins d'un an après. (6)

Caractéristiques du métoclopramide & indications classiques

Le métoclopramide est surtout connu pour son mécanisme de blocage des récepteurs dopaminergiques qui lui confère des propriétés:

- Antiémétiques par effet direct sur les chémorécepteurs du centre du vomissement dont il élève le seuil de stimulation (effet antidopaminergique), et diminue la sensibilité des nerfs viscéraux qui transmettent les stimuli afférents du tractus digestif vers le centre du vomissement.
- Stimulant de la motricité gastro-intestinale.
- Augmentation de l'amplitude des contractions oesophagiennes.
- Augmentation de la pression du sphincter inférieur de l'oesophage.
- Augmentation de la motricité antro-pyloro-duodénale, ce qui entraîne une accélération de la vidange gastrique.
- Pas d'effet sur la sécrétion gastrique ni intestinale.
- Augmentation des mouvements de propulsion dans le grêle entraînant une augmentation de la vitesse de transit.
- Stimulation de la sécrétion de prolactine par blocage des récepteurs dopaminergiques hypothalamiques.
- L'activité antipsychotique n'apparaît qu'à des doses très élevées.
- L'activité anti-émétique des fortes doses serait due au blocage des récepteurs 5HT₃. (7)

Autres actions thérapeutiques

Il a été décrit que le métoclopramide possède des propriétés d'antagonisme des récepteurs 5HT₃. (3) A doses élevées il inhibe l'effet des récepteurs sérotoninergiques (5HT₃) en plus de l'effet dopaminergique des récepteurs D₂ à faibles doses. (8) Des études d'administration de métoclopramide chez l'humain ou l'animal ont montré un effet antinociceptif qui a été attribué à des mécanismes opioïdes endogène ou à des niveaux élevés de prolactine sérique. (9)

Le métoclopramide produit une analgésie par une réduction de la douleur ou par la réduction de l'utilisation d'opioïde dans plusieurs pathologies. Certaines évidences suggèrent que le métoclopramide possède ses propres propriétés d'analgésique faible. (9, 10, 11, 12) Cet effet analgésique pourrait être attribué à ses propriétés antidopaminergiques, ainsi qu'à son activité cholinergique qui réduit les spasmes douloureux des muscles lisses. (9) Le mécanisme analgésique du mé-

toclopramide seraient du à l'altération des flux ioniques du calcium à travers la membrane cellulaire. (11)

Action sur la douleur au moment d'une injection intraveineuse:

Dans la prise en charge de la douleur induite par l'injection de diazépam en IV, le métoclopramide a démontré son efficacité à réduire la douleur. (11) Il a été rapporté que la lidocaïne et le métoclopramide avaient une efficacité égale dans la prévention de la douleur provoquée par l'administration du propofol. (9) Cependant, la revue de littérature ne retrouve pas cette efficacité dans certaines études et conclue à la supériorité de la lidocaïne. (13) D'autres données ont montré la supériorité de la combinaison de la lidocaïne et du métoclopramide dans la réduction de l'incidence de la douleur (par rapport à la lidocaïne seule). Ceci suggère que le métoclopramide augmente l'efficacité analgésique de la lidocaïne dans le contrôle de la douleur. (12)

Place dans le traitement de la migraine:

Dans la prise en charge de la migraine chez l'adulte, le métoclopramide administré par voie parentale constitue un traitement efficace avec un NNT = 4 (number of patients needed to treat). Une association avec d'autres médicaments peut être efficace. (14) Au vu de ses propriétés non narcotiques et antiémétiques, il doit être considéré comme un premier choix dans le traitement de la migraine en service d'urgence. (14,15) Comparé à un antalgique opiacé de puissance modérée (péthidine) dans le traitement des migralgies d'origine cardiaque et hypertensive, le métoclopramide a montré une supériorité dans l'efficacité analgésique et le recours à d'autres médicaments. (16)

Action sur la réponse auto-immune:

Dans des études menées chez les rats et les souris, le métoclopramide était administré en sous-cutané à la phase finale d'un traumatisme hémorragique. Les résultats ont démontré que le métoclopramide restaure la fonction immunitaire déprimée / abaissée des macrophages spléniques et péritonéaux. (17,18) Cet effet serait du à l'augmentation des taux sériques de la prolactine par le métoclopramide qui survient dans les 30 min qui suivent l'injection. Cette augmentation du taux sérique de la prolactine est retrouvée plus de 4 heures après l'administration du métoclopramide. (18)

Chez la femme enceinte :

Dans la prise en charge de la douleur chez des femmes enceintes, il y a eu réduction de la douleur et du recours à la morphine. (19)

Tolérance:

Du côté de la tolérance, une étude sur les chiens ayant reçu du métoclopramide en épidurale en comparaison avec de la solution saline, a montré qu'il n'y avait pas de démyélinisation de fibre nerveuse périphérique sous métoclopramide, observée en photo microscopie. En microscopie électronique, les résultats de l'observation de fibres du cordon spinal, ont montré qu'il n'y avait pas de démyélinisation au niveau des cellules gliales, ni d'altération de ses éléments cellulaires. (9)

THEORIE D'INTERET DU METOCLOPRAMIDE

En plus de ses propriétés anti-émétiques le métoclopramide semble avoir d'autres centres d'intérêt qui sembleraient être exploitables en mésothérapie. Il a été décrit dans la littérature que cette molécule possède des propriétés de faible antalgique périphérique. Cette action serait d'autant plus intéressante lorsqu'on note sa synergie d'action en combinaison avec la lidocaïne : le métoclopramide augmente l'efficacité antalgique de la lidocaïne.

Cette efficacité antalgique a été remarquée par certains mésothérapeutes qui l'applique depuis plusieurs années dans le domaine de la prise en charge des douleurs (20,21)

L'action anti-nociceptive concerne plusieurs aires thérapeutiques : douleurs à l'injection de produits en intraveineux, le tractus urogénital en particulier chez la femme enceinte durant le travail ou en fin de grossesse, arthroscopie du genou, prothèse de la hanche. (10)

Autre domaine d'application et qui ne semble pas des moindre, est la prise en charge de la migraine. Plusieurs articles citent l'intérêt du métoclopramide où il a démontré son efficacité par rapport au placebo, à d'autres antiémétiques ainsi qu'à un triptan ; et surtout l'absence d'effets secondaires en comparaison avec les autres thérapeutiques. Il est recommandé par voie parentérale, en traitement de première intention dans les services d'urgence.

Enfin, un autre axe thérapeutique semble pertinent à surveiller de près par rapport aux prochaines publications, notamment depuis le retrait du marché du ribomunil. Il s'agit de l'impact du métoclopramide sur la fonction immunitaire. Cette action immuno-protective serait due à sa capacité de restaurer les macrophages et à baisser le niveau plasmatique des cytokines pro inflammatoires IL-6. (18)

CONCLUSION

Au vu des différentes données citées, le métoclopramide semble avoir un grand intérêt dans la prise en charge de la douleur en mésothérapie. Son innocuité par rapport aux effets secondaires lui confère une force certaine. Ses domaines d'application sont divers ; mais il reste indiscutable que ces données restent à valider par des études cliniques en mésothérapie, qui répondent aux normes de bonnes pratiques cliniques.

Bibliographie :

(1). Sauleau. P ; Physiologie de la douleur. service des explorations fonctionnelles de neurologie.

- (2). Guirimand. F. Physiologie de la douleur, données récentes. Néphrologie, Vol 24, N°7, 2003, 401-407.
- (3). Walkembach. J and col. Interactions of metoclopramide and ergotamine with human 5HT3A receptors and human 5HT reuptake carriers.; British Journal of Pharmacology, 2005: 146 543 – 552
- (4). Tyers MB. 5HT3 receptors and therapeutic potential of 5HT3 receptor antagonists.; Therapy 1991, nov/dec; 46(6): 431 – 5
- (5). Gyermek. J. 5HT3 receptors: pharmacologic and therapeutic aspects. Clin Pharmacol. 1995; 35:845 – 855.
- (6). metoclopramide. British medical journal : Today's drugs. 17 fev 1968.
- (7). BIAM : métoclopramide, dernière mise à jour: 11/12/2000
- (8). Frutos. P. and col in vitro release of metoclopramide from hydrophobic matrix tablets. Influence of hydrodynamic conditions on kinetic release parameters. Chem Pharm Bull October 2001 49 (10) 1267 – 1271;.
- (9). Kurtipek. O. and col. Histopathologic changes after repetitive peridural administration of métoclopramide in dogs Anesth Analg 1999, 88: 100 – 2.
- (10). Richard P Driver and col Bolus métoclopramide does not enhance morphine analgesia after caesarean section.. Anesth Analg 1996; 82: 1033 – 5.
- (11). Richard P Driver and col a comparison of metoclopramide and lidocaïne for preventing pain on injection of diazepam. Hossein Majedi and col. Anesth Analg 2002; 95: 1297 – 9.
- (12). Fujii Y and col A lidocaïne / métoclopramide combination decreases pain on injection of propofol.. Can J Anesth / 52:5 / pp 474 – 477.
- (13). Picard. P and col Prevention of pain on injection with propofol: A quantitative systematic review. Anesth Analg 2000; 90: 963 – 9.
- (14). Colman. I and col. Parenteral métoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2004; 329: 1369.
- (15). Friedman. B. W. and col A trial of métoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. Neurology 2005; 64: 463 – 468.
- (16). Cicek. M. and coll. Prospective, randomised, double blind, controlled comparison of métoclopramide and penthi-dine in the emergency treatment of acute primary vascular and tension type headache episode. Emerg Medical J. 2004; 21; 323 – 326.
- (17).Knöferl. M. W. Insight into the mechanism by which métoclopramide improves immune functions after trauma-hemorrhage.. Am J Physiol Cell Physiol 279: 72 – 80, 2000.
- (18). Jarrar. D. and col. Metoclopramide: A novel adjunct for improving cardiac and hepatocellular functions after trauma-hemorrhage. Am J Physiol Endocrinol Metab; 278: E90 – E95, 2000.
- (19). Rosenblatt. W H. and col. Metoclopramide: An analgesic adjunct to patient-controlled analgesia. Anesth Analg 1991; 73: 553 – 555.
- (21).Martin. J.P. : Cours de DIU de mésothérapie, année 2007 – 2008. Université Auvergne I; Clermont Ferrand.
- (22). Vidalin. H. Cours de DIU de mésothérapie, année 2007 – 2008. Université Auvergne I; Clermont Ferrand.