



# Pharmacologie et motricité gastrique

 **Charlotte DESPREZ**

 Service de Physiologie digestive, Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, 76000 Rouen (France)  
 [charlotte.desprez@chu-rouen.fr](mailto:charlotte.desprez@chu-rouen.fr)

## OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître les hormones et neuromédiateurs impliqués dans la physiologie de la motricité digestive
- Connaître et savoir utiliser les prokinétiques et les inhibiteurs de la motricité
- Connaître les médicaments ayant des effets indésirables sur la motricité

## LIEN D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec sa communication

## MOTS-CLÉS

Pharmacologie ; Motricité ; Tube digestif

## ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

## Les acteurs de la motricité digestive

Les cellules musculaires lisses ne sont pas capables de produire à elles seules l'activité motrice digestive. Comme dans le reste du tube digestif, la région œso-gastrique possède une innervation intrinsèque riche répartie en deux plexus, le plexus myentérique situé entre les deux couches musculaires (plexus d'Auerbach) et le plexus sous-muqueux présent dans la sous-muqueuse (plexus de Meissner). Ces différents plexus s'articulent d'une part avec les cellules musculaires lisses et reçoivent d'autre part des afférences du système nerveux extrinsèque (sympathique et parasympathique) qui vont participer à la régulation de l'activité motrice œso-gastrique (1). La motricité œsophagienne est sous le contrôle direct du centre de la déglutition, situé au niveau du bulbe (swallow pattern generator). Le centre de la déglutition est connecté au cortex frontal, expliquant que la déglutition puisse être déclenchée par la volonté. À l'inverse de l'œsophage, les cellules musculaires lisses gastriques sont unies par des jonctions lâches qui permettent la transmission électrique. Les dépolarisations régulières des cellules de Cajal (ondes lentes de dépolarisation) sont à l'origine de l'activité rythmique synchronisée des cellules musculaires lisses, avec une fréquence maximale d'environ 3 cycles par minute (au niveau gastrique). Ces ondes de dépolarisation existent dans tout l'estomac sauf au niveau de la partie proximale du

fundus. Au niveau de la grande courbure du corps gastrique, les cellules interstitielles de Cajal se regroupent afin de former un véritable pacemaker local. Ces cellules interstitielles de Cajal permettent également la liaison essentielle entre les motoneurones, que ceux-ci soient excitateurs ou inhibiteurs, et les cellules musculaires lisses et possèdent ainsi de nombreux récepteurs pour les neuromédiateurs excitateurs et inhibiteurs du système nerveux entérique.

## Focus sur la motricité œso-gastrique

**a) Motricité œsophagienne :** L'onde péristaltique primaire du corps œsophagien est déclenchée par le centre programmeur bulbaire. Les phénomènes électrophysiologiques à l'origine de l'onde péristaltique sont différents selon que l'on considère la couche musculaire lisse circulaire ou longitudinale. Au niveau de la couche circulaire, la stimulation électrique du système nerveux intrinsèque entraîne une absence de réponse contractile due à une hyperpolarisation cellulaire, puis une contraction musculaire après un temps de latence une fois la stimulation stoppée. Ce temps de latence est sous la dépendance des motoneurones inhibiteurs. Au niveau de la couche longitudinale, la stimulation électrique du système nerveux intrinsèque entraîne quant à elle une contraction soutenue et donc un raccourcissement de l'œsophage. La progression de

l'onde péristaltique est due à l'alternance harmonieuse entre les contractions et relaxations des deux couches musculaires. Ce péristaltisme primaire est à différencier du péristaltisme secondaire, qui est indépendant de la déglutition et survient lors d'une distension œsophagienne (épisode de reflux). Enfin, la relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage est due à l'activation des motoneurones inhibiteurs du système nerveux intrinsèque sous la dépendance du nerf vague (1).

**b) Motricité gastrique :** l'estomac proximal joue un rôle de réservoir, permettant le stockage des aliments et le mélange aux sécrétions gastriques. En période per-prandiale, on observe une relaxation des cellules musculaires lisses fundiques sous l'influence des motoneurones inhibiteurs du système nerveux intrinsèque, activés par la stimulation vagale. Cette relaxation réceptrice entraîne une diminution de la pression afin de permettre le stockage des aliments. Les ondes péristaltiques propagées du corps gastrique vers le pylore entraînent sa fermeture et vont permettre de broyer le bol alimentaire tandis que le fundus et le corps proximal vont assister ce processus *via* un rétablissement progressif du tonus gastrique proximal. La vidange gastrique sera ainsi initiée, en coordination avec le pylore et le duodénum avec une vidange progressive des particules dont la taille est inférieure à 3 mm (2). La fréquence maximale des contractions gastriques est déterminée par les ondes lentes de dépolarisation des cellules de Cajal du pacemaker gastrique (3 ondes lentes par minute). L'activité gastrique à jeun (période inter-prandiale) est caractérisée par le complexe moteur migrant, période cyclique faisant se succéder une phase de quiescence motrice (phase I), une période d'activité contractile irrégulière (phase II), et une période d'activité régulière à la fréquence maximale de 3 contractions par minute (phase III), période qui permet la vidange des particules non digestibles supérieures à 5 mm. Cette activité cyclique est remplacée en période post-prandiale par une activité contractile irrégulière avec également une fréquence maximale de 3 contractions par minute.

---

## Neuromédiateurs et hormones impliqués dans la motricité œso-gastrique

---

Certains motoneurones du système nerveux entérique stimulent la contraction musculaire lisse, tandis que d'autres stimulent la relaxation musculaire lisse. Les motoneurones entériques excitateurs ont pour principaux neuromédiateurs l'**acétylcholine**, la substance P et les tachyines. Ils sont prédominants au niveau du tube digestif, sauf au niveau du sphincter inférieur de l'œsophage. Les motoneurones entériques inhibiteurs ont pour principaux médiateurs le **monoxyde d'azote** et le vasoactif intestinal peptide. La modulation des neurones du système nerveux entérique par le système nerveux parasympathique (branches du nerf vague) est essentiellement activatrice par l'intermédiaire des récepteurs nicotiniques à l'**acétylcholine**. Au contraire, les fibres sympathiques postganglionnaires en provenance du ganglion cœliaque ont plutôt un effet inhibiteur sur les motoneurones entériques, *via* les récepteurs *alpha* et *beta* à la **noradrénaline**. La **dopamine** est une catécholamine et posséderait un effet direct myorelaxant *via* l'activation des récepteurs musculaires D2 présents au niveau du sphincter inférieur de l'œsophage et de l'estomac, mais également un

effet indirect *via* une inhibition de la libération d'acétylcholine par les motoneurones intrinsèques, résultant également en une diminution de la motricité (3). Enfin, la **sérotonine** joue un rôle excitateur sur la contraction musculaire lisse si elle se fixe sur les récepteurs 5HT-2 et 5HT-4, tandis qu'elle jouerait un rôle plutôt inhibiteur lorsqu'elle se fixe sur les récepteurs 5HT-1 et 5HT-3, avec un effet global plutôt activateur sur la motricité digestive. Elle semble également impliquée dans la boucle réflexe responsable des relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'œsophage (4).

De nombreuses hormones sont également impliquées dans la régulation de la motricité œso-gastrique. En période inter-prandiale, la **motiline**, dont la sécrétion est sous le contrôle des cellules endocriniennes duodénales, stimule l'apparition du complexe moteur migrant. La **ghréline**, hormone orexigène sécrétée par l'estomac, stimule la vidange gastrique (1). La **cholécystokinine** (CCK), hormone duodénale dont le principal rôle est la stimulation de la sécrétion enzymatique du pancréas exocrine et la vidange vésiculaire, possède également un effet inhibiteur sur la vidange gastrique, de même que le **GLP-1** et le **peptide YY**.

---

## Applications thérapeutiques

---

### Prokinétiques

Plusieurs substances pharmacologiques stimulent la motricité digestive et sont donc connues sous le nom de prokinétiques. Leur mécanisme d'action est variable, pouvant intervenir sur la régulation nerveuse ou hormonale de l'activité musculaire lisse du tube digestif (5).

Le **métoclopramide** est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 et également un agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT-4, avec pour conséquence une action facilitatrice sur la motricité digestive. Par ailleurs, il possède un effet central par son action sur le centre du vomissement, situé dans le plancher du IV<sup>e</sup> ventricule, en bloquant les récepteurs dopaminergiques à ce niveau. L'ensemble de ses effets centraux et périphériques permet donc au métoclopramide d'entraîner une augmentation de l'amplitude des contractions péristaltiques de l'œsophage, d'augmenter le tonus de repos du sphincter inférieur de l'œsophage, mais également d'accélérer la vidange gastrique. En revanche, comme cette molécule franchit la barrière hémato-encéphalique, ses effets indésirables sont principalement centraux avec la possible survenue d'un syndrome extra-pyramidal, pouvant aller jusqu'à la dyskésie (6).

La **dompéridone** posséderait une action principalement périphérique étant donné qu'elle ne peut pas passer la barrière hémato-encéphalique. Celle-ci s'exercerait principalement par une antagonisation des récepteurs dopaminergiques D2 avec une accélération de la vidange gastrique secondaire, mais son mécanisme d'action précis est encore mal connu. Elle aurait comme le métoclopramide un effet central sur le centre du vomissement, qui est dépourvu de barrière hémato-encéphalique à ce niveau. Son principal effet secondaire est un effet sur la conduction électrique cardiaque, avec un allongement possible de l'intervalle QT sur l'ECG, nécessitant en principe la réalisation d'un électrocardiogramme avant l'initiation du traitement, notamment en cas d'administration concomitante

d'autres traitements à risque, comme les antiarythmiques ou les hypokaliémiants. Des données rassurantes sur l'utilisation de la dompéridone à la posologie habituelle afin d'obtenir un effet prokinétique ont été publiées récemment (7).

L'**érythromycine** est un antibiotique dont la structure moléculaire est très proche de la motiline, permettant d'expliquer son mécanisme d'action. Les récepteurs à la motiline présents au niveau des cellules musculaires du tractus digestif sont capables d'accepter l'érythromycine. L'érythromycine stimule l'apparition de phases III antrо-duodénales du complexe moteur migrant, permettant d'accélérer la vidange gastrique. Elle peut cependant augmenter le tonus fundique et aggraver un trouble de l'accommodation déjà présent. Ce traitement est plus efficace par voie intraveineuse que par voie orale sur les symptômes de gastroparésie, et se heurte au phénomène de tachyphylaxie lors de son utilisation sur le long terme. Enfin, l'érythromycine est un puissant inhibiteur du cytochrome P450 3A4 et est donc à risque d'interactions médicamenteuses et d'allongement du QT, pouvant nécessiter également la réalisation d'un électrocardiogramme avant l'initiation du traitement (8).

D'autres agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5HT-4 ont été développés à visée prokinétique, comme la **cisapride** et le **tegaserod**, mais retirés du marché en raison de l'apparition d'effets indésirables graves comme des troubles du rythme cardiaque. Le **prucalopride** est un agoniste spécifique des récepteurs 5HT4, et est dépourvu d'effet sur le tissu nodal. Il est commercialisé en France (mais non remboursé) pour le traitement de la constipation chronique. Il possède également un effet stimulant démontré sur la vidange gastrique chez les volontaires sains (9). Son efficacité symptomatique chez les patients atteints de gastroparésie reste cependant encore à démontrer (10,11).

La **relamoreline** est un agoniste des récepteurs de la ghréline qui a également été étudiée chez des patients atteints de gastroparésie, avec une accélération significative de la vidange gastrique et une augmentation de la motricité gastrique antrale après traitement dans des études de phase II (12), les études de phase III sont en cours.

Enfin, les agents cholinergiques comme la **néostigmine** et la **pyridostigmine** ont une action indirecte par l'inhibition de l'acétylcholinestérase, entraînant donc une accumulation d'acétylcholine dans l'environnement immédiat des récepteurs muscariniques et nicotiques de la fibre musculaire lisse, expliquant leur mécanisme prokinétique, mais également leurs effets indésirables. Ces traitements sont ainsi à risque de bradycardie et leur efficacité reste incertaine, notamment chez les patients atteints de gastroparésie (12,13).

### Inhibiteurs de la motricité

Différentes substances pharmacologiques peuvent diminuer la motricité du tube digestif, mais assez peu d'entre eux ont été étudiés afin de diminuer la motricité œso-gastrique. La contractilité des cellules musculaires lisses peut être réduite par les **bloqueurs des canaux calciques**, en diminuant l'entrée de calcium dans la cellule musculaire lisse. La nifedipine a ainsi pu être testée chez les patients atteints de troubles moteurs œsophagiens, avec une diminution du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage et une diminution de l'activité contractile œsophagienne, sans influence sur la vidange gastrique (14). La régulation nerveuse de la

motricité œso-gastrique peut également être une cible pharmacologique. Ainsi, les médicaments donneurs de monoxyde d'azote, comme les **dérivés nitrés** diminuent la contractilité musculaire, notamment au niveau de l'œsophage, et peuvent améliorer modérément les douleurs rétrosternales présentes en cas de spasmes œsophagiens distaux (14). Plus récemment, les **inhibiteurs de la phosphodiesterase-5**, qui bloquent la dégradation du monoxyde d'azote, ont été testés dans le cadre des troubles moteurs œsophagiens avec une amélioration des symptômes de dysphagie (14). D'autres études sont cependant encore nécessaires afin de démontrer l'efficacité de ces traitements.

Les **anticholinergiques** pourraient également avoir un intérêt dans le traitement des troubles moteurs œsophagiens primaires comme l'œsophage hypercontractile ou encore les spasmes œsophagiens distaux (15). Enfin, le **baclofène** présente un effet inhibiteur sur les relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'œsophage, principalement *via* une élévation du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage (16). Il pourrait être prescrit en cas d'échec des inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients présentant un reflux gastro-œsophagien avec prédominance clinique de régurgitations (17).

### Médicaments avec des effets secondaires sur la motricité œso-gastrique

L'impact des **morphiniques** sur la motricité œso-gastrique est bien prouvée dans la littérature (18). Les récepteurs aux opiacés sont en effet présents en abondance au sein du système nerveux entérique. L'activation de ces récepteurs entraîne une suppression de l'excitabilité des motoneurons entériques inhibiteurs, entraînant des contractions de grande amplitude simultanées au niveau du corps œsophagien. Par ailleurs, les opiacés entraînent également une activité contractile tonique non contrôlée de la musculature lisse notamment au niveau du sphincter inférieur de l'œsophage et du pylore, pouvant être potentiellement en cause en cas de dysphagie ou de ralentissement de la vidange gastrique (19). La plupart des **médicaments à effet anticholinergique** entraînent une diminution de l'activité contractile musculaire lisse avec notamment une diminution du péristaltisme du corps œsophagien (20), mais également du tonus du sphincter inférieur de l'œsophage (21). Les anticholinergiques pourraient également entraîner à une diminution de l'activité motrice antrale et donc un ralentissement de la vidange gastrique (22).

Enfin, il a pu être démontré que l'administration d'**analogues du GLP-1** inhibait la vidange gastrique, expliquant la recherche systématique d'une cause médicamenteuse en cas de suspicion de gastroparésie, notamment chez les patients diabétiques (23,24).

## Références bibliographiques

1. S. Roman, F. Mion, Données fondamentales sur la physiologie de la motricité digestive, EMC Gastroentérologie, [9-000-A-10] - Doi : 10.1016/S1155-1968(09)49512-9.
2. Camilleri M, Sanders KM. Gastroparesis. *Gastroenterology* 2022;162(1):68-87.e1.
3. Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, Crema F, Corazza GR, De Ponti F. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(4):379-90.

4. Rouzade ML, Fioramonti J, Bueno L. [Role of 5-HT3 receptors in the control by cholecystokinin of transient relaxations of the inferior esophageal sphincter in dogs]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1996;20(6-7):575-80.
5. Gilles Bommelaer, Michel Dapoigny, Motricité digestive : pharmacologie et méthodes d'exploration. EMC Gastroentérologie 1999, 9-008-A-10.
6. Al-Saffar A, Lennernäs H, Hellström PM. Gastroparesis, metoclopramide, and tardive dyskinesia: Risk revisited. *Neurogastroenterol Motil* 2019;31(11):e13617.
7. Field J, Wasilewski M, Bhuta R, Malik Z, Cooper J, Parkman HP, et al. Effect of Chronic Domperidone Use on QT Interval: A Large Single Center Study. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(9):648-52.
8. Yoon SB, Choi MG, Lim CH, Kim JS, Cho YK, Park JM, et al. The effect of exenatide and erythromycin on postprandial symptoms and their relation to gastric functions. *Digestion.* 2012;85(3):211-8.
9. Kessing BF, Smout AJPM, Bennink RJ, Kraaijpoel N, Oors JM, Brede-noord AJ. Prucalopride decreases esophageal acid exposure and accelerates gastric emptying in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(8):1079-86.
10. Carbone F, Van den Houte K, Clevers E, Andrews CN, Papanthanasopoulos A, Holvoet L, et al. Prucalopride in Gastroparesis: A Randomized Placebo-Controlled Crossover Study. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(8):1265-74.
11. Andrews CN, Woo M, Buresi M, Curley M, Gupta M, Tack J, et al. Prucalopride in diabetic and connective tissue disease-related gastroparesis: Randomized placebo-controlled crossover pilot trial. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(1):e13958.
12. Camilleri M, Atieh J. New Developments in Prokinetic Therapy for Gastric Motility Disorders. *Front Pharmacol.* 2021;12:711500.
13. Pasha SF, Lunsford TN, Lennon VA. Autoimmune gastrointestinal dysmotility treated successfully with pyridostigmine. *Gastroenterology.* 2006;131(5):1592-6.
14. Roman S, Kahrilas PJ. Management of Spastic Disorders of the Esophagus. *Gastroenterology clinics of North America.* 2013;42(1):27.
15. Babaei A, Shad S, Massey BT. Esophageal hypercontractility is abolished by cholinergic blockade. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(8):e14017.
16. Hung JS, Yi CH, Liu TT, Lei WY, Wong MW, Chen CL. Effects of GABA-B agonist baclofen on esophageal motility: Studies using high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(12):e13716.
17. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE, CGIT GERD Consensus Conference Participants. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(5):984-994.e1.
18. Patel D, Callaway J, Vaezi M. Opioid-Induced Foregut Dysfunction. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(11):1716-25.
19. Camilleri M, Sanders KM. Opiates, the Pylorus, and Gastroparesis. *Gastroenterology.* 2020;159(2):414-21.
20. Moosavi S, Woo M, Jacob DA, Pradhan S, Wilsack L, Buresi M, et al. Anticholinergic, anti-depressant and other medication use is associated with clinically relevant oesophageal manometric abnormalities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(11):1130-8.
21. Pehl, Wendl, Kaess, Pfeiffer. Effects of two anticholinergic drugs, trospium chloride and biperiden, on motility and evoked potentials of the oesophagus. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 1998;12(10):979-84.
22. Parkman H, Trate D, Knight L, Brown K, Maurer A, Fisher R. Cholinergic effects on human gastric motility. *Gut.* 1999;45(3):346-54.
23. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci.* 1993;38(4):665-73.
24. Quast DR, Schenker N, Menge BA, Nauck MA, Kapitza C, Meier JJ. Effects of Lixisenatide Versus Liraglutide (Short- and Long-Acting GLP-1 Receptor Agonists) on Esophageal and Gastric Function in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43(9):2137-2145.

## ABRÉVIATIONS

CCK : Cholécystokinine

GLP-1 : Glucagon-like peptide 1

# 5

## Les cinq points forts

- L'acétylcholine est un neurotransmetteur activateur de la motricité digestive, tandis que le monoxyde d'azote et la dopamine sont plutôt inhibiteurs.
- La ghréline et la motiline sont les principales hormones stimulant la motricité gastrique.
- Les principaux agents pharmacologiques stimulant la motricité œsogastrique sont les antagonistes dopaminergiques, l'érythromycine et le prucalopride.
- Les principaux inhibiteurs de la motricité sont les bloqueurs des canaux calciques, les dérivés nitrés et les inhibiteurs de la phosphodiesterase-5.
- Les opiacés, les anticholinergiques et les analogues du GLP-1 sont les principaux médicaments avec un effet secondaire inhibiteur sur la motricité œso-gastrique.