La Dépêche Technique
www.depecheveterinaire.com

Septembre - Octobre 2021

L'EMPLOI DU LOPÉRAMIDE CHEZ LE CHIEN

Tarek **BOUZOURAA**

Vétérinaire praticien spécialiste en médecine interne des petits animaux, conseil. Vetalpha - Rhône (69)

L'auteur de cet article déclare collaborer avec les laboratoires TVM, Vetoquinol, IDEXX, Hill's dans le cadre de publications scientifiques.

Le lopéramide est une molécule très régulièrement prescrite en médecine humaine pour la prise en charge des diarrhées aiguës. Son emploi en médecine vétérinaire n'est pas aussi important, probablement en lien avec la crainte par les vétérinaires de ses potentiels effets indésirables chez des chiens de race à risque. Cette monographie résume les modalités d'emploi du lopéramide chez le chien.

MODE D'ACTION ET EFFETS DU LOPÉRAMIDE

Le lopéramide est avant tout un agoniste opioïde des récepteurs μ, dont l'action sur le système nerveux myentérique stimule la motilité intestinale, par le biais d'une activité anticholinergique [1-6].

Il a été démontré que la molécule réduisait également les sécrétions de fluides des entérocytes *via* l'inhibition de la synthèse de prostaglandines E_{23} et en fixant les récepteurs δ. Leur activation entraîne une baisse de production d'AMPC, ce qui réduit les sécrétions hydro-électrolytiques (H_2O, K^+, Na^+ et Cl^-) [1-7].

Par ailleurs, le lopéramide peut se lier à une protéine cytoplasmique nommée calmoduline, qui est alors inactivée. Cette « neutralisation » de la calmoduline évite l'ouverture de canaux à chlorure au pôle luminal des entérocytes et l'hypersécrétion qui lui fait suite [1-7].

PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACODYNAMIE

L'absorption intestinale du lopéramide est faible chez le chien (autour de 20 %), ce qui explique son activité locale directement sur le tube digestif [8].

Sa diffusion systémique est inférieure à 0,5 % et la molécule circule liée à l'albumine à hauteur de 97 % dans le plasma [8-11].

Le lopéramide subit un catabolisme associant une déméthylation oxydative et une glucuronoconjugaison lors du premier passage hépatique. Son excrétion est majoritairement fécale (> 30 %) et faiblement urinaire (< 2 %).

SES EFFETS DÉLÉTÈRES SUR LE MICROBIOME INTESTINAL NE SONT PAS DÉMONTRÉS

En réduisant la vitesse du transit intestinal, le lopéramide augmente le temps de séjour des agents pathogènes (bactériens ou viraux) et de leurs toxines dans le tube digestif. Il serait ainsi susceptible de déclencher ou aggraver une éventuelle dysbiose [12]. Ces informations sont extrapolées des données récoltées chez l'Homme et sont actuellement remises en cause.

Cependant, bien que cette action délétère présumée du lopéramide ne soit pas prouvée chez le chien, il reste raisonnable de réserver son emploi aux cas de diarrhées aiguës, pour lesquels une entérite bactérienne (colibacillose, clostridiose, salmonellose) n'est pas envisagée. Il pourra tout de même être prescrit pour stabiliser les cas graves de parvovirose, où la diarrhée est incoercible et a tendance à persister [13].

CONNAÎTRE LES EFFETS INDÉSIRABLES DU LOPÉRAMIDE POUR AMÉLIORER SON UTILISATION

Tout d'abord, les chiots seraient plus sensibles au lopéramide que les adultes [14]. Par ailleurs, plusieurs races telles que les collies et leurs croisements, les bergers australiens, les whippets, les bergers des Shetland, les Skye terriers et les Silken windhounds sont considérés comme « races à risque », compte tenu d'un possible portage de l'allèle muté du gène MDR_1. Chez ces individus, une

toxicité nerveuse, possiblement létale est documentée [14]. L'allèle muté présente une délétion de quatre paires de bases, sur le gène $ABCB_1$ responsable d'une synthèse de la glycoprotéine-P tronquée et donc défaillante [13]. Or, cette protéine transmembranaire d'efflux est responsable du contrôle des concentrations intracellulaires de plusieurs molécules (dont le lopéramide qui en est un substrat). Ainsi, le lopéramide reste piégé dans le milieu intracellulaire, ce qui est à l'origine de ses effets délétères.

Plusieurs études démontrent que la toxicité du lopéramide n'est pas uniquement dépendante de la présence ou l'absence de la mutation du gène MDR_1 chez le chien. Par ailleurs, il n'est pas établi de lien clair entre la gravité des signes cliniques et le caractère homozygote ou hétérozygote muté des individus considérés [15-17]. En d'autres termes, un chien de race prédisposée présentant le double allèle muté, n'a pas plus de risque de développer des effets indésirables qu'un chien présentant une hétérozygotie.

Il reste cependant indispensable de restreindre la prescription du lopéramide aux seuls chiens pour lesquels il n'est pas envisagé que la présence de l'allèle muté puisse être responsable d'effets indésirables. Il faut également encourager les propriétaires de chiens de races à risques à effectuer les dépistages génétiques, car au-delà du lopéramide, il existe une longue liste de molécules sujettes à toxicité (lactones macrocycliques, cyclosporine, vincristine, doxorubicine…).

PLACE DU LOPÉRAMIDE POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA DIARRHÉE AIGUË CHEZ LE CHIEN

Hormis dans le cadre d'une entérite infectieuse avec de graves répercussions (parvovirose notamment, entérites bactériennes), la prise en charge d'une diarrhée aiguë est avant tout symptomatique et non-spécifique. Elle appelle donc l'emploi en premier lieu des régulateurs de la motricité, dont le lopéramide fait partie. Son utilisation est indiquée sur de très courtes périodes (sur trois à cinq jours), en phase de stabilisation du malade et dans le but de réduire les effets indésirables de l'entérite sur l'état général, la douleur viscérale pour finalement maîtriser les pertes de fluides à venir [2].

Le lopéramide peut être prescrit après une consultation où le malade repart à son domicile, mais il peut également être employé durant la prise en charge hospitalière des cas plus graves. Dans ce contexte, une réhydratation (orale ou parentérale), un support diététique, l'emploi de protecteurs de la muqueuse et une vermifugation prophylactique pourront renforcer son efficacité.

En médecine vétérinaire, la seule formulation disposant d'une AMM chez le chien est le Loperal ©. Ce médicament est prescrit à la dose de 0,1 mg/kg 2 fois par jour par voie orale durant trois à cinq jours.

CONCLUSION

Le lopéramide est un régulateur de la motricité, dont l'emploi est utile pour la stabilisation des cas de diarrhées aiguës chez le chien. Bien que certains cliniciens puissent craindre son emploi chez les races à risques, cette molécule reste adaptée dans une majorité des cas, notamment là où d'autres antispasmodiques peuvent révéler leurs limites.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Huijghebaert S., Awouters F. & Tytgat G.N.J. Racecadotril versus loperamide. Antidiarrheal research revisited. Digestive Diseases and Sciences. 2003;48(2):239–250.

2. Awouters F. *et al.* Loperamide. Surveys of studies on mechanism of its antidiarrheal activity. Digestive Diseases and Sciences. 1993;36(6):977–995.

3. Press A.G. *et al.* Effect of loperamide on jejunal electrolyte and water transport, prostaglandin E2-induced secretion and intestinal transit time in man. Eur J Clin Pharmacol. 1991;41:239–243.

4. Hughes S., Higgs N.B. & Turnberg L.A. Loperamide has antisecretory activity in the human jejunum in vivo. Gut. 1984;25:931–935.

5. Stoll R., Ruppin H. & Domschke W. Calmodulin-mediated effects of loperamide on chloride transport by brush border membrane vesicles from human ileum. Gastroenterology. 1988;95:69–76.

6. Zavecz J.H. *et al.* Relationship between anti-diarrheal activity and binding to calmodulin. European Journal of Pharmacology. 1982;78:375–377.

7. Thiagarajah JR, Verkman AS. CFTR pharmacology and its role in intestinal fluid secretion. Curr Opin Pharmacol. 2003;3(6):594–599.

8. Alvinerie M. Etude des effets indésirables observés après exposition au lopéramide, Commission Nationale de Pharmacovigilance Vétérinaire: Rapport d'Expertise de Pharmacovigilance Relatif à l'AVIS CNPV 26 du 04/12/2007.

9. Covington TR. Management of diarrhoea. Facts Comp Drug Newst 1988;7:1–2.

10. McGuigan MA. Antidiarrhoea drugs. In Medical Toxicology (3rd edn), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia:2007;928-930

11. Killinger JM, Weintraub HS and Fuller BL. Human pharmacokinetics and comparative bioavailability of loperamide hydrochloride, The Journal of Clinical Pharmacology. 1979:19(4):211–218.

12. Riddle M.S, Arnold S., Tribble D.R. Effect of Adjunctive loperamide in combination with antibiotics on treatment outcomes in traveler's diarrhea: a systematic review and meta-analysis. Clinical Infectious Diseases. 2008;47:1007–14.

13. Mazzaferro EM. Update on Canine Parvoviral Enteritis. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2020;50(6):1307–1325.

14. Hugnet C, Cadore JL, Buronfosse F, Pineau X, Mathet T and Berny PJ. Loperamide poisoning in the dog. Veterinary and Human Toxicology. 1996:38(1);31–33.

15. Firdova Z, Turnova E, Bielikova M, Turna J, Dudas A. The prevalence of ABCB1:c.227_230delATAG mutation in affected dog breeds from European countries. Res Vet Sci. 2016;106:89–92.

16. Myers MJ, Martinez M, Li H, *et al.* Influence of ABCB1 Genotype in Collies on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Loperamide in a Dose-Escalation Study. Drug Metab Dispos. 2015;43(9):1392–1407.

17. Kitamura Y, Koto H, Matsuura S, *et al.* Modest effect of impaired P-glycoprotein on the plasma concentrations of fexofenadine, quinidine, and loperamide following oral administration in collies. Drug Metab Dispos. 2008;36(5):807–810.