

PEUT-ON ASSOCIER LA PULPE DE CAROUBE ET LA SOLUTION DE REHYDRATATION ORALE DANS LE TRAITEMENT DE LA DIARRHÉE AIGUE ?

R. SERAIRI-BEJI, L. MEKKI-ZOUITEN, L. TEKAYA-MANOUBI, M.H. LOUESLATI, F. GUEMIRA, A. BEN MANSOUR

• Travail du Laboratoire de Physiologie (R.S.B., Chercheur Doctorant ; L.M.Z., Docteur en Médecine, Assistante Hospitalo-universitaire ; L.T.M., Docteur ès Sciences, Assistante Universitaire ; A.B.M., Docteur ès Sciences, Professeur) Faculté de Médecine de Tunis, 9 rue du professeur Z. Essafi, Tunis 1006
 • Fax : 00 216 1 569 427 • e-mail : Mh.Loueslati@Fnt.rnu.tn • du Laboratoire de Pharmacologie (M.H.L., Professeur Agrégé, Chef de Service) Faculté de Médecine de Tunis, et du Service de Biologie Clinique (F.G., Professeur Agrégé, Chef de Service) Institut Salah Azaiez Tunisie.

Med. Trop. • 2000 • 60 • 125-128

La thérapie de réhydratation par voie orale à l'aide de la solution préconisée par l'OMS a permis de réduire considérablement la mortalité liée aux diarrhées aiguës (1). Cependant, cette solution, qui a pour principal objectif de compenser la perte hydrique et de réhydrater le sujet, ne réduit ni la fréquence ni la durée de la diarrhée. Ces inconvénients incitent souvent les mères à arrêter l'administration de la solution d'autant que cette dernière ne réduit pas le volume des selles diarrhéiques (2). L'idéal serait d'associer à cette solution un agent antidiarrhéique répondant aux critères établis par l'OMS, c'est-à-dire un agent à action curative possédant un index thérapeutique élevé, agissant par voie orale préférentiellement sur les cellules intestinales sans interférer avec le cotransport sodium glucose (3).

Malheureusement, à l'heure actuelle, les antibiotiques comme la plupart des agents antisécrétoires ou les médicaments réduisant la motilité intestinale se sont avérés inefficaces, voire dangereux. Parmi les produits dépourvus d'effets indésirables, les adsorbants sont utilisés depuis longtemps. C'est le cas notamment du caroube (*Ceratonia siliqua*), fruit du caroubier, dont la pulpe comestible et sucrée est largement consommée dans le pourtour méditerranéen non seulement comme aliment mais aussi comme médicament de la diarrhée. De nombreuses études cliniques ont souligné l'efficacité de la poudre de caroube dans le traitement des diarrhées aiguës infantiles (4-8). Néanmoins, nous n'avons pas trouvé dans la littérature de données relatives à l'effet du caroube sur les mouvements d'eau, d'électrolytes et surtout de glucose dans la diarrhée expérimentale. Le but de ce travail a consisté à déterminer si la réponse de l'intestin au glucose est modifiée par le caroube dans le choléra expérimental.

Expérimentation

Les expériences ont été effectuées chez le rat mâle, blanc de race Wistar et de poids compris entre 230 et 270 g. Les rats (n = 12), provenant de l'élevage du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Tunis, ont été alimentés et gardés dans les mêmes conditions. Chaque rat a été anesthésié par injection intrapéritonéale de pentobarbital sodique à la dose de 0,1 mL/100 g de poids d'une solution à 6 p. 100. L'animal a été placé sous une lampe et la température rectale a été systématiquement contrôlée tout au long de l'expérience. Après laparotomie, le jéjunum a été lavé au Ringer et quatre anses de 10 cm de long ont été isolées par ligature à 1 cm environ l'une de l'autre. La composition en mmol de la solution de Ringer était la suivante : NaCl = 115 ; NaHCO₃ = 25 ; K₂HPO₄ = 2,4 ; KH₂PO₄ = 0,4 ; MgCl₂ = 1,2 ; CaCl₂ = 1,2.

Première expérience.

La première expérience a consisté à injecter dans les deux premières anses 1,5 mL de Ringer à 37°C et pH 7,4 et dans les deux dernières 1,5 mL de la même solution contenant 5 µg de toxine cholérique purifiée (Laboratoires Sigma). L'ordre des anses a été déterminé au hasard. Les anses ainsi préparées étaient remises dans la cavité

abdominale. Après 3 heures, c'est-à-dire au moment de l'action maximum de la toxine, le contenu des 4 anses était aspiré à l'aide d'un cathéter délicatement placé dans la lumière intestinale évitant les capillaires sanguins. Ces mêmes anses étaient ensuite rincées.

Deuxième expérience.

La deuxième expérience comportait trois séquences.

• *Première séquence* - Elle a consisté à injecter dans les quatre anses 2 mL d'une solution de Ringer-Mannitol (30 mmol) à 37°C et pH 7,4. Les anses étaient de nouveau placées dans la cavité abdominale. Quinze minutes après, elles étaient vidées de leur contenu et rincées au Ringer. Cette phase a permis de mesurer l'état basal. En effet, le mannitol n'étant pas absorbé par l'intestin, il ne stimule pas l'absorption de l'eau.

• *Deuxième séquence* - 2 ml de Ringer-Mannitol ont été introduits dans les mêmes anses. Dans deux de ces anses tirées au hasard, l'une stimulée par la toxine cholérique et l'autre témoin, nous avons rajouté 10 mg de poudre de caroube (Laboratoires Diétina). Cette quantité a été estimée à partir des doses maximales administrées à l'enfant et adaptées au rat. Les anses étaient de nouveau placées dans la cavité abdominale et vidées de leur contenu par aspiration après 15 minutes d'incubation.

$$J^v = (\text{volume initial}) - (\text{volume final}) / \text{surface} \times \text{temps}$$

$$J^{\text{Na}} = ([\text{Na}]_i \times \text{volume initial}) - ([\text{Na}]_f \times \text{volume final}) / \text{surface} \times \text{temps}$$

$$J^{\text{glu}} = ([\text{glu}]_i \times \text{volume initial}) - ([\text{glu}]_f \times \text{volume final}) / \text{surface} \times \text{temps}$$

i = au début de l'expérience • f = à la fin de l'expérience

Figure 1 - Formules utilisées pour le calcul des flux d'eau (J^v), de sodium (J^{Na}) et de glucose (J^{glu}) dans l'anse jéjunale isolée de rat.

Tableau I - Effets de la pulpe de caroube sur les mouvements d'eau dans le jéjunum de rat, à l'état basal et après stimulation par la toxine cholérique. Expérience sur 12 animaux.

	Première expérience Mouvements d'eau sur anses témoins et en présence de toxine cholérique ($\mu\text{L} \cdot \text{mn}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)	Deuxième expérience Modification des mouvements d'eau par la pulpe de caroube sur anses témoins et en présence de toxine cholérique ($\mu\text{L} \cdot \text{mn}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)
Anse témoin 1	0,12 ± 0,11 (RM)	0,14 ± 0,09 (RM)
Anse témoin 2	0,09 ± 0,13 (RM)	0,13 ± 0,09 (RM + caroube)
Anse avec toxine cholérique 1	-0,50 ± 0,31 (RM)	-0,43 ± 0,34 (RM)
Anse avec toxine cholérique 2	-0,41 ± 0,20 (RM)	-0,44 ± 0,36 (RM + caroube)

Les valeurs positives représentent une absorption, les négatives une sécrétion
RM = Ringer Mannitol

• Troisième séquence - Elle était identique à la seconde mais la solution injectée dans les anses était constituée de Ringer-glucose (30 mmol) à 37°C et pH 7,4. Après 15 minutes, les anses étaient prélevées et vidées. La largeur et la longueur étaient mesurées à l'aide d'une règle graduée pour calculer la surface totale de l'anse. Une partie de la muqueuse était abrasée à l'aide de lames de verre et conservée au congélateur à -20°C pour le dosage de l'AMPc. Le volume du liquide qui est entré (sécrétion) ou sorti (absorption) de la lumière intestinale a été déterminé par pesée (Balance de précision de type Mettler H 10W; précision = 10⁻² mg). Une étude précédente avait en effet démontré que la simple pesée donnait des résultats identiques à ceux obtenus par la mesure de la dilution du polyéthylène glycol marqué au tritium (9). Le sodium a été mesuré par photométrie de flamme et le glucose par dosage enzymatique.

Les flux d'eau (J^*), de sodium (J^{Na}) et de glucose (J^{glu}) ont été déterminés comme précédemment décrit (9). Ils sont exprimés en unité de surface exposée par minute

(Fig. 1). Les valeurs positives indiquent une absorption et les valeurs négatives une sécrétion dans la lumière intestinale. Nous avons précédemment montré que les valeurs des flux mesurées sur les anses isolées ligaturées que nous avions faites sont très voisines de celles obtenues sur des anses isolées perfusées (9).

L'osmolarité des solutions a été contrôlée à l'aide d'un osmomètre de précision (Fisk Automator Osmometer). Dans tous les cas elle était comprise entre 300 et 307 mosm/L. L'AMPc a été dosé par RIA après extraction selon la méthode décrite par Yoshioka et Coll. (10). Ce dosage est justifié par le fait que la toxine cholérique développe son action au niveau de l'entérocyte par l'activation du système adénylate cyclase-AMPc. Son effet s'accompagne donc nécessairement d'une élévation de la concentration intracellulaire en AMPc.

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type de la moyenne. Le test t de Student ainsi que l'analyse des variances ont permis de comparer les valeurs de chaque groupe.

Observations

L'effet de la pulpe de caroube sur les mouvements d'eau mesurés à l'état basal et après stimulation par la toxine cholérique est représenté dans le tableau I. La toxine cholérique a inversé l'absorption d'eau mesurée à l'état basal en une sécrétion nette. La pulpe de caroube n'a modifié ni l'absorption basale d'eau, ni la réponse de l'intestin à la toxine cholérique. Ces flux sont restés stables dans le temps comme le montre la comparaison des deux premières séquences expérimentales.

La pulpe de caroube ne modifie pas l'absorption d'eau stimulée par le glucose. Les résultats sont exprimés en $\square J^*$ c'est-à-dire la différence entre le flux d'eau mesuré en présence de glucose et celui mesuré en présence de mannitol (absorption basale). La pulpe de caroube n'a pas non plus modifié l'absorption du glucose par l'intestin en présence comme en absence de toxine cholérique. L'action de la toxine cho-

Tableau II - Effets de la pulpe de caroube sur la stimulation de l'absorption de l'eau par le glucose, sur l'absorption de glucose et sur la production d'AMP cyclique.

Anses jéjunales		$\square J^*$ ($\mu\text{L} \cdot \text{mn}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)	J^{glu} ($\mu\text{mol} \cdot \text{mn}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$)	[AMPc] pmol/mg de protéine de muqueuse
Sans adjonction de pulpe de caroube	Anse témoin	0,83 ± 0,12	2,3 ± 0,3	4,4 ± 0,5
	En présence de toxine cholérique	0,91 ± 0,25	2,21 ± 0,31	8,1 ± 0,6
Après adjonction de pulpe de caroube	Anse témoin	0,8 ± 0,21	2,13 ± 0,25	4,1 ± 0,4
	En présence de toxine cholérique	0,89 ± 0,3	2,33 ± 0,36	7,9 ± 0,7

$\square J^*$ = (J^* glucose - J^* mannitol), soit différence entre le flux d'eau mesuré en présence de glucose et l'absorption basale en présence de mannitol.

J^{glu} : flux de glucose absorbé.

AMPc : quantité d'AMPc produite.

Tableau III - Effets de la pulpe de caroube sur les relations entre les mouvements d'eau (J^e), de sodium (J^{Na}), et de glucose (J^{glu}) mesurés dans le jéjunum de rat à l'état basal et après stimulation par la toxine cholérique.

	Anses jéjunales	Coefficient de corrélation J^e/J^{Na}	Coefficient de corrélation J^{glu}/J^{Na}
Sans adjonction de pulpe de caroube	Anse témoin	0,924	0,995
	En présence de toxine cholérique	0,764	0,958
Après adjonction de pulpe de caroube	Anse témoin	0,801	0,991
	En présence de toxine cholérique	0,969	0,814

J^e : mouvements d'eau
 J^{Na} : mouvements de sodium
 J^{glu} : mouvements de glucose

l'éricque s'est accompagnée d'une élévation significative de la production d'AMPc et la pulpe de caroube n'a pas modifié cette réponse (Tableau II).

Le tableau III représente les relations qui existent entre les mouvements d'eau, de sodium et de glucose. Dans cette étude, les mouvements d'eau et de sodium d'une part et ceux de glucose et de sodium d'autre part sont restés parfaitement corrélés en présence comme en absence de caroube.

Déductions

Cette étape expérimentale met clairement en évidence que la pulpe de caroube, placée *in vivo* dans la lumière intestinale du rat ne parvient à modifier, ni l'élévation de la concentration intracellulaire entérocytaire en AMPc, ni la sécrétion hydroélectrolytique, stimulées par la toxine cholérique. De plus, la pulpe de caroube n'a aucun effet sur le transport du glucose et ne modifie pas l'effet stimulant du glucose sur les mouvements d'eau et de sodium.

Ces résultats suggèrent que l'association de la pulpe de caroube à la solution de réhydratation orale «SRO» de l'OMS

peut être envisagée d'autant plus que de nombreuses études cliniques ont souligné l'intérêt de ce produit dans le traitement des diarrhées infantiles (4-8) ainsi que son innocuité (11). Une étude clinique menée chez des enfants âgés de 3 à 21 mois a en particulier montré que le transit intestinal, la température et le poids de l'enfant s'amélioreraient plus vite après administration de caroube qu'en présence d'un placebo (7). D'autres études expérimentales ont démontré les capacités bactéricides du caroube vis-à-vis de *Staphylococcus aureus*. Le caroube adsorberait aussi les entérotoxines produites par certaines souches d'*Escherichia coli* et de staphylocoques ainsi que par le vibron cholérique (12). Ce mécanisme d'adsorption pourrait être expliqué par la présence de tannins dans la partie insoluble et active du caroube. D'autres adsorbants tels que le kaolin, la pectine, l'attapulgitte activée, les ligands hydrophiles (gels) ont toujours été utilisés pour traiter la diarrhée. Leur mode d'action reposerait essentiellement sur l'adsorption des toxines, des bactéries et des métabolites produits par celles-ci ainsi que sur la modification de la flore intestinale (13, 14). Leur efficacité dans le traitement de la diarrhée aiguë n'a fait l'objet que de

quelques essais cliniques dont les résultats sont controversés (15-18). Il en est de même pour certaines résines échangeuses d'ions comme la cholestyramine qui se lierait aux sels biliaires et à certaines toxines bactériennes (19).

L'intérêt du caroube dans le traitement de la diarrhée aiguë ne repose pas seulement sur les effets adsorbants bien établis de sa pulpe qui est insoluble dans l'eau. Il semble aussi que le jus de caroube soit potentiellement antidiarrhéique. En effet, dans une étude récente, Aksit et Coll. ont montré que l'administration de jus de caroube en association avec la solution de réhydratation orale de l'OMS à des enfants souffrant de diarrhée aiguë et âgés de 4 à 48 mois, raccourcissait la durée de l'épisode diarrhéique et diminuait la fréquence des selles et les besoins en solution de réhydratation (20).

De par son innocuité et son action intraluminaire, qui n'interfère pas avec le mécanisme de cotransport sucre et sodium, le caroube devrait retenir encore l'attention des spécialistes impliqués dans la recherche d'agents antidiarrhéiques. Toutefois, ce type de traitement ne doit pas faire oublier l'intérêt d'importance vitale de la réhydratation par voie orale.



REFERENCES

- 1 - HIRSCHHORN N. - The treatment of acute diarrhea in children. An historical and physiological perspective. *Am. J. Clin. Nutr.* 1980; **33** : 637-663.
- 2 - BEN MANSOUR A., KHALDI F., BEN NACEUR B. et Coll. - Attitude des mères face à la diarrhée à Tunis. In «DESJEUX J.F., TOUHAMI M. - Alimentation, génétique et santé de l'enfant». Harmattan ed., Paris, 1994, pp 197-202.
- 3 - OMS - Progrès récents de la mise au point d'agents antidiarrhéiques non antimicrobiens. CCD/DDM/82.2.
- 4 - BOHN A., ABOULENE A., HEBBRECHT N. - Sur la prophylaxie dans une pouponnière des diarrhées du nourrisson par l'emploi systématique de l'Arobon, à base de farine de pulpe de caroube. *Ann. Pediatr.* 1963; **10** : 255-257.
- 5 - PLOWRIGHT T.R. - The use of carob flour (Arobon) in a controlled series of infant diarrhea. *J. Pediatr.* 1951; **39** : 16-21
- 6 - SANTORO J.R., HERING S.E., WOISKI J.R. - Use of carob flour (Arobon) in the treatment of infant diarrhoea. *J. Pediatr.* 1968; **33** : 9-10.
- 7 - LOEB H., VANDENPLAS Y., WURSCH P., GUESRY P. - Tannin-rich carob pod for the treatment of acute-onset diarrhea. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1989; **8** : 480-485.
- 8 - MURAHOVSKI J., FARIA M.C., TRABULSI L.R. et Coll. - Essai thérapeutique avec la farine de caroube et des préparations antimicrobiennes dans le traitement des diarrhées aiguës avec déshydratation chez le nourrisson. *Pediatrica. Practica.* 1971; **42** : 1-10.
- 9 - BEN MANSOUR A., DESJEUX J.F. - La réponse intestinale au glucose dans le choléra expérimental du rat malnutri, adulte et en croissance. *Arch. Fr. Ped.* 1981; **38** : 823-828.
- 10 - YOSHIOKA M., ASAKURA H., HAMADA Y. et Coll. - Inhibitory effects of somatostatin on cholera toxin-induced diarrhea and glycoenzyme secretion in rat intestine. *Digestion* 1987; **36** : 141-147.

Tribune Tribune Tribune

- 11 - HOSTETTLER M., STEFFEN R., TSCHOPP A. - Efficacy and tolerance of insoluble carob fraction in the treatment of traveller's diarrhoea. *J. Diarrhoeal. Dis. Res.* 1995; **13** : 155-158.
- 12 - TOLENTINO P.- Mécanismes et limites de l'action thérapeutique de la farine de caroube dans les diarrhées infantiles: étude clinique et expérimentale. *Ann. Paed.* 1950; **175** : 200-222.
- 13 - DROY LE FAUX M.T., NAVETAT H., ESPINASSE J., PARODI A.L.- Rotavirus infection in calves, protective effect of smectite [Abstract]. *Dig. Dis. Sci.* 1986; **Suppl. 31** : G68.
- 14 - RATEAU J.G., MORGANT G., DROY-PRIOU M.T. - A histological, enzymatic and water-electrolyte study of the action of smectite, a mucoprotective clay, on experimental infectious diarrhoea in the rabbit. *Curr. Med. Res. Opin.* 1982; **8** : 233-241.
- 15 - MADKOUR A.A., MADINA E.M., EL AZZOUNI O.E. et Coll. - La diosmectite dans le traitement de la diarrhée aiguë chez l'enfant : essai contrôlé en double-insu contre placebo. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1993; **17** : 176-181.
- 16 - TOUHAMI M., SOLTANA R., BOUDRAA G. - Effet d'un silicate d'alumine hydrate associé à la solution de réhydratation orale sur la diarrhée aiguë du nourrisson. Etude contrôlée. *Arch. Pediatr.* 1994; **1** : 1056.
- 17 - DE SOLA POOL N., LOEHL K., RADZIK A.J., KINSLEY J.- A comparison of non systemic and systemic antidiarrheal agents in the treatment of acute non specific diarrhea in adults. *Today's Ther. Trends* 1987; **5** : 31-38.
- 18 - DUPONT C., MORINO J.L., BARAU E. et Coll. - Effets de la diosmectite sur les modifications de la perméabilité intestinale contemporaine d'une diarrhée aiguë: essai contrôlé en double aveugle contre placebo. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1992; **14** : 413-419.
- 19 - VESIKARI T., ISOLAURI E. - A comparative trial of cholestyramine and loperamide for acute diarrhea in infants treated as outpatients. *Acta Paediatr. Scand.* 1985; **74** : 650-654.
- 20 - AKSIT S., CAGLAYAN S., CUKAN R., YAPRAK I.- Carob bean juice : a powerful adjunct to oral rehydration solution treatment in diarrhoea. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 1998; **12** : 176-181.

7^e FESTIVAL INTERNATIONAL DU FILM ET DU MULTIMEDIA MEDICAL

 **FILMED 2000** 

LA MÉDECINE... AMIENS

20 -22 Septembre 2000

... L'HOMME ET LES TECHNOLOGIES

Université de Picardie Jules Verne Faculté de Médecine d'Amiens

