

Les anti-acides et leur utilisation dans votre pratique quotidienne, De la théorie à la pratique.

présenté par
Dr Romain Javard, DES, MSc, Dipl. ACVIM (Médecine Interne)

Considérant la prévalence élevée des troubles gastro-intestinaux chez les petits animaux, l'utilisation de traitements gastro-protecteurs constitue un outil thérapeutique quotidien pour la plupart des praticiens généralistes. L'utilisation pertinente de ces médicaments nécessite une compréhension profonde de la physiopathologie des érosions/ulcérations gastriques et des différents récepteurs impliqués dans les mécanismes de protection physiologique du système gastro-intestinal.

1. Physiopathologie des ulcérations gastro-duodénales

Lorsque l'estomac reçoit du contenu alimentaire, un certain nombre de mécanismes se mettent en place afin d'initier les étapes de digestion. L'estomac possède avant tout un rôle de stockage et de digestion enzymatique des aliments. Il produit un liquide très acide (le jus gastrique) composé principalement de HCl et de pepsinogène, pro-enzyme transformée en pepsine au contact du pH acide (**Figure 1**). La principale fonction du pepsinogène est de digérer les protéines. La sécrétion du liquide gastrique est régulée par des facteurs hormonaux/endocriniens et mécaniques.

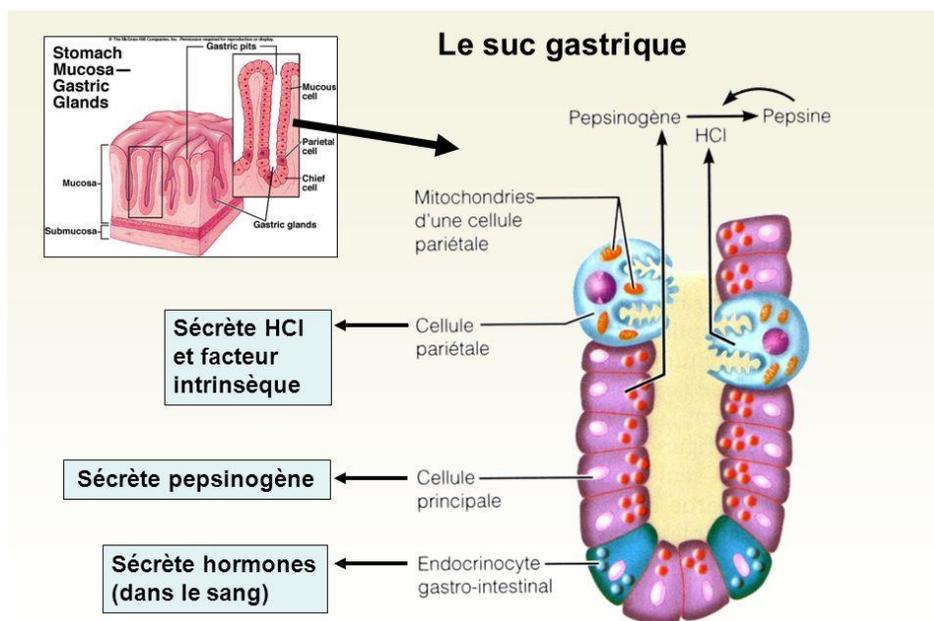


Figure 1 : Mécanismes impliqués dans la production du suc gastrique et dans la digestion primaire.

Les mécanismes cellulaires impliqués dans la production de l'acide gastrique sont complexes et impliquent différents médiateurs et récepteurs (**Figure 2**). Les principaux

traitements anti-acides sont issus de l'inhibition respective de ces différents mécanismes.

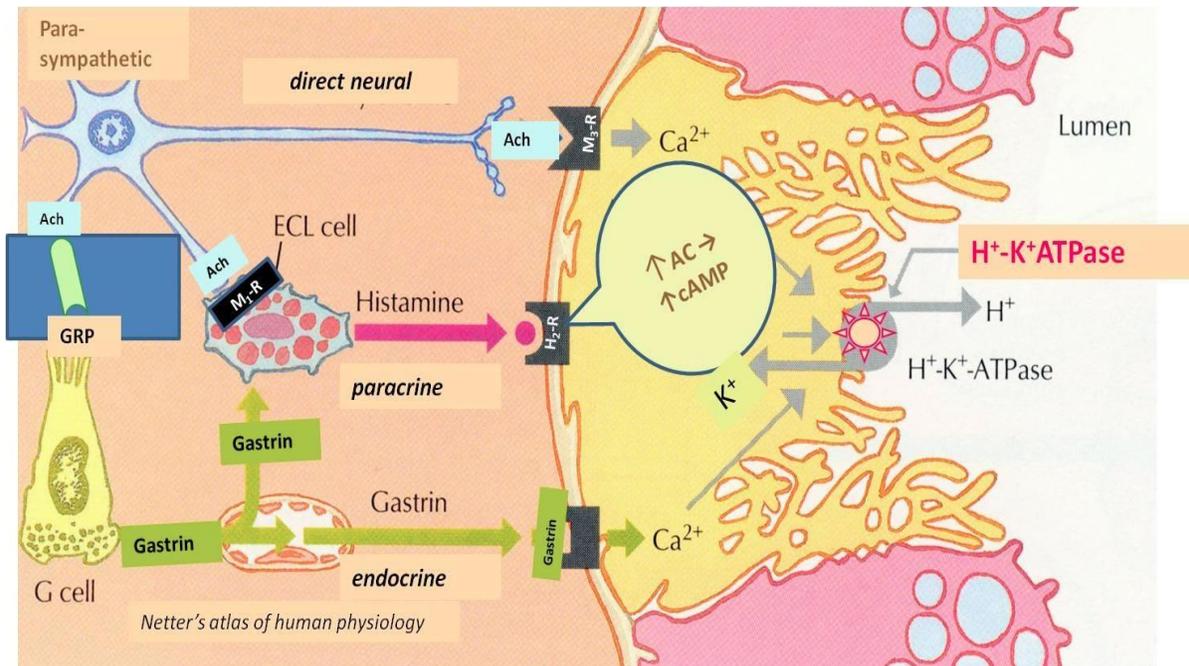


Figure 2 : Schéma des mécanismes cellulaires et endocriniens impliqués dans la production de l'acidité gastrique.

- **L'histamine (H2)** est produite par les cellules entérochromaffines (ECL) qui sont stimulées sous l'effet de l'acétylcholine et de la gastrine.
- **La Gastrine** est produite par les cellules G de l'estomac présentes dans les glandes pyloriques. Par son effet sur les récepteurs cholécystokin-B (CCK-B), elle permet l'augmentation du calcium intra-cellulaire des cellules gastriques. L'effet principal est via l'activation de la production de H2 par les cellules ECL.
- **L'acétylcholine (ACh)** est un neuropeptide produit par les neurones du système nerveux sympathique, permettant également de stimuler la production d'histamine par les cellules ECL mais aussi d'agir directement sur la concentration intra-cellulaire de calcium par l'intermédiaire des récepteurs muscariniques présents à la surface de certaines cellules gastriques.

La première phase de sécrétion d'acide gastrique est dite "céphalique" et permet la préparation de l'estomac à recevoir des aliments en débutant la production de liquide gastrique suite au contact visuel ou olfactif avec un aliment. Lorsque les aliments entrent ensuite dans l'estomac, la distension de l'estomac déclenche une 2e phase dite "gastrique" permettant la production de pepsinogène mais aussi de substances

protectrices comme le mucus et les bicarbonates, créant une surface de protection entre la lumière de l'estomac très acide et la surface des cellules (**Figure 3**). La dernière phase est la phase "duodénale", initiée lorsque le chyme pénètre dans le duodénum.

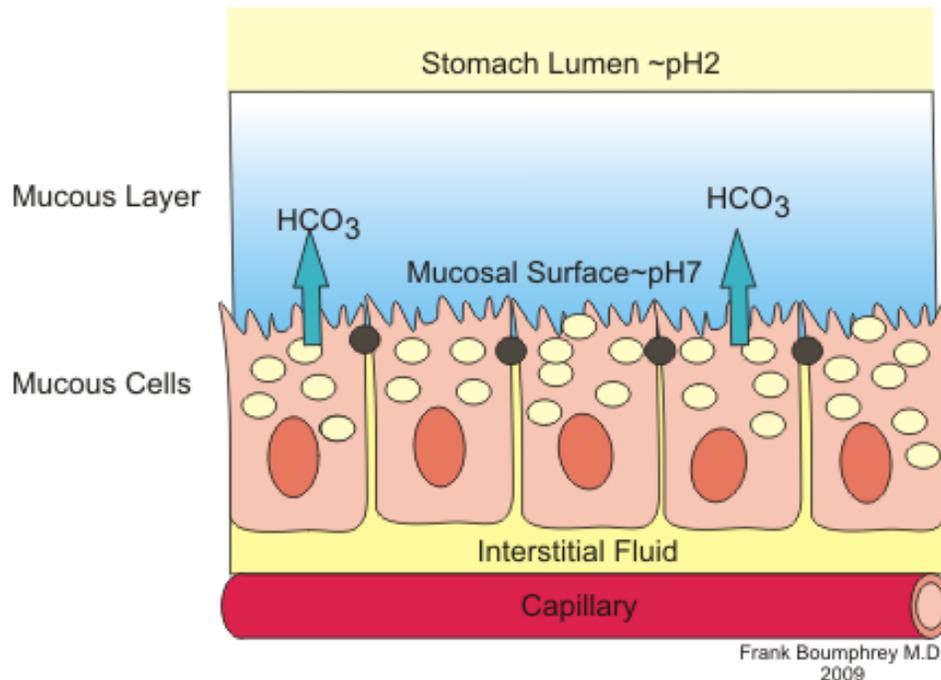


Figure 3 : Couche protectrice de mucus à la surface de l'estomac, constituant une barrière protectrice contre le pH acide intra-luminal et les facteurs mécaniques/toxiques externes.

Lorsque cette barrière physiologique est brisée, des lésions de la muqueuse peuvent survenir. Les prostaglandines constituent un des principaux moyens de défense de la muqueuse gastrique. En effet, leur production (PGE2 et PGI2) augmente la sécrétion de mucus et de bicarbonates par les cellules pariétales et diminue la sécrétion d'acide gastrique. De plus la sécrétion de prostaglandines favorise la ré-épithélialisation et ainsi la guérison des lésions érosives.

Par conséquent, une des causes les plus fréquentes d'ulcérations gastro-duodénales chez les animaux de compagnie est iatrogénique et reliée à l'inhibition des cyclooxygénases (COX) via l'administration d'anti-inflammatoires, principalement non stéroïdiens. Des études récentes semblent démontrer qu'à la fois les COX-1 et les COX-2 ont un rôle dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse digestive. L'utilisation des AINS dits COX-sélectifs est controversé sera discuté plus en détails lors de la présentation.

Les autres principales causes d'ulcères sont les maladies inflammatoires de l'intestin (surtout chez le chat), les maladies hépatiques (notamment les shunts porto-systémiques), les chirurgies spinales ou encore certaines tumeurs digestives (carcinome, lymphome) ou extra-digestives (mastocytome, gastrinome).

2. Utilisation raisonnée des anti-acides et des protecteurs gastriques

Lorsqu'une lésion de la muqueuse digestive est suspectée ou anticipée, différents médicaments sont disponibles dans l'arsenal thérapeutique du praticien. Le choix des molécules à utiliser nécessite l'application clinique de certaines notions pharmacologiques et physiopathologiques. Par exemple, en médecine humaine, il est recommandé de maintenir un pH gastrique > 3 pendant 75% de la journée et/ou > 4 environ 66% du temps pour favoriser une bonne guérison des ulcérations gastro-duodénales.

- Les anti-histaminiques de type H2

Les antagonistes des récepteurs de l'histamine-2 (H2-RA) sont la classe de médicament la plus couramment utilisée en médecine vétérinaire. Les molécules les plus fréquentes dans cette catégorie sont la famotidine, la ranitidine et la cimétidine. L'effet bénéfique est relié au blocage des récepteurs de l'histamine-2 (H2) qui, tel que mentionné plus tôt, ont un rôle majeur dans la production d'acide gastrique par les cellules pariétales.

Des études ont évalué l'efficacité de ces molécules en étudiant leur effet sur l'augmentation du pH gastrique. Dans plusieurs études chez des chiens en santé, la ranitidine et la cimétidine n'ont pas montré d'effet anti-acide supérieur à un placebo. À une dose et une fréquence adéquate, la famotidine semble avoir un effet plus prononcé avec un pH > 3 environ 50% du temps et > 4 environ 40% du temps. Ces données encourageantes ne remplissent toutefois pas les conditions de guérison d'ulcères recommandés en médecine humaine. Les résultats semblent assez similaires chez le chat. Les doses habituelles sont de 0,5 à 1 mg/kg q12-24h par voie entérale ou parentérale. Il est généralement recommandé de l'utiliser à la dose de 1 mg/kg deux fois par jour pour obtenir un effet anti-acide maximal.

Cette catégorie de médicament est généralement assez sécuritaire bien que certains effets cardio-vasculaires (hypotension, BAV, bradycardie) ont été observés après un bolus intra-veineux rapide en médecine humaine. Il est à noter que la cimétidine est un puissant inhibiteur du cytochrome P450 et que la ranitine a des effets pro-kinétiques notables. L'application pratique des médicaments de cette catégorie avec les effets secondaires potentiels sera discutée plus en détails lors de la présentation.

- Les inhibiteurs des pompes à proton

Les inhibiteurs des pompes à protons (PPI) sont de plus en plus fréquemment utilisés en médecine vétérinaire grâce au nombre croissant d'études scientifiques appuyant leur efficacité clinique chez les animaux de compagnie. Les principales

molécules disponibles sont l'oméprazole, le pantoprazole le lanzoprazole ou l'esoméprazole. Leur mécanisme d'action passe par l'inhibition des pompes à protons H⁺/K⁺-ATPase à la surface des cellules pariétales (**Figure 2**). En agissant sur la voie finale de production d'acide, la suppression gastrique obtenue par ce mécanisme est beaucoup plus puissante que par les autres voies en amont (**Figure 4**).

Chez le chien, des études récentes ont montré que l'oméprazole utilisé 2 fois par jour permettait d'obtenir un pH gastrique significativement plus élevé qu'avec la famotidine ou même l'oméprazole une fois par jour. Les résultats semblent similaires chez le chat. Les doses habituelles sont de 0.7 à 1 mg/kg q12-24h par voie entérale ou parentérale. L'effet maximal est généralement obtenu après 48-72h.

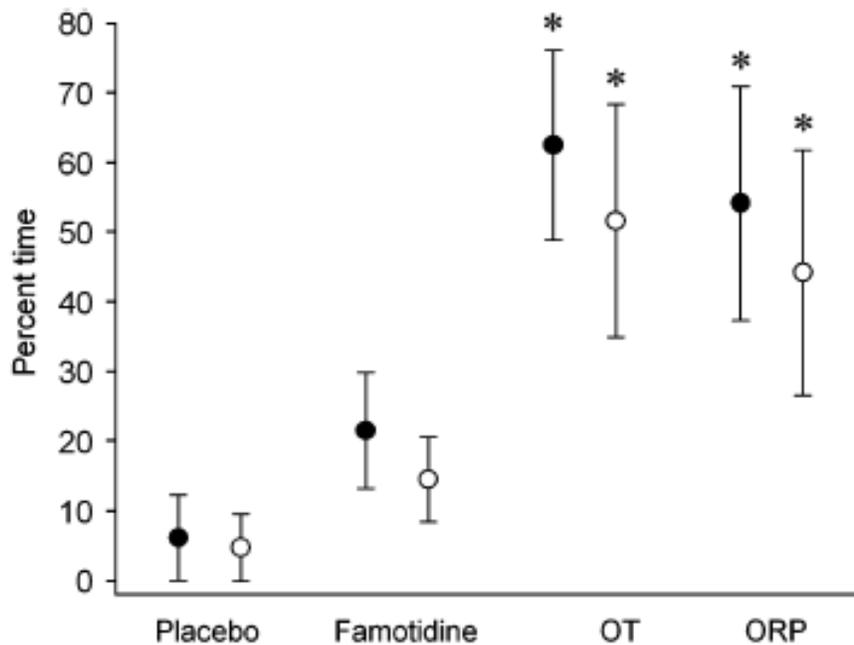


Figure 4 : Comparaison de l'efficacité de différentes molécules sur le pourcentage de temps passé avec un pH gastrique >3 (cercles pleins) ou > 4 (cercles vides). *p<.05. OT : *Omeprazole tablets*; ORP : *Omeprazole reformulated paste*. Tolbert et al; JVIM 2011

Les effets secondaires potentiels sont rares et souvent d'ordre digestif (vomissements, diarrhée). Des interactions médicamenteuses sont possibles en raison de l'inhibition du cytochrome P450. L'utilisation à long terme des PPI est encore à l'étude mais des principes de précaution s'appliquent en raison des effets secondaires observés en humaine lors de la prise chronique de ces molécules : déminéralisation osseuse, déficience en B12, maladie rénale, tumeurs gastriques... L'utilisation pratique des médicaments de cette catégorie avec les effets secondaires potentiels sera discutée plus en détails lors de la présentation.

- Les analogues de prostaglandine

Les analogues synthétiques de la prostaglandine comme le misoprostol (PGEI) permettent d'augmenter la production de bicarbonates et diminuent la production d'acide gastrique. Bien qu'ayant en général un effet assez limité sur le pH gastrique, ils permettent d'accélérer le turn-over cellulaire et améliorent l'apport vasculaire limitant ainsi les lésions ischémiques.

Leur utilisation est généralement recommandée en prévention des ulcérations chez des patients avec des facteurs de risques importants, notamment en lien avec l'utilisation des AINS. Le temps de demi-vie étant court, une administration deux à trois fois par jour est recommandée. La dose habituelle est de 2 à 5 ug/kg PO q8-12h. Leur efficacité semble plus limitée pour les ulcères non reliés aux AINS. La plupart des effets secondaires notables sont d'ordre digestif (vomissements, diarrhée, nausée, douleur abdominale) et leur utilisation est contre-indiquée chez les animaux en gestation.

- Les protecteurs de muqueuse

Au-delà des différents anti-acides, les protecteurs de muqueuse constituent également un outil important dans le traitement des ulcères gastriques. Le sucralfate est la principale molécule utilisée chez les animaux de compagnie. Au contact d'un pH acide, il se dissocie en sels d'aluminium et en sucrose et crée des ponts disulfures avec les lésions chargées positivement en périphérie des lésions ulcératives. Ce processus assure ainsi le maintien du principe actif en contact avec les lésions pendant plusieurs heures. Ces protecteurs contribuent indirectement à la guérison également en stimulant la production locale de facteurs trophiques (PGE2, EGF...) et de bicarbonates.

La dose habituelle est de 0,25-0,5 à 1-2g q6-8h selon la taille du patient. Lors de gastrite ou d'oesophagite sévère, il peut même être utilisé q4-6h dans un premier temps. L'administration dans un format liquide est préférable afin de favoriser le contact avec les lésions ulcératives. Les effets secondaires sont rares mais il est généralement recommandé de le donner sur un estomac vide, à distance des autres médicaments administrés par voie orale.

3. Application pratique : Cas cliniques

Ces notions seront approfondies au cours de la présentation et illustrées à travers plusieurs cas cliniques pouvant être rencontrés en pratique :

- Oesophagite secondaire à des reflux durant une anesthésie chez un chat.
- Intoxication aux AINS chez un chien.
- Vomissements chroniques chez un patient avec une IBD.