

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	1
---------------------------	----------

TABLE DES ILLUSTRATIONS	9
--------------------------------	----------

ABREVIATIONS UTILISEES	10
-------------------------------	-----------

INTRODUCTION	12
---------------------	-----------

1 PREMIERE PARTIE :

PHYSIOPATHOLOGIE ET THERAPEUTIQUE DES ULCERES	14
--	-----------

1.1 PHYSIOPATHOLOGIE	14
-----------------------------	-----------

1.1.1 PHYSIOPATHOLOGIE DES ULCÈRES GASTRO-INTESTINAUX ET OESOPHAGIENS	14
---	----

1.1.1.1 Ulcères gastro-intestinaux	14
------------------------------------	----

1.1.1.2 Ulcères oesophagiens	20
------------------------------	----

1.1.2 PHYSIOPATHOLOGIE DES VOMISSEMENTS	21
---	----

1.1.2.1 Le réflexe du vomissement	21
-----------------------------------	----

1.1.2.2 Etiologie des vomissements	21
------------------------------------	----

1.2 TRAITEMENTS	24
------------------------	-----------

1.2.1 LES MOLÉCULES EMPÊCHANT LA SÉCRÉTION D'ACIDE GASTRIQUE	24
--	----

1.2.1.1 Les antagonistes des récepteurs H2	24
--	----

1.2.1.2 Les inhibiteurs de la pompe à protons	28
---	----

1.2.1.3 Les analogues des prostaglandines	31
---	----

1.2.2 LES MOLÉCULES RENFORÇANT LES DÉFENSES DE LA MUQUEUSE	34
--	----

1.2.2.1 Les anti-acides	34
-------------------------	----

1.2.2.2 Les analogues des prostaglandines	37
---	----

1.2.2.3 Le sucralfate	38
-----------------------	----

1.2.3 LES ANTI-ÉMÉTIQUES	41
--------------------------	----

1.2.3.1 Les anti-émétiques centraux	41
-------------------------------------	----

1.2.3.2 Les anti-émétiques périphériques	43
--	----

2 DEUXIEME PARTIE :

PHYSIOPATHOLOGIE ET THERAPEUTIQUE DE L'HYPOMOTRICITE DIGESTIVE	48
---	-----------

2.1 PHYSIOPATHOLOGIE	48
-----------------------------	-----------

2.1.1 PHYSIOLOGIE DU SYSTÈME NERVEUX ENTÉRIQUE	48
--	----

2.1.1.1 Anatomie du système nerveux entérique	48
---	----

2.1.1.2 Electrophysiologie du système nerveux entérique	49
---	----

2.1.1.3 Organisation fonctionnelle du système nerveux entérique	49
---	----

2.1.1.4 Interaction entre l'innervation intrinsèque et extrinsèque	50
--	----

2.1.1.5 Les neurotransmetteurs du système nerveux entérique	51
---	----

2.1.1.6 Les fonctions physiologiques du système nerveux entérique	53
---	----

2.1.2	DIMINUTION FONCTIONNELLE DE LA MOTRICITÉ DE L'ŒSOPHAGE	54
2.1.2.1	Physiologie de la motricité de l'œsophage	54
2.1.2.2	Hypomotricité de l'oesophage	56
2.1.3	DIMINUTION FONCTIONNELLE DE LA MOTRICITÉ DE L'ESTOMAC	59
2.1.3.1	Physiologie de la motricité gastrique	59
2.1.3.2	Ralentissement fonctionnel de la vidange gastrique	60
2.1.4	DIMINUTION FONCTIONNELLE DE LA MOTRICITÉ DU PETIT INTESTIN	63
2.1.4.1	Physiologie de la motricité de l'intestin grêle	63
2.1.4.2	Hypomotricité intestinale	63
2.1.5	DIMINUTION FONCTIONNELLE DE LA MOTRICITÉ DU COLON	66
2.1.5.1	Physiologie de la motricité du colon	66
2.1.5.2	Hypomotricité du colon	67
2.2	TRAITEMENTS	71
2.2.1	LES PROKINÉTIQUES	71
2.2.1.1	Les antagonistes de la dopamine	71
2.2.1.2	Les molécules motilin-like	74
2.2.1.3	Les agonistes de la sérotonine	77
2.2.1.4	Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	83
2.2.2	LES LAXATIFS	86
2.2.2.1	Les laxatifs rectaux	86
2.2.2.2	Les laxatifs oraux	87

3 TROISIEME PARTIE :

PHYSOPATHOLOGIE ET THERAPEUTIQUE DES DIARRHEES **92**

3.1	PHYSIOPATHOLOGIE	94
3.1.1	CLASSIFICATION PHYSIOPATHOLOGIQUE DES DIARRHÉES	94
3.1.1.1	Les diarrhées osmotiques	94
3.1.1.2	Les diarrhées sécrétoires	95
3.1.1.3	Les diarrhées exsudatives	97
3.1.1.4	Les diarrhées associées à une perturbation de la motricité intestinale	100
3.1.2	ETIOLOGIE DES DIARRHÉES	102
3.1.2.1	Les diarrhées aiguës	102
3.1.2.2	Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	103
3.1.2.3	Autres maladies chroniques de l'intestin	107
3.2	TRAITEMENTS	113
3.2.1	LES PROTECTEURS ET LES ADSORBANTS	113
3.2.1.1	L'association kaolin-pectine	113
3.2.1.2	Le charbon activé	114
3.2.1.3	Les sels de bismuth	114
3.2.1.4	Les anti-acides	115
3.2.1.5	Le sulfate de baryum	115
3.2.2	LES MODIFICATEURS DE LA MOTRICITÉ ET DE LA SÉCRÉTION INTESTINALES	116
3.2.2.1	Les agents anti-cholinergiques	116
3.2.2.2	Les opioïdes	118
3.2.2.3	Les autres molécules modifiant la motricité et/ou la sécrétion	122
3.2.3	LES ANTIBIOTIQUES	124
3.2.3.1	Effets secondaires à l'administration d'antibiotiques	124

3.2.3.2	Indications de l'antibiothérapie	125
3.2.3.3	Choix de l'antibiotique	126
3.2.3.4	Cas particulier du métronidazole	127
3.2.4	LES IMMUNOSUPPESSEURS	130
3.2.4.1	La sulfasalazine	130
3.2.4.2	La mésalamine et l'olsalazine	132
3.2.4.3	L'azathioprine	132
3.2.4.4	Les autres molécules	133

CONCLUSION **136**

BIBLIOGRAPHIE **138**

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

<i>Figure 1</i>	: Les récepteurs impliqués dans la sécrétion d'acide gastrique	p.10
<i>Figure 2</i>	: Les mécanismes de défense de la muqueuse gastro-intestinale	p.11
<i>Figure 3</i>	: Le réflexe du vomissement	p.17
<i>Figure 4</i>	: Courbes dose-réponse comparant les activités de deux anti-sécrétoires	p.20
<i>Figure 5</i>	: Evolution du pH gastrique moyen après stimulation par la gastrine	p.30
<i>Figure 6</i>	: Pourcentages cumulés moyens du temps passé aux diverses valeurs de pH	p.30
<i>Figure 7</i>	: Anatomie du système nerveux entérique	p.43
<i>Figure 8</i>	: Organisation fonctionnelle du système nerveux entérique	p.45
<i>Figure 9</i>	: Voie neuronale concernant la phase oesophagienne de la déglutition	p.50
<i>Figure 10</i>	: Algorithme de la constipation, de l'obstipation et du mégacôlon	p.65
<i>Figure 11</i>	: Effets pharmacologiques du métoclopramide et du dompéridone	p.67
<i>Figure 12</i>	: Effets pharmacologiques de l'érythromycine	p.70
<i>Figure 13</i>	: Structure du cisapride	p.72
<i>Figure 14</i>	: Effets pharmacologiques du cisapride	p.74
<i>Figure 15</i>	: Courbes doses cumulées/réponse du cisapride	p.74
<i>Figure 16</i>	: Effets pharmacologiques de la ranitidine et de la nizatidine	p.79
<i>Figure 17</i>	: Traitement des constipations moyennes, modérées et récidivantes	p.81
<i>Figure 18</i>	: Pathogenèse de l'augmentation du contenu hydrique fécal	p.87
<i>Figure 19</i>	: Balance hydrique normale de l'intestin canin	p.91
<i>Figure 20</i>	: Effets des modifications de la perméabilité de la muqueuse	p.93
<i>Figure 21</i>	: Une cause possible des maladies inflammatoires intestinales	p.100
<i>Figure 22</i>	: Algorithme du diagnostic étiologique d'une diarrhée	p.107

TABLEAUX

<i>Tableau 1</i>	: Les causes d'ulcérations/érosions gastroduodénales	p.12
<i>Tableau 2</i>	: Etiologie des vomissements	p.18
<i>Tableau 3</i>	: Utilisation des phénothiazines chez les carnivores domestiques	p.37
<i>Tableau 4</i>	: <u>Bilan</u> : Médicaments humains utilisables en thérapie anti-ulcéreuse	p.41
<i>Tableau 5</i>	: Influence de la dénervation du système nerveux extrinsèque	p.46
<i>Tableau 6</i>	: Facteurs influençant la pression du bas sphincter oesophagien	p.51
<i>Tableau 7</i>	: Maladies associées à un mégacœsophage	p.53
<i>Tableau 8</i>	: Causes de mégacôlon chez le chien et le chat	p.64
<i>Tableau 9</i>	: <u>Bilan</u> : Médicaments humains utilisables en thérapie prokinétique/laxative	p.86
<i>Tableau 10</i>	: Pathogenèse de la diarrhée	p.88
<i>Tableau 11</i>	: Modifications à l'origine d'une diarrhée dans le petit et le gros intestins	p.88
<i>Tableau 12</i>	: Différences entre les diarrhées du petit et du gros intestins	p.88
<i>Tableau 13</i>	: Maladies diarrhéiques associées à une perturbation de la motricité	p.96
<i>Tableau 14</i>	: Diagnostic biochimique d'une diarrhée chronique	p.98
<i>Tableau 15</i>	: Activités métaboliques de la flore gastro-intestinale	p.103
<i>Tableau 16</i>	: Modifications histologiques dans les maladies intestinales chroniques	p.106
<i>Tableau 17</i>	: Effets néfastes des antibiotiques	p.119
<i>Tableau 18</i>	: Indications des antibiotiques dans le traitement des diarrhées	p.120
<i>Tableau 19</i>	: Comparaison des molécules actives contre les bactéries anaérobies	p.121
<i>Tableau 20</i>	: Doses d'antibiotiques nécessaires pour traiter les diarrhées bactériennes	p.122
<i>Tableau 21</i>	: <u>Bilan</u> : Médicaments humains utilisables en thérapie anti-diarrhéique	p.130

ABREVIATIONS UTILISEES

AChE = anticholinestérase
AI = anti-inflammatoire
AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien
AIS = anti-inflammatoire stéroïdien
AMM = autorisation de mise sur le marché
BSO = bas sphincter oesophagien
CE = corps étranger
CI = contre-indiqué
CMM = complexe moteur ou myoélectrique migrant
CN = chien
CT = chat
CTZ = chemoreceptor trigger zone
ELP = entérocolite lympho-plasmocytaire
EE = entérocolite éosinophilique
ENVL = école nationale vétérinaire de Lyon
GEH = gastroentérite hémorragique
GO = gastro-oesophagien
IM = voie intra-musculaire
IPE = insuffisance pancréatique exocrine
IV = voie intra-veineuse
KCS = kérato-conjonctivite sèche
MA = malabsorption
MD = maldigestion
MICI = maladie inflammatoire chronique intestinale
NANC = non adrénergique non cholinergique
PG = prostaglandine
PIF = péritonite infectieuse féline
PO = per os
SC = voie sous-cutanée
SIBO = small intestinal bacterial overgrowth
SNC = système nerveux central
TJA = thérapie en jours alternés
TLI = mesure de l'immunoréactivité trypsinogène sérique
VIP = vasoactive intestinal polypeptide

INTRODUCTION

Les troubles digestifs sont un motif de consultation majeur en médecine vétérinaire des carnivores domestiques et concernent tout autant l'animal jeune, que l'animal adulte ou l'animal âgé. Bien que l'arsenal thérapeutique vétérinaire gastro-entérologique se soit développé en conséquence, trois affections majeures du tractus digestif nécessitent l'emploi de médicaments humains : les ulcères, l'hypomotricité fonctionnelle digestive, et les troubles diarrhéiques.

Pour chacune de ces affections, nous nous intéresserons aux mécanismes physiopathologiques concernés et aux médicaments humains utilisables dans le cadre de leurs thérapies respectives. Nous détaillerons les indications, les précautions d'emploi et l'intérêt de l'utilisation de ces molécules par rapport à celles existant en formulation vétérinaire.

Enfin, il est important de noter que, d'un point de vue législatif, la double qualification du vétérinaire, vétérinaire prescripteur et propharmacien, lui octroie le droit de prescrire des médicaments humains, mais que ceci n'est pas toujours une solution de facilité. En effet, les formes galéniques et les dosages des médicaments humains ne sont pas toujours adaptés aux carnivores domestiques, et leur emploi chez ces espèces ne bénéficie pas de la protection de l'AMM du fabricant. En conséquence, l'utilisation des médicaments humains doit se faire à bon escient, en accord avec les résultats de publications récentes et fiables, et en cas d'indications réelles seulement, afin de limiter les risques de faute professionnelle.

Rapport-Gastro

1 PREMIERE PARTIE : **PHYSIOPATHOLOGIE ET THERAPEUTIQUE** **DES ULCERES**

L'ulcère est une lésion du tractus gastro-intestinal modérément rencontrée chez les carnivores domestiques et est souvent secondaire à une autre maladie (néoplasie, urémie) ou à l'administration des médicaments ulcérogènes (anti-inflammatoire non stéroïdiens).

Les ulcères gastro-intestinaux sont la cause de vomissements, mais peuvent également être la conséquence de vomissements profus. C'est pourquoi la thérapie anti-ulcéreuse développée dans cette partie comprend non seulement les principes anti-ulcéreux, à proprement parler (anti-sécrétoires et cytoprotecteurs), mais aussi les anti-émétiques. De nouvelles molécules à usage humain sont désormais disponibles dans ces deux domaines, ce qui permet de traiter plus efficacement les ulcères.

1.1 PHYSIOPATHOLOGIE

1.1.1 Physiopathologie des ulcères gastro-intestinaux et oesophagiens

1.1.1.1 Ulcères gastro-intestinaux

[4],[21],[53],[59],[62]

Définition

L'ulcère gastro-intestinal est une importante cause de vomissement, mais peut conduire à d'autres symptômes tels que douleur abdominale, dépression, anorexie, hématurie, méléna, oedèmes (par hypoprotéinémie due aux pertes alimentaires), anémie et/ou septicémie (par perforation). Mais un ulcère peut également être asymptomatique.

L'ulcère est une discontinuité de la muqueuse gastrique ou intestinale. On parle d'érosion lorsque seule la muqueuse est atteinte, et d'ulcère si la lésion s'étend jusqu'à la musculature ou au-delà. Le diagnostic se fait essentiellement par endoscopie ou biopsie, la radiographie avec contraste ne révélant que les stades les plus sévères d'ulcères. Des ulcères peuvent apparaître dans différentes zones du tractus gastro-intestinal, mais on les retrouve le plus souvent au niveau de l'estomac.

Quelle que soit la cause de formation d'un ulcère, le mécanisme pathologique de base est le même : il s'agit d'une interaction entre la **sécrétion d'acide gastrique** et les **mécanismes de défenses de la muqueuse gastro-intestinale**. Les principes thérapeutiques utilisés dans le traitement des ulcères seront donc ceux capables d'inhiber la sécrétion d'acide gastrique et/ou des cytoprotecteurs et seront donc choisis selon l'étiologie de l'ulcère.

Physiologie de la sécrétion d'acide dans l'estomac

La sécrétion d'acide gastrique se déroule en quatre étapes. Les trois premières phases sont les phases encéphalique, gastrique et intestinale, elles sont stimulées par la nourriture par l'intermédiaire de la gastrine. La sécrétion est persistante pendant ces phases, et le pH gastrique diminue progressivement alors que les nutriments traversent le tractus gastro-intestinal. La sécrétion de gastrine est ralentie lorsque le pH gastrique diminue à 3,5 et est complètement inhibée au pH de 1,5, elle reprend ensuite à un pH d'environ 3,0 à 3,5. La quatrième phase de la sécrétion d'acide gastrique est la phase basale et se produit en l'absence de stimuli externes.

Au niv
d'ions hyd
est localis
d'une pom
d'acide ga
récepteurs

- La
sur les ré
chez les c

- La
également

- La
l'histamin

Une p
observée c
3 stimulan

Les m
du récepte
protéines
entraînant
muscarini
cytosoliqu
Ce calciu
ailleurs, l
elles inhib

La sé
récepteurs
d'acide ga

misopro

Les mécanismes de défense de la muqueuse gastro-intestinale

Un estomac normal a la possibilité de résister aux effets nocifs de l'acide chlorhydrique, de la pepsine et des matières abrasives intraluminales grâce à différents mécanismes regroupés sous le nom de "barrière de la muqueuse gastrique" (**figure 2**) :

- Le **mucus** gastrique qui couvre la surface de l'estomac est un gel visqueux constitué de glycoprotéines (5%) et d'eau (95%). Il adhère à la surface de la muqueuse et la protège des abrasions mécaniques. Ce mucus fournit également une couche continue qui maintient le bicarbonate à la surface. Cette couche agit comme un séparateur entre la lumière stomacale (avec un pH inférieur à 2,5) et l'épithélium de la muqueuse (pH quasi neutre).
- La production de **bicarbonate** dans la lumière gastrique neutralise l'acide chlorhydrique intraluminal.
- Une **barrière épithéliale** gastrique composée de phospholipides actifs, de jonctions serrées, et de membranes cellulaires comprenant des lipoprotéines empêchent, par des interactions électriques, le retour de l'ion hydrogène vers la muqueuse.
- La **microcirculation sanguine** de la muqueuse permet une rapide évacuation des ions hydrogènes qui ont pu pénétrer la barrière gastrique. Ce flux sanguin apporte par ailleurs le bicarbonate, les nutriments et l'oxygène nécessaires aux cellules de la muqueuse.
- La **réplication rapide** des cellules épithéliales est un autre moyen de défense de la muqueuse.
- La **production locale d'agents cytoprotecteurs** tel que les prostaglandines de la série E est un important moyen de défense car elles modulent la sécrétion d'acide chlorhydrique et de gastrine, augmentent la production de bicarbonates et de mucus, et accélèrent le flux sanguin et l'épithélialisation.

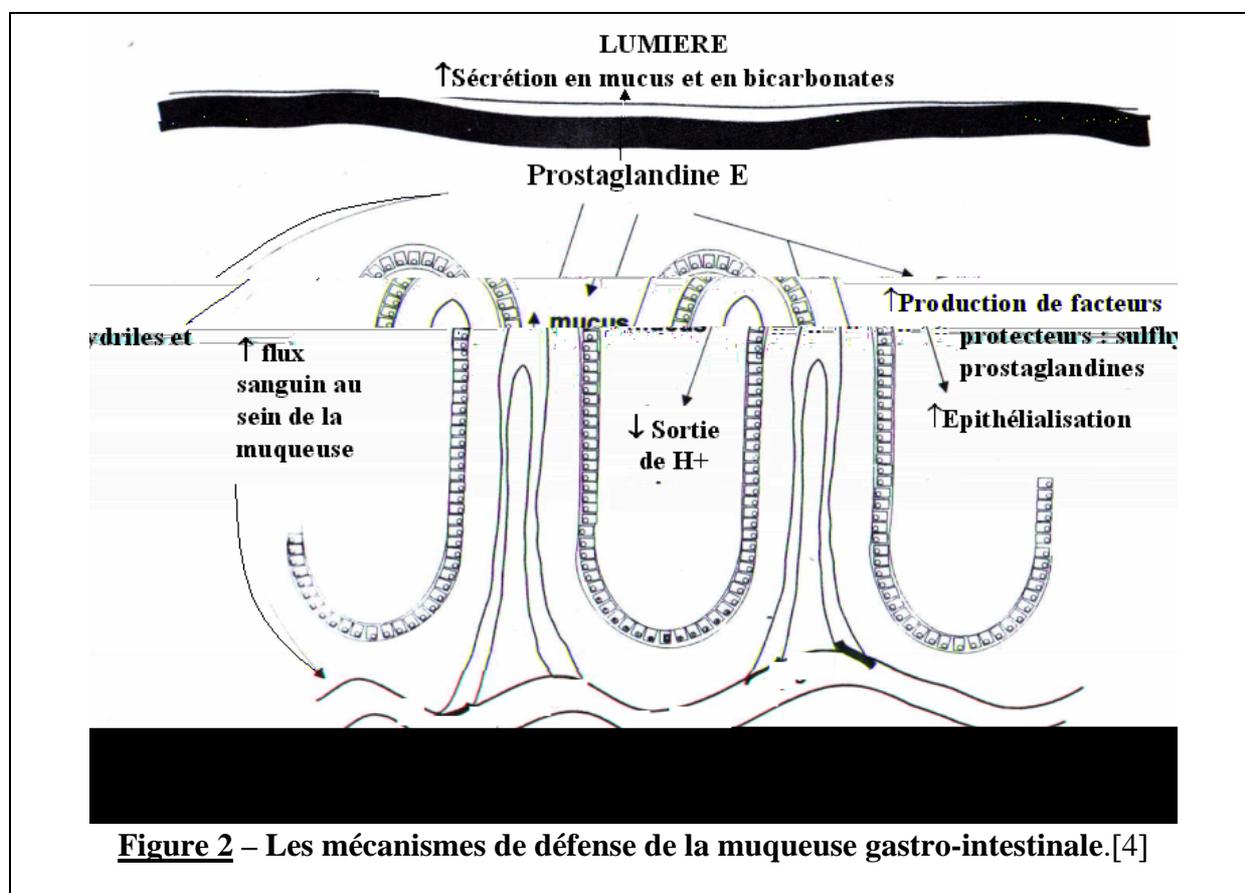


Figure 2 – Les mécanismes de défense de la muqueuse gastro-intestinale.[4]

Etiologie des ulcères

Médicaments Anti-inflammatoires non stéroïdiens Dexaméthasone Stress Hypovolémie Choc, Traumatisme, Septicémie Maladie neurologique Syndromes paranéoplasiques Mastocytomes Gastronime Maladies infiltrantes Tumeurs digestives Maladie inflammatoire de l'intestin	Maladies métaboliques Insuffisance hépatique Insuffisance rénale Pancréatite aiguë Hypoadrénocorticisme Reflux biliaire dans l'estomac Rétention gastrique chronique Coagulation intra-vasculaire disséminée Infections Parasitaires Bactériennes Virales Infection fongique
---	---

Tableau 1 – Les causes d'ulcérations/érosions gastroduodénales. [59]

L'utilisation d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)

C'est la cause la plus importante d'ulcère gastrique chez le chien. Ce type d'ulcère se retrouve essentiellement dans la région pyloroantrale de l'estomac. L'administration orale d'AINS, surtout pour l'aspirine, semble augmenter la probabilité de formation des ulcères. L'aspirine tamponnée, et plus particulièrement les produits gastrorésistants sont parfois intéressants pour diminuer leurs effets délétères sur l'estomac. Toutefois, il a été observé que les AINS administrés sous forme parentérale ou sous forme de suppositoires pouvaient également provoquer des ulcères gastriques.

Le mécanisme par lequel les AINS causent des ulcères repose majoritairement sur **l'inhibition de la synthèse des prostaglandines**, étant donné leur rôle important tant dans l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique, que dans la défense de la muqueuse gastrique (voir ci-dessus). Les divers AINS ont différentes possibilités pour inhiber la cycloxygénase (source des prostaglandines) et la 5-lipoxygénase (source des leukotriènes), ce qui pourrait expliquer les différents potentiels d'ulcération de ces médicaments.

Les neutrophiles semblent également jouer un rôle important, avec les prostaglandines, dans ce mécanisme. Suite à l'administration d'AINS, les neutrophiles seraient attirés dans les capillaires de la muqueuse gastrique où ils formeraient des trombi et obstrueraient la circulation. Les prostaglandines semblent empêcher ce phénomène en inhibant le fonctionnement des neutrophiles.

L'inhibition de la peroxydase gastrique, entraînant une accumulation de métabolites oxygénés toxiques dans la muqueuse, la modification du transport des ions et l'altération du potentiel de membrane au sein de la muqueuse seraient d'autres modalités d'action des AINS dans la formation des ulcères.

Les facteurs de risque d'apparition d'ulcères sous traitement à base d'AINS sont les suivants :

- doses d'AINS élevées
- temps d'administration allongé
- augmentation de l'acidité gastrique
- co-administration d'autres AINS ou corticoïdes

Les **chiens sont particulièrement sensibles** à ce phénomène, probablement parce que le temps de demi-vie de ces médicaments est plus long chez le chien que chez l'homme, entraînant une accumulation à hautes doses de ces médicaments. Toutefois il semble y avoir une large variation individuelle quant à la sensibilité aux AINS.

Certains AINS (l'indométhacine, le naproxène, le piroxicam, la flunixin méglumine, l'acide méclofénamique, la phénylbutazone et l'ibuprofène) semble plus particulièrement favoriser l'apparition d'ulcères gastrique chez le chien. Ceci est à corrélérer avec leur puissant pouvoir d'inhibition de la synthèse des prostaglandines et avec leur important temps de demi-vie. De plus, certains de ces médicaments, comme le naproxène, subit un cycle entéro-hépatique, ce qui entraîne une exposition répétée du tractus gastro-intestinal au médicament. Quant à l'aspirine, l'irritation gastrique est l'un de ces effets secondaires les plus communs, surtout lorsqu'elle est administrée sur estomac vide. Cette toxicité de l'aspirine est plus importante chez le chat que chez le chien. En plus de son action inhibitrice sur les prostaglandines, l'aspirine et son métabolite liposoluble, le salicylate, ont un **effet cytotoxique** sur les cellules de la muqueuse gastrique. Cet effet cytotoxique se traduit notamment par une diminution de la production d'ATP cellulaire, par une altération du transport cellulaire et par une diminution du potentiel de membrane transmucoosal, qui entraîne une diffusion rétrograde des protons vers la muqueuse.

Le traitement de ce type d'ulcères implique en premier lieu l'arrêt des AINS. Différentes molécules utilisables en traitement ou en prévention seront développées dans le deuxième paragraphe.

L'utilisation de corticoïdes

La prednisone et la prednisolone, administrée à des doses couramment employées ne provoquent généralement pas d'ulcères, mais une administration simultanée de ces corticoïdes avec un AINS augmente considérablement la probabilité de formation d'ulcères.

L'administration de doses importantes de dexaméthasone (2,2 mg/kg toutes les 12 heures) provoque des ulcères, mais ces doses sont très peu utilisées, sauf dans le domaine neurochirurgical.

Le mécanisme par lequel les glucocorticoïdes provoquent des ulcères reste peu connu. L'inhibition des prostaglandines n'aurait qu'un rôle minoritaire dans ce mécanisme. Les corticoïdes favoriseraient la diffusion rétrograde des acides vers la paroi gastrique et la sécrétion de gastrine. Les autres effets délétères des corticoïdes sont le retard dans la cicatrisation et la colonisation bactérienne des ulcères formés.

Le stress

Le stress, c'est-à-dire " la réponse non spécifique de l'organisme à toute agression extérieure", est associé à des ulcères chez les animaux comme chez l'homme. Dans ce cas, on s'intéresse essentiellement au choc hypovolémique et/ou septique, ou à une maladie neurologique sévère.

Le mécanisme n'est pas très clair, mais une septicémie, par exemple, augmenterait la production d'acide gastrique chez le chien. Par ailleurs, les maladies qui affectent le débit sanguin gastro-intestinal (voir les défenses de la muqueuse ci-dessus), tels que la coagulation intra-vasculaire disséminée, la septicémie, et l'hypovolémie engendrent des ulcères, essentiellement localisés dans le fundus et le corps de l'estomac.

Plusieurs mécanismes comme la diminution du débit sanguin gastrique, l'augmentation de la motricité gastrique, l'hyperactivité vagale ayant l'acétylcholine pour médiateur, la

diminution des prostaglandines du sérum et de la muqueuse, ou l'augmentation de la perméabilité vasculaire semblent être impliqués dans le développement des ulcères.

Récemment une attention particulière a été apportée aux "*reactive oxygen species*" (ROS) libérés par les leucocytes lors de stress, ces ROS joueraient un rôle dans les ulcères gastriques expérimentalement induits par l'immobilisation, le choc hémorragique, la reperfusion et les AINS. Les ROS induisent une peroxydation lipidique qui augmente la fluidité, la perméabilité et la perte d'intégrité de la muqueuse, et pourraient ainsi être impliqués lors des lésions gastriques induites par le stress[15].

Les syndromes paranéoplasiques

Mastocytomes

Ces tumeurs contiennent de l'histamine, qui un puissant stimulant de la sécrétion d'acide gastrique. Si un mastocyte tumoral dégranule (spontanément ou suite à une manipulation ou à la mort de la cellule), l'augmentation brutale d'histamine circulant peut entraîner une hyperacidité gastrique et, ainsi, la formation d'ulcères. Ce type d'ulcère se retrouve dans toutes les zones de l'estomac et dans le duodénum.

Gastronimes

Ce sont des tumeurs dites APUDomas (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation), habituellement trouvées dans le pancréas, plus fréquemment chez le chien que chez le chat. Ces tumeurs sécrètent de la gastrine, qui favorise la sécrétion d'acide gastrique.

La sécrétion continue d'acide gastrique cause fréquemment des ulcères de l'estomac et du duodénum proximal, des oesophagites (dues au vomissement de grand volume d'acide) et des diarrhées (dues à l'hypersecretion gastrique, à la destruction des villi intestinales et à l'inhibition de la lipase pancréatique et des sels biliaires par l'acidité). L'hypergastrinémie provoque également une hypertrophie de la muqueuse gastrique.

La triade composée de l'hypergastrinémie, des ulcérations gastro-intestinales et de la présence d'une tumeur neuroendocrine (gastronime) est connue sous le nom de syndrome de Zollinger-Ellison.

La gastrine sérique devrait être mesurée dès lors où des chiens ont des ulcères récidivants ou lors d'échec thérapeutique face à des ulcères.

Maladies inflammatoires de l'intestin

Les gastro-entérites lymphocytaires, plasmocytaires ou éosinophiliques sont souvent associées à des ulcères de l'estomac ou/et du duodénum proximal. De plus, les thérapies à base de corticoïdes dans ces maladies augmentent le risque d'apparition d'ulcères.

Maladies rénales et hépatiques

Des ulcères, majoritairement localisés dans le duodénum et la région pyloroantrale de l'estomac, ont été observés chez des animaux atteints de maladies hépatiques. Le mécanisme serait lié à une augmentation des concentrations en gastrine et en histamine, voire même à une libération d'autres sécrétagogues gastriques.

Lors d'insuffisance rénale, on note également une augmentation des concentrations en gastrine et en histamine, mais l'urée et l'ammoniac jouent un rôle tout aussi important. L'urée entraîne une réduction du débit sanguin dans la muqueuse et l'ammoniac à une action toxique sur l'épithélium gastrique. Les lésions gastriques associées à de l'urémie sont le plus souvent situées dans le fundus.

Divers

- *Les corps étrangers* : ils sont rarement une cause directe d'ulcération gastro-intestinale, mais peuvent empêcher un ulcère de guérir.
- *Les néoplasies* : les adénocarcinomes gastriques ou les lymphosarcomes sont des causes d'ulcérations.
- *Les maladies neurologiques sévères* peuvent provoquer des ulcères gastriques indépendamment du fait de l'utilisation des corticoïdes ou du stress, ceci peut être dû à un dysfonctionnement entre les systèmes sympathique et parasympathique, entraînant une vagotonie, provoquant une hypersécrétion et une hypermotricité gastrique.
- *L'importance des infections par des bactéries*, type Helicobacter, constatées chez l'homme, reste encore à démontrer chez les carnivores domestiques.
- *Les infestations par des vers* peuvent provoquer des ulcérations, notamment chez le chat (*O.tricuspis*), lors de migration.

1.1.1.2 Ulcères oesophagiens

L'œsophagite est une inflammation de la paroi oesophagienne, allant d'une simple irritation de la muqueuse à la formation d'ulcères.

1.1.2 Physiopathologie des vomissements

1.1.2.1 **Le réflexe du vomissement**

[4],[27],[33]

Le vomissement est contrôlé au niveau du **centre du vomissement** localisé dans la formation réticulée latérale du cerveau, ce site est ainsi protégé par la barrière hémato-encéphalique. Bien que différentes voies puissent entraîner un réflexe de vomissement, tous les signaux sont coordonnés au niveau du centre. (*figure 3*)

Des signaux peuvent provenir de **centres supérieurs** tels que le cortex cérébral ou le système limbique. C'est ainsi que les vomissements dits psychogéniques ou ceux consécutifs à des stimuli olfactifs ou visuels ont pour origine le cortex cérébral, alors que les lésions intracrâniennes et les augmentations de pressions intracrâniennes provoquent des vomissements via le système limbique. L'acétylcholine est le premier neurotransmetteur qui véhicule les informations de ces centres supérieurs, bien que l'histamine joue un rôle de messenger secondaire via les récepteurs H1.

Les **substances chimiques** apportées par le sang vont stimuler le "*chemoreceptor trigger zone*" (CTZ), localisé dans la région postérieure de la paroi latérale du troisième ventricule. Cette zone ne possède pas une barrière hémato-encéphalique complète, et est ainsi plus accessible que le centre du vomissement pour des substances comme les médicaments ou les toxines circulants dans le sang. Ainsi, les vomissements engendrés par des substances (urémie, toxines, pyométre, hépatite, endotoxémie), et par des médicaments (digitalique, apomorphine, analgésiques narcotiques, oestrogènes) véhiculés par le sang se font par l'intermédiaire du CTZ. La stimulation du CTZ est initiée par des récepteurs dopaminergiques (D2) qui répondent à des agonistes comme la dopamine et l'apomorphine. La sérotonine (5-HT) et l'histamine via les récepteurs H1 semblent également être des médiateurs importants dans cette zone.

Des signaux originaires des **canaux semi-circulaires de l'appareil vestibulaire** sont transmis au noyau vestibulaire via le nerf VIII, puis au centre du vomissement via le CTZ. Cette voie fait intervenir des récepteurs à l'histamine (H1) et est responsable des vomissements dans le cas du mal des transports.

Les **signaux périphériques** provoquant des vomissements originaires du pharynx sont transmis par différents nerfs via le nerf IX vers le centre du vomissement. D'autres voies périphériques afférentes stimulées par la distension ou l'irritation de divers organes abdominaux passe par les nerfs sympathiques ou vagues. L'acétylcholine est le premier neurotransmetteur véhiculant les informations de la périphérie vers le centre du vomissement.

L'acétylcholine agit également comme le premier neurotransmetteur afférent au niveau du muscle lisse de l'estomac. De même, les récepteurs à la dopamine de l'estomac favorisent l'inhibition de la motricité gastrique pendant les périodes de nausée et de vomissement. De plus, ces mêmes récepteurs contribuent au réflexe qui permet la relaxation de la partie haute de l'estomac et le retard de la vidange gastrique associée à la distension stomacale causée par la nourriture. La sérotonine (via 5-HT3 récepteurs) intervient également au niveau des voies afférentes de l'estomac et de l'intestin.

1.1.2.2 **Etiologie des vomissements**

(*tableau 2*)

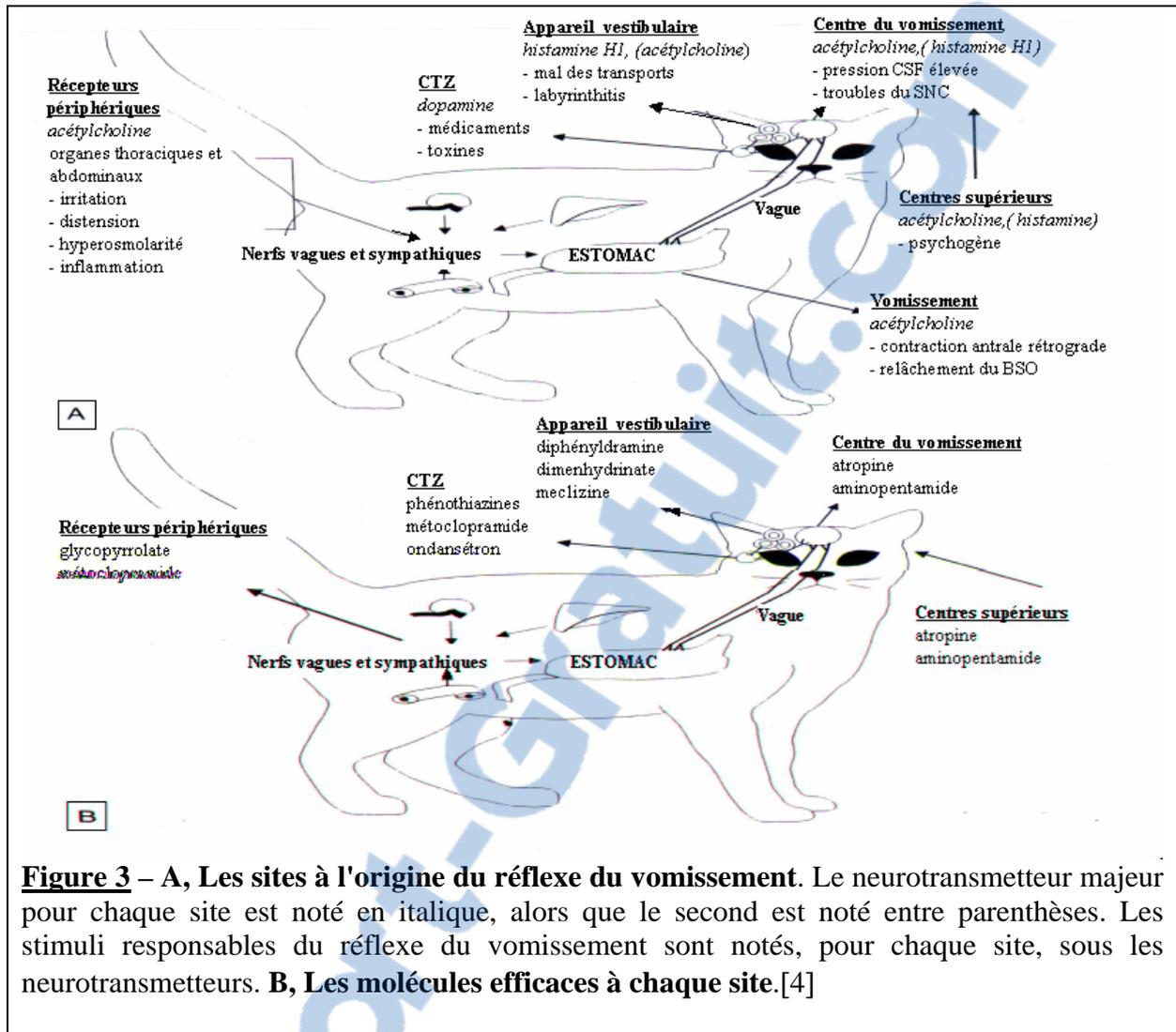


Figure 3 – A, Les sites à l'origine du réflexe du vomissement. Le neurotransmetteur majeur pour chaque site est noté en italique, alors que le second est noté entre parenthèses. Les stimuli responsables du réflexe du vomissement sont notés, pour chaque site, sous les neurotransmetteurs. **B, Les molécules efficaces à chaque site.**[4]

<p>Cause alimentaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Changement brutal d'alimentation - Ingestion d'un corps étranger (CE) - Repas trop rapide - Intolérance alimentaire - Allergie alimentaire <p>Médicaments</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intolérance (chimiothérapie, glycosides cardiaques, composés arséniques, anthelminthiques, antibiotiques) - Blocage de la biosynthèse de prostaglandines (AINS, AIS) - Mauvaise utilisation d'anticholinergique - Surdosage accidentel <p>Toxines</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plomb - Ethylène glycol - Autres (détergents, herbicides, engrais, métaux lourds) <p>Maladies métaboliques</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td>Diabète sucré</td> <td>Hyperkaliémie</td> </tr> <tr> <td>Hypoadrénocorticisme</td> <td>Hypokaliémie</td> </tr> <tr> <td>Insuffisance rénale</td> <td>Hypercalcémie</td> </tr> <tr> <td>Insuffisance hépatique</td> <td>Hypocalcémie</td> </tr> <tr> <td>Septicémie</td> <td>Hypomagnésie</td> </tr> <tr> <td>Acidose</td> <td>Hyperthyroïdie</td> </tr> </table> <p>Maladies de l'estomac</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obstruction (CE, hypertrophie mucosale pylorique, compression externe) - Gastrite chronique (superficielle, atrophique ou hypertrophique) - Parasites (Physaloptera spp [CN et CT], Ollulanus tricuspis [CT]) - Hypomotricité gastrique - Reflux biliaire gastrique - Ulcères gastriques - Polypes gastriques - Néoplasie gastrique - Dilatation gastrique - Dilatation-torsion estomac 	Diabète sucré	Hyperkaliémie	Hypoadrénocorticisme	Hypokaliémie	Insuffisance rénale	Hypercalcémie	Insuffisance hépatique	Hypocalcémie	Septicémie	Hypomagnésie	Acidose	Hyperthyroïdie	<p>Maladies de la jonction GO</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hernie hiatale - Oesophagite <p>Maladies du petit intestin</p> <ul style="list-style-type: none"> - Parasites - Entérite - Obstruction intraluminaire (CE, tumeur, intussusception) - Maladie inflammatoire de l'intestin - Néoplasie intramurale diffuse (lymphosarcome) - Volvulus intestinal - Iléus paralytique <p>Maladies du gros intestin</p> <ul style="list-style-type: none"> - Colite - Obstipation - Syndrome de l'intestin irritable <p>Maladies abdominales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pancréatite - Syndrome de Zollinger-Ellison - Péritonite (dont PIF) - Hépatite - Obstruction biliaire - Stéatose - Prostatite - Pyélonéphrite - Pyomètre - Obstruction urinaire - Hernie diaphragmatique - Néoplasie <p>Maladies neurologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Facteurs psychogéniques (douleur, peur, excitation) - Mal des transports - Lésions inflammatoires (vestibule) - Oedème (traumatisme crânien) - Epilepsie autonome ou viscérale - Néoplasie <p>Causes diverses</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infestation par des vers chez le chat - "Coup de chaleur"
Diabète sucré	Hyperkaliémie												
Hypoadrénocorticisme	Hypokaliémie												
Insuffisance rénale	Hypercalcémie												
Insuffisance hépatique	Hypocalcémie												
Septicémie	Hypomagnésie												
Acidose	Hyperthyroïdie												

Tableau 2 – Etiologie des vomissements [57]

1.2 TRAITEMENTS

La thérapie anti-ulcéreuse inclut l'utilisation d'anti-sécrétoires, de cytoprotecteurs et d'anti-émétiques, qui sont le plus souvent des spécialités à usage humain.

La thérapie anti-ulcéreuse peut se révéler efficace dans de nombreuses situations, incluant celles qui ne sont pas associées à des ulcères gastro-intestinaux (oesophagites, gastrites chroniques).

1.2.1 Les molécules empêchant la sécrétion d'acide gastrique : les anti-sécrétoires

Les molécules utilisées pour empêcher ou moduler la sécrétion d'acide gastrique incluent les anticholinergiques, les antagonistes des récepteurs H₂, les inhibiteurs de la pompe à protons et les prostaglandines E. Malgré le rôle des récepteurs muscariniques dans la sécrétion d'acide gastrique, aucune preuve de l'efficacité des anticholinergiques sur le contrôle des ulcérations gastro-intestinales chez les animaux n'a pu être apportée.

Toute molécule qui modifie le pH gastrique peut être la cause d'**achlorhydrie** quand elle est utilisée chroniquement. Bien que l'hydrolyse des protéines et des autres nutriments nécessite à la fois de la pepsine et de l'acide gastrique, l'achlorhydrie s'accompagne rarement de malabsorption, à moins qu'une prolifération bactérienne ne se produise.

[4],[18],[21],[25],[27],[53],[59],[62]

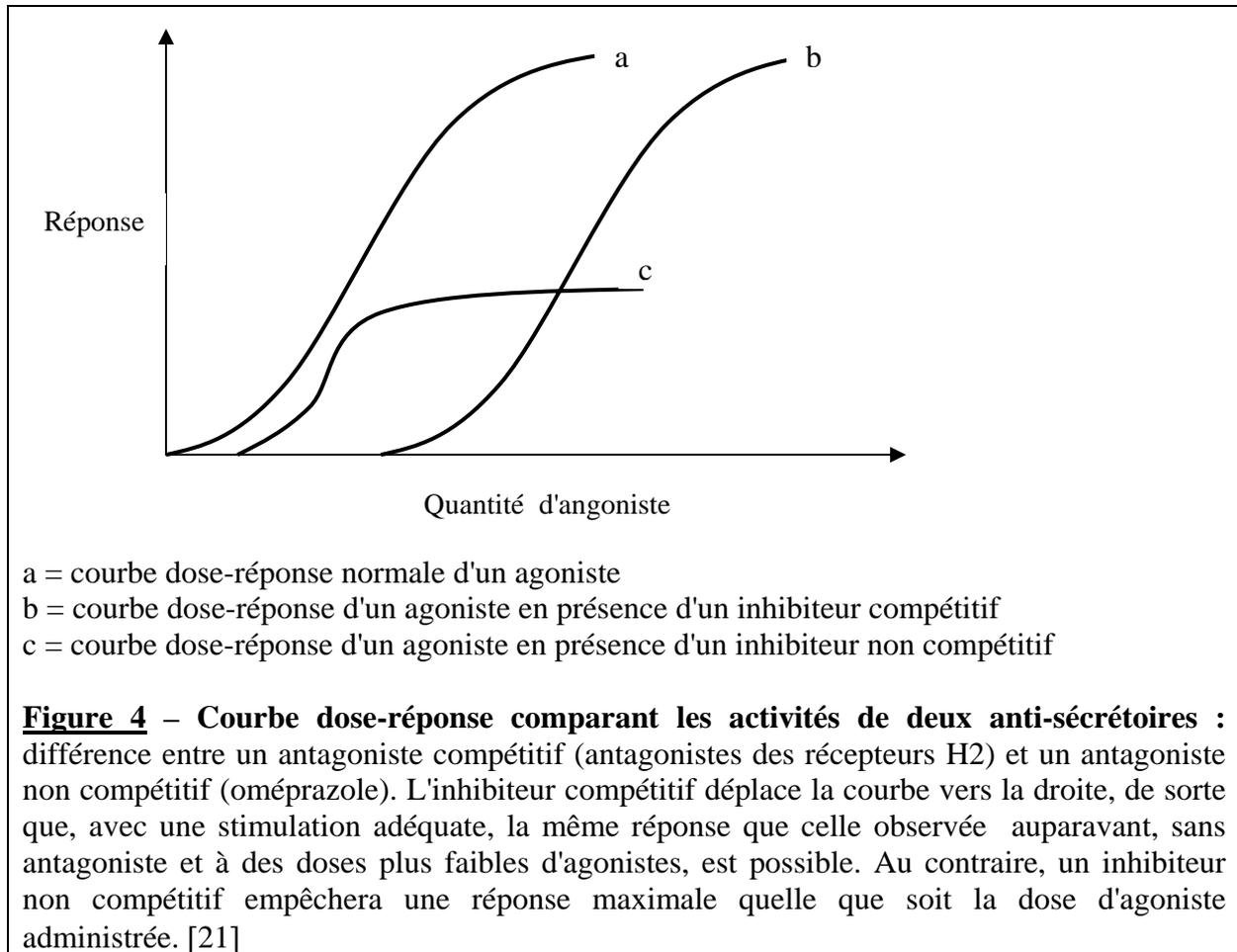
1.2.1.1 **Les antagonistes des récepteurs H₂**

[9],[10],[29],[30],[38],[43],[46],[52],[63],[66],[76]

Mécanisme d'action

Ce sont des **antagonistes compétitifs** réversibles de l'histamine, qui, en empêchant la fixation de cette dernière sur les récepteurs H₂ des cellules pariétales gastriques, entraînent une réduction de la sécrétion d'acide gastrique tant d'un point de vue quantitatif que qualitatif (diminution de la teneur en ion hydrogène). Ce sont de puissants antagonistes, étant donné qu'ils conduisent à un déplacement de la courbe dose-réponse de l'agoniste vers la droite (*figure 4*), ainsi, en présence d'un antagoniste des récepteurs H₂, une quantité plus

plus puissante que la cimétidine. La famotidine a la durée d'action la plus longue, surtout dans les états d'hypersécrétion. Par ailleurs, sur des modèles animaux, la nizatidine apparaît être plus puissante que la cimétidine, mais son efficacité n'a pas été démontrée cliniquement sur des animaux, bien que son innocuité ait déjà été établie sur des chiens sains.



Pharmacocinétique

Le plus ancien des antagonistes des récepteurs H2 utilisés en clinique, la **cimétidine**, est rapidement absorbée du tube digestif, bien que la nourriture puisse retarder le processus. La molécule subit des transformations au niveau du foie, et à une biodisponibilité allant de 70% à 95% après administration orale. Elle est excrétée dans les urines à la fois sous ses formes inchangées et conjuguées. Le temps de demi-vie plasmatique est d'environ 1 heure mais peut être prolongé en présence d'une insuffisance rénale ou hépatique, au quel cas les doses devront être diminuées.

La **ranitidine** dispose d'une biodisponibilité plus faible que la cimétidine après administration orale (50% à 81%), alors que son absorption n'est pas perturbée par la nourriture comme dans le cas de la cimétidine. On note une légère liaison protéique (15%). La ranitidine subit des transformations hépatiques et une clairance rénale. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 22 heures. L'élimination hépatique concerne 30% d'une dose administrée par voie intraveineuse et 73% d'une dose administrée par voie orale.

La **famotidine** a une petite biodisponibilité (37%) après administration orale en raison de sa très faible absorption orale. En contraste, la **nizatidine** est rapidement et complètement absorbée. Les deux molécules sont largement éliminées par l'urine sous forme inchangée,

essentiellement la nizatidine, qui est exclusivement éliminée par le rein, ce qui suggère qu'elle doit être l'antagoniste des récepteurs H2 de choix dans le cas d'une insuffisance hépatique.

Interactions médicamenteuses

La cimétidine peut être **impliquée dans de nombreuses interactions médicamenteuses**. Comme toutes les molécules antisécrétoires, elle perturbe l'absorption de nombreux médicaments (généralement des bases faibles) en raison des modifications du pH gastro-intestinal. La cimétidine perturbe également directement l'absorption de certains médicaments en s'y fixant. [4]

Par ailleurs, la cimétidine est un puissant **inhibiteur des enzymes microsomaux** hépatiques (cytochrome P450) et entraîne ainsi une diminution du métabolisme de médicaments couramment utilisés, comme le diazépam et le phénobarbital, qui subissent normalement des réactions d'oxydations et d'hydroxylations (phase I) dans le foie. La modification du métabolisme hépatique d'autres médicaments peut conduire à de sévères intoxications. La cimétidine ne semble pas affecter la phase II des réactions hépatiques (glucurono- conjugaison). Mais, par action sur les récepteurs H2 vasculaires, elle réduit le débit sanguin hépatique d'environ 20% et la clairance de certains médicaments largement éliminés par le foie comme le propranolol, la morphine et la lidocaïne. Contrairement à la cimétidine, la ranitidine et la famotidine ont des effets secondaires limités (10%) à inexistant sur le débit sanguin hépatique ou sur le métabolisme des autres médicaments (ou des molécules endogènes). Les interactions médicamenteuses impliquant la famotidine et la nizatidine sont rares.

Quant aux effets des autres médicaments sur les antagonistes des récepteurs H2, les anti-acides doivent être donnés une heure avant ou après la cimétidine, la famotidine en même temps, et la ranitidine doit être administrée avec des doses plus faibles d'anti-acides. Par ailleurs, le sucralfate peut perturber l'absorption de la ranitidine et de la cimétidine, un intervalle de 2 heures devra être respecté entre les deux administrations en cas d'ulcères.

Effets secondaires

Les effets secondaires observés avec les antagonistes des récepteurs H2, et essentiellement la cimétidine, sont généralement mineurs et apparaissent **à des doses relativement élevées** : on note toutefois des thrombocytopénies, des bradycardies, des réactions d'hypersensitivité comme des éruptions cutanées, des néphrites interstitielles aiguës ou des polymyosites, de la fièvre, des diarrhées, des granulocytopenies, des détresses respiratoires et des aberrations du système nerveux central.

Les effets secondaires spécifiques de la cimétidine sont liés aux différents lieux où la cimétidine se fixe spécifiquement. Ainsi, sa fixation aux androgènes peut être la cause de gynécomastie et d'impuissance. De même, la cimétidine se lie au système d'oxydases hépatique et aux lymphocytes périphériques, entraînant une altération du métabolisme des autres médicaments et une diminution de l'immunité à médiation cellulaire. Bien que de nombreux effets secondaires liés à l'utilisation de la ranitidine aient été observés chez l'homme, l'expérience en date chez l'animal n'a fait état d'aucune manifestation toxique de la ranitidine. La famotidine et la nizatidine semblent dépourvus de la plupart des effets secondaires de la cimétidine.

Un des inconvénients majeurs dans l'utilisation des antagonistes des récepteurs H2 chez l'homme est **la récurrence des ulcérations gastro-intestinales à l'arrêt du traitement**. Un **rebond dans la sécrétion d'acide** gastrique semble être l'explication la plus probable. En effet, la suppression de l'acide gastrique par les antagonistes des récepteurs H2 entraîne une

augmentation de la concentration plasmatique en gastrine dans les 3 heures suivant l'administration d'une dose unique. S'en suit une stimulation des cellules G de la muqueuse gastrique, qui conduit à une hypersécrétion d'acide gastrique, qui devient évidente à l'arrêt du traitement. La probabilité d'apparition de cette hypersécrétion est liée à la sensibilité grandissante des récepteurs des cellules pariétales, ce qui semble caractériser les patients souffrants d'ulcères. Parmi les antagonistes des récepteurs H2 étudiés, la cimétidine semble être le plus probable, et la famotidine ou la nizatidine les moins probables, de causer un rebond d'hypersécrétion gastrique.

D'autre part, comme l'acide gastrique est un composant nécessaire de la barrière gastrique pour prévenir les infections systémiques, toute réduction de sa sécrétion pourrait entraîner des proliférations bactériennes ou fongiques de la flore normale ou pathogène.

Indications

Les principales utilisations thérapeutiques des antagonistes des récepteurs H2 sont les gastrites urémiques, les ulcères gastriques et duodénaux, les oesophagites par reflux gastro-oesophagien, les gastrites érosives et les phénomènes hypersécrétoires tels que les gastrinomas ou les mastocytomes systémiques.

La cimétidine et la ranitidine semblent également être efficaces pour contrôler les saignements gastriques quand l'hémorragie n'est pas due à l'atteinte de vaisseaux sanguins majeurs. Dans le cas des insuffisances pancréatiques exocrines, les antagonistes des récepteurs H2, administrés 30 minutes avant le repas, peuvent diminuer l'hydrolyse acide et enzymatique des enzymes pancréatiques de synthèse, additionnés à la nourriture, cela permet d'augmenter l'efficacité et de diminuer le coût de leur utilisation. Enfin, les antagonistes des récepteurs H2 sont utilisés chez les patients souffrant du syndrome de l'intestin court pour diminuer l'hyperacidité associée à ce syndrome.

Bien que les antagonistes des récepteurs H2 puissent être utilisés par certains auteurs pour prévenir l'apparition d'ulcères lors de **stress** ou de traitement à base **d'AINS ou d' AIS**, leur **efficacité est très controversée** et d'autres antidotes plus spécifiques devront être administrés en première intention (voir ci-après). La raison principale expliquant cette efficacité très moyenne dans ces cas est la perte de leur pouvoir anti-sécrétoire dès la diminution de leur concentration sérique. Toutefois, une fois que le traitement à base d'AINS ou d' AIS est arrêté, leur efficacité d'action sur les ulcères formés semble être la même que sur des ulcères peptiques.

De même, les antagonistes des récepteurs H2 sont désormais **peu utilisés** dans le cadre des **gastronimes** étant donné les hautes doses nécessaires, l'apparition de résistance au traitement chez certains patients et surtout la découverte de molécules plus efficaces.

Une absence de réponse à une thérapie anti-ulcéreuse basée sur l'utilisation des antagonistes des récepteurs H2 doit entraîner un changement de molécules au bout de 10 jours.

Modalités d'administration

La **cimétidine** inhibe la sécrétion d'acide gastrique pour 3 à 4 heures et nécessite ainsi une administration **3 à 4 fois par jour à la dose de 2,5 à 10 mg/kg**. Les nouveaux antagonistes des récepteurs H2 sont plus puissants et ont une durée d'action plus longue que la cimétidine. Ainsi, la **ranitidine**, administrée **2 à 3 fois par jour à la dose de 1 à 2,2 mg/kg**, permet une suppression continue de la sécrétion d'acide gastrique (sachant que l'effet d'une administration se prolonge pendant 8 heures). La **famotidine** peut être administrée **1 à 2 fois par jour à la dose de 1 à 2 mg/kg**, la fréquence d'administration étant corrélée à la dose administrée. En

comparaison, chez l'homme, les doses de famotidine administrées sont de 20 à 40 mg par personne en cas d'ulcères et de 80 à 480 mg par personne en cas de syndrome de Zollinger – Ellison. Après une administration orale chez le chien, la **nizatidine** supprime la sécrétion gastrique pour plus de 8 heures, et devrait donc être administrée au moins 2 fois par jour, toutefois, la nizatidine est souvent administrée à la dose de **2,5 à 5 mg/kg en une seule prise quotidienne**.

Selon le degré de gravité des ulcères, les antagonistes des récepteurs H2 pourront être administrés **seuls ou en combinaison** avec d'autres anti-ulcéreux, comme le sucralfate, pendant 4 à 8 semaines.

La cimétidine et la ranitidine peuvent être administrée par voie orale, sous-cutanée, intramusculaire et intraveineuse, mais quand la suppression de la sécrétion d'acide gastrique devient urgente, une administration continue de ces molécules par voie intraveineuse a montré de bien meilleurs résultats. La ranitidine peut toutefois entraîner des vomissements si elle est injectée trop rapidement. Les antagonistes des récepteurs H2 sont commercialisés sous différentes formes : [12]

- la cimétidine (*TAGAMET®* ou *STOMEDINE®*) existe sous forme de comprimés enrobés sécables de 200, 400 et 800 mg, sous forme de comprimés effervescents de 200 et 800 mg, et sous forme de solution injectable (SC,IM,IV) à 200mg/2ml.

- la ranitidine (*RANIPLEX®*, *AZANTAC®*, *ULCIREX®* ou *ZIDAC®*) existe sous forme de comprimés enrobés ou effervescents de 75,150 et 300 mg, sous forme de granulés effervescents de 150 et 300 mg, et sous forme de solution injectable (SC,IM,IV) à 50 mg/ml

- la famotidine (*PEPDINE®* ou *PEPCIDAC®*) existe sous forme de comprimés à 10, 20 et 40 mg, et sous forme de lyophilisats oraux à 20 et 40 mg.

- la nizatidine (*NIZAXID®*) existe sous forme de gélules à 150 mg

1.2.1.2 Les inhibiteurs de la pompe à protons

L'**oméprazole**, un benzimidazole substitué, est le principal inhibiteur de la pompe à protons et le seul commercialisé. Il fait partie de la nouvelle génération de molécules anti-sécrétoires.

L'oméprazole est un puissant antagoniste de la pompe à protons H⁺/K⁺ ATPase dépendante, l'étape finale dans la sécrétion d'acide gastrique stimulée par n'importe quel sécrétagogue (histamine, gastrine, acétylcholine). C'est un puissant inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique tant basale que stimulée. Il a une longue durée d'action, et l'effet thérapeutique est obtenu avec une seule dose quotidienne. [7],[15],[43],[44],[56]

Mécanisme d'action

Dans les années 70, les benzimidazoles substituées, une nouvelle classe de molécules anti-sécrétoires, étaient synthétisées pour le traitement des ulcères gastriques. Il avait été démontré que l'oméprazole et le composé picoprazole, moins puissant, inhibaient l'activité de l'enzyme hydrogène-potassium adénosine-triphosphatase (H⁺/K⁺ ATPase) des cellules pariétales gastriques.

L'H⁺/K⁺ ATPase catalyse l'échange d'ions hydrogène cytosoliques contre des ions potassium de la lumière gastrique, et est ainsi associé à la pompe à proton de la cellule pariétale. L'enzyme est localisée sur la membrane apicale et sur les tubulo-vésicules cytosoliques de la cellule pariétale.

Parce qu'il s'agit d'une base faible (pKa = <4), l'oméprazole s'accumule dans le compartiment acide de la cellule pariétale gastrique. Comme ce compartiment très acide est

unique à la cellule pariétale gastrique, l'oméprazole n'a pas d'effet sur les autres H⁺/K⁺ ATPases localisés sur les autres pompes à protons de l'organisme.

Après être rentré dans la cellule pariétale, l'oméprazole est protonné et est ainsi converti en sa forme active, qui **inhibe la pompe à proton en désactivant sa source d'énergie** : l'H⁺/K⁺ ATPase. L'oméprazole est un antagoniste non compétitif de cet enzyme, entraînant une modification de la courbe dose-réponse de l'agoniste, dans le sens où l'inhibiteur non compétitif empêche la réponse maximale, quelle que soit la dose d'agoniste administré. (*figure 4*).

L'effet anti-sécrétoire de l'oméprazole augmente avec chaque dose jusqu'à ce que la molécule atteignent un état stable d'inhibition. Chez le chien, la production d'acide gastrique est réduite de 30% dans les 24 premières heures suivant l'administration d'une dose orale d'oméprazole (0,7 mg/kg). Après cinq doses, la sécrétion d'acide gastrique est majoritairement inhibée. L'effet anti-sécrétoire de l'oméprazole, qui est dose-dépendant, est le résultat d'une accumulation de la molécule suite à l'administration de doses répétées ou d'une seule dose importante.

Comme l'oméprazole s'accumule dans la cellule pariétale, **un temps d'attente de 3 à 5 jours** est nécessaire avant d'observer l'effet maximal attendu de la molécule. Par contre, grâce à cette accumulation, l'efficacité est maintenue à de faibles concentrations plasmatiques et parfois même après que le médicament ait été arrêté (3 à 4 jours), et ce bien que l'oméprazole ait un temps de demi-vie court (environ 1 heure). Du fait de ces caractéristiques, l'oméprazole peut être administrée en une seule prise quotidienne.

L'enzyme H⁺/K⁺ ATPase est inhibé de façon permanente et la sécrétion d'acide chlorhydrique reprend quand de nouvelles molécules se forment au niveau de la membrane. En conséquence, l'oméprazole non seulement ne s'accumule plus mais est aussi inactivé quand son effet anti-acide s'achève. On parle de **rétrocontrôle négatif**.

Par ailleurs, il a été démontré que l'oméprazole avait non seulement des propriétés anti-sécrétoires mais aussi **cytoprotectrices**, en favorisant la production de prostaglandines au niveau de la muqueuse gastrique.

Pharmacocinétique

Etant une base faible, l'oméprazole est instable en milieu acide et est, par conséquent, administré sous forme de microgranules gastrorésistants encapsulés. La dissolution du médicament se déroule dans l'environnement plus basique de l'intestin grêle. Comme sa biodisponibilité augmente avec le pH intestinal, la concentration plasmatique de l'oméprazole augmente au cours des 4 à 5 premiers jours du traitement.

Chez l'homme, l'oméprazole se fixe largement (96%) aux albumines sériques et aux glycoprotéines. Son volume de distribution apparent est de 0,31 L/kg.

Chez l'homme, l'élimination de la molécule est sous la dépendance du métabolisme hépatique pour inactiver les métabolites. Sa demi-vie d'élimination est courte (52 minutes).

Effets secondaires

L'oméprazole semble entraîner **très peu d'effet secondaire** chez le chien, étant donné que son action se limite à l' H⁺/K⁺ ATPase gastrique. Toutefois, comme tout anti-sécrétoire, quelques séquelles liées à l'achlorhydrie peuvent apparaître.

Les traitements à long-terme utilisant des doses élevées d'oméprazole n'ont entraîné aucune modification clinique, biochimique ou hématologique chez le chien, mais une **hypertrophie réversible de la muqueuse et de la musculature gastrique** a pu être observée dans certains cas. [44]

Cette hypertrophie est causée par un effet trophique de la gastrine sur la muqueuse gastrique. En effet, lors d'études toxicologiques, on a pu observer que l'administration de doses importantes d'oméprazole entraînait à une suppression de la sécrétion d'acide gastrique conduisant à une augmentation de la concentration en gastrine dans le plasma par levée d'inhibition de l'acide gastrique sur celle-ci. Toutefois, cette hypertrophie n'est pas observée chez les chiens traités à l'oméprazole pendant 20 jours consécutifs à la dose quotidienne de 0,7 mg/kg ou pendant 7 années consécutives à la dose quotidienne de 0,17 mg/kg.

Des rats, à qui de fortes doses d'oméprazole ont été administrées pendant 2 ans, ont développé une **hyperplasie des cellules gastriques "enterochromaffine-like"** (ECL) et des carcinomes gastriques focaux. Des observations identiques ont été faites avec la ranitidine, ce qui laisse supposer que cette hyperplasie et ces tumeurs ne sont pas directement liées aux médicaments, mais qu'elles sont la conséquence d'un effet trophique sur la muqueuse gastrique de l'hypergastrinémie engendrée par la suppression prolongée d'acide gastrique. Toutefois, comme les rats ont une densité très élevée de cellules gastriques ECL, qui répondent massivement à une augmentation de gastrine stimulée par l'achlorhydrie, cette espèce est plus exposée au développement de tumeurs des cellules ECL. L'administration à long-terme d'oméprazole chez des espèces ayant une plus faible densité de cellules gastriques ECL (chien, cochon d'inde, hamster et souris) n'a pas entraîné le développement de tumeurs. Il est pourtant recommandé chez les carnivores domestiques de n'utiliser l'oméprazole à la dose de 0,7 mg/kg que sur des durées raisonnables (4 à 8 semaines).

Il est à noter, par ailleurs, que, contrairement au cas des antagonistes des récepteurs H₂, cette hypergastrinémie résultant de l'utilisation d'oméprazole n'est **pas associée à un rebond de sécrétion d'acide gastrique**, lors d'un traitement soutenu de 8 semaines.

L'oméprazole interviendrait au niveau des enzymes hépatiques, et notamment partiellement au niveau du cytochrome P450, il pourrait perturber le métabolisme de certains médicaments, mais dans des proportions moindres par rapport à la cimétidine.

Enfin, il est important de noter que toutes ces études ont été réalisées chez le **chien** et que peu de données concernant les effets secondaires, à priori nuls, de l'oméprazole chez le **chat** ont été trouvées.

Indications

Il a été démontré que l'oméprazole était **5 à 10 fois plus puissant que la cimétidine** pour réduire la sécrétion d'acide gastrique stimulée par l'histamine ou la gastrine et qu'il avait une durée d'action largement supérieure. Il serait également supérieur à la ranitidine dans la guérison et la prévention de récurrences des ulcères.

L'oméprazole a en effet été utilisé chez le chien et chez quelques chats pour traiter des oesophagites, des gastrites et des ulcères gastriques sur lesquels les antagonistes des récepteurs H₂ ou le sucralfate n'avaient eu aucun effet. Une amélioration clinique était visible après 2 jours de traitement. Les régurgitations, les vomissements, les hématoméses et les mélénas avaient disparu et l'appétit était de retour après 4 jours de traitement. Les observations endoscopiques allaient également dans le sens d'une prompt guérison des ulcères.

L'oméprazole semble donc être sûr et efficace pour traiter les oesophagites sévères, les gastrites érosives et les ulcères gastriques associés à diverses causes. Il est important de noter que, dans la plupart des cas, les antagonistes des récepteurs H₂ ou le sucralfate suffisent à l'obtention d'excellents résultats, mais lorsque certains patients deviennent **réfractaires** à ces traitements, l'oméprazole devient alors une option intéressante. En effet, l'oméprazole, de par son **coût** relativement important, ne pourra **pas être utilisé en première intention** dans la plupart des cas.

Par ailleurs, l'oméprazole est beaucoup plus efficace que la cimétidine dans le contrôle du développement d'ulcères et d'hémorragies gastriques **induites par l'aspirine** chez le chien. Mais ce rôle prophylactique vis-à-vis de l'aspirine **ne s'applique ni aux autres AINS, ni aux corticoïdes**, car dans ces cas, les lésions gastriques semblent être causées plus par une diminution de la défense de la muqueuse que par une augmentation de l'acidité gastrique. Par ailleurs, si, dans le cas d'utilisation simultanée d'aspirine et d'oméprazole, le nombre d'ulcères formés est diminué, les ulcères présents mettront autant de temps à guérir que dans le cas d'une utilisation d'aspirine seule. Comme nous l'avons remarqué précédemment avec les antagonistes des récepteurs H₂, l'obtention de la guérison de ce type d'ulcères nécessite, en plus des molécules anti-sécrétoires, l'arrêt du traitement à base d'AINS ou de corticoïdes.

L'oméprazole est la **molécule de choix** dans la thérapie du syndrome de **Zollinger-Ellison** et dans le traitement des **mastocytomes**, de par son fort pouvoir inhibiteur sur la sécrétion d'acide gastrique et de par sa longue durée d'action. En fait, l'oméprazole permet un contrôle si excellent de la sécrétion d'acide gastrique que la progression de la tumeur en taille devient le facteur limitant dans le pronostic de survie des patients. La durée moyenne de survie d'un patient ayant un gastrinome et traité avec un antagoniste des récepteurs H₂ est de 5 mois, elle est de 2 ans dans le cadre d'un traitement à base d'oméprazole.

Enfin, dans le cas d'ulcères induits par **le stress**, il a été démontré que l'oméprazole ne diminuait pas la sécrétion de ROS (cf "stress" dans **1.1.1.1.**) consécutive à un état de stress, mais qu'il diminuait considérablement les lésions gastriques qui lui sont normalement associées. L'oméprazole pourrait donc être utilisé dans la prophylaxie des ulcères gastriques induits par le stress. [15]

Modalités d'administration

L'oméprazole est administré oralement à la dose de **0,7 à 2 mg/kg en une seule prise** quotidienne pendant 4 à 8 semaines.

L'oméprazole (**MOPRAL®** ou **ZOLTUM®**) est conditionné sous la forme de microgranules gastrorésistants dans une gélule. Il existe 2 dosages différents de gélules : 10 ou 20 mg [12]. Il est recommandé de donner une gélule à 20 mg par jour aux animaux supérieurs à 20 kg, une gélule à 10 mg par jour à ceux inférieurs à 20 kg, et de procéder au reconditionnement des gélules pour les animaux inférieurs à 5 kg.

1.2.1.3 Les analogues des prostaglandines

On sait que les prostaglandines de la série E peuvent également intervenir pour moduler la sécrétion d'acide gastrique depuis 1967. Elles interviennent ainsi à **deux niveaux différents** dans la thérapie anti-ulcéreuse : l'inhibition de la sécrétion gastrique, développée ci-dessous et l'action cytoprotective sur la muqueuse gastrique, développée dans le paragraphe suivant.

Le **misoprostol** est un ester méthylé analogue de synthèse de la prostaglandine E₁ et fait partie de la nouvelle génération des molécules anti-ulcéreuses.

Comme pour l'oméprazole, la plupart des données exposées dans ce paragraphe concernent le chien, en effet, peu d'études sur l'utilisation du misoprostol chez le chat ont été réalisées. [2],[5],[48],[55],[56],[60]

Mécanisme d'action

L'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique par les prostaglandines fait intervenir des **récepteurs membranaires, situés baso-latéralement**, sur la cellule pariétale. La fixation des

prostaglandines sur ces récepteurs entraîne une diminution de la concentration intracellulaire en **AMPc**, qui, à son tour, provoque une baisse d'activité de la **protéine kinase** et de la concentration en ion hydrogène.

C'est donc la voie de la sécrétion d'acide gastrique stimulée par l'**histamine** qui est inhibée. Le misoprostol inhibe ainsi la sécrétion d'acide gastrique basale et nocturne, ainsi que celle induite par l'alimentation.

Pharmacocinétique

Le misoprostol est largement absorbé après une administration orale chez le chien, et subit une rapide estérification en sa forme active.

Sa durée d'action cytoprotectrice est plus longue que celle des prostaglandines endogènes de la muqueuse gastro-intestinale [4]. Son activité semble se limiter à l'environnement local avec une réabsorption systématique de la molécule qui est métabolisée majoritairement dans le foie. L'élimination se fait essentiellement par voie urinaire.

Effets secondaires

Le misoprostol ne semble pas modifier les taux sériques en gastrine et **aucun rebond** de sécrétion d'acide gastrique n'a pu être observé.

Les molécules de misoprostol non absorbées atteignent l'intestin et peuvent causer des sécrétions intestinales et des **contractions des muscles lisses**, à l'origine de diarrhées, de vom

conséquent, les traitement à base de misoprostol, lorsqu'ils sont efficaces, s'accompagnent d'un **faible risque de récurrence** des ulcères. Pour cette raison, le misoprostol est utile dans le traitement des ulcères réfractaires au traitement à base d' antagonistes des récepteurs H2.

L'intérêt principal du misoprostol est son utilisation face aux ulcères induits par les AINS, mais cette utilisation concerne plus son action cytoprotective que son action anti-sécrétoire et sera donc développée ultérieurement.

Modalités d'administration

Le misoprostol ne s'administre que par voie orale à la dose de **1 à 5 µg/kg 2 à 3 fois par jour**. L'effet anti-sécrétoire n'apparaît qu'à la dose de 3 µg/kg.

Le misoprostol (*CYTOTEC*®) n'est disponible que sous forme de comprimés sécables à 200µg, ce qui rend son dosage relativement imprécis chez le chien [12].

1.2.2 Les molécules renforçant les défenses de la muqueuse : les cytoprotecteurs [4],[18],[21],[27],[53],[59],[62]

1.2.2.1 Les anti-acides

Les anti-acides ont été le principale traitement anti-ulcéreux pendant de longues années à cause du dicton "pas d'acide, pas d'ulcère".

Les anti-acides modifient le pH gastrique mais n'ont **aucun pouvoir anti-sécrétoire**, preuve en est l'expérience réalisée par [28] qui montre que le temps au bout duquel le pH commence à baisser, après une stimulation gastrinique, ne diffère pas significativement entre le placebo et l'anti-acide. [28],[66]

Mécanisme d'action

Les anti-acides **neutralisent chimiquement** l'acide chlorhydrique (HCl) présent dans la lumière gastrique, après sa sécrétion, ce qui permet d'élever le pH luminal à un niveau raisonnable. La réaction avec HCl entraîne la production de chlorures, d'eau et de dioxyde de carbone. Un anti-acide efficace devrait permettre une élévation du pH gastrique à un minimum de 3,0-4,0 sans causer d'alcalose systémique.

Les anti-acides principalement employés en médecine vétérinaire sont les sels d'aluminium, de magnésium et de calcium, utilisés soit seul, soit en combinaison avec les autres anti-acides, ou divers protecteurs, adsorbants et astringents. Un gramme de ces composants neutralise généralement 20 à 35 mEq d'acide in vitro.

Parallèlement à son action sur HCl, **les sels d'aluminium** (hydroxyde et phosphate d'aluminium) interviennent sur le pH gastrique en inactivant la pepsine, en se liant aux sels biliaires, et en stimulant directement les mécanismes physiologiques de défense de la muqueuse gastrique (induction de la synthèse de prostaglandines, de radicaux sulfhydriles et/ou antagonisme avec le calcium). Grâce à leur forte capacité d'adsorption et à leur pouvoir tampon, les sels d'aluminium permettent un effet anti-acide prolongé (*figure 5 et 6*). De plus, les sels d'aluminium disposent d'un fort pouvoir couvrant, intéressant dans le cadre du traitement des ulcères.

L'hydroxyde de magnésium entraîne une augmentation du pH gastrique supérieure à celle obtenue avec l'hydroxyde d'aluminium (respectivement 9,0 et 4,0). L'effet anti-acide de l'hydroxyde de magnésium est prompt et prolongé, mais ne dure pas aussi longtemps que celui des sels d'aluminium.

Le **carbonate de calcium** est un anti-acide puissant et rapide avec une durée d'action prolongée.

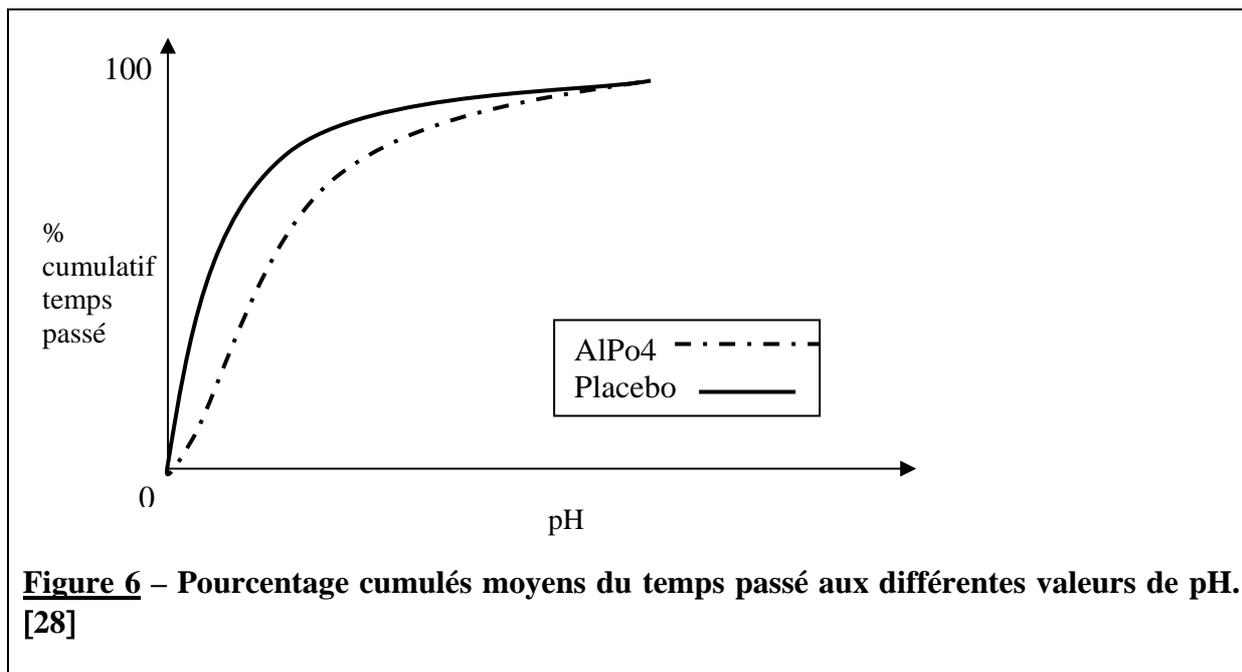
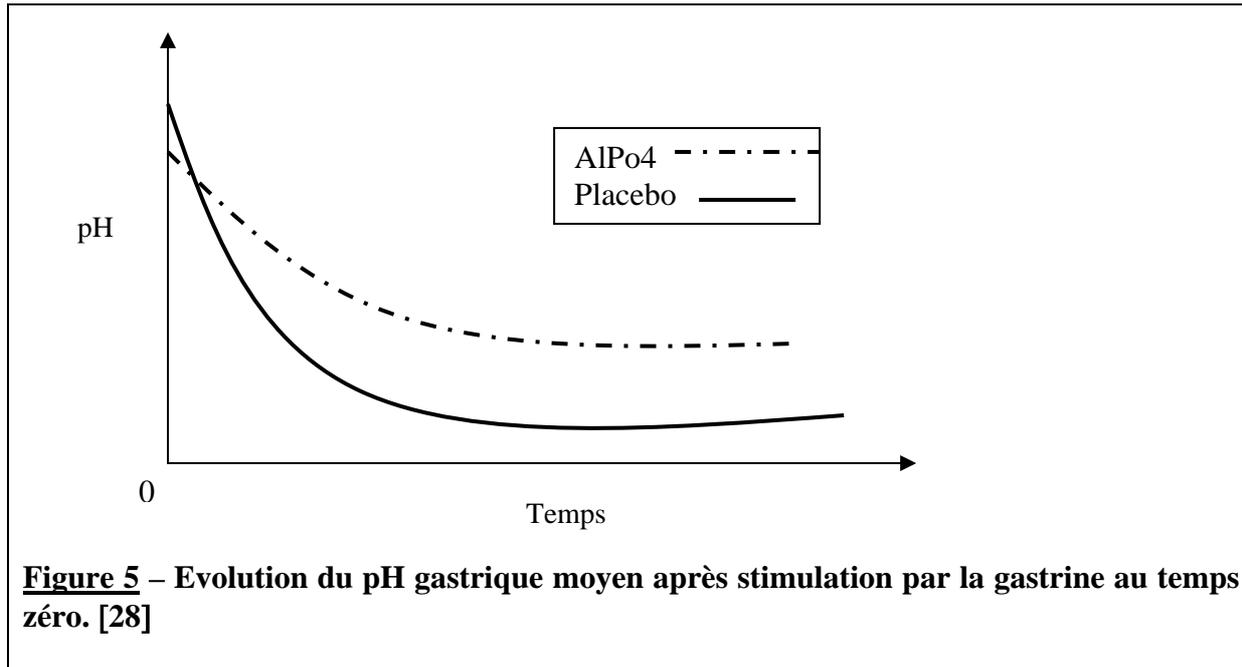
Pharmacocinétique

L'action des anti-acides est généralement transitoire et dure seulement 1 à 2 heures. La présence de nourriture, cependant, qui augmente le pH gastrique à environ 5,0, prolonge l'effet neutralisant des anti-acides d'environ 2 heures.

La neutralisation de l'acidité gastrique provoque un rétrocontrôle négatif au niveau de la sécrétion de gastrine, ce qui entraîne une augmentation du taux de gastrine et une libération d'HCl. Ce **rebond d'acidité** s'observe avec les sels de magnésium, mais essentiellement suite à l'administration de carbonate de calcium, avec lequel interviennent non seulement la gastrine mais aussi une stimulation de la cellule pariétale par les cations bivalents et un effet local du calcium sur la muqueuse favorisant la sécrétion d'acide gastrique. Dans le passé, les anti-acides étaient administrés toutes les 4 à 6 heures afin de minimiser ce rebond

d'hypersécrétion d'HCl. Chez l'homme, toutefois, l'administration des anti-acides avec le repas présente plus de commodité pour d'aussi bons résultats. D'autre part, cet effet de rebond ne s'observe **pas avec les sels d'aluminium**, dans la mesure où ceux-ci exercent une nette activité tampon et non neutralisante sur le pH gastrique (le pH reste faible), ce qui présente l'avantage de ne pas entraîner la sécrétion endogène de gastrine.

Les facteurs qui **compliquent la thérapie à base d'anti-acides** sont le taux de sécrétion gastrique, le temps passés dans l'estomac, le pouvoir de l'anti-acide et ses effets secondaires. Ils sont par ailleurs inefficaces en cas de vomissements, étant donné qu'ils ne peuvent alors pas être maintenus dans l'estomac pour exercer leur effet neutralisant.



Effets secondaires

Les préparations à base d'aluminium peuvent causer des constipations et sont souvent combinées aux sels de magnésium pour empêcher

vétérinaire (*PHOSPHALUVET®* suspension buvable), elle n'est donc pas incluse dans notre exposé.

- une association d'hydroxyde d'aluminium, d'acide alginique, de sodium alginate et de carbonate monosodique pour le *GAVISCON®* comprimés à mâcher (1 comprimé équivaut environ à 5 ml de suspension buvable) et une association de sodium alginate et de carbonate monosodique pour le *GAVISCON®* suspension buvable sous forme de sachets de 10 ml.

Comme les anti-acides sous forme de comprimés ne neutralisent pas l'acidité gastrique avec la même efficacité que les préparations liquides, ils devront être écrasés afin d'assurer une dissolution totale et un pouvoir tampon maximal.

Des **dosages insuffisants** peuvent être à l'origine d'échec. Dans une étude [21], l'administration orale de faibles doses d'anti-acides était associée à des érosions gastriques plus graves, chez des patients ingérant du naproxène, que dans le cas d'un placebo.

1.2.2.2 Les analogues des prostaglandines

Les prostaglandines interviennent à **deux niveaux** dans la thérapie anti-ulcéreuse : après avoir étudié leur pouvoir anti-sécrétoire (voir ci-dessus), nous nous intéresserons à leur pouvoir **cytoprotecteur**. La pharmacocinétique, les effets secondaires, les interactions médicamenteuses et les modalités d'administration restent bien sûr les mêmes et ne seront donc pas détaillés dans ce paragraphe. [2],[5],[38],[48],[55],[56],[60]

Mécanisme d'action

L'effet cytoprotecteur des prostaglandines E1, et donc du misoprostol, vient du fait qu'elles stimulent la sécrétion de bicarbonates et de mucus, favorisent l'épithélialisation de la muqueuse, et accélèrent le débit sanguin au niveau de la muqueuse gastrique. Le misoprostol stabilise également les cellules détruites par les agents ulcéreux.

Ainsi, même si le misoprostol n'est pas aussi efficace que les antagonistes des récepteurs H2 pour élever le pH gastrique, il apparaît **supérieur en terme de guérison** des ulcères gastro-duodénaux causés par une atteinte de l'intégrité de la muqueuse.

Indications

Du fait de son fort pouvoir cytoprotecteur, le misoprostol apparaît être la molécule de choix dans le traitement et la prévention des ulcères causés par une diminution des défenses de la muqueuse, c'est-à-dire majoritairement **les ulcères provoqués par les anti-inflammatoires**, mais aussi par l'alcool ou l'eau bouillante. En effet, l'action délétère des anti-inflammatoires sur la muqueuse gastrique est liée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines, et/ou, comme dans le cas de l'aspirine, à un effet cytolytique direct sur les cellules pariétales.

Il a été démontré que le misoprostol avait une efficacité nettement supérieure aux antagonistes des récepteurs H2 et au sucralfate dans la prévention des ulcères induits par les AINS chez l'homme. Les études actuelles chez le chien tendent vers la même conclusion. De plus, contrairement au sucralfate et aux antagonistes des récepteurs H2, il a été démontré que non seulement le misoprostol empêchait la formation des ulcères, mais aussi qu'il favorisait leur **guérison sans arrêter le traitement à base d'AINS**.

Cependant, des études menées dans le cas de traitements de sévères lésions neurologiques par de **fortes doses de corticoïdes** (méthylprednisolone) ont montré les limites du misoprostol quant à son pouvoir cytoprotecteur sur la muqueuse gastrique. En effet, ni le

misoprostol ni les autres anti-ulcéreux n'ont pu empêcher les hémorragies et les ulcères gastriques de se produire. En plus de l'inhibition des prostaglandines, dont le remplacement par le misoprostol est vain, **d'autres mécanismes plus complexes** semblent intervenir lors de l'utilisation des corticoïdes à fortes doses. En effet, une diminution de la production de mucus, une perturbation dans la composition en carbohydrate du mucus, et une diminution du renouvellement cellulaire ont été observées après des administrations de corticoïdes. De plus, ces études ont été réalisées sur des animaux souffrant de graves maladies neurologiques, qui, à elles seules, sont déjà la cause d'ulcérations gastriques. Par ailleurs, des expériences menées chez des rats en bonne santé avec de plus faibles doses de corticoïdes ont montré l'effet protecteur du misoprostol.

D'autre part, il a été démontré que les prostaglandines n'intervenaient pas dans les mécanismes de défense de la muqueuse œsophagienne, il semblerait même que l'inhibition des prostaglandines aurait un rôle protecteur au niveau de l'œsophage. Par conséquent, l'utilisation de misoprostol lors **d'œsophagites est inutile**, voire même contre-indiqué.

1.2.2.3 Le sucralfate

Le sucralfate est un produit administré oralement, à base de disaccharide (sucrose) sulfaté et d'hydroxyde d'aluminium, il se **lie au site ulcéré** et le protège de l'acidité, de la bile et de l'activité peptique, qui empêchent sa cicatrisation. [25],[38],[53],[66]

Mécanisme d'action

Dans l'environnement acide de l'estomac, le sucrose sulfaté est libéré de l'hydroxyde d'aluminium, puis polymérisé. Il forme une substance gélatineuse polyanionique qui se lie électrostatiquement à n'importe quelle substance chargée positivement, comme les médicaments, les métaux, les sels biliaires, la pepsine et la mucine, mais aussi et surtout comme les protéines (fibrinogène, albumine) et les peptides des cellules épithéliales endommagées du tractus gastro-intestinal. La liaison s'effectue à la base du cratère de l'ulcère, elle est plus importante pour les ulcères duodénaux que pour les ulcères gastriques et elle correspond à une concentration en sucralfate 6 à 7 fois supérieure aux sites non ulcérés. Ceci crée une **barrière protectrice** vis-à-vis de l'acidité gastrique et des autres éléments du liquide stomacal, ce qui **favorise la guérison de l'ulcère**. De plus, le sucralfate empêche ainsi l'exsudation des protéines et des électrolytes dans la lumière gastrique.

Le taux d'hydroxyde d'aluminium ne semble pas être suffisant pour exercer son pouvoir tampon sur l'acidité gastrique, bien que ceci soit controversé. Toutefois, le sucralfate interviendrait directement sur la production et la composition du mucus, et augmenterait alors le pouvoir tampon du mucus sur l'acidité gastrique, mais ceci reste limité.

Il **stimulerait par ailleurs** la sécrétion de mucus et de bicarbonates, l'épithélialisation de la muqueuse, ainsi que la formation de protecteurs locaux de la muqueuse comme les prostaglandines ou les radicaux sulfhydriles. Le sucralfate se lie aux facteurs de croissance (EFG), ce qui permet leur accumulation au niveau du site ulcéré, et donc une meilleure cicatrisation. De plus, il accélère le débit sanguin au niveau de la muqueuse, soit en induisant la production locale d'oxyde nitrique ou de prostaglandines, soit en stimulant directement l'angiogenèse locale.

Enfin, le sucralfate aurait également une activité antibactérienne dans le liquide gastrique, il a été utilisé pour combattre des infections à *H. pylori* chez l'homme.

Pharmacocinétique

Le sucralfate est peu absorbé après une administration orale et est ainsi associé à peu, voire aucun effet secondaire. Comme toute préparation administrable uniquement par voie orale, le sucralfate est inefficace si les vomissements ne sont pas contrôlés.

L'efficacité maximale de protection du sucralfate dépend de l'acidité du milieu (pH<5) pour son activation. Toutefois, le sucralfate reste efficace dans un milieu pratiquement neutre, comme cela peut être le cas après un traitement à base d'antagonistes des récepteurs H2.

Effets secondaires

Du fait de son faible niveau d'absorption systémique, le sucralfate semble être **la molécule la plus sûre** pour le traitement des ulcères gastro-intestinaux. Le seul effet secondaire observé est une constipation.

Interactions médicamenteuses

Le sucralfate **se lie à la cimétidine** et entraîne une diminution de son absorption d'environ 10 à 30%. Ces deux molécules doivent donc être administrées séparément avec un intervalle de 1 à 2 heures, en commençant par la cimétidine.

Par ailleurs, le sucralfate se lie et empêche l'absorption d'un bon nombre de médicaments administrés oralement (quinolones, tétracyclines, digoxine, phénytoïne). Un intervalle de 2 heures devra donc être respecté entre l'administration du sucralfate et d'un autre médicament.

Indications

Actuellement, le sucralfate est recommandé, et serait **aussi efficace que les antagonistes des récepteurs H2**, dans le traitement des ulcérations gastro-intestinales d'origines diverses.

Il peut également être utilisé en prévention dans des maladies généralement associées à la formation d'ulcères, comme les insuffisances rénales ou hépatiques, les mastocytomes, les maladies inflammatoires de l'intestin ou le stress. Le sucralfate serait aussi bénéfique dans la prévention des ulcères chez les patients recevant une thérapie à base d'AINS, bien que ceci soit **controversé**, et que le misoprostol soit certainement plus efficace que le sucralfate dans ce cas. D'une façon générale, le pouvoir prophylactique du sucralfate sur les ulcères est controversé dans la mesure où, en l'absence d'ulcère, le sucralfate n'aurait pas un temps de contact suffisant avec la muqueuse pour exercer son action.

Enfin, le sucralfate est intéressant dans le traitement des **oesophagites** pour protéger les sites endommagés, bien qu'il ne remplace pas les molécules anti-sécrétoires comme l'oméprazole et les antagonistes des récepteurs H2, probablement plus efficaces sur les oesophagites.

Modalités d'administration

Le sucralfate (*ULCAR®* ou *KEAL®*) est commercialisé sous la forme de comprimés sécables de 1 g et d'une suspension buvable présentée en sachets de 1 g [12].

La dose recommandée chez le chien et le chat est empirique et extrapolée de celle utilisée chez l'homme, mais le sucralfate administré à la dose de **0,5 à 1 g par chien et de 0,25 à 0,5 g par chat, 2 à 4 fois par jour**, est souvent efficace. Chez les patients souffrant d'hémorragies sévères dues à des ulcérations gastro-intestinales, une dose initiale de 3 à 6 g, suivie d'un

dosage normal semble être efficace. Des doses élevées de sucralfate ont souvent été efficaces pour prévenir les ulcères induits par le stress chez l'homme.

Le sucralfate doit être administré **30 à 60 minutes avant le repas**.

Concernant la combinaison possible du sucralfate et des antagonistes des récepteurs H2, il est recommandé d'utiliser le sucralfate seul si aucune maladie conduisant à une hyperacidité n'est en cours, et d'utiliser la cimétidine seule, ou en combinaison avec le sucralfate, dans le cas contraire. Cette combinaison pourrait, en effet, accélérer le processus de guérison de l'ulcère.

1.2.3 Les anti-émétiques

Les anti-émétiques occupent une place importante en thérapie anti-ulcéreuse, et les médicaments à usage vétérinaire ne sont pas toujours suffisamment efficaces dans ce cas.

Les antiémétiques sont indiqués pour traiter **symptomatiquement** les vomissements, surtout quand ceux-ci sont profus et peuvent être la cause d'importantes pertes en fluides et en électrolytes, et entraîner des déséquilibres acido-basiques. Les anti-émétiques contrôlent les vomissements en ayant une action centrale ou périphérique. Les deux types d'action reposent le plus souvent sur un blocage des neurotransmetteurs au niveau des récepteurs.

[4],[21],[27],[33],[57], (*figure 3*)

1.2.3.1 Les anti-émétiques centraux

Les anti-émétiques centraux agissent en bloquant les impulsions provenant des centres supérieurs et du centre du vomissement, et comprennent des anticholinergiques muscariniques, des antidopaminergiques qui bloquent les récepteurs à la dopamine au niveau du CTZ, et des antihistaminiques, qui bloquent les récepteurs H1 au niveau de l'appareil vestibulaire, du CTZ et du centre du vomissement. Les anti-émétiques auront un effet large ou limité selon le ou les centre(s) visé(s).

Les antihistaminiques

Les antagonistes des récepteurs à l'histamine suppriment les vomissements émis de l'appareil vestibulaire, et, dans une moindre mesure, du CTZ. Les antihistaminiques inhibent également la transmission muscarinique centrale, ce qui semble être l'un des mécanismes par lesquels ils empêchent le mal des transports d'apparaître. Ces médicaments sont indiqués quand les nausées et les vomissements sont liées à des **maladies vestibulaires** (mal des transports, atteinte de l'oreille interne).

Le mal des transports peut être contrôlé pendant 8 à 12 heures chez les chiens et les chats en administrant des antihistaminiques comme :

- le diménhydrinate (*DRAMAMINE®*), mais ce médicament existe également en formulation vétérinaire.
- la diphénhydrinamine (*NAUTAMINE®*), mais ce médicament existe également en formulation vétérinaire..
- la méclozine (*AGYRAX®*) existant sous la forme de comprimés à 25 mg et administrable à la dose de 0,5-1 mg/kg, 2 fois par jour [12].

Les principaux effets secondaires liés à l'utilisation de ces médicaments sont une somnolence et une sensation de sécheresse buccale.

Les antimuscariniques

Certains antimuscariniques peuvent être utilisés pour contrôler le mal des transports chez le chien. La scopolamine et des composés synthétiques comme l'hydrochlorure de dyclomine ou l'iodure d'isopropamide sont des antiémétiques efficaces. Leur durée d'action est courte (environ 6 heures). Leurs effets secondaires sont les mêmes que ceux rencontrés avec les antihistaminiques. En revanche, les antimuscariniques ne doivent **pas être utilisés chez le chat**, chez qui leur toxicité est exacerbée.

Les phénothiazines

Cette famille d'antiémétique dispose d'un large spectre d'action puisqu'elle contrôle à peu près **tous les vomissements sauf ceux causés par une stimulation labyrinthique**. A **faibles** doses, les phénothiazines inhibent les vomissements provenant du CTZ (médicaments, toxines, bactéries, urémie) grâce à leurs effets antidopaminergique (D2) et antihistaminergiques. A plus **fortes** doses (certainement non pharmacologiques), leur effet anticholinergique agirait sur d'autres sites, et notamment sur le centre du vomissement.

De nombreux dérivés des phénothiazines sont utilisables chez les carnivores domestiques :

MOLECULE	NOM DEPOSE	FORMES GALENIQUES	POSOLOGIE
chlorpromazine	LARGACTIL®	-comprimé enrobé sécable à 25-100 mg -solution buvable à 4% -solution injectable à 25 mg/5 ml*	0,5 mg/kg 2 fois/j CN 0,125 mg/kg 2 fois/j CT
métopimazine	VOGALENE®	- gélule à 15 mg - lyophilisat oral à 7,5 mg - solution buvable à 0,4% et 0,1% - solution injectable à 10 mg/ml*	0,25 mg/kg 2 fois/j PO 0,25-1 mg/kg *
alizapride	PLITICAN®	-comprimé à 50 mg -une solution injectable à 50 mg/ 2 ml	--
sulpiride	DOGMATIL®	-comprimé sécable à 200 mg -gélule à 50 mg -solution injectable à 100 mg/ 2 ml(IM)	5 mg/kg
perphénazine	TRILIFAN®	-solution injectable à 100 mg/ml (IM)	0,04 mg/kg 4 fois/j

Tableau 3 - Utilisation des phénothiazines chez les carnivores domestiques [12].

* (IM,SC,IV).

Les premiers effets secondaires associés à l'utilisation des phénothiazines sont la **somnolence et l'hypotension** du fait du blocage des récepteurs α périphériques. Une fluidothérapie pourra être mise en place avant l'utilisation de ces médicaments si nécessaire. De plus, les phénothiazines semblent abaisser le seuil de crise chez les patients épileptiques.

Les butyrophénones

Ce sont essentiellement des molécules utilisées en tranquilisation, mais elles s'avèrent être de puissants antiémétiques du fait de leur activité antidopaminergique sur le CTZ. A plus fortes doses, les butyrophénones inhibent le centre du vomissement. Elles seraient **aussi efficaces que les phénothiazines**. Toutefois leurs effets secondaires importants (somnolence, hypotension) rendent leur utilisation difficile.

Les principales butyrophénones utilisées sont :

- l'halopéridol (HALDOL®), mais ce médicament existe également en formulation vétérinaire.
- le dropréridol (DROLEPTAN®), mais ce médicament existe également en formulation vétérinaire.

Le métoclopramide

Le métoclopramide (*PRIMPERAN®*) ne sera pas développée dans cet exposé étant donné qu'une formulation vétérinaire existe pour cette molécule. Mais, pour comparaison, il faut savoir que le métoclopramide inhibe les vomissements provenant du CTZ par son action antidopaminergique et qu'elle exerce également une action antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃.

Le métoclopramide est 20 fois plus efficace que les phénothiazines pour inhiber les vomissements selon certains auteurs [4], mais elle est considérée comme étant moins efficace que la chlorpromazine par d'autres [21]. Elle est essentiellement indiquée dans le contrôle des vomissements **induits par des substances chimiques véhiculées par le sang** (pyomètre, urémie, toxémie, chimiothérapie) et lors de **causes périphériques** (voir ci-après).

Les antagonistes de la sérotonine

Les antagonistes de la sérotonine sont efficaces pour inhiber les vomissements provenant du **CTZ**, et particulièrement ceux qui sont induits par une **chimiothérapie**.

L'**ondansétron** est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃, il s'est montré efficace chez le chien, le chat et le furet dans le contrôle des vomissements induits par la cisplatine, par d'autres agents chimiothérapeutiques et par les radiations. En tant qu'antagoniste des récepteurs 5-HT₃, l'ondansétron pourrait également modifier la motricité gastrique stimulée par le nerf vague. L'ondansétron a été utilisé chez des chiens et des chats souffrant de vomissements qui ne rétrocédaient pas avec les autres antiémétiques (chimiothérapie, parvovirose, lipidose hépatique). L'ondansétron (*ZOPHREN®*) est commercialisé sous la forme de comprimés enrobés à 4 et 8 mg, d'un sirop à 4 mg/ 5 ml et d'une solution injectable à 8 mg/ 4 ml et à 4 mg/ 2 ml (IV) [12]. Il s'utilise à la dose de 0,5 à 1 mg/kg par voie orale et 0,4 à 0,5 mg/kg par voie sous-cutanée, une demi-heure avant et une heure et demi après la chimiothérapie.

Le **granisétron** (*KYTRIL®*) est également un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ utilisable dans le contrôle des vomissements induits par le CTZ. Il est commercialisé sous la forme de comprimés enrobés de 1 et 2 mg et d'une solution injectable de 3 mg/ 3ml (IV) [12], il s'administre à la dose de 0,04 mg/kg.

La **cyproheptadine** (*PERIACTINE®*, comprimés à 4 mg, 0,2 à 0,4 mg/kg/j [12], deux fois par jour), connue pour son effet stimulant sur l'appétit est un autre antagoniste de la sérotonine, mais également un anticholinergique et un antihistaminique. Il a été utilisé chez l'homme dans le traitement de vomissements et de diarrhées spastiques, mais on connaît peu son efficacité chez les animaux.

1.2.3.2 Les anti-émétiques périphériques

Les cytoprotecteurs (voir ci-dessus)

Occasionnellement, ces médicaments (les anti-acides, le sucralfate, la kaopectine, l'attapulгите, les sels de bismuth) peuvent être utilisés comme des anti-émétiques du fait de leur effet protecteur local sur l'épithélium gastro-intestinal vis-à-vis d'agressions extérieures.

Cependant, leur difficulté d'utilisation vient du fait qu'ils ne peuvent être administrés que par **voie orale exclusivement**, ce qui peut être gênant en cas de vomissements. De plus, il est important de noter que, dans certains cas, la distension stomacale ou l'irritation initiale

gastrique entraînées par ces médicaments peuvent être à l'origine d'une exacerbation des vomissements.

Les anticholinergiques

Les molécules anticholinergiques qui bloquent les récepteurs muscariniques du centre du vomissement inhibent aussi la transmission cholinergique périphérique. Les molécules anticholinergiques qui franchissent difficilement la barrière hémato-encéphalique, et qui donc agissent en premier lieu sur les récepteurs périphériques sont le glycopyrrolate, la scopolamine (non utilisable chez le chat) et l'isopropamide.

La capacité des anticholinergiques à supprimer les vomissements vient probablement du fait qu'ils inhibent les impulsions vagales afférentes, les spasmes du muscle lisse gastro-intestinal et les sécrétions gastro-intestinales. Toutefois, comme les spasmes intestinaux sont rares chez les animaux, les **anticholinergiques sont rarement efficaces pour contrôler les vomissements**. De plus, en retardant la vidange gastrique, ces médicaments peuvent eux-mêmes induire des vomissements, et les anticholinergiques ne devront pas être administrés plus de 3 jours consécutifs chez un animal vomissant.

Du fait de leurs propriétés, les anticholinergiques ne devront pas être utilisés en combinaison avec des médicaments dont l'effet est basé sur une activité cholinergique. Ceci implique le métoprolamide, le cisapride et les opioïdes.

Les prokinétiques

Les prokinétiques agissent comme des antiémétiques périphériques du fait de leur capacité à augmenter les mouvements de transit dans le tube digestif. En effet, les prokinétiques inhibent les vomissements en **empêchant l'atonie gastrique**, qui précède tout vomissement, et en **favorisant la vidange de l'estomac**, de sorte que le contenu gastrique qui pouvait provoquer les vomissements passe dans le duodénum.

Les prokinétiques principalement utilisés pour le contrôle des vomissements chez les animaux sont le métoprolamide, la dompéridone, qui exerce une action antidopaminergique périphérique comme le métoprolamide, et le cisapride. Les 2 premiers existant en formulation vétérinaire ne seront pas développés, en revanche, le cisapride sera développé dans la partie suivante consacrée aux prokinétiques.

En conclusion, il est important de noter que, selon la gravité de l'ulcère, une guérison totale de celui-ci ne pourra être obtenue qu'après 8 à 16 semaines, et que toute thérapie anti-ulcéreuse doit ou peut être accompagnée :

- d'un traitement hygiénique qui consiste en une diète alimentaire et hydrique de 24 à 48 heures, puis en une réalimentation progressive adaptée (type *HILL'S PRESCRIPTION DIET I/d®*).

- d'un traitement symptomatique basé sur l'arrêt du médicament ulcérogène, sur l'administration d'antibiotiques et/ou d'antiparasitaires, ou sur la mise place d'une perfusion et/ou d'une transfusion si nécessaire.

- d'un traitement visant à réduire l'inflammation gastro-intestinale, à base de métronidazole (*FLAGYL®*) administré à la dose de 20 mg/kg, 3 fois par jour, pendant 2 semaines.

Molécules	Propriétés	Effets secondaires	Nom déposé	Posologie
ANTI-ULCEREUX VRAIS				
cimétidine ranitidine famotidine nizatidine	- anti-sécrétoire - antagoniste des récepteurs H2	- interactions avec les médicaments - rebond d'acidité - achlorhydrie	TAGAMET® RANIPLEX® PEPDINE® NIZAXID®	2,5-10 mg/kg 3-4 fois/j 1-2,2 mg/kg 2-3 fois/j 1-2 mg/kg 1-2 fois/j 2,5 à 5 mg/kg 1 fois/j
oméprazole	- anti-sécrétoire - inhibiteur de la pompe à H+	- hypertrophie de la muqueuse - achlorhydrie - (tumeurs ECL)	MOPRAL® ZOLTUM®	0,7-2 mg/kg 1 fois/j
misoprostol	- anti-sécrétoire - cytoprotecteur - analogue des prostaglandines	- diarrhée - douleur abdomen - avortement	CYTOTEC®	1-5 µg/kg 2-3 fois/j
anti-acides	- cytoprotecteur - neutralisation de HCl	- constipation ou diarrhée - troubles ioniques - rebond d'acidité - interactions avec les médicaments	MAALOX® GAVISCON®	0,5-1 ml/kg 4-6 fois/j
sucralfate	cytoprotecteur	- constipation - interactions avec les médicaments	ULCAR® KEAL®	0,5-1 g/CN 2-4 fois/j 0,25-0,5g/CT 2-4 fois/j 30-60 min avant repas
ANTI-EMETIQUES				
méclozine	antihistaminique central	somnolence	AGYRAX®	0,5-1 mg/kg 2 fois/j
<u>PHENOTHIAZINES</u> chlorpromazine métopimazine alizapride sulpiride perphénazine	anti- : - dopaminergique - histaminergique - cholinergique central	- somnolence - hypotension	LARGACTIL® VOGALENE® PLITICAN® DOGMATIL® TRILIFAN®	0,12-0,5 mg/kg 2 fois/j 0,25 mg/kg 2 fois/j -- 5 mg/kg 0,04 mg/kg 4 fois/j
odansétron granisétron cyproheptadine	antagoniste central de la sérotonine		ZOPHREN® KYTRIL® PERIACTINE®	0,4-1 mg/kg 0,04 mg/kg 0,4 mg/kg 2 fois/j
cisapride	antagoniste périphérique de la sérotonine	- interactions avec les médicaments - cardiotoxicité ? - embryotoxicité ?	PREPULSID®	0,1-1 mg/kg 2-3 fois/j 30 min avant le repas

Tableau 4 – Bilan de la première partie : Médicaments humains utilisables en thérapie anti-ulcéreuse chez les carnivores domestiques. [12]

2 DEUXIEME PARTIE : **PHYSIOPATHOLOGIE ET THERAPEUTIQUE DE** **L'HYPOMOTRICITE FONCTIONNELLE DIGESTIVE**

L'hypomotricité fonctionnelle digestive peut concerner l'ensemble ou une partie du tractus gastro-intestinal et fait appel aux spécialités à usage humain dans le cadre de sa thérapie.

2.1 PHYSIOPATHOLOGIE

2.1.1 Physiologie du système nerveux entérique

Le système nerveux autonome peut être considéré comme composé de **3 divisions majeures** : les systèmes nerveux sympathique et parasympathique, et le système NANC. Le système nerveux entérique repose sur une combinaison spécifique de ces 3 systèmes.

Les connaissances concernant les systèmes nerveux sympathique et parasympathique sont larges, contrairement à celles du système nerveux entérique. Toutefois, avec les progrès réalisés en terme d'électrophysiologie et d'histochimie, les informations concernant le système nerveux entérique commencent à fluctuer. Ces progrès ont permis une meilleure compréhension de la **physiopathologie** des maladies gastro-intestinales. [31]

2.1.1.1 Anatomie du système nerveux entérique

Le système nerveux entérique possède approximativement le même nombre de neurones que la moelle épinière. Le corps des cellules nerveuses se situe à l'intérieur du plexus myentérique (ou de Auerbach) et du plexus de la sous-muqueuse (ou de Meissner). Ces deux plexus se retrouvent tout le long du tractus gastro-intestinal. Le plexus myentérique s'étend entre les couches musculaires longitudinale et circulaire.

Les ganglions de ces plexus sont interconnectés par des petits amas de fibres nerveuses. Ces amas de fibres nerveuses forment des plexus non ganglionnaires à l'intérieur des couches musculaires longitudinale et circulaire, mais aussi à l'intérieur de la musculature muqueuse, aux centres des villosités et autour des vaisseaux sanguins et des glandes de la muqueuse. En addition, un plexus sous-séreux clairsemé est localisé au niveau du mésentère et de l'intestin.

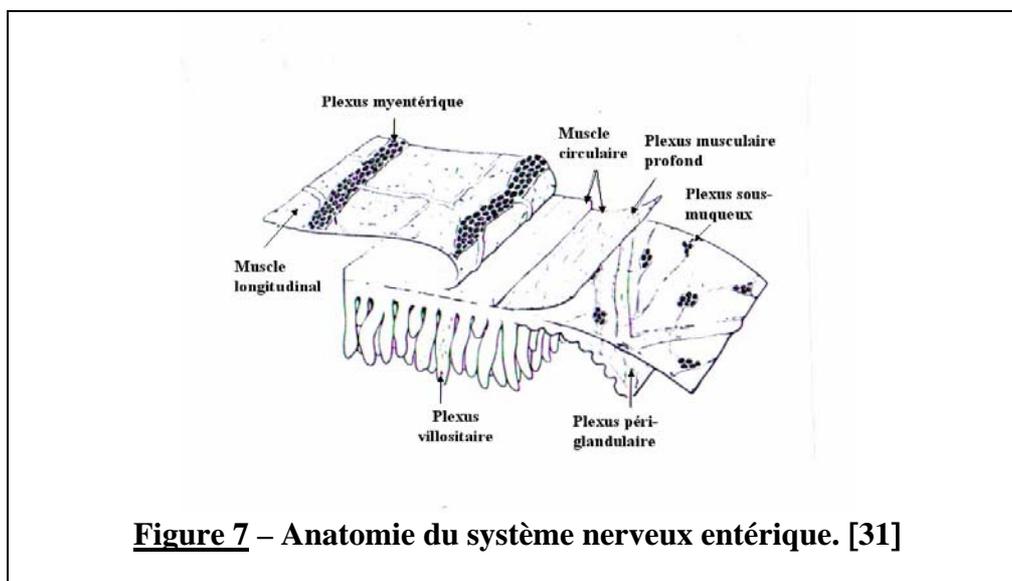


Figure 7 – Anatomie du système nerveux entérique. [31]

2.1.1.2 Electrophysiologie du système nerveux entérique

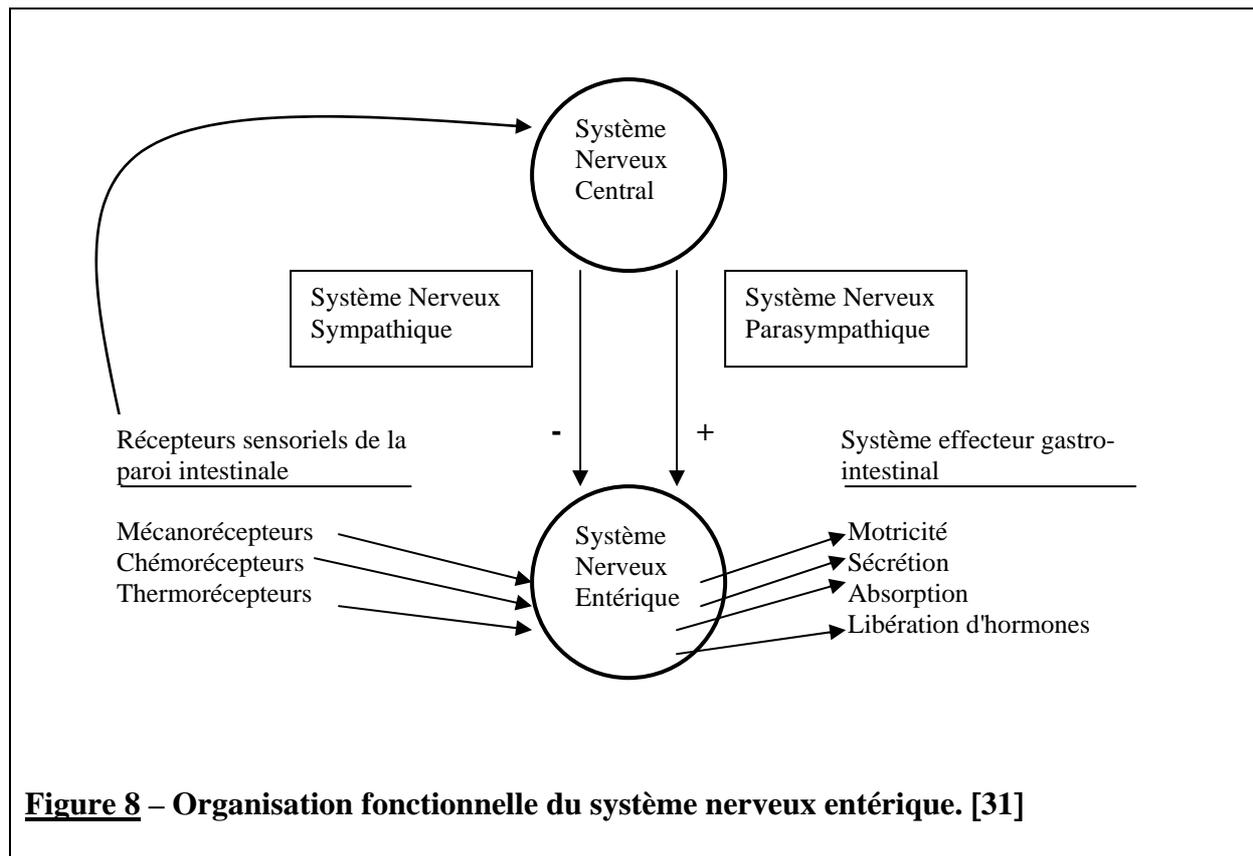
Des enregistrements extracellulaires ont permis de détecter des décharges neuronales à la fois mécano-sensitives et spontanées, et, à la fois continues et en rafale. Les enregistrements intracellulaires, quant à eux, ont identifié **4 groupes de neurones entériques**. Des potentiels post-synaptiques excitateurs à la fois rapides (de l'ordre de la milliseconde) et lents (de l'ordre de la minute) ont été enregistrés, la prédominance des uns ou des autres permet de différencier les 4 types de neurones entériques.

La signification fonctionnelle de ces enregistrements électrophysiologiques doit encore être définitivement établie. Toutefois, il a été proposé que les potentiels post-synaptiques excitateurs lents seraient associés à certaines fonctions, comme **le péristaltisme intestinal**, qui nécessitent une décharge neuronale soutenue. Par ailleurs, le type de neurones dits "en rafale" semble diriger **les contractions segmentaires**, et le type de neurones qui présentent des décharges continues serait responsable de **l'inhibition tonique de la contractilité spontanée** du muscle circulaire lisse.

2.1.1.3 Organisation fonctionnelle du système nerveux entérique

Le nombre important de neurones du système nerveux entérique, leur arrangement anatomique, le type et la grande variété des neurotransmetteurs entériques (voir ci-dessous), et le degré important d'autonomie des neurones intrinsèques, ont conduit au concept que le système nerveux entérique était un **système d'intégration indépendant** avec des propriétés fonctionnelles et structurales analogues au système nerveux central. Ce "cerveau" entérique coordonne et programme les fonctions gastro-intestinales. Il reçoit des signaux sensoriels du système nerveux central (comme une ingestion imminente de nourriture ou la présence d'une situation menaçante) par l'intermédiaire des systèmes nerveux parasympathique et sympathique, mais intègre également des informations sensorielles sur l'état actuel de l'environnement luminal grâce aux récepteurs mécaniques, thermiques, et chimiques situés à l'intérieur de la paroi digestive. Son fonctionnement est, par ailleurs, influencé par le milieu hormonal. Les informations sensorielles apportées par le système nerveux central et les récepteurs locaux sont intégrées au sein du réseau nerveux entérique et génèrent un flux neuronal qui influence directement les fonctions gastro-intestinales. (*figure 8*)

L'organisation fonctionnelle du **réseau neuromusculaire** qui contrôle l'activité musculaire mérite une attention toute particulière. Le muscle circulaire est sous la dépendance des cellules nerveuses du pacemaker myogénique localisé à la jonction des couches musculaires longitudinale et circulaire (cellules de Cajal). En l'absence d'influence neuronale, le muscle circulaire subit continuellement des contractions circonférentielles. L'information nerveuse principale transmise au muscle circulaire vient des neurones intrinsèques inhibiteurs, dont la décharge inhibitrice tonique (probablement médiée par le VIP) empêche le couplage entre la contractilité musculaire et la décharge du pacemaker. L'inhibition intermittente coordonnée des neurones inhibiteurs par des interneurons entériques permet une contraction musculaire contrôlée. Tout médicament ou maladie qui interfère avec l'activité des interneurons intrinsèques inhibiteurs entraîneront une contraction tonique du muscle lisse et conduiront à des maladies comme l'achalasie (perte de la coordination des mouvements du tube digestif entraînant un arrêt du transit).



2.1.1.4 Interaction entre l'innervation intrinsèque et extrinsèque

Le système nerveux entérique interagit avec les systèmes nerveux parasympathique et sympathique. Les fibres parasympathiques sont contenues à l'intérieur des nerfs vague et pelvien. La majorité des fibres pré-synaptiques parasympathiques et sympathiques se connectent directement aux ganglions entériques dans la paroi digestive. Cependant, une proportion importante de fibres pré-synaptiques parasympathiques se connectent tout d'abord dans un ganglion parasympathique classique à la surface du colon. Les fibres afférentes extrinsèques de l'intestin sont constituées de fibres dont les corps cellulaires se trouvent dans les ganglions de la racine dorsale, dans les ganglions vagues et peut-être dans les ganglions entériques.

Les investigations anatomiques ont démontré que le ratio numérique des fibres efférentes extrinsèques par rapport aux neurones intrinsèques dans le système nerveux entérique était de 1 pour 300, ce qui laisse suggérer une petite provision pour le contrôle extrinsèque intime de la fonction entérique et vient supporter le concept par lequel le système nerveux central **module, mais ne contrôle pas directement** l'activité gastro-intestinale. Par ailleurs, il a été démontré que la majorité des fonctions gastro-intestinales était pratiquement conservée lors d'une section de l'innervation extrinsèque. (*tableau 5*)

D'une façon générale, le système nerveux parasympathique renforce positivement la fonction gastro-intestinale quand cette fonction est appropriée (en faisant suite à la vue ou à l'odeur de la nourriture par exemple), et intègre l'activité des différents composants distants du système digestif. En contraste, le système nerveux sympathique a un rôle inhibiteur sur la plupart des fonctions digestives.

FONCTION	SECTION VAGALE BILATERALE*	SYMPATHECTOMIE
Déglutition	Interrompue	Non affectée
Vidange gastrique des solides	Transitoirement retardée	Modérément accélérée
Vidange gastrique des liquides	Accélérée	Modérément accélérée
Sécrétion gastrique d'acide	Réduite	Non affectée
Sécrétion pancréatique	Variable**	Non affectée
Motricité du petit intestin	Légèrement affectée	Augmentée
Sécrétion du petit intestin	Non affectée	Augmentée
Réflexe gastro-colique	Interrompu	Non affectée (le plus souvent)

Tableau 5 – Influence de la dénervation du système nerveux extrinsèque sur les fonctions gastro-intestinales. [31]

* Les effets de la section vagale ne sont pas seulement le résultat d'une ablation de l'action parasympathique, étant donné que le nerf vague renferme un mélange de nerfs somatiques et parasympathiques, efférents et afférents, chez le chien et le chat.

** La phase céphalique était abolie, la phase gastrique, défectueuse, et la phase intestinale, non affectée.

2.1.1.5 Les neurotransmetteurs du système nerveux entérique

Vingt-cinq neurotransmetteurs ou substances neuro-modulantes ont été proposés pour le système nerveux entérique. Le rôle physiologique de la plupart de ces substances a été difficile à élucider étant donné que ces molécules possèdent à la fois des fonctions hormonale et paracrine, et des actions centrale et périphérique en tant que neurotransmetteurs.

Il est important de noter que le contrôle des fonctions gastro-intestinales n'est pas uniquement basé sur la libération de **neurotransmetteurs**, mais aussi sur la libération **d'hormones intestinales**.

L'acétylcholine

L'acétylcholine semble être synthétisée par une grande proportion de neurones entériques à la fois dans les plexus myentérique et sous-muqueux. L'acétylcholine est également trouvée dans les fibres nerveuses parasympathiques qui se connectent aux plexus entériques. L'action de l'acétylcholine dans le système nerveux entérique est pratiquement exclusivement **excitatrice**. L'importance de l'acétylcholine au sein du fonctionnement du système nerveux entérique est mise en évidence par le puissant effet inhibiteur des agents anticholinergiques et l'effet stimulateur marqué des anticholinestérasiques sur des fonctions gastro-intestinales comme la salivation, les sécrétions gastriques et pancréatiques, et la motricité gastro-intestinale.

La noradrénaline

La majorité de la noradrénaline entérique provient des nerfs sympathiques. La plus grande concentration de noradrénaline se trouve dans les ganglions entériques situés à l'intérieur des muscles circulaires des sphincters et au niveau des vaisseaux sanguins. L'action de la

noradrénaline sur le système gastro-intestinal est essentiellement **inhibitrice** (diminution du flux sanguin et de la motricité). La noradrénaline interagit avec les récepteurs α_2 -adrénergiques qui inhibent la libération d'acétylcholine par les neurones intra-muraux. La stimulation des récepteurs α_2 -adrénergiques dans les sphincters entraîne une contraction musculaire, alors qu'elle provoque un relâchement musculaire dans les autres muscles intestinaux.

La dopamine

La dopamine semble avoir un rôle important, et principalement **inhibiteur**, dans le contrôle de la motricité gastro-intestinale. Des récepteurs à la dopamine (essentiellement type II) ont été retrouvés tout le long du tractus digestif. Mais ces récepteurs ont également été observés au niveau des vaisseaux sanguins mésentériques (la dopamine contrôlerait le flux sanguin digestif) et sur le pancréas (la dopamine stimulerait la sécrétion de bicarbonates).

La dopamine exogène est un agent émétique, elle entraîne la relaxation de l'estomac et l'absorption d'eau au niveau du colon, et elle a des effets vasodilatateurs, à des doses physiologiques, sur la circulation mésentérique du chien et du chat.

La substance P

La substance P est un neuropeptide largement répandu dans le système nerveux central et les neurones intestinaux. La majeure partie de cette substance P se trouve dans les neurones intrinsèques, mais on en trouve également en périphérie terminale des fibres afférentes extrinsèques. Les stimuli entraînant la libération de la substance P incluent une augmentation de la pression intraluminaire. La substance P favorise le péristaltisme, **la stimulation** du flux sanguin intestinal, **l'inhibition** de la sécrétion d'acide gastrique, et **l'inhibition** de l'absorption intestinale. La substance P semble également être en quantité importante au niveau des fibres vagales afférentes et serait un médiateur important dans la transmission de la douleur abdominale.

Le "Vasoactive Intestinal Polypeptide" (VIP)

Le neuropeptide VIP est également largement répandu au niveau du système nerveux central et des tissus viscéraux. Les stimuli entraînant la libération de VIP incluent une stimulation vagale, une distension luminale, et une ischémie. Le VIP est un **puissant stimulant de la sécrétion intestinale** et il joue un rôle important dans le contrôle des transports en fluide et en électrolytes de la muqueuse. Le VIP (en association avec la sérotonine) favorise l'augmentation du flux sanguin de la muqueuse en présence d'un bolus de nourriture. Le VIP a un effet relaxant sur les fibres musculaires lisses du tractus gastro-intestinal, incluant celles du bas sphincter oesophagien.

Les peptides opioïdes

Les actions attribuées aux opioïdes incluent **l'inhibition** de la sécrétion intestinale et pancréatique, la contraction du pylore et l'inhibition du transit intestinal, par l'intermédiaire d'un processus dans lequel l'intestin ne dispose que d'une motricité segmentaire continue (voir la partie sur les anti-diarrhéiques).

La sérotonine

La sérotonine est synthétisée par le système nerveux entérique et les cellules entérochromaffines. Sa libération abaisse le seuil du réflexe péristaltique et il a été suggéré que la sérotonine, en association avec le VIP, **initierait et maintiendrait le péristaltisme**. D'autre part, en association avec le VIP, la sérotonine stimule le flux sanguin intestinal local en réponse à une stimulation tactile de la muqueuse. L'augmentation de la sécrétion de sérotonine par des cellules tumorales entérochromaffines entraînent de nombreux symptômes, dont une diarrhée provoquée par l'hypermotricité gastro-intestinale.

2.1.1.6 Les fonctions physiologiques du système nerveux entérique

Motricité

Le système nerveux entérique est intimement impliqué dans le contrôle des contractions péristaltiques et segmentaires.

Les **mouvements segmentaires** permettent le mélange du contenu digestif et ralentissent le transit gastro-intestinal. Le mouvement segmentaire serait le résultat d'une **inhibition** neuronale réciproque et d'une **désinhibition** de la contractilité du segment adjacent de muscle circulaire. Cette réponse est véhiculée par le type de neurones dits "en rafale" et probablement déclenchée par la libération d'opioïdes.

Le contrôle neuronale du **péristaltisme** est plus compliqué. La distension de l'intestin par un bolus initie la contraction du muscle circulaire et la relaxation du muscle longitudinal situés immédiatement derrière le bolus. En concomitance, devant le bolus, le muscle circulaire se relâche et le muscle longitudinal se contracte, ce qui permet un élargissement de la lumière et ce qui réduit les pressions intraluminales, favorisant le passage du bolus. La substance P et le VIP sembleraient initier et maintenir ce processus. L'acétylcholine (probablement libérée des neurones entériques par la substance P et/ou le VIP) entraîne la contraction du muscle longitudinal, alors que la contraction du muscle circulaire est probablement le résultat d'une désinhibition neuronale. Le relâchement du muscle lisse en avant du bolus résulte d'une décharge des neurones inhibiteurs, probablement transmise par le VIP.

Flux sanguin gastro-intestinal

Le flux sanguin microcirculatoire mésentérique et gastro-intestinal est régulé par des facteurs hormonaux, nerveux et locaux. Une contribution du système nerveux entérique dans la régulation du débit sanguin gastro-intestinal a été suggérée au travers de molécule comme la dopamine, la sérotonine et le VIP.

Sécrétion des fluides et des électrolytes intestinaux

Le système nerveux entérique joue un rôle important au niveau des transports épithéliaux. Il a été estimé que 50 à 70% des changements observés dans le transport des fluides sont d'origine nerveuse. Les neurones entériques véhiculent la réponse intestinale sécrétoire à la stimulation tactile, ainsi qu'à la stimulation par les acides biliaires, par les prostaglandines et par quelques entérotamines. Les principaux médiateurs sont l'acétylcholine, la substance P et le VIP.

2.1.2 Diminution fonctionnelle de la motricité de l'œsophage [11],[25],[31],[54],[72]

2.1.2.1 **Physiologie de la motricité de l'œsophage**

Différences entre les œsophages félin et canin

Les différences observées entre les œsophages félins et canins sont importantes étant donné qu'elles ont une **application thérapeutique**.

La couche musculaire de l'œsophage canin est composée de **muscle strié**, alors qu'environ les deux premiers tiers de l'œsophage félin sont composés de muscle strié et que celui-ci laisse progressivement sa place au **muscle lisse** dans l'œsophage distal. Chez les chiens, il y a 2 couches obliques de muscle strié qui sont arrangées en spirale, alors que chez le chat, il y a une couche longitudinale et une couche circulaire distinctes. Le seul muscle lisse trouvé dans l'œsophage canin est la musculature muqueuse, et celle-ci joue un très faible rôle dans l'activité péristaltique.

Le bas sphincter œsophagien (BSO) ou jonction gastro-œsophagienne a pour fonction d'empêcher le reflux du matériel gastrique vers l'œsophage. C'est un sphincter physiologique plutôt qu'un véritable sphincter anatomique. Chez le chien, le BSO est composé d'une couche de **fibres striées** longitudinales à l'extérieur, et d'une couche de **fibres lisses** circulaires à l'intérieur. Chez le chat, le BSO est entièrement constitué de **fibres lisses**. L'intégrité et le fonctionnement du BSO sont basés sur plusieurs facteurs comme les plis rugueux de l'œsophage et de l'estomac, l'angle avec lequel l'œsophage entre dans l'estomac ou la pression exercée sur la portion intra-abdominale de l'œsophage.

Physiologie de la déglutition

La déglutition est **l'initiatrice de l'activité œsophagienne**. Pendant la phase de déglutition, un bolus de nourriture est mobilisé du pharynx dans l'œsophage du fait du relâchement du HSO. Puis des vagues péristaltiques descendent le bolus dans l'œsophage.

La première vague péristaltique n'est pas toujours suffisante pour complètement vidanger l'œsophage du bolus. La seconde vague est une contraction progressive du corps œsophagien qui n'est pas initiée par la déglutition, mais plutôt par la stimulation locale des récepteurs sensoriels qui détectent toute distension de la lumière œsophagienne. Cette seconde vague se poursuit jusqu'au BSO, elle a pour rôle de vidanger l'œsophage des restes de nourriture avalée, ainsi que du matériel gastrique reflué.

Alors que les contractions péristaltiques traversent l'œsophage, plus elles arrivent distalement, plus elles ralentissent. La taille et les caractéristiques du bolus déterminent en partie la puissance et la vitesse des contractions. Les solides entraînent la formation de premières contractions plus puissantes par rapport aux liquides, et, par conséquent, les contractions péristaltiques secondaires sont plus souvent nécessaires pour vidanger l'œsophage d'un liquide que dans le cas d'un solide. La vitesse du péristaltisme œsophagien est bien plus rapide chez le chien (75 à 100 cm/s) que chez le chat (1 à 2 cm/s). Ceci est dû au fait que les muscles striés se contractent plus vite que les muscles lisses.

Innervation réflexe de l'œsophage

L'innervation de la portion cervicale de l'œsophage est assurée par des fibres motrices et sensitives provenant du nerf glosso-pharyngien (HSO) et des branches pharyngienne et laryngée du nerf vague. La phase de déglutition est un réflexe involontaire sous contrôle du

système nerveux central. Les récepteurs sensoriels localisés dans le pharynx et l'œsophage initient ce réflexe. Les neurones sensoriels et leurs fibres vagues afférentes sont interconnectées aux neurones du tronc cérébral, où les centres de la déglutition et de la respiration se coordonnent.

L'œsophage de la région thoracique est innervé par la branche oesophagienne du nerf vague. Les nerfs moteurs somatiques vagues qui naissent du *nucleus ambiguus* innervent le muscle strié (chez le chien et pour les deux premiers tiers de l'œsophage félin). Les nerfs autonomes qui naissent du noyau dorsal moteur innervent le muscle lisse (sur le dernier tiers de l'œsophage félin).

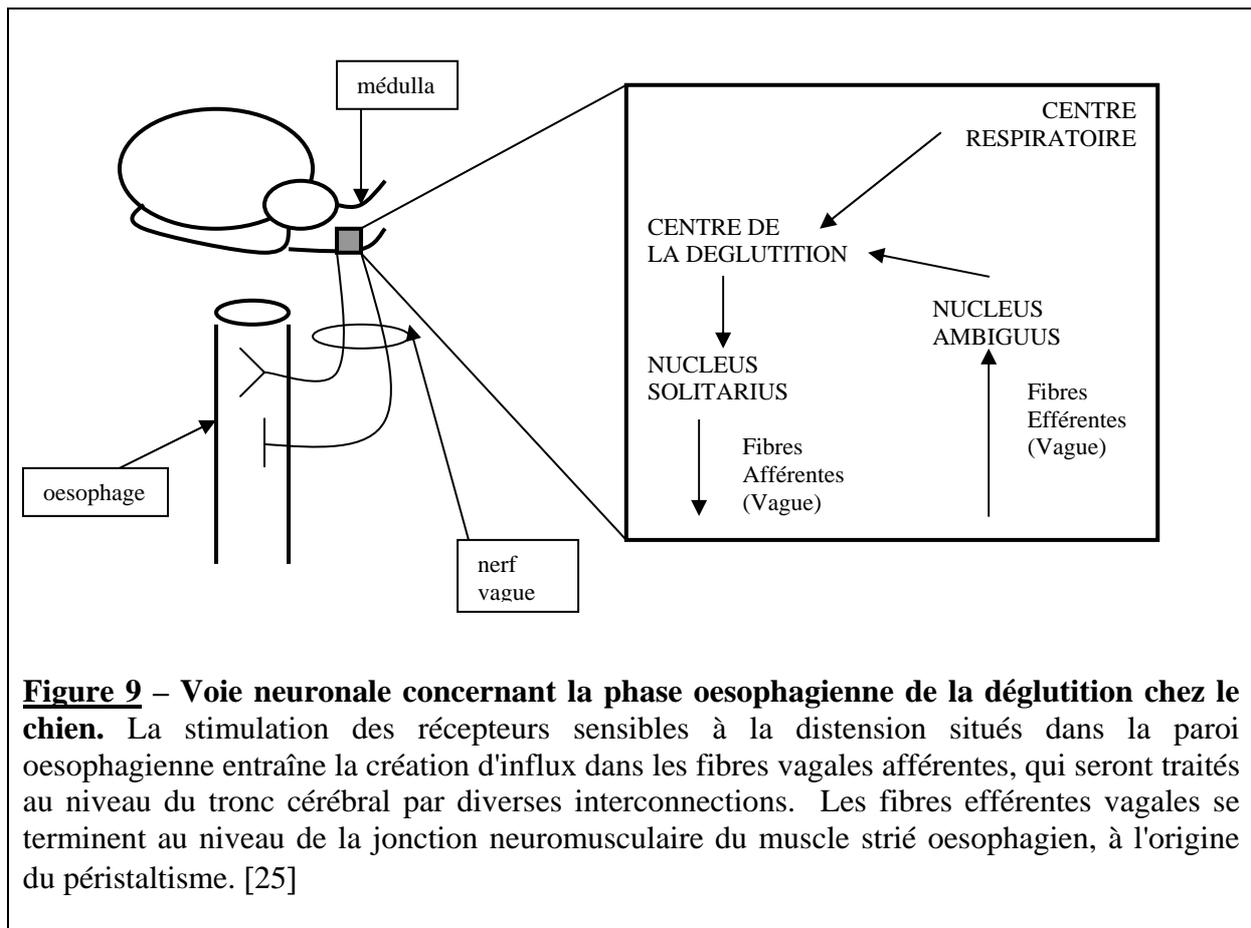


Figure 9 – Voie neuronale concernant la phase oesophagienne de la déglutition chez le chien. La stimulation des récepteurs sensibles à la distension situés dans la paroi oesophagienne entraîne la création d'influx dans les fibres vagues afférentes, qui seront traités au niveau du tronc cérébral par diverses interconnexions. Les fibres efférentes vagues se terminent au niveau de la jonction neuromusculaire du muscle strié oesophagien, à l'origine du péristaltisme. [25]

Le bas sphincter oesophagien

Le BSO est fermé au repos. Cet état est le résultat d'une combinaison de stimulations et/ou d'inhibitions en provenance non seulement de l'activité neuronale extrinsèque (vagale) et intrinsèque, mais aussi de l'influence de nombreuses hormones. Le relâchement du BSO se produit suite à la première ou à la deuxième vague péristaltique. Le BSO normal ne permet pas d'empêcher totalement le reflux gastrique. Occasionnellement, un reflux gastro-oesophagien peut se produire, mais il est rapidement vidangé par la deuxième vague de péristaltisme.

La fonction du BSO est sous **l'influence de nombreux facteurs** tels que les hormones, le système nerveux, l'alimentation ou les médicaments mais aussi l'inflammation locale (oesophagite). Ces facteurs ont ainsi une application clinique et thérapeutique puisque tout ce qui conduit à une réduction du tonus du BSO tend à induire un reflux gastro-oesophagien. Par exemple, le fait de se nourrir augmente le tonus du BSO, empêchant un reflux gastro-

oesophagien lors de la digestion. Ceci serait sous influence des hormones libérées au cours du processus d'alimentation, puisque des récepteurs à la gastrine, à l'histamine et aux substances cholinergiques ont été retrouvés dans cette région.

	AUGMENTE	DIMINUE
Hormone	Gastrine Motiline	Sécrétine Cholécystokinine Glucagon GIP VIP
Neurotransmetteurs	Agonistes α -adrénergiques Antagonistes β -adrénergiques Agonistes cholinergiques	Antagonistes α -adrénergiques Agonistes β -adrénergiques Agents anticholinergiques
Alimentation	Protéines	Graisses
Médicaments	Métoclopramide Cisapride Dompéridone Bétanéchol Antiacides	Tranquillisants Diazepam Barbituriques Dopamine Agents Ca^{++} -bloquants
Autres		Oesophagite

Tableau 6 – Facteurs influençant la pression du bas sphincter oesophagien. [25]

2.1.2.2 Hypomotricité de l'oesophage

Le mégaoesophage

Le mégaoesophage est un terme désignant une **dilatation** généralisée de l'oesophage résultant d'un oesophage **apéristaltique** secondaire à un **trouble neuromusculaire**. C'est l'une des causes les plus fréquentes de régurgitations, mais aussi de broncho-pneumonie par fausse route chez le chien. Le mégaoesophage est peu commun chez le chat.

On distingue différents types d'entités cliniques associées au mégaoesophage chez le chien:

- le mégaoesophage congénital
- le mégaoesophage idiopathique acquis
- le mégaoesophage secondaire à une maladie

Le mégaoesophage congénital

Le mégaoesophage congénital se rencontre chez le jeune chien peu de temps après le sevrage. Il est souvent héréditaire et semble être secondaire à un **développement anormal ou à un retard de maturation de l'innervation oesophagienne**. Une guérison spontanée peut se produire pendant la croissance, mais les chiens de plus de 6 mois ne présentant aucun signe de guérison ont généralement peu de chance d'avoir une rémission spontanée. Certaines races comme le Dogue Allemand, le Berger Allemand, le Labrador Retriever, le Setter Irlandais ou le Shar Peï sont prédisposés au mégaoesophage congénital.

Le mégaoesophage idiopathique acquis

Le mégaoesophage idiopathique acquis se rencontre spontanément chez le chien adulte (7 à 15 ans). Cette dilatation oesophagienne serait le résultat de l'absence de contractions péristaltiques à la fois primaire et secondaire. Son origine serait plus neurologique que musculaire, et serait liée à un **innervation oesophagienne défectueuse au niveau de la branche afférente**, ce qui se traduit par une diminution de réponse du corps oesophagien à un stimulus intraluminal. En conséquence, la déglutition ou la présence de matériel dans l'oesophage n'initie pas les contractions péristaltiques appropriées, d'où une accumulation et une dilatation secondaire de l'oesophage.

D'autre part, la présence de contractions péristaltiques étant importante pour initier le relâchement du BSO, ce type de mégaoesophage a été assimilé à l'achalasie observée chez l'homme, qui consiste en une désynchronisation du fonctionnement du BSO et serait notamment liée à une absence de sécrétion de VIP, le neurotransmetteur responsable du relâchement du sphincter.

Le mégaoesophage secondaire à une maladie

Le mégaoesophage secondaire à une maladie englobe un certains nombres de cas qui résultent d'un dysfonctionnement neuromusculaire spécifique associé à une maladie primaire (**tableau 7**). Dans certaines maladies, le mégaoesophage est le premier symptôme, alors que dans la plupart des cas, il n'est qu'une entité d'un vaste syndrome.

Toute condition qui entraîne une rupture dans l'arc nerveux contrôlant la déglutition, ou qui affecte la fonction des muscles oesophagiens, peut être responsable d'un mégaoesophage secondaire. Des neuropathies spécifiques, des jonctionopathies neuromusculaires ou des myopathies peuvent être associées à une hypomotricité oesophagienne. Les différences observées chez le chien et le chat dans la proportion de muscle lisse et dans l'innervation somatique ou autonome pourrait expliquer pourquoi les chats sont moins sujets au mégaoesophage secondaire.

La dysautonomie

La dysautonomie est une polyneuropathie d'étiologie inconnue qui se rencontre chez le chien et le chat. Elle serait le résultat d'une **lésion dégénérative dans les systèmes nerveux parasympathique et sympathique**. L'entité clinique majeure de ce trouble systémique généralisé est l'hypomotricité oesophagienne. En conséquence, la dysautonomie doit toujours être prise en considération dans l'évaluation d'un patient avec un mégaoesophage.

Des lésions dégénératives des ganglions autonomes, des colonnes grises intermédiaires de la moelle épinière, et de quelques axones sympathiques sont les lésions histologiques les plus fréquemment observées. La conséquence clinique de ces lésions neurologiques est un dysfonctionnement autonome multiple.

Le reflux gastro-oesophagien

Le reflux gastro-oesophagien est un trouble qui crée une **oesophagite** résultant du contact de la muqueuse oesophagienne avec les fluides gastro-duodénaux. On peut parfois même observer une broncho-pneumonie par fausse route secondaire à un reflux gastro-oesophagien.

Ce reflux est lié à un **dysfonctionnement au niveau du BSO**. En temps normal, un reflux gastro-oesophagien minime peut se produire, mais il est sans conséquence du fait de la seconde vague de péristaltisme qui vidange l'oesophage, mais aussi des facteurs protecteurs

locaux de la muqueuse oesophagienne, et de la neutralisation de l'acidité gastrique par une salive riche en bicarbonates.

Les causes les plus fréquentes de reflux gastro-oesophagien chez le chien et le chat incluent les facteurs altérant la tonicité du BSO (voir ci-dessus), les hernies hiatales, les troubles de la motricité gastrique, une obstruction des voies respiratoires supérieures ou une augmentation de la pression intra-abdominale (obésité, ascite).

Enfin, l'œsophagite étant une des causes de la diminution de tonicité du BSO, une sorte de **cercle vicieux** s'installe entre le reflux gastro-oesophagien et l'œsophagite.

Maladies neuromusculaires	Mégaœsophage congénital Mégaœsophage acquis idiopathique Myasthenia gravis Dysautonomie canine et féline Polymyosite et polymyopathie Maladie du stockage du glycogène (glycogénoses) Dermatomyosite Polyuropathie (axones-cellules géantes) Polyneuroradiculite Maladie du motoneurone périphérique Atteinte vagale bilatérale Instabilité vertébrale cervicale avec leucomalacie Lésions du tronc cérébral (Maladie de Carré, tumeurs...) Botulisme
Intoxications	Plomb Thallium Anticholinestérasique Acrylamide
Divers	Hypoadrénocorticisme Hypothyroïdie Inflammation du médiastin Fistule broncho-oesophagienne Cachexie Sténose pylorique Dilatation torsion d'estomac Nanisme pituitaire Trypanosoma cruzi Thymome

Tableau 7 – Maladies associées à un mégaœsophage. [25]

2.1.3 Diminution fonctionnelle de la motricité de l'estomac

La motricité gastrique sert trois fonctions de base : le stockage des aliments, le mélange et la dispersion des particules de nourriture, et finalement l'expulsion du contenu gastrique dans le duodénum. Les troubles de la motricité gastrique entraînent des maladies où ces fonctions sont directement ou indirectement interrompues. En général, ces maladies sont associées à un ralentissement de la vidange gastrique. [31],[37],[72]

2.1.3.1 **Physiologie de la motricité gastrique**

La perturbation des **mécanismes de contrôle** de la motricité gastrique serait le point final commun à un certain nombre de maladies affectant la motricité gastrique. Les **propriétés** caractéristiques des cellules musculaires lisses gastriques, ainsi que leur modification par des signaux **neuro-humoraux**, permettent la régulation de la motricité gastrique. Les différentes perturbations de ces mécanismes de contrôle ne constituent pas des entités pathologiques en soi, mais cela fournit l'explication pour laquelle ces diverses maladies aboutissent aux mêmes symptômes (nausées, vomissements et motricité modifiée).

Dans l'estomac distal, les cellules musculaires lisses subissent de lentes fluctuations au niveau de leur potentiel de membrane. Les enregistrements extracellulaires de la surface séreuse gastrique montrent que des modifications dans le potentiel de membrane induisent la formation de **vagues lentes gastriques**. Les vagues lentes dominantes ont pour origine un groupe de cellules appelé le "**pacemaker gastrique**" et localisé dans le milieu de l'estomac, le long de la grande courbure. Ces cellules musculaires lisses ont la plus grande fréquence de dépolarisation spontanée et leurs vagues lentes se propagent distalement (environ 5 par minute) à travers la couche musculaire longitudinale jusqu'au pylore. Les potentiels d'action, qui ne se produisent que pendant une phase spécifique du cycle des vagues lentes, sont alors associés à des contractions de l'estomac.

Pendant la **phase de jeun**, des séries cycliques récurrentes d'évènements électriques, appelées le "**complexe de motricité migratoire**" ou "**complexe moteur migrant**", se produisent toutes les 90 à 120 minutes. Ce cycle est composé de 3 phases suivies d'une transition entre la phase III et le retour à la phase I. La période au bout de laquelle la motricité de jeun se me

En résumé, parce que l'activité mécanique de l'estomac est liée aux vagues lentes gastriques, toute perturbation qui interrompt l'activité normale des vagues lentes a le pouvoir d'interrompre la coordination de l'activité mécanique. Les dysrythmies semblent donc être fondamentales dans la physiopathologie des troubles affectant la motricité gastrique.

Il y a **trois grands types** de perturbations de la motricité gastrique : l'accélération de la vidange gastrique, essentiellement iatrogène, le transit rétrograde (reflux entéro-gastrique et gastro-oesophagien) et le ralentissement de la vidange gastrique (mécanique ou fonctionnelle). Dans cet exposé, nous nous intéresserons uniquement au ralentissement fonctionnel de la vidange gastrique, parce qu'elle est la perturbation la plus fréquente et qu'elle inclut une diminution de la motricité gastrique.

2.1.3.2 Ralentissement fonctionnel de la vidange gastrique

Le ralentissement fonctionnel de la vidange gastrique est le résultat **d'une ou plusieurs** anomalies de la motricité gastrique comme une atteinte myentérique neuronale ou fonctionnelle du muscle lisse gastrique, ou une anomalie dans la coordination pyloro-duodénale.

Le ralentissement fonctionnel de la vidange gastrique est désormais reconnu comme étant une cause importante de symptômes associés au haut appareil digestif (anorexie, rétention gastrique, vomissements 8 à 10 heures après la phase d'alimentation (l'estomac devrait alors être vide), douleur abdominale). Son diagnostic se fait une fois que toute obstruction mécanique a pu être exclue.

Ralentissement de la vidange gastrique faisant suite à une torsion-dilatation de l'estomac

Un ralentissement de la vidange gastrique a été observée, chez des chiens, à la suite d'une dilatation-torsion d'estomac, après le traitement chirurgical et la rémission. On ne sait pas si ce ralentissement doit être compris comme **un résultat ou une cause** de la dilatation-torsion de l'estomac. D'autres études montrent que le ralentissement de la vidange gastrique dans le syndrome de la dilatation-torsion d'estomac est associé à une augmentation de la vitesse de propagation des vagues lentes gastriques pendant le repas. Une activité anormale de la phase III en période de jeun suggère que la vidange gastrique semble être défectueuse en phase de jeun également.

Selon certains auteurs [31], une dysrythmie gastrique est observable à la suite d'une dilatation-torsion d'estomac. Celle-ci serait causée par une **myonécrose** aiguë au niveau des cellules de Cajal ("pacemaker"), suite à l'ischémie et la distension gastrique. Une atteinte directe du plexus myentérique par l'ischémie est une autre cause possible de la dysrythmie gastrique. Toutefois, les neurones entériques sont relativement résistants à l'hypoxie.

Ralentissement de la vidange gastrique faisant suite à une gastrite

Des gastrites avec des lésions infiltrantes, comme dans le cas de maladies granulomateuses, sont souvent associées à une stase gastrique. De même, des gastrites infectieuses, comme la parvovirose canine, peuvent être accompagnée d'un ralentissement de la vidange gastrique.

Des parasites gastriques, comme le nématode *Physaloptera*, peuvent également perturber la motricité gastrique, en créant une inflammation locale, mais aussi en agissant avec leur propres sécrétions.

Les ulcérations gastriques réduisent la motricité de l'antré pylorique et interrompent le complexe de motricité migratoire, ainsi la vidange est inhibée à la fois pendant les phases de jeun et de repas.

Les vomissements induits par les radiations sont associés à une diminution de la fréquence des vagues lentes et à un ralentissement de la vidange gastrique, ce qui est probablement causé par la libération de β -endorphine.

Ralentissement de la vidange gastrique faisant suite à une maladie primaire

Déséquilibre électrolytique

L'hypokaliémie contribue à la stase gastrique, en altérant le potentiel de membrane et la fonction neuromusculaire. Le ralentissement de la vidange gastrique résulte d'impulsions nerveuses anormales, ainsi que de contractions défectueuses du muscle lisse.

Troubles métaboliques

L'**hypoadrénocorticisme** est associé à une stase gastrique et à des vomissements chez le chien. En plus de l'effet des modifications électrolytiques (hyponatrémie et hypokaliémie) sur la fonction neuromusculaire, l'augmentation en "corticotropin-releasing factor" (CRF) favoriserait la stase gastrique et le vomissement. L'administration intracérébroventriculaire de CRF a pour effet de supprimer les contractions gastriques pendant la phase de jeun chez le chien. L'action centrale du CRF, indépendamment de la libération de corticotropine et de cortisol, semble donc affecter la motricité gastrique à jeun.

Le **diabète sucré**, par l'état d'hyperglycémie qu'il engendre, peut créer une stase gastrique. En effet, l'hyperglycémie semble augmenter les mécanismes inhibiteurs de la vidange gastrique. De plus, l'acidose déprime l'activité contractile du muscle lisse.

L'**hypergastrinémie** et l'urémie favorise également le ralentissement de la vidange gastrique.

Une **stase gastrique** peut également apparaître suite à une pancréatite, par inflammation de voisinage, ou suite à une péritonite, par une stimulation des fibres nerveuses sympathiques altérant la motricité gastro-intestinale.

Utilisation de certains médicaments

L'usage prolongé d'agents **anticholinergiques** entraîne une atonie gastrique sévère et un ralentissement de la vidange gastrique, accompagnés de vomissements.

Les **opioïdes synthétiques** ont une action directe sur le muscle lisse et une action indirecte sur les neurones entériques (inhibition de la libération de neurotransmetteur inhibiteur comme le VIP). La stimulation vagale, l'acidification duodénale et les acides aminés intraluminaux provoque la contraction du pylore. Or, ces effets sont sous le contrôle des opioïdes, ce qui laisse suggérer que ceux-ci contrôlent la vidange gastrique. Cependant, l'effet des opioïdes sur la motricité gastro-intestinale peut être inhibiteur ou stimulateur selon l'espèce et la région du tractus gastro-intestinal concerné.

Dysautonomie

Ce dysfonctionnement du système nerveux autonome, déjà étudié dans le cas de l'œsophage, a également des répercussions négatives sur la motricité gastrique, et donc sur sa vidange.

Stress aigu

L'augmentation de l'activité sympathique accompagnant un stress important diminue ou abolit les contractions en diminuant l'amplitude et la durée du plateau du potentiel dans les cellules musculaires lisses gastriques. La β -endorphine semble être à l'origine de l'effet inhibiteur du stress sur la motricité gastrique.

Enfin, le plus souvent, aucune cause au ralentissement de la vidange gastrique n'est identifiable, et on parle alors de "ralentissement de la vidange gastrique idiopathique".

Rapport-Gratuit.com

2.1.4 Diminution fonctionnelle de la motricité du petit intestin [22],[24],[31],[32],[72]

2.1.4.1 **Physiologie de la motricité de l'intestin grêle**

En période de **jeun**, l'intestin grêle canin présente trois phases distinctes d'activité contractile. **La première phase** est un état de relative quiescence ou d'absence d'activité contractile qui dure 20 à 30 minutes. **La seconde phase** est un état d'activité contractile partielle qui consiste en des contractions irrégulières avec une activité segmentaire et péristaltique mineure. Cette phase dure environ 30 minutes et est suivie par **une rafale** relativement courte (environ 5 minutes) d'activité contractile intense qui migre vers la fin de l'intestin grêle, pour recommencer au niveau du duodénum au moment où le cycle atteint la jonction iléo-cæcale. Le complexe formé par ces 3 phases est connu sous le nom de complexe myoélectrique ou moteur migrant (CMM). La fonction de ces 3 phases du CMM est de vidanger la lumière intestinale des entérocytes desquamés et de contrôler les populations bactériennes intestinales en les balayant distalement, avant l'arrivée du repas suivant.

Des études équivalentes effectuées **chez le chat** n'ont pas pu démontrer l'existence d'un schéma similaire, c'est-à-dire l'existence de complexes moteurs migrants. Des contractions géantes migrantes sont à l'origine de la motricité intestinale normale du chat. L'activité contractile de l'intestin grêle dans cette espèce semble plus aléatoire et moins bien organisée, ce qui expliquerait pourquoi on y retrouve des concentrations en bactéries plus importantes que chez le chien. De plus, en l'absence de complexe moteur migrant interdigestif, dont le rôle est de vidanger le tractus digestif entre les repas, les chats sont plus sujets que les chiens aux obstructions digestives par des boules de poils.

Entre 10 et 20 minutes **après le repas**, le schéma contractile de l'intestin grêle pendant la période à jeun laisse la place à un schéma de contractions apparemment plus aléatoires qui dure entre 9 et 12 heures, chez un chien nourri selon ses besoins quotidiens une fois par jour. Toutefois, une inspection plus minutieuse du schéma des contractions de cette période montre des séries de courtes rafales d'activité péristaltique conduites sur 5 à 15 cm d'intestin et qui sont interrompues par des contractions aléatoires isolées. Ces dernières contractions "segmentaires" sont la clé de la réussite de l'absorption intestinale du repas, dans la mesure où elles ralentissent le transit, favorisent le mélange du contenu intestinal et assurent l'exposition de tous les nutriments à la bordure en brosse pour une absorption et une digestion adéquate.

L'étude de l'intestin félin pendant une période d'alimentation suggère que la réponse de l'intestin félin à un repas est similaire à celle de l'intestin canin.

2.1.4.2 **Hypomotricité intestinale**

Syndrome de l'intestin irritable [31],[32],[72]

Le syndrome de l'intestin irritable est une affection sans cause organique identifiable, mais souvent associée à un stress. Les symptômes majeurs sont des diarrhées et des douleurs abdominales, alternées avec des périodes de constipation, voire même des périodes normales.

Les causes véritables du syndrome de l'intestin irritable sont inconnues. La **pathogénie** semble impliquer des anomalies myoélectriques de l'intestin, des perturbations de la fonction viscérale afférente et, peut-être même un dysfonctionnement autonome généralisé.

Il a été constaté, chez l'homme, que pendant les phases de diarrhées, la pression à l'intérieur du colon est basse, et la motricité segmentaire est réduite, alors que pendant les phases de constipation, c'est l'inverse qui se produit. Ainsi, la réponse motrice dans ce

syndrome est exagérée dans les deux directions, ce qui suggère un dysfonctionnement des mécanismes de contrôle qui régulent normalement la motricité.

Les stimuli pouvant initier des anomalies motrices dans le syndrome de l'intestin irritable peuvent être **d'ordre psychologique** (le stress, par l'intermédiaire de neuropeptides du système nerveux central ou de la substance P, agit sur la motricité gastro-intestinale), mais aussi **alimentaire** (par l'acte même de se nourrir). Il est possible que les hormones gastro-intestinales (gastrine, cholécystokinine), mais aussi les acides biliaires et les médiateurs de l'inflammation soient responsables de quelques réponses motrices anormales lors de ce syndrome.

Les douleurs abdominales associées au syndrome de l'intestin irritable ont souvent été reliées à une activité spastique de l'intestin. Toutefois, pendant les périodes d'hypomotricité, celles-ci persistent et seraient le résultat de la distension gazeuse de l'intestin paralysé.

Iléus adynamique [31],[72]

L'iléus adynamique se définit comme une obstruction intestinale transitoire et réversible, résultant de **l'inhibition de la motricité de l'intestin**. Ceci affecte l'estomac, l'intestin grêle et le colon. L'absence d'activité péristaltique entraîne une obstruction fonctionnelle puisque les nutriments stagnent dans différentes régions du tractus gastro-intestinal au lieu d'être propulsés vers la fin du tube digestif.

Les signes cliniques de l'iléus sont l'anorexie, les vomissements et la dépression. Occasionnellement, une douleur abdominale, liée à la distension intestinale gazeuse, peut être observée.

L'iléus adynamique est un problème relativement commun avec de **nombreuses causes possibles**. Il est le plus souvent rencontré comme une complication d'une chirurgie abdominale, d'une perturbation hydroélectrique (hypokaliémie), ou d'une inflammation aiguë de l'intestin, de la cavité péritonéale ou d'autres organes abdominaux. L'iléus adynamique est particulièrement commun lors de gastro-entérite à parvovirus chez le chien, ou lors de pancréatite aiguë. L'ischémie intestinale augmente temporairement, puis ensuite inhibe la motricité intestinale. Les neuropathies affectant le système nerveux autonome peuvent également induire une stase intestinale. Enfin, un empoisonnement, ou l'utilisation excessive d'anti-cholinergiques peuvent entraîner un iléus adynamique.

Différents facteurs nerveux, humoraux et métaboliques semblent intervenir pour causer l'iléus. Dans la plupart des modèles d'iléus adynamique, les **vagues lentes électriques** se produisent toujours dans le muscle longitudinal de l'intestin affecté, mais, elles n'initient plus de potentiel d'action, et donc, d'activité contractile dans la couche musculaire circulaire. Cette dissociation électromécanique semble résulter d'une décharge tonique des neurones inhibiteurs, elle-même due à un tonus adrénérique élevé. En effet, le système nerveux sympathique interagit pré-synaptiquement avec les connections synaptiques excitatrices dans le système nerveux entérique. La libération de noradrénaline semble inhiber la libération de neurotransmetteurs excitateurs comme l'acétylcholine, permettant ainsi la décharge tonique des neurones inhibiteurs de dominer. Il en résulte une diminution de l'activité motrice intestinale, du débit sanguin, et des autres fonctions gastro-intestinales. Mais d'autres facteurs semblent intervenir, puisque le blocage des récepteurs α et β chez le chien, comme chez l'homme, n'empêche pas l'iléus.

Des **facteurs humoraux** pourraient également être responsables d'iléus adynamique. La vasopressine, dont les taux augmentent au cours d'une laparotomie, pourrait avoir un effet inhibiteur sur la motricité de l'intestin. La libération d'opioïdes endogènes a également été proposée comme une cause d'iléus post-opératoire, étant donné que la naloxone, la morphine

ou la fédotozine lèvent les iléus post-opératoires. Un défaut de libération d'hormones prokinétiques comme la neurotensine ou la motiline pourraient aussi jouer un rôle dans l'iléus.

Enfin, l'**hypokaliémie** (faisant suite à des diarrhées ou à des vomissements), en interférant avec les mouvements ioniques normaux sur lesquels dépendent les contractions du muscle lisse, semble contribuer plus à la perte de motricité de l'intestin que ne le fait la stimulation du système nerveux sympathique.

Pseudo-obstruction intestinale [31],[32]

L'obstruction intestinale peut résulter d'un grand nombre de causes, en plus de l'iléus adynamique, incluant une **perturbation neuromusculaire** intestinale permanente qui provoque une hypomotricité (pseudo-obstruction). Les termes de pseudo-obstruction et d'iléus adynamique se recouvre, mais la pseudo-obstruction a une durée plus chronique et une apparence plus segmentaire que l'iléus adynamique.

Les animaux qui ont des pseudo-obstructions présentent des signes cliniques (vomissements, diarrhées, perte de poids) et radiographiques évoquant une obstruction intestinale, mais aucun blocage mécanique ne peut être mis en évidence lors de l'exploration chirurgicale. Le processus physiopathologique le plus probable dans la pseudo-obstruction est la distension d'un ou plusieurs segments d'intestin, puisque le muscle lisse de la musculature intestinale est incapable de se contracter ou de se maintenir tonique. Occasionnellement, une pseudo-obstruction peut se développer suite à un spasme obstructif dans un segment intestinal. Le trouble peut se dérouler dans l'intestin grêle, comme dans le colon.

Les causes de pseudo-obstruction, chez l'homme, sont une maladie intrinsèque au muscle lisse, une infiltration tumorale musculaire, ou une mauvaise régulation neuro-hormonale de la motricité intestinale. Chez le chien et le chat, les pseudo-obstructions sont **relativement rares**, et l'entéropathie sclérosante idiopathique en est la cause la plus fréquente. Toutefois, des pseudo-obstructions peuvent également se rencontrer chez les animaux domestiques en cas de lymphosarcome, d'empoisonnement par des champignons, de diabète sucré ou suite à l'utilisation de phénothiazines.

Dysautonomie [31]

Ce dysfonctionnement du système nerveux autonome, déjà étudié dans le cas de l'œsophage et de l'estomac, a également des répercussions sur la motricité intestinale, qui se traduisent par une hypomotricité et une constipation.

2.1.5 Diminution fonctionnelle de la motricité du colon

Les fonctions majeures du colon chez le chien et le chat sont l'extraction d'eau et d'électrolytes de l'effluent iléal, le stockage des fécès, et la défécation. La fermentation microbienne des substrats ayant échappé à l'absorption dans l'intestin grêle est de moindre importance. Les processus d'absorption et de fermentation ont lieu dans la partie proximale du colon, alors que le stockage et l'élimination des fécès se font dans la partie distale. Ces différences fonctionnelles semblent être attribuées à des différences régionales dans la motricité du colon. [14],[22],[24],[31],[32],[40],[72],[73]

2.1.5.1 **Physiologie de la motricité du colon**

Tout au long du colon, des **segmentations rythmiques**, provenant des couches musculaires circulaires, déplacent le contenu fécal sur de courtes distances, à la fois dans les directions antérograde et rétrograde, empêchant ainsi un transit rapide et favorisant l'absorption d'eau et d'électrolytes dans le colon proximal. De même, **les vagues péristaltiques**, qui sont de toniques anneaux de constriction transmis par le muscle longitudinal, génèrent un péristaltisme antérograde (évacuation des fécès distalement) et rétrograde (ralentissement du transit proximement).

La motricité dans le colon **distal** est caractérisée par des **contractions géantes migrantes spontanées** ou mouvements de masse. Ces puissantes contractions du muscle lisse, qui ont pour origine le colon proximal, migrent distalement, déplaçant le contenu fécal vers le rectum en prévision de la défécation, et sont, en cela, plus efficaces que les simples vagues péristaltiques. Ces contractions sont stimulées par la nourriture (réflexe gastro-colique) et l'activité somatique.

L'activité contractile du colon est influencée par les propriétés intrinsèques du muscle lisse, par les neurones entériques intrinsèques, par les peptides humoraux et par les nerfs extrinsèques :

- Le contrôle du péristaltisme et de la segmentation rythmique du colon est déterminé par l'activité des **vagues lentes, spécifiques du muscle lisse**, qui naissent de pacemaker et qui se propagent sur des distances variables le long du colon. Ces pacemaker entraînent la formation soit de contractions segmentaires, soit de contractions péristaltiques, selon les propriétés myoélectriques du muscle concerné. Des différences entre les propriétés mécaniques intrinsèques des muscles lisses longitudinaux ou circulaires ont été observées selon les régions du colon, ces différences contribuent à la régionalisation de la motricité. D'autre part, les contractions géantes migrantes du colon distal sont le résultat d'une rafale prolongée d'activité électrique qui semble être indépendante de l'activité des vagues lentes, et qui, contrairement aux vagues péristaltiques, ne sont pas régulières dans le temps, mais plutôt aléatoires.
- Le **système nerveux intrinsèque** est indispensable pour une motricité normale du colon et peut fonctionner indépendamment du système extrinsèque. Les neurones cholinergiques sont à l'origine des contractions segmentaires et péristaltiques. Les stimuli de la contraction se forment au niveau des mécanorécepteurs, dans les couches musculaires, en réponse à la distension du colon, ou au niveau des chémorécepteurs, à l'intérieur de la muqueuse, en réponse aux changements de conditions de la lumière du colon.
- En plus de l'acétylcholine et de la noradrénaline, une variété de **neurotransmetteurs**, libérés par les neurones du système nerveux entérique, ainsi que des **hormones** ont été identifiés. Parmi ceux qui augmentent la motricité du colon, on distingue la gastrine, la

cholécystokinine, le VIP, la substance P, la neurotensine, la sérotonine, la thyroxine, les oestrogènes et les prostaglandines. Ceux qui diminuent la motricité du colon sont la prolactine, le glucagon, la sécrétine et les endorphines. Des différences régionales ont été observées dans la réponse du muscle lisse aux neurotransmetteurs, ce qui pourrait être une autre explication des différences régionales remarquées dans la motricité et dans la fonction du colon.

- En ce qui concerne la **régulation neuronale extrinsèque** de la motricité du colon, d'une façon générale, l'activité parasympathique extrinsèque stimule la propulsion en augmentant le péristaltisme et les contractions géantes migrantes, alors que l'activité sympathique inhibe la propulsion en augmentant l'activité des vagues segmentaires. La fonction majeure du système nerveux extrinsèque se déroule dans le colon distal où il participe au réflexe de la défécation, qui fait essentiellement intervenir le système parasympathique.

2.1.5.2 Hypomotricité du colon

La constipation

La constipation se définit comme une défécation peu fréquente, voire absente, et est caractérisée par de multiples tentatives vaines de défécation, et la rétention de fécès sèches et dures dans le colon et le rectum.

Tout évènement qui **ralentit la motricité du colon**, ou qui obstrue le colon, peut entraîner une constipation. Ainsi une augmentation de l'activité musculaire segmentaire ou une absence de contractions géantes migrantes dans le colon distal peut prédisposer un animal à une constipation. Toutes perturbations qui prolongent le temps de transit du contenu fécal dans le colon entraînent une absorption continue d'eau, produisant ainsi une masse fécale sèche et dure, qui contribue au développement de la constipation. Les concrétions fécales peuvent léser la muqueuse du colon et causer une inflammation, augmenter la sécrétion de fluides et perturber la motricité. Des épisodes de diarrhées peuvent même apparaître, mais ceux-ci ne permettent pas de ramollir les selles. Les pertes hydroélectriques qui s'en suivent peuvent perturber le fonctionnement du colon et l'état général du patient, avec une léthargie, une inappétence, des vomissements, une douleur abdominale et une perte de poids. Une constipation prolongée modifie le schéma de motricité coordonnée du colon et peut entraîner des changements dans le muscle lisse. Il en résulte un colon dilaté et flacide. L'incontinence fécale est la complication majeure de la constipation.

De **nombreuses causes** peuvent entraîner une constipation, comme l'alimentation, les modifications de l'environnement, la douleur, les obstructions intra ou extra-luminales, mais seules les causes concernant **directement la diminution de la motricité** du colon nous intéressent dans cet ouvrage. Il s'agit :

- Des causes neuromusculaires : atteinte neurologique extrinsèque (moelle épinière sacrée, région de la queue de cheval, nerfs pelviens) ou atteinte neuromusculaire directe du colon (mégacôlon idiopathique félin, animal âgé).
- Des causes métaboliques : déséquilibres hydroélectriques (altération de la motricité et des mécanismes d'absorption d'eau du colon), défaut ou excès de libération de neuropeptides intestinaux, hypothyroïdie.
- Des causes iatrogènes : de nombreux médicaments peuvent conduire à une constipation en altérant la motricité du colon (les opioïdes, les anti-cholinergiques...) ou en augmentant la densité des fécès (le sucralfate, certains antiacides...)

Le syndrome du mégacôlon

Le mégacôlon se définit comme une **dilatation** du colon avec une **motricité inefficace**. Le symptôme principal du mégacôlon est la constipation, mais le mégacôlon peut se compliquer par de l'anorexie et des vomissements. La pathogénie de ces signes systémiques est incertaine, mais ils résultent probablement d'une brèche créée dans la muqueuse du colon et de l'absorption consécutive de substances toxiques comme ceux produits par les *Clostridium*, qui sont supposés se multiplier dans le contenu stagnant du colon. L'incontinence fécale est l'une des complications majeures du mégacôlon

On distingue deux types de mégacôlon : le mégacôlon congénital et le mégacôlon acquis, à son tour divisé en un mégacôlon acquis secondaire à une maladie et un mégacôlon acquis idiopathique. Le mégacôlon a été observé à la fois chez les chiens et les chats. Le syndrome est toutefois plus commun chez les chats, pour qui il est le plus souvent idiopathique.

Le mégacôlon se développe à travers deux mécanismes pathologiques : la dilatation et l'hypertrophie. **Le mégacôlon dilaté** est l'étape finale des dysfonctionnements du colon dans les cas idiopathiques. Les animaux affectés par un mégacôlon dilaté idiopathique ont une perte permanente de structure et de fonction du colon. **Le mégacôlon hypertrophique** se développe en conséquence de lésions obstructives. Il peut être réversible, en levant l'obstacle, ou évoluer vers un mégacôlon dilaté irréversible, si le traitement approprié n'est pas mis en place.

Le mégacôlon congénital

Le mégacôlon congénital a été étudié chez l'homme et expérimentalement chez les animaux. Chez la plupart des individus affectés, les lésions pathologiques qui causent la rétention de fécès est l'absence congénitale des plexus myentérique et sous-muqueux (**aganglionose**) dans la partie caudale du colon. Cette aganglionose serait due à un défaut dans la migration caudale des cellules de la crête neurale. L'absence de cellules ganglionnaires libère le muscle lisse gastro-intestinal de l'inhibition normalement exercée par le système nerveux entérique, ce qui entraîne une contraction tonique du muscle lisse et une obstruction intestinale. La partie crâniale du colon située devant le segment contracté se dilate alors, du fait de la rétention de matière fécale.

Le mégacôlon congénital se caractérise par une grande hétérogénéité tant au niveau des lésions histopathologiques observées que des tableaux cliniques décrits, étant donné les différentes étapes du contrôle neurologique de la motricité du colon pouvant être atteintes par la maladie. Enfin, il semblerait que la plupart des cas de mégacôlons congénitaux observés chez les chiens et les chats soient idiopathiques.

Le mégacôlon acquis

Il existe de nombreuses causes de mégacôlon acquis chez les animaux (**tableau 8**). Mais le mégacôlon est idiopathique chez de nombreux chats. Le mégacôlon idiopathique atteint le plus souvent des chats mâles (70%) d'âges variables. Dans une étude, les chats affectés avaient de 1 à 15 ans, avec une moyenne d'âge de 4,9 ans [72]. Le seul signe observable est un colon dilaté, sans évidence d'obstruction mécanique ou fonctionnelle, et avec un nombre **normal ou presque normal** de cellules ganglionnaires observées histologiquement sur des segments atteints. Une situation similaire existe chez l'homme. Chez les chats, comme chez l'homme, l'activité ralentie du colon n'a pas de cause définie. Les étiologies proposées incluent une **aire ultra-courte d'aganglionose**, ou un **défaut fonctionnel dans l'innervation intrinsèque du colon**. Des études récentes [73] suggèrent que la fonction du muscle lisse du

colon est défectueuse chez les chats atteints de mégacôlon idiopathique. In vitro, des mesures de tension isométrique ont été réalisées sur des segments de muscle lisse de colon de chats présentant un mégacôlon idiopathique. Il en résulte que ces segments développent **moins de tension isométrique** que ne le font les muscles lisses normaux, en réponse aux neurotransmetteurs (l'acétylcholine, la substance P, la cholécystokinine), à la dépolarisation membranaire et aux stimulations électriques. Or, aucune anomalie des cellules musculaires ou des neurones myentériques ne furent observées lors des examens histologiques. Ces études suggèrent que le mégacôlon idiopathique félin est lié à un **dysfonctionnement généralisé du muscle lisse du colon**. De plus, la diminution des réponses de tension isométrique face à des neurotransmetteurs ou à une dépolarisation membranaire suggère un défaut, post-récepteur, dans le couplage excitation/contraction, et donc une perturbation dans l'activation intracellulaire des myofilaments du muscle lisse. Toutefois, on ne sait toujours pas si le mégacôlon félin est un trouble du muscle lisse primaire, ou s'il s'agit d'une perturbation du muscle lisse résultant d'une constipation chronique.

Constriction extraluminale	Déformation pelvienne (<i>traumatique</i> , congénitale, ostéo-dystrophie nutritionnelle fibreuse) Hypertrophie prostatique Masse pelvienne Strictions
Constriction intraluminale	Constipation Corps étranger Néoplasie Strictions non néoplasiques
Causes métaboliques	Hypokaliémie Hypothyroïdie
Anomalies neuromusculaires	Déformation de la moelle épinière sacrée (chats Manx) Pseudo-obstruction Iléus Dysautonomie
Autres	Colite Idiopathique

Tableau 8 – Causes de mégacôlon chez le chien et le chat. [32]
(causes les plus fréquentes)

Le syndrome de l'intestin irritable

Bien que le symptôme principal du syndrome de l'intestin irritable soit la diarrhée, une alternance entre diarrhée et constipation peut être observée. En effet, ce syndrome serait lié à une **activité myoélectrique anormale** entraînant une motricité intestinale anormale. Les anomalies suivantes ont été observées chez l'homme : une diminution de la motricité de base, une réponse motrice postprandiale anormale du colon à la nourriture, un raccourcissement de la durée des complexes moteurs migrants interdigestifs et un abaissement du seuil de la douleur du rectum à la distension.

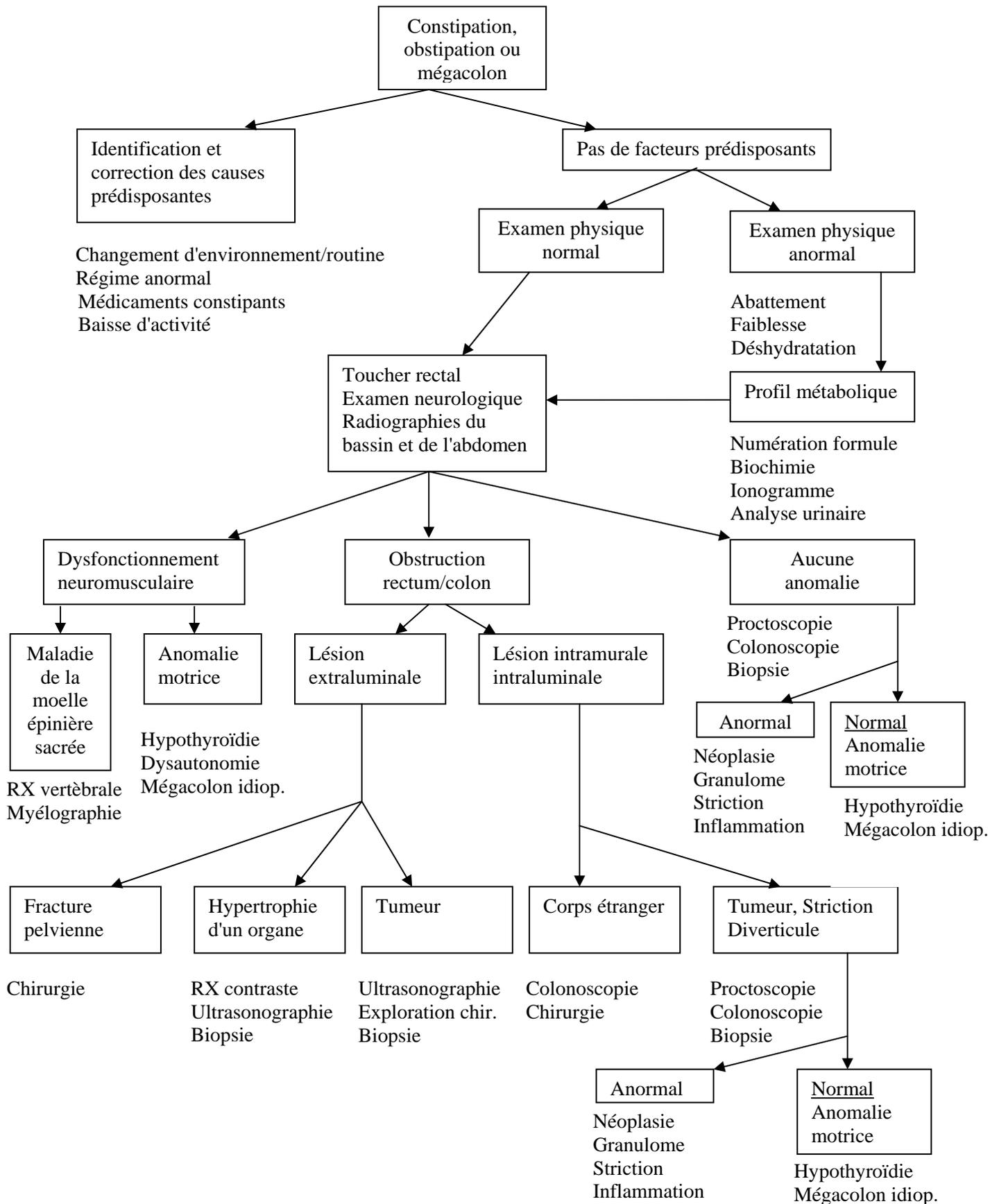


Figure 10 – Algorithme de la constipation, de l'obstipation et du mégacolon [23]

2.2 TRAITEMENTS

Le traitement des affections étudiées précédemment fait intervenir des prokinétiques et/ou des laxatifs, à usage humain le plus souvent, étant donné que l'arsenal thérapeutique vétérinaire ne dispose pas de molécules efficaces dans toutes ces situations.

2.2.1 Les prokinétiques

Les molécules prokinétiques favorisent le **déplacement du contenu digestif de l'entrée de l'œsophage vers l'anus**, en augmentant la motricité du tractus gastro-intestinal.

Les molécules prokinétiques utilisées aujourd'hui sont la conséquence directe des progrès réalisés dans la connaissance du système nerveux entérique.

[11],[14],[21],[22],[24],[25],[32],[37],[40],[54],[72],[73]

2.2.1.1 Les antagonistes de la dopamine

Les antagonistes de la dopamine sont un groupe de molécules avec à la fois des propriétés prokinétiques et anti-émétiques. Ces molécules inhibent les récepteurs de la dopamine périphériques et/ou centraux. Le métoclopramide (anti-dopaminergique périphérique et central) et la dompéridone (anti-dopaminergique périphérique) sont les deux molécules majoritairement utilisées. **Existant en formulation vétérinaire**, nous ne détaillerons dans ce paragraphe que leur mécanisme d'action, leurs indications et leurs effets secondaires, en vue de **justifier l'intérêt** des spécialités à usage humain en thérapie prokinétique des carnivores domestiques par rapport aux spécialités à usage vétérinaire. [19],[20],[68]

Mécanisme d'action (figure 11)

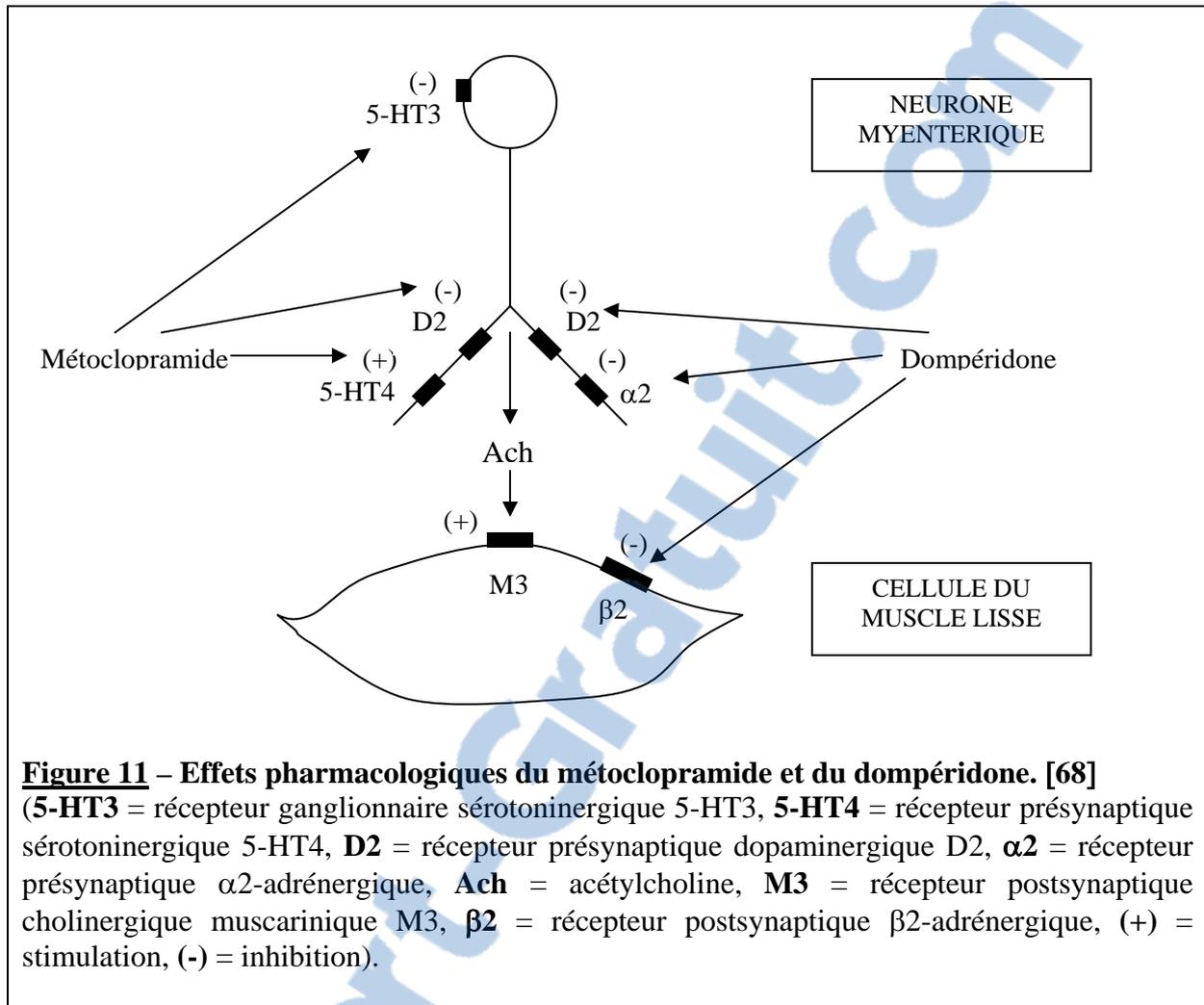
Parallèlement à leurs activités anti-dopaminergiques, il a été démontré que le métoclopramide et la dompéridone avaient d'autres propriétés pharmacologiques. Ainsi, le métoclopramide aurait une action **antagoniste** sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ et un effet **agoniste** sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₄. De même, la dompéridone aurait un effet **antagoniste** sur les récepteurs α_2 et β_2 adrénergiques.

La contraction du muscle lisse gastro-intestinal est favorisée par la libération d'acétylcholine par les neurones cholinergiques post-synaptiques. Cette libération est sous la dépendance d'un certain nombre de récepteurs, eux-même contrôlés par le métoclopramide et la dompéridone :

- les récepteurs inhibiteurs pré-synaptiques dopaminergiques et α_2 adrénergiques
- les récepteurs excitateurs pré-synaptiques sérotoninergiques 5-HT₄
- les récepteurs inhibiteurs sérotoninergiques 5-HT₃ situés sur le corps cellulaire.

Il existe, par ailleurs, des récepteurs post-synaptiques β_2 adrénergiques ayant une action **inhibitrice directe** sur le muscle lisse. D'autre part, il est important de noter que, d'après ce schéma, l'action du métoclopramide et de la dompéridone sur le muscle lisse gastro-intestinal est inhibée par les anticholinergiques.

Il a été démontré récemment que l'action du métoclopramide ou de la dompéridone sur les récepteurs sérotoninergiques et adrénergiques était **plus importante** que leur action sur les récepteurs anti-dopaminergiques dans le contrôle de la motricité gastro-intestinale.



Indications en thérapie prokinétique

Action sur la motricité oesophagienne

Le métoclopramide **augmente la pression** du bas sphincter oesophagien (BSO), la **motricité de l'œsophage distal** (chez le chat) et la **vidange gastrique**, ce qui permet son emploi en cas de reflux gastro-oesophagien, tout particulièrement lorsque celui-ci est lié à une augmentation du volume de l'estomac. Par ailleurs, de par son action positive sur la libération d'acétylcholine, le métoclopramide peut s'avérer efficace en cas de dysautonomie, qui se caractérise par un déficit du système nerveux parasympathique. Le métoclopramide est également indiqué en cas de mégaoesophage, bien qu'il ne soit **pas alors toujours très efficace**, étant donné que le BSO n'est pas seul responsable dans cette affection.

La dompéridone induit des contractions phasiques du BSO, mais ne permet pas une augmentation de pression nécessaire aux traitements des reflux gastro-oesophagiens.

Action sur la vidange gastrique

La stimulation des contractions gastriques seules ne suffit pas à accélérer la vidange stomacale, et un agent prokinétique efficace devra être capable de stimuler les autres

paramètres intervenant dans la vidange gastrique, comme le pourcentage de contractions qui se propagent dans l'estomac, le pourcentage de contractions qui se propagent de l'antrum pylorique vers le duodénum, ou le pourcentage de contractions qui se propagent dans le duodénum. Les agents prokinétiques ne maîtrisent pas tous ces paramètres, mais chaque prokinétique sera efficace pour stimuler la vidange gastrique **ralentie par l'atteinte du paramètre qu'il contrôle**.

Le métoclopramide augmente l'amplitude et la fréquence des contractions de l'antrum pylorique, inhibe le relâchement du fundus et coordonne la motricité gastrique, pylorique et duodénale. L'ensemble de ces actions **accélère la vidange gastrique** et le métoclopramide sera donc indiqué en cas de stase gastrique. Le métoclopramide semble être plus efficace pour vidanger les aliments liquides que les aliments solides. Toutefois, le métoclopramide n'a **pas d'effet** sur la motricité gastrique des chiens **normaux** et n'améliore pas la stase gastrique des chiens ayant subi une **dilatation-torsion** d'estomac.

L'effet prokinétique de la dompéridone sur l'estomac des chiens et des chats semble controversé et différentes études réalisées à ce sujet se contredisent. La dompéridone semble être efficace pour diminuer les signes cliniques associés au ralentissement de la vidange gastrique (anorexie, vomissements), mais elle ne favoriserait pas la vidange gastrique

Action sur la motricité intestinale

Chez le chien et le chat, le métoclopramide favorise la **coordination antro-pyloroduodénale**, déficiente dans le cas de ralentissement de la vidange gastrique, et accélère le transit intestinal. Ainsi, le métoclopramide est indiqué en cas de diminution de la motricité intestinale associée au syndrome de l'intestin irritable, à l'iléus adynamique et à la dysautonomie. Toutefois, le métoclopramide est beaucoup **moins efficace sur l'intestin grêle distal et le colon**.

La dompéridone n'a pas d'effet sur la motricité de l'intestin grêle ou du colon.

Contre-indications et effets secondaires

Le métoclopramide ne doit pas être utilisé si la stimulation de la motricité gastro-intestinale peut être dangereuse (hémorragie gastro-intestinale, obstruction mécanique, perforation). Par ailleurs, le métoclopramide possède tous les **effets d'un anti-dopaminergique central** : il déprime l'activité motrice, induit la catalepsie et inhibe le comportement conditionné. Des effets secondaires sont occasionnellement observés chez les animaux de compagnie, et ils sont généralement modérés, transitoires et réversibles à l'arrêt du traitement. On note de la nervosité, de l'agitation, de l'apathie, une dépression et des réactions dystoniques. Une constipation peut également apparaître lors d'une utilisation chronique du médicament. D'autre part, le métoclopramide doit être utilisé avec précaution chez les patients diabétiques, car il influence la libération de nourriture dans l'intestin, et donc les taux d'absorption. Enfin, parce que la fréquence et la sévérité des crises ou des réactions extra-pyramidales peuvent être augmentées, le métoclopramide ne doit pas être administré à des patients épileptiques ou à des patients recevant d'autres médicaments qui peuvent déclencher des réactions extra-pyramidales.

La dompéridone comme le métoclopramide peuvent être à l'origine d'une hyperprolactinémie. D'autre part, la dompéridone ne traversant pas la barrière hémato-encéphalique, les réactions extra-pyramidales sont rares et généralement associées à un développement anormal de cette barrière. Par ailleurs, quelques cas d'arythmies cardiaques et de morts subites par arrêt cardiaque ont été rapportées lors d'utilisation de dompéridone par voie intraveineuse, d'où l'abandon de la voie parentérale.

2.2.1.2 Les molécules motilin-like

Nous nous intéresserons exclusivement à l'**érythromycine** dans ce paragraphe. D'autres macrolides (clarithromycine, roxithromycine, oléandomycine) miment également l'action de la motiline sur la motricité gastro-intestinale, mais ils sont rarement utilisés dans ce but.

Les propriétés antibiotiques de l'érythromycine et des autres macrolides furent découvertes en 1950. Depuis cette date, l'érythromycine a largement été utilisée dans le cadre de thérapies contre des infections par des mycoplasmes et des bactéries Gram positif et négatif. Il avait alors été remarqué que les traitements à base d'érythromycine étaient accompagnés d'effets secondaires gastro-intestinaux fréquents (nausées, vomissements). Ceci a conduit les chercheurs à étudier les effets de l'érythromycine sur la motricité gastro-intestinale.

Il a ainsi été démontré que l'érythromycine utilisée à des **doses antibactériennes** stimulait le péristaltisme rétrograde et le vomissement chez les chiens. Plus récemment, il a été démontré que, à des **doses plus faibles**, l'érythromycine stimule les complexes moteurs migrants et le péristaltisme antérograde comme le fait la motiline endogène. L'érythromycine pourrait alors être utilisée comme une molécule prokinétique. [19],[69]

Mécanisme d'action (figure 12)

Chez l'homme et le chat, l'érythromycine se comporte comme un **agoniste** des récepteurs à la motiline. Chez ces espèces, la réponse contractile de l'érythromycine résulte entièrement de la liaison de l'érythromycine sur les récepteurs à la motiline du muscle lisse gastro-intestinal. L'érythromycine ne se comporte **pas de la même façon chez toutes les espèces**. Ainsi, chez le chien, la molécule n'a pas d'effet direct sur le muscle lisse. Chez cette espèce, le mécanisme de la réponse prokinétique de l'érythromycine impliquerait les voies nerveuses **cholinergiques et non cholinergiques**.

La voie **cholinergique** comprend l'activation des récepteurs 5-HT₃ situés sur le neurone cholinergique post-ganglionnaire, une dépolarisation nerveuse et la libération d'acétylcholine qui agit directement sur le muscle lisse gastro-intestinal.

La voie **non cholinergique** comprend l'activation des récepteurs 5-HT₃ situés sur le neurone post-ganglionnaire contenant de la substance P, une dépolarisation nerveuse et la libération de substance P qui agit sur le muscle lisse en activant les récepteurs à la neurokinine.

La voie cholinergique prédomine si l'érythromycine est donnée à jeun. Les voies cholinergique et non cholinergique sont activées si l'érythromycine est administrée pendant ou après le repas.

Chez le chien, l'érythromycine stimule également la libération de motiline des cellules endocrines du tractus gastro-intestinal canin, mais celle-ci serait libérée en quantité insuffisante pour expliquer un tel effet. La pharmacologie des contractions induites par l'érythromycine est similaire à celle des contractions induites par la motiline. L'hormone serait impliquée dans l'induction de la phase III des complexes migrants moteurs, or, ces complexes n'existant pas chez le chat, le rôle de la motiline, et par conséquent, l'action de l'érythromycine sur le muscle lisse gastro-intestinal n'est pas encore bien compris dans cette espèce.

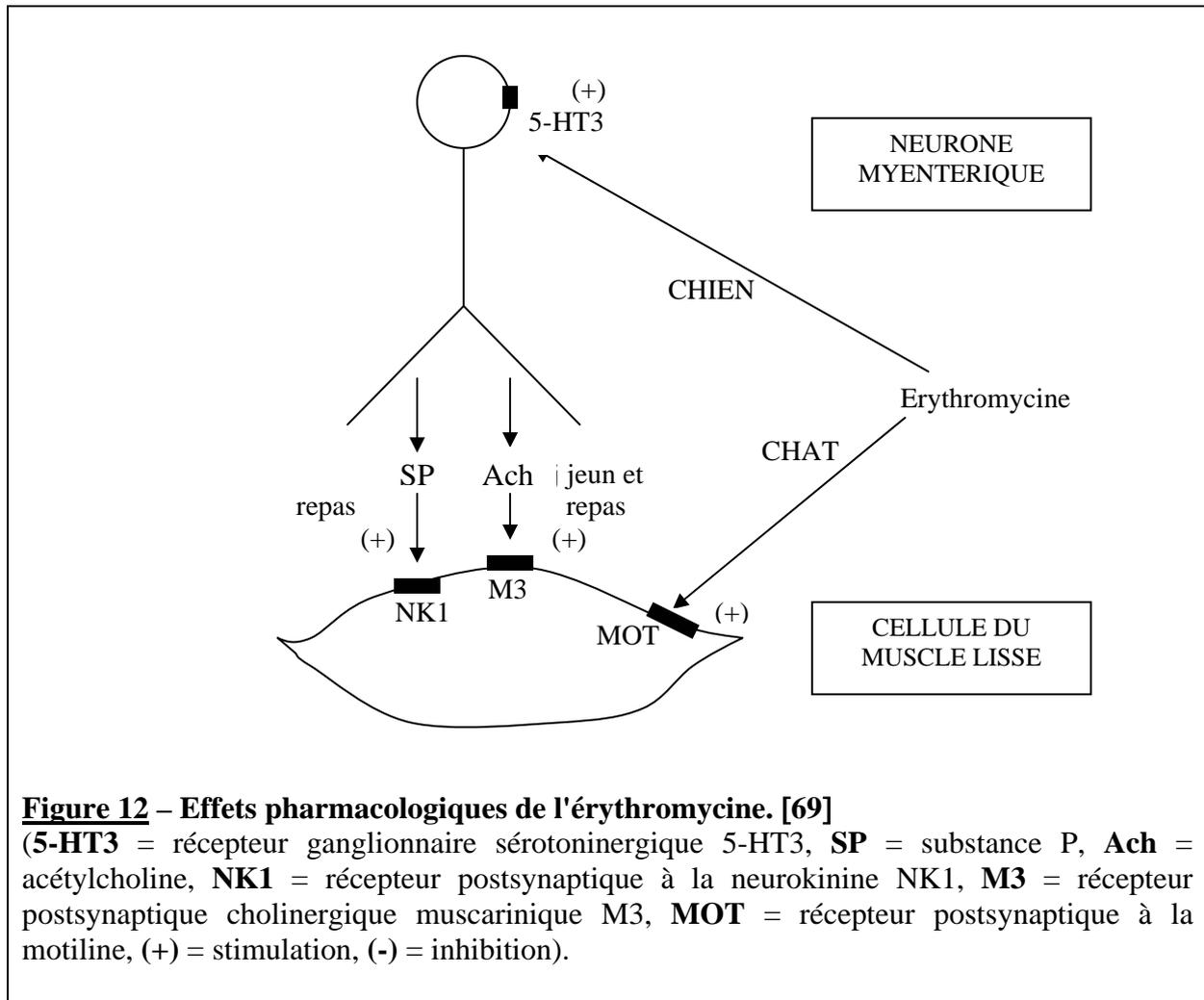


Figure 12 – Effets pharmacologiques de l'érythromycine. [69]

(5-HT₃ = récepteur ganglionnaire sérotoninergique 5-HT₃, SP = substance P, Ach = acétylcholine, NK1 = récepteur postsynaptique à la neurokinine NK1, M₃ = récepteur postsynaptique cholinergique muscarinique M₃, MOT = récepteur postsynaptique à la motiline, (+) = stimulation, (-) = inhibition).

Pharmacocinétique

L'interprétation des données pharmacocinétiques est difficile du fait de l'instabilité gastrique, de son absorption variable et des liaisons protéiques. Dans une étude, l'érythromycine administrée par intraveineuse (10 mg/kg) avait une demi-vie d'élimination de 103 minutes chez des beagles. La clairance totale était de 21 ml/min/kg et le volume apparent de distribution, de 2,7 L/kg.

L'érythromycine est largement distribuée dans les tissus, et ses métabolites sont excrétés dans les fécès (66%) et l'urine (33%). L'érythromycine sécrétée par la bile est réabsorbée du tractus intestinal et redistribuée dans différents tissus, suggérant un cycle entéro-hépatique.

Effets secondaires

Les effets secondaires de l'érythromycine sont doses-dépendants et principalement liés au tractus gastro-intestinal : nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhée, et anorexie. Des troubles hépatiques et des éruptions cutanées peuvent apparaître. L'émergence de souches bactériennes résistantes lors d'utilisations chroniques de l'érythromycine est théoriquement possible, mais n'a jamais été observée en clinique.

Interactions médicamenteuses

Le kaolin, la pectine, et le bismuth diminuent l'absorption gastro-intestinale de l'érythromycine.

L'érythromycine, étant métabolisée par le **système enzymatique hépatique** cytochrome P-450, elle inhibe le métabolisme hépatique d'autres médicaments transformés par ce système, incluant la théophylline, la cyclosporine et le cisapride.

L'érythromycine se lie aux protéines sériques et entre alors en compétition avec le chloramphénicol, la lincomycine et la clindamycine. A faibles doses, l'érythromycine pourrait antagoniser l'action antimicrobienne des pénicillines. Une administration concomitante avec les digitaliques augmenterait les effets de ces derniers. Enfin, l'érythromycine pourrait inhiber le métabolisme de la méthylprednisolone.

Indications

Action sur la motricité oesophagienne

L'érythromycine **augmente la pression** du bas sphincter oesophagien (BSO) chez le chien et le chat, et est donc indiquée lors de reflux gastro-oesophagien. Toutefois, l'érythromycine n'interférant pas avec le relâchement du BSO se produisant après la déglutition, elle ne doit pas être utilisée lors de dysphagie.

Action sur la vidange gastrique

L'érythromycine **accélère la vidange gastrique**, chez l'animal **malade**, comme chez l'animal **normal**, en induisant des contractions antrales qui sont similaires, mais non identiques, à celles qui sont associées à la phase III du complexe moteur migrant. Les contractions de la phase III se déroulent normalement pendant la période de jeun et permettent de vidanger l'estomac des particules solides indigestibles. L'érythromycine accélère donc la vidange gastrique des solides, mais pendant la période de jeun, comme pendant la période de repas. Ainsi la nourriture n'est **pas triturée de façon adéquate**, et des particules de tailles supérieures à 0,5 mm passent dans l'intestin, ce qui perturbe alors leurs absorptions.

L'érythromycine doit donc être utilisée en tant que prokinétique gastrique en sachant qu'elle induit une motricité de jeun, qu'elle ne peut pas restaurer la motricité gastrique correspondant à la phase de repas, et que la nourriture n'atteindra pas l'intestin sous une forme normalement digestible. Si de larges particules de nourriture présentes dans l'intestin grêle créent une détresse intestinale, l'utilisation de cette molécule prokinétique n'arrangera pas la situation, et aggravera même les symptômes en dépit de l'accélération de la vidange gastrique.

Le cisapride et le métoclopramide induisent des contractions fortes et durables dans l'estomac pendant la phase digestive, mais l'amplitude des contractions gastriques reste inférieure à celle de la phase III du complexe migrant moteur. Les contractions antrales induites par l'érythromycine (50 à 100 µg/kg/hr) sont **supérieures en fréquence et en amplitude** à celles induites par le cisapride et le métoclopramide, ainsi qu'aux contractions de la phase III du complexe migrant moteur.

Action sur la motricité intestinale

L'érythromycine, comme la motiline, induit de fortes contractions intestinales **similaires** à celles qui se déroulent naturellement lors des complexes moteurs migrants interdigestifs. L'érythromycine induit des contractions qui ont pour origine l'antra gastrique, et qui migrent

vers le duodénum, le jéjunum et l'iléon terminal. Bien que ces contractions soient associées à une libération de motiline endogène, le taux de motiline ainsi obtenu ne semble pas suffisant pour expliquer de telles contractions.

L'érythromycine serait indiquée dans le traitement de la pseudo-obstruction et de l'iléus post-opératoire. Son utilisation en tant que prokinétique gastro-intestinal est recommandée chez des animaux souffrant de troubles moteurs (et particulièrement ceux de l'intestin proximal) qui sont **réfractaires aux autres prokinétiques**.

Les contractions induites par l'érythromycine se propagent de l'estomac jusqu'à l'iléon terminal et le colon proximal, mais elles ne semblent **pas stimuler la motricité propulsive du colon**. L'érythromycine ne serait donc pas efficace dans le traitement des troubles moteurs du colon.

Modalités d'administration

La dose orale antibactérienne recommandée d'érythromycine chez les chiens et les chats est de 10 à 20 mg/kg toutes les 8 heures. Cependant, le dosage en vue d'une thérapie prokinétique est probablement plus bas (**0,5 et 1,0 mg/kg toutes les 8 heures**).

L'érythromycine (ERYTHROCINE®) existe sous forme de comprimés enrobés à 500 mg, de granulés pour solution buvable à 250, 500 et 1000 mg, et de granulés pour sirop à 250 et 500 mg/ 5 ml [12].

2.2.1.3 Les agonistes de la sérotonine

Nous nous intéresserons exclusivement au **cisapride** dans ce paragraphe. D'autres molécules sérotoninergiques existent, il s'agit principalement, comme le cisapride, de benzamides tels que le métoclopramide, le dazopride ou le zacopride. Le développement de ces deux derniers a été abandonné du fait de leurs toxicités. Mais d'autres benzamides, comme le renzapride, le mosapride ou le cinitapride sont en cours de développement, voire même sur le marché européen pour le dernier. Enfin, le dérivé benzimidazolone BIMU 1 (en cours d'expérimentation) possède de puissantes propriétés 5-HT4 agoniste et 5-HT3 antagoniste, ce qui en fait un prokinétique puissant chez le chien.

[19],[20],[26],[39],[50],[65],[67],[70],[74],[75]

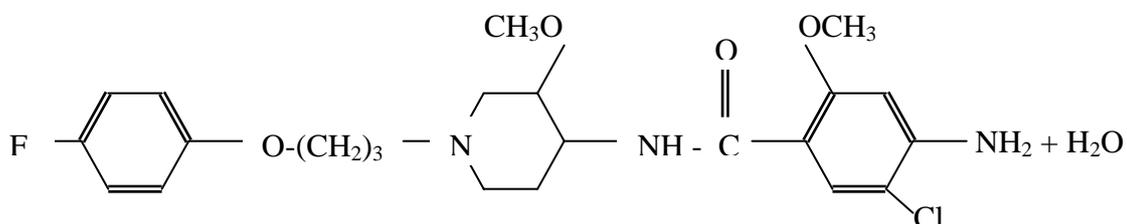


Figure 13 – Structure du cisapride (±)-cis-4-amino-5-chloro-N-[1-[3-(4-fluorophenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamide monohydrate). [65]

Mécanisme d'action (figure 14)

Le cisapride, introduit en 1993, est le chef de file du groupe des **agonistes** de la sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) qui se lient aux récepteurs 5-HT₄ sur les neurones cholinergiques myentériques et stimulent, en conséquence, en favorisant la transmission cholinergique (acétylcholine), les contractions du muscle lisse gastro-intestinal.

Il a récemment été découvert que le cisapride agissait également comme un **antagoniste** des récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₃ sur les neurones cholinergiques myentériques, mais il semble évident que l'action du cisapride dans l'intestin grêle dérive largement de ses propriétés agonistes 5-HT₄ sur les neurones du plexus myentérique. De même, l'hypothèse agoniste 5-HT₄ permet d'expliquer les effets du cisapride sur l'œsophage félin. Toutefois, elle ne peut pas être extrapolée à l'antrum gastrique du chien ou au colon félin.

Le cisapride favorise effectivement la neurotransmission cholinergique et la motricité dans l'antrum gastrique du chien **sans activer** les récepteurs 5-HT, le récepteur nerveux à l'origine de cette réponse n'a pas encore été déterminé.

D'après des études réalisées sur des colons, et notamment sur des mégacôlons, de chats (**figure 15**), les contractions induites par le cisapride ne sont que partiellement inhibées par l'atropine et la tétradoxine, et elles nécessitent un influx extracellulaire de calcium. Ceci suggère que le cisapride stimule la contraction du colon par l'intermédiaire d'un effet **non cholinergique direct** sur le muscle lisse du colon. Le mécanisme de cette réponse n'a pas encore été élucidé, mais il serait dépendant d'un influx de calcium extracellulaire (fréquent pour un muscle lisse longitudinal) et ferait intervenir des récepteurs 5-HT situés sur les cellules du muscle lisse du colon. Par exemple, le cisapride stimule les contractions du colon du cochon d'inde par l'intermédiaire d'une activation directe des récepteurs 5-HT_{2a} situés sur les cellules du muscle lisse du colon. D'autre part, le cisapride stimule la motricité propulsive du colon canin in vivo, mais on ne connaît pas son mécanisme d'action.

Ainsi, le cisapride a au moins trois mécanismes d'action dans la stimulation des contractions du muscle lisse gastro-intestinal:

- une contraction dépendante de la voie cholinergique sérotoninergique (agoniste ou antagoniste) dans l'intestin grêle et l'œsophage félin
- une contraction dépendante d'une voie cholinergique non sérotoninergique dans l'antrum gastrique du chien
- une contraction dépendante d'une voie non cholinergique, mais probablement sérotoninergique, dans le colon félin

D'autre part, le cisapride antagonise l'inhibition de l'activité motrice gastrique induite par une injection intraveineuse de dopamine. Mais cet effet ne semble pas être celui d'une inhibition directe du récepteur dopaminergique. En fait, il est plus probable que la stimulation de la neurotransmission cholinergique par le cisapride a un effet plus important que l'inhibition de la motricité gastrique par la dopamine.

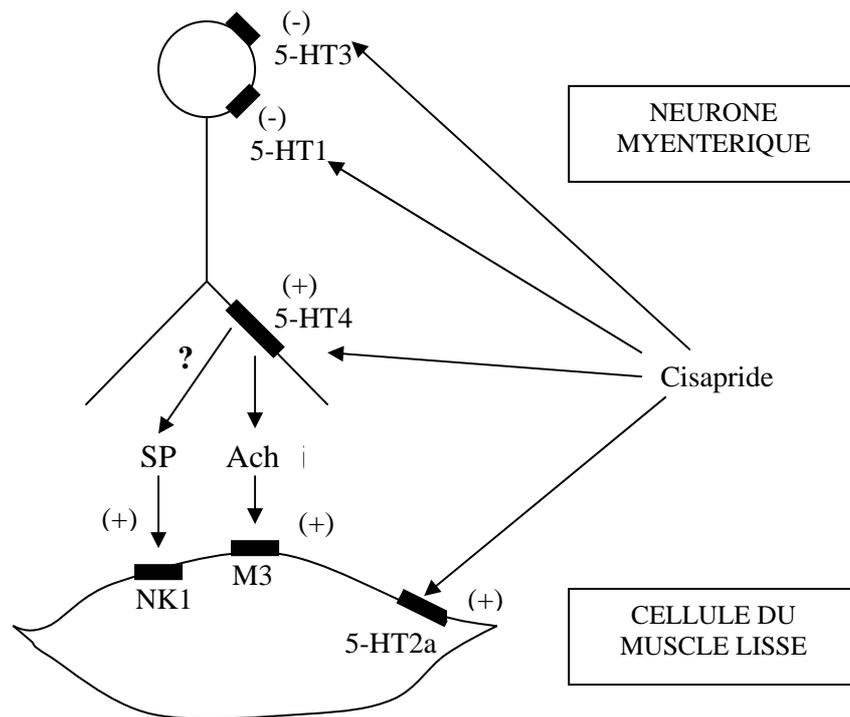


Figure 14 – Effets pharmacologiques du cisapride. [70]

(**5-HT3** = récepteur ganglionnaire sérotoninergique 5-HT3, **5-HT1** = récepteur ganglionnaire sérotoninergique 5-HT1, **5-HT4** = récepteur présynaptique sérotoninergique 5-HT4, **SP** = substance P, **Ach** = acétylcholine, **NK1** = récepteur postsynaptique à la neurokinine NK1, **M3** = récepteur postsynaptique cholinergique muscarinique M3, **5-HT2a** = récepteur postsynaptique sérotoninergique 5-HT2a, (+) = stimulation, (-) = inhibition).

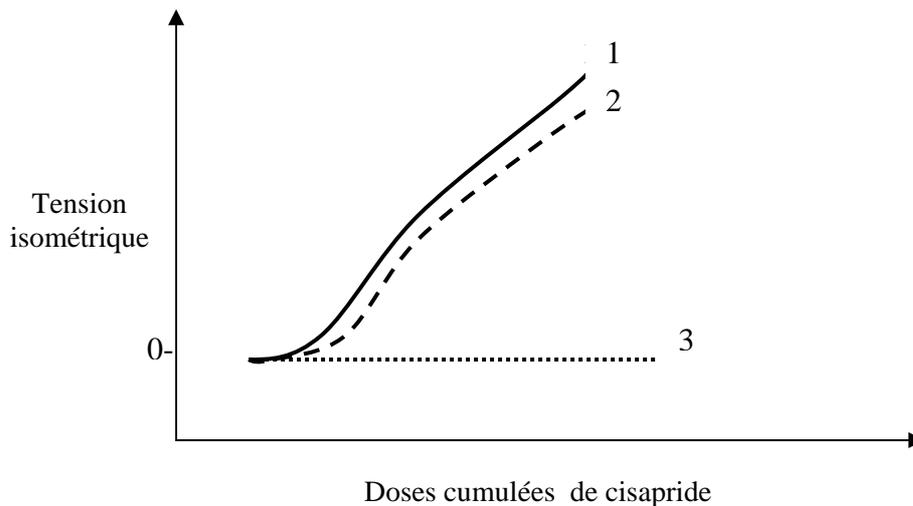


Figure 15 – Courbes doses cumulées/réponse du cisapride, en l'absence (1) ou en présence de tétrodothine + atropine (2), ou d'une solution tamponnée BUFFER sans calcium (3), sur le muscle lisse longitudinal ascendant d'un mégacôlon [74],[39].

Pharmacocinétique

Chez les chiens, le cisapride a une demi-vie de distribution de 1 heure et une demi-vie d'élimination de 5,4 heures après une administration intraveineuse (0,63 mg/kg toutes les 24 heures pendant 1 mois). Le volume apparent de distribution est de 0,64 L/kg, et la clairance totale de 180 ml/kg/heure. La demi-vie d'élimination après une administration orale (2,5 ou 10 mg/kg toutes les 24 heures pendant 12 mois) est similaire (4,9 heures) à celle observée après une administration intraveineuse. Le pic de concentration plasmatique du cisapride se produit 1 à 4 heures après l'administration orale et sa biodisponibilité est de 53%. Les concentrations tissulaires les plus élevées se retrouvent dans le colon. Le cisapride se concentre également dans le foie, les reins, l'iléon, le cerveau, l'estomac, les poumons, et le pancréas. Il se retrouve aussi dans le lait.

Chez les chiens, le cisapride est métabolisé par une glucurono-conjugaison (cisapride-N4-glucuronide), puis par une N-déalkylation oxydative (norcisapride), et enfin par une hydroxylation aromatique (3-fluoro-4-hydroxy-cisapride). Le cisapride et ses métabolites sont excrétés en priorité par la bile (75%), puis par l'urine (25%).

Un rapport préliminaire suggère que la demi-vie d'élimination du cisapride chez le chat est similaire (5,3 heures) à celle du chien. Toutefois, la biodisponibilité (29%), le volume de distribution (0,005 L/kg) et la clairance (0,9 ml/kg/heure) apparaissent différentes.

Contre-indications et effets secondaires

Comme tous les prokinétiques, le cisapride ne doit pas être administré lorsqu'une augmentation de la motricité gastro-intestinale peut s'avérer dangereuse (ulcération gastro-intestinale, obstruction, hémorragie, ou risque de perforation).

Une intoxication aiguë au cisapride peut être observée suite à une administration **largement supérieure** aux doses thérapeutiques. Les symptômes sont une diarrhée, une dyspnée, une ptose, des trémulations, la perte du réflexe droit, une hypotonie, une catalepsie et des convulsions.

Administré à des doses raisonnables, le cisapride dispose de **peu d'effet secondaire**, et présente l'avantage, contrairement au métoclopramide, de ne pas avoir d'effet secondaire sur le système nerveux central, étant donné qu'il ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique. Initialement, les seuls effets secondaires rapportés étaient une augmentation de la fréquence de défécation, une gêne abdominale ou des flatulences. Le cisapride semblait être bien toléré chez les chiens et les chats.

Toutefois, parallèlement au développement de l'utilisation du cisapride dans le traitement des perturbations gastro-intestinales, des cas de troubles du **rythme cardiaque** et de décès ont été rapportés chez l'homme. Ces problèmes cardiaques étaient en général associés à **l'utilisation concomitante d'un médicament** (voir ci-dessous) ou à des conditions sous-jacentes spécifiques. Ainsi, les patients ayant des antécédents de maladies cardiaques ou recevant des traitements à base d'anti-arythmiques étaient susceptibles de développer des effets secondaires cardiaques suite à l'administration de cisapride. En effet, des récepteurs 5-HT₄ ont été retrouvés sur le myocarde, leur stimulation pourrait entraîner une augmentation du rythme cardiaque, mais pas de l'inotropie. Bien qu'aucun effet secondaire cardiaque n'ait encore été observé chez les chiens et les chats, l'utilisation du cisapride sur des sujets répondant aux critères précédents devra être évitée.

D'autre part, il a été démontré que le cisapride, utilisé à de fortes doses, avait des effets **embryotoxiques et tératogènes** chez le rat et le lapin. Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée chez le chien et le chat, l'emploi du cisapride lors de gestation est déconseillé.

Interactions médicamenteuses

Le cisapride est métabolisé dans le foie par le **complexe enzymatique cytochrome P450**. Les anomalies cardiaques observées chez l'homme étaient associées à une administration simultanée de molécules qui inhibaient ce système enzymatique et entraînaient ainsi une augmentation de la concentration plasmatique du cisapride. Les principales molécules qui inhibent le métabolisme du cisapride sont la clarithromycine, l'érythromycine, le fluconazole et la cimétidine.

La cimétidine, comme la ranitidine, ont, par ailleurs, le pouvoir d'augmenter la biodisponibilité du cisapride, lorsqu'ils sont administrés conjointement.

D'autre part, l'administration concomitante de composés anti-cholinergiques (atropine, aminopentamide, isopropamide) risque de compromettre les effets bénéfiques du cisapride, étant donné qu'une des voies d'action du cisapride sur le muscle lisse passe par la libération d'acétylcholine.

Enfin, l'accélération de la vidange gastrique par le cisapride peut affecter le taux d'absorption des autres médicaments (aspirine, diazépam, cyclosporine). Les animaux recevant un traitement, tels que de la digoxine ou des anticonvulsivants, qui nécessitent un dosage précis, doivent être suivis de près.

Indications

Action sur la motricité oesophagienne

Le cisapride est indiqué dans le traitement des **reflux gastro-oesophagiens** parce qu'il stimule la vidange gastrique et qu'il augmente la pression du bas sphincter oesophagien. Des études comparatives ont démontré que le cisapride était **plus efficace** que le métoprolol dans la stimulation de la vidange gastrique et dans l'augmentation de la pression du bas sphincter oesophagien. D'autres études seraient nécessaires pour savoir si le cisapride seul peut suffire pour traiter un reflux gastro-oesophagien, ou s'il doit être combiné à un cytoprotecteur (sucralfate) ou/et à des anti-sécrétoires (antagonistes des récepteurs H₂, oméprazole).

Le cisapride stimule également le **péristaltisme oesophagien distal chez chat** et chez l'homme, dont l'oesophage distal est composé de muscle lisse. Toutefois, il a été suggéré que le cisapride pourrait améliorer le péristaltisme oesophagien chez des chiens, dont l'oesophage est composé de muscle strié, souffrant de mégaoesophage idiopathique. Ceci ne semble pas être une application clinique rationnelle du médicament étant donné qu'un agent prokinétique du muscle lisse ne devrait pas avoir d'effet sur un muscle strié. En effet, l'effet prokinétique du cisapride sur les oesophages humain et félin est confiné au bas sphincter oesophagien, c'est-à-dire à la transition entre les muscles lisse et strié. Le cisapride n'a pas d'effet sur la motricité de l'oesophage proximal chez ces espèces. Toutefois, la sérotonine pourrait stimuler la contraction du bas sphincter oesophagien canin (composé de fibres lisses circulaires à l'intérieur), mais elle est sans effet sur le muscle strié du corps oesophagien canin. Ainsi, le cisapride ne peut pas être recommandé pour le traitement du mégaoesophage idiopathique chez le chien. L'augmentation de pression induite par le cisapride dans le bas sphincter oesophagien peut en effet diminuer la clairance oesophagienne et **aggraver** les symptômes cliniques des chiens souffrant de mégaoesophage idiopathique. Un rapport préliminaire suggère effectivement que le cisapride ralentit le transit oesophagien des chiens normaux. Toutefois, les chats souffrant de dysfonctionnement de la partie distale de l'oesophage pourrait bénéficier d'un traitement à base de cisapride.

Action sur la vidange gastrique

Le cisapride utilisé à des doses de 0,05 à 0,2 mg/kg stimule la vidange gastrique de chiens **normaux**. Toutefois, des doses de l'ordre de 0,5 à 1 mg/kg sont nécessaires pour stimuler la vidange gastrique de chiens ayant un ralentissement gastrique induit par des agonistes α_2 adrénergiques, par la dopamine, par la disopyramide ou par une tachygastrie antrale.

Le cisapride **accélère la vidange gastrique** des solides comme des liquides chez les chiens en stimulant la motricité du pylore et du duodénum, en favorisant la coordination antro-pyloro-duodénale, et en augmentant la distance moyenne de propagation des contractions duodénales. Dans cet optique, le cisapride semble être supérieur au métoclopramide et à la dompéridone pour stimuler la vidange gastrique.

Bien que peu d'études existent à ce sujet, le cisapride semble également favoriser la vidange gastrique chez les chats.

Action sur la motricité de l'intestin grêle

Le cisapride **stimule** la migration des rafales électriques jéjunales, la motricité propulsive du jéjunum, et la coordination antro-pyloro-duodénale après l'injection de lipides dans l'intestin d'un chien.

Le cisapride semble avoir une place rationnelle dans le traitement des pseudo-obstructions intestinales, du syndrome de l'intestin irritable, des obstructions intestinales par des boules de poils chez le chat et des iléus post-opératoires. Toutefois, des essais cliniques sont nécessaires pour déterminer l'efficacité du cisapride dans le traitement de telles affections chez le chien et le chat.

Action sur la motricité du colon

L'action de la plupart des prokinétiques gastro-intestinaux (métoclopramide, dompéridone, érythromycine) est limitée au tractus digestif proximal. Contrairement à ces agents, le cisapride stimule la motricité du colon.

Les contractions induites par le cisapride dans la portion **proximale** du colon facilitent le péristaltisme rétrograde et l'extraction d'eau, alors que celles induites dans la portion **distale** facilitent le péristaltisme antérograde et l'évacuation des fécès. Le cisapride est par conséquent indiqué dans le traitement des **constipations idiopathiques** chez le chien et le chat.

La perturbation du schéma classique de la motricité du colon entraîne une constipation chez les chats domestiques. Le cisapride améliore la motricité du colon des chats ayant une constipation idiopathique modérée ou un mégacôlon idiopathique. D'ailleurs, dans de nombreux cas de **mégacôlons idiopathiques**, l'utilisation de cisapride permet d'éviter le recours à la colectomie. Toutefois, les chats souffrant d'hypomotricité et de dilatation du colon depuis un certain temps sont moins réceptifs au traitement.

Action sur les vomissements induits par la cisplatine

Les vomissements induits par la cisplatine sont médiés par les récepteurs 5-HT₃ au niveau du CTZ (chez le chat) et des neurones vagues afférents (chez le chien). Le cisapride, en tant qu'antagoniste des récepteurs 5-HT₃, peut être recommandé comme un agent anti-émétique lors de chimiothérapie à base de cisplatine, si les antagonistes sérotoninergiques classiquement employés dans cette situation (ondansetron, granisetron) ne sont pas disponibles.

Modalités d'administration

Le cisapride doit être administré **30 minutes avant le repas**, car la nourriture augmente sa biodisponibilité.

La dose recommandée de cisapride chez le chien et le chat est de 0,1 à 0,5 mg/kg par voie orale toutes les 8 à 12 heures. Ces doses sont le résultat d'études réalisées sur des chiens normaux, en tenant compte de l'effet du cisapride sur leur vidange gastrique. Toutefois, des doses plus élevées (0,5 à 1 mg/kg) de cisapride pourraient être nécessaires pour stimuler la vidange gastrique de chiens ayant un ralentissement marqué de la vidange gastrique, ou pour soulager des chats gravement constipés. Ainsi, un intervalle de doses allant de **0,1 à 1 mg/kg toutes les 8 à 12 heures** semble être raisonnable et sûr. Chez le chat, on commencera par administrer des doses de 2,5 mg pour les individus dont le poids est inférieur à 5 kg, et des doses de 5 mg pour les individus dont le poids est supérieur à 5 kg.

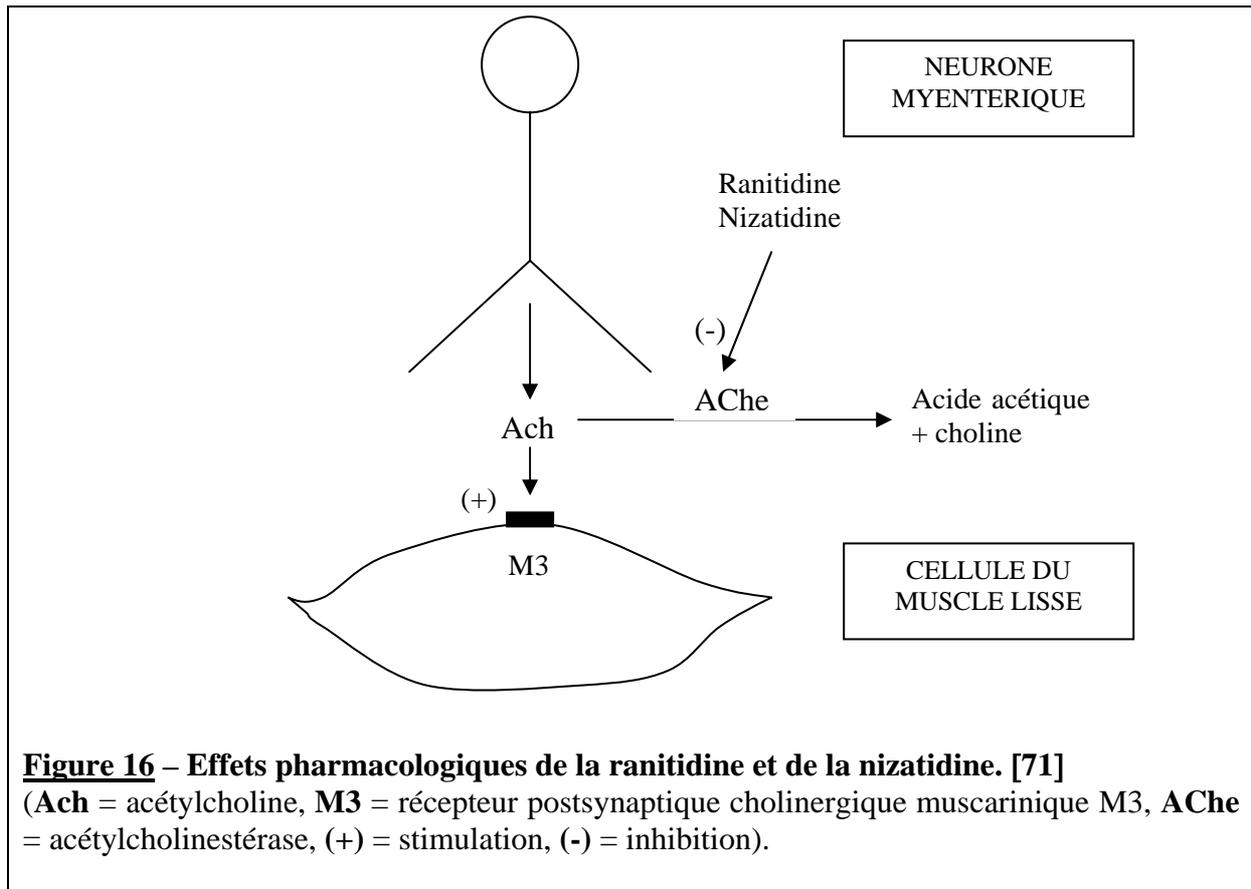
Les chiens tolèrent des administrations orales de cisapride jusqu'à 40 mg/kg toutes les 24 heures. Toutefois, une dose unique de 640 mg/kg est létale chez le chien. Dans une étude récente, les chats semblaient supporter des doses uniques en intraveineuse de 1 mg/kg, et des doses uniques par voie orale de 2 mg/kg.

Il est recommandé d'administrer le cisapride à mi-doses lors d'insuffisance hépatique, en revanche, aucun ajustement n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.

L'insolubilité du cisapride dans l'eau a limité le développement de formes parentérales du médicament. Le cisapride (*PREPULSID®*) existe sous la forme de comprimés sécables à 10 mg et d'une solution buvable à 1 mg/ml [12].

2.2.1.4 Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

nt de for



Pharmacocinétique

Chez le chien, la biodisponibilité de la ranitidine après une administration orale est de 81% et son absorption intestinale se déroule en priorité au niveau du duodénum. Sa clairance totale est de 0,8 L/kg/heure, son volume de distribution apparent est de 2,6 L/kg, et sa demi-vie d'élimination est de 2,2 heures. Le pic d'absorption se déroule 1 à 2 heures après que la ranitidine a été administrée. Le métabolisme de la ranitidine chez le chien repose essentiellement sur une N-oxydation et ses métabolites sont éliminés par la bile. L'excrétion de la ranitidine se fait par l'urine et les selles.

Après une administration intraveineuse, la nizatidine a une demi-vie de distribution de 14,7 minutes et une demi-vie d'élimination de 74 minutes. La clairance totale de la nizatidine est de 0,85 L/kg/heure, et son volume de distribution apparent est de 1,52 L/kg. La demi-vie d'élimination de la nizatidine, après une administration orale, est d'environ 110 minutes. Le pic d'absorption apparaît 20 à 30 minutes après une administration orale. La biodisponibilité absolue de la nizatidine est comprise entre 94 et 99%, indiquant que la molécule a un effet "premier passage" négligeable. Chez le chien, l'excrétion rénale est la principale voie d'élimination et on retrouve essentiellement la nizatidine sous sa forme inchangée dans les urines.

Effets secondaires

La ranitidine crée moins d'interactions médicamenteuses, **moins d'effets secondaires systémiques et est plus puissante que la cimétidine**. Les différences obtenues dans la structure chimique de la ranitidine ont réduit les effets androgéniques, l'inhibition des

enzymes microsomaux hépatiques, la réponse altérée des lymphocytes et la pénétration dans le fluide cérébro-spinal, rapportés avec la cimétidine. Des chiens, à qui il était administré 225 mg/kg/jour de ranitidine ont développé des trémulations musculaires, des vomissements et des tachypnées.

La nizatidine dispose apparemment d'une large marge de sécurité. Des chiens à qui il était administré des doses de nizatidine de 75 mg/kg par voie intraveineuse ont développé des trémulations, de l'ataxie, des vomissements et du ptyalisme. Les signes de toxicité étaient probablement associés aux faibles activités cholinergique et H1-antagoniste-like de la nizatidine à de fortes doses. Les doses recommandées en clinique (5 mg/kg) ne produisent aucun effet secondaire.

Interactions médicamenteuses

La ranitidine a moins d'affinité que la cimétidine pour le complexe enzymatique hépatique microsomaux P450, mais peut quand même interférer avec le métabolisme des médicaments normalement transformés par ce système. Par ailleurs, la ranitidine, qui est un cation organique, semble significativement diminuer la clairance rénale de la cisplatine chez le chien.

La nizatidine n'a aucun effet sur le complexe enzymatique hépatique P450 et n'interfère donc pas avec les médicaments métabolisés par ce système.

D'autre part, la biodisponibilité des médicaments ayant une dissolution pH-dépendante (kétoconazole) risque d'être altérée par une thérapie à base de ranitidine ou de nizatidine. Par exemple, l'absorption de la théophylline sous formes dites "à libération contrôlée" est diminuée par l'achlorhydrie induite par les antagonistes des récepteurs H2. Enfin, l'administration conjointe de composés anti-cholinergiques et de ranitidine ou de nizatidine risque d'atténuer leur effet prokinétique.

Indications

En dehors de leurs indications anti-sécrétoires, la ranitidine et la nizatidine, en tant qu'agents parasympathomimétiques, **stimulent la vidange gastrique, la motricité intestinale, ainsi que celle du colon**. La ranitidine et la nizatidine ont une plus grande efficacité sur l'estomac et l'intestin proximal. Ces agents semblent être efficaces dans le traitement des gastroparésies, et tout particulièrement lorsque celles-ci sont le résultat d'une ulcération gastrique. Toutefois, il a été démontré que la ranitidine et la nizatidine pouvaient également être efficaces lors de troubles de la motricité du colon, et ces molécules sont indiquées lors de constipations qui **ne répondent pas** au traitement à base de cisapride.

Modalités d'administration

Les effets prokinétiques de la ranitidine et de la nizatidine sont obtenus à leurs doses antisécrétoires. Chez le chien et le chat, la ranitidine est administrée à la dose de **1 à 2 mg/kg** par voie orale ou intramusculaire, **toutes les 8 à 12 heures**, et la nizatidine est administrée à la dose de **2,5 à 5 mg/kg en une seule prise quotidienne**.

La ranitidine est très soluble dans l'eau et est disponible sous forme d'une solution injectable.

La ranitidine (*RANIPLEX®* ou *AZANTAC®*) existe sous forme de comprimés enrobés ou effervescents de 75,150 et 300 mg, sous forme de granulés effervescents de 150 et 300 mg, et sous forme d'une solution injectable (SC,IM,IV) à 50 mg/ml [12].

La nizatidine (*NIZAXID®*) existe sous forme de gélules à 150 mg [12].

2.2.2 Les laxatifs

La thérapie mise en oeuvre en cas de constipation dépend de la **sévérité** de la constipation et de la **cause** sous-jacente, elle doit viser à corriger les facteurs prédisposant et à empêcher les phénomènes de récurrence. Ainsi, une thérapie médicale ne semble pas être nécessaire lors des premiers épisodes de constipation. D'un autre côté, les épisodes de constipation modérée ou récurrente nécessitent le plus souvent une modification diététique, des lavements, et l'utilisation de laxatifs ou d'agents prokinétiques agissant sur le colon. Enfin, les constipations sévères nécessitent une hospitalisation pour corriger les désordres hydroélectriques ou métaboliques, mais aussi pour évacuer les fécès sous anesthésie générale si nécessaire, elles peuvent même nécessiter une chirurgie.

[4],[14],[22],[23],[24],[32],[40],[64],[72],[73]

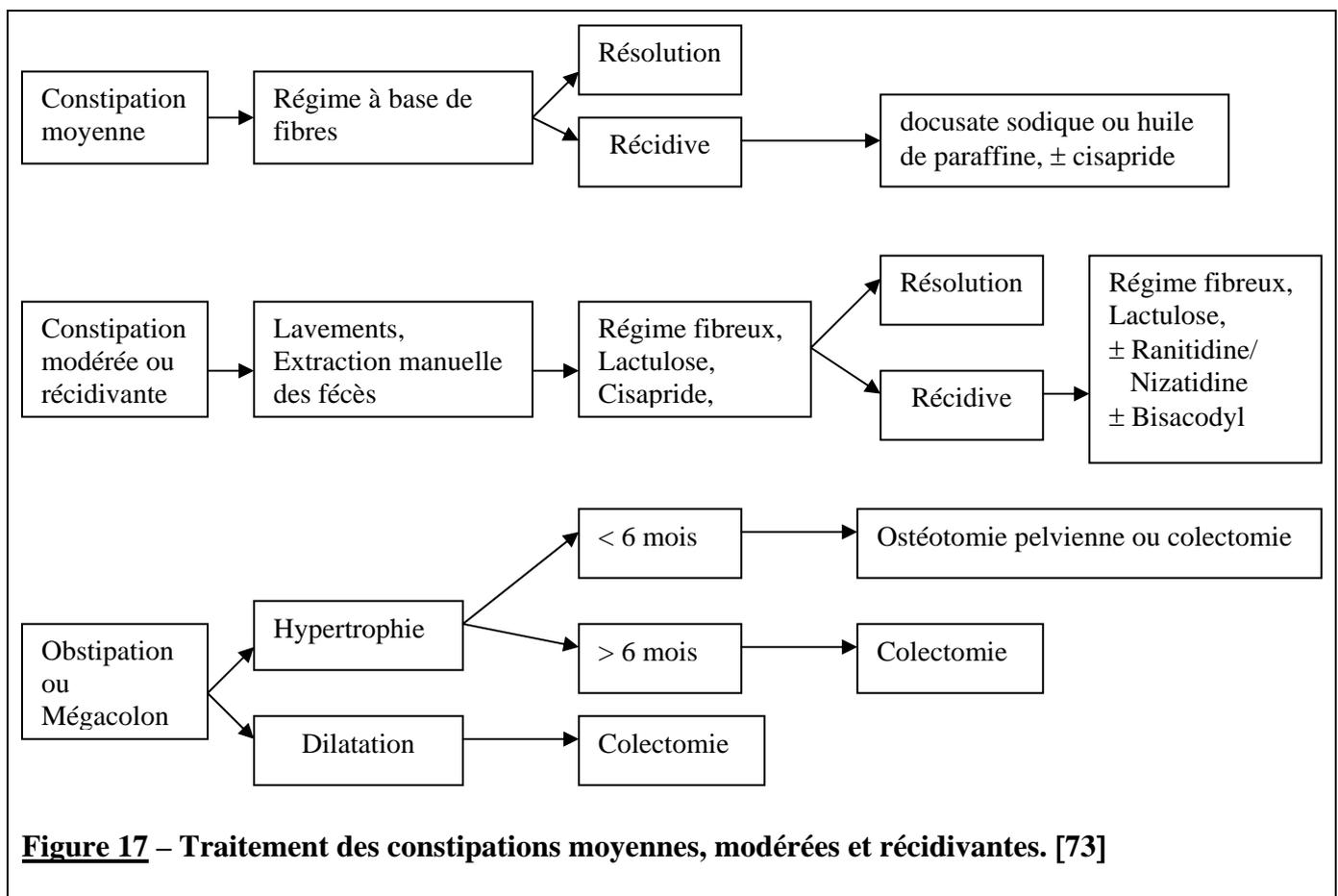


Figure 17 – Traitement des constipations moyennes, modérées et récidivantes. [73]

2.2.2.1 Les laxatifs rectaux

Les laxatifs rectaux facilitent l'évacuation des fécès impactés, soit par application locale directe, soit dans le cadre d'une extraction manuelle sous anesthésie générale si nécessaire.

Les suppositoires rectaux

Un certain nombre de suppositoires rectaux pédiatriques sont disponibles pour traiter les constipations modérées. Il s'agit essentiellement du docosate sodique (un laxatif émoullit,

NORGALAX®), de la glycérine (un laxatif lubrifiant, *BEBEGEL®*), et de bisacodyl (un laxatif stimulant, *DULCOLAX®*). L'utilisation de ces suppositoires nécessite des animaux et des propriétaires coopératifs. Ces suppositoires peuvent être utilisés seuls ou en association avec une thérapie laxative orale.

Les lavements

Les épisodes modérés ou récurrents de constipation peuvent nécessiter une administration de lavements ou une extraction manuelle des fécès impactés. Les lavements ramollissent les fécès dans le colon distal, et stimulent ainsi la motricité du colon et l'urgence de la défécation. Différents types de solutions de lavements peuvent être administrés tels que de l'eau du robinet tiède (5-10 ml/kg), de l'eau isotonique saline (5-10 ml/kg), du docusate sodique (*NORGALAX®*, 5-10 ml/5 kg), de l'huile de paraffine (5-10 ml/5 kg), ou du lactulose (*DUPHALAC®*, 5-10 ml/5 kg). Les solutions de lavements doivent être administrées lentement avec un cathéter en polypropylène lubrifié. Le savon, l'eau oxygénée et l'eau chaude ne doivent jamais être utilisés en guise de lavements, car ils irritent la muqueuse du colon et peuvent causer des saignements. Les lavements qui contiennent du phosphate de sodium (*NORMACOL®*) sont contre-indiqués chez le chat et les chiens de petites races parce qu'ils peuvent causer une hypernatrémie, une hyperphosphatémie et une hypocalcémie.

Lorsqu'une extraction manuelle des fécès sous anesthésie générale s'avère nécessaire, il est parfois préférable de la réaliser en **plusieurs fois**, afin d'éviter les anesthésies prolongées et les risques de perforation d'un colon dévitalisé. Si cette approche échoue, la colotomie peut être nécessaire pour évacuer la masse fécale. Une thérapie à base de laxatifs et de prokinétiques devra ensuite être mise en place.

2.2.2.2 Les laxatifs oraux

Les laxatifs favorisen

supplémentation en fibres, pour maximiser l'effet thérapeutique et pour minimiser l'impaction des fibres dans le colon constipé.

Les laxatifs émoullients

Les laxatifs émoullients sont des détergents anioniques qui augmentent la miscibilité de l'eau et des graisses dans les aliments, ils **augmentent ainsi l'absorption des lipides, tout en diminuant celle de l'eau**. Le docusate sodique (*JAMYLENE®*, un comprimé à 50 mg par jour) est un exemple de laxatif émoullient disponible sous forme orale et sous forme de lavement. Il doit toutefois être noté que l'efficacité du docusate sodique n'a été démontrée que lors d'expériences in vitro, et qu'il pourrait être impossible d'atteindre des concentrations tissulaires suffisantes pour inhiber l'absorption d'eau dans le colon in vivo. D'autres expériences suggèrent que le docusate sodique serait efficace sur les constipations aiguës, mais pas sur les constipations chroniques. Comme pour les laxatifs augmentant le volume des selles, l'animal doit être **bien hydraté** avant d'administrer les laxatifs émoullients, car ces derniers diminuent l'absorption d'eau dans le jéjunum et augmentent la sécrétion d'eau dans le colon. D'autre part, les laxatifs émoullients favorisant l'absorption des graisses, ils ne doivent **pas être administrés** conjointement à l'huile de paraffine.

Les laxatifs lubrifiants

L'huile de paraffine et la vaseline sont les deux principaux laxatifs lubrifiants disponibles pour le traitement des constipations. Les propriétés lubrifiantes (couverture des fécès) de ces agents **inhibent l'absorption d'eau dans le colon et facilitent le passage des fécès**. Cependant, ces effets sont généralement modérés et les lubrifiants ne sont bénéfiques que dans les constipations moyennes ou lors d'obstruction par des boules de poils chez le chat. L'utilisation de l'huile de paraffine (10-25 ml par jour) devrait être limitée à une administration rectale du fait des risques de fausse route pulmonaire associée à l'administration orale, tout particulièrement chez les animaux débilisés.

Les laxatifs hyperosmotiques

Ce groupe est constitué de polysaccharides peu digestibles (lactulose et lactose), de sels de magnésium (citrate de magnésium, hydroxyde de magnésium, sulfate de magnésium), et des polyéthylènes glycols. Le lactose, présent dans le lait de vache, n'est pas efficace contre la constipation du chat. Le lactulose, un disaccharide de galactose et de fructose, est l'agent le plus efficace de ce groupe. Les acides organiques résultant de la **fermentation** du lactulose par les bactéries du colon **stimulent la sécrétion de fluides par le colon et la motricité propulsive du colon**. Le lactulose (*DUPHALAC®*) administré à la dose de 0,5 ml/kg toutes les 8 à 12 heures permet la production de selles molles chez le chat et le chien. De nombreux chats ayant une constipation récurrente ou chronique ont été guéris par des traitements à base de lactulose. La **dose devra être adaptée** selon les cas individuels, si les flatulences ou les diarrhées deviennent excessives. Les sels de magnésium et les polyéthylènes glycols ne sont pas actuellement recommandés pour le traitement de la constipation et du mégacolon idiopathiques félin.

D'autre part, le lactulose présente un intérêt dans le traitement symptomatique conservateur des **héptoencéphalopathies**, dont les symptômes sont généralement dus à un excès d'ammoniac dans le sang. En effet, la fermentation du lactulose dans le colon entraîne une acidification du milieu et une diarrhée osmotique. L'acidification du contenu fécal permet la conversion de l'ammoniac en ammonium, qui est une molécule chargée, qui ne peut donc

pas être absorbée à travers la muqueuse du colon. La diarrhée osmotique réduit le nombre de bactéries dans le colon et diminue le temps de transit du contenu fécal dans le colon, ce qui permet une réduction de la synthèse en ammoniac. Si l'animal est débilité, le lactulose peut être administré par voie rectale, comme un lavement, à la dose de 300 à 450 g dilués dans 200 à 300 ml d'eau. Dans des cas moins sévères, le lactulose peut être administré oralement à la dose de 5 ml pour 5 à 10 kg, divisée en trois prises quotidiennes. Cette administration de lactulose est également utilisée en cas d'insuffisance hépatique chronique. La dose sera ajustée de telle sorte que deux à trois selles molles passent chaque jour.

Les laxatifs stimulants

Les laxatifs stimulants (bisacodyl, phénolphthaléine) forment un groupe de différents agents qui ont été classés selon leur capacité à stimuler la motricité propulsive. Le bisacodyl, par exemple, stimule la sécrétion d'oxyde nitrique par les cellules épithéliales et la dépolarisation neuronale myentérique. La diarrhée obtenue est le résultat des effets combinés des augmentations de la **sécrétion de la muqueuse et de la propulsion du colon**. Le bisacodyl (*DULCOLAX®*, comprimés à 5 mg), administré à une dose de 5 mg oralement toutes les 24 heures, est le laxatif stimulant le plus efficace chez le chat. Il peut être utilisé seul ou en association avec une supplémentation en fibres dans le cas de constipations chroniques. L'administration quotidienne à long terme de bisacodyl devrait, toutefois, être évitée du fait du traumatisme sur les neurones myentériques qui peut en résulter. D'autre part, son utilisation est contre-indiquée en cas d'obstruction.

En conclusion, les troubles de la motricité gastro-intestinale sont des problèmes cliniques relativement fréquemment rencontrés chez le chien et le chat. Le cisapride, de par son action prokinétique large, fut un médicament bienvenu en médecine vétérinaire pour traiter ce type d'affections. Alors que d'autres alternatives thérapeutiques modifiant la motricité du tractus gastro-intestinal proximal existent, peu d'alternatives thérapeutiques sont disponibles pour réguler le motricité du colon. De nouvelles molécules, encore à l'étude dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable chez l'homme, pourrait offrir de plus larges perspectives thérapeutiques dans les troubles moteurs du colon chez les animaux, et tout particulièrement dans le cas du mégacôlon félin.

D'autre part, il est important de noter que chacune des maladies étudiées dans cette partie nécessitent, en plus du traitement prokinétique, des thérapies spécifiques :

- ***dans le cas des affections de l'œsophage***, une alimentation fractionnée, riche en calories, et administrée en hauteur, ainsi qu'un traitement d'œsophagite (sucralfate, anti-acides, anti-sécrétoires), et des antibiotiques contre une éventuelle broncho-pneumonie associée ou une chirurgie peuvent être nécessaires.

- ***dans le cas de la dysautonomie***, un traitement parasympathomimétique (béthanéchol) s'impose.

- ***dans le cas des affections de la vidange gastrique***, une alimentation fractionnée, liquide, de faible osmolalité, pauvre en protéines et en graisses, et de pH neutre devra être administrée (idiopathique), ainsi que des anti-inflammatoire (inflammation), ou des antibiotiques (infection). Une chirurgie (obstruction) peut également être nécessaire.

- ***dans le cas des affections de l'intestin***, un régime pauvre en graisse, des antibiotiques (infection ou idiopathique), des anti-inflammatoire (inflammation), ainsi qu'une chirurgie (obstruction) peuvent être nécessaires.

- ***dans le cas des affections du colon***, des antibiotiques de spectre large sont souvent nécessaires

Molécules	Propriétés	Effets secondaires	Nom déposé	Posologie
cisapride (en priorité)	antagoniste de la sérotonine	- interactions avec les médicaments - cardiotoxicité ? - embryotoxicité ?	<i>PREPULSID®</i>	0,1-1 mg/kg 2-3 fois/j 30 min avant le repas
érythromycine	molécule motilin-like	- vomissements - anorexie - douleur abdominale - diarrhée	<i>ERYTHROCINE®</i>	0,5-1 mg/kg 3 fois/j
ranitidine nizatidine	anti-H2 inhibiteur de l'AChe	--	<i>RANIPLEX®</i> <i>NIZAXID®</i>	1-2 mg/kg 2-3 fois/j 2,5-5 mg/kg 1 fois/j

Tableau 9 – Premier bilan de la deuxième partie : Médicaments humains utilisables en thérapie prokinétique chez les carnivores domestiques. [12]

Molécules	Propriétés	Indications	Nom déposé	Posologie
LAXATIFS RECTAUX				
SUPPOSITOIRES				
Docosate sodique	L. émollient	constipation modérée	<i>NORGALAX®</i>	1 à 2 doses
Glycérine	L. lubrifiant		<i>BEBEGEL®</i>	1 à 2 doses
Bisacodyl	L. stimulant		<i>DULCOLAX®</i>	1 à 2 doses
LAVEMENTS				
Docosate sodique	L. émollient	constipation modérée ou récurrente	<i>NORGALAX®</i>	5-10 ml/5 kg
Huile de paraffine	L. lubrifiant		<i>Huile de paraffine®</i>	5-10 ml/5 kg
Lactulose	L. hyperosmotique		<i>DUPHALAC®</i>	5-10 ml/5 kg
Phosphate de sodium	L. stimulant →	(CI: chat et petit chien)	<i>NORMACOL®</i>	5-10 ml/5 kg
LAXATIFS ORAUX				
Psyllium	L. de lest	constipation modérée ou récurrente	<i>PSYLLIUM®</i>	1-4 caf 1-2fois/j
Farine de son		(CI: animal déshydraté)	<i>INFIBRAN®</i>	1-2 caf 1fois/j
Docosate sodique	L. émollient	constipation aiguë (CI: animal déshydraté, association avec huile de paraffine)	<i>JAMYLENE®</i>	1 comprimé à 50 mg par jour
Huile de paraffine	L. lubrifiant	Constipation moyenne Boules de poils	<i>Huile de paraffine®</i>	10-25 ml par jour
Lactulose	L. hyperosmotique	Constipation récurrente, chronique, mégacôlon, héptoencéphalopathie	<i>DUPHALAC®</i>	0,5 ml/kg 2-3fois/j, selon nécessité
Bisacodyl	L. stimulant	Constipation récurrente, chronique, mégacôlon (CI: obstruction, emploi à long-terme)	<i>DULCOLAX®</i>	1 comprimé à 5 mg par jour

Tableau 9 – Deuxième bilan de la deuxième partie : Médicaments humains utilisables en thérapie laxative chez les carnivores domestiques. [73],[14],[40],[12].

(L.= laxatif, caf= cuillère à café, CI= contre-indications)

3 TROISIEME PARTIE : **PHYSIOPATHOLOGIE ET THERAPEUTIQUE DES DIARRHEES**

[22], [23], [35]

La diarrhée est la manifestation la plus fréquente des maladies intestinales, et elle se définit comme un augmentation de la fréquence de défécation, de la consistance liquidienne des fécès, et/ou du volume fécal. L'augmentation de la fréquence de défécation peut résulter de maladies qui causent des ténésmes, ou de perturbations qui augmentent le volume fécal. L'augmentation du **volume fécal** est généralement due à une composition fécale riche en eau (par augmentation de sa sécrétion ou par diminution de son absorption) ou en éléments non digérés ou non absorbés comme les fibres. La **consistance des fécès** est déterminée en priorité par le contenu fécal en eau (60-80 % pour des fécès normales contre 70-90 % pour des fécès liquides), mais aussi par les propriétés physico-chimiques de la matrice fécale. (*figure 18*)

Le plus grand volume d'eau est absorbé dans l'**intestin grêle proximal**, mais l'efficacité de l'absorption augmente dans les **régions caudales** de l'intestin. Ainsi, le volume de fluides pénétrant le colon en provenance de l'iléon doit être vraiment très important pour excéder la capacité d'absorption du colon et alors causer une diarrhée. En revanche, des anomalies mineures affectant la fonction réservoir du colon ou sa capacité d'absorption ont des effets importants sur le contenu fécal. Ainsi, l'une des différences majeures entre les diarrhées provenant de l'intestin grêle ou du colon est le volume des fécès : dans le premier cas, il est souvent normal, alors que dans le deuxième cas, il est augmenté. D'autres symptômes sont très souvent associés aux diarrhées, et permettent une distinction entre ces 2 types de diarrhées. (*tableau 10,11 et 12*)

Les maladies provoquant des diarrhées peuvent être **classées** selon leur durée, le site anatomique concerné, leur physiopathologie, leur apparence pathologique, et, quand cela est possible, leur cause. La classification des diarrhées selon leur mode aigu ou chronique, et selon leur localisation (intestin grêle ou colon) permet souvent la mise en place d'un diagnostic et des traitements appropriés. La classification reposant sur la physiopathologie permet de saisir certaines similitudes entre des maladies diarrhéiques ayant des causes diverses, ce qui suggère alors une approche thérapeutique commune.

La **thérapeutique** des diarrhées tend à devenir non spécifique, toutefois, elle doit viser le type de diarrhée concerné. Le rôle de la thérapeutique anti-diarrhéique est généralement de réduire l'inconfort et les inconvénients liés aux mouvements fréquents de l'intestin, et, quand cela est indiqué, de remplacer les fluides et les électrolytes perdus avec la diarrhée.

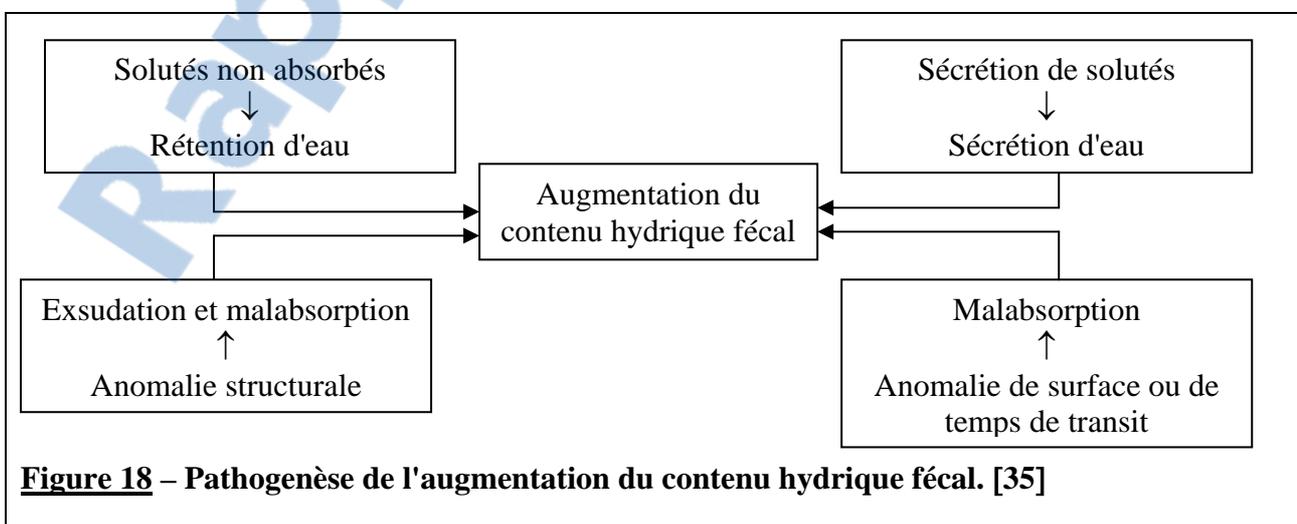


Figure 18 – Pathogenèse de l'augmentation du contenu hydrique fécal. [35]

- 1- Volume augmenté de liquide entrant dans le colon, avec une absorption normale dans le colon
- 2- Volume normal de liquide entrant dans le colon, avec une absorption déficiente dans le colon
- 3- Volume augmenté de liquide entrant dans le colon, avec une absorption déficiente dans le colon
- 4- Volume normal de liquide entrant dans le colon, avec une absorption normale dans le colon

Tableau 10 – Pathogenèse de la diarrhée. [35]

<p><u>INTESTIN GRÊLE</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Absorption en fluides et en électrolytes diminuée 2- Absorption incomplète des nutriments (graisses et carbohydrates) 3- Sécrétion en fluides et en électrolytes augmentée
<p><u>GROS INTESTIN</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Absorption en fluides et en électrolytes diminuée 2- Sécrétion en fluides et en électrolytes 3- Fonction réservoir déficiente

Tableau 11- Pathogenèse de la diarrhée : modifications à l'origine d'une diarrhée dans le petit et le gros intestins. [35]

PARAMETRE	INTESTIN GRÊLE	GROS INTESTIN
<u>Fécès</u>		
Volume	Augmentation marquée	Normal à augmenté
Mucus	Rarement présent	Souvent présent
Melenas	Peuvent être présents	Absents
Hématochézie	Absente sauf en cas de GEH aiguë	Relativement commune
Stéatorrhée	Présente avec syndrome MA/MD	Absente
Aliments non digérés	Peuvent être présents avec MA	Absents
Couleur	Souvent modifiée	Rares variations de couleur sauf si sang
<u>Défécation</u>		
Urgence	Absente sauf cas sévères ou aigus	Commune
Ténesme	Absent	Fréquent
Fréquence	2 à 3 fois augmentée	Supérieure à 3 fois la normale
Dyschésie	Absente	Présente lors d'une atteinte distale
<u>Signes auxiliaires</u>		
Perte de poids	Peut apparaître en cas de MA/MD	Rare, sauf cas sévères, tumeurs
Vomissement	Peut apparaître si inflammation	Peu commun mais dans 25% des colites
Flatulence ou borborygme	Peuvent apparaître si MA/MD	Absents
Halitose	Présente en cas de MA/MD	Absente

Tableau 12 – Différences entre les diarrhées du petit et du gros intestins. [22]

3.1 PHYSIOPATHOLOGIE

3.1.1 Classification physiopathologique des diarrhées

La diarrhée peut résulter de différents processus physiopathologiques. L'accumulation de particules osmotiquement actives dans le tractus intestinal, la stimulation des mécanismes de sécrétion intestinale, la rupture de la barrière perméable intestinale, et l'altération de la motricité intestinale peuvent provoquer une diarrhée. Dans ces différents mécanismes physiopathologiques, les diarrhées osmotiques et les diarrhées exsudatives sont les causes les plus communes de diarrhée chez le chien et le chat. D'autre part, il est important de noter que **plus d'un processus** physiopathologique peut être en cause chez un patient en diarrhée.

3.1.1.1 Les diarrhées osmotiques

[22], [35]

Physiopathologie de la diarrhée osmotique

La quantité de particules osmotiquement actives dans les fécès détermine le **contenu fécal en eau**. Ainsi, l'augmentation du nombre d'éléments non absorbés élève le contenu fécal en eau et peut conduire à une diarrhée osmotique. **L'intestin grêle proximal** est hautement perméable à l'eau et au chlorure de sodium. Quand un chyme hyperosmolaire entre dans le duodénum, l'eau afflue à travers la muqueuse duodénale et réduit rapidement l'osmolalité du fluide duodénal au niveau de celle du plasma. Le sodium diffuse alors, en suivant le gradient de concentration, du plasma vers le fluide intestinal dilué. Le passage du sodium dans le fluide duodénal continue d'attirer davantage d'eau dans la lumière intestinale, malgré l'équilibration rapide des osmolalités plasmatique et duodénale. **L'iléon et le gros intestin** ont une moindre perméabilité à l'eau, et ils disposent d'un système de transport actif du sodium, permettant l'absorption de ce dernier en dépit du gradient électrochimique. En conséquence, l'eau et le chlorure de sodium sont absorbés, respectivement passivement (selon le gradient osmotique) et activement, lorsque le fluide intestinal traverse l'iléon et le colon. Cependant, en présence d'une quantité importante d'éléments non absorbés, le volume du fluide intestinal est tellement important que les capacités d'absorption du colon soient souvent dépassées, et la diarrhée est alors inévitable.

Causes de la diarrhée osmotique

La diarrhée osmotique peut résulter d'une suralimentation, d'un brutal changement d'alimentation, d'une ingestion de quantités excessives de laxatifs osmotiques, d'un reflux gastro-duodénal, d'une maldigestion et/ou d'une malabsorption.

La suralimentation provoque une diarrhée du fait de la surcharge du tractus gastro-intestinal par des nutriments faiblement absorbables, il s'agit le plus souvent des carbohydrates ou d'ions tels que le sulfate et le phosphate. Le changement brutal d'alimentation peut résulter en une diarrhée du fait de la saturation des mécanismes de digestion et d'absorption pour le nouveau nutriment introduit. Après quelques jours, l'adaptation au nouveau régime, permise par une augmentation des enzymes pancréatiques et intestinales spécifiques du nouveau nutriment, entraîne une rapide résolution de la diarrhée.

De nombreux laxatifs contiennent des ions faiblement absorbables, comme le magnésium, le sulfate, ou le phosphate, et ils sont susceptibles d'induire des diarrhées s'ils sont ingérés en quantités excessives. L'augmentation du taux de vidange gastrique vers l'intestin grêle peut provoquer une surcharge osmotique. La maldigestion est le résultat d'une accumulation de nutriments inadéquatement préparés pour l'absorption. Cette accumulation de molécules

conduit à une diarrhée osmotique et sécrétoire. L'absorption inefficace de nutriments adéquatement digérés (malabsorption) peut aussi conduire à une diarrhée. De nombreuses maladies peuvent causer une maldigestion et/ou une malabsorption (insuffisance pancréatique exocrine (IPE), insuffisance biliaire, lésions de la muqueuse intestinale (maladie inflammatoire chronique, entéropathie, résection intestinale...) lésions intramurales intestinales (lymphangiectasie), maladies systémiques tel que l'urémie, l'insuffisance hépatique, l'hypoadrénocorticisme ou l'hyperthyroïdie).

D'autre part, les bactéries intestinales pourraient apporter une contribution importante à la diarrhée osmotique. En effet, les nutriments non absorbés, atteignant la lumière de l'intestin grêle distal et du colon, subissent une dégradation bactérienne, et les produits de cette dégradation viennent alors augmenter la charge osmotique intestinale. Des effets similaires peuvent apparaître lors de proliférations de la flore bactérienne normale (SIBO= small intestinal bacterial overgrowth) chez des patients sans malabsorption alimentaire initiale.

Apparence clinique de la diarrhée osmotique

Cliniquement, la diarrhée osmotique se caractérise par de larges volumes de diarrhées très liquides, qui **disparaissent quand la nourriture est supprimée pendant 24 à 48 heures**, car les solutés qui causent une diarrhée osmotique sont le plus souvent issus de nutriments mal absorbés, essentiellement des carbohydrates. Toutefois, l'arrêt de la diarrhée suite à une mise à jeun n'exclut par pour autant une composante sécrétoire de la diarrhée. Par exemple, une diarrhée résultant de sécrétagogues mal absorbés comme les acides gras ou les acides biliaires diminuera ou s'arrêtera également quand l'alimentation sera suspendue. Le pH fécal est souvent abaissé (pH<7) en cas de diarrhée osmotique, du fait de la fermentation des carbohydrates mal absorbés en acides gras volatils.

3.1.1.2 Les diarrhées sécrétoires

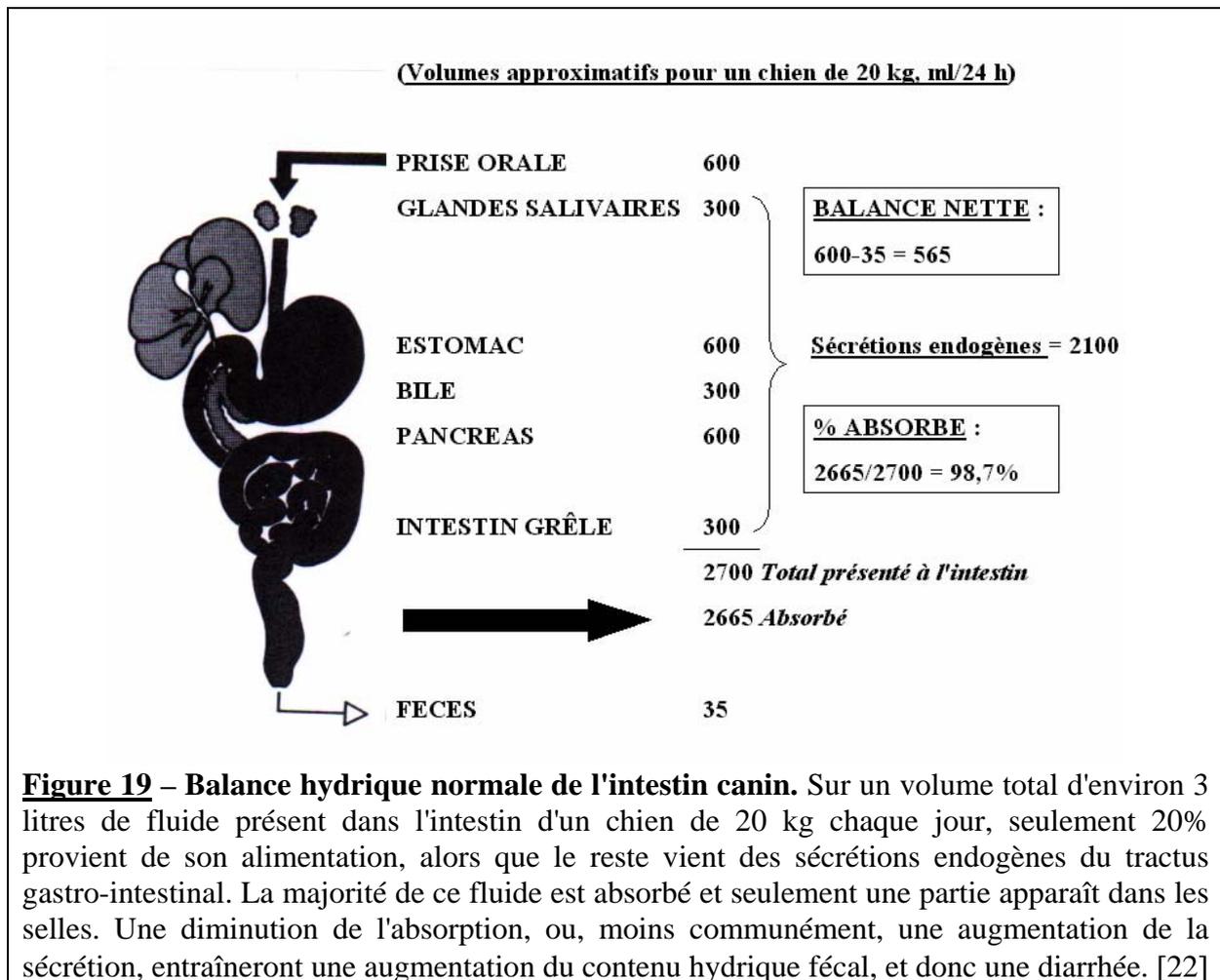
[4], [22], [35], [24]

Physiopathologie de la diarrhée sécrétoire

L'intestin est capable de sécréter et d'absorber de vastes quantités de fluides. Les entérocytes des cryptes intestinales semblent être le lieu principal de sécrétion des fluides, alors que ceux situés sur le sommet des villosités sont le premier site d'absorption des fluides. Dans un intestin **normal**, l'absorption des fluides et des ions est quantitativement supérieure à leur sécrétion intestinale (*figure 19*). Dans un intestin **anormal**, la sécrétion peut dépasser l'absorption, ce qui entraîne alors une diarrhée sécrétoire. La sécrétion intestinale d'ions peut résulter d'une stimulation de la sécrétion à un niveau supérieur à la normale (**sécrétion active**) ou d'une inhibition de l'absorption intestinale (**sécrétion passive**). Il a été suggéré que de nombreux médiateurs de la sécrétion intestinale active des ions pouvaient simultanément inhiber l'absorption intestinale des ions. Les seconds messagers intracellulaires générés par ces sécrétagogues sont l'AMPc, le GMPc, la calmoduline, le calcium et les phospholipides. Ces seconds messagers stimulent la sécrétion active des ions chlorure et inhiberaient l'absorption du sodium. Certains sécrétagogues accélèrent la sécrétion intestinale en augmentant les fuites dans les jonctions serrées intestinales.

En conséquence de la sécrétion intestinale, la lumière intestinale contient des quantités élevées d'ions monovalents et d'eau. Il est important de noter que des diarrhées sécrétoires marquées peuvent apparaître même si la structure histologique de la muqueuse, sa perméabilité et ses mécanismes de transport, tels que ceux assurant l'absorption du glucose

par exemple, **sont intacts**. Ce fait est utilisé dans les thérapies basées sur le remplacement oral des fluides.



Causes de la diarrhée sécrétoire

Un grand nombre et une grande variété **d'agents sécréteurs et de processus pathologiques** influencent la sécrétion d'ions et d'eau dans l'intestin grêle, et, moins fréquemment, dans le gros intestin. Cela inclut divers neuropeptides du système entérique nerveux, des agonistes cholinergiques, des hormones gastro-intestinales, des entérotoxines bactériennes, des acides biliaires déconjugés, et des acides gras hydroxylés.

Les bactéries **entérotoxigènes** s'attachent, mais ne pénètrent pas, la surface de la muqueuse et induisent des diarrhées sécrétoires en libérant des entérotoxines. L'entérotoxine se lie à la cellule épithéliale et stimule la formation de seconds messagers comme l'AMPc. De nombreux organismes produisent des entérotoxines, comme *Escherichia coli*, *Clostridium perfringens*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* et *Yersinia enterocolitica*. L'infection par *Escherichia coli* entérotoxigène (ECET) est probablement l'exemple le plus connu de diarrhée sécrétoire dans le milieu vétérinaire. La toxine thermolabile de ECET stimule l'adénylate cyclase, ce qui augmente la concentration intracellulaire d'AMPc et active la sécrétion intestinale. La toxine thermostable provoque des diarrhées d'une manière similaire par la voie de la GMPc. Les toxines bactériennes inhibent également l'absorption normale du chlorure de sodium, ce qui augmente d'avantage les pertes en eau et en sel.

Lors de **maladies malabsorptives** de l'intestin grêle, la diminution de l'absorption intestinale des acides biliaires déconjugués, comme les acides désoxycholique ou chénodésoxycholique, stimule la sécrétion de fluides au niveau du colon, en augmentant les fuites dans les jonctions serrées. Les acides gras hydroxylés, fabriqués par les bactéries entériques, dans l'intestin grêle, à partir d'acides gras lors de proliférations bactériennes (SIBO), ou dans le colon, à partir d'acides gras non absorbés lors de stéatorrhée (IPE), sont capables d'induire une diarrhée sécrétoire à la fois dans l'intestin grêle et le colon. Le mécanisme pathologique semble être du à une augmentation de la perméabilité transcellulaire, à une diminution de l'absorption intestinale et à une augmentation de la sécrétion passive dans le colon.

Le VIP (vasoactive intestinal polypeptide) et la sérotonine sont responsables de diarrhées sécrétoires profuses chez les hommes atteints respectivement du choléra pancréatique et du syndrome carcinoïde. La prostaglandine E2, la substance P et la bradykinine peuvent être augmentée dans les tissus inflammés et sont capables de stimuler la sécrétion intestinale. Les glycosides cardiaques augmentent la sécrétion intestinale, comme le font certains laxatifs tel que le bisacodyl. Une augmentation de la pression veineuse, une obstruction lymphatique, une hypoalbuminémie, et une augmentation de la perméabilité épithéliale altèrent la dynamique des fluides dans la muqueuse intestinale et peut entraîner une diminution de l'absorption et une sécrétion passive, conduisant à une diarrhée. Tout processus pathologique qui dégrade préférentiellement le sommet des villosités, comme une infection par coronavirus, par exemple, réduit l'absorption intestinale.

Apparence clinique de la diarrhée sécrétoire

La diarrhée sécrétoire se caractérise cliniquement par de larges volumes de diarrhées très liquides, par un pH fécal élevé ($\text{pH} > 7$), par l'absence de cellules inflammatoires, de sang ou de graisse dans les selles, et **par la persistance de la diarrhée lors d'une mise à jeun** (sauf en cas de métabolisme bactérien des acides gras). De plus, une diarrhée sécrétoire seule ne cause pas de perte de poids, à moins qu'une anorexie, des vomissements, ou une altération du tractus gastro-intestinal ne se développent, entraînant alors soit une perturbation de l'absorption, soit une perte excessive de nutriments. Il n'est pas rare que des patients présentent à la fois une diarrhée osmotique et sécrétoire.

3.1.1.3 Les diarrhées exsudatives

[22], [35]

Structure de la barrière assurant la perméabilité intestinale

La muqueuse de l'intestin grêle et du gros intestin forme une **barrière semi-perméable**, qui contrôle les mouvements de fluides et d'électrolytes à travers la muqueuse, et qui réduit l'absorption ou la perte de plus larges molécules. Les composants principaux de la barrière sont la couche de mucus, le glycocalyx, les cellules épithéliales, et les jonctions serrées situées sur le bord apical des cellules épithéliales.

Les **jonctions serrées** semblent avoir un rôle très important dans le maintien de la perméabilité épithéliale intestinale. Au niveau des jonctions serrées, les membranes plasmiques latérales des cellules adjacentes s'affrontent et forment une série de fusions membranaires ponctuées, liées par des protéines vraisemblablement. La morphologie des jonctions serrées est corrélée aux caractéristiques de la perméabilité de la membrane. Ainsi, la perméabilité paracellulaire diminue lorsque le nombre de liaisons jonctionnelles augmente. De plus, il a été suggéré que la perméabilité des jonctions serrées pouvait être régulée par un

anneau périjonctionnel d'actine et de myosine, soulevant alors la possibilité que la perméabilité mucosale transjonctionnelle pourrait être finement régulée. L'importance suggérée des jonctions serrées dans la régulation de la perméabilité intestinale est compatible avec les concepts d'absorption et de sécrétion, dans lesquels la cellule absorptive semble concentrer le sodium et le chlorure dans l'espace baso-latéral, d'où ils diffusent vers la lamina propria. Ainsi, la jonction serrée pourrait contrôler le retour des fluides et des électrolytes de l'espace baso-latéral vers la lumière de l'intestin. Les jonctions serrées de **l'intestin grêle** proximal sont perméables aux fluides, aux électrolytes et aux autres petits solutés. Il en résulte une prédominance des flux passifs de fluides tout le long de l'intestin grêle. En contraste, les jonctions serrées du **colon** sont imperméables aux fluides et aux électrolytes, et on observe une prédominance du transport actif des électrolytes contre le gradient de concentration.

Les **réseaux capillaires et lymphatiques** de la muqueuse ont également une fonction importante dans le maintien de la perméabilité normale de l'intestin. Parmi ces fonctions, on distingue la conservation des protéines plasmatiques et l'enlèvement des fluides absorbés, empêchant l'augmentation de la pression hydrostatique interstitielle de la muqueuse. D'autres composants de la barrière assurant la perméabilité intestinale incluent les systèmes **immunitaires** cellulaire et humoral de la lamina propria et le système des phagocytes mononucléés du foie.

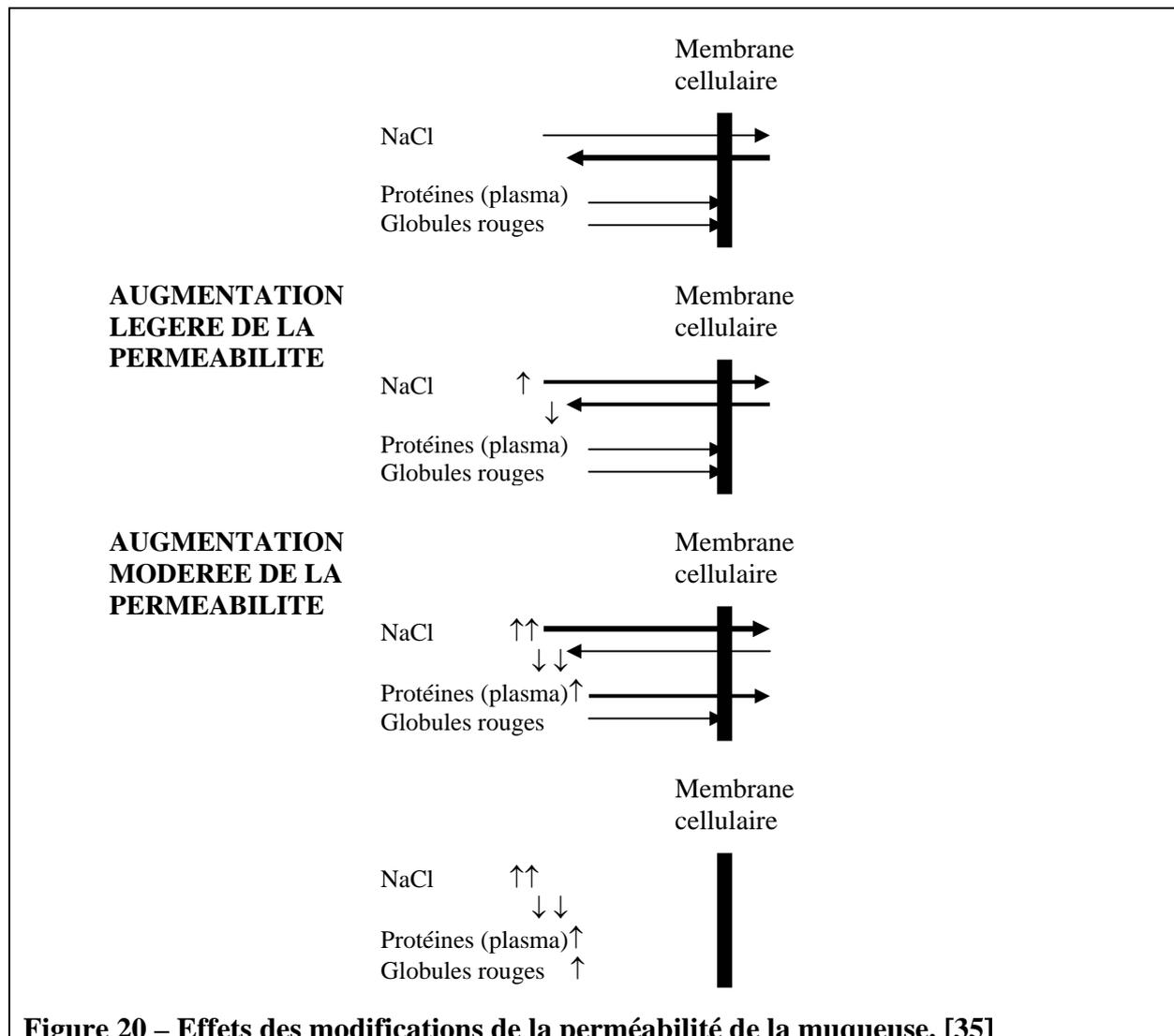


Figure 20 – Effets des modifications de la perméabilité de la muqueuse. [35]

Physiopathologie de la diarrhée exsudative

La barrière assurant la perméabilité intestinale possède différentes fonctions. L'une d'entre elles est d'agir comme une membrane semi-perméable qui **retient les électrolytes** absorbés lors d'une diffusion active ou facilitée contre un gradient de concentration. La rétention effective de ces électrolytes crée un gradient osmotique permettant l'absorption d'eau de la lumière intestinale. Si la perméabilité intestinale augmente, les électrolytes absorbés retournent dans l'intestin, aucun gradient de concentration ne se développe alors, et la concentration fécale en eau augmente. Ainsi, une augmentation moyenne de la perméabilité entraîne une diminution de l'absorption en eau et en ions, et conduit à des pertes de fluide intestinal, qui, si les capacités absorbatives du colon sont dépassées, débouchera sur une diarrhée. Une augmentation modérée de la perméabilité est alors parfois désignée comme une cause de **diarrhée sécrétoire "passive"**.

Si la barrière assurant la perméabilité intestinale est davantage altérée, **des protéines plasmatiques**, comme l'albumine, résidant dans l'interstitium de la lamina propria, peuvent être perdues dans la lumière intestinale. Si la perturbation de la perméabilité s'étend aux vaisseaux sanguins de la muqueuse, d'autres protéines plasmatiques et des **globules rouges** peuvent être perdus. (*figure 20*)

Une autre fonction de la barrière assurant la perméabilité intestinale est **d'empêcher l'absorption non contrôlée des macromolécules** de la lumière intestinale, ce qui permet de maintenir une tolérance orale. La barrière à l'absorption de macromolécules comprend non seulement la barrière physique fournie par les cellules épithéliales, qui disposent d'un pouvoir de dégradation des protéines, mais aussi les systèmes immunitaires cellulaire et humoral de la lamina propria et le système des phagocytes mononucléés du foie. Un dysfonctionnement de l'un de ces systèmes peut provoquer l'entrée d'une grande quantité de macromolécules dans l'organisme.

Causes de la diarrhée exsudative

Les causes d'augmentation de la perméabilité épithéliale intestinale incluent les ulcérations ou les érosions épithéliales, les inflammations, aiguës ou chroniques, bactériennes, parasitaires ou idiopathiques, de la muqueuse, les infiltrations cellulaires de la lamina propria par des cellules néoplasiques, et les troubles de la circulation qui conduisent à une ischémie ou à une hypertension lymphatique.

La cause la plus évidente d'augmentation de la perméabilité épithéliale est la **destruction des entérocytes**. Les érosions ou ulcérations résultantes provoquent l'exsudation de fluide interstitiel et de sang. Les érosions et les ulcérations gastro-intestinales peuvent résulter d'une grande variété de conditions incluant une sévère inflammation de la muqueuse, une néoplasie intestinale, une ischémie de la muqueuse, des agents infectieux invasifs, des toxines, l'utilisation d'anti-inflammatoire, une urémie, un mastocytome, une insuffisance hépatique, un gastronime, le stress, et peut-être une sécrétion en mucus et en bicarbonate inadéquate.

L'inflammation de la muqueuse est connue pour augmenter la perméabilité épithéliale intestinale. Cette dernière est une complication bien connue des maladies inflammatoires chroniques, des entéropathies induites par le gluten, et des intolérances aux protéines de lait et de soja. Le mécanisme pathologique de l'augmentation de la perméabilité épithéliale n'est pas clair, mais il a été proposé une dénudation épithéliale, ou, dans des cas moins sévères, le développement d'un épithélium moins différencié comme résultat d'un renouvellement cellulaire augmenté. De plus, les interférons gamma augmentent la perméabilité des jonctions serrées épithéliales, comme le fait une augmentation de l'activité fibrinolytique de la muqueuse.

Les **perturbations de la circulation sanguine** (insuffisance cardiaque ou hépatique) entraînent une augmentation de la perméabilité par une élévation de la pression hydrostatique, qui augmente la taille des pores, et qui peut alors conduire à une perte protéique. De même, une obstruction du drainage lymphatique (lymphangiectasie) peut entraîner des pertes protéiques.

Les **facteurs additionnels** connus pour augmenter la perméabilité épithéliale intestinale incluent l'exposition de la muqueuse aux sels biliaires ou à des solutions hyperosmolaires, et les traitements à base d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de médicaments cytotoxiques comme le 5-fluorouracil. Un traumatisme chirurgical de l'intestin, une ischémie intestinale, une malnutrition protéique, un choc anaphylactique, ou une infection parasitaire sont également des causes d'augmentation de la perméabilité épithéliale intestinale.

La perméabilité des capillaires intestinaux est augmentée par une variété d'interventions pathologiques, comme l'ischémie, l'exposition à l'endotoxine de *E.coli*, à l'histamine et à la bradykinine. La majorité de ces conditions augmente la perméabilité des capillaires en augmentant le diamètre des pores des capillaires, entraînant une perte protéique dans l'interstitium. Dans des cas plus sévères, lorsque la perméabilité de la muqueuse dépasse de 10 000 fois celle d'une muqueuse normale, on observe une perte en globule blanc et rouge, comme c'est le cas lors de syndrome de gastro-entérite hémorragique, de parvovirose, de salmonellose, d'infestations parasitaires, ou de colite ulcéreuse.

Apparence clinique de la diarrhée exsudative

Les diarrhées exsudatives **ne s'atténuent pas complètement lors d'une mise à jeun**. De sévères augmentations de la perméabilité se caractérisent par une hypoprotéïnémie, par des méléna, par une dysenterie, par une hématochézie, et parfois même par des manifestations de l'inflammation gastro-intestinale comme des ténésmes ou une concentration fécale en leucocytes augmentée.

3.1.1.4 Les diarrhées associées à une perturbation de la motricité intestinale

[22], [35]

Physiopathologie de la perturbation de la motricité intestinale

L'altération de la motricité intestinale contribue, secondairement, à la pathogenèse de nombreuses maladies diarrhéiques, mais, contrairement aux idées reçues, **elle est rarement une cause primaire de diarrhée**. Il peut en effet être difficile de déterminer si la perturbation de la motricité est la cause primaire de la diarrhée, ou si elle est simplement la conséquence d'un processus pathologique primaire, comme l'inflammation.

Les changements de motricité qui accélèrent le transit intestinal causent des diarrhées. Ces changements entraînent une diminution de l'absorption du fluide intestinal, probablement due à une diminution du temps de contact entre les entérocytes et le contenu luminal. L'accélération du transit intestinal peut résulter de deux différents types d'anomalies motrices : **une diminution des contractions segmentaires ou une augmentation des contractions péristaltiques**. La cause la plus fréquente est une diminution de la fréquence des contractions segmentaires, qui réduit la résistance du tractus digestif au flux des aliments. L'augmentation de la fréquence des contractions péristaltiques était initialement considérée comme la cause principale des diarrhées, mais il semblerait désormais qu'elle n'intervienne que dans quelques cas. En contraste, une réduction ou une perturbation de l'activité péristaltique peut conduire à une diarrhée en prédisposant le tractus gastro-intestinal à une

prolifération bactérienne (SIBO). Il n'y a en effet aucune certitude que l'hypermotricité soit impliquée dans la plupart des diarrhées, en fait, certaines évidences suggèrent même l'inverse. Lors d'infections par des coronavirus ou par des vers, par exemple, la motricité globale est considérablement réduite, et on observe des ruptures dans les schémas classiques de conduction motrice.

Causes de la perturbation de la motricité intestinale

Une altération de la motricité intestinale associée à une diarrhée a été observée lors d'infestation par des vers, lors d'infection bactérienne, lors de dysautonomie, ou lors de syndrome de pseudo-obstruction chez le chien, et lors de colite chez le chat. (**tableau 13**)

Lors d'**infections parasitaires**, de violentes contractions intestinales ont été rapportées comme résultante de la dégranulation des mastocytes. Des changements spécifiques dans la motricité de l'intestin grêle, consistant en de rapides vagues de contractions balayant le contenu intestinal, ont été observés dans des diarrhées entérotoxigènes. En contraste, quelques rares spasmes diffus peuvent apparaître lors de maladies bactériennes invasives.

Lors de **colite**, la perturbation de la motricité due au processus inflammatoire compromet la fonction réservoir du gros intestin. Chez les chats et les chiens, la moitié proximale du gros intestin dispose d'un gradient de motricité normalement inversé, de sorte que l'activité propulsive retienne le contenu fécal jusqu'à ce que l'absorption soit pratiquement finie. Ce gradient disparaît avec une colite et probablement avec d'autres causes de diarrhée. L'inflammation du colon diminue également la motricité segmentaire, contribuant ainsi à une accélération du transit dans la partie proximale du gros intestin. La pathogenèse de ces perturbations motrices n'est pas claire, mais résulte probablement soit d'un effet direct des médiateurs comme les prostaglandines E2 ou les leukotriènes sur la fonction du muscle lisse, soit d'un effet indirect de ces médiateurs sur le système nerveux entérique.

Apparence clinique de la diarrhée associée à une perturbation de la motricité intestinale

Etant donné les difficultés rencontrées pour poser un diagnostic définitif d'altération de la motricité comme cause d'une diarrhée, il n'existe pas d'apparence clinique bien déterminée des diarrhées motrices. Les hommes suspectés d'être atteints de ce type de diarrhée présentent des diarrhées volumineuses qui s'atténuent lors d'une mise à jeun.

Syndrome de l'intestin irritable
Tumeurs APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation)
Hyperthyroïdie
Malabsorption des acides biliaires
Ganglionitis myentérique
Dysautonomie
Gastro-entérite infectieuse
Parasitisme gastro-intestinal
Néoplasie gastro-intestinale
Syndrome de pseudo-obstruction
Colite
Prolifération bactérienne

Tableau 13 – Maladies diarrhéiques associées à une perturbation de la motricité. [35]

3.1.2 Etiologie des diarrhées

3.1.2.1 **Les diarrhées aiguës**

[22], [35]

La diarrhée aiguë est l'une des maladies **les plus communes** chez le chien, et dans une moindre mesure, chez le chat. Elle a le plus souvent **l'intestin grêle** comme origine. Les animaux souffrant de diarrhée aiguë sont souvent présentés en consultation pour des accès brutaux de diarrhées très liquides ou mucoïdes avec ou sans présence de sang. Une franche dysenterie est rarement observée, mais peut tout de même apparaître lors d'infestations parasitaires, de gastro-entérite hémorragique, ou de parvovirose.

Les autres signes fréquemment associés à une diarrhée aiguë sont la léthargie, l'inappétence et les vomissements. La fièvre, la douleur abdominale, ou des signes de déshydratation sont moins communs, mais suggèrent, lorsqu'ils sont présents, une maladie intestinale **plus sévère**.

Les diarrhées aiguës peuvent être classées selon leur gravité ou selon leur cause.

Selon leur gravité, on distingue :

- les diarrhées aiguës **non fatales**, s'arrêtant d'elles-mêmes, ce qui est le cas de la plupart des diarrhées aiguës, étant donné le formidable pouvoir de régénération de l'épithélium intestinal. C'est le cas lors d'intolérance alimentaire, d'indigestion, de certaines infestations parasitaires bénignes, d'intoxications exogènes,
- les diarrhées aiguës **potentiellement menaçantes** pour la vie de l'individu, telles que les infections entériques comme la parvovirose et la salmonellose, ou le syndrome de gastro-entérite hémorragique,
- les diarrhées aiguës **dues à des maladies systémiques**, comme la leptospirose, l'hypoadrénocorticisme, l'urémie...

Selon leur cause, on distingue :

- les diarrhées aiguës induites par l'**alimentation**, lors d'allergie alimentaire, d'intolérance alimentaire, d'indigestion, de suralimentation, ou de changement brutal d'alimentation.
- les diarrhées aiguës induites par des **toxines ou des médicaments**, lors d'ingestion de métaux lourds, de médicaments anti-parasitaires, antimicrobiens ou anti-inflammatoires.
- les diarrhées aiguës **infectieuses**, parmi lesquelles on distingue les infestations parasitaires (helminthes ou protozoaires), les infections bactériennes (*E.coli*, *Clostridium*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Yersinia*), et les infections virales (*Paramyxovirus*, *Adenovirus*, *Parvovirus*, *Coronavirus*, *Rotavirus*...)
- les diarrhées aiguës **extra-intestinales** qui comprennent l'insuffisance rénale ou hépatique, l'hypoadrénocorticisme, la pancréatite aiguë ou l'insuffisance pancréatique exocrine.
- les diarrhées aiguës **idiopathiques ou non classées** avec notamment le syndrome de gastro-entérite hémorragique.

Toutefois, la cause spécifique d'une diarrhée aiguë chez un animal est rarement identifiée, étant donné que le caractère passager des signes cliniques empêche généralement la mise en place d'examen complémentaires.

3.1.2.2 Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) désignent un groupe d'affections gastro-intestinales idiopathiques caractérisées par une infiltration diffuse de la lamina propria par des **cellules inflammatoires** (lymphocytes, plasmocytes, éosinophiles, neutrophiles) associée à une **lésion de la muqueuse** (fusion ou atrophie des villosités, œdème, fibrose, dilatation des lymphatiques).

Elles sont la première cause chez le chien et le chat de l'apparition de diarrhée chronique ou de syndrome de malassimilation. Leur diagnostic nécessite la réalisation d'un examen biochimique (*tableau 14*) ou d'une biopsie, mais se fait le plus souvent par exclusion.

Examen	TLI	FOLATES	VITAMINE B12
Diagnostic			
Insuffisance pancréatique exocrine	↓	N	N ou ↓
Atteinte proximale de la paroi de l'intestin grêle	N	↓	N
Atteinte distale de la paroi de l'intestin grêle	N	N	↓
Prolifération bactérienne (SIBO)	N	↑	N ou ↓

Tableau 14 – Diagnostic biochimique d'une diarrhée chronique. Les folates sont absorbés dans l'intestin grêle proximal, leur diminution signe donc un syndrome de malassimilation intestinale proximale. La vitamine B12 est absorbée dans l'intestin grêle distal, leur diminution signe donc un syndrome de malassimilation intestinale distale. En cas de prolifération bactérienne, les bactéries synthétisent les folates et fixent la vitamine B12, ce qui entraîne une élévation des folates et une diminution de la vitamine B12. [49],[22]

Etiopathogénèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [8], [24], [34], [45], [49]

Aucunes causes clairement définies des MICI, chez l'homme ou chez l'animal, n'ont pu être mises en évidence, en dépit des nombreuses investigations réalisées sur les colites ulcéraives et la maladie de Crohn chez l'homme. Aussi le terme de MICI désigne-t-il très souvent un groupe d'affections **idiopathiques**.

Toutefois, des études récentes, impliquant des modèles animaux de l'inflammation intestinale, ont identifié des interactions entre le système immunitaire de la muqueuse intestinale, les prédispositions génétiques liées à la race (boxer), et les facteurs environnementaux (microflore normale, alimentation). Deux hypothèses principales ont été proposées. Selon la première hypothèse, la maladie serait due à une réponse immunitaire anormale vis-à-vis **d'antigènes bactériens** essentiellement, mais aussi vis-à-vis **d'antigènes alimentaires, parasitaires** ou vis-à-vis **d'auto-antigènes**. Cette réponse immunitaire anormale inclut des réactions d'**hypersensibilité** (de type 1, 2, 3, et/ou 4) de l'hôte faisant suite à une augmentation de la perméabilité intestinale, à une défaillance dans la fonction immunosuppressive du tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT) et/ou à d'autres événements immunologiques qui doivent encore être définis (*figure 21*). Selon la deuxième hypothèse, la maladie serait initiée par une réponse immunitaire normale vis-à-vis d'un **élément pathogène intestinal**.

Dans la réaction immunitaire, il semblerait qu'à la fois les composants cellulaires (clones des lymphocytes B et T intestinaux activés) et les composants humoraux (fragments de complément, prostanoïdes, leukotriènes, cytokines pro-inflammatoires, protéases des leucocytes, oxyde nitrique, et radicaux libres) contribuent à l'inflammation de la muqueuse. Les signes cliniques observés lors de MICI seraient en partie liés à l'action des infiltrats cellulaires et des médiateurs inflammatoires, et tout particulièrement des cytokines, sur la muqueuse.

Un rôle des **micro-organismes** dans les MICI chez l'homme a longtemps été suspecté et largement étudié. Des études réalisées sur des modèles animaux (où des MICI se développent chez des souris élevées dans des conditions normales, mais non chez des souris élevées dans des conditions sans germe) et des observations cliniques réalisées chez des hommes atteints de MICI (chez qui l'utilisation d'antibiotiques comme le métronidazole s'avère bénéfique) laissent suggérer un rôle important de la flore bactérienne dans les MICI. D'autres investigations ont démontré que des souris atteintes de colites développaient des anticorps spécifiques d'antigènes bactériens intestinaux, mais non d'antigènes épithéliaux ou alimentaires. D'autre part, il a été rapporté le cas d'un groupe de chats Persans présentant des diarrhées hémorragiques dues à une gastro-entérite lympho-plasmocytaire associée à la présence d'organismes en forme de spirales. Toutes ces observations vont dans le sens d'une contribution de la flore bactérienne et d'une réaction immunitaire anormale à l'inflammation chronique présente lors de MICI.

Pathogenèse de la diarrhée dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [8], [34], [45], [49]

Les processus inflammatoires centrés sur l'intestin grêle entraîne une **fuite** de fluides et d'électrolytes, voire même de sang et de protéines dans la lumière intestinale. L'accumulation de cellules inflammatoires forme une barrière de diffusion et libère des médiateurs qui **détruisent les enzymes de la bordure en brosse**, et provoquent une atrophie des villosités et des modifications de la motricité intestinale. Ces changements entraînent une malabsorption des nutriments et une diarrhée osmotique. Les graisses et les acides biliaires mal absorbés provoquent une diarrhée sécrétoire. La prolifération bactérienne résultant de l'hypomotricité intestinale, de la malabsorption, ou de l'obstruction partielle contribue à la diarrhée.

La diarrhée associée à une colite résulte en priorité d'une perturbation de la **motricité** normale du colon. De plus, l'inflammation augmente la perméabilité intestinale et interfère avec l'absorption et/ou la sécrétion des fluides et des électrolytes.

Des anomalies de la motricité ont été démontrées dans des modèles expérimentaux de colites chez le chien et le chat. Dans des colites expérimentales félines, une réduction généralisée significative de la motricité du colon a été observée. Dans des colites canines expérimentales, la durée totale de l'activité contractile du colon était aussi réduite (diminution du nombre de contractions segmentaires), mais l'incidence des contractions géantes migrantes du colon médial et distal était significativement augmentée. Ces contractions géantes provoquent la défécation ou l'expulsion de gaz et de mucus. Ainsi, la pseudo-incontinence fécale et la diarrhée typique du gros intestin associées à une colite sont probablement dues au grand nombre de contractions géantes migrantes induites par l'inflammation du colon. Il est possible que les médiateurs inflammatoires (cytokines) libérés lors d'une colite provoquent un réflexe de défécation pour un seuil plus bas que dans le cadre d'une stimulation chimique et physique.

Occasionnellement, les colites peuvent se traduire par une diarrhée très liquide, due à une diarrhée sécrétoire ou/et à une réduction du péristaltisme rétrograde qui caractérise la motricité des colons ascendant et transverse. La perturbation de la motricité sur ce segment

peut entraîner un transit plus rapide du contenu fécal et une moindre absorption de l'eau, débouchant ainsi sur une diarrhée très liquide.

La pathogénie des **anomalies de motricité lors de colites** n'est pas claire mais résulte probablement soit d'un effet direct des médiateurs comme les prostaglandines E2 ou les leukotriènes sur la fonction du muscle lisse, soit d'un effet indirect de ces médiateurs sur le système nerveux entérique.

L'apparition de sang en nature sur les fécès de chats et de chiens souffrant de colites est le résultat d'un engorgement vasculaire, d'ulcérations et/ou du développement d'une muqueuse friable et d'un tissu de granulation.

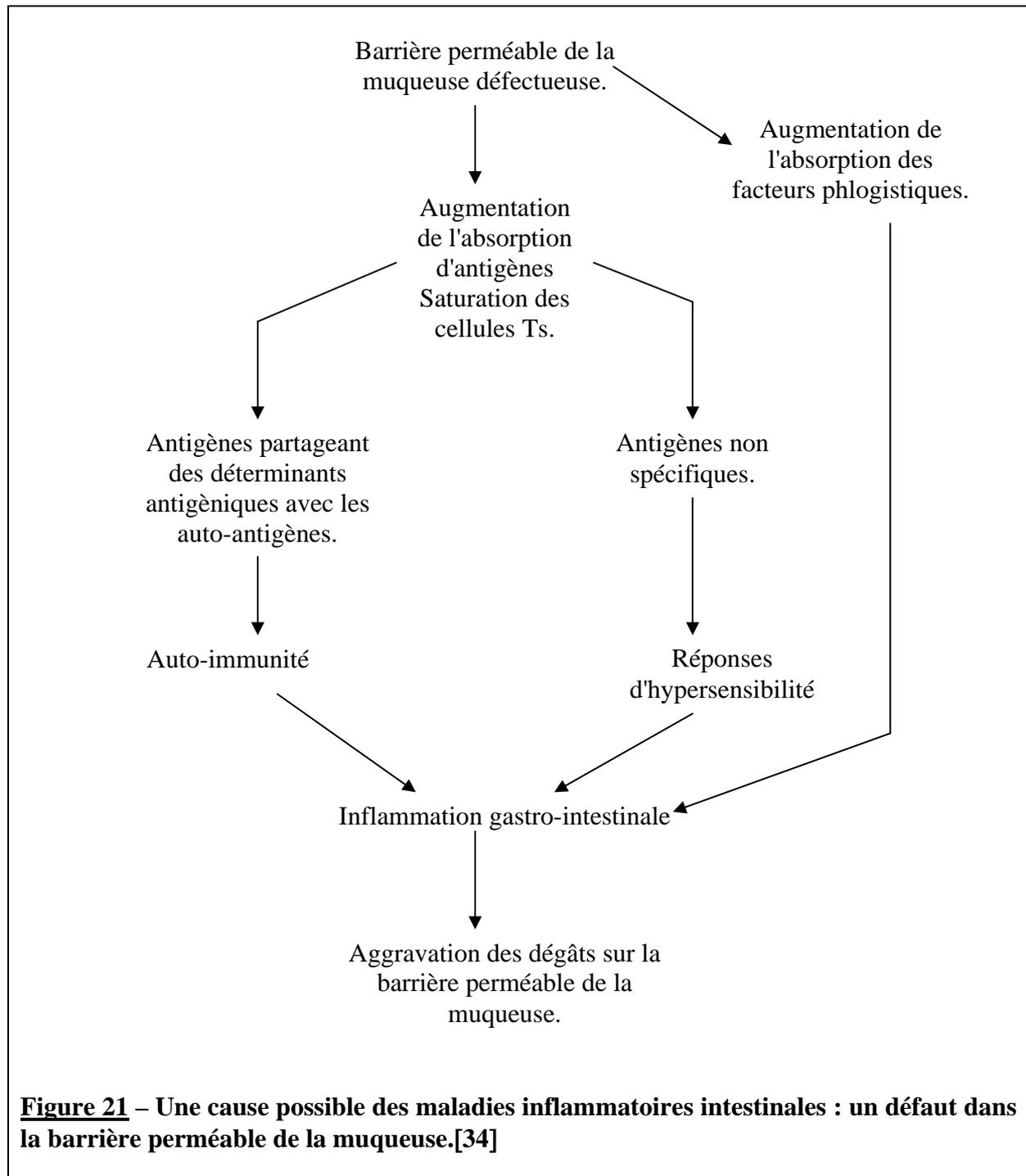


Figure 21 – Une cause possible des maladies inflammatoires intestinales : un défaut dans la barrière perméable de la muqueuse.[34]

Syndromes cliniques

Ces différents syndromes sont classés selon la nature histologique des lésions observées lors de biopsie.

Il est important de noter qu'il existe une faible corrélation entre la gravité des lésions microscopiques et la sévérité des symptômes cliniques.

Les entérocolites lympho-plasmocytaires [22], [34], [45], [51], [58]

L'entérocolite lympho-plasmocytair (ELP) est la forme **la plus commune** de MICI chez les chiens et les chats. L'étiologie des ELP est inconnue, mais elle implique très certainement des facteurs immunologiques, comme le suggère l'augmentation d'oxyde nitrique dans la muqueuse, ou le nombre important de cellules CD3+T et de cellules infiltrantes (lymphocytes et plasmocytes), contenant des IgA et des IgG, dans les tissus atteints.

Il est important de noter que le diagnostic d'ELP est issu d'une description histologique, qui peut correspondre à l'unique manifestation de maladies aux causes diverses. Ainsi, une ELP peut être associée à de **nombreuses conditions**, faisant intervenir divers antigènes, comme des infestations parasitaires (giardiose, histoplasmose) ou bactériennes (*Campylobacter* spp), des proliférations de la microflore bactérienne normale (SIBO), une sensibilité alimentaire, une lymphangiectasie, ou un lymphosarcome. Toutefois, la plupart du temps, l'ELP est idiopathique.

Il a été démontré que les réactions d'hypersensibilité faisant intervenir des anticorps (hypersensibilité de **type 2**, soit cytotoxique, et de **type 3**, soit par accumulation d'immuns complexes) étaient prédominantes dans les ELP.

Les races prédisposées à cette maladie sont le Boxer, le Berger Allemand, et probablement les chats de race pure. Les Basenjis ont leur propre forme particulière d'ELP, celle-ci est sévère et se traduit par des fuites protéiques. La plupart des patients sont d'âge moyen ou avancé, bien que des signes cliniques puissent également apparaître chez de jeunes animaux. Les symptômes sont en général cycliques et réfléchissent généralement le premier organe impliqué. Une diarrhée chronique du grêle, des vomissements, une anorexie, une léthargie, et une perte de poids indiquent une inflammation de l'intestin grêle. Le passage fréquent de petites quantités de diarrhée, une hématochézie, ou des ténesmes sont rapportés lors de colites. Une implication concomitante du petit et du gros intestin est toutefois possible.

Les entérocolites éosinophiliques [22], [24], [34], [45]

L'entérocolite éosinophilique (EE) se caractérise par une infiltration de la muqueuse intestinale par des éosinophiles, avec peu d'autres cellules immunitaires, contrairement aux ELP. L'EE est beaucoup moins commune que l'ELP, et semble affecter plus les chiens que les chats. Chez ces derniers, l'EE est le plus souvent rencontrée lors de **syndrome hyperéosinophilique**.

Selon certains auteurs, l'EE n'est pas une véritable variante des MICI mais une manifestation allergique de l'organisme en réponse à des antigènes alimentaires, bactériens ou parasitaires. En effet, l'infiltrat éosinophilique semble être le résultat d'une **hypersensibilité de type 1**, qui induit la dégranulation des mastocytes et libère un grand nombre de médiateurs inflammatoires, dont certains attirent les éosinophiles. La cause initiale est incertaine, mais semble impliquer une anomalie dans la barrière mucoale, qui permet l'exposition d'antigènes et la production consécutive d'IgE chez des individus prédisposés génétiquement. Les éosinophiles participent également à la réponse immunitaire, étant donné qu'ils ont une bonne affinité pour les IgE et qu'ils peuvent libérer des médiateurs inflammatoires cytotoxiques.

Aucune prédisposition raciale ne semble exister dans le cadre des EE. Le plus souvent, ce sont des animaux d'âge moyen qui sont atteints. Les symptômes observés incluent une diarrhée chronique du grêle ou une diarrhée mixte du petit et du gros intestin. Des vomissements, une anorexie, et une perte de poids sont fréquemment observés lorsque l'intestin grêle est impliqué. Des anses intestinales épaissies, ainsi qu'une lymphadénopathie ou une splénomégalie peuvent également être notées lors d'une palpation abdominale. Sur une numération-formule sanguine, une éosinophilie est souvent observable lors d'EE chez le chien et le chat.

Autres variantes des MICI [6], [45]

D'autres variantes des MICI, incluant les colites histiocytaires ulcéraives chroniques (CHUC), les colites suppuratives, et les entérocolites granulomateuses sont occasionnellement diagnostiquées. Comme dans le cas des ELP ou des EE, la plupart des animaux sont alors présentés pour des diarrhées chroniques du gros intestin, une hématochézie, ou un ténésme de sévérités variables.

La **CHUC** est la plus fréquente de ces variantes. Les Boxers sont prédisposés à cette maladie, et le plus souvent, ce sont des animaux de moins d'un an qui sont atteints. Une léthargie, une anorexie et une perte de poids sont souvent observées. Le pronostic des CHUC est généralement sombre.

Les neutrophiles sont habituellement des composants mineurs de la réponse inflammatoire dans les MICI, et sont principalement rencontrés avec des lésions érosives du tractus digestif. Des **colites suppuratives** peuvent toutefois se produire, principalement chez le chat. Les lésions histologiques incluent des infiltrats denses de lymphocytes, de plasmocytes, et de neutrophiles. La cause est inconnue, mais les colites ulcéraives ont souvent été associées à des colites bactériennes (*Clostridia* spp et *Campylobacter* spp).

L'**entérocolite granulomateuse** est une variante des MICI peu commune, mais relativement grave. La plupart des animaux atteints sont des chiens mâles de moins de 4 ans. Les signes cliniques incluent une colite chronique, une perte de poids, et des vomissements associés à une obstruction gastro-intestinale distale (iléo-colique). L'infiltrat observé à l'histologie se caractérise par la présence d'histiocytes et d'éosinophiles, et engendre de profondes ulcérations de la muqueuse.

3.1.2.3 Autres maladies chroniques de l'intestin

Les proliférations bactériennes de l'intestin grêle (SIBO) [22], [24], [49]

Le tractus gastro-intestinal normal contient un nombre important de bactéries aérobies et anaérobies, ainsi que diverses espèces de champignons. L'ensemble forme un écosystème complexe ayant des implications importantes dans la santé de l'hôte (*tableau 15*). Sous des conditions normales, les organismes de la flore gastro-intestinale jouissent d'une relation **sybiotique** et font partie intégrale de la physiologie normale de l'hôte. Toutefois, dans certaines circonstances, un déséquilibre de la microflore intestinale peut se produire, et s'avérer alors **dangereux** pour la santé de l'hôte.

- Synthèse de vitamines (folates, vitamine K)
- Fixation de la cobalamine (vitamine B12)
- Déconjugaison et déhydroxylation des acides biliaires
- Formation d'urobilinogène
- Influence sur l'architecture et la fonction de la muqueuse
- Production de nutriments : SCFAs (action sur la muqueuse du colon : débit sanguin, motricité, épithélialisation, absorption d'eau et d'électrolytes).
- Production de gaz (CO₂, H₂, et CH₄)
- Conversion de l'urée en ammoniac et en protéines bactériennes
- Hydrolyse des triglycérides luminaux par les lipases bactériennes dans le colon
- Facilitation de la circulation entérohépatique (acides biliaires, oestrogènes, cholestérol)
- Stimulation du système immunitaire (production d'interféron et d'IgA, action sur les lymphocytes, les macrophages et les neutrophiles)
- Désactivation des enzymes protéolytiques
- Dégradation du mucus
- Conversion de quelques antibiotiques en agents actifs (sulfasalazine)
- Inactivation des médicaments (digoxine)

Tableau 15 – Activités métaboliques de la flore gastro-intestinale. [22]

Facteurs d'équilibre de la microflore intestinale

Le taux de prolifération des micro-organismes intestinaux est contrôlé par un certain nombre de facteurs dépendant à la fois **de l'hôte et des micro-organismes**.

Le mécanisme de défense majeur de l'hôte vis-à-vis d'une prolifération bactérienne est l'activité péristaltique de l'estomac et de l'intestin grêle. Mais l'acidité gastrique, la fonction immune intestinale (IgA), et l'activité antibactérienne biliaire et pancréatique jouent un rôle également important.

De plus, une variété d'interactions microbiennes individuelles permette un contrôle de la prolifération bactérienne, essentiellement dans le colon où la population bactérienne est dense. Les bactéries facultatives (c'est-à-dire celles qu'ils sont à la fois aérobies et anaérobies) entretiennent un potentiel redox bas dans le colon en utilisant l'oxygène qui diffuse dans la lumière intestinale. En l'absence de tels organismes, de nombreux organismes sensibles à l'oxygène ne pourraient pas survivre. D'autre part, les différentes productions issues du métabolisme bactérien (acides gras volatils, substances "antibiotic-like") contribuent à la création d'un environnement intraluminal qui restreint la croissance bactérienne.

Par ailleurs, l'équilibre de la microflore est également influencé par le **régime alimentaire** (carbohydrates) ou **l'utilisation d'antibiotiques**. Comme aucun antibiotique ne peut tuer tous les micro-organismes, la réduction d'une population permettra la prolifération d'une autre population résistante qui comblera le vide. La croissance de cette population peut avoir un effet négatif sur l'hôte. En général, le changement écologique induit par les antibiotiques est de faible conséquence, mais occasionnellement, des bactéries résistantes peuvent provoquer une infection ou endommager la muqueuse.

Effets des proliférations bactériennes sur l'intestin

Des études récentes ont montré que les proliférations bactériennes chroniques du grêle chez les chiens étaient beaucoup **plus fréquentes** que la plupart des cliniciens ne le pensaient. Celles-ci se traduisent par une **atteinte des entérocytes**, sans modification histologique évidente de la muqueuse. L'interférence avec le fonctionnement des entérocytes, due à une

destruction de la membrane microvillaire, contribue à la malabsorption de petites molécules polaires comme les monosaccharides et les amino-acides.

Les **effets intraluminaux** des bactéries peuvent également avoir des conséquences cliniques importantes. Plus particulièrement, la déconjugaison des sels biliaires par les bactéries peut interférer avec la formation de micelles, provoquant une malabsorption des lipides et des vitamines lipo-solubles, alors que les sels biliaires déconjugés et les acides gras hydroxylés peuvent entraîner une diarrhée sécrétoire. Ces proliférations bactériennes peuvent donc être responsables de l'apparition de diarrhée sévère, d'une stéatorrhée et d'une perte de poids.

Le diagnostic définitif de ce type d'affection repose sur la détermination de la concentration sérique en folates et en vitamine B12 (spécifique mais peu sensible), ou sur une analyse bactérienne quantitative aérobie et anaérobie après mise en culture d'un prélèvement de chyme duodénal ($N = 1 \times 10^5$ bactéries/ml).

Causes des proliférations bactériennes de l'intestin grêle

Les troubles favorisant l'apparition d'une prolifération bactérienne incluent les anomalies de motilité intestinale, les lésions obstructives du tractus digestif, une immunodéficience locale en IgA, une réduction des sécrétions gastriques et bilio-pancréatiques, ou une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI).

Il est souvent difficile, lors **d'une association SIBO/MICI** de déterminer si la prolifération bactérienne est la cause ou la conséquence de la maladie inflammatoire intestinale. En effet, une MICI peut entraîner des anomalies de motilité intestinale, une déficience de l'immunité locale, une perte de la fonctionnalité de la bordure entérocytaire, et une augmentation de la perméabilité intestinale. L'ensemble de ces anomalies favorise une malabsorption des nutriments et la création d'un environnement favorable à une prolifération bactérienne. Inversement, lors de prolifération bactérienne primitive, les antigènes bactériens peuvent diffuser jusqu'à la lamina propria de la muqueuse et initier un processus pathologique soit par une action toxique directe, soit par l'installation d'une réponse immunitaire.

Le syndrome de l'intestin irritable [24]

Le syndrome de l'intestin irritable (ou colon spastique, colite nerveuse, colite muqueuse) se caractérise par un dysfonctionnement du colon en l'absence d'anomalies structurale, biochimique ou microbiologique. Il a été estimé qu'environ 10 à 15% des chiens présentés pour des diarrhées du gros intestin ont un syndrome de l'intestin irritable. Chez le chien, il s'agit d'un **diagnostic d'exclusion**.

Les signes cliniques majeurs chez l'homme sont une alternance de diarrhée et de constipation, une douleur abdominale, des flatulences, une urgence de la défécation, une dyspepsie, et un excès de mucus fécal. Ceci se produisant sur un mode chronique et intermittent, et étant souvent lié à un état de stress. **Chez le chien**, les symptômes sont une diarrhée typique du gros intestin, avec un excès de mucus fécal, une dyschésie, une urgence et une augmentation de la fréquence de la défécation. Une constipation, des vomissements, ou une douleur abdominale sont parfois présents. Un état de stress a souvent pu être associé aux signes cliniques cycliques. Les grandes races semblent prédisposées à cette affection.

Une **activité myoélectrique anormale de l'intestin**, causant une motricité intestinale anormale, est probablement à l'origine de ces signes cliniques. Des anomalies motrices concernant à la fois le petit et le gros intestin ont été décrites. Les anomalies suivantes ont été identifiées chez des êtres humains souffrant du syndrome de l'intestin irritable : une diminution de la motricité sigmoïde basale, une motricité postprandiale anormale du colon,

une réduction de la période interdigestive des complexes migrants moteurs, une réduction des cycles diurnes, et un abaissement du seuil de la douleur au niveau du rectum. D'autre part, les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable répondent à un certain type de stimulus stressant par une augmentation des activités électriques et motrices de l'intestin, ce qui n'est pas le cas pour des sujets normaux.

La lymphangiectasie intestinale [22]

La lymphangiectasie est une **entéropathie chronique avec des pertes protéiques**. Elle se caractérise par une insuffisance et une dilatation marquée du système lymphatique intestinal. Des anomalies du drainage lymphatique, causées le plus souvent par une obstruction sur le réseau lymphatique, conduisent à une stase du chyle à l'intérieur des vaisseaux lymphatiques du mésentère et de la paroi intestinale. La lymphe est alors libérée dans la lumière intestinale par rupture ou extravasation, causant une perte de protéines, de lymphocytes et de lipides (chylomicrons). Les **conséquences fonctionnelles** de la lymphangiectasie sont l'hypoprotéïnémie, la lymphocytopenie, l'hypocholestérolémie, et une malabsorption des graisses (stéatorrhée et déficience en vitamines liposolubles).

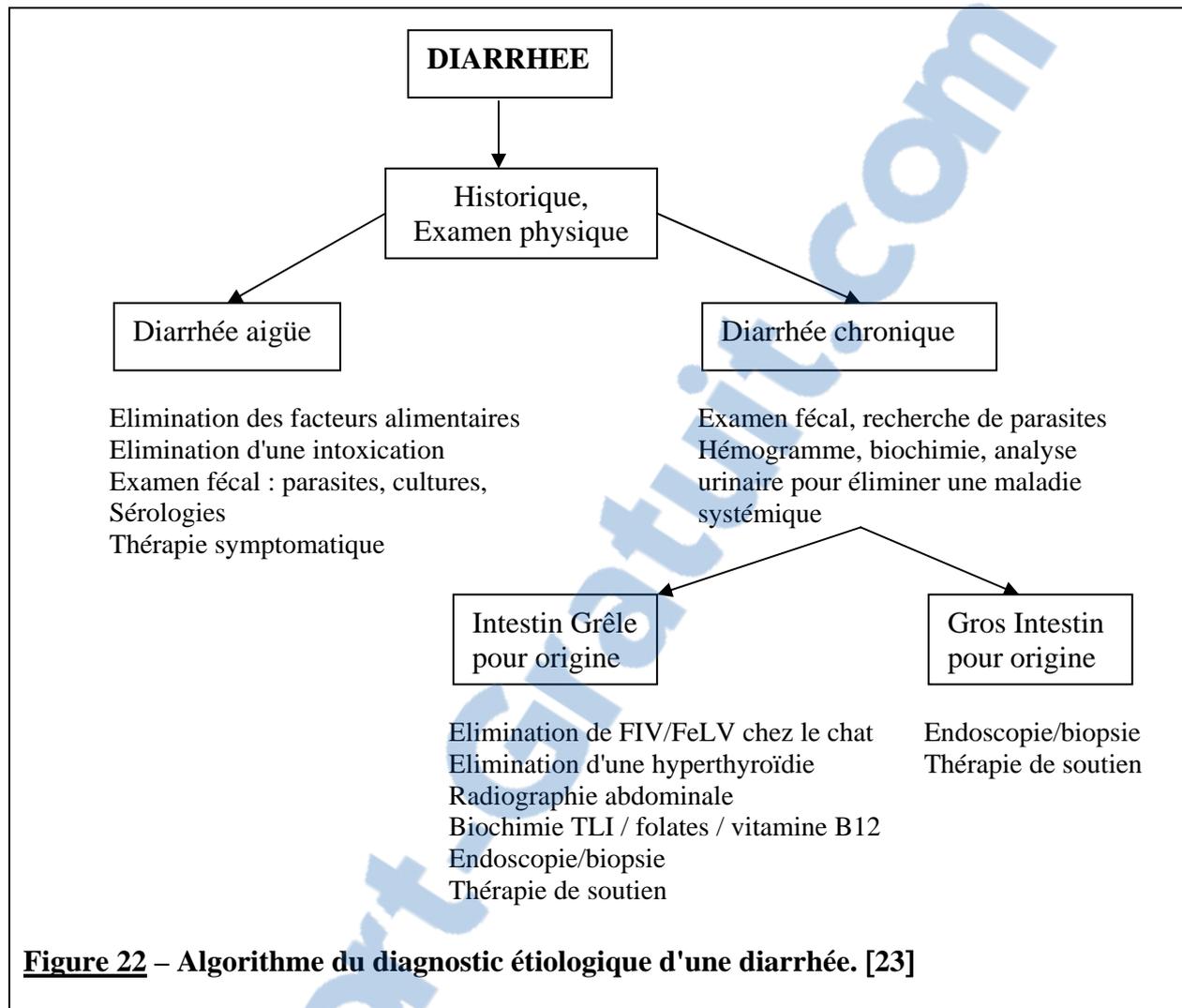
La lymphangiectasie intestinale peut résulter d'un grand nombre de causes :

- Une malformation congénitale du système lymphatique
- Une infiltration ou une obstruction des vaisseaux lymphatiques intestinaux due à une inflammation, à une fibrose, ou à un processus tumoral.
- Une obstruction du flux lymphatique au niveau du conduit thoracique
- Un drainage anormal et une augmentation de la production de lymphe intestinale résultant d'une élévation de la pression veineuse centrale suite à une insuffisance cardiaque congestive (péricardites constrictives)

Les manifestations cliniques de la lymphangiectasie sont principalement attribuées aux effets secondaires de la perte protéique lymphatique (oedèmes, ascites) plus qu'à un impact direct de la maladie sur l'intestin. Toutefois, une diarrhée chronique persistante ou intermittente, faiblement colorée, de consistance liquide à semi-solide, peut être observée. Le diagnostic définitif de la lymphangiectasie est obtenu par histologie.

MALADIES	MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES
Prolifération bactérienne de l'intestin grêle	Modifications minimales ou nulles dans la plupart des cas. Une atrophie villositaire et/ou une infiltration lymphocytaire et plasmocytaire de la lamina propria de l'intestin grêle proximal peuvent être présentes.
Entéropathie par sensibilité au gluten	Une atrophie villositaire clairsemée et partielle et une augmentation du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux dans l'intestin grêle proximal.
Entérococolite lymphocytaire et plasmocytaire	Atrophie villositaire minimale ou nulle. Infiltration lymphocytaire et plasmocytaire prédominante dans la lamina propria de l'intestin grêle proximal.
Entéropathie du Basenji	Atrophie villositaire partielle, regroupement et fusion des villosités, nécrose et abcédation des cryptes, infiltration lymphocytaire et plasmocytaire extrême, entéropathie avec des pertes protéiques sévères.
Entérococolite éosinophilique	Atrophie villositaire minimale ou nulle. Infiltration prédominante de la paroi intestinale par des éosinophiles, mais aussi des lymphocytes et des plasmocytes. Une partie ou l'ensemble du tractus gastro-intestinal peut être atteint. Une entéropathie avec des pertes protéiques peut également être associée.
Lymphangiectasie intestinale	Atrophie villositaire minimale ou nulle. Dilatation des vaisseaux lymphatiques dans la muqueuse, la sub-muqueuse et la séreuse. Entéropathie avec des pertes protéiques sévères.
Lymphosarcome intestinal	Atrophie villositaire sévère typique. Infiltration cellulaire dense de la paroi intestinale (surtout des lymphocytes). Toute partie du tractus gastro-intestinal peut être atteinte. Entéropathie avec des pertes protéiques sévères.

Tableau 16 – Modifications histologiques dans les maladies intestinales chroniques chez le chien. [22]



3.2 TRAITEMENTS

Le traitement des diarrhées peut être classé en 3 catégories différentes :

- Le **traitement de soutien** consiste en un remplacement du déficit en fluides et en électrolytes, et en une mise au repos du tractus digestif, en suspendant l'alimentation pendant 24 à 48 heures.

- Le **traitement symptomatique** inclut l'utilisation de médicaments comme les modificateurs de la motricité et de la sécrétion intestinales, et les adsorbants ou les protecteurs. Ces molécules ne corrigeront pas les pertes en fluides et en électrolytes, mais elles réduisent le plus souvent la fréquence de défécation et améliorent la consistance des fécès. Cette approche thérapeutique satisfait en général le client, mais il n'est pas certain que cela sera d'un si grand bénéfice pour l'animal. En conséquence, la prescription de ces médicaments devrait être restreinte au traitement des diarrhées aiguës.

D'autre part, ces deux premiers types de traitement sont généralement suffisants dans la thérapie des diarrhées aiguës, sachant que certaines s'améliorent le plus souvent d'elles-mêmes, lors d'une mise à jeun.

- Le **traitement spécifique** a pour but de corriger les causes sous-jacentes à la diarrhée, et incluent l'utilisation appropriée d'antimicrobiens et d'anthelminthiques, ainsi que le traitement spécifique des troubles métaboliques, inflammatoires, toxiques, ou néoplasiques.

3.2.1 Les protecteurs et les adsorbants

Les composés insolubles qui ne sont pas absorbés par le tractus gastro-intestinal et qui couvrent la surface de la muqueuse, et/ou adsorbent les éléments toxiques, sont souvent incorporés dans les mixtures anti-diarrhéiques.

Les *protecteurs* produisent un recouvrement de l'épithélium gastro-intestinal, ce qui empêche alors son irritation ou son érosion par des substances potentiellement dangereuses. Les *adsorbants* se lient physiquement aux composés chimiques, ce qui empêche leur absorption et entraîne leur élimination dans les fécès.

L'utilisation de ces deux propriétés, souvent présentes dans une seule substance, est dirigée contre des agents potentiellement dangereux, qu'ils soient de nature organique ou inorganique. Toutefois, les adsorbants peuvent également se lier aux autres médicaments administrés par voie orale, et s'opposer alors à leurs buts thérapeutiques. [4], [22], [35]

3.2.1.1 L'association kaolin-pectine

Le kaolin est un silicate d'aluminium hydraté, fréquemment utilisé en cas de diarrhée, en dépit de sa faible efficacité. Les propriétés bénéfiques du kaolin viennent de son pouvoir **d'adsorption de l'eau, des toxines et des bactéries**. Il semble ainsi améliorer la consistance des fécès, et diminuer la fréquence et le sentiment d'urgence de la défécation. Il agirait également comme un coagulant au niveau de l'intestin, et pourrait ainsi réduire les hémorragies gastro-intestinales. Le kaolin diminuerait l'absorption de quelques antibiotiques au niveau de l'intestin. Son utilisation en routine n'est pas recommandée. Le kaolin (*KAOBROL®*, *KAOLOGEAS®*, *KAOMUTH®* ou *KARAYAL®*) se présente respectivement sous la forme de comprimés à croquer de 210 mg, de granulés à 2 g par mesure, de poudre pour suspension buvable à 7,7 g par sachet, et de granulés à 2 g par mesure [12].

La pectine est un composant classique des formulations anti-diarrhéiques. C'est un carbohydrate, un acide polygalacturonique, trouvé dans les pommes et dans l'écorce des agrumes. Le mécanisme d'action de la pectine est inconnu, mais il semble avoir des propriétés

adsorbantes et protectrices. De plus, la fermentation de la pectine dans le colon entraîne la production d'acides gras volatils qui stimulent l'absorption d'eau et d'électrolytes, et empêchent la prolifération bactérienne. Toutefois, l'administration de ces fibres hautement fermentescibles en grosse quantité peut causer une diarrhée.

La combinaison kaolin-pectine fait partie des anti-diarrhéiques les plus utilisés. Malgré les propriétés adsorbantes et protectrices du kaolin et de la pectine, leur efficacité est toutefois controversée. Bien que la consistance des fécès soit souvent améliorée, les études réalisées n'indiquent pas une correction des déséquilibres hydroélectriques, ni une réduction de l'évolution de la diarrhée. D'autre part, des études ont démontré que ces composés prolongeaient la morbidité des diarrhées, probablement en favorisant l'excrétion fécale de sodium.

3.2.1.2 Le charbon activé

Du fait de son large spectre d'adsorption et de sa rapidité d'action, le charbon activé est l'un des agents les plus efficaces dans le **traitement d'urgence de certaines intoxications**. Il forme un complexe stable avec de nombreuses substances (toxiques, toxines bactériennes, gaz) et permet leur évacuation de l'organisme. Les préparations de charbon varient selon la source du matériel de base (lignite, bois ou tourbe), sa surface d'adsorption disponible, et sa capacité de liaison à diverses substances. L'activation du charbon forme plus de pores et élargit la surface d'action. La nourriture diminue généralement son efficacité.

En plus de son utilisation lors d'intoxications, le charbon activé a longtemps été utilisé dans le traitement des diarrhées bactériennes ou des flatulences. Toutefois, son efficacité dans ces derniers domaines est actuellement controversée.

Le charbon activé est difficile à administrer, et la présentation en poudre est préférable à celle en comprimés. L'indication majeure de son utilisation reste les intoxications. La dose recommandée est de 0,7 à 1,4 g/kg administré en seule prise.

3.2.1.3 Les sels de bismuth

Le subcarbonate de bismuth adsorbe les gaz, les toxines, et les bactéries. De plus, il semblerait qu'il couvre et protège les surfaces ulcérées de la muqueuse.

Le subsalicylate de bismuth est un **agent efficace** (supérieur à l'association kaolin-pectine) dans le traitement non spécifique des diarrhées aiguës, et surtout, dans le traitement et la prévention des diarrhées entérotoxigènes. Chez l'homme, la diarrhée, les nausées, et la douleur abdominale associées à une diarrhée infectieuse sont réduites par une thérapie à base de subsalicylate de bismuth. La molécule présente de nombreux effets bénéfiques, comme un modeste effet antibactérien sur *E.Coli*, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*. De plus, la partie **salicylate** semble réduire les sécrétions intestinales en interférant avec la production de prostaglandines, et en ayant un effet inhibiteur direct sur la production d'AMPc par les entérotoxines. Par l'action anti-prostaglandines du salicylate, le subsalicylate de bismuth aurait également une activité anti-inflammatoire locale au niveau de l'intestin.

Le composé salicylate du subsalicylate de bismuth ne peut pas créer d'ulcérations gastriques, contrairement à l'aspirine (acide acétylsalicylique), car il s'agit d'un acide faible. Toutefois, **chez le chat**, une intoxication au salicylate peut se produire suite à un surdosage en subsalicylate de bismuth. La dose recommandée de subsalicylate de bismuth chez le chien et le chat est de 0,25 ml/kg toutes les 4 à 6 heures. Des doses supérieures à 7 ml/kg/jour pourraient entraîner une toxicité.



Les sels de bismuth peuvent se présenter sous forme d'une solution buvable (*OLIGOSOL bismuth*®), ampoules de 1 ml) ou de suppositoires (*BISMURECTOL*® 40 et 80 mg). [12]

3.2.1.4 Les anti-acides

Les anti-acides ont également été utilisés comme des agents anti-diarrhéiques. Tous les composés à **base d'aluminium** ont un effet constipant. L'hydroxyde d'aluminium inhibe la motricité de l'estomac et retarde la vidange gastrique. Une partie de son effet constipant semble due à une distribution très lente des solutés à la muqueuse intestinale, permettant une absorption plus complète. De plus, les antiacides à base d'aluminium ont des propriétés adsorbantes, et une autre partie de leur effet constipant est due à la précipitation d'anions solubles faiblement absorbés, comme les phosphates, qui peuvent être à l'origine d'une diarrhée osmotique.

Les anti-acides à **base de calcium** ont également un effet constipant et ont été utilisés occasionnellement dans le traitement de diarrhées chroniques. Ils semblent avoir des propriétés adsorbantes et forment des sels insolubles avec des anions comme le phosphate. Toutefois, une administration excessive de calcium pour traiter une diarrhée chronique peut conduire à une hypercalcémie et à une hypercalciurie, qui peut évoluer en une néphrocalcinose et en une insuffisance rénale.

Contrairemen

3.2.2 Les modificateurs de la motricité et de la sécrétion intestinales

Le fait que l'intestin soit hypermotile en cas de diarrhée, est une croyance très répandue mais relativement fautive. Alors que le rôle des troubles de la motricité intestinale dans la pathogenèse des diarrhées doit encore être classifié, il semble désormais clair que la plupart des diarrhées sont **associées à une diminution, plutôt qu'à une augmentation**, de la motricité. En se basant sur ces données, il semble y avoir peu d'indications dans l'utilisation de modificateurs de la motricité intestinale lors de diarrhée, et particulièrement, quand on réalise que la plupart de ces substances déprime la motricité de l'intestin, qui souffre déjà d'une rupture dans son schéma de motricité normale.

Cependant, de nombreuses études suggèrent que ces composés sont efficaces. Pourquoi ? La réponse semble être, non pas dans leurs effets délétères sur la motricité intestinale, mais plus dans leur influence sur le transport de l'eau et du sel. Il est désormais connu que ces substances réduisent considérablement le contenu fécal en eau en diminuant la sécrétion de fluides des cryptes, et en favorisant l'absorption de fluides au sommet des villosités. **Les bonnes molécules ont été ainsi longtemps utilisées pour les mauvaises raisons.**

Toutefois, une de ces substances, le loperamide, exerce bien, en plus de son effet anti-sécrétoire, une action bénéfique sur la motricité intestinale lors de diarrhée, nous l'étudierons plus en détail dans cette partie.

3.2.2.1 Les agents anti-cholinergiques

[4], [22], [35]

Mécanisme d'action

Les agents parasympholytiques ou anti-muscariniques **diminuent l'activité motrice et sécrétoire** du tractus gastro-intestinal. Ils provoquent une diminution de la tonicité et des mouvements propulsifs intestinaux, ainsi qu'un relâchement du spasme du muscle lisse viscéral. De telles molécules anti-muscariniques sont alors connues sous le nom d'"**antispasmodiques**" ou de "**spasmolytiques**". Les agents anti-muscariniques utilisés comme des spasmolytiques sont les alcaloïdes de la belladonna (atropine et hyoscine), leurs congénères (atropine methonitrate, homatropine methobromide, hyoscine butylbromide, anisotropine méthylbromide) et des anti-cholinergiques synthétiques (oxybutynine, aminopentamide, dicyclomine, glycopyrrolate, mepenzolate, propantheline, benzetimide, pipenzolate, clidinium, camylofine). Parmi ces antispasmodiques anticholinergiques, **l'oxybutynine** est disponible sous forme de comprimés à 5 mg en formulation humaine (**DITROPAN®**, 0,2 mg/kg, 2 fois par jour).

Le temps du transit intestinal est déterminé par le ratio entre les contractions péristaltiques, permettant la propulsion du contenu digestif vers le rectum, et les contractions segmentaires, rétrécissant la lumière intestinale et augmentant la résistance au flux digestif. En théorie, donc, les modificateurs de la motricité pourraient réduire une diarrhée en diminuant les contractions péristaltiques et en augmentant les contractions segmentaires. En fait, réduire l'activité péristaltique par l'action de médicaments comme les anti-cholinergiques est souvent **peu efficace, voire même contre-indiquée**. En effet, pendant la diarrhée, le tractus intestinal est souvent relativement flasque et les contractions, à la fois péristaltiques et segmentaires, sont réduites.

Le manque de contractions segmentaires signifie que la résistance au flux intestinal est minimale et qu'une toute petite activité péristaltique est suffisante pour la propulsion du contenu digestif. Les agents anti-cholinergiques réduisent, mais n'abolissent pas l'activité péristaltique. De même, ils réduisent les contractions segmentaires. Aussi longtemps qu'une activité péristaltique sera présente, quelle que soit sa faiblesse, les liquides intestinaux seront

propulsés à travers un tube flasque, puisque les contractions segmentaires sont alors totalement anéanties, et la diarrhée continuera. Toutefois, dans certaines situations comme l'hypokaliémie, les agents anti-cholinergiques peuvent entraîner une absence totale de motricité dans l'intestin. Il en résulte une **obstruction intestinale fonctionnelle** (iléus adynamique) et une diarrhée due à la paralysie intestinale (SIBO). De même, les agents anti-cholinergiques pourraient exacerber une stase gastrique ou une douleur abdominale, si celle-ci est due, non pas à des spasmes, mais à une rétention gazeuse.

Effets bénéfiques des anti-cholinergiques

Les agents anti-cholinergiques ont tout de même des propriétés bénéfiques, comme une **réduction des sécrétions gastriques**, dont l'exsudation protéique induite par l'histamine, mais malheureusement les sécrétions intestinales sont **peu affectées**.

Un autre point positif serait leur efficacité dans le traitement des diarrhées d'origines **psychologiques**. Il semblerait, en effet, que, lors de ce type de diarrhée, les troubles psychologiques soient à l'origine d'une augmentation de l'activité parasympathique intestinale. Cette propriété des anti-cholinergiques est mise à profit dans des médicaments comme le *LIBRAX®*, qui est une association d'un sédatif (chlordiazepoxide, 5 mg par comprimés) et d'un anti-cholinergique (**clidinium** bromide, 2,5 mg par comprimés), et qui est utilisé dans le syndrome de l'intestin irritable, pour combattre le stress et la douleur abdominale qui lui sont associés[24],[12]. La dose recommandée de clidinium est de 0,1 à 0,25 mg/kg toutes les 8 à 12 heures. Dans ce même objectif, la hyoscyamine (0,003-0,006 mg/kg) ou la dicyclomine (0,15 mg/kg) toutes les 8 à 12 heures) pourraient être utilisées.

Limites d'utilisation des anti-cholinergiques

En résumé, pendant de nombreuses années, les pharmacologistes ont reconnu que le mode d'action des agents anti-cholinergiques "était contraire à celui des autres agents anti-diarrhéiques efficaces". De plus, ils se sont aperçus que ces agents anti-cholinergiques étaient décevants lors d'essais cliniques réalisés sur les diarrhées. En conséquence, l'Administration des Aliments et des Médicaments (FDA) a restreint la publicité à leurs sujets et a réclamé des études plus approfondies quant à leur efficacité.

D'autre part, de nombreux dérivés des alcaloïdes de la belladonna sont des amines tertiaires substituées et peuvent ainsi avoir des effets indésirables sur le **système nerveux central**. Le groupe synthétique est surtout composé d'amines quaternaires substituées, qui sont dépourvues de cet effet secondaire. Les autres effets secondaires rencontrés lors de l'administration de parasympatholytiques sont une xérotomie, une perte de la capacité d'accommodation du cristallin, une rétention urinaire, une constipation, ou une tachycardie.

Du fait de leur efficacité douteuse et de leurs effets secondaires potentiels, il semble que les agents anti-cholinergiques ne devraient pas être utilisés dans le cadre des thérapies anti-diarrhéiques (**sauf dans le cas des diarrhées "psychogènes"** observées chez le chien lors de syndrome de l'intestin irritable dont la cause la plus probable serait le stress).

3.2.2.2 Les opioïdes

[4], [22], [35]

Généralités sur les opioïdes

Les opioïdes ont été utilisés depuis l'antiquité pour contrôler les diarrhées, et ils restent la molécule **de choix** dans la thérapie anti-diarrhéique non spécifique chez l'homme.

Effets sur la motricité intestinale

Augmenter la résistance au flux des aliments à travers l'intestin, en administrant des molécules qui favorisent les contractions segmentaires, est une meilleure méthode pour prolonger le temps de transit intestinal, que le ralentissement simple du péristaltisme intestinal. Contrairement aux anti-cholinergiques, de nombreuses publications ont démontré que les opioïdes ralentissaient efficacement le transit intestinal et réduisaient les diarrhées. De plus, les opioïdes ne prédisposent pas le patient à un iléus adynamique.

Les opioïdes **augmentent l'amplitude des segmentations rythmiques et diminuent les contractions propulsives**. Ils affectent directement le muscle lisse intestinal, en agissant sur les récepteurs μ , et produisent alors des contractions à la fois tonique et phasique du muscle circulaire. Ils interviennent également à un niveau central (encéphale et moelle épinière) et au niveau des synapses pour augmenter les segmentations. Enfin, les opioïdes agissent en inhibant la libération d'acétylcholine, toutefois, l'effet modulateur des opioïdes sur l'acétylcholine déjà libérée semble être important dans le mécanisme d'action des opioïdes sur le péristaltisme. Ainsi, les opioïdes ont soit un effet nul, soit un effet relaxant sur le muscle intestinal longitudinal du chien.

Ces différentes propriétés ont pour conséquence une inhibition du flux du contenu intestinal, un ralentissement de la vidange gastrique, et une augmentation du tonus de la valvule iléo-cæcale et du sphincter anal. Les opioïdes efficaces dans le traitement des diarrhées sont la morphine, l'opium, le diphénoxylate, et le loperamide. En pratique, seules les trois dernières molécules existent en formulation anti-diarrhéique : [12]

- l'opium (*PAREGORIQUE LAFRAN®*) sous forme de comprimés à 5 mg.
- le diphénoxylate associé à l'atropine (*DIARSED®*) sous forme de comprimés à 2,5 mg (0,06 mg/kg, 3 fois par jour chez le chien, 2 fois par jour chez le chat).
- le loperamide, détaillé dans le paragraphe suivant.

Effets sur l'absorption et la sécrétion intestinale

Certains opioïdes, principalement le loperamide, et dans une moindre mesure le diphénoxylate, **augmentent également l'absorption d'eau et de fluides** dans le petit et le gros intestins, soit par un effet bloquant sur les canaux calciques, soit par une inhibition de la calmoduline, la protéine de liaison du calcium intrinsèque. Il existe des variations entre les différents opioïdes, quant à leur capacité à provoquer une absorption des fluides et des électrolytes, ces variations semblent liées aux différentes spécificités des sous-types des récepteurs μ et δ intervenant dans ce mécanisme.

De plus, le loperamide et le diphénoxylate, en agissant sur les récepteurs δ , **inhibent l'activité de certains sécrétagogues**, comme l'entérotoxine de *E.Coli*, le VIP, les acides biliaires, et les prostaglandines E2. L'inhibition de la libération présynaptique d'acétylcholine, l'inhibition du métabolisme du calcium intracellulaire, ainsi que l'inhibition de l'activité de l'adénylate cyclase (prostaglandine-dépendante) seraient impliquées dans le mécanisme d'action anti-sécrétoire du loperamide et du diphénoxylate. Ils agiraient également

centralement sur la diminution des sécrétions intestinales, en inhibant le système nerveux sympathique (action sur la noradrénaline, le VIP, la prostaglandine E2 et l'acétylcholine).

Le lopéramide, qui sera détaillé dans le paragraphe suivant, agit plus rapidement que le diphénoxylate, et présente moins d'effets secondaires. L'action du diphénoxylate est essentiellement dépendante d'un effet périphérique direct sur la paroi gastro-intestinale. Comme il peut traverser la barrière hémato-encéphalique, des **effets systémiques** typiques des opioïdes peuvent apparaître lors de son utilisation. D'autre part, le diphénoxylate est souvent associé à l'atropine dans les formulations anti-diarrhéiques. Selon certains auteurs, l'atropine viendrait renforcer l'action anti-sécrétoire du diphénoxolate, selon d'autres, elle antagoniserait l'effet spasmogène causé par les opioïdes sur l'intestin, et selon d'autres auteurs, l'atropine, utilisée à cette dose, n'aurait pas d'effet sur le tractus gastro-intestinal, mais elle préviendrait seulement une hypersalivation, ou permettrait de minimiser l'utilisation de telles formulations comme narcotiques chez l'homme.

Limites d'utilisation des opioïdes

En dépit de leurs propriétés, les opioïdes sont loin d'être une panacée dans le traitement des diarrhées. Chez l'homme, ils sembleraient plus efficaces dans la réduction de la durée de la diarrhée, que dans la diminution franche du volume fécal, et ils sont inefficaces dans quelques affections, comme la diarrhée idiopathique juvénile des enfants.

L'inconvénient majeur de l'utilisation de ces molécules est qu'il s'agit de narcotiques et que la plupart d'entre eux entraîne une **dépression du système nerveux central** s'ils sont utilisés à des doses inappropriées.

De plus, les opioïdes seraient **contre-indiqués** lors de diarrhée résultant d'une infection par des **bactéries invasives**. Dans ce cas, la diarrhée a un rôle protecteur important, accélérant l'élimination des bactéries de l'organisme. Le ralentissement du transit intestinal peut prolonger le temps de résidence des bactéries dans l'intestin, conduisant à une plus grande opportunité de prolifération des micro-organismes, d'invasion de la muqueuse, et d'absorption de leurs productions toxiques. Il est ainsi préférable de ne pas utiliser les opioïdes chez des patients suspectés de maladies entéro-invasives, comme une dysenterie, sauf occasionnellement, quand la mise en place d'un plan de réhydratation intraveineux ne suffit pas à combler les pertes en fluides dues à la diarrhée.

Cas particulier du lopéramide

Le lopéramide, un dérivé de la pipérazine, est une molécule anti-diarrhéique administrable par voie orale, dont l'action est puissante et de longue durée. Le lopéramide a été utilisé pendant de nombreuses années pour le traitement symptomatique des diarrhées aiguës et chroniques chez l'homme. Cet agent est considéré comme étant **efficace et sûr d'utilisation**.

Bien que le lopéramide ait été recommandé pour le traitement des diarrhées canines, la molécule n'a pas encore été approuvée pour son utilisation chez le chien. [4], [35], [47]

Mécanisme d'action [4], [35], [47]

L'activité anti-diarrhéique du lopéramide résulte, comme pour les autres opioïdes, d'une promotion de l'absorption des fluides et des électrolytes intestinaux, et d'une augmentation des contractions segmentaires (circulaires) du muscle lisse intestinal.

L'effet du lopéramide sur la **motricité intestinale** semble être plus important que l'effet direct de la molécule sur l'absorption des fluides et des électrolytes. Il a été prouvé que le lopéramide augmentait les contractions musculaires segmentaires dans l'intestin grêle et le

colon, tout en diminuant les contractions propulsives (longitudinales). L'effet résultant est une augmentation du temps de transit, ce qui facilite alors l'absorption de l'eau et des électrolytes. Contrairement à la morphine et à ses dérivés, le lopéramide ne ralentit pas la vidange gastrique chez les chiens. Toutefois, un ralentissement peut apparaître à des doses supérieures à 0,3 mg/kg.

Le lopéramide semble agir directement sur **l'absorption ou la sécrétion des fluides et des électrolytes**. Des études ont démontré que le lopéramide inhibait la sécrétion intestinale induite par les prostaglandines, la toxine du choléra, et les toxines LT et ST de *E.Coli*, et que le lopéramide stimulait l'absorption des fluides, des électrolytes, et du glucose. Ces effets du lopéramide sont bloqués par la naloxone, ce qui suggère que le mécanisme est lié aux propriétés agonistes pures des opioïdes du lopéramide. Mais il a été démontré que les effets anti-diarrhéiques, et plus particulièrement anti-sécrétoires, du lopéramide pouvaient être également expliqués par ses propriétés inhibitrices sur le métabolisme du calcium intracellulaire. En effet, la molécule, en bloquant les canaux calciques, inhibe les sécrétions intestinales stimulées par des agents qui augmentent la perméabilité membranaire du calcium (entérotaxine de *E.Coli*). [36]

Le lopéramide a une structure proche du déphénoxylate mais a une activité pharmacologique différente. Les deux molécules sont efficaces dans le traitement des diarrhées, mais le lopéramide présente une plus grande puissance, une action plus rapide, une durée d'action plus longue, et moins d'effets secondaires.

Effets secondaires et toxicité [35], [42], [47], [61]

Parce qu'il **ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique**, le lopéramide administré par voie orale entraîne, contrairement au diphénoxylate, peu d'effets secondaires sur le système nerveux central, et peu d'effets d'accoutumance.

Des études toxicologiques réalisées chez le chien suggèrent que le lopéramide est relativement sûr d'utilisation. Lors d'études sur la **toxicité aiguë** (0,31 à 40 mg/kg/jour pendant 7 jours), des vomissements dose-dépendants (à partir d'une dose supérieure ou égale à 0,63 mg/kg) et des paralysies postérieures (à partir d'une dose supérieure ou égale à 5 mg/kg) furent observés. Ces symptômes sont réversibles. Les patients retrouvaient un état normal au bout de 4 heures (5 mg/kg), 24 heures (10 mg/kg), et 48 heures (40 mg/kg) respectivement. Aucun décès ne fut rapporté.

Des études portant sur la **toxicité chronique** ont été réalisées chez des chiens à qui du lopéramide fut administré pendant 12 mois, à la dose de 0,31, 1,25, et 5 mg/kg/jour pendant 6 jours par semaine. Les anomalies cliniques observées incluaient des fécès molles, des vomissements, une perte de poids, et (à fortes doses) des diarrhées hémorragiques, une dépression et une salivation excessive. Ces symptômes se sont résolus en une à six semaines malgré la poursuite du traitement. A la dose de 5 mg/kg/jour, un chien mourut d'une entérite hémorragique. Aucune modification concernant l'examen ophtalmologique, l'électrocardiographie, la mesure de la pression sanguine, la numération-formule, les analyses biochimiques et urinaires, ou l'autopsie ne fut observée.

Toutefois, dans une **étude réalisée au centre de toxicologie de l'ENVL** [42], le lopéramide apparaît être le **dixième** médicament le plus impliqué dans les intoxications médicamenteuses chez le chien (40 cas en 1 an). Bien que un tiers des cas soient de jeunes animaux, aucune spécificité d'âge ou de sexe n'a été observée. Les jeunes animaux sont tout simplement plus sujets aux troubles diarrhéiques que les adultes. L'intoxication au lopéramide se produisait dans trois principaux cas de figure : une ingestion accidentelle (62,5%), une administration volontaire par le propriétaire lors d'un épisode de diarrhée aiguë (30%), ou une dose trop élevée prescrite par un vétérinaire (7,5%). Dans tous les cas rapportés, le lopéramide

était administré sous forme de gélules à 2 mg, et à des doses de 0,15 à 3,3 mg/kg (la dose recommandée étant de 0,08 mg/kg toutes les 8 heures).

Une forte proportion de Colleys, ou de races apparentées au Colley, a été notée dans cette étude (13 cas sur 40, alors que cette race n'apparaît que dans 3,3% des intoxications médicamenteuses, mais dans 27,3% des intoxications à l'ivermectine). Ceci a été relié à un phénomène **idiosyncratique**, selon lequel, chez certains individus, le loperamide (comme l'ivermectine) pourrait franchir la barrière hémato-encéphalique.

aanom

l'

37,5%),

Modalités d'administration [47], [42]

Etant donné que les données pharmacologiques du lopéramide chez le chien sont faibles, les doses recommandées sont adaptées de l'utilisation humaine et des études expérimentales canines.

Chez des hommes en diarrhée aiguë, la dose et la fréquence d'administration sont déterminées par la réponse au traitement. La dose initiale de lopéramide (*IMODIUM*® 2 mg par gélule [12]) est de 4 mg, puis elle est de 2 mg après chaque selle non moulée. La dose ne doit pas excéder 16 mg par jour. Habituellement, une amélioration de la diarrhée devrait être observée avant 48 heures de traitement. Une ligne de conduite similaire est utilisée dans le traitement des diarrhées chroniques, sauf que la dose est réduite au niveau le plus bas qui soit efficace, et qu'elle est donnée en une seule ou plusieurs fois. Le traitement est arrêté si aucune amélioration n'est observée d'ici 10 jours de thérapie.

L'existence d'une préparation liquide de lopéramide (*IMODIUM*® 0,2 mg/ml [12]) permet un dosage flexible chez les chiens. Basée sur des études expérimentales réalisées chez les chiens, une dose de **0,1 à 0,2 mg/kg toutes les 6 à 8 heures** (en n'excédant pas 0,6 mg/kg/jour) est apparemment efficace et sûre selon certains auteurs [47], alors que d'autres préconisent une dose de **0,08 mg/kg toutes les 8 heures** [42]. Le poids précis de l'animal doit être connu, car la dose thérapeutique est proche du seuil d'intoxication, et une attention toute particulière doit être apportée aux races apparentées au Colley. La dose la plus basse est tout d'abord administrée, puis la dose est augmentée s'il n'y a pas de réponse. A des doses thérapeutiques, le vomissement est l'effet secondaire le plus commun, et la dose devra être diminuée si des vomissements se produisent. Dans les thérapies à long terme, la dose est diminuée au niveau le plus bas qui soit efficace.

Enfin, le lopéramide est commercialisé sous d'autres dénominations que l'*IMODIUM*®, comme [12] *ALTOCEL*®, *DELADANDE DIARRHEE*®, *DIARETYL*®, *IMOSSEL*®, *NABUTIL*®, *NIMAZ*® (lopéramide chlorhydrate, gélule à 2 mg) ou *ARESTAL*® (lopéramide oxyde anhydre, comprimé à 1mg).

3.2.2.3 Les autres molécules modifiant la motricité et/ou la sécrétion [4], [35]

Les molécules prokinétiques comme le métoclopramide et le cisapride peuvent être intéressantes dans le cadre de la thérapie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, pour rétablir une motricité normale au niveau de l'intestin proximal avec le métoclopramide, et sur l'ensemble de l'intestin avec le cisapride.

Il existe par ailleurs un certain nombre de molécules potentiellement efficaces, mais dont l'efficacité dans ce domaine n'a pas encore été véritablement étudiée :

- Les agents adrénergiques, et essentiellement la **clonidine** et les autres α -adrénergiques, agiraient en augmentant l'absorption basale de fluides et en diminuant les sécrétions intestinales, et ce, à des doses relativement faibles.

- La somatostatine est un puissant inhibiteur de la motricité intestinale et des sécrétions intestinales. Un analogue (**octreotide**) est désormais disponible, et semble être efficace dans le traitement des diarrhées associées aux tumeurs endocrines.

- Le calcium semble avoir un rôle important dans la régulation des sécrétions actives intestinales, et des effets sur la motricité intestinale et sur la prolifération de la muqueuse. La **nifedipine** ou le **vérapamil**, qui bloquent les canaux calciques, comme le lopéramide, se sont avérés efficaces dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable.

- Les antagonistes du complexe calcium-calmoduline semblent agir en stimulant l'absorption active, tout en inhibant la sécrétion intestinale stimulée par le VIP, la toxine cholérique, l'entérotoxine de *E.Coli*, l'AMPc et les prostaglandines. Ces molécules agiraient en inhibant la calmoduline et les mécanismes de l'adénylate/guanylate cyclase. Quelques molécules comme la **chlorpromazine** et la **trifluoperazine** ont ce type de propriété et se sont avérées utiles dans le traitement de certaines formes de diarrhées sécrétoires.

- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens** comme l'aspirine, l'indométhacine, la flunixin, et le subsalicylate de bismuth inhibent la voie de la cycloxygénase dans le métabolisme de l'acide arachidonique, et suppriment alors la formation des prostaglandines. Du fait du rôle, encore peu connu, des prostaglandines sur la motricité et la sécrétion intestinale, les AINS sont efficaces dans le traitement de certaines diarrhées aiguës ou chroniques. Toutefois, étant donné le rôle cytoprotecteur des prostaglandines sur la muqueuse gastro-intestinale, les AINS peuvent également être à l'origine d'érosions ou d'ulcérations de l'épithélium mucosal, et leur utilisation doit donc se faire avec précaution. Parmi ces molécules, le subsalicylate de bismuth semble avoir un effet bénéfique avec le moins d'effets secondaires.

3.2.3 Les antibiotiques

Après un récapitulatif sur l'utilisation des antibiotiques dans le cadre du traitement anti-diarrhéique chez le chien et le chat, nous nous intéresserons plus particulièrement au métronidazole une molécule intéressante dans le traitement des diarrhées, tant par ses propriétés antibactériennes, que par ses propriétés anti-inflammatoires sur la muqueuse intestinale, et qui n'existe pas seul en formulation vétérinaire.

3.2.3.1 Effets secondaires à l'administration d'antibiotiques

[22], [24], [35]

- Prolifération de champignons ou d'organismes mineurs de la flore normale
- Diarrhée due à la néomycine, aux tétracyclines, à l'ampiciline
- Production de bactéries résistantes
- Augmentation de la probabilité d'infection par un agent pathogène
- Prolongation de l'état de porteur dans les salmonelloses
- Interférence avec la nutrition
- Toxicité systémique des aminoglycosides

Tableau 17 – Effets néfastes des antibiotiques. [35]

Les antibiotiques ont un certain nombre d'effets secondaires prévisibles sur le tractus gastro-intestinal, et leur **utilisation irréfléchie** risque de compromettre les chances de guérison de la diarrhée. Particulièrement concernés, les effets secondaires sur **la microflore** normale peuvent prédisposer le patient à une diarrhée, à une infection par un agent pathogène virulent, ou/et à une septicémie. Dans le gros intestin, l'administration d'antibiotique entraîne une réduction transitoire du nombre total de bactéries. En 1 à 2 jours, la quantité totale de bactéries revient à son précédent niveau, en dépit de la poursuite de l'antibiothérapie. Bien que le nombre de bactéries du gros intestin soit peu affecté par les antibiotiques, la composition bactérienne fécale peut être profondément modifiée.

Les colonies bactériennes qui développent lentement une résistance aux antibiotiques, comme les colonies Gram positives anaérobies, peuvent être réduites pendant une longue période, suite à l'administration d'un antibiotique efficace contre les bactéries anaérobies. A l'inverse, le nombre de coliformes peut généralement être abaissé significativement, mais seulement de manière transitoire, car ils développent **très rapidement une résistance** aux antibiotiques. En effet, une résistance à un antibiotique possédée par un groupe de coliformes peut être transmise à un autre groupe en 24 à 48 heures. Après quelques jours, le nombre de coliformes retourne à un niveau normal, et, en présence d'une population anaérobie décimée, ces organismes Gram négatifs, potentiellement plus virulents, peuvent proliférer en quantités excessives, prédisposant alors l'animal à une septicémie. Par exemple, chez le cochon d'Inde, l'érythromycine supprime les anaérobies et provoque l'augmentation des coliformes intestinaux de 10^2 bactéries par gramme de fécès à 10^7 bactéries par gramme de fécès, provoquant alors la mort de l'animal en 10 à 14 jours. Une prolifération des levures et des champignons peut également apparaître après une antibiothérapie prolongée.

L'animal **en diarrhée est particulièrement sensible** aux effets secondaires des antibiotiques sur la composition de la flore microbienne intestinale. En effet, les chiens en diarrhée ont un nombre diminué de *Lactobacilli* spp, et un nombre augmenté de *Bactéroïdes* spp et d'*Enterobacteriaceae*. De plus, le nombre total d'anaérobies est réduit dans les fécès lors d'une diarrhée, étant donné que ces organismes nécessitent une stase, et le faible taux d'oxygène qu'elle leur fournit, pour pouvoir se développer. Des processus pathologiques

comme la malassimilation altèrent profondément le milieu intestinal, entraînant des modifications dans la composition bactérienne. Dans ce type de situation, un agent pathogène opportuniste, comme *Salmonella*, peut coloniser l'intestin, alors qu'il aurait été préalablement exclu par la résistance de la flore microbienne normale. L'utilisation d'antibiotiques aggrave les modifications de la flore normale, et, si cette utilisation est irréfléchie, elle peut ne pas inhiber la croissance de bactéries comme *Salmonella*, prédisposant davantage l'animal à une colonisation de l'intestin par ces agents pathogènes. La fonction intestinale normale ne réapparaîtra pas tant que la population microbienne de l'intestin ne reviendra pas à la normale.

Les **effets secondaires additionnels** des antibiotiques incluent une anorexie, des vomissements, et des diarrhées iatrogènes qui peuvent entraîner une confusion entre le tableau clinique et le temps de guérison. La cause de ces diarrhées associées à l'utilisation d'antibiotiques peut être un effet direct des antibiotiques sur la muqueuse intestinale, ou le résultat de la perturbation de la flore bactérienne, entraînant une diminution des fermentations dans le colon. Il est possible que le manque consécutif d'acides gras volatils perturbe la capacité du colon à absorber l'eau et les électrolytes, et que l'augmentation de carbohydrates non fermentés dans le colon prédispose le patient à une diarrhée osmotique.

Enfin, l'utilisation irréfléchie d'antibiotiques chez les animaux de compagnie a de sérieuses **implications dans la santé publique**. Le transfert de la résistance à un antibiotique par des R-facteurs entre 2 bactéries a été démontré chez le chien, et il y a de bonnes raisons de croire qu'une bactérie résistante à un antibiotique peut être transférée de l'animal vers son propriétaire, conduisant à de possibles résistances dans le cas d'antibiothérapies sur des infections gastro-intestinales chez l'homme.

3.2.3.2 Indications de l'antibiothérapie

[22], [24], [35]

- Diarrhée hémorragique aiguë
- Mise en évidence en culture d'un agent pathogène connu
- Septicémie
- Biopsie montrant une bactérie entéro-adhérente
- Présence d'une neutropénie importante ($<1000/\mu\text{l}$)
- Prolifération bactérienne du petit intestin

Tableau 18 – Indications des antibiotiques dans le traitement des diarrhées. [35]

L'utilisation d'antibiotiques en cas de diarrhée est réservée à certaines conditions. L'indication la plus importante est **la suspicion que des bactéries** aient envahi la muqueuse intestinale, où elles peuvent être une cause potentielle de bactériémie ou de septicémie. Les preuves de l'invasion de la muqueuse incluent une diarrhée hémorragique (dysenterie), et des signes de septicémie comme de la fièvre, une dépression, une leucocytose, ou une culture sanguine positive. Toutefois, la présence de filets occasionnels de sang frais sur les fécès n'est pas une indication pour une antibiothérapie.

L'antibiothérapie a pour but d'éliminer les bactéries qui ont pénétré la muqueuse, qui circulent dans le réseau sanguin, et qui ont été distribuées dans d'autres organes comme le foie. L'antibiothérapie **ne vise pas à "stériliser"** l'intestin, ce qui est impossible. Aussi, l'administration parentérale d'antibiotiques est-elle de loin la voie la plus appropriée. Par la suite, des antibiotiques devront être administrés par voie orale, mais celui-ci doit être capable d'une distribution systémique.

L'administration d'antibiotiques est également indiquée si un **agent pathogène est isolé** de la culture des fécès ou si des preuves de l'étiologie bactérienne peut être obtenue par un frottis fécal (spores clostridiens), par une recherche d'entérotoxines, par une culture quantitative du fluide duodéal (SIBO) ou par une biopsie intestinale (bactérie entéro-adhérente). Même en cas de culture positive, si l'animal ne montre pas de signes évidents de septicémie, l'antibiothérapie peut ne pas entraîner une guérison plus rapide que dans le cas d'un traitement de soutien seul. Les animaux disposent en effet d'une large variété de mécanismes de défense naturelle contre les invasions bactériennes, dont la microflore intestinale. Ainsi, la plupart des entérites bactériennes se résoudront seules, sans administration d'antibiotiques. Les facteurs qui influencent la décision d'une antibiothérapie incluent le type de bactérie obtenue en culture, la nature des signes cliniques, et la possibilité que la bactérie obtenue en culture soit dangereuse pour la santé publique. Une antibiothérapie prophylactique peut également s'avérer nécessaire quand un animal présente une forte neutropénie, qui est une complication commune de la parvovirose.

L'utilisation en routine d'antibiotiques dans des diarrhées non hémorragiques n'est pas une garantie de guérison plus rapide, étant donné la petite quantité d'agents pathogènes trouvés en culture, la nature transitoire de la plupart des infections bactériennes, et les effets secondaires potentiels de l'antibiothérapie. Quel que soit l'antibiotique, il est rare qu'il soit nécessaire de l'administrer **plus de 5 jours** dans le traitement des diarrhées aiguës.

Enfin, même dans les cas cités précédemment où une antibiothérapie est indiquée, il n'existe pas de données permettant de déterminer si ces molécules sont véritablement efficaces, car, il est probable que les **endotoxines** absorbées, une substance pour laquelle il n'existe pas encore de traitement répertorié, soient les plus dangereuses.

3.2.3.3 Choix de l'antibiotique

[22], [23], [35]

ANTIBIOTIQUE	EFFETS SUR LA FLORE NORMALE	ACTIVITE BACTERICIDE
Pénicilline G	Minimal	Très bonne
Ampicilline	Majeur	Très bonne
Amoxicilline	Majeur	Très bonne
Triméthoprim-sulfamide	Minimal	Très bonne
Métronidazole	Minimal à modéré	Très bonne
Fluoroquinolones	Minimal	Très bonne
Gentamicine	Minimal	Très bonne
Lincomycine	Majeur	Faible
Chloramphénicol	Minimal	Aucune
Tétracycline	Minimal	Aucune
Erythromycine	Minimal à modéré	Aucune
Vancomycine	(?) Minimal	Très bonne
Clindamycine	Modéré	Modérée

Tableau 19 – Comparaison des molécules antimicrobiennes actives contre les bactéries anaérobies. [35]

Les antibiotiques bactéricides pouvant être administrés par voie parentérale sont recommandés dans le traitement des patients ayant une diarrhée hémorragique sévère et aiguë, et pour les patients dont la diarrhée bactérienne est compliquée de vomissements. L'utilisation

des antibiotiques **oraux non absorbables** doit être évitée, du fait de leur toxicité potentielle si la barrière mucoale est rompue (étant non absorbables, ils sont administrés à des doses élevées, et donc potentiellement toxiques s'ils sont absorbés), et parce que, comme mentionné plus haut, le but de l'antibiothérapie est de tuer les bactéries invasives, et non pas de "stériliser" la lumière intestinale.

L'antibiotique doit être choisi en considérant son **spectre d'activité** et sa **concentration** atteinte dans la lumière intestinale. Ces deux facteurs sont prédominants pour connaître les effets néfastes de l'antibiotique sur la flore intestinale.

ANTIBIOTIQUES	DOSE	COMMENTAIRES
Ampicilline	10-20 mg/kg 3-4 f/j IV,SC,PO	Infection anaérobie, Septicémie (+aminoglycoside)
Céphalotine	22-44 mg/kg 3-4 f/j IV,IM	Septicémie
Enrofloxacin	3-5 mg/kg 2 f/j PO	Infection par des gram négatif
Erythromycine	10 mg/kg 3 f/j PO	Campylobacter seulement
Gentamicine	2,2 mg/kg 3 f/j SC,IV	Septicémie seulement
Chloramphénicol	50 mg/kg 3 f/j PO,IV,SC	Utilisation minimale (CT!)
Tétracyclines	20 mg/kg 3 f/j PO	Prolifération bactérienne
Triméthoprime-sulfamide	15 mg/kg 2 f/j PO,IV,SC	Premier choix chez CN, (CT!)
Métronidazole	10-15 mg/kg 2-3 f/j PO	MICI, anaérobies
Norfloxacin	3-7 mg/kg 2 f/j PO	Infection par des gram négatif

Tableau 20- Doses d'antibiotiques nécessaires pour le traitement des diarrhées bactériennes. [35]

3.2.3.4 Cas particulier du métronidazole

[22], [24], [35], [49]

Mécanisme d'action [3],[17]

En plus de son activité anti-protozoaire (*Giardia*, *Trichomonas*, *Entamoeba Histolytica*) le métronidazole est une molécule antimicrobienne qui a une puissante action **bactéricide sur la plupart des anaérobies** comme *Clostridium* spp et *Bacteroides fragilis*, qui produit des β -lactamase souvent impliquées dans la résistance aux pénicillines.

Dans des conditions anaérobies de faible niveau d'oxydo-réduction, les bactéries anaérobies sensibles réduisent le groupe nitroso du métronidazole, libérant ainsi son métabolite actif. Ce métabolite se lierait et détruirait l'ADN bactérien. L'oxygène est ainsi l'inhibiteur principal du métronidazole, et par conséquent, l'antibiotique est peu efficace dans les tissus très irrigués ou dans les vaisseaux sanguins.

Le métronidazole diffuse passivement dans les tissus et les fluides de l'organisme, incluant la bile, les os, le cerveau, les abcès, la prostate et le vagin. Les concentrations sériques de métronidazole obtenues après une administration orale sont pratiquement équivalentes à celles obtenues après une administration intraveineuse. Le métronidazole subit un métabolisme hépatique intense, et les métabolites inactivés ainsi que les formes inchangées du métronidazole sont éliminés par les reins. Des modifications du dosage ne sont pas nécessaires en cas d'insuffisance rénale, mais le sont en cas d'insuffisance hépatique.

Indications [3],[8], [17],[34], [45],[51], [58]

Cliniquement l'efficacité du métronidazole dans les infections anaérobies est bonne à élevée, et est équivalente à celle de la clindamycine ou de la cefoxitine. Les cas de résistance des bactéries anaérobies au métronidazole sont rares et impliquent une incapacité de la bactérie à réduire le médicament, ce qui est le cas de quelques souches identifiées de *Bacteroides fragilis*. D'autre part, il est admis que les germes anaérobies sont responsables des lésions les plus importantes de la bordure en brosse, entraînant un syndrome de malassimilation au niveau de l'intestin. Ainsi, **le rôle majeur** du métronidazole est le traitement des proliférations bactériennes anaérobies de l'intestin grêle (SIBO) et des péritonites secondaires à une perforation intestinale, mais aussi des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

En effet, le métronidazole semble être efficace dans le traitement des entérocolites lympho-plasmocytaires. Cet effet bénéfique pourrait venir de la suppression de la **prolifération bactérienne** primaire ou secondaire, de **l'action immunosuppressive** du métronidazole (inhibition de l'immunité à médiation cellulaire, atteinte du chimiotactisme des leucocytes, et probablement divers autres effets) ou de l'association des deux. L'intérêt de l'utilisation d'antibiotique dans le cas des MICI est limité voire même contre-indiqué, si ce n'est lors de proliférations bactériennes, ou lorsqu'une destruction massive de la muqueuse risque d'entraîner une infection systémique à partir des germes de la microflore intestinale. Toutefois, le métronidazole est une exception à ces limites de l'antibiothérapie, car son utilisation a montré des bénéfices thérapeutiques à long-terme du fait de sa double action antimicrobienne et immunosuppressive. De plus, le métronidazole serait doté d'une **action métabolique** avec des effets positifs sur le stock enzymatique de la bordure en brosse et sur l'absorption de nutriments comme les acides aminés et le glucose dans l'intestin.

L'action antibactérienne du métronidazole est probablement **plus importante dans l'intestin grêle que dans le gros intestin**, et particulièrement en cas de prolifération bactérienne. De plus, les études expérimentales et cliniques ont démontré qu'il n'était pas possible de supprimer la microflore du colon avec des antibiotiques au-delà de quelques jours. Le métronidazole réduit le nombre de *Bacteroides* spp dans les fécès des hommes ayant une MICI, mais a peu d'influence sur la flore fécale des individus sains.

Bien que le métronidazole soit efficace seul dans le traitement de nombreuses MICI modérées, il est le plus **souvent associé** à d'autres protocoles thérapeutiques (immunosuppresseurs gastro-intestinaux), ce qui permet alors le contrôle des cas réfractaires, et la réduction des doses de prednisolone. De même, une association métronidazole-spiramycine est souvent bénéfique dans le traitement des SIBO, grâce à l'action synergique sur les anaérobies pathogènes et complémentaire sur la flore aérobie de la spiramycine.

Toxicité [3],[16], [17]

Les effets secondaires sont rares, mais des **signes neurologiques** (incluant des convulsions, des dysfonctionnements vestibulaires et cérébelleux sévères), des nausées, des vomissements, des diarrhées ont été observés chez des chiens et des chats ayant reçu des doses élevées (>70 mg/kg/jour) de métronidazole pendant de longues périodes. D'autre part, les cas d'hypersalivation associés à l'administration de métronidazole chez le chat ne sont pas rares, du fait de l'amertume du médicament. Ces symptômes s'arrêtent d'eux-mêmes, à l'arrêt du traitement.

Il est important de noter que les doses recommandées ont été diminuées depuis une dizaine d'années. En effet, le métronidazole était auparavant administré à des doses pouvant atteindre les 60 à 100 mg/kg/jour (alors qu'elle est de 30 mg/kg/jour chez l'homme), ce qui

était alors proche du seuil toxique (environ 70 mg/kg/jour, avec des variations individuelles). Une neurotoxicité consécutive à l'administration de métronidazole pouvait alors être plus fréquemment observée. Des études portant sur l'efficacité du métronidazole ont permis de réduire ses doses à un niveau plus éloigné du seuil toxique.

D'autre part, il a été démontré que le métronidazole pouvait être cancérigène et mutagène chez des animaux de laboratoire, en conséquence, les thérapies prolongées à fortes doses, et les thérapies durant la gestation doivent être évitées.

Modalité d'administration [3],[8], [17],[34], [45],[51], [58]

La dose efficace dans le traitement des MICI et des SIBO (**10 à 20 mg/kg toutes les 12 heures pendant 2 à 4 semaines**) est inférieure à celle nécessaire pour le traitement des protozooses (25 mg/kg toutes les 12 heures pendant 5 jours), ce qui apparaît plus sûr pour des thérapies à long terme. Dans le cadre des MICI, après 2 à 4 semaines de traitement, la dose est réduite à une prise quotidienne.

Le métronidazole (*FLAGYL®*) se présente sous forme de comprimés à 250 mg et à 500 mg, et sous forme d'un sirop à 4% [12].

3.2.4 Les immunosuppresseurs

Lors de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), modérées à sévères, la thérapie médicale est indiquée comme une thérapie **additionnelle au régime alimentaire** de contrôle. Bien qu'une rémission clinique puisse être obtenue dans quelques cas modérés à sévères de MICI sans thérapie médicale, l'expérience prouve que la rémission est **plus rapide, complète et prolongée** si des molécules anti-inflammatoires ou immunosuppresseives sont administrées. Or, plus rapidement l'inflammation intestinale est contrôlée, plus rapidement la barrière de perméabilité intestinale est restaurée, ce qui évite les expositions de l'organisme aux antigènes luminaux, incluant tout particulièrement les antigènes du régime alimentaire de contrôle.

Une grande variété de médicaments a été utilisée sur des bases empiriques dans le traitement des MICI, chez le chien et le chat. Parmi ceux-ci, les corticoïdes, et particulièrement la **prednisolone**, occupent une place importante, puisqu'ils sont la molécule de choix dans le traitement des MICI. Toutefois, leur administration prolongée peut s'avérer néfaste pour le patient, du fait de leurs nombreux effets secondaires, mais aussi inefficace à partir d'un certain moment. D'où l'intérêt de nouvelles molécules immunosuppresseives comme la sulfasalazine, le métronidazole ou l'azathioprine dans le traitement des MICI, ces dernières présentent, en effet, une efficacité intéressante et prolongée avec **moins d'effets secondaires** que les corticoïdes sur le long-terme, et permettent par ailleurs une **utilisation concomitante** de la prednisolone à des doses moins élevées.

3.2.4.1 La sulfasalazine

[8], [13], [24], [34], [35], [45],[51], [58]

La sulfasalazine est une combinaison **d'acide 5-aminosalicylique** et de **sulfapyridine**, joints par un pont azoté. De nombreuses études ont attesté l'efficacité de la sulfasalazine dans le traitement des colites ulcéraives de sévérité moyenne à modérée chez l'homme. Aucune étude contrôlée comparable n'a pu être réalisée chez le chien et le chat, mais la molécule est largement utilisée, et a montré des bénéfices cliniques **convaincants** dans le traitement des colites chroniques chez le chien et le chat. La sulfasalazine demeure la molécule de choix dans le traitement pharmacologique à long terme des colites chroniques chez le chien et probablement chez le chat. Il est toutefois important de réaliser que la molécule n'est pas une panacée, et qu'elle n'est pas efficace chez un nombre significatif d'animaux, ou qu'elle est efficace initialement, puis inefficace au long-terme chez d'autres.

Après l'administration de sulfasalazine, un faible taux de molécule intacte est absorbé dans l'intestin grêle (20 à 30 % chez l'homme) et sera excrété inchangé dans l'urine et la bile, mais la majorité de la sulfasalazine passe inabsorbée dans le colon. Environ 75% de la sulfasalazine atteint le colon, où des bactéries détruisent le pont azoté et libèrent les 2 parties composant la molécule: **le 5-aminosalicylate**, la partie immunosuppresseive active, reste dans le colon et est éventuellement excrété dans les fèces, un faible taux est absorbé, métabolisé dans le foie, et excrété dans les urines, alors que **la sulfapyridine** est largement absorbée, et métabolisée dans le foie (acétylation, hydroxylation, glucuronidation), puis excrétée par les reins. Comme la sulfasalazine nécessite le métabolisme bactérien pour son activation, la molécule n'est **efficace que sur les inflammations du gros intestin**. Une des raisons de l'échec du traitement à base de sulfasalazine peut ainsi venir d'une confusion entre les tableaux cliniques des diarrhées du petit et du gros intestin.

La majorité de l'activité de la sulfasalazine vient du **5-aminosalicylate**, qui a une action anti-inflammatoire. Il **inhibe** à la fois l'activité de la cycloxygénase et de la lipoxygénase,

déprimant ainsi la synthèse des prostaglandines et des leukotriènes. De plus, le 5-aminosalicylate semble avoir une action anti-radicaux libres, interférer avec la fonction et le chimiotactisme des phagocytes, des neutrophiles, et des macrophages, et inhiber la cytotoxicité à médiation cellulaire, quelques aspects de la fonction des plaquettes, la libération histaminique des mastocytes de la muqueuse, l'activité des cellules NK ("natural killer"), et la production de cytokines (IL-1, "Tumor Necrosis Factor") et d'immunoglobulines. La **sulfapyridine** ne semble apporter aucun bénéfice à la thérapie des MICI et agirait uniquement comme une molécule de transport du 5-aminosalicylate jusqu'au gros intestin. Elle a peu d'effets sur la flore du colon, mais elle serait responsable des effets secondaires associés à la sulfasalazine.

Les effets secondaires les plus communs de la sulfasalazine chez le chien sont l'anorexie et le vomissement. Des dépressions, des vomissements, et des anémies ont été observés chez le chat. Généralement, les vomissements sont diminués lors de l'administration simultanée de la sulfasalazine avec la nourriture, ou lors de l'utilisation de comprimés gastro-résistants. **Une kératoconjonctivite sèche (KCS)** peut également apparaître suite à une thérapie à base de sulfasalazine, et concerne des traitements d'en moyenne 6 à 8 mois (avec toutefois un intervalle de 1 mois à 2 ans) selon les différentes études réalisées. [13]. Cette KCS est réversible ou partiellement réversible à l'arrêt du traitement ou à la diminution des doses de sulfasalazine, si la sécheresse lacrymale est **détectée** suffisamment tôt (seulement 30% des cas). Cet effet secondaire a été attribué à la moitié sulfapyridine de la sulfasalazine, qui semblerait endommager directement les glandes lacrymales et nictitantes, réduisant la phase aqueuse des larmes. Ainsi, les chiens subissant des thérapies prolongées à base de sulfasalazine doivent être fréquemment contrôlés (contrôles mensuels ou bimensuels), à l'aide d'un test de Schirmer, quant au développement éventuel d'une KCS. L'importance relative des effets secondaires de la sulfasalazine ont conduit au développement de nouvelles molécules contenant le 5-aminosalicylate, mais pas la sulfapyridine.

La sulfasalazine (*SALAZOPYRINE®*) existe sous forme de comprimés gastro-résistants à 500 mg [12]. Différents schémas thérapeutiques ont été utilisés avec succès. Le schéma thérapeutique le plus classique est le suivant : **12,5 mg/kg toutes les 6 heures pendant 2 semaines, puis 12,5 mg/kg toutes les 12 heures pendant 4 semaines supplémentaires**. D'autres auteurs préconisent des doses de 20 à 30 mg/kg toutes les 8 heures pendant 3 à 6 semaines. Les effets anti-inflammatoires de la sulfasalazine sont doses-dépendants, et quelques chiens avec des colites réfractaires ont nécessité des doses allant jusqu'à 50 mg/kg toutes les 8 heures. De même, chez le chat, une grande variété de dosages a été rapportée, mais la dose de 10 à 20 mg/kg toutes les 24 heures semble être la plus sûre et la plus efficace, étant donné la grande sensibilité du chat au salicylate, et les risques d'intoxications si des doses trop élevées sont administrées.

La plupart des patients répondent à la sulfasalazine seule ou combinée à un régime alimentaire en 1 à 4 semaines après la mise en place du traitement. Le diagnostic devra être réexaminé si les signes cliniques ne s'améliorent pas après 4 semaines de traitement, ou s'ils réapparaissent à l'arrêt du traitement

Par ailleurs, l'un des **échecs thérapeutiques** les plus fréquemment rencontrés lors de l'utilisation de la sulfasalazine est l'arrêt du traitement trop tôt, à la résolution des symptômes, ce qui peut alors conduire à une diarrhée réfractaire au traitement qui était bénéfique auparavant. Aussi, certains auteurs préconisent-ils chez le chien que la dose de sulfasalazine ne soit réduite à 12,5 mg/kg toutes les 12 heures qu'après 4 semaines de selles normales. Puis, après 4 semaines sans diarrhée, la dose de maintenance devra être réduite de 50%, mais toujours en 2 prises quotidiennes. Si la diarrhée récidive, la dose devra être augmentée au niveau précédent qui permettait le contrôle des symptômes. Chez certains chiens, la sulfasalazine pourra être arrêtée, alors que chez d'autres, une thérapie à long-terme sera

nécessaire. Enfin, il est important de noter qu'un régime hypoallergénique ou hautement digestible administré simultanément à la sulfasalazine augmente les chances de réussite de la thérapie, et permet de diminuer les doses de sulfasalazine nécessaires.

3.2.4.2 La mésalamine et l'olsalazine

[8], [24], [34], [45],[51], [58]

Des préparations à base de **5-aminosalicylate seul** sont désormais disponibles en médecine humaine pour le traitement des colites ulcéraives. Dans la plupart des cas, les doses recommandées sont de 1 à 2 g par jour, divisées en 5 prises.

Rapport-Gratuit.com

schéma thérapeutique classiquement utilisé permet de réduire la prednisolone à une dose acceptable et parfois même de l'éliminer.

L'azathioprine (*IMUREL*®) existe sous forme de comprimés sécables à 50 mg [12]. La dose d'azathioprine habituellement utilisée chez le chien est de **50 mg/m² ou 1 à 2 mg/kg une fois par jour pendant 2 semaines, suivi d'une thérapie en jours alternés**. Une dose plus basse est recommandée chez le chat (0,3 à 0,5 mg/kg toutes les 48 heures). Une période de 3 à 4 semaines sans effet doit être attendue avant que les effets bénéfiques de l'azathioprine commencent à apparaître, et le traitement devra être poursuivi pendant 3 à 9 semaines.

L'effet secondaire le plus important de l'azathioprine est un **effet supprimeur sur la moelle épinière**. Cet effet est le plus souvent modéré, et une dépression sévère de la moelle épinière est rare, le plus souvent observée tôt dans le protocole thérapeutique, plus commune chez les chats que chez les chiens, et habituellement réversible à l'arrêt du traitement. Une **numération-formule** doit donc être réalisée tous les 10 à 14 jours pendant les 2 à 3 premiers mois de la thérapie, et doit être répétée à intervalles mensuels ou bimensuels par la suite. Tout traitement à base d'azathioprine doit être arrêté si une neutropénie ou une thrombocytopenie marquées se développent. Les autres effets secondaires de l'azathioprine sont l'anorexie, et, plus rarement, une pancréatite, ou une atteinte hépatique.

3.2.4.4 Les autres molécules

[24], [34], [45],[51], [58]

Les **antibiotiques** comme le métronidazole ou la tylosine ont, en plus de leur activité antibactérienne, une activité immunosuppressive utile dans le traitement des MICI.

Le **cyclophosphamide** est un puissant immunosupprimeur qui peut avoir un intérêt dans le traitement des MICI réfractaires chez le chien et le chat. Le cyclophosphamide (*ENDOXAN*®) est plus facile à administrer que l'azathioprine chez le chat parce qu'il nécessite un dosage moins fréquent (50 mg/m², 4 fois par semaine), mais le dosage des comprimés reste le même (50 mg par comprimés [12]), ce qui correspond à 1/8 à 1/4 de comprimé 4 fois par semaine chez le chat. Le cyclophosphamide est également utilisable sous la forme d'une solution injectable (500 ou 100 mg par flacon). Les effets secondaires incluent un effet supprimeur sur la moelle épinière, et, particulièrement chez le chien, une cystite hémorragique. Une numération-formule devra donc être régulièrement réalisée en cas d'administration de ce médicament.

La **cyclosporine** (*SANDIMMUN*®) semble être prometteuse dans la thérapie des MICI réfractaires, elle s'utilise à la dose de 2 mg/kg/j en deux prises quotidiennes chez le chien, et existe sous la forme de comprimés à 50 mg [12]. La cyclosporine agit en inhibant l'interleukine 2 libérée par les lymphocytes T auxiliaires, ce qui empêche le recrutement et la prolifération des cellules T, et inhibe la libération d'interféron γ .

Le **chlorambucil**, un agent alkylant, peut également être nécessaire dans certains cas réfractaires et il est utilisé quand l'azathioprine n'est pas toléré. Le chlorambucil (*CHLORAMINOPHENE*®) existe sous forme de gélules à 2 mg [12], et est administré à la dose de 1,5 mg/m² un jour sur deux, ou, lors de thérapies plus fortes, à la dose de 15 mg/m² par jour pendant 4 jours de suite, toutes les 3 semaines. Bien que l'auteur n'aie pas observé d'effet secondaire avec ces doses, une numération-formule devra être périodiquement réalisée pour surveiller une éventuelle myélosuppression.

Comme pour l'azathioprine, l'utilisation ces trois dernières molécules, qui sont de puissants immunosupprimeurs, ne devrait concerner **que les cas de MICI sévères** (attestées par biopsie) et réfractaires aux corticoïdes, à la sulfasalazine et au métronidazole.

En conclusion, la plupart des diarrhées aiguës causées par une indigestion, des parasites, ou des toxiques sont transitoires et modérées, et répondent très bien à un traitement symptomatique. Toutefois, un pronostic plus réservé sera prononcé dans le cas des diarrhées aiguës sévères, hémorragiques, et/ou accompagnées de signes systémiques.

Les patients en diarrhées chroniques devront recevoir un pronostic réservé lorsque les symptômes ne se résolvent pas spontanément ou ne répondent pas à un traitement symptomatique. Un diagnostic définitif, nécessitant le plus souvent une biopsie intestinale, permettra alors la mise en place d'un traitement spécifique.

Enfin, selon la sévérité de la diarrhée, la thérapie anti-diarrhéique s'accompagne :

- d'une diète plus ou moins longue, suivie d'un régime alimentaire hyperdigestible ou hypoallergénique,
- d'une réhydratation intraveineuse afin de corriger les désordres hydroélectriques,
- de probiotiques, c'est-à-dire de compléments alimentaires à base de bactéries vivantes, qui permettraient de rétablir l'équilibre de la microflore intestinale,
- de traitements spécifiques, établis suite à diverses investigations : anti-parasitaires, anti-coccidiens, correction des troubles endocriniens ou métaboliques, intervention chirurgicale...
- de vitamines : l'acide folique, la cobalamine et les vitamines liposolubles, dont l'absorption est souvent diminuée lors de malabsorption, facilitent la réparation de la muqueuse.

Molécules	Propriétés	Effets secondaires	Nom déposé	Posologie
Kaolin	Pansement intestinal	Interactions médicamenteuses. Long-terme CI.	<i>KAOBROL®</i> <i>KAOMUTH®</i>	--
Sels de bismuth	Pansement intestinal et action AI locale	--	<i>OLIGOSOL bismuth®</i>	0,25 ml/kg
Clidinium (+chlordiazepoxide)	Anticholinergique (+sédatif)	Iléus paralytique Atteinte SNC	<i>LIBRAX®</i>	0,1-0,25 mg/kg 2-3 fois/j
Oxybutynine	Anticholinergique	Iléus paralytique Atteinte SNC	<i>DITROPAN®</i>	0,2 mg/kg 2 fois/j
Diphénoxylate (+atropine)	Opiïdes (+anticholinergique)	Dépression SNC CI=bactérie invasive	<i>DIARSED®</i>	0,06 mg/kg 2-3 fois/j CT-CN
Lopéramide	Opiïde	Moindres par rapport au diphénoxylate	<i>IMODIUM®</i>	0,08 mg/kg 3 fois/j
Métronidazole	Antibiotique et action AI locale	Neurotoxicité à doses élevées	<i>FLAGYL®</i>	10-20 mg/kg 2 fois/j
Sulfasalazine	AI intestinal	KCS	<i>SALAZOPYRINE®</i>	12,5 mg/kg 2-4 fois/j
Mesalamine	AI intestinal	(KCS)	<i>PENTASA®</i> <i>ROWASA®</i>	10-20 mg/kg 3 fois/j
Olsalazine	AI intestinal	(KCS)	<i>DIPENTUM®</i>	idem
Azathioprine	Immunosuppresseur	Myélosuppression Pancréatite	<i>IMUREL®</i>	1-2 mg/kg/j, puis TJA

Tableau 21 – Bilan de la troisième partie : Médicaments humains utilisables en thérapie anti-diarrhéique chez les carnivores domestiques. [12]

CONCLUSION

La fréquence des trois affections digestives développées dans cet ouvrage, ainsi que les nombreux échecs thérapeutiques associés à l'utilisation seule de médicaments vétérinaires dans le cadre de leurs thérapies respectives, justifient l'utilisation de spécialités à usage humain chez les carnivores domestiques souffrant de ces affections.

Cette solution s'assortit de contraintes quant à l'administration et à la sécurité d'emploi de médicaments non adaptés aux animaux et sans AMM pour ceux-ci. Mais, lorsque cet emploi se fait dans des conditions adéquates, ces contraintes semblent bien faibles au regard de l'amélioration clinique que ces médicaments apportent, et elles ne devraient pas mener à un non-usage de ceux-ci, constituant parfois une perte de chance pour la santé du patient.

De façon générale, le recours éclairé aux médicaments humains offre, d'ailleurs, de nombreux avantages au thérapeute vétérinaire :

- un élargissement de l'éventail thérapeutique
- un ciblage thérapeutique plus précis
- un coût global inférieur
- des solutions récentes et novatrices

La clé de l'utilisation de ces produits est la formation continue des vétérinaires, qui doivent apprendre à maîtriser leur prescription et à actualiser leurs connaissances, quelle que soit l'ancienneté de leur formation. Les progrès de la médecine humaine, en particulier, doivent être suivis par le corps vétérinaire, et adaptés à leurs patients, lorsqu'ils peuvent être bénéfiques, par le biais d'études rigoureuses.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BEALE KM, ALTMAN D, CLEMMONS RR, BOLON B. Systemic toxicosis associated with azathioprine administration in domestic cats. *American Journal of Veterinary Research*, 1992, **53**, p.1236-1240.
- [2] BOECKH A. Misoprostol. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, January 1999, **21**, p.66-67.
- [3] BOOTHE DM. Anaerobic infections in small animals. *Problems in Veterinary Medicine*, 1990, **2**, p.340.
- [4] BOOTHE DM. Gastrointestinal Pharmacology. *Veterinary Clinics of North America : Small Animal Practice*, March 1999, **29**, p.343-372.
- [5] BOWERSOX TS, *et al.* The Use of a Synthetic Prostaglandin E1 Analog as a Gastric Protectant Against Aspirin-Induced Haemorrhage in the Dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*, September/October 1996, **32**, p.401-407.
- [6] BRIGHT RM, JENKINS C, DENOVE R, MCCRACKIN MA, TOAL R. Chronic diarrhoea in a dog with regional granulomatous enteritis. *Journal of Small Animal Practice*, 1994, **35**, p.423-426.
- [7] BROOKS D., WATSON GL. Omeprazole in a dog with gastronomie. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, November/December 1997, **11**, p.379-381.
- [8] BURROWS CF. Canine Colitis. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 1992,**14**, p.1347-1354.
- [9] CODNER EC, LEIB MS. Endoscopy case of the month : Chronic vomiting with acute hematemesis in a dog. *Veterinary Medicine*, November 1992, **87**, p.1074-1078.
- [10] DAIGLE JC, HOSGOOD G., FOIL CS, HUNTER RP. Effect of cimetidine on pharmacokinetics of orally administered cyclosporine in healthy dogs. *American Journal Veterinary Research*, July 2001, **62**, p.1046-1050.
- [11] DARGENT F., BALOUKA R. Une toux a parfois une origine digestive. *La Semaine Vétérinaire*, 31 mars 2001, n° **1010**, p.18.
- [12] DICTIONNAIRE VIDAL. 76^{ème} édition, Paris, Editions du dictionnaire VIDAL, 2000.
- [13] DIEHL KJ, ROBERTS SM. Keratoconjunctivitis Sicca in dogs associated with sulfonamide therapy : 16 cases (1980-1990). *Progress in Veterinary and Comparative Ophthalmology*, 1991, 1, p.276-282.
- [14] DIMSKI DS. Constipation: Pathophysiology, Diagnostic Approach, and Treatment. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*, August 1989, **4**, p.247-254.

- [15] DOUBEK J., *et al.* Reactive oxygen species in the pathogenesis of stress-induced gastric ulceration in rats and protective effect of omeprazole. *Acta Veterinaria BRNO*, 1996, **65**, p.201-207.
- [16] DOW SW, LECOUTEUR RA, POSS ML, BEADLESTON D. Central nervous system toxicosis associated with metronidazole treatment of dogs : Five cases (1984-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1989, **195**, p. 365-368.
- [17] DOW SW, PAPICH MG. An update on antimicrobials: New uses, modifications, and developments. *Veterinary Medicine*, 1991, **86**, p.708.
- [18] DOWLING PM. Therapy of gastrointestinal ulcers. *Canine Veterinary Journal*, May 1995, **36**, p.276-278.
- [19] DOWLING PM. Life after cisapride : Prokinetic drugs for small animals. *Veterinary Medicine*, September 2000, **95**, p.678-685.
- [20] DOWLING PM. Prokinetic drugs : Metoclopramide and Cisapride. *Canine Veterinary Journal*, February 1995, **36**, p.115-116.
- [21] ETTINGER SJ (ed.) *et al.* Diseases of the stomach. *Textbook of Veterinary Internal Medicine : diseases of the dog and cat*, 2000, **Ed.5, Chapter 103**, p.1153-1164.
- [22] ETTINGER SJ (ed.) *et al.* Diseases of the small intestine. *Textbook of Veterinary Internal Medicine : diseases of the dog and cat*, 2000, **Ed.5, Chapter 104**, p.1175-1228.
- [23] ETTINGER SJ (ed.), DENOVO RC. Constipation, Tenesmus, Dyschezia, and Fecal Incontinence. *Textbook of Veterinary Internal Medicine : diseases of the dog and cat*, 2000, **Ed.5, Chapter 23**, p.115-121.
- [24] ETTINGER SJ (ed.), LEIB MS, MATZ ME. Diseases of the large intestine. *Textbook of Veterinary Internal Medicine : diseases of the dog and cat*, 2000, **Ed.5, Chapter 105**, p.1233-1257.
- [25] ETTINGER SJ (ed.). TWEDT DC. Diseases of the oesophagus. *Textbook of Veterinary Internal Medicine : diseases of the dog and cat*, 2000, **Ed.5, Chapter 102**, p.1124-1135.
- [26] FITZSIMONS H. Cisapride. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, April 1999, **21**, p.324-327.
- [27] FORRESTER SD, BOOTHE DM, WILLARD MD. Clinical Pharmacology of Antiemetic and Antiulcer Drugs. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*, August 1989, **4**, p.194-201.
- [28] GOGNY M., ROUAULT-LHUISSIER I. Evaluation endoscopique et pH-métrique de l'activité protectrice et anti-acide du phosphate d'aluminium chez le chien anesthésié. *Recueil de Médecine Vétérinaire*, Mars 1993, **169**, p.191-197.

- [29] GRABAREVIC Z., *et al.* Brain-mediated protective interactions of histaminergic H₂ and dopaminergic systems in rats. *Acta Veterinaria Hungarica*, 1997, **45**, p.85-93.
- [30] GROOTERS AM, SHERDING RG, JOHNSON SE. Endoscopy case of the month : Chronic vomiting and weight loss in a dog. *Veterinary Medicine*, March 1994, **89**, p.196-200.
- [31] GUILFORD WG. The Enteric Nervous System : Function, Dysfunction, and Pharmacological Manipulation. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*, February 1990, **5**, p.46-56.
- [32] GUILFORD WG. Motility Disorders of the Bowel. *Strombeck's small animal gastroenterology*, by WG Guilford *et al.*, 1996, **Ed.3**, p.532-538.
- [33] GUILFORD WG. Vomiting : Pathophysiology and Pharmacologic Control. *Strombeck's small animal gastroenterology*, by WG Guilford *et al.*, 1996, **Ed.3**, p.257-258.
- [34] GUILFORD WG. Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases. *Strombeck's small animal gastroenterology*, by WG Guilford *et al.*, 1996, **Ed.3**, p. 457- 468.
- [35] GUILFORD WG, STROMBECK DR. Classification, Pathophysiology, and Symptomatic Treatment of Diarrheal Diseases. *Strombeck's small animal gastroenterology*, by WG Guilford *et al.*, 1996, **Ed.3**, p. 351- 365.
- [36] GUPTA S, YADAVA JNS. Comparative efficacy of various antidiarrhoeal drugs against E.Coli enterotoxins induced diarrhoea in animal models. *Indian Veterinary Medical Journal*, 1990, **14**, p.1-16.
- [37] HALL JA, WASHABAU RJ. Diagnosis and treatment of gastric motility disorders. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, March 1999, **29**, p.377-392.
- [38] HANSON SM, BOSTWICK DR, TWEDT DC, SMITH MO. Clinical evaluation of cimetidine, sucralfate, and misoprostol for prevention of gastrointestinal tract bleeding in dogs undergoing spinal surgery. *American Journal Veterinary Research*, November 1997, **58**, p. 1320-1323.
- [39] HASLER AH, WASHABAU RJ. Cisapride Stimulates Contraction of Idiopathic Megacolon Smooth Muscle in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, November/December 1997, **11**, p.313-318.
- [40] HOSKINS JD. Management of Fecal Impaction. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, November 1990, **12**, p.1579-1585.
- [41] HOUSTON DM, TAYLOR JA. Acute pancreatitis and bone marrow suppression in a dog given azathioprine. *Canadian Veterinary Journal*, 1991, **32**, p.496-497.
- [42] HUGNET C., *et al.* Loperamide poisoning in the dog. *Veterinary and Human Toxicology*. 1996, **38**, 31-33.

- [43] JENKINS CC, *et al.* Comparaison of effects of cimetidine and omeprazole on mechanically created gastric ulceration and on aspirin-induced gastritis in dogs. *American Journal Veterinary Research*, May 1991, **52**, p.658-661.
- [44] JENKINS CC, DENOVO RC. Omeprazole : A Potent Antiulcer Drug. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 1991, **13**, p.1579-1582.
- [45] JERGENS AE. Inflammatory Bowel Disease : Current Perspectives. *Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice*, 1999, **29**, p.501-521.
- [46] JERGENS AE, GREVE JH. Endoscopy case of the month : Chronic vomiting in a dog. *Veterinary Medicine*, September 1992, **87**, p. 872-877.
- [47] JOHNSON SE. Loperamide : A Novel Antidiarrheal Drug. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 1989, **11**, p.1373-1375.
- [48] JOHNSTON A., *et al.* The Effect of Misoprostol on Aspirin-Induced Gastroduodenal Lesions in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, January/February 1995, **9**, p.32-38.
- [49] LECOINDRE P., CHEVALLIER M., GILLARD R., DAIRIN F. Proliférations bactériennes chroniques et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin grêle du chien. Evaluation de l'efficacité thérapeutique d'une association de spiramycine et de métronidazole. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 1998, **149**, p. 843-852.
- [50] LEGRANGE SN, BOOTHE DM, HAERNDON S., WILLARD MD. Pharmacokinetics and Suggested Oral Dosing Regimen of Cisapride : A Study in Healthy Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, November/December 1997, **33**, p.517-522.
- [51] LEIB MS, *et al.* Plasmacytic lymphocytic colitis in the dog. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery Small Animal*, 1989, **4**, p.241-246.
- [52] LEIB MS. Endoscopy case of the month : Chronic intermittent vomiting in a dog. *Veterinary Medicine*, May 1992, **87**, p.408-410.
- [53] MATHEWS KA. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats. *Canine Veterinary Journal*, September 1996, **37**, p.539-543.
- [54] MOSES L., *et al.* Oesophageal Motility Dysfunction in Cats : A study of 44 Cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, July/August 2000, **36**, p.309-312.
- [55] MURTAUGH RJ, *et al.* Use of synthetic prostaglandin E1 (misoprostol) for prevention of aspirin-induced gastroduodenal ulceration in arthritic dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, January 1993, **202**, p.251-256.
- [56] NEIGER R., GASCHEN F., JAGGY A. Gastric Mucosal Lesions in Dogs with Acute Intervertebral Disc Disease : Characterization and Effects of Omeprazole or Misoprostol. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2000, **14**, p.33-36.

- [57] RICHTER KP. Treating acute vomiting in dogs and cats. *Veterinary Medicine*, August 1992, **87**, p.814-818.
- [58] RICHTER KP. Lymphocytic plasmacytic enterocolitis in dogs. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery Small Animal*, 1992, **7**, p.134-144.
- [59] RICHTER KP. Therapy for vomiting patients with gastrointestinal ulcers. *Veterinary Medicine*, August 1992, **87**, p.819-824.
- [60] ROHRER CT, *et al.* Efficacy of misoprostol in prevention of gastric hemorrhage in dogs treated with high doses of methylprednisolone sodium succinate. *American Journal Veterinary Research*, August 1999, **60**, p.982-984.
- [61] STALEY EC, STALEY EE. Loperamide intoxication in a seven-week-old pup. *Veterinary and Human Toxicology*, 1994, **36**, p.451.
- [62] STANTON ME, BRIGHT RM. Gastroduodenal Ulceration in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1989, **3**, p.238-244.
- [63] TWEDT DC. Endoscopy case of the month : Regurgitation in a puppy. *Veterinary Medicine*, September 1993, **88**, p.830-835.
- [64] TYLER JW. Hepatoencephalopathy. Part II. Pathophysiology and Treatment. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, September 1990, **12**, p.1260-1269.
- [65] VOLMER PA. Cisapride Toxicosis in Dogs. *Veterinary and Human Toxicology*, April 1996, **38**, p.118-120.
- [66] WALLACE MS, ZAWIE DA, GARVEY MS. Gastric Ulceration in the Dog Secondary to the Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, September/October 1990, **26**, p.467-472.
- [67] WASHABAU RJ, HALL JA. Cisapride. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, November 1995, **207**, p.1285-1287.
- [68] WASHABAU RJ, HALL JA. Gastrointestinal Prokinetic Therapy : Dopaminergic Antagonist Drugs. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, February 1997, **19**, p.215-219.
- [69] WASHABAU RJ, HALL JA. Gastrointestinal Prokinetic Therapy : Motilin-like Drugs. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, March 1997, **19**, p.281-287.
- [70] WASHABAU RJ, HALL JA. Gastrointestinal Prokinetic Therapy : Serotonergic Drugs. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, April 1997, **19**, p.473-478.

- [71] WASHABAU RJ, HALL JA. Gastrointestinal Prokinetic Therapy : Acetylcholinesterase Inhibitors. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, May 1997, **19**,p.615-618.
- [72] WASHABAU RJ, HALL JA. Diagnosis and management of Gastrointestinal Motility Disorders in Dogs and Cats. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, June 1997, **19**, p.721-734.
- [73] WASHABAU RJ, HOLT D. Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy of Feline Idiopathic Megacolon. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, March 1999, **29**, p.589-601.
- [74] WASHABAU RJ, SAMMARCO J. Effects of Cisapride on feline colonic smooth muscle fonction. *American Journal Veterinary Research*, April 1996, **57**, p.541-546.
- [75] WECHSUNG E., HOUVENAGHEL A. Effects of Cisapride on Myoelectrical Activity of the Gastrointestinal Tract in the Conscious Miniature Pig. *Journal of Veterinary Medicine Séries A*, 1998, **45**, p63-68.
- [76] WILLARD MD, DELLES EK. Endoscopy case of the month : Chronic regurgitation in a dog. *Veterinary Medicine*, May 1993, **88**, p.406-410.