

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Marie ILLEGEMS

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2006

**L'ULCERE GASTRIQUE DU CHEVAL
ET SES TRAITEMENTS**

Président : Monsieur François LANG, Professeur de Pharmacologie
Membres du jury : Monsieur Marc LE BORGNE, Maître de conférences de Chimie
Thérapeutique
Monsieur Jean-Paul DORCKEL, Pharmacien
Madame Anne Véronique DELAUNAY, Vétérinaire

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	3
PARTIE I _ PHYSIOLOGIE DIGESTIVE DU CHEVAL.....	9
I. La digestion du cheval : bref aperçu.....	9
1. La cavité buccale.....	9
2. L'œsophage.....	10
3. L'estomac.....	10
4. L'intestin grêle.....	10
5. Le gros intestin : caecum et côlon.....	11
6. Le rectum et l'anus.....	11
II. Anatomie de l'estomac.....	12
1. Conformation extérieure.....	12
2. Conformation intérieure.....	13
3. La paroi gastrique.....	14
III. Le fonctionnement de l'estomac : les particularités du cheval.....	17
IV. La sécrétion gastrique.....	18
A. Les glandes de l'estomac.....	18
B. Les substances sécrétées.....	19
V. Les moyens de protection de la muqueuse gastrique.....	26
A. La vascularisation.....	26
B. Les défenses de la muqueuse glandulaire.....	27
C. Les particularités de la muqueuse non glandulaire.....	30
D. Le surfactant gastrique.....	31
PARTIE II _ PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ULCERE.....	32
I. Introduction.....	33
II. L'épidémiologie des ulcères.....	34
1. Prévalence.....	34
2. Classification / Description.....	35
III. Les signes cliniques.....	38
1. La forme subclinique.....	38
2. La forme clinique.....	38
3. Les ulcères perforants.....	40
4. La douleur abdominale.....	41
IV. Moyens diagnostics.....	43
1. La gastroscopie.....	43
2. La radiographie.....	46
3. La scintigraphie.....	47
4. La laparotomie exploratrice.....	48
5. Les futurs outils diagnostiques.....	48
V. LES FACTEURS FAVORISANTS.....	50
1. Les AINS.....	50
2. Le stress.....	56
3. L'activité physique.....	58
4. Helicobacter pylori.....	59
5. L'influence de l'alimentation.....	60
6. Les facteurs influant sur la vidange gastrique.....	63
7. Le reflux duodéal.....	63
8. Au.....	64
tres hypothèses.....	64
PARTIE III _ LES TRAITEMENTS.....	65
I. Introduction.....	66
II. Les anti-sécrétoires.....	67
1. Les antagonistes histaminiques de type 2.....	67

2. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	72
2.1. GastroGard™	77
2.2. UlcerGard™	82
3. Comparaisons entre les IPP et les anti H ₂	83
III. Les anti-acides	85
1. Le sucralfate	86
2. Les analogues de la prostaglandine	87
3. Le bismuth	88
4. Hydroxyde d'aluminium et de magnésium : Maalox™	89
IV. Bilan entre anti-sécrétoires et anti-acides	90
V. Les nutricaments	91
1. Pronutrin™ (Boehringer)	91
2. Ekygard™ (Audevard)	93
VI. Conséquences d'un traitement anti-ulcéreux à long terme	94
VII. Prévention	95
PARTIE IV. AVIS DES PROFESSIONNELS SUR L'EFFICACITE DES TRAITEMENTS ANTI- ULCEREUX : REALITES DU TERRAIN	96
I. Introduction	97
II. L'avis du vétérinaire	98
III. L'avis de l'éleveur et de l'entraîneur	100
ANNEXE 1	102
ANNEXE 2	103
ANNEXE 3	104
ABREVIATIONS EMPLOYEES	106
LEXIQUE	107
LISTE DES FIGURES	108
LISTE DES TABLEAUX	110
BIBLIOGRAPHIE	111

INTRODUCTION

Le cheval fait partie de notre vie depuis des siècles. Autrefois, il était indispensable au fonctionnement même de notre société. Tout d'abord chassé, puis domestiqué, il a été, tour à tour, utilisé comme moyen de transport, outil agricole, allié de champ de bataille... Sa place a évolué petit à petit. N'étant plus d'usage indispensable, il est devenu un objet de loisir et de compétition ; c'est même parfois un athlète à part entière, que ce soit au niveau des sports équestres, ou dans le monde des courses.

A force de sélections de lignées pures, mais aussi parfois de croisements, l'homme a créé de nombreuses races de chevaux, pour chacune des utilisations qu'il souhaitait : cheval de course, de dressage, de saut d'obstacles, de randonnée, d'attelage, etc.... La vie du cheval du XXI^{ème} siècle est désormais très éloignée de ses origines naturelles. Toutes ces modifications ont eu des répercussions importantes sur la physiologie de son organisme. Le cheval a parfois réussi à s'adapter aux contraintes que l'homme lui imposait, mais parfois il en subit les conséquences. C'est pourquoi, on peut observer, chez le cheval domestique, des pathologies qui n'existent pas chez ses rares homologues encore sauvages.

L'ulcère gastrique est l'une de ces pathologies. Cette affection était encore peu connue il y a une dizaine d'années ; non pas que son incidence ait augmenté, mais parce qu'elle était sous diagnostiquée, faute de connaissances et de moyens techniques. Aujourd'hui, la démographie de l'ulcère explose. La science cherche à découvrir les thérapeutiques les plus adaptées, car si ce syndrome peut parfois se révéler bénin, il peut aussi, dans certains cas, entraîner la mort de l'animal.

La première partie de ce travail est consacrée à l'anatomie du cheval afin d'y découvrir les similitudes par rapport à l'homme, mais aussi les particularités de cette espèce.

Dans une deuxième partie sera abordée la physiopathologie de l'ulcère : description, classification, mais surtout les causes d'apparition et les facteurs favorisants.

Dans un troisième temps, un condensé des traitements, actuellement disponibles, sera réalisé, aussi bien au niveau du marché français, qu'à l'étranger. Ce récapitulatif a pour but de permettre de comparer les différentes thérapeutiques entre elles.

Enfin, quelques professionnels de la filière cheval ont été interrogés sur leurs opinions vis-à-vis de ces traitements, afin d'en obtenir une critique constructive.



Fan Idole
(2^{ème} du Prix d'Amérique 2001)



Jag de Bellouet
(Gagnant du Prix d'Amérique 2005)



Al Capone II
(7 fois vainqueurs du Prix
La Haie Jousselin)



Dalakhani
(Vainqueur de l'Arc de Triomphe 2003)



Un Crin d'Or
(Gagnant du Derby International d'Arcachon)



Endurance 90km

Jumping : Cycle Classique 6 ans A

PARTIE I _ PHYSIOLOGIE DIGESTIVE DU CHEVAL

I. LA DIGESTION DU CHEVAL : BREF APERÇU

Le cheval fait partie de la famille des grands herbivores monogastriques. Son appareil digestif est particulièrement volumineux, puisqu'il mesure plus de 30 mètres de long. Il se divise de la façon suivante¹ :

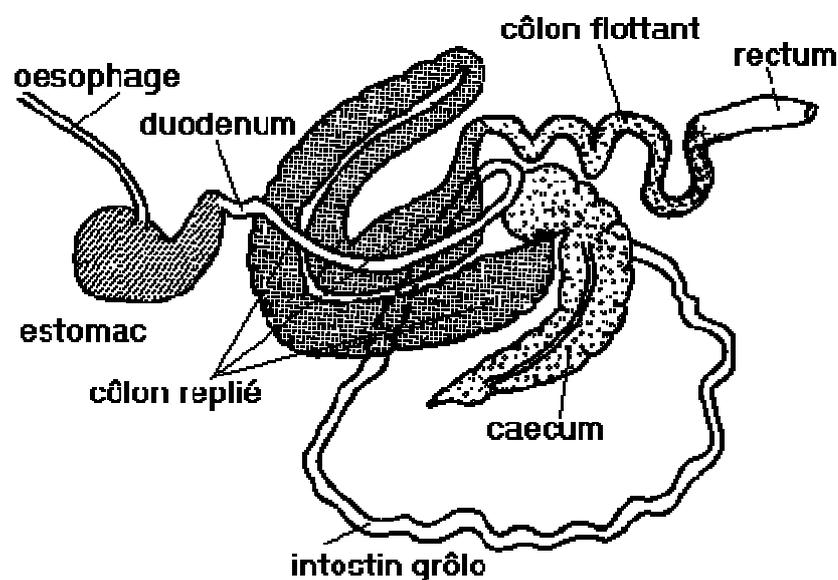


Figure 1_ Le tube digestif du cheval : vue d'ensemble.

1. La cavité buccale

Avec des lèvres très sensibles et mobiles, le cheval peut trier et sélectionner chaque brin d'herbe, avec l'aide également de longs poils tactiles présents sur les lèvres supérieure et inférieure. Les aliments ainsi ingérés sont minutieusement broyés et se mélangent à la salive produite en quantité importante, jusqu'à 50 litres par jour. Cette mastication est essentielle, car le cheval n'a pas la possibilité de régurgiter le bol alimentaire, comme les ruminants. S'il ne broie pas l'écorce de cellulose des grains ingérés, ceux-ci traversent le tube digestif et ressortent intacts,

¹ <http://www.galopin-fr.net/alim/digerst.htm>

perdant ainsi toute valeur nutritive. Il faut laisser à l'animal tout le temps et le calme nécessaire à une bonne mastication (environ 20 minutes pour 1 kg d'avoine et 40 minutes pour 1 kg de foin), ainsi qu'une source d'eau à sa disposition en quantité importante.

La salive permet une prédigestion des aliments et sert également à tamponner l'acidité gastrique.

2. L'œsophage

L'œsophage reçoit les aliments déglutis et les conduit jusque dans l'estomac. Il est composé d'une puissante musculature qui active le passage des aliments et est long d'environ 1,5 mètre. Il se termine par le cardia, muscle très puissant empêchant tout retour des aliments.

3. L'estomac

Un des éléments les plus remarquables de l'estomac est sa petite taille, comparée au volume de l'animal. Sa capacité oscille entre 5 et 15 litres en fonction de l'individu et des repas. Il ne se remplit qu'au deux tiers, soit une capacité réelle de 3 à 10 litres.

L'estomac se vidange au fur et à mesure de la consommation des aliments, jusqu'à 6 à 10 fois par jour. Comme il est de petite taille, les repas doivent être peu volumineux et nombreux afin d'éviter une vidange sans digestion et de longues périodes de vacuité qui entraînent une montée de l'acidité. Un quart du contenu de l'estomac se vidange en seulement $\frac{1}{2}$ heure et les $\frac{2}{3}$ de la totalité du bol alimentaire quittent l'estomac au bout d'une heure. Seul le dernier tiers y séjourne pendant 5 à 6 heures si aucun autre aliment n'est ingéré. Au final, la digestion gastrique n'est totalement efficace que sur cette dernière fraction de ration. Le reste des aliments transite trop rapidement dans l'intestin et ne sera pas correctement digéré car il n'aura pas subi la totalité des premières étapes de la digestion gastrique.

Les fibres de cellulose sont résistantes aux sucs gastriques et ne subissent ainsi aucune transformation. Elles ne seront digérées que beaucoup plus tard dans le tube digestif, au niveau du gros intestin.

4. L'intestin grêle

Les aliments y subissent la digestion enzymatique grâce aux sécrétions biliaires et pancréatiques. La cellulose n'y est toujours pas attaquée. Le séjour des aliments dans les 22 mètres d'intestin grêle dure 1 à 2 heures. Il se divise en trois parties : le duodénum, le jéjunum et l'iléum. Cette dernière partie est enroulée en boucle et se replie sur elle-même à plusieurs endroits. Chacun de ces replis pouvant être le siège d'une torsion ou d'une occlusion.

L'intestin grêle est recouvert intérieurement par une muqueuse jaunâtre qui a de nombreuses villosités, qui permettent les nombreux échanges entre le milieu intérieur et la lumière digestive. L'intestin grêle a un rôle de transit, il fait progresser les matières cellulosiques. Il n'est jamais au repos, sauf en cas de diète et l'on comprend que tout changement alimentaire peut ainsi désorganiser le transit pendant 2 à 3 jours.

5. Le gros intestin : caecum et côlon

Le gros intestin représente la partie la plus essentielle du système digestif du cheval ainsi que 63% du volume total. Il s'y trouve une flore intestinale microbienne composée de plusieurs espèces de bactéries, qui sont les seules à être capables de digérer la cellulose. Ces bactéries ne sont pas présentes dans l'estomac ou dans l'intestin grêle car elles ne peuvent survivre qu'en milieu basique (le pH du caecum étant aux environs de 9). Pour fonctionner correctement, l'intestin nécessite un volume précis, il ne tolère ni surcharge, ni sous alimentation. Le séjour dans le gros intestin dure près de 30 heures dont 5 dans le caecum.

6. Le rectum et l'anus

Les résidus solides sont éliminés dans les crottins. Leur inspection permet de renseigner sur le fonctionnement du système digestif tout entier : couleur, humidité, présence de parasites, de grains entiers,... sont des indicateurs précieux d'anomalies potentielles, voir d'affections digestives.

II. ANATOMIE DE L'ESTOMAC

1. Conformation extérieure

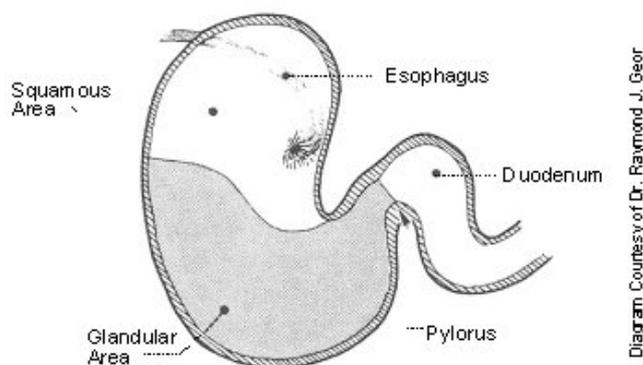


Figure 2_ L'estomac du cheval, configuration externe.

L'estomac apparaît comme un sac orienté transversalement dans l'abdomen. Il est légèrement aplati et présente donc deux faces : une face diaphragmatique et une face viscérale. Elles sont toutes les deux réunies par deux bords ou courbures. La petite courbure constitue le bord dorsal. Elle est concave et commence ventralement du cardia pour se terminer en région dorsale au pylore. La grande courbure constitue le bord ventral, convexe de l'organe. Elle commence dorsalement au cardia et se termine en partie ventrale du pylore. Ces courbures sont marquées car l'estomac est replié sur lui-même de telle sorte que le cardia et le pylore sont proches l'un de l'autre.

L'estomac du cheval est un estomac de monogastrique assez typique. La partie dorsale gauche présente un cul de sac très développé qui prend le nom de *fundus* ou *saccus caecus*. Elle présente, à droite et au point de départ de la petite courbure, un cardia. La partie moyenne, ventrale constitue le corps auquel fait suite l'antra pylorique, dont le calibre décroît jusqu'au pylore. Ce sphincter régule la vidange gastrique².

²

C Degueurce (2003)



Figure 3_ Sphincter pylorique.

2. Conformation intérieure

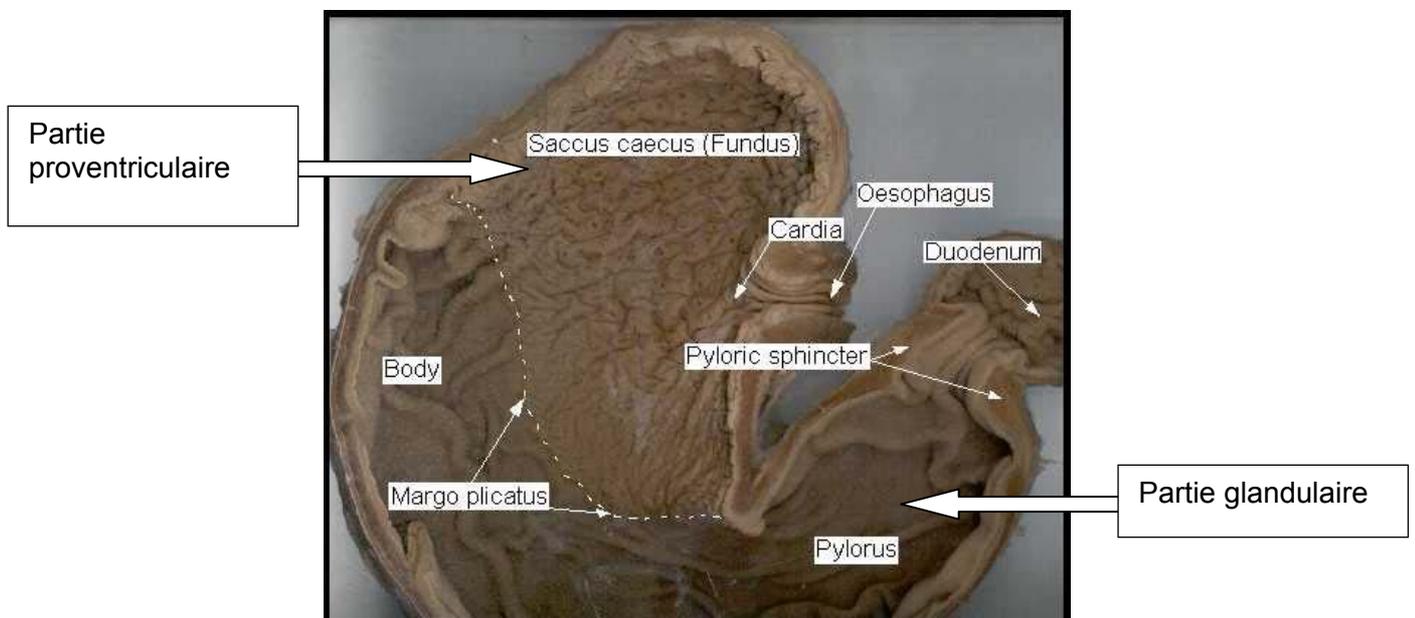


Figure 4_ L'estomac du cheval, configuration interne.

La paroi stomacale est épaisse. L'estomac présente plusieurs types de muqueuses, séparées par une ligne saillante et sinueuse : la *margo plicatus*. On observe ainsi deux régions distinctes :

- la partie proventriculaire, représentant un tiers de la surface totale, présente une muqueuse sèche, blanchâtre et lisse, très comparable à celle de l'œsophage. Elle s'étend sur toute la moitié gauche de l'organe. Cette partie est très sensible aux sécrétions acides.
- La partie glandulaire : sa muqueuse est plus grasse, chargée de mucus. Sa couleur varie du jaune, en région pylorique, à une teinte plus rougeâtre, en région fundique. Ces muqueuses forment des

gros plis gastriques distensibles, orientés plus ou moins parallèlement en direction du pylore.

Le cardia présente des spécificités importantes. L'ostium cardiaal est très étroit et les fibres musculaires qui l'entourent, nombreuses, forment un sphincter disposé de tel sorte que toute régurgitation est impossible, de façon physiologique².

3. La paroi gastrique

La paroi gastrique est composée par³ :

- une tunique muqueuse
- une tunique sous muqueuse
- une tunique musculuse avec une toile sous séreuse
- une tunique séreuse

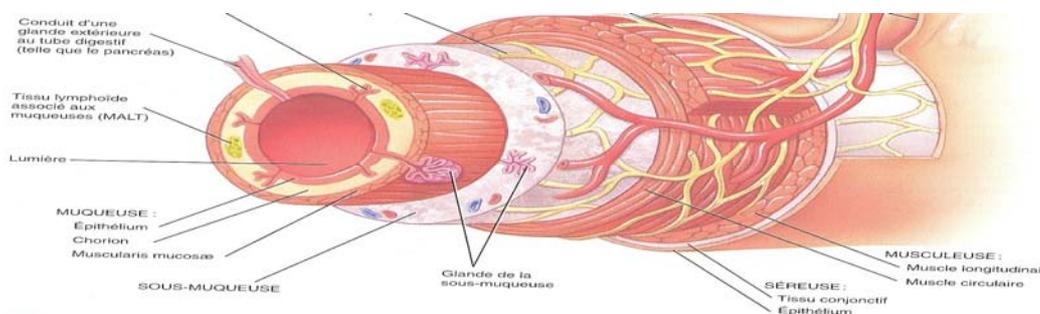


Figure 5_ Paroi gastrique.

a) La tunique muqueuse

La tunique muqueuse est constituée d'une partie proventriculaire avec un épithélium épais, pavimenteux, kératinisé, et dépourvu de glandes. Cet épithélium est non sécrétant. Il apparaît divisé en quatre zones majeures : la plus externe est la *stratum corneum*, puis on trouve la *stratum transitionale*, suivi de la *stratum spinosum* et enfin la *statum basale* d'une épaisseur de deux à quatre cellules. Les transports cellulaires qui ont lieu

³ V Pagniez (2002)

dans cet épithélium sont de type pompe à sodium. Il y a également une très forte activité ATPase dans la *stratum basale* qui décroît lorsqu'on s'approche des couches superficielles.

Il existe également une partie glandulaire, responsable des phénomènes chimiques de la digestion gastrique. Elle comprend la région des glandes cardiaques, qui sont des glandes séreuses, rassemblées en une bande le long de la *margo plicatus*, ainsi que des glandes muqueuses et des glandes pyloriques, qui occupent comme leur nom l'indique le pylore mais s'étendent également sur la petite courbure. La muqueuse fundique occupe tout le reste de l'organe : la partie inférieure de la grande courbure ainsi que les régions adjacentes des faces. Elle est uniquement composée de glandes gastriques.

b) La tunique sous muqueuse

La tunique sous muqueuse n'est que faiblement unie à la face interne de la musculature, alors que sa face cavitaire adhère de façon très intime à la muqueuse. Elle est constituée par un conjonctif lâche, surtout abondant dans la partie pylorique. Elle contient un très riche réseau vasculaire et un important plexus nerveux sous muqueux.

c) La tunique musculature

La tunique musculature est formée de fibres musculaires qui sont disposées selon trois modèles : en couche longitudinale, en couche circulaire ou en couche oblique.

La couche longitudinale est presque absente sur la *saccus caecus* et sur le corps de l'estomac. Elle est réduite à une faible bande sur chaque courbure. Elle devient complète au niveau du canal pylorique et est très forte sur le pylore.

Les fibres obliques externes forment une couche très épaisse, qui enveloppe toute la partie proventriculaire.

La couche circulaire est très développée dans la partie pylorique et forme, avec l'aide des fibres longitudinales, un sphincter puissant. Sur le corps, elle n'est présente qu'au niveau de la petite courbure et se renforce au niveau du cardia pour former un autre sphincter, en rejoignant cette fois-ci les fibres obliques internes,

Enfin, les fibres obliques internes sont limitées à la partie proventriculaire et à l'anse cardiale.

Etant donné la morphologie complexe et particulière de cet organe, il y a parfois des dissociations, remaniements, renforcements ou encore des changements d'orientation des plans musculaires en rapport avec la conformation et la fonction propre à chaque région de l'estomac.

d)La tunique séreuse

La tunique séreuse est le feuillet viscéral du péritoine qui recouvre la plus grande partie de l'organe. Elle est adhérente à la tunique musculée sur les faces, mais un important tissu sous séreux conjonctivo-adipeux s'interpose le long des courbures. La tunique séreuse permet l'accrochage de plusieurs ligaments, qui confèrent une certaine stabilité à l'organe dans l'espace viscéral. On retrouve ainsi le ligament gastro-phrénique au niveau du *saccus caceus*. Il relie l'estomac au système rénal et au diaphragme. Ce ligament se poursuit ensuite, sur la gauche, par le ligament phrénico-splénique. Le ligament gastro-splénique unit, quant à lui, la grande courbure au hile de la rate. Enfin, le ligament gastro-pancréatique relie la région du cardia à la partie ventrale du pancréas.

La tunique séreuse se continue également par le petit et le grand omentum. Le petit omentum s'étend de la petite courbure de l'estomac jusqu'au foie. Le grand omentum, très fin, va de la partie ventrale de la grande courbure au colon transverse et au petit colon.

III. LE FONCTIONNEMENT DE L'ESTOMAC : LES PARTICULARITES DU CHEVAL

L'estomac du cheval et le duodénum proximal fonctionnent en étroite collaboration. Le site majeur de la digestion du cheval étant le gros intestin, la fonction de l'estomac et du duodénum se limite à transporter l'eau et les électrolytes vers le gros intestin, mais aussi à digérer les hydrates de carbone solubles et à absorber les acides aminés et les graisses issues de la digestion.

Cependant, l'estomac joue tout de même deux rôles majeurs dans la digestion :

- il stocke les aliments et fait lentement passer le chyme dans l'intestin grêle à une vitesse qui est contrôlée par les nutriments du bol alimentaire.
- Il réduit les aliments en de fines particules qui ont une grande surface de contact par rapport à leur masse. Ces particules sont mieux digérées que de grosses pièces d'aliments. Ce second rôle inclut non seulement la fragmentation des aliments mais aussi la rétention sélective des grosses particules jusqu'à ce qu'elles aient atteint la taille souhaitée.

IV. LA SECRETION GASTRIQUE

A. Les glandes de l'estomac

Chaque région de l'estomac est caractérisée par un type de glandes qui lui est propre.

1. La région cardiaque

La région cardiaque est composée de glandes tubulaires avec des cellules endocrines et endothéliales. Mais la fonction de cette région est encore très peu connue chez le cheval. Il n'y a apparemment pas de sécrétion de mucus dans cette zone³.

2. La région fundique

La région fundique est le site de production du pepsinogène, de l'acide chlorhydrique et du mucus. Elle est composée de cellules pariétales, produisant l'acide chlorhydrique, de cellules à pepsinogène, produisant la pepsine, et de cellules à mucus.

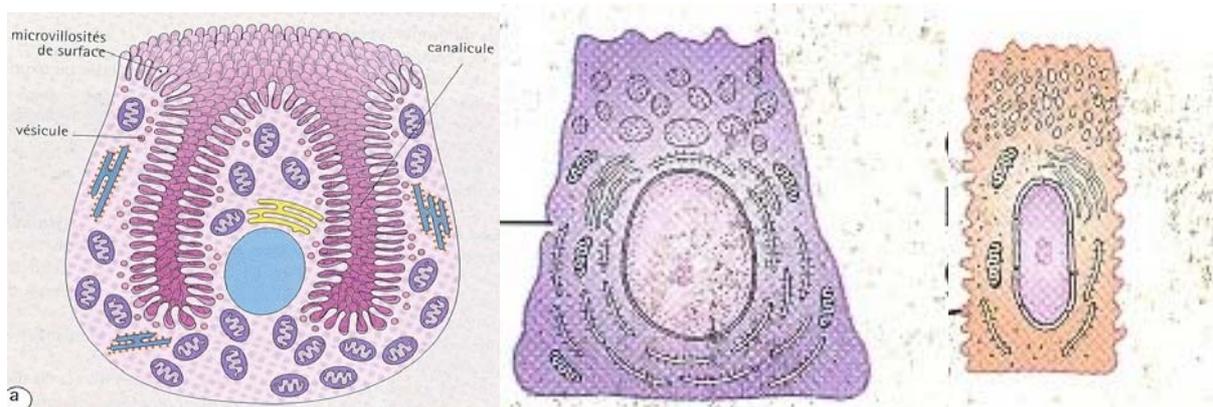


Figure 6_ cellule pariétale, cellule à pepsinogène, cellule à mucus.

3. La région pylorique

La région pylorique est le siège de la production de gastrine et de sérotonine. Les glandes tubulaires présentes sont composées de cellules endocrines, séreuses et à mucus. Cette région contient des cellules D responsables de la production de somatostatine, des cellules argentaffines pyloriques ou cellules G produisant la gastrine et des cellules entérochromaffine-like (ECL) sécrétant la sérotonine. Cependant, la majorité des cellules présentes sont des cellules à mucus.

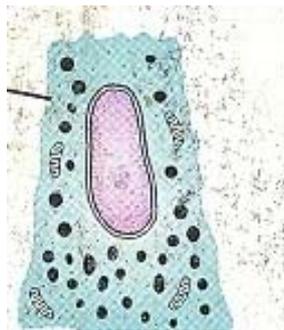


Figure 7_ Cellule G.

B. Les substances sécrétées

1. La gastrine

La gastrine est une hormone polypeptidique synthétisée par les cellules G, qui sont situées dans la partie moyenne des glandes pyloriques et contiennent de nombreux granules où est concentrée la gastrine.

La sécrétion de gastrine est induite par la distension de l'estomac, certaines protéines et l'augmentation du pH gastrique. Cette hormone est métabolisée au niveau du rein et de l'intestin grêle⁴.

Son rôle principal est de stimuler la sécrétion d'acide chlorhydrique. Elle induit également la sécrétion de pepsine, elle intervient dans la contraction de la vésicule biliaire et des muscles lisses stomacaux et intestinaux et enfin elle accroît le flux sanguin du tube digestif et y augmente la sécrétion d'électrolytes et d'eau.

La gastrine joue aussi un rôle humoral en intervenant dans le métabolisme de certaines substances : insuline, calcitonine, sécrétine, acétylcholine, somatostatine, polypeptides pancréatiques. Pour finir, elle

⁴ MM Wolfe and AH Scoll (1988)

participe à la régulation de la croissance de la muqueuse, surtout au niveau de la partie contenant les glandes acido-sécrétantes.

2. La somatostatine

La somatostatine (SST) est sécrétée par les cellules D de l'antre pylorique et sans doute aussi par certaines cellules de la région cardiaque, lorsque le pH gastrique diminue⁵. Elle a une action inhibitrice puissante sur la sécrétion acide. Elle inhibe également la sécrétion de gastrine⁶.

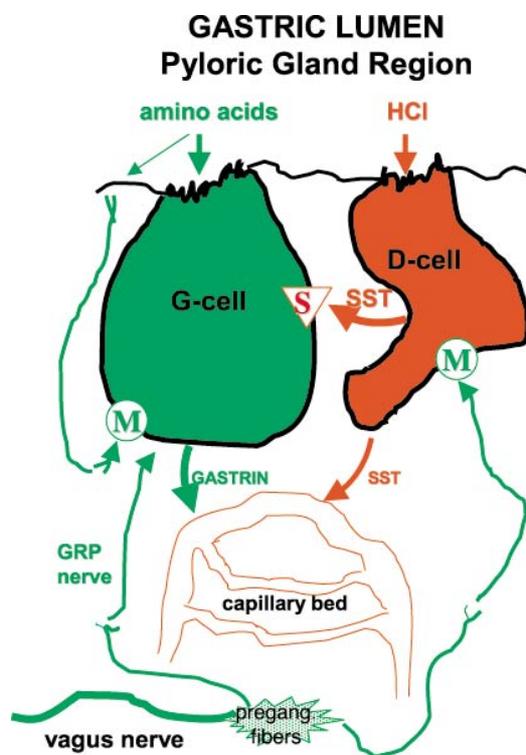


Figure 8_ Représentation de l'interaction entre les cellules D productrices de somatostatine (SST) et les cellules G productrices de gastrine.

3. La pepsine

Elle est produite sous forme de pepsinogène, précurseur inactif de la pepsine. C'est la principale enzyme protéolytique du suc gastrique. Le taux de pepsinogène dans l'estomac du cheval est relativement faible

⁵ ML Schubert, NF Edwards and GM Makhlouf (1988)

⁶ KCK. Lloyd, HT. Debas (1994)

comparé à celui des autres espèces, en particulier les carnivores. Le pepsinogène est principalement stocké dans les cellules fundiques et il est ensuite relargué après stimulation préalable d'acétylcholine, d'histamine et de sécrétine⁷. A un pH inférieur à 3, le pepsinogène se transforme en pepsine active⁸. La pepsine initialise la digestion des protéines en transformant celles-ci en polypeptides.

4. La sécrétion acide

4.1) Les cellules responsables

La muqueuse de l'estomac est responsable de la sécrétion d'acide. On y retrouve les glandes fundiques, composées de cellules pariétales acidosécrétantes et de cellules à pepsinogène. Ces dernières occupent la partie profonde des glandes alors que les cellules pariétales sont uniquement en surface.

La sécrétion des ions H^+ s'effectue par transport actif du milieu intracellulaire vers la lumière digestive. C'est la pompe à proton $H^+/K^+/ATPase$ qui se charge de ce transport. Comme il s'effectue contre le gradient naturel de concentration, il demande de l'énergie, sous forme d'ATP. Chaque ion H^+ provient de la transformation d'une molécule de dioxyde de carbone en présence d'une molécule d'eau sous l'influence de l'anhydrase carbonique, enzyme abondante dans les cellules pariétales.

4.2) Le mécanisme

a) Production

L'acide chlorhydrique est sécrété par les cellules pariétales des glandes fundiques. Sa production et sa sécrétion sont gouvernées par les différents échanges d'ions qui ont lieu au sein de la cellule. Ces échanges sont dits passifs lorsqu'ils s'effectuent dans le sens du gradient de concentration et à l'inverse, ils nécessitent une source d'énergie lorsqu'ils s'effectuent contre le gradient. Dans tous les cas, les échanges ioniques doivent respecter le principe d'homéostasie électrochimique. C'est à dire que la sortie d'un ion positif entraîne l'entrée d'un autre ion positif, ou la sortie d'un ion négatif.

⁷ A Berstad, H Peterson, M Roland and I Living (1973)

⁸ DW Piper and BW Fenton (1965)

b) Stimulation

La sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique est influencée par de nombreux facteurs. Certains ont une action directe sur la sécrétion alors que d'autres ne font que moduler l'intensité de celle-ci en influant sur les facteurs principaux.

La cellule pariétale peut être stimulée par trois voies différentes : le nerf vague, la gastrine et l'histamine.

- Le nerf vague, appartenant au système nerveux autonome, agit par l'intermédiaire d'un neurotransmetteur : l'acétylcholine. Lorsqu'il est stimulé, il y a libération du neurotransmetteur qui va se fixer sur ses récepteurs (récepteurs de type muscarinique). Comme ces récepteurs sont présents sur plusieurs types de cellules, la sécrétion d'acide sera activée par voie directe ou indirecte.

Le nerf vague est stimulé par l'ingestion d'aliments ou le stress¹¹.

- La gastrine, produite par les cellules G, stimule la production d'acide chlorhydrique en se fixant sur son récepteur spécifique (récepteur B sur le schéma ci-dessus) très présent sur les cellules pariétales. La fixation de la gastrine sur ce récepteur entraîne l'augmentation du calcium intracellulaire ainsi qu'une cascade de réactions dont la finalité est la sécrétion d'ions H^+ par les pompes à protons.

- L'histamine est libérée par les mastocytes et les cellules ECL. Elle se fixe sur les récepteurs de type H_2 des cellules pariétales et entraîne l'augmentation d'AMPc intracellulaire, ce qui déclenche également la production d'acide chlorhydrique⁴.

D'un point de vue localisation, ces différentes cellules sont très proches les unes des autres. Il est donc difficile de classifier les actions des substances sécrétées en tant que endocrine ou paracrine. Pourtant, il semblerait que la gastrine ait plutôt une action endocrine et l'histamine, dans ce contexte précis, une action paracrine. Mais tout n'est pas aussi simple car ces trois mécanismes interagissent entre eux : la gastrine et l'acétylcholine pouvant directement stimuler la production d'histamine, qui est considérée comme le plus puissant de ces trois agents¹².

c) Régulation

¹¹ M Feldman and CT Richardson (1985)

¹² G Sachs and B Wallmark (1989)

Comme la plupart des fonctions physiologiques, le contrôle de la sécrétion d'acide chlorhydrique implique des interactions complexes entre stimulation et inhibition.

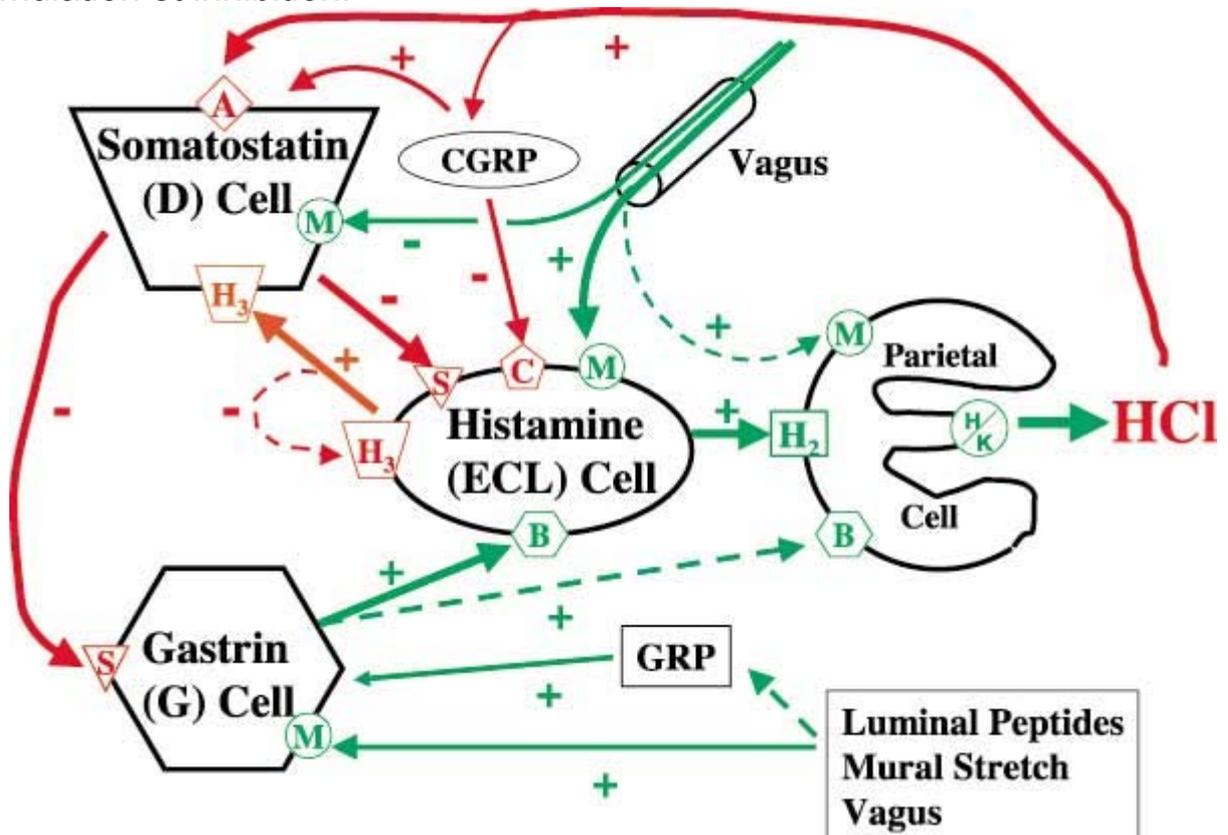


Figure 10 - Induction et régulation de la sécrétion d'acide chlorhydrique.

Sur ce schéma, les flèches en vert indiquent les actions stimulant la sécrétion d'acide et les flèches en rouge, les actions l'inhibant. L'épaisseur des flèches suggère l'importance relative des différentes actions. L'histamine est au cœur de la production d'acide car elle est quasiment la seule à activer directement la sécrétion des cellules pariétales. Les autres voies de stimulation sont : la gastrine, le gastrin-releasing peptid (GRP), qui agit sur la gastrine, et le nerf vague qui peut directement activer les cellules pariétales, mais qui stimule principalement la production d'histamine, de gastrine et de GRP. Il inhibe également les cellules D.

Les facteurs inhibiteurs sont, quant à eux, représentés par la somatostatine (SST) qui inhibe la production d'histamine et de gastrine¹³. Elle est activée par l'acide chlorhydrique lui-même, lorsque celui-ci dépasse un certain seuil (c'est un rétrocontrôle inhibiteur) et par le

calcitonin gene-related peptid (CGRP), qui active la SST et inhibe les cellules ECL.

Toutes ces cellules sont très proches les unes des autres au niveau géographique, c'est pourquoi la plupart des interactions sont de type paracrine ; ce qui ne veut pas dire que ces différentes substances ne sont pas sécrétées dans le sang

d) Physiologie

Les chevaux sécrètent de l'acide chlorhydrique en permanence, même s'ils n'ingèrent aucun aliment. A l'inverse, chez l'homme la sécrétion gastrique est stimulée par la prise alimentaire. Après une absence de nourriture de plusieurs heures, le pH gastrique du cheval peut descendre en dessous de 2,0¹⁴, ce qui engendre des agressions importantes au niveau de la muqueuse. A l'inverse le fait de pouvoir se nourrir 24 heures sur 24 permet au cheval de maintenir un pH gastrique moins bas, ce qui prouve le pouvoir tampon des aliments et de la salive (riche en bicarbonates)¹⁵. D'autre part, il a été démontré chez l'homme l'existence d'un rythme circadien pour la production d'acide gastrique, avec un pic le soir¹⁶. Pour l'instant, les différentes études réalisées chez le cheval, n'ont pas mis en évidence de processus comparable.

¹⁴ ML Campbell-Thompson, MP Brown, DE Slone and AM Meritt (1986)

¹⁵ F Alexander and JCD Hickson (1970)

¹⁶ HS Merki, L Witzel, D Kaufman, M Kempf, V Muessig and I Neumann (1988)

V. LES MOYENS DE PROTECTION DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE

A. La vascularisation

L'estomac est un organe très richement vascularisé. On retrouve le long de la petite courbure l'artère gastrique gauche, qui provient du tronc coeliaque, ainsi que l'artère gastrique droite provenant de l'artère hépatique. La grande courbure est irriguée par les artères gastroépiploïque droite et gauche qui proviennent de l'artère gastroduodénale.

Le flot sanguin joue un rôle très important dans la protection de la muqueuse. Il est essentiel pour fournir les nutriments et l'oxygène aux cellules, mais aussi pour évacuer les ions hydrogène résiduels qui sont parvenus au contact de la muqueuse malgré la couche de mucus protectrice.

1. Débit sanguin et sécrétion acide

Toute cellule de l'organisme a besoin d'un apport suffisant en oxygène pour pouvoir vivre et fonctionner correctement. Il a été récemment démontré que lorsque le débit sanguin est faible, l'oxygène est apporté en trop petite quantité pour permettre une synthèse importante d'ions H^+ dans les cellules acidosecrétantes ; il s'ensuit donc une baisse de la sécrétion acide. Par contre, la réciproque est fautive, car lorsque le débit sanguin augmente, il n'y a pas nécessairement d'augmentation concomitante de la production d'acide chlorhydrique.

2. Débit sanguin et digestion

Le débit sanguin augmente après les repas, particulièrement au sein de la muqueuse. On sait que les facteurs déclenchants de cet afflux sanguin sont liés à la distension gastrique, à l'augmentation de la sécrétion acide ou à une stimulation directe des nutriments.

B. Les défenses de la muqueuse glandulaire

Dans la lumière stomacale, la concentration d'ions H^+ est 4 millions de fois plus élevée que dans le plasma, il est donc nécessaire que des mécanismes empêchent la diffusion rétrograde de ces ions vers la muqueuse.

1. La couche de mucus

La première ligne de défense de la muqueuse gastrique est la couche de mucus qui recouvre l'épithélium et qui est sécrétée par les cellules à mucus. Le mucus est composé d'eau, d'ions et de glycopeptides, connus sous le nom de mucines. Ces dernières sont synthétisées par tous les épithéliums et les glandes qui leur sont associées.

La proportion et les caractéristiques des mucines déterminent la perméabilité du mucus. Elles permettent également la résistance à la protéolyse de la pepsine, voir même l'inhibition de cette enzyme si elles sont très riches en charges négatives.

La couche de mucus forme un mince film à la surface de la muqueuse gastrique, environ 200 μm d'épaisseur. Elle renferme à l'intérieur des ions bicarbonates, sécrétés par l'épithélium, qui créent ainsi un gradient de pH de la lumière stomacale vers l'épithélium. Ces ions permettent le maintien d'un pH proche de la neutralité, aux abords de la muqueuse, en transformant les ions H^+ en H_2O et CO_2 avant que ces derniers n'atteignent l'épithélium³.

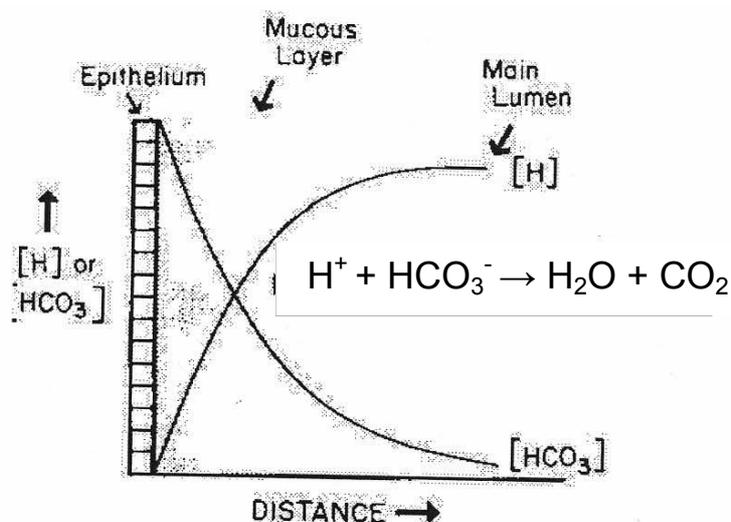


Figure 11_ Mécanisme de protection de la muqueuse par les ions bicarbonates.

La sécrétion des ions bicarbonates est sous le contrôle des prostaglandines, qui exercent ainsi un de leurs rôles cytoprotecteurs. Cette couche de mucus protège également l'épithélium de façon mécanique. Elle empêche les traumatismes du cycle alimentaire. Le bol alimentaire glisse ainsi facilement le long des parois et les fragments porteurs d'aspérités ne peuvent s'y accrocher. Cette protection physique est liée à la viscosité du mucus qui agit comme un lubrifiant. La viscosité du mucus peut toutefois varier en fonction du pH et de la force ionique du milieu.

2. La résistance électrique

Il existe une résistance électrique propre à la muqueuse gastrique, afin d'éviter que les ions hydrogène ne pénètrent spontanément dans les cellules pariétales. Cette résistance électrique est plus élevée que dans les autres tissus.

La surface des cellules digestives est chargée négativement, tandis que l'intérieur est plutôt chargé positivement. De ce fait, toute particule chargée positivement aura des difficultés à traverser la paroi cellulaire car elle se heurtera à un gradient électrique.

La barrière contre les protons est d'autant plus efficace que la différence de potentiel est importante. Au niveau du corps de l'estomac, cette différence de potentiel est marquée, et donc la muqueuse est vraiment imperméable, tandis que dans l'antrum pylorique la différence est plus faible et donc la muqueuse laisse partiellement diffuser les ions H^+ au sein des cellules pariétales, ce qui peut les endommager.

3. La membrane plasmique apicale des cellules de revêtement

La membrane plasmique apicale est entièrement plissée de microvillosités. Elle laisse facilement passer l'eau, mais limite étroitement la diffusion des électrolytes au niveau de pores très fins. L'examen au microscope électronique permet de décrire une couche extérieure, issue de la membrane apicale, riche en sucres et constituée de glycoprotéines. Elle est appelée glycocalyx. L'ensemble (glycocalyx + membrane plasmique) est compatible avec une fonction de barrière protectrice contre les sécrétions digestives.

Il existe néanmoins un point de faiblesse : la jonction entre deux cellules. La continuité du revêtement est en effet assurée par la fusion des membranes des deux cellules voisines. Au niveau de cette zone, le glycocalyx disparaît et la perméabilité augmente³.

4. La plasticité de la muqueuse

a)Le renouvellement des cellules de revêtement

Le renouvellement cellulaire de l'estomac est très rapide. Les cellules du secteur de régénération se multiplient activement en permanence. Les cellules jeunes migrent vers la surface en devenant adulte. Environ quatre jours après leur arrivée en partie superficielle, elles deviennent sénescents et sont éliminées dans la lumière. C'est l'équilibre entre la multiplication en profondeur et la desquamation en surface qui assure l'intégrité de la muqueuse. Toute augmentation de la chute superficielle s'accompagne d'une hausse des mitoses au niveau des cellules souches. Ce phénomène est en partie contrôlé par les hormones gastriques : la gastrine stimule le renouvellement cellulaire alors que la sécrétine et la somatostatine le freinent. Toute augmentation de l'une de ces deux hormones ou toute destruction excessive de l'épithélium entraîne un déséquilibre dans le renouvellement cellulaire et peut aboutir à la constitution d'un ulcère.

b)La réparation de l'épithélium

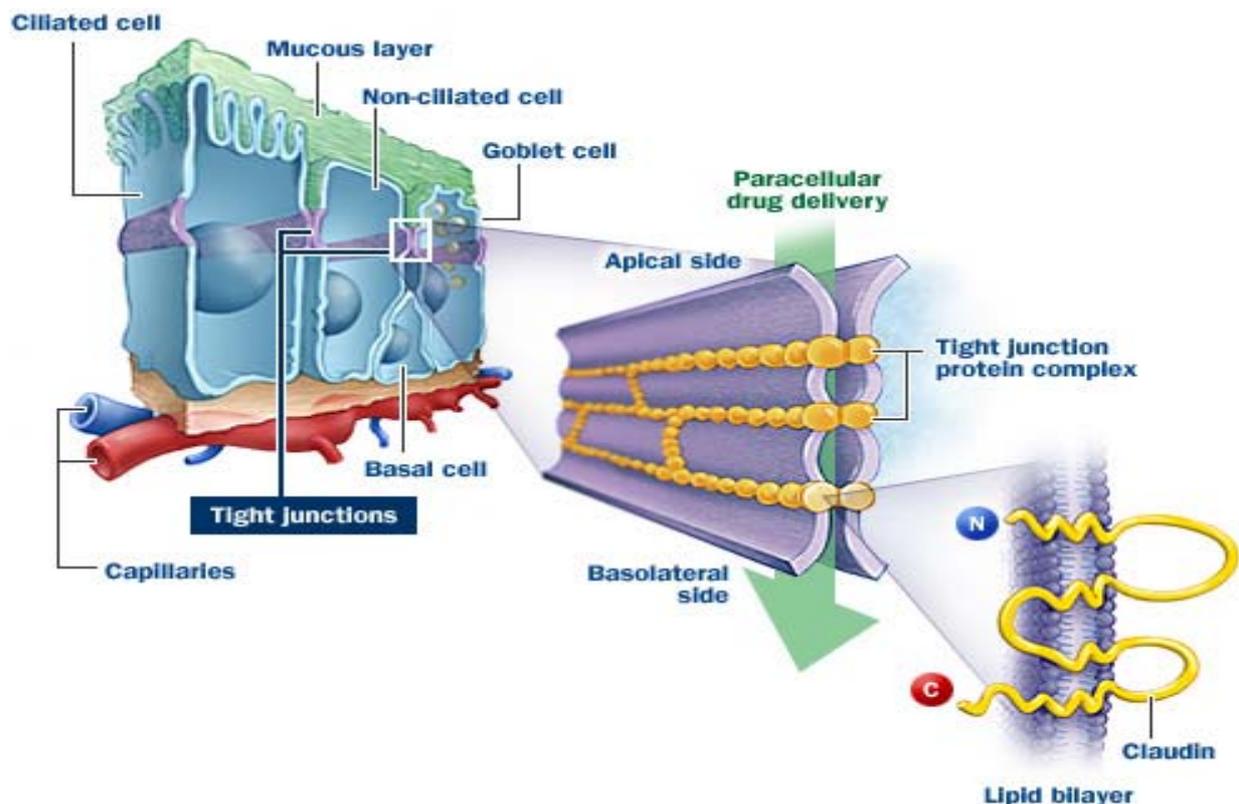
Des ulcérations superficielles surviennent fréquemment de manière spontanée. Les mécanismes de régénération interviennent rapidement pour réparer ces lésions, en quelques jours seulement. Au niveau de la zone ulcérate tous les types cellulaires sont atteints. Les cellules pariétales se régénèrent rapidement ce qui permet une cicatrisation rapide de l'épithélium. Par contre, les cellules acidosécrétantes et les cellules à pepsine ne réapparaissent qu'au bout d'un mois. C'est un facteur physiologique favorable à la réparation de l'épithélium car la

sécrétion d'acide sera en conséquence plus faible, au niveau de la lésion, pendant ce laps de temps. La diminution locale de la production d'acide permettra ainsi une cicatrisation plus rapide.

C. Les particularités de la muqueuse non glandulaire

Cette partie de la muqueuse est mal connue. Il est généralement admis que la région non glandulaire n'est pas recouverte par cette couche protectrice de mucus, ce qui expliquerait sa fragilité vis-à-vis des ulcérations gastriques. Pourtant, de récentes études contredisent cette affirmation car la présence de mucines a été détectée à l'aide d'anticorps¹⁷.

La protection principale de cette partie de la muqueuse provient essentiellement de sa résistance électrique. Il existe cependant d'autres moyens de protection complémentaire. On retrouve, par exemple, la présence de « tight junction », situées dans la *stratum corneum*. Il s'agit de protéines qui permettent la cohésion entre cellule épithéliale et cellule endothéliale, afin d'obtenir une étanchéité parfaite.



¹⁷ SR. Bullimore, AP. Corfield, SJ. Hicks, C. Goodall, SD. (2001)

Figure 12_ Représentation d'une « tight junction » au sein d'un épithélium.

Ces protéines peuvent cependant « s'ouvrir » pour permettre le passage de grosses molécules, voire de cellules entières, mais ceci est sous le contrôle de signaux bien précis¹⁸.

On retrouve également comme autre moyen de protection, la présence d'une substance glucoconjuguée, encore non identifiée avec précision, sécrétée par les cellules supérieures de la *stratum spinosum* et ayant des propriétés voisines du mucus.

D. Le surfactant gastrique

L'hypothèse d'un surfactant gastrique, comme dans les poumons, est encore à l'étude. Cependant, il a été démontré que la surface gastrique est hydrophobe, propriété pouvant être due à la présence d'un surfactant, et la présence d'un surfactant a été observée, dans les deux parties de l'estomac, grâce au microscope électronique¹⁹. Ce surfactant est présent sous de nombreuses formes : des corps lamellaires, des vésicules, de multiples agglomérats, des couches oligolamellaires. Les phospholipides du surfactant semblent être en contact étroit avec le plasmalemme des cellules de l'épithélium. De plus, du surfactant a été trouvé recouvrant les canalicules des cellules pariétales, ce qui renforce l'idée que ce matériel jouerait un rôle protecteur, car ces structures sont soumises à un pH plus acide que celui de la lumière stomacale et elles ne sont pas protégées par la couche de mucus de la zone glandulaire.

¹⁸ NASTECH Legal Notice 2006

¹⁹ MT. Ethell, DR. Hodgson, BA. Hills (2000)

PARTIE II _ PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ULCERE

I. INTRODUCTION

Le syndrome d'ulcération gastrique est un problème complexe et multifactoriel. C'est un désordre courant de l'estomac du cheval. Les animaux vivant en pâtures ainsi que ceux utilisés pour un travail léger ou de loisirs sont peu sujets à cette pathologie. Ces dernières années, de nombreuses études ont démontré que les chevaux de courses, ainsi que les chevaux à l'entraînement avaient une prévalence importante vis-à-vis des ulcères gastriques, jusqu'à 90% ; les chevaux de loisirs ayant une prévalence beaucoup plus faible, de l'ordre de 37%, ainsi qu'une gravité moindre¹³. Il a été suggéré que la prévalence et la gravité des ulcères gastriques observés chez les chevaux augmentaient avec la difficulté de l'entraînement physique.

En général, l'ulcère gastrique peut se résumer à un déséquilibre entre facteurs agressifs et facteurs protecteurs. Les facteurs agressifs sont représentés par l'acide chlorhydrique et la pepsine ; tandis que les facteurs protecteurs se résument aux différentes propriétés du mucus gastrique.

A son état naturel, le cheval vit en liberté dans les prairies et peut ainsi se nourrir en permanence. Aujourd'hui l'homme a modifié son rythme biologique. En effet, les chevaux sont la plupart du temps enfermés dans une écurie 23 heures sur 24 et nourris de façon ponctuelle par des rations concentrées et quelques kilos de fourrage. L'appareil digestif du cheval n'est pas adapté à ce mode de fonctionnement imposé par l'homme. L'ulcère gastrique est donc l'une des manifestations engendrée par ce système.

Il y a bien entendu d'autres facteurs favorisants qui seront détaillés dans cette partie.

II. L'ÉPIDÉMIOLOGIE DES ULCÈRES

Il y a une dizaine d'années, l'ulcère gastrique équin était une pathologie peu connue et que l'on croyait peu fréquente. Aujourd'hui étant donné la valeur que peuvent atteindre certains chevaux de course, la surveillance vétérinaire est accrue et grâce aux avancées technologiques, on s'est rendu compte qu'il s'agissait d'une pathologie très fréquente.

« Tous les chevaux développent au moins une fois dans leur vie des ulcères gastriques, quelles que soient leur race et leur activité » (MJ Murray, Conférence sur la gastroscopie, journée AVEF, déc. 2003).

1. Prévalence

Les chevaux de course sont particulièrement exposés, mais ils ne sont pas les seuls à être victime d'ulcères gastriques.

- 78% des chevaux de course à l'entraînement peuvent présenter des ulcères gastriques sans signes cliniques²⁰.
- Environ 60% des chevaux de sports équestres ont des ulcères, qu'ils s'agissent de chevaux de concours complet, de dressage ou d'obstacles²⁰.
- Plus de 50% des poulains âgés de deux mois ou moins présentent des ulcères au niveau de la muqueuse non-glandulaire^{20, 21}.

²⁰ MJ. Murray (1989)

²¹ MJ. Murray (1991)

- Des ulcères sont également mis en évidence chez la plupart des chevaux présentant des symptômes gastro-intestinaux²².



Figure 13_ Poulain atteint d'hypersalivation, un des signes d'ulcère gastroduodéal.

Peu d'études officielles ont été réalisées sur les chevaux d'endurance, mais il semblerait que eux aussi soient relativement atteints, car des examens à l'arrivée de plusieurs courses ont montré la présence d'ulcérations digestives dans 67% des cas²³.

2. Classification / Description

La classification des ulcères peut s'effectuer de différentes manières : en fonction de la localisation, en fonction de l'étendue de la zone d'ulcération ou en fonction de l'âge de l'animal. En effet, on ne retrouve pas du tout le même type de lésions chez un jeune poulain que chez un cheval adulte.

a) Foals et yearlings



²² MJ.Murray (1991)
²³ Jorge E. Nieto (2003)

Figure 14_ Foa.

Les lésions se situent au niveau de la muqueuse non-glandulaire, essentiellement le long de la *margo plicatus*. On ne connaît pas exactement la cause de ces lésions chez le jeune cheval. On observe une irritation de la muqueuse gastrique, qui devient rouge et présente des zones exsudatives.

Ces signes sont les tous premiers du syndrome d'ulcération gastroduodénale équin (EGUS). Ce syndrome peut entraîner l'apparition d'autres érosions et ulcérations de la muqueuse gastrique¹⁰.

Ces lésions sont très fréquentes chez le poulain nouveau-né et malheureusement peu traitées, car la plupart des spécialités vétérinaires ne sont pas recommandées chez un animal âgé de moins de 4 semaines. Pourtant, vu le nombre important de poulains nouveau-nés ayant des problèmes ulcéreux, les traitements anti-acides devraient être envisagés de façon plus systématique, chez tout animal présentant des troubles cliniques évocateurs à la naissance²⁴.

b) Chevaux adultes

1) Classification selon la localisation

On trouve deux types d'ulcères, ceux situés en partie glandulaire et ceux situés en partie non-glandulaire.

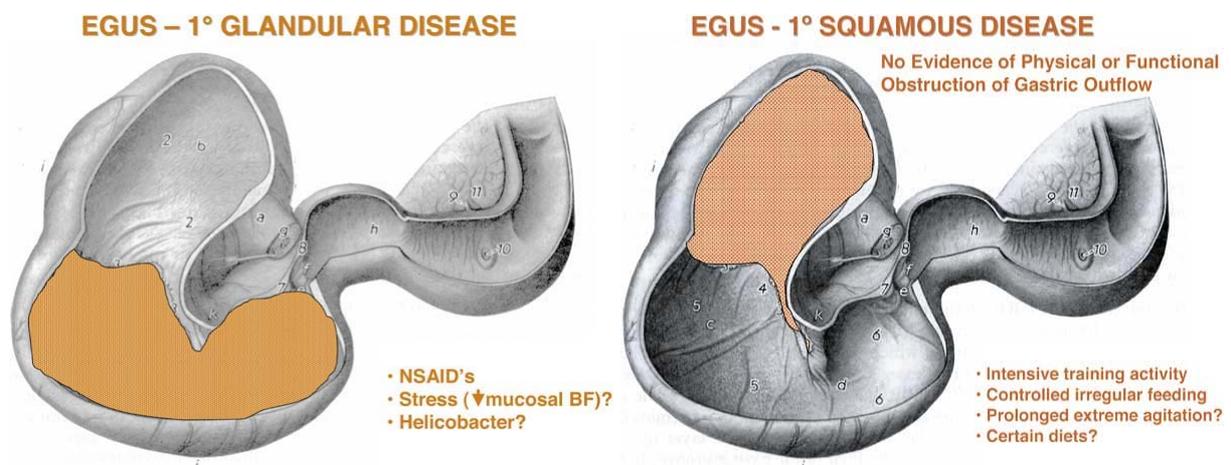


Figure 15_ Localisation des ulcères.

Les lésions retrouvées dans ces deux différentes zones sont identiques au niveau histopathologique, mais elles ont des origines différentes. Les ulcères en partie squameuse sont plus souvent dus au stress, à la nourriture ou à l'entraînement, tandis que les ulcères en partie glandulaire sont dus aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et peut être aussi en partie au stress.

2) Classification selon la lésion

De nombreux systèmes de cotation des lésions ulcératives ont été mis en place afin de pouvoir décrire et surtout suivre l'évolution des ulcères. Ils sont tous assez similaire. Voici celui proposé par le laboratoire Merial.

Syndrome d'Ulcération Gastrique Equin	
Score de gradation de la sévérité des lésions	
Grade 0	La muqueuse est intacte, pas d'hyperémie, pas d'hyperkératose.
Grade 1	La muqueuse est intacte mais il y a des zones d'hyperémie et/ou d'hyperkératose.
Grade 2	Erosions de la muqueuse de petite taille, seules ou en grappes.
Grade 3	Erosions de la muqueuse de grande taille, seules ou en grappes.
Grade 4	Zones d'ulcérations extensives avec des zones de profondes ulcérations.

Tableau 1. Cotation des ulcères.



Figure 16_ Muqueuse saine (grade 0).

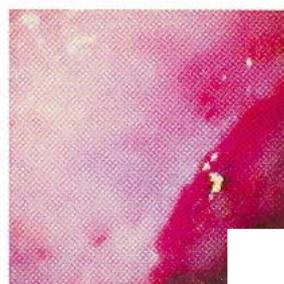


Figure 17_ Ulcère grade 2.

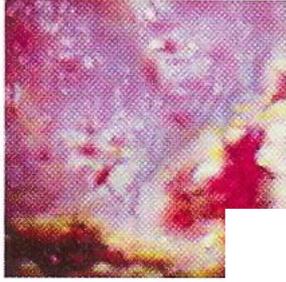


Figure 18_ Ulcère grade 3.



Figure 19_ Ulcère grade 4.

III. LES SIGNES CLINIQUES

Beaucoup d'ulcères gastriques sont dépourvus de signes cliniques démonstratifs, ce qui rend leur diagnostic délicat. Les crises ulcératives peuvent néanmoins être très douloureuses et très démonstratives, surtout chez le foal.

1. La forme subclinique

C'est la forme la plus fréquente. Il n'y a pas de signes cliniques associés. Les ulcères sont situés le plus souvent au niveau de la muqueuse non-glandulaire, le long de la grande courbure ou près de la *margo plicatus*, chez les poulains de moins de 4 mois.

Lorsque les ulcères siègent en partie glandulaire, ils sont souvent liés à l'usage d'AINS.

Ce type d'ulcère passe la plupart du temps inaperçu. On ne les remarque que lors d'une autopsie ou d'une endoscopie.

2. La forme clinique

Elle peut faire suite à la forme subclinique lorsque les ulcères s'aggravent et deviennent diffus.

Les signes cliniques sont peu spécifiques. Ils ne permettent pas à eux seuls de poser un diagnostic. Les signes les plus couramment observés sont :

- coliques d'intensité et de récurrence variable,
- grincement de dents (bruxisme),
- modifications comportementales,
- abattement,
- baisse de l'appétit, le cheval ayant tendance à ne pas finir sa ration,
- douleurs abdominales,
- décubitus dorsal²⁵.



Figure 20_ Poulain présentant des symptômes d'ulcère.

On peut également rencontrer d'autres signes encore moins spécifiques :

- hypersalivation,
- bâillement,
- éructation,
- pelage terne,
- épisodes diarrhéiques,
- baisse des performances sportives,
- présence de sang digéré dans les crottins (assez rare)²⁶.

²⁵ A.M. Meritt (2003)

²⁶ M De Greef (2005)



Figure 21_ Bâillement.

Ces signes cliniques ne se retrouvent jamais tous chez un même individu. Ce sont des signes d'appel, ils ne constituent que très rarement un tableau clinique typique et ils nécessitent des examens complémentaires afin de poser un diagnostic de certitude.

3. Les ulcères perforants

Cette forme est peu fréquente chez le cheval, mais fatale car elle aboutit à une péritonite diffuse. Ce type d'ulcères peut siéger en partie glandulaire comme en partie non glandulaire. On ne peut apprécier leur sévérité qu'à l'endoscope.

En règle générale, les signes cliniques sont absents jusqu'au moment qui précède la rupture. On observe alors un abattement important de l'animal, ainsi qu'une tachycardie, relative à l'état de choc. L'abdomen est distendu, le temps de remplissage capillaire augmenté. Le cheval souffre de coliques associées à de violentes douleurs. Les muqueuses deviennent cyanosées et la mort survient rapidement.

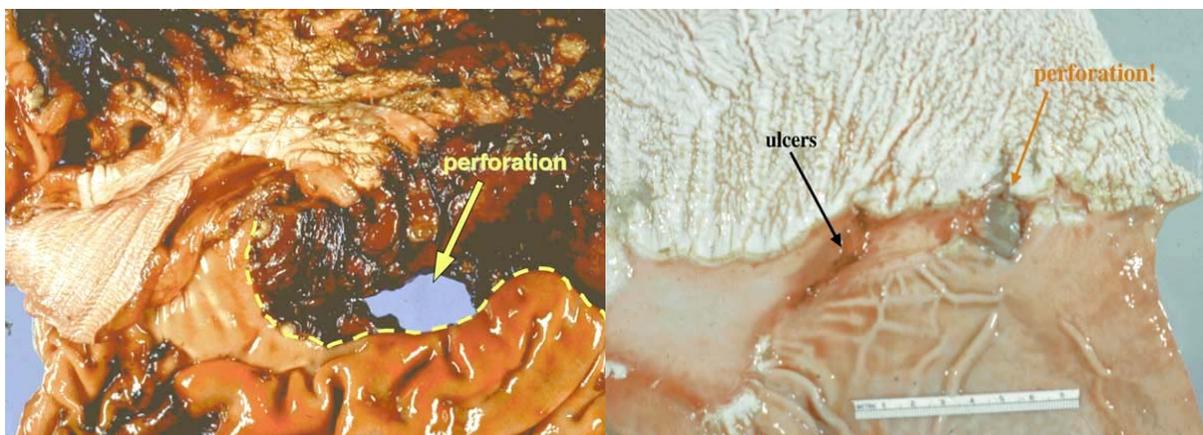


Figure 22_ Exemples d'ulcères perforants au niveau de la muqueuse squameuse.

Quel que soit le type d'ulcère, la description clinique des symptômes n'est pas suffisamment spécifique. La corrélation entre les signes cliniques et la gravité de l'ulcère peut varier²⁰. Un cheval peut avoir un grave ulcère et peu, voir aucun signe clinique, ou un ulcère peu important et des symptômes cliniques graves²⁷.

4. La douleur abdominale

Chez le cheval, la douleur est souvent liée aux « coliques », et il est important d'y prêter attention et de la traiter. Elle peut être tellement insupportable que le cheval peut devenir dangereux pour lui-même et pour son entourage.

a) L'origine de la douleur

Les études récentes dénotent la difficulté des chercheurs à trouver de véritables récepteurs viscéraux nociceptifs. Les récepteurs impliqués seraient les mêmes que ceux responsables d'autres sensations. Ils ne deviendraient nociceptifs que lors de stimulations intenses ou d'irritations²⁸.

La douleur peut être éveillée par :

- la distension ou la contraction anormalement forte de la paroi musculaire,
- la distension rapide de la capsule stomacale,
- l'anoxie soudaine et brutale des muscles de la paroi,
- la production et l'accumulation de substances algogènes, comme lors d'inflammation où il y a libération de kinines, d'histamine, de prostaglandines, de substance P qui peuvent rendre sensibles des territoires qui ne le sont pas habituellement,
- l'action directe de stimuli chimiques, ce qui explique les coliques violentes observées lors d'irritation de la muqueuse stomacale (ulcères et autres...),

²⁷ G.B. Edwards (2003)

²⁸ R. Perrin (1989)

- la traction et la compression des vaisseaux sanguins et des ligaments,
- la nécrose de certaines structures.

b) L'expression de la douleur abdominale

Les conséquences cliniques de la douleur sont généralement néfastes pour l'organisme. Il y a une augmentation des concentrations circulantes d'adrénaline, d'épinéphrine, d'angiotensine II, d'enképhaline, de substance P et de peptides à action vasomotrice intestinale.

Sur le plan clinique, on observe une tachycardie et/ou une arythmie cardiaque, une hyperventilation, des muqueuses pâles. Le cheval sue de façon anormale, principalement au niveau de l'encolure et des flancs. Ces symptômes sont ceux d'un « état de choc ». Les bruits intestinaux sont diminués voire absents. Le cheval a un comportement agité. Il se couche et se relève fréquemment. Certains, une fois couchés, essaient de se mettre sur le dos pour soulager leur douleur, et de ce fait il est fréquent que le cheval se coince s'il vit au boxe, ce qui est un risque supplémentaire de blessures. Le cheval est le plus souvent déshydraté car il refuse de boire.

Il existe également un autre signe évocateur de douleurs abdominales, mais parfois trompeur : le cheval lève la tête en retroussant la lèvre supérieure. En temps normal ce geste est naturel et s'appelle le flemment. Il est utilisé par le cheval pour analyser les odeurs rencontrées. Dans ce cas précis et avec la présence d'autres symptômes parmi ceux décrits ci-dessus, il s'agit d'un signe de douleur.



Figure 23_ Attitude évocatrice de « coliques ».

Cette douleur doit être impérativement traitée car c'est un facteur aggravant de toute pathologie abdominale. Cependant, de nombreux praticiens conseillent de ne pas la supprimer entièrement afin de pouvoir suivre la symptomatologie correspondante et de ne pas masquer une aggravation des conditions initiales.

IV. MOYENS DIAGNOSTICS

L'approche diagnostique du syndrome d'ulcération gastrique requiert un historique des symptômes et un examen physique. L'identification des signes cliniques et des facteurs de risques peut également aider au diagnostic, mais ces seuls critères sont insuffisants pour porter un diagnostic de certitude. Il est nécessaire d'utiliser d'autres outils.

1. La gastroscopie

La gastroscopie est un examen indispensable au diagnostic définitif de l'ulcère gastrique, c'est d'ailleurs l'examen de référence à l'heure actuelle. Cet examen permet une observation directe, une estimation de la sévérité des lésions ainsi que leur localisation, la réalisation de biopsies et le suivi au cours d'un traitement médicamenteux.



Figure 24_ Examen de gastroscopie.

a) Préparation de l'animal

La préparation de l'animal est cruciale. Qu'il soit jeune ou adulte, il doit être mis à la diète pendant une durée minimum de 8 heures et sédaté avant le début de l'examen afin d'assurer le bon déroulement de celui-ci²⁹.

b) Procédure

L'endoscope est directement introduit dans l'estomac en passant par les naseaux, puis l'œsophage, qui ne sera examiné qu'à la fin de l'examen. Le passage de l'appareil à travers les naseaux est l'instant le plus délicat car les muqueuses sont sensibles et le cheval peut réagir violemment à cette gêne, c'est une des raisons principales de la sédation. L'œsophage est également un passage délicat et l'insufflation d'une petite quantité d'air permet une légère distension qui facilite le passage de l'appareil. Ceci peut être répété au niveau de l'estomac après le passage du sphincter œsophagien. Cette distension stomacale est bien supportée par l'animal, rares sont ceux qui présentent des signes d'inconfort. Afin de bien visualiser les parois gastriques, l'excès de fluide qui est dans l'estomac doit être aspiré.

A l'endoscopie, on observe en premier la grande courbure, puis la petite courbure et enfin le cardia.

La muqueuse squameuse apparaît comme une surface blanchâtre, brillante et relativement lisse. S'il n'y a pas trop de fluide, on peut observer la *margo plicatus*.

La muqueuse glandulaire est de couleur rose foncé et apparaît plus ou moins plissée en fonction de la quantité d'air insufflé. La petite courbure

²⁹ M.J. Murray (2003)

est repérée grâce à un large pli autour duquel se drape la muqueuse squameuse.

Lorsqu'on avance l'endoscope, il pénètre dans la zone du *saccus caecus* et se replie sur lui-même, offrant une vision claire de l'entrée du tube dans l'estomac via le cardia. Si l'on continue à avancer le long de la petite courbure, l'antrum pylorique apparaît dans le champ de vision, ventralement et à gauche du cardia.

Enfin, on peut traverser le pylore afin d'explorer le duodénum proximal en tournant légèrement l'endoscope vers le bas et vers l'avant²⁹.

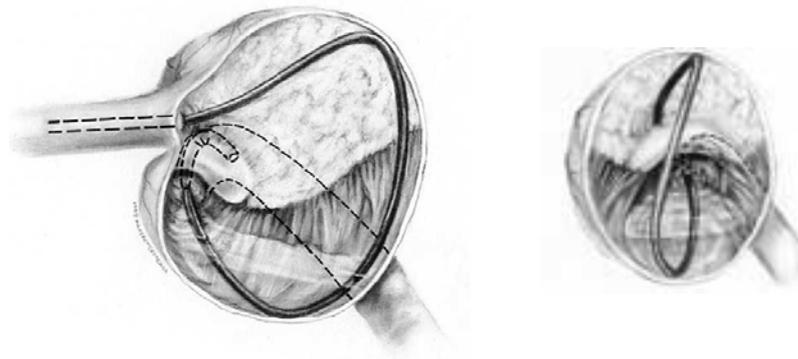


Figure 25_ Trajet de l'endoscope dans l'estomac.

Lorsque l'examen est terminé, il est préférable de retirer l'air insufflé dans l'estomac afin d'éviter les effets indésirables. L'examen doit également être le plus court possible pour éviter toutes complications ultérieures.

c) Les précautions à prendre

Le risque principal vient de l'appareil en lui-même : il faut veiller à ne pas créer de lésions ou à ne pas aggraver celles qui sont préexistantes. L'œsophage doit être bien dilaté afin que l'appareil ne frotte pas contre les parois. Le passage des sphincters œsophagien et pylorique peut être délicat. Il faut manier l'instrument avec délicatesse et respecter les structures.

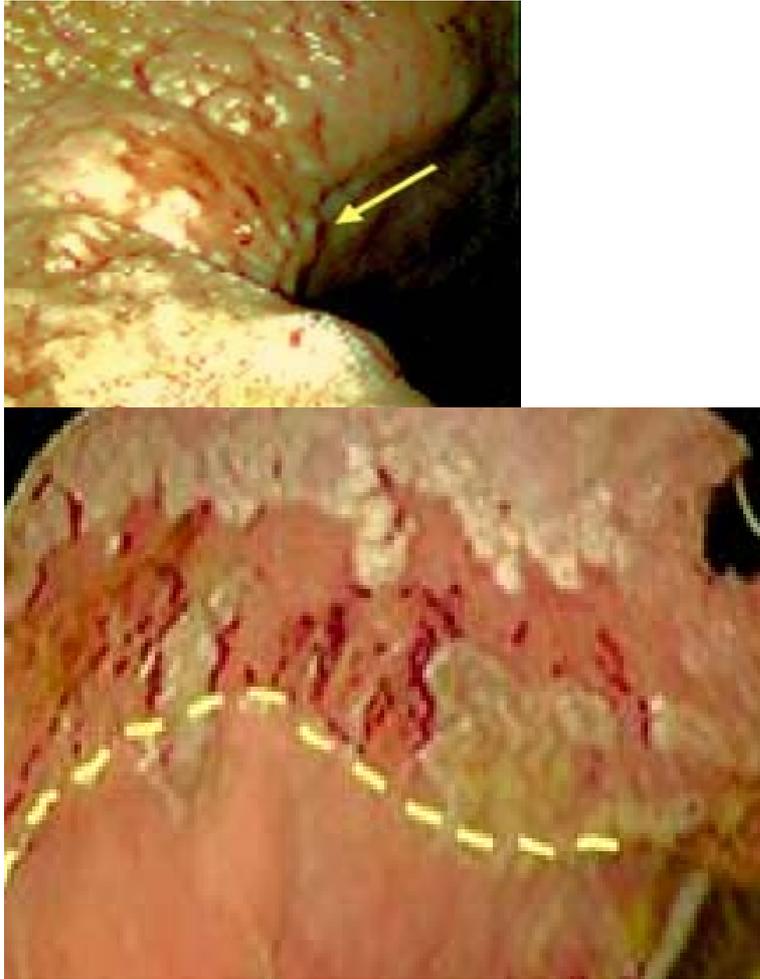


Figure 26_ Endoscopie d'une ulcération primaire en partie squameuse. La flèche jaune indique la présence d'une zone d'ulcération.

2. La radiographie

Elle est peu utilisée comme moyen diagnostique car les parties ulcérées sont souvent obstruées par de la nourriture ou des fluides, en dépit du jeûne imposé avant l'examen et sont donc non distinguables à la radiographie.

La réalisation de cet examen est également lourde car il nécessite une anesthésie générale et un matériel adéquat.

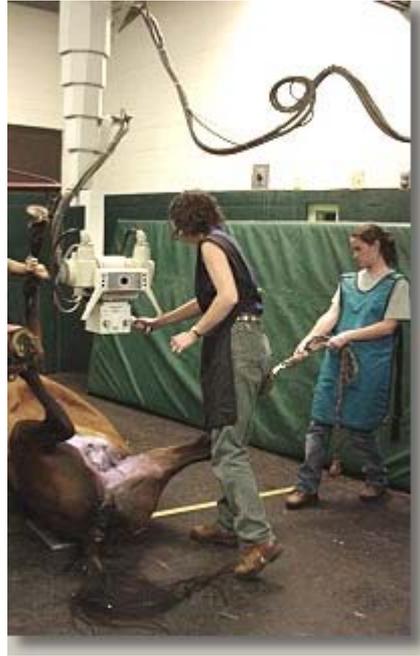


Figure 27_ Salle de radiographie adaptée aux équidés.

3. La scintigraphie

On peut observer un ulcère gastrique grâce à cet examen. En effet, le sucralfate marqué au technétium 99 s'adsorbe sur les muqueuses ulcérées selon un mécanisme encore inconnu, ce qui permet de visualiser l'emplacement et la taille des lésions.



Figure 28_ Appareil de scintigraphie.

4. La laparotomie exploratrice

Elle n'est réalisée qu'en dernier ressort pour établir un diagnostic. On y a rarement recours en matière d'ulcères gastriques, car les progrès de l'endoscopie permettent de visualiser les lésions sans avoir recours à cette technique chirurgicale invasive. De plus toute chirurgie abdominale est très délicate chez le cheval compte tenu de l'absence de péritoine et du volume du tube digestif.

5. Les futurs outils diagnostiques

Chez l'homme, les ulcérations gastriques sont associées à des altérations hématologiques, telles qu'une baisse de l'hémoglobininémie et une anémie. On peut envisager la possibilité que chez le cheval, certaines valeurs hématologiques soient aussi perturbées et indiquent ainsi la présence de lésions chez des animaux ayant des signes cliniques évocateurs d'ulcères. D'après une étude récente, des lésions très sévères sont associées à une augmentation des concentrations sanguines en créatinine et en phosphatase alcaline³⁰. Cependant, la forte créatininémie peut également refléter une augmentation de l'exercice physique de l'animal, car il y a une plus forte production de créatinine phosphokinase par les muscles squelettiques dans ces conditions. Or, comme la plupart des ulcères gastriques sévères se retrouvent chez des chevaux à l'entraînement, il est difficile de déterminer avec certitude le lien entre ulcères et augmentation de la créatininémie.

D'autres études³¹ ont été menées afin d'établir des tests permettant de mettre en évidence les ulcères gastriques par d'autres méthodes que l'endoscopie. Sayegh utilise, quant à lui, le dosage du pepsinogène.

Une augmentation de l'acidité gastrique conduisant à la transformation du pepsinogène en pepsine a été incriminée dans la pathogénie des ulcères gastriques, chez l'homme comme chez le cheval. Le dosage spécifique du pepsinogène, à l'aide de tests ELISA ou de méthodes radio-immunologiques, est utilisé avec succès pour diagnostiquer les ulcères humains. Ce dosage est considéré comme impossible à réaliser chez le cheval à cause du manque d'anticorps spécifiques utilisables pour isoler le fragment de pepsinogène. Cependant, un premier pas a été franchi

³⁰ MJ. Murray (1999)

³¹ Al Sayegh, NV Anderson, JW Harding, P Cerpovicz, RM Debowes, RC Ritter

grâce à cette étude car deux formes de pepsinogène ont été purifiées et caractérisées à l'aide de la chromatographie. Elles ont respectivement une masse moléculaire de 73 et 78 Kd.

Il est établi que le pepsinogène présente une certaine hétérogénéité de forme pour certaines espèces, mais la signification physiologique de ceci reste inconnue.

Chez l'homme, il existe deux pepsinogènes. Le pepsinogène A semble présent chez toutes les personnes en bonne santé, alors que la forme C est plus abondante chez les individus présentant des ulcères gastriques. Sayegh pose l'hypothèse suivante : ce phénomène pourrait être similaire chez les chevaux ce qui permettrait une nouvelle méthode diagnostic, par le biais d'un dosage de pepsinogène, soit sur la forme à 73 Kd, soit sur la forme à 78 Kd. Pour cela, il est nécessaire de découvrir des anticorps spécifiques pour chacune des deux formes de pepsinogènes, de découvrir si l'une d'elles est plus présente en cas d'ulcères et de développer des méthodes ELISA et radio-immunologiques afin d'effectuer des dosages spécifiques.

V. LES FACTEURS FAVORISANTS

1. Les AINS

a) Généralités

Les AINS sont des substances à propriétés antipyrétique, anti-inflammatoire, analgésique et anti-agrégant plaquettaire. Ils inhibent la cyclo-oxygénase (COX), c'est-à-dire qu'ils bloquent l'action de l'enzyme, entraînant ainsi la diminution de production des prostaglandines³².

Il existe plusieurs sous-familles d'AINS : les salicylés, les acides arylpropioniques, les pyrazolés, et les dérivés anthraniliques. Ils ont tous un pouvoir ulcérant, qui varie en fonction de la dose administrée et de la durée de traitement.

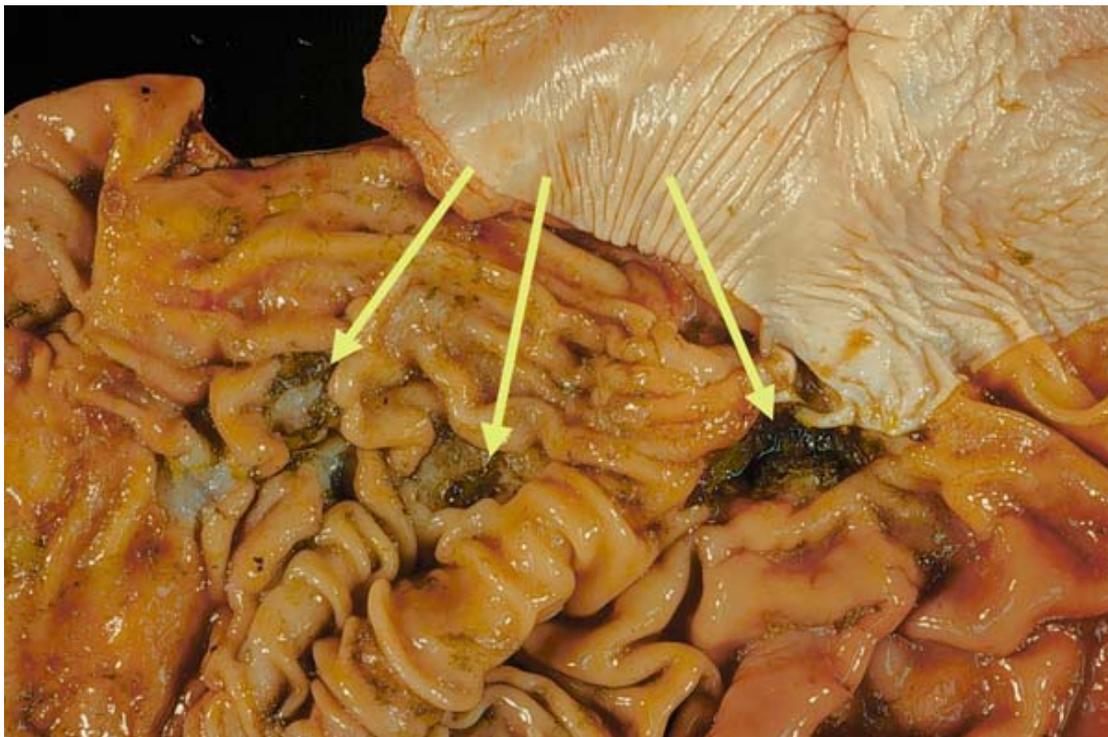


Figure 29_ Exemples d'ulcérations (flèches jaunes) en partie glandulaire provoquées par des AINS. On peut remarquer que la muqueuse squameuse (en haut à droite) est complètement intacte.

³²

A.M. Meritt (2003)

b) Les principaux AINS utilisés en médecine vétérinaire

Les AINS sont très largement utilisés chez le cheval car ils permettent de traiter des affections très fréquentes (coliques, boiteries,...), ils sont au cœur de l'arsenal thérapeutique.

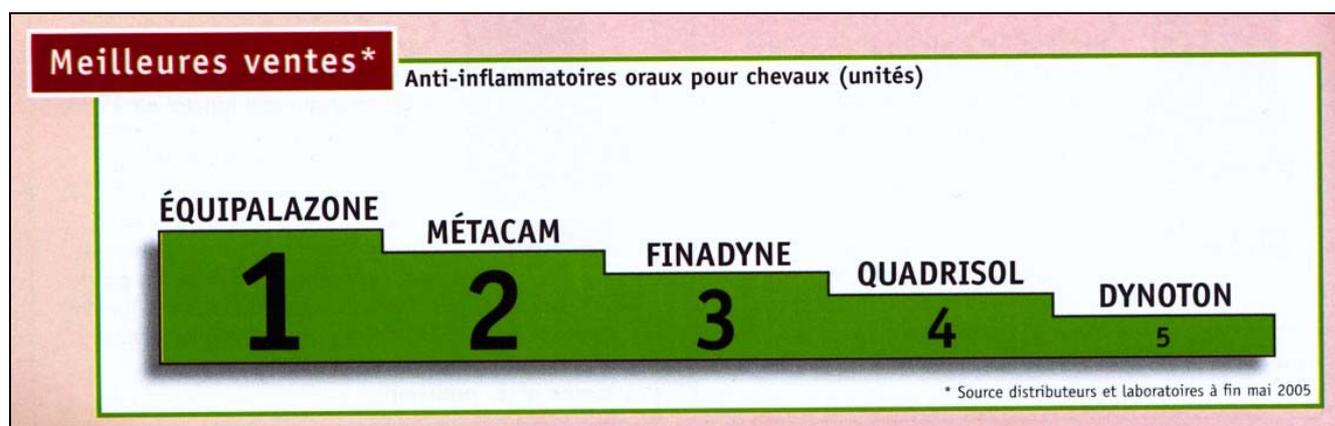


Figure 30_ Meilleures ventes d'anti-inflammatoires oraux pour chevaux en nombres d'unités en 2005. Source : Pharmavet n°159 11/2005.

Spécialité équine	Molécule	Famille chimique
Equipalazone™	Phénylbutazone	Pyrazolés
Métacam™	Méloxicam	Oxicams
Finadyne™	Flunixin	Dérivés anthraniliques
Quadrisol™	Védaprofène	Acides arylalcanoïques
Dynoton™	Acide Méclofénamique	Dérivés anthraniliques
Ketofen™	Kétoprofène	Acides arylalcanoïques

Tableau 2. Principaux AINS utilisés en médecine vétérinaire équine.

La phénylbutazone, famille chimique des pyrazolés, est apparue sur le marché dans les années 50. Elle devient rapidement un anti-inflammatoire de choix. Elle est indiquée dans le traitement de diverses affections musculosquelettiques. Aujourd'hui encore, elle est très largement utilisée de part son coût peu élevé. Elle est présente dans plusieurs spécialités vétérinaires : Equipalazone™, Phénylarthrite™, Phényzone™.

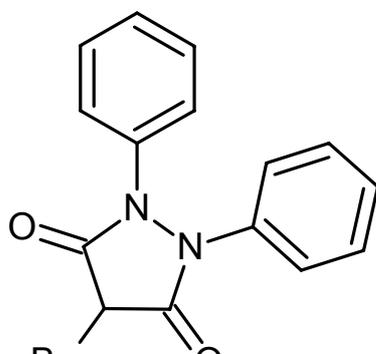


Figure 31_ Structure chimique de la phénylbutazone.

Depuis 1970, on utilise également de la flunixin, en particulier pour le traitement des coliques. Cette molécule fait partie de la famille des dérivés anthraniliques. Elle est commercialisée, entre autres, sous la dénomination de Finadyne™.

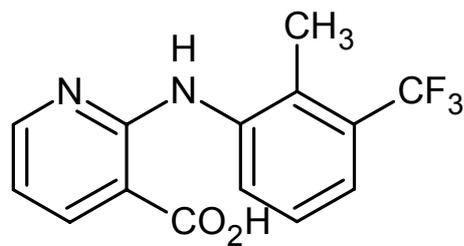


Figure 32_ Structure chimique de la flunixin.

Enfin, plus récemment, on voit apparaître le kétoprofène. Il n'est autorisé d'utilisation, chez le cheval, que depuis 1990. Il fait partie de la famille des acides arylalcanoïques et est commercialisé sous le nom de Ketofen™ et de Comforion™ depuis 2005. Il est recommandé pour soulager la douleur et lever l'inflammation lors d'affections musculosquelettiques. Il fonctionne de la même façon que les autres AINS, mais il a la particularité de bloquer en plus la lipo-oxygénase, ce qui inhibe la production de leucotriènes intervenant pour certains dans la réaction allergique.

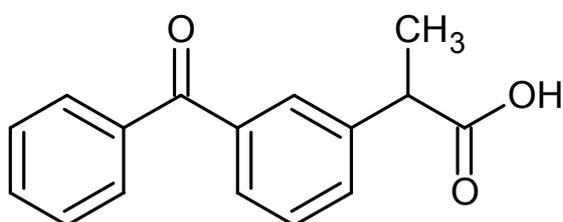


Figure 33_ Structure chimique du kétoprofène.

Une étude a tenté de comparer les effets toxiques de ces trois molécules³³. On a administré, à des chevaux cliniquement sains, une solution saline de phénylbutazone à 4,4 mg/kg à un premier groupe, de kétoprofène à 2,2 mg/kg à un second groupe et de flunixin à 1,1 mg/kg à un dernier groupe. Les injections sont réalisées toutes les huit heures pendant 12 jours et les animaux sont ensuite autopsiés. Seuls les effets toxiques sur la muqueuse glandulaire ont été étudiés. Il ressort de cette étude que de nombreux ulcères ou érosions étaient apparus dans la zone glandulaire de l'estomac et que le pouvoir toxique de la phénylbutazone était supérieur aux deux autres. Le produit le moins toxique étant le kétoprofène.

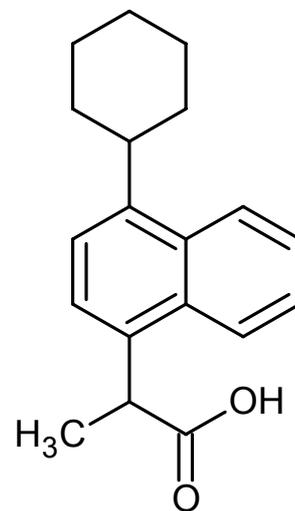
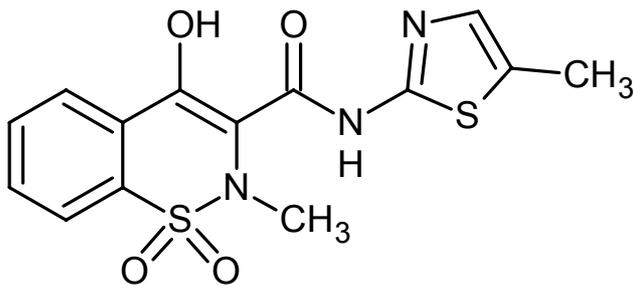


Figure 34_ Structure chimique du méloxicam.

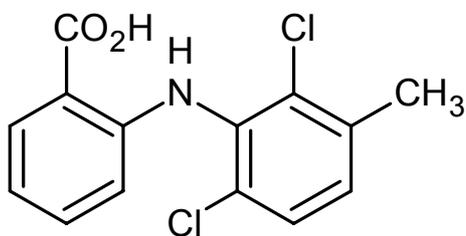


Figure 35_ Structure chimique du védaprofène.

Figure 36_ Structure chimique de l'acide méclofénamique.

³³

LA. Sosa Leon, DR. Hodgson, RJ. Rose

c) Le mode d'action des AINS

Les AINS ont quatre propriétés distinctes : ils sont anti-inflammatoires, anti-pyrétiques, analgésiques et anti-agrégant plaquettaire.

Ils agissent par inhibition de la cyclo-oxygénase. Cette enzyme se trouve au sommet d'une cascade de réactions aboutissant à la formation de substances impliquées dans :

- l'inflammation,
- la fièvre,
- l'agrégation des plaquettes sanguines,
- la protection de la muqueuse gastrique.

Cette enzyme existe sous deux différentes formes, chacune ayant ses propres spécificités :

- la COX-1 est plutôt impliquée dans les phénomènes plaquettaires et stomacaux,
- la COX-2 est plus spécifique de l'inflammation et de la fièvre³⁴.

La COX-1 ou COX tissulaire est présente dans les tissus gastriques entre autres, où elle catalyse la synthèse des prostaglandines, du thromboxane A2 et des leucotriènes.

La COX-2 ou COX inductible est absente à l'état basal mais présente dans les foyers inflammatoires. Sa production est induite par des cytokines comme l'interleukine 1³⁵, lorsqu'il y a un processus inflammatoire déclenché.

En inhibant la COX-1 et la COX-2, les AINS entraînent une baisse de production des prostaglandines et du thromboxane et donc :

- baisse de l'inflammation = action anti-inflammatoire
- baisse de la fièvre = action anti-pyrétique
- diminution de l'agrégation plaquettaire = action anti-agrégante
- baisse de la protection de l'estomac = action ulcérogène.

Cibles		Effet des prostaglandines	Effet des AINS
--------	--	---------------------------	----------------

³⁴ www.doctissimo.fr

³⁵ www.med.univ-rennes1.fr

SNC		élèvent le seuil auquel les régulations hypothermisantes se déclenchent	Antipyrétique
Douleur		Inhibition du message nerveux douloureux	Antalgique
Plaquettes	Cox 1 seule	via prostacycline → anti-agrégant, via thromboxane → pro-agrégant	Anti-agrégant
Estomac		Inhibition de la sécrétion acide + augmentation de la sécrétion de mucus	Ulcérogène

Tableau 3. Les effets des prostaglandines et en conséquence les effets des AINS.

En parallèle de ce système, en partant du même substrat (l'acide arachidonique) une autre enzyme, la lipo-oxygénase (LOX), permet la formation des leucotriènes, intervenant dans la transmission du message lors de réactions inflammatoires. La lipo-oxygénase n'est pas inhibée par la plupart des AINS, seul le kétoprofène y parvient, ajoutant ainsi une composante anti-inflammatoire supplémentaire à ses autres propriétés d'AINS.

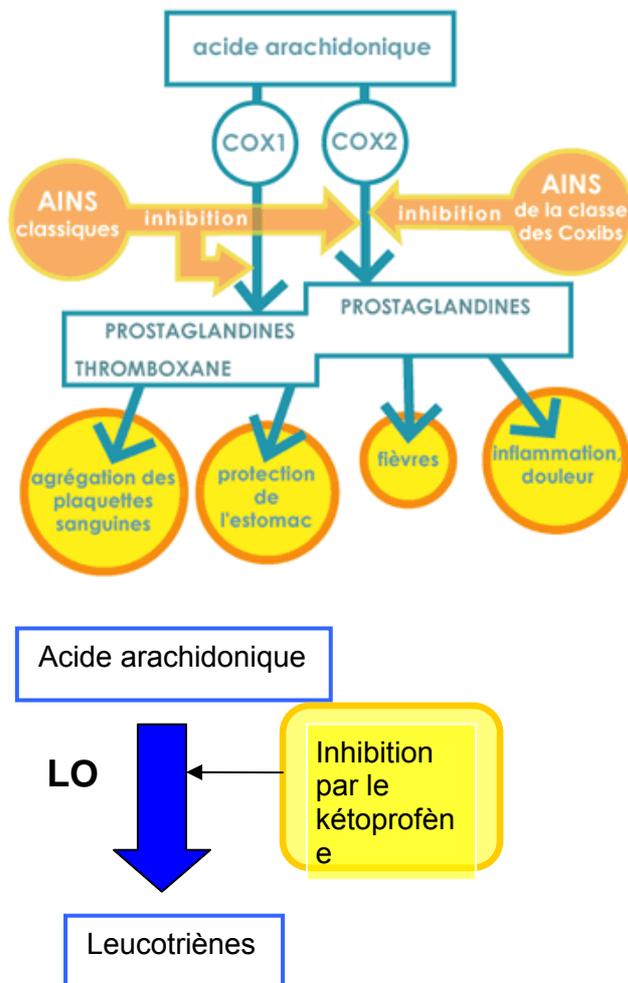


Figure 37_ Mode d'action des AINS.

2. Le stress

Le stress est une chose difficile à quantifier surtout chez un animal. Pourtant, il peut influencer de manière importante sur l'organisme. Dans la littérature, le « syndrome de stress » est fréquemment cité comme une cause, ou alors un facteur favorisant dans l'apparition d'ulcère gastrique chez l'homme, et par extension chez le cheval. Pourtant, les études scientifiques se contredisent. Une étude³⁶,

³⁶ DW. Piper, M. Greig, J. Shinnors, J. Thomas and J. Crawford (1987)

comparant le mode de vie d'un groupe de patients atteints d'ulcères gastriques à un groupe de patients sains, n'a pas trouvé de différences significatives pouvant montrer qu'une vie stressante était la cause d'ulcères. Une autre étude³⁷ réalisée sur des patients atteints d'ulcères a, quant à elle, démontré que des conditions de vie difficiles étaient plus fréquemment retrouvées chez ces patients par rapport à des individus sains.

D'un point de vue purement physiologique, la relation stress/ulcère est plus facile à établir. Des expériences de laboratoire menées sur des rats le confirment. Un échantillon d'animaux, soumis à des situations stressantes (immersions dans l'eau ou chocs électriques), développe de manière reproductible des ulcères gastriques³⁸.

Chez le cheval, les causes de stress sont nombreuses et variées : traumatismes, chirurgie, soins contraignants, transport dans de mauvaises conditions, enfermement, ... mais l'exemple qui revient le plus souvent et qui est aussi le plus facile à analyser est : les conditions de travail de l'animal. Cependant, l'influence des constituants de la ration, du comportement alimentaire et de l'effort physique sur la physiologie gastrique ne peuvent être dissociés du reste et donc, les études menées ne peuvent qu'être multifactorielles.

Néanmoins, une étude non publiée, réalisée par Vastistas et Snyder en 1998, établit la relation entre entraînement et lésions gastriques. L'étude porte sur deux groupes de chevaux de courses, l'un est entraîné de façon intensive avec des galops poussés tous les jours, tandis que l'autre groupe subit un entraînement de routine au trot. Après examen, le premier groupe se révèle être atteint de lésions de la muqueuse gastrique squameuse. Ces lésions sont plus nombreuses et plus importantes que dans le deuxième groupe. L'ensemble des chevaux était soigné de façon identique, il n'y avait que l'intensité de l'entraînement qui variait¹³.

La gastrine a également fait l'objet de recherches, afin de déterminer si elle était une hormone liée au stress. Le cortisol et la gastrine plasmatique ont été mesurés simultanément chez des animaux soumis à différentes sources de stress (diète ou entraînement). Il est établi que le cortisol voit ses concentrations augmenter lors de situations stressantes. Lors de l'expérience, on observe une élévation significative du cortisol, marquant un inconfort des animaux et donc un stress. Mais à aucun moment au cours de ces deux simulations la gastrine n'a subi de changement notable. On peut donc en déduire que les effets du stress sur l'organisme n'affectent pas la sécrétion de gastrine.

³⁷ K. Ellard, J. Beaurepair, M. Jones, DW. Piper, and C. Tennant (1990)
³⁸ Garrick, Goto, Buack et Guth (1987)

3. L'activité physique

L'activité physique de l'animal apparaît comme étant un facteur plus ou moins direct dans l'apparition d'ulcères. En effet, une étude met en relation gastrine (hormone induisant la sécrétion d'HCl) et entraînement intensif. Un groupe de chevaux, nourris de façon identique, est entraîné de façon intensive pendant 6 semaines. Le taux de gastrine est mesuré avant le repas, ainsi que deux heures après, ceci au début du test et au bout des 6 semaines. Les résultats sont regroupés dans le graphique ci-dessous.

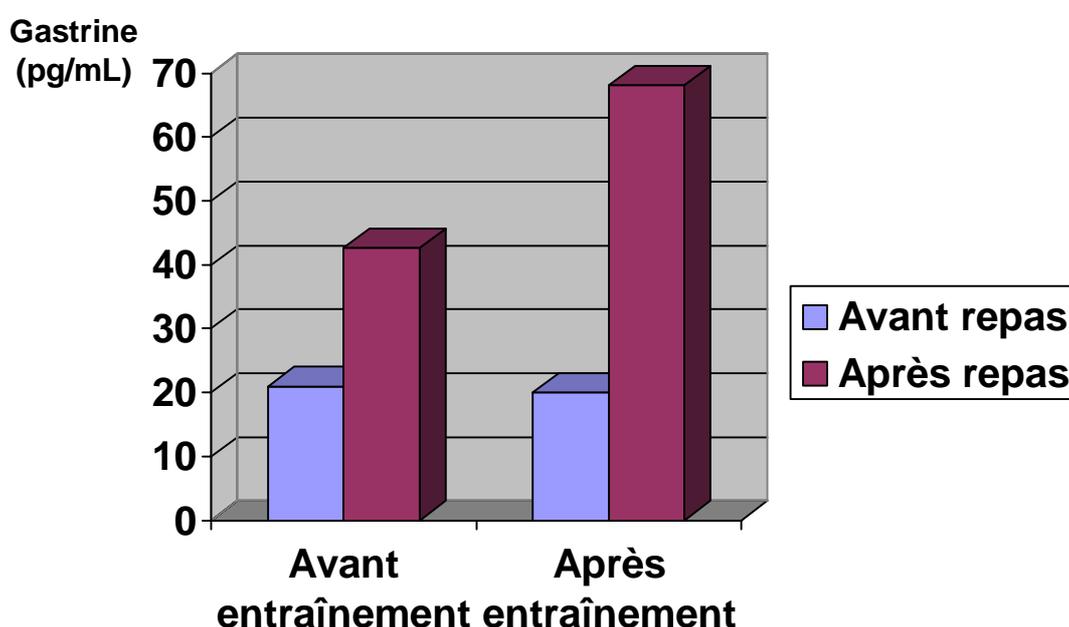


Figure 38_ Influence de l'activité physique et de l'alimentation sur la sécrétion de gastrine.

On peut constater que la gastrine augmente après le repas et que l'augmentation après repas et exercice est encore plus importante. L'auteur explique ceci soit par une augmentation du nombre de cellules G productrices de gastrine, soit par une augmentation de la sensibilité des cellules cibles de la gastrine ou une augmentation de la quantité de gastrine sécrétée par chaque cellule G, sans variation de leur nombre³⁹. L'exercice influencerait donc la réponse hormonale de l'estomac aux aliments.

Une autre étude portant uniquement sur la variation de pH et l'activité physique du cheval vient corroborer cette hypothèse¹⁰. Une électrode est

³⁹ M. Furr, L. Taylor, D. Kronfeld (1994)

placée dans l'estomac afin d'y mesurer le pH, durant une séance d'entraînement.

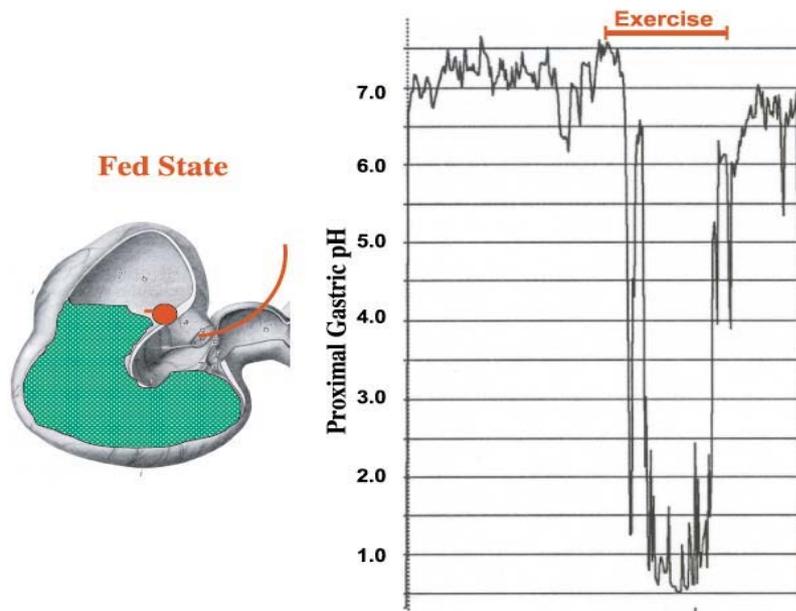


Figure 39_ Mesure du pH intra gastrique pendant une séance d'entraînement.

On observe que le pH se maintient aux alentours de 6-7 en début de séance, c'est-à-dire pendant la phase d'échauffement au pas ; mais dès que le cheval se déplace plus vite (au trot ou au galop) le pH chute de manière très brutale, jusqu'à être inférieur à 1,0. Cette baisse brutale de pH peut s'expliquer par une augmentation de la production d'acide ou par un déplacement du liquide stomacal provoqué par les mouvements de l'animal. En effet, le pH gastrique varie en fonction des différentes zones de l'estomac (cf annexe 1), l'électrode introduite pour cette expérience étant placée, en temps normal, dans une zone de pH plus élevé.

Cette observation ne peut pas encore être corrélée à l'apparition d'ulcères gastriques, mais néanmoins reste une piste à étudier, car des muqueuses habituées à un pH voisin de la neutralité se retrouvent en zone fortement acide. Même si ce laps de temps est court, peut être est-ce suffisant pour provoquer un début de lésions.

4. *Helicobacter pylori*

Cette bactérie est une cause importante d'ulcères gastriques et de gastrites chez l'homme¹³. On la retrouve à la surface de la muqueuse glandulaire, juste sous la couche de mucus, où elle prolifère de manière importante en cas d'infestation. L'infection à *H. pylori* entraîne une réponse inflammatoire et des signes cliniques qui peuvent apparaître plusieurs mois ou plusieurs années après l'infestation primaire.

A ce jour, malgré la fréquence des ulcères équin, la bactérie *H. pylori* n'a encore jamais été mise en évidence, ainsi qu'aucune autre espèce d'hélicobacter.

5. L'influence de l'alimentation

a) La durée des repas

Le cheval sécrète de l'acide chlorhydrique en permanence, même lorsqu'il ne mange pas. La salive et les aliments permettent de tamponner le milieu gastrique. Lorsque le cheval est soumis à de longues périodes sans ingestion de nourriture, le pH gastrique peut rapidement descendre en dessous de 2,0.

Si l'on compare l'acidité gastrique d'un cheval à la diète, pendant 24 heures, à celle d'un cheval pouvant manger de l'herbe à volonté, on constate que le cheval privé de nourriture a un pH gastrique très acide, et qu'il présente donc plus de risques de développer des ulcères.

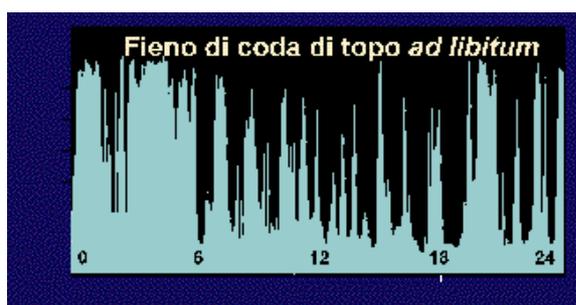
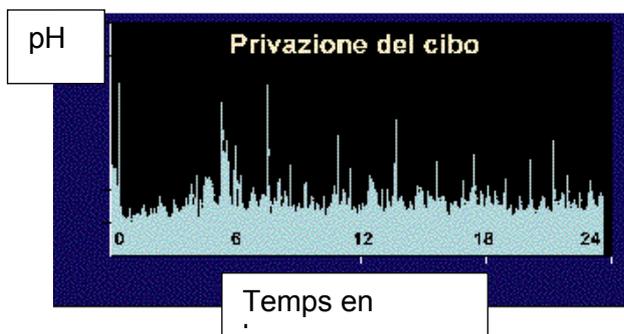


Figure 40_ Etude du pH gastrique, pendant 24 heures, d'un cheval à la diète (à gauche) et d'un cheval ayant de l'herbe à volonté (à droite).

Lors de cette expérience¹³, deux groupes d'animaux ont été utilisés pour des mesures de pH gastrique. L'un était à la diète, tandis que l'autre vivait en pâture. Le pH moyen des chevaux à la diète est de 1,6, tandis qu'il est de 3,2 pour les chevaux nourris à l'herbe.

Pour les chevaux vivants en box, on ne peut pas parler de diète, mais les aliments concentrés sont ingérés en peu de temps et ne séjournent donc pas longtemps dans l'estomac. Si, en plus, l'animal ne dispose pas d'une source de fibres à volonté (litière autre que la paille par exemple ou ration de foin insuffisante), l'estomac de celui-ci se retrouve vide une grande partie de la journée. Il est alors soumis aux attaques acides, tout comme les animaux à la diète de l'étude précédente.

b) Les aliments concentrés

D'autres facteurs contribuent à l'augmentation de l'acidité gastrique. Les aliments concentrés, par exemple, jouent un rôle dans la formation des ulcères.

Une étude⁴⁰ a démontré que ce genre de ration entraînait une production de gastrine plus importante et plus durable que l'herbe seule. En effet, ces rations contiennent des particules plus fines et ayant un haut niveau d'énergie, ce qui favoriserait un retard de la vidange gastrique, d'où un contact prolongé avec les récepteurs provoquant la libération de gastrine, et donc un pic plus long et plus haut de gastrine plasmatique.

Cependant, une autre étude⁴¹ arrive à une hypothèse différente. Après un important repas d'herbe, la gastrine augmente très rapidement, alors qu'après de petits repas de grains, elle augmente de façon plus faible. L'auteur en déduit que la distension de l'estomac aurait également son rôle à jouer dans la stimulation de la libération de gastrine.

Ces différentes études prouvent uniquement qu'il existe une réponse différente de l'estomac selon la forme et la nature de l'aliment, la corrélation entre le taux de gastrine plasmatique et le taux d'acide sécrété n'étant pas encore prouvée à ce jour.

⁴⁰ LA. Sosa Leon, DR. Hodgson, RJ. Rose

⁴¹ A. Sandin, K. Girma, B. Sjöholm, A. Lindholm, G. Nilsson (1989)

D'autre part, les aliments concentrés sont ingurgités rapidement par le cheval et donnés en remplacement d'une partie de la ration de fibres. Le cheval passe ainsi moins de temps à manger. Cet élément joue un rôle déterminant dans la constitution des ulcères, car il influe sur le temps de vacuité de l'estomac, les aliments jouant un rôle protecteur vis-à-vis de la muqueuse gastrique. Il a été démontré que des chevaux qui retournaient en pâture en permanence ne développaient pas de lésions gastriques¹³. Les aliments concentrés ne doivent donc pas être le seul apport alimentaire du cheval vivant en box. Leur usage doit être fin et approprié.

c)Composition de l'alimentation

Le foin et les granulés sont les deux composants les plus courants de l'alimentation du cheval en box. Ils contiennent des concentrations variables en hydrates de carbone fermentescibles. Ils sont transformés en acides gras volatils par les bactéries résidant dans l'estomac. Ces acides gras ont un pKa relativement faible, de l'ordre de 4,5 - 5, et ils sont très liposolubles. A un pH bas, ils se retrouvent sous forme non ionisée et peuvent ainsi pénétrer la muqueuse non glandulaire de l'estomac. Une fois dans les cellules, ils sont soumis à un pH plus élevé et se transforment en ions en libérant des protons. Les cellules s'acidifient, ce qui bloque rapidement le fonctionnement des pompes à sodium. L'entrée de sodium et d'eau dans ces cellules n'étant plus contrebalancée par la sortie de sodium assurée par les dites pompes, les cellules gonflent et la structure de la couche cellulaire se dissocie. La muqueuse est alors rendue plus sensible à l'action de l'acide gastrique, car son revêtement est moins étanche. Parallèlement, l'acide présent dans l'estomac érode les couches superficielles et donc diminue la résistance électrique cellulaire. L'eau et les électrolytes diffusent alors plus facilement dans les couches sous-jacentes, ce qui entretient et amplifie le phénomène⁴².

D'autre part, de nombreuses études comparent l'effet de différents régimes alimentaires sur l'apparition d'ulcères gastriques. L'une d'elle, réalisée par JA. Naudeau⁴³, compare deux régimes, d'une part (foin de luzerne + grains) et d'autre part : foin de prairie. L'étude est basée sur l'évolution des valeurs du pH gastrique, des concentrations en acides gras volatils et en acide lactique, ainsi que sur le nombre et la sévérité des ulcères apparus. Il ressort de cette étude que les animaux du premier

⁴² RA. Argenzio (1999)

⁴³ JA Naudeau, FM Andrews, AG Mathew, RA Argenzio, JT Blackford and M Sohtell (1989)

lot (luzerne + grains) ont un pH plus élevé que les animaux du second lot (foin de prairie). Les pH sont respectivement de 4 et de 2. Les animaux nourris selon le premier régime présentent également des ulcères moins sévères en partie non glandulaire et sont moins nombreux que chez les animaux du deuxième lot.

Les différences de pH relevées sont attribuées aux fortes concentrations en protéines et en calcium du foin de luzerne et des grains utilisés. En effet, il a été prouvé chez le rat que le calcium pouvait inhiber la sécrétion acide. En conséquence, il est logique que la sécrétion acide soit moins importante pour les individus du premier groupe. De plus, les acides acétiques, propioniques et valériques sont présents en plus grande concentration lorsque le premier régime alimentaire est appliqué et ils ont un rôle plus ou moins protecteur vis-à-vis de la muqueuse.

Cette étude démontre l'importance du régime alimentaire car en faisant varier sa composition, on a une influence directe sur le pH gastrique.

6. Les facteurs influant sur la vidange gastrique

Les médicaments ralentissant la vidange gastrique augmentent le temps de contact entre la muqueuse et le contenu digestif. Cette action accentue le risque d'ulcère gastrique lorsque l'estomac contient des substances ulcérales. Ces médicaments font partie de la famille chimique des agonistes des catécholamines. Ils inhibent la motricité gastro-intestinale⁴⁴ en agissant sur les récepteurs adrénergiques du tube digestif. L'influence relative des récepteurs alpha et bêta adrénergiques diffère selon l'espèce et la localisation de ces récepteurs le long du tractus intestinal. Ainsi, les réponses pharmacologiques des substances diffèrent selon le temps d'action et la quantité d'acétaminophène générée.

En dehors de ces différentes substances, la vidange gastrique peut être perturbée par des facteurs pathologiques : une obstruction intestinale, une ischémie, une endotoxémie, une péritonite, du parasitisme, une gastrite,...

7. Le reflux duodénal

Les ulcères proviennent d'une agression de la muqueuse gastrique. L'acide chlorhydrique peut expliquer la plupart de ces lésions, mais il faut

⁴⁴ JE. Nietto, PC. Rakestraw, JR. Snyder, NJ. Vatistas (2000)

aussi considérer le rôle des acides biliaires. En effet, tout comme chez l'homme, il arrive que le contenu du duodénum remonte dans l'estomac. Les concentrations d'acides biliaires provenant du duodénum sont plus importantes qu'au niveau de l'antrum. Les acides biliaires peuvent alors provoquer des irritations au niveau de la muqueuse gastrique¹³.

8. Au

tres hypothèses

Il existe encore de nombreuses questions quant à l'origine de ces ulcères. Une récente étude (Lorenzo-Figueras et al. 2002) suggère que l'augmentation de la pression intra abdominale durant les exercices intenses provoque des compressions, poussant ainsi le contenu acide de l'estomac vers la partie proximale, plus fragile à cette substance. Ceci pourrait expliquer pourquoi les ulcères sont si fréquents chez des chevaux à l'entraînement durant de longues périodes⁴⁵.

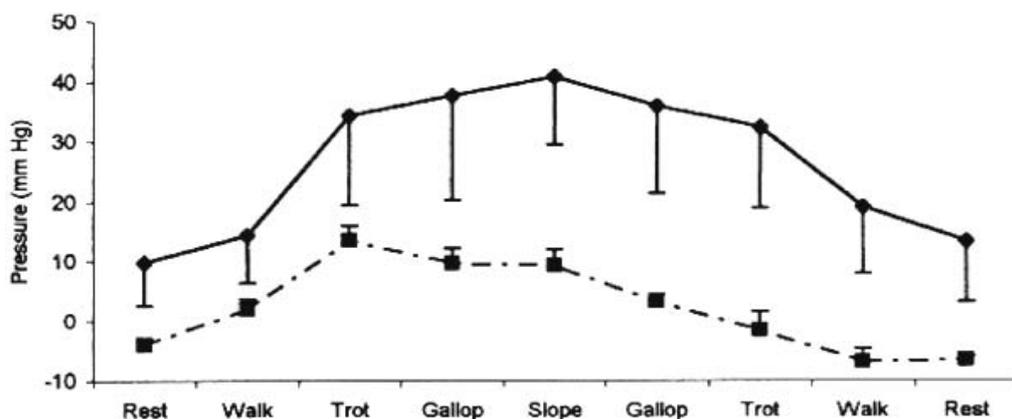


Figure 41_ Mesure de la pression gastrique durant un entraînement.

⁴⁵ GB Edwards (2003)

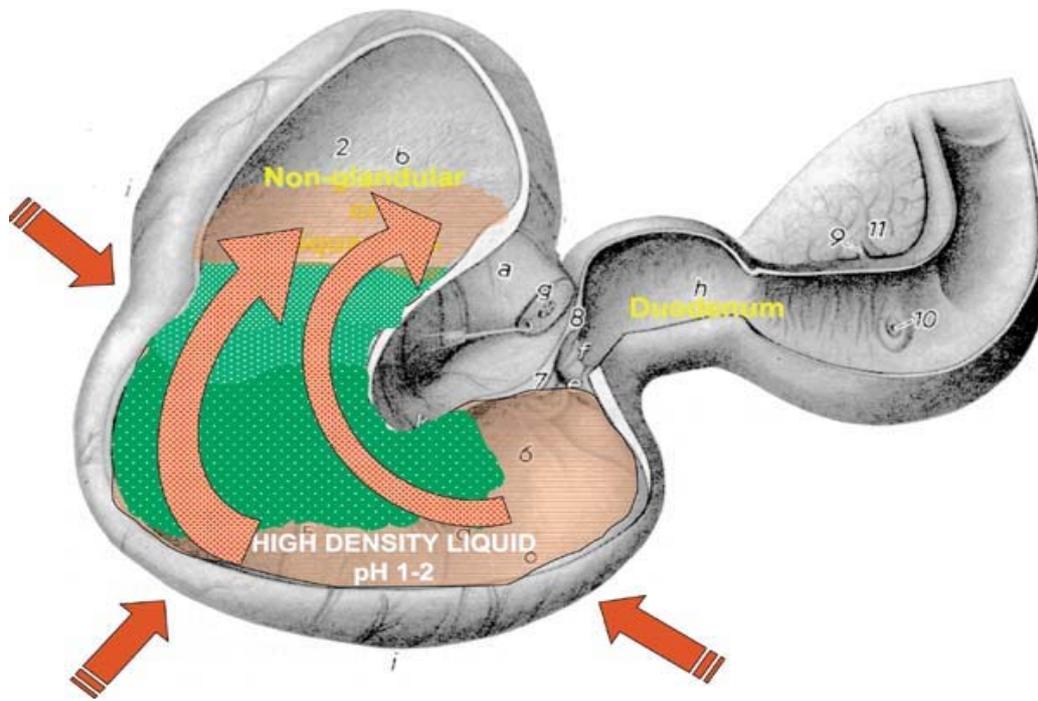


Figure 42_ Mouvement du liquide gastrique dû aux pressions subies par l'estomac durant notamment les séances d'entraînement.

PARTIE III _ LES TRAITEMENTS

I. INTRODUCTION

Le but de tout traitement anti-ulcéreux est de :

- supprimer la douleur,
- faire disparaître les signes cliniques,
- induire la guérison des lésions,
- prévenir les complications,
- prévenir les épisodes de récurrence.

Pour cela, il faut maintenir un pH gastrique supérieur à 4,0.

Le meilleur traitement sera celui qui réunira efficacité, durée minimale et coût peu élevé.

Mais quelles lésions faut-il traiter ? Certains praticiens traitent systématiquement toute lésion confirmée à l'endoscope, tandis que d'autres se basent sur l'analyse des signes cliniques pour évaluer l'utilité d'un traitement. La question ne se poserait pas si les traitements anti-ulcéreux n'étaient pas aussi onéreux.

Dans aucune espèce, l'ulcère gastrique n'est considéré comme un phénomène physiologique normal, mais devant l'ampleur de la population équine atteinte, il apparaît compréhensible que certains se posent la

question du choix d'un traitement coûteux chez un animal apparemment en bonne santé.

II. LES ANTI-SECRETOIRES

Il existe deux principales classes de molécules ayant un effet anti-sécrétoire : les antagonistes histaminiques de type 2 (anti H₂) et les inhibiteurs de la pompe H⁺/K⁺/ATPase, également appelée pompe à protons. Ils agissent par des mécanismes différents mais ont tous deux un effet direct sur la production d'acide gastrique³⁵.

1. Les antagonistes histaminiques de type 2

Ce sont les premières molécules à avoir été utilisées dans le traitement des ulcères gastriques, chez l'homme comme chez le cheval.

a) Principales molécules

Il existe quatre molécules principales utilisées chez le cheval, dans cette classe. Par ordre d'apparition sur le marché, il y a :

- Cimétidine (Tagamet™)
- Ranitidine (Azantac™)
- Famotidine (Pepdine™)
- Nizatidine (Nizaxid™)

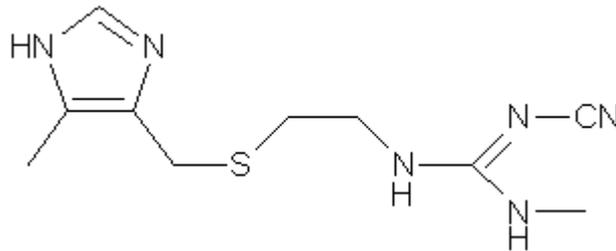


Figure 43_ Structure chimique de la cimétidine.

b) Mécanisme d'action

Les antagonistes H_2 agissent par compétition avec l'histamine au niveau des récepteurs histaminiques de type 2, situés sur les cellules pariétales ; la stimulation de ces récepteurs entraînant la sécrétion d'acide. Une fois la molécule fixée sur ce récepteur, il n'y a pas d'activation possible de celui-ci par l'histamine et donc la cellule pariétale ne sécrètera plus d'acide chlorhydrique.

Il existe cependant d'autres modes d'activation de la cellule pariétale entraînant eux aussi la sécrétion d'acide (l'acétylcholine, par l'intermédiaire du nerf vague, ainsi que la gastrine). Les anti H_2 n'agissent pas directement sur ces deux voies de stimulation, mais il apparaît que l'AMPc produit par la stimulation histaminique interagit, quant à lui, avec la gastrine et l'acétylcholine⁴⁶. Le blocage des récepteurs histaminiques intervient donc sur les voies d'activation de la cellule pariétale utilisant le nerf vague et la gastrine. De plus, une étude américaine affirme que la stimulation de la production d'acide par l'intermédiaire de la gastrine et de la prise de nourriture (stimulation vagale) est partiellement inhibée par les antagonistes H_2 ⁴⁷. Les effets des anti H_2 apparaissent donc comme multiples.

⁴⁶ CS. Chew (1986)

⁴⁷ DA Johnston and KG Wormsley (1988)

Histamine-2 Receptor

Antagonists

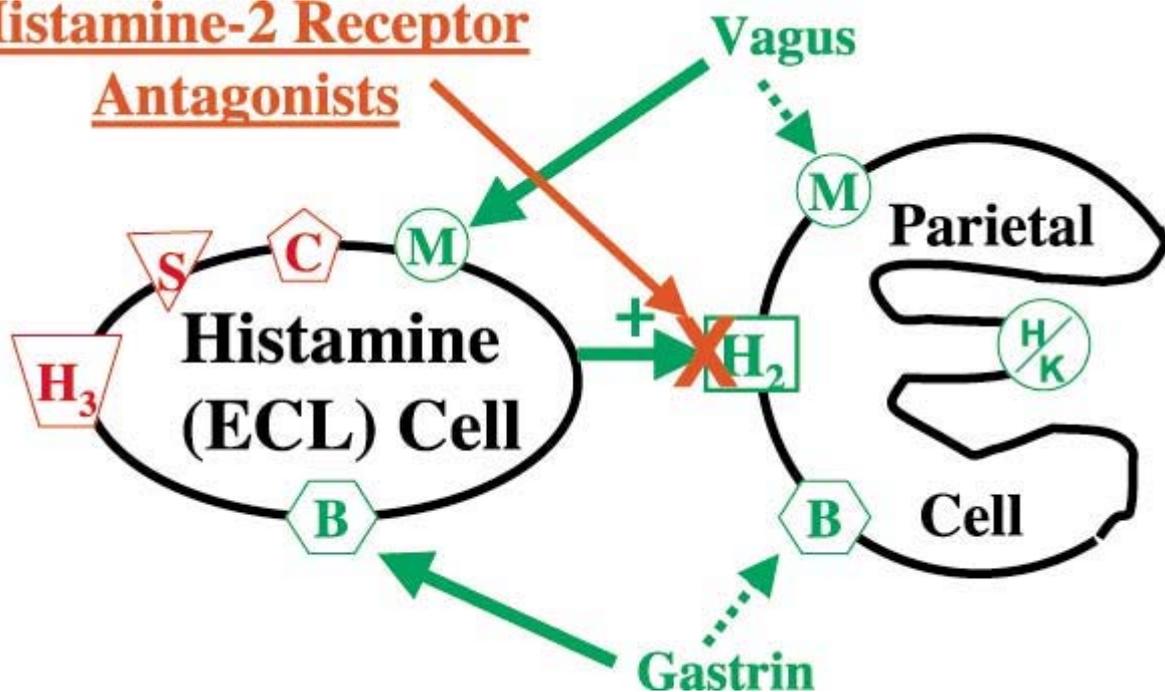


Figure 44_ Mécanisme d'action des anti H₂.

c) Comparaison entre ces 4 molécules

Les antagonistes H₂ diffèrent aussi bien en potentiel qu'en durée d'action. La famotidine est reconnue comme la molécule la plus efficace de ce groupe. On retrouve ensuite, à un seuil comparable, la ranitidine et la nizatidine, la cimétidine se retrouvant en queue de peloton⁴⁸. Ceci est prouvé par l'étude comparative des posologies : 1 200 mg de cimétidine, 300 mg de ranitidine et 40 mg de famotidine, pris le soir par la même voie, ont le même effet pharmacologique sur la suppression de l'acidité gastrique et la protection de la muqueuse contre les ulcères⁴⁹. D'autre part, la nizatidine possède la meilleure bio-activité parmi ces quatre molécules, car l'effet de premier passage hépatique est minimal⁵⁰.

⁴⁸ M Feldmad and ME Burton (1990)

⁴⁹ M Feldman and CT Richardson (1985)

⁵⁰ MP Knalder, RF Bergstrom, JT Callaghan, BD Obermeyer and A Rubin (1987)

d) Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont fréquentes, principalement avec la cimétidine. En effet, cette molécule inhibe certains cytochromes P 450, responsables du métabolisme de nombreux médicaments, par interaction avec l'hème.



Figure 45_ Représentation tridimensionnelle d'un cytochrome P450. La molécule d'hème apparaît en rouge. Au centre de celle-ci, on retrouve un atome de fer, responsable des interactions avec les autres molécules, comme la cimétidine.

Il faut alors diminuer la posologie des autres drogues, en particulier : warfarine, théophylline, phénytoïne,...

	Substrats	Inhibiteurs
CYP1A2	Caféine, imipramine, paracétamol, théophylline	Cimétidine , quinolones (ciprofloxacine, énoxacine, norfloxacine), fluvoxamine
CYP2C9	Antiinflammatoires non stéroïdiens, phénytoïne, tolbutamide, S-warfarine	
CYP2C19	Citalopram, diazépam, imipramine, oméprazole, proguanil, propranolol	
CYP2D6	<ul style="list-style-type: none">• Antiarythmiques: flécaïnide, propafénone• Antidépresseurs: amitriptyline, clomipramine, désipramine, imipramine, nortriptyline, paroxétine	Cimétidine , fluoxétine, paroxétine, quinidine, ritonavir

	<ul style="list-style-type: none"> • Antitussifs: codéine, dextrométhorphan • β-bloquants: alprérolol, métoprolol, propranolol, timolol • Neuroleptiques: halopéridol, perphénazine, rispéridone, thioridazine, zuclopenthixol 	
CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> • Antagonistes du calcium: diltiazem, félodipine, nifédipine, vérapamil • Antiarythmiques: amiodarone, disopyramide, lidocaïne, quinidine, propafénone • Benzodiazépines: alprazolam, diazépam, midazolam, triazolam. • Médicaments antiinfectieux: érythromycine, itraconazole, kétoconazole • Statines: atorvastatine, simvastatine • Divers: carbamazépine, ciclosporine, dextrométhorphan, digitoxine, éthinylestradiol, éthosuximide, imipramine, terfénadine 	Cimétidine , clarithromycine, érythromycine, itraconazole, kétoconazole, ritonavir

Tableau 4. Liste non-exhaustive de substrats et d'inhibiteurs d'iso-enzymes à cytochrome P450.

e) Pharmacocinétique de la cimétidine

La demi-vie d'élimination de la cimétidine, chez le cheval, est assez proche des valeurs trouvées chez l'homme, soit environ 2 heures.

Après une administration par voie orale d'une dose de 10 mg/kg, la concentration plasmatique maximale (C max) est égale à 1,81 $\mu\text{g/mL}$ et est obtenue au bout de 1,4 heure (T max).

Pour obtenir une concentration plasmatique moyenne égale à 1,0 $\mu\text{g/mL}$ (dose efficace active), il faut administrer par voie intra-veineuse 11,0 mg/kg/jour ou 48 mg/kg/jour par voie orale⁵¹. Cependant, on peut remarquer que dans la plupart des études publiées, la dose de cimétidine, administrée par voie orale, dans le traitement d'ulcérations gastriques, varie parfois du simple au double. La dose de 48 mg/kg/jour n'est jamais atteinte.

⁵¹ GB Smith, S Duran, W Ravis, CR Clark (1990)

La cimétidine est éliminée par voie urinaire, principalement sous forme inchangée et partiellement sous forme de sulfoxyde de cimétidine,

f)Utilisation des anti H₂ en médecine vétérinaire

Les anti-histaminiques de type 2, chez le cheval, se limitent, en pratique, à la seule utilisation de la cimétidine. Bien qu'il s'agisse d'une thérapeutique efficace, son usage est limité par plusieurs critères. En effet, l'action de la molécule est dépendante de sa concentration plasmatique ; c'est-à-dire que plus sa concentration est importante dans le sang, plus il y aura de récepteurs H₂ bloqués et donc moins d'acide chlorhydrique sécrété. Ceci implique que l'intensité d'action de cette thérapeutique dépende des paramètres pharmacocinétiques de la molécule employée. Ainsi, la cimétidine ayant une demi-vie d'élimination courte (environ 2 heures), la concentration plasmatique de la molécule décroît rapidement, tout comme son efficacité dans le temps. Il faut donc que les prises soient répétées régulièrement. L'administration en 4 prises, réparties sur 24 heures, est la thérapeutique optimale observée chez le cheval. En pratique, la plupart des traitements ne comprennent que 2 ou 3 administrations par jour.

D'autre part, comme l'efficacité est proportionnelle à la concentration plasmatique, les quantités administrées doivent être importantes. Pour un cheval moyen, d'environ 600 kg, il faudrait, en théorie, administrer 28,8 g de cimétidine par 24 heures (48 mg/kg/jour x 600), soit 7 200 mg par prise. La réalité du terrain est, là aussi, différente car les doses administrées varient entre 10 et 20 mg/kg/jour *per os*. Etant donné qu'il n'y a pas de spécialité vétérinaire à base de cimétidine, on utilise la forme humaine, dosée au maximum à 800 mg, ce qui entraîne la prise d'un nombre important de comprimés à chaque administration et un coût de traitement assez élevé.

Pour ces différentes raisons, les anti H₂, autrefois révolutionnaires dans le traitement des ulcères, sont aujourd'hui de moins en moins utilisés. Leur efficacité ayant, d'autre part, été dépassée par une nouvelle classe : les inhibiteurs de la pompe à protons.

2. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

a)Molécules utilisées

A l'heure actuelle, il n'y a qu'une seule molécule utilisée chez le cheval : l'oméprazole ; le lansoprazole étant encore à l'étude, aussi bien en Europe, qu'aux Etats-Unis⁵².

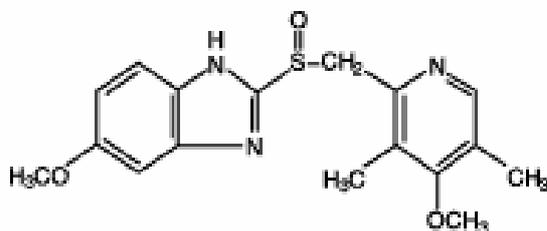


Figure 46_ Structure chimique de l'oméprazole.

Molécules	Spécialités humaines	Spécialités équines
Oméprazole	Mopral™ Zoltum™	Gastrogard™ Ulcergard™
Lansoprazole	Lanzor™ Ogast™	

Tableau 5. Les inhibiteurs de la pompe à protons : molécules et spécialités.

Cette classe thérapeutique, utilisée depuis longtemps chez l'homme, n'est que d'un usage récent chez le cheval, car il n'existait pas de forme galénique adaptée à l'usage vétérinaire, jusqu'à ce jour. La première spécialité contenant de l'oméprazole à usage équin a été mise sur le marché français en 2003 ; il s'agit du GastroGard™.

En effet, l'oméprazole nécessite une formulation particulière car il est dégradé en milieu acide²⁴ et n'est résorbé qu'au niveau de l'intestin grêle. Ainsi, toute administration de principe actif à l'état brut est inutile, car d'aucune efficacité. Dans la forme humaine (Mopral™ ou Zoltum™), l'oméprazole est enrobé dans des granules gastro-résistants, eux-mêmes présentés dans des gélules. Avant la mise sur le marché du GastroGard™, quelques ulcères gastriques équins ont été traités par de l'oméprazole à usage humain. Il est impossible de faire avaler une gélule à un cheval sans que celui-ci ne la croque. La majeure partie des granules gastro-résistants était donc détruite, ce qui entraînait l'inactivation d'une grande partie de l'oméprazole. Ce traitement était donc peu, voire complètement inefficace.

⁵² H Licht and M Lemaire (1990)

b) Mécanisme d'action

Les IPP agissent en bloquant l'activité de la pompe $H^+/K^+/ATPase$ qui permet le transport des ions H^+ de la cellule pariétale vers la lumière gastrique, dernière étape de la production d'acide.

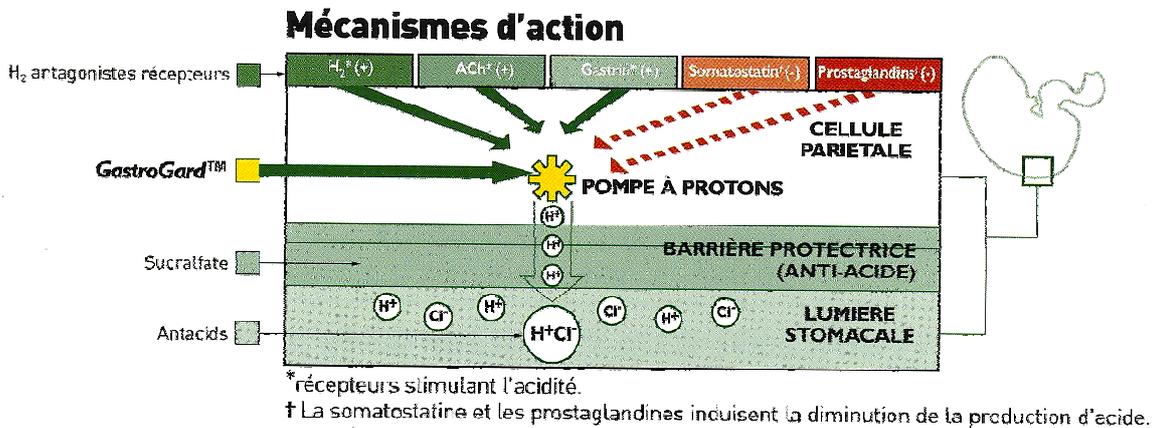


Figure 47_ Mécanisme d'action des inhibiteurs de la pompe à protons.

L'oméprazole, après résorption intestinale, est très vite transféré au niveau de son lieu d'action. Il pénètre dans les canalicules sécrétoires des cellules pariétales. Comme c'est une base faible, il se charge en présence de l'acidité des canalicules et il lui est alors impossible de ressortir de la cellule. En effet la double barrière lipidique, qui compose la membrane plasmatisque de toute cellule, ne laisse pas passer de molécule chargée de façon libre.

Après avoir subi plusieurs réarrangements intramoléculaires, la molécule d'oméprazole aboutit à un sulfénamide qui interagit de manière covalente avec les groupes sulfhydryles des pompes à protons. La liaison, qui se crée alors, est covalente et définitive. Elle bloque l'activité de la pompe à protons et en conséquence, la sécrétion d'acide ne peut reprendre que lorsque la cellule aura synthétisé de nouvelles pompes⁵³.

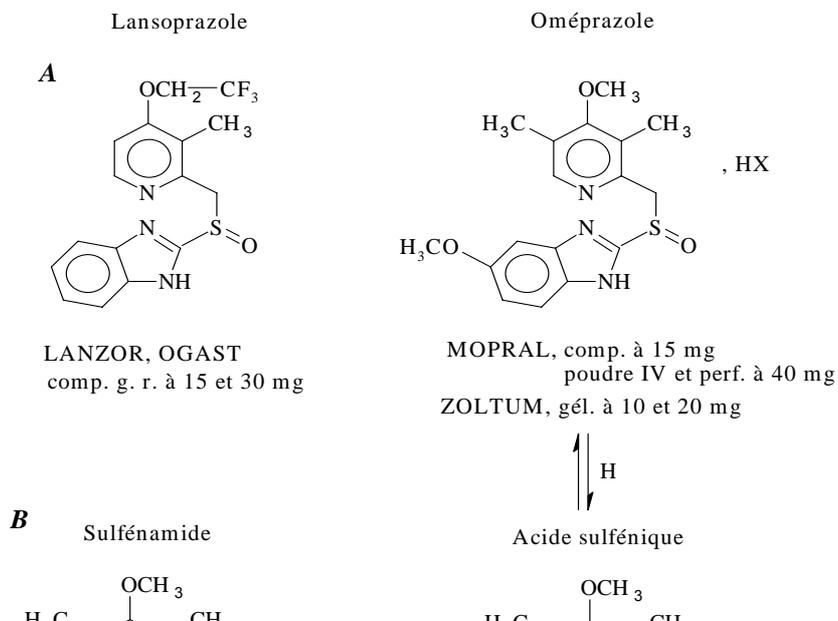


Figure 48_ Transformations chimiques de l'oméprazole dans la cellule pariétale.

A la différence des autres thérapeutiques, la durée d'action de l'oméprazole ne dépend pas de sa concentration plasmatique, mais de la vitesse de renouvellement des pompes à protons. Ceci explique pourquoi l'activité anti-acide de cette molécule se prolonge bien après que sa concentration plasmatique ait diminué. Ceci est également la raison pour laquelle l'oméprazole ne nécessite qu'une seule administration par 24 heures.

L'oméprazole est dégradé par l'acidité gastrique, or chez le cheval, la sécrétion acide de l'estomac est continue. Le pH gastrique du cheval est donc inférieur à celui de l'homme, en dehors d'une période de prise de nourriture. La forme galénique, permettant l'administration orale de l'oméprazole à un équin, doit absolument tenir compte de ces impératifs. Elle doit protéger la molécule de tout contact avec le milieu gastrique, mais permettre sa résorption dans l'intestin. Le GastroGard™ (spécialité équine de l'oméprazole) est une pâte orale contenant des micro-granules

qui renferment la molécule d'oméprazole. Ces micro-granules sont résistants à l'acidité et libèrent leur contenu quand le pH s'élève. Ces propriétés assurent ainsi l'activité de l'oméprazole chez le cheval.

c) Comparaison entre oméprazole et GastroGard™

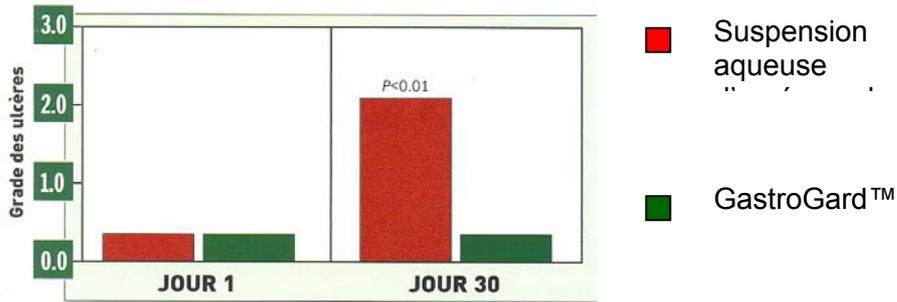
La formulation du GastroGard™ semble être la solution la mieux adaptée afin de conserver l'efficacité de l'oméprazole, chez le cheval. En effet, une étude réalisée sur une trentaine de pur-sang divisée en deux groupes, et présentant tous des lésions ulcéraives, compare l'efficacité du GastroGard™ à une suspension aqueuse d'oméprazole⁵⁴.

Le premier groupe reçoit pendant 30 jours la suspension d'oméprazole, puis le GastroGard™ pendant à nouveau 30 jours. Pour le second groupe, le traitement est inverse : GastroGard™ pendant 30 jours puis une suspension d'oméprazole pendant 30 jours.

Au 30^e jour de l'expérience, le groupe recevant la suspension n'a pas présenté d'amélioration des lésions primitives, alors que l'amélioration était significative pour le groupe recevant le GastroGard™. Au 60^e jour, après inversion des traitements, le groupe recevant la suspension a présenté une aggravation de ses lésions par rapport au 30^e jour, tandis que le groupe recevant le GastroGard™ a présenté une amélioration.

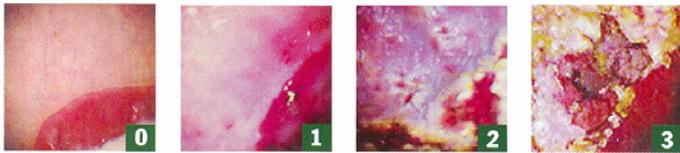
D'autres études ont comparé le GastroGard™ à d'autres formulations pharmaceutiques d'oméprazole et les résultats ont été, à chaque fois, identiques. Le GastroGard™ apparaît comme la seule forme pharmaceutique permettant une utilisation efficace de l'oméprazole chez le cheval.

⁵⁴ JE Nieto, S Spier, FS Pipers, et al. (2002)



Gradations des ulcères :

- 0 épithélium muqueux intact
- 1 petite(s) lésion(s) unique ou multifocales
- 2 grande(s) lésion(s) unique ou multifocales
- 3 lésions de très grande taille avec des zones d'ulcération profonde



imprimé avec l'accord de MJ Murray, DVM et Equine Veterinary Journal.⁽¹⁾

Figure 49_ Résultats de l'étude comparant l'efficacité du GastroGard™ à une suspension aqueuse d'oméprazole.

2.1. GastroGard™

a)Composition



Figure 50_ GastroGard™.

Le GastroGard™ se présente sous forme de seringues. Chacune d'elles contient 6,16 g de pâte renfermant : 2,279 g d'oméprazole (soit 37% de la pâte).

b) Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité de l'oméprazole, après administration orale de la pâte, est comprise entre 4,1 et 12,7%, avec une médiane à 10,5%. L'absorption est rapide. Le temps nécessaire (T max) pour atteindre le pic maximum de concentration plasmatique est d'environ 1 heure après l'administration. La concentration maximale (C max) moyenne est comprise entre 385 et 693 ng/mL après administration d'une dose de 4 mg/kg (dose efficace).

L'effet de premier passage hépatique est significatif après une administration orale du produit. L'oméprazole est rapidement métabolisé en dérivés déméthylés et hydroxylés, puis en dérivés conjugués (glucuronides).

Après l'administration orale de 4mg/kg, l'oméprazole est détectable dans le plasma pendant 9 heures, et dans l'urine, sous forme d'hydroxyoméprazole et d'O-desmétyloméprazole pendant 24 heures. Mais, tout métabolite a disparu au bout de 48 heures. L'élimination de l'oméprazole est donc rapide. Elle s'effectue principalement par voie urinaire (de 43 à 61% de la dose) et dans une moindre proportion par voie fécale, avec une demi-vie d'élimination comprise entre 0,5 et 8 heures. Cette rapidité d'élimination permet l'utilisation de l'oméprazole chez le cheval de sport et le cheval de course sans que celui-ci ne soit contrôlé positif au contrôle anti-dopage, à condition toutefois de suspendre le traitement 48 heures avant l'évènement sportif.

Après des administrations répétées, aucune accumulation n'a été mise en évidence⁵⁵.

c) Propriétés pharmacodynamiques

L'oméprazole est un inhibiteur de la pompe à protons, appartenant à la famille des benzimidazoles substitués, c'est le 5-méthoxy-2-[[[4-méthoxy-3, 5-diméthyl-2-pyridinyl)méthyl]sulfinyl]-1-H-benzimidazole. C'est un anti-sécrétoire utilisé dans le traitement des ulcères gastriques⁵⁶.

Le GastroGard™ supprime la sécrétion d'acide gastrique, par l'inhibition spécifique du complexe enzymatique H⁺/K⁺/ATPase, se trouvant à la surface des cellules pariétales.

⁵⁵ Merial (2003)

⁵⁶ <http://www.anmv.afssa.fr>

L'administration à la dose de 4 mg/kg/jour, par voie orale, permet une inhibition, à la fois, de la sécrétion acide induite par la gastrine, mais également de la sécrétion acide basale de l'estomac.

Temps écoulé	Inhibition de la sécrétion acide stimulée par la gastrine	Inhibition de la sécrétion acide basale
8 heures	99%	99%
16 heures	95%	90%
24 heures	90%	83%

Tableau 6. Inhibition de la sécrétion d'acide gastrique, en fonction du temps écoulé, après l'administration d'une dose de 4 mg/kg.

L'effet complet sur l'inhibition de la sécrétion acide est atteint cinq jours après la première administration⁵⁵.

d) Efficacité du GastroGard™

➤ Dose efficace

Les recommandations d'utilisation de ce médicament sont les suivantes :

- Cicatrisation d'un ulcère : 4 mg d'oméprazole par kg de poids vif et par jour pendant 4 semaines.
- Prévention des récurrences : 2 mg d'oméprazole par kg de poids vif et par jour pendant au moins 4 semaines supplémentaires⁵³.

Ces recommandations sont celles établies par le Laboratoire lui-même. Elles ont été confirmées par de nombreuses études. En voici quelques unes.

Vingt chevaux de course entraînés au Canada, âgés de 2 à 9 ans, sont répartis en 2 groupes, après une période d'acclimatation identique pour tous égale à 7 jours⁵⁷. Chaque cheval est examiné par gastroscopie, au jour zéro, et les lésions présentes sont caractérisées individuellement. Un score de 0 à 3 est attribué à chacune d'elles.

Les chevaux du groupe 1 reçoivent un placebo pendant toute la durée de l'étude, tandis que les animaux du groupe 2 sont traités par de l'oméprazole en pâte, à raison de 4 mg/kg/jour pendant 28 jours, puis la

⁵⁷

MY Doucet, AA Vrins, R Dionne, R Alva and G Ericsson (2003)

dose est diminuée de moitié, soit 2 mg/kg/jour pendant 28 jours supplémentaires.

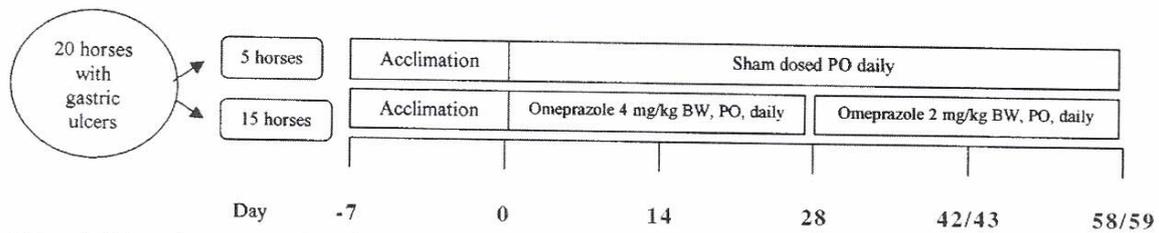


Figure 51_ Distribution des effectifs de l'étude.

L'ensemble des animaux (groupe 1 et 2) est examiné par gastroscopie, avec une nouvelle évaluation de chaque lésion, au jour 28 et au jour 56.

Une amélioration significative des scores relevés au jour 28 ainsi qu'à la fin de l'étude, a été notée chez les chevaux traités par l'oméprazole par rapport à ceux recevant le placebo. Tous les chevaux traités par l'oméprazole présentaient une amélioration des lésions ulcéraives par rapport au jour 0 et 73,3% d'entre eux avaient des lésions guéries (score = 0) aux deux évaluations. Aucune lésion chez les chevaux du groupe témoin ne s'est améliorée pendant la durée de l'étude.

Quand la dose d'oméprazole a été diminuée à 2 mg/kg, 80% des chevaux n'ont montré aucune récurrence, ni aggravation des ulcères gastriques. On peut conclure, de cette étude, que la pâte orale d'oméprazole, à une dose de 4 mg/kg/jour est très efficace sur la guérison des ulcères gastriques d'origine naturelle, chez les chevaux de course à l'entraînement et qu'une dose de 2 mg/kg/jour est efficace pour prévenir la récurrence de ces mêmes ulcères chez la plupart des chevaux.

Une étude similaire (oméprazole *versus* placebo) a été réalisée aux Etats-Unis sur une population totale de 17 chevaux. Les conclusions sont exactement les mêmes, à la seule différence que l'oméprazole était administré à une dose de 1,5 mg/kg/jour pendant seulement 28 jours⁵⁸. Les conclusions de cette étude ne portent que sur l'efficacité de l'oméprazole par rapport au placebo et ne s'intéressent pas à la dose utilisée. Cependant d'autres études récentes tendent à démontrer que la dose efficace d'oméprazole pour prévenir l'apparition des ulcères gastriques peut être réduite à 1mg/kg/jour⁵⁹.

⁵⁸ MJ Murray, ML Haven, ES Eichorn, D Zhang, J Eagleson and GJ Hickey (1997)

⁵⁹ SR McClure, GW White, RL Sifferman, W Bernard, MY Doucet, A VRins, JE Holste, C Fleishman, R Alva and LG Cramer (2005)

Ces différentes études ont permis d'affirmer que le GastroGard™ permettait la guérison des ulcères gastriques d'origine naturels. Cependant, l'efficacité de ce produit ne s'arrête pas là, car il est également actif sur des ulcères induits chimiquement⁶⁰ (utilisation d'AINS, entre autres).

➤ Efficacité de la forme pharmaceutique

Une étude, réalisée aux Etats-Unis, compare l'efficacité du GastroGard™ à 3 autres formes pharmaceutiques d'oméprazole génériques, chacune d'entre elles étant administrée une fois par jour à une dose équivalente à 4 mg/kg par voie orale. L'une de ces formes a un excipient dont le pH est supérieur à 8,0 tandis que pour les deux autres, les excipients ont un pH inférieur à 6,0. Durant l'étude, le pH gastrique est mesuré à l'aide d'une sonde. A la fin de l'étude, on constate que seul le GastroGard™ et l'oméprazole dont la formulation avait un pH supérieur à 8,0 ont permis de maintenir le pH gastrique supérieur à 4,0, c'est-à-dire dans la zone non ulcérogène. L'excipient du GastroGard™ possède lui aussi un pH supérieur à 8,0. En conclusion, il apparaît que le pH de l'excipient utilisé joue un rôle important dans l'efficacité de la préparation⁶¹. Ceci est logique, car il a été démontré précédemment que l'oméprazole était inactivé par un pH acide.

e) Tolérance

A la dose normale d'emploi, le GastroGard™ peut être administré aux chevaux à partir de l'âge de 4 semaines, selon l'autorisation de mise sur le marché du produit (AMM). Une étude, réalisée par C. Sanchez datant de 2004⁶², confirme cela, en employant le GastroGard™ chez des poulains nouveaux-nés. Six animaux sains, âgés de 5 à 11 jours, participent à cette étude. Le pH gastrique de chaque animal est tout d'abord mesuré pendant 24 heures, sans aucune médication, puis on leur administre *per os* du GastroGard™ à la dose de 4 mg/kg et le pH est de nouveau mesuré pendant 24 heures.

⁶⁰ CG Macallister (1999)

⁶¹ AM Merritt, LC Sanchez, JA Burrow, M Church and S Ludzia (2003)

⁶² C Sanchez, MJ Murray, AM Meritt (2004)

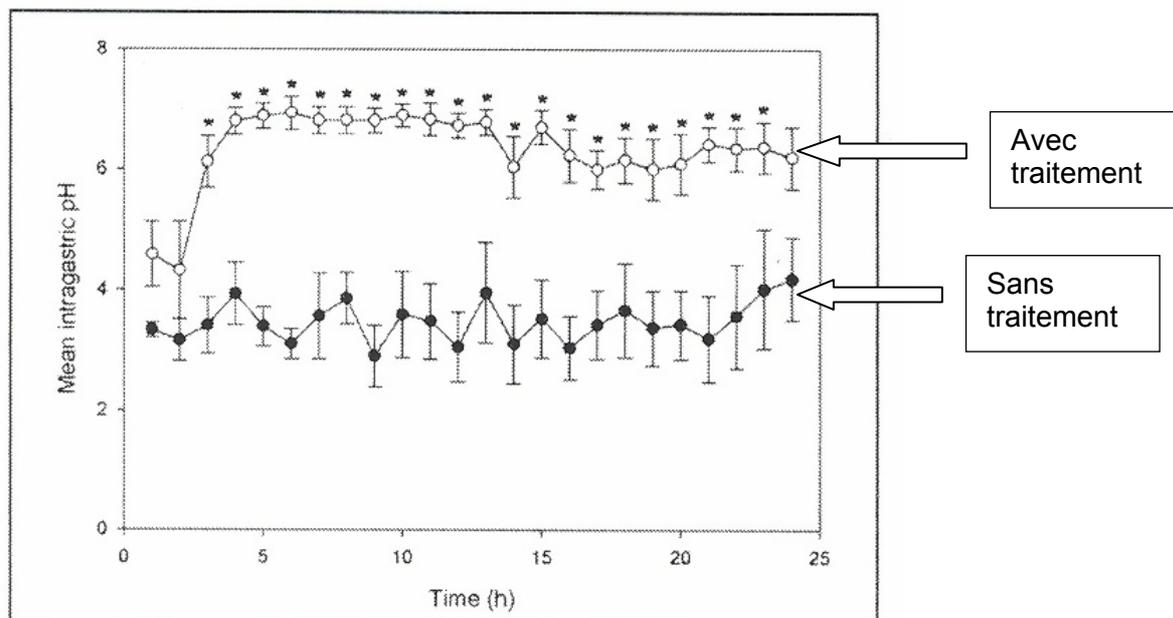


Figure 52_ Mesures du pH gastrique avec et sans traitement.

On constate que le pH gastrique des six poulains augmente au bout de 2 heures après l'administration d'oméprazole et on ne relève chez ces animaux aucun signe clinique d'effet secondaire ou de surdosage. Le GastroGard™ est donc efficace et administrable à de très jeunes animaux.

Une étude de tolérance avec une posologie de 3 fois la dose recommandée, administrée pendant 71 jours, n'a produit aucun effet secondaire, ni affecté la qualité de la semence ou le comportement de reproduction d'étalons d'élevage. Par contre, l'utilisation chez la jument en gestation ou en période de lactation n'est pas recommandée car peu d'études ont été réalisées sur le sujet⁵⁵.

2.2. UlcerGard™

Il existe une autre spécialité équine à base d'oméprazole : l'UlcerGard™. A l'heure actuelle, elle n'est disponible que sur le marché américain. C'est un très proche « cousin » du GastroGard™, car seul la concentration en principe actif varie entre ces deux spécialités.

L'UlcerGard™ s'utilise en prévention des ulcères gastriques, à la dose de 1 mg/kg/jour, en une prise unique, pendant 28 jours⁶³.



Figure 53_ UlcerGard™.

Cette spécialité est conseillée lorsque le cheval est soumis à un entraînement important ou lors de périodes de compétitions. Il s'utilise également lorsque l'animal doit être transporté dans des conditions difficiles (longs voyages, bateaux, avions,...). En bref, cette spécialité est recommandée lorsque l'animal est soumis à des situations stressantes.

3. Comparaisons entre les IPP et les anti H₂

D'un point de vue chronologique, les inhibiteurs de la pompe à protons sont apparus après les anti-histaminiques de type 2.

Au vu des résultats observés dans de nombreuses études, il semblerait que l'oméprazole et les spécialités qui en dérivent soient la thérapeutique la plus efficace dans le traitement de l'ulcère gastrique équin.

Une étude, publiée dans un bulletin vétérinaire⁶⁴, compare l'efficacité de la cimétidine au GastroGard™. Les animaux inclus dans cette étude étaient tous des chevaux de courses à l'entraînement, de race thoroughbred, ayant des lésions ulcéraives modérées à importantes, dans la partie squameuse de l'estomac. Ces 48 animaux n'avaient pas reçu de traitement anti-ulcéreux pendant les 28 jours précédents l'étude et ont conservé les mêmes conditions de vie jusqu'à la fin de l'expérience. Ils ont été répartis en trois groupes, comme suit :

	Traitement de J0 à J30	Traitement de J30 à J60
Groupe 1	GastroGard™ à 4 mg/kg	GastroGard™ à 2 mg/kg
Groupe 2	GastroGard™ à 4 mg/kg	Cimétidine à 20 mg/kg
Groupe 3	Cimétidine à 20 mg/kg	GastroGard™ à 4 mg/kg

Tableau 7. Distribution de l'effectif de l'étude.

Tous les traitements sont administrés *per os*, le GastroGard™ une fois par 24 heures et la cimétidine trois fois. Une gastroscopie est effectuée,

pour chaque animal, à J0, J30 et J60, avec cotation des lésions présentes.

Après 30 jours de traitement, la gastroscopie révèle que les animaux traités par la cimétidine ont des lésions quasi identiques à J0, alors que les lésions des chevaux traités par GastroGard™ sont en nette amélioration.

Après 60 jours, la diminution de posologie du GastroGard™ chez les animaux du groupe 1 prévient la récurrence de la plupart des lésions. Les animaux du groupe 2 présentent pour la plupart une récurrence. Enfin, les lésions des chevaux du groupe 3 sont en nette amélioration.

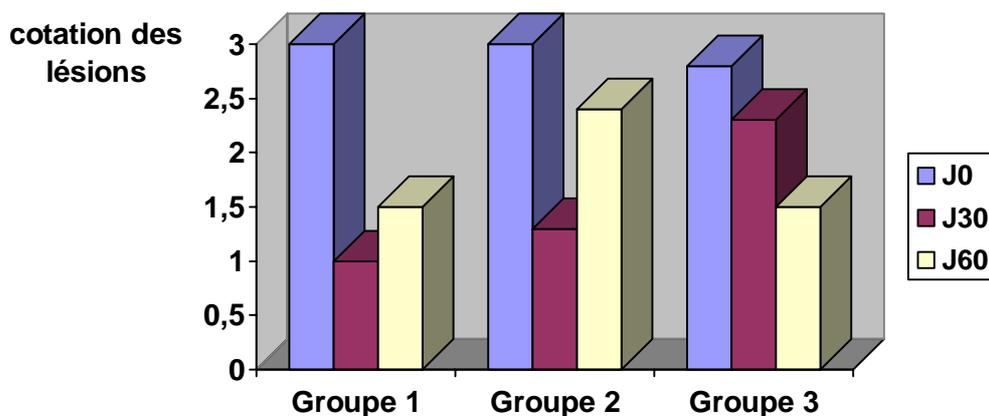


Figure 54_ Graphique représentant la cotation moyenne des ulcères de chaque groupe.

Les résultats de cette étude démontrent que le GastroGard™, administré *per os* à la dose de 4 mg/kg et 2mg/kg est beaucoup plus efficace que la cimétidine, que ce soit pour le traitement de lésions ulcéraires ou la prévention d'épisodes de récurrence. On peut d'ailleurs observer que chez l'homme, cette classe thérapeutique a complètement remplacé les anti H₂.

Outre son efficacité, le second atout majeur des IPP est leur posologie, car une unique administration quotidienne est suffisante pour garantir une durée d'action de 24 heures. Ceci simplifie grandement les traitements chez les animaux.

Malgré toutes ces qualités, on peut reprocher à cette classe thérapeutique un coût de traitement fort élevé, car une boîte de GastroGard™ revient à environ 250 euros TTC et permet seulement le traitement, d'un cheval de poids moyen, pendant une semaine, à la dose de 4 mg/kg/jour, ou pendant 2 semaines, à la dose de 2 mg/kg/jour.

Toutefois, à ce sujet, les anti H₂ ne sont pas d'un usage plus rentable, car une boîte de cimétidine, contenant 15 comprimés de 800 mg chacun, coûte 16,37 euros TTC. Un cheval de poids moyen (600 kg) nécessite

l'administration de 6 à 12 g de cimétidine par 24 heures, ce qui revient à une consommation de 15 à 30 boîtes par mois et à un coût total de traitement compris entre 250 et 500 euros par mois, pour un traitement dont les limites ont été démontrées précédemment.

III. LES ANTI-ACIDES

Il y a une alternative à la suppression de la sécrétion acide : la neutralisation de l'acidité gastrique. Il existe de nombreux types de

molécules d'efficacité variable⁶⁵, mais pour tous ces divers traitements, la durée de l'effet anti-acide est courte et l'efficacité de la protection contre les ulcères gastriques est généralement moins bonne qu'avec les anti-sécrétoires⁶⁶.

En conséquence, ces traitements ne sont pas utilisés seuls pour la guérison de lésions. Ils sont là pour compléter un autre traitement ou pour agir en prévention.

1. Le sucralfate

Le médicament le plus utilisé dans le traitement des ulcères gastriques, après la classe des anti-sécrétoires, est le sucralfate. Il est composé majoritairement d'octasulfate de sucrose d'aluminium (SOS) et d'hydroxyde d'aluminium. De nombreuses études chez l'homme ont démontré l'efficacité du sucralfate dans le traitement des ulcérations gastriques⁶⁷. Il a été prouvé que cette spécialité avait une efficacité supérieure par rapport à un placebo dans la prévention des récurrences des ulcérations gastriques et duodénales⁶⁸.

a) Mécanisme d'action

Dans l'estomac, le SOS forme un gel visqueux et collant qui adhère aux cellules épithéliales et principalement à la base du cratère des ulcères. A partir du moment où le gel est « collé » à l'ulcère, il y demeure pendant plus de six heures, protégeant ainsi la zone déjà abîmée de nouvelles agressions. Le gel se décolle très difficilement si bien que, ni les mouvements de l'estomac, ni l'acide sécrété n'entame sa structure.

Pendant ce temps, l'hydroxyde d'aluminium neutralise partiellement l'acidité gastrique aux alentours de la lésion, ce qui permet d'augmenter l'efficacité des phénomènes physiologiques de cicatrisation.

En dehors ce mécanisme, il y a plusieurs autres hypothèses sur le mode d'action du sucralfate. Elles ont été résumées par McCarthy⁶⁷, selon la façon suivante :

- inhibition de la pepsine,

⁶⁵ JE Mc Guigan (1984)

⁶⁶ DB. Jones, CW. Howden, DW. Burget, GD. Kerr and RH. Hunt (1987)

⁶⁷ DM McCarthy (1991)

⁶⁸ M Classen et al. (1983)

- augmentation de la production de mucus,
- sécrétion locale de prostaglandines ainsi que stimulation de leur formation,
- augmentation de la concentration en facteur de croissance épidermique (epidermal growth factor ou EGF).

Comme le gel formé se répand sur l'ensemble de la surface épithéliale, le sucralfate peut retarder et diminuer la biodisponibilité de nombreux composés tels que : les tétracyclines, la digoxine, la cimétidine, les fluoroquinolones, les ions phosphates⁶⁹... L'administration de sucralfate doit donc être distante d'au moins deux heures de toute autre administration de médicaments.

b) Efficacité

Des études ont comparé l'efficacité du sucralfate (1g, 4 fois par jour) à la cimétidine, dans le traitement des ulcères gastriques. Les résultats observés sont semblables au bout de 6 à 12 semaines de traitement⁷⁰. Par contre, le sucralfate ne prévient pas les ulcérations dues à l'utilisation d'AINS⁷¹.

Le sucralfate est, la plus part du temps, utilisé simultanément à un traitement anti-sécrétoire afin d'optimiser l'efficacité de ces deux produits. Une étude clinique portant sur 36 cas a démontré que l'utilisation de la cimétidine associée au sucralfate était plus efficace que la cimétidine seule⁷².

2. Les analogues de la prostaglandine

Ils sont de deux sortes : les analogues de la prostaglandine E1, comme le misoprostil et les analogues de la prostaglandine E2, comme l'enprostil et l'arbaprostil. Le misoprostil a prouvé son utilité clinique dans le traitement des ulcères gastriques humains⁷³. Les prostaglandines E2 sont encore à l'étude chez l'homme.

⁶⁹ RA Sherman, ER Hwang, JA Walker, and RP Eisinger (1983)

⁷⁰ F Martin, A Farley, M Gagnon, P Poitras and D Bensemana (1982)

⁷¹ C Manniche, A Malchow-Moller, JR Anderson, C Pederson, TM Hansen, P Jess, L Helleberg, SN Rasmussen, L Tage-Jensen and SE Nielsen (1987)

⁷² JL Herrera, SS Shay, M McCabe, and DA Preura (1990)

⁷³ CW Howden and RH Hunt (1990)

A des doses pharmacologiques, ces agents ont des effets supprimeurs sur l'acidité gastrique⁷⁴. Ils stimulent la sécrétion de mucus et de bicarbonates, et ils assurent une certaine protection cellulaire au sein de la muqueuse gastrique.

Ces molécules peuvent, par contre, être à l'origine de crampes abdominales et de diarrhées chez l'homme⁷⁵. Pour ces deux raisons, ils ne sont que très peu utilisés chez le cheval, car les ulcères gastriques entraînent déjà l'apparition de douleurs abdominales, dont les conséquences ont été répertoriées précédemment.

Les prostaglandines sont cependant très indiquées lorsque l'ulcère est d'origine iatrogène (AINS) ou dû au stress⁷⁶. Malheureusement, la commercialisation de prostaglandines E1 synthétiques est très coûteuse et elles n'ont jamais été vraiment testées chez le cheval. Certaines études de laboratoire montrent que l'administration d'huile de maïs, contenant une large quantité du précurseur de l'acide arachidonique, l'acide linoléique, à des poneys, à la dose de 20 mL pour 100 kg de poids provoque une augmentation significative des prostaglandines au niveau de l'estomac ; l'acide arachidonique étant la molécule de départ de la cascade réactionnelle qui permet entre autre la formation du thromboxane A2 et des prostaglandines. Ceci a déjà été démontré chez l'homme et le rat. Mais le vrai potentiel anti-ulcéreux de cette thérapie mérite encore d'autres évaluations.

D'autre part, d'autres études sur les analogues des prostaglandines démontrent qu'ils n'offrent pas plus d'avantage que les anti H₂ dans le traitement des ulcères gastriques⁷⁷ ; d'où le développement préférentiel d'autres classes thérapeutiques par les firmes pharmaceutiques.

3. Le bismuth

Le bismuth colloïdal a été utilisé avec succès, particulièrement en Europe, dans plusieurs cas d'ulcères gastriques humains⁷⁸.

Dans l'estomac, tout comme le sucralfate, le bismuth forme un gel visqueux qui recouvre la muqueuse gastrique et vient renforcer la protection de celle-ci⁷⁹. D'autre part, le bismuth colloïdal entraîne

⁷⁴ V Maraichai, K Walker, H Sevelius and ABR Thomson (1985)

⁷⁵ CJ Hawkey, and DS Rampton (1985)

⁷⁶ AM Meritt (2003)

⁷⁷ DW Burget, SG Chiverton, and RH Hunt (1990)

⁷⁸ G Vantrappen, P Schummans, P Rugents, and J Janssens (1982)

⁷⁹ SJ Konturek, J Stachura, T Radecki, D Drosdowicz and T Brzozowski (1987)

l'augmentation du facteur de croissance épidermique au niveau de l'ulcération⁸⁰, ce qui accélère le phénomène d'épidermisation. Malgré ses propriétés cicatrisantes et protectrices, le bismuth n'est que peu utilisé chez le cheval.

4. Hydroxyde d'aluminium et de magnésium : Maalox™

De toutes les thérapeutiques anti-ulcères, c'est la molécule la moins coûteuse. Les ions OH⁻ libérés neutralisent l'acidité gastrique. Cette molécule, dont l'efficacité est bien connue chez l'homme, l'est également chez le cheval. Cependant, son utilisation demande de considérables efforts¹⁰, car les posologies efficaces sont importantes et les administrations doivent être répétées fréquemment. Des études ont démontré que, chez le cheval, 240 mL de Maalox™ administré par voie orale, maintenait le pH gastrique supérieur à 4,0 pendant seulement 2 heures. L'utilisation de ce médicament nécessite donc l'administration d'un flacon entier de suspension orale, au moins six fois par jour. En pratique, ce traitement n'est pas utilisé seul dans un but curatif. Par contre, le Maalox™ est parfois associé à un traitement IPP ou dans la prévention d'ulcères. Cependant, un manque d'études dans ce domaine ne nous permet pas de garantir son efficacité réelle.

⁸⁰ SJ Konturek, A DEmbinski, Z Warzecha, W Bielanski, T Brzozowski and D Drozdowicz (1988)

IV. BILAN ENTRE ANTI-SECRETOIRES ET ANTI-ACIDES

D'après les études publiées et les observations de terrain, il apparaît une différence d'efficacité entre ces deux classes. A des posologies adaptées, les anti-sécrétoires peuvent être utilisés seuls pour obtenir la guérison de lésions ulcératives, alors que les anti-acides ne sont que des thérapeutiques adjuvantes, pour cette même indication. Par contre, ces traitements anti-acides sont loin d'être inutiles car ils sont très efficaces pour la prévention de l'ulcère gastrique équin.

Molécule	Dose	Voie d'administration	Intervalle de prise
Oméprazole	0,5 mg/kg	Intraveineuse	24 heures
Oméprazole (GastroGard™)	4 mg/kg (Traitement de l'ulcère)	Orale	24 heures
Oméprazole (GastroGard™)	2 mg/kg (Prévention des récurrences)	Orale	24 heures
Oméprazole (UlcerGard™)	1 mg/kg (Prévention des récurrences)	Orale	24 heures
Ranitidine	1,5 mg/kg	Intraveineuse	8 heures
Ranitidine	6,6 mg/kg	Orale	6 heures
Sucralfate	20-40 mg/kg	Orale	8 heures
AlOH/MgOH	30 g AlOH/15 g MgOH	Orale	2 heures

Tableau 8. Comparaison des différents traitements anti-ulcéreux : posologies nécessaires et intervalles de prise, en fonction de la voie d'apport utilisée.

V. LES NUTRICAMENTS

A la différence des molécules présentées ci-dessus, les nutricaments sont des substances non médicamenteuses ; il s'agit de compléments alimentaires.

Il existe de nombreux nutricaments sur le marché, pour de diverses utilisations. Ceux utilisés généralement en cas d'ulcères gastriques contiennent de l'argile, car cette substance possède des vertus protectrices à l'égard de la muqueuse gastrique. En effet, l'argile tapisse l'estomac et protège ainsi la paroi stomacale des agressions du liquide gastrique. Certaines plantes sont également présentes dans ces nutricaments, leurs vertus permettant de limiter les spasmes et les productions gazeuses⁸¹.

1. Pronutrin™ (Boehringer)

➤ Composition



Figure 55_ Pronutrin™.

Ce produit contient 98% d'Apolectol™ (pulpes d'agrumes, pulpes de pommes, pulpes de pommes de terre, lécithine, glycérol) et des arômes naturels. L'Apolectol™ fait l'objet d'un brevet international. C'est une association de pectine, de lécithine et de glycérol, spécifiquement préparée afin de limiter les déséquilibres au niveau de la muqueuse gastrique. L'action protectrice de la pectine et de la lécithine, présentes

dans le Pronutrin™, ainsi que leur contribution à la guérison de lésions existantes permettent d'assurer au revêtement muqueux de l'estomac une protection naturelle renforcée. Un essai clinique a démontré une baisse significative des lésions gastriques, en zone glandulaire, ainsi qu'en zone non glandulaire, sur un petit groupe d'animaux qui recevaient cette spécialité⁸². Pronutrin™ est donc un complément alimentaire à utiliser conjointement ou à la suite d'un traitement anti-ulcéreux.

➤ Conseils d'utilisation

Pour un pharmacien, si suspecter un cas d'ulcère n'est pas toujours aisé, dépister une situation à risque n'est pas difficile. En posant tout simplement quelques questions sur l'environnement du cheval : modification alimentaire, stress physique ou psychique, compétitions, entraînements intensifs, déplacements... on est immédiatement renseigné sur la présence de facteurs de risque chez l'animal.

Dans ces circonstances, l'usage du Pronutrin™ peut être systématique. Ceci est d'autant plus facile que cette spécialité se délivre sans ordonnance.

Le laboratoire Boehringer recommande donc son produit dans les cas suivants :

- en période à risque,
- en association avec un traitement anti-ulcéreux,
- en fin de traitement, pour favoriser la protection de la muqueuse gastrique contre d'éventuelles récurrences,
- chez les chevaux présentant des symptômes évocateurs d'un ulcère gastrique et pour lesquels une gastroscopie n'est pas un examen d'emblée envisageable, par manque de moyens,
- chez les chevaux en mauvais état général, ou à l'appétit perturbé.

La spécialité se présente sous forme de granulés, en seau de 3,5 kg, ce qui permet de compléter un cheval adulte, pendant une période de 2 à 4 semaines, selon une dose de 50 g/jour/100 kg. Au-delà de cette durée, la dose peut être réduite de moitié.

Les granulés peuvent être donnés seuls ou mélangés à la ration dans le double de leur volume d'eau tiède. Le produit est 100% naturel et ne contient pas de substances dopantes, il peut donc être donné en toute sécurité y compris pendant les périodes d'entraînement et de compétitions⁸³.

⁸² MT Picavet (2002)

⁸³ A Garces (2005)

2. Ekygard™ (Audevard)

➤ Composition

Cet autre nutriment est présenté sous forme de micro-granulés appétents, composés d'argile colloïdale et d'extraits végétaux (anis vert et guimauve), tout comme le Pronutrin™, ainsi que de bentonite et de phosphate de calcium.

L'anis vert contient des substances anti-spasmodiques et limite la production de gaz au niveau digestif. La guimauve possède, quant à elle, des propriétés anti-acides vis-à-vis de la muqueuse gastrique. La bentonite est une argile colloïdale qui tapisse les parois du tube digestif et génère ainsi un film protecteur de la muqueuse. Ces différentes propriétés permettent à la spécialité Pronutrin™ d'avoir une action curative et préventive à l'égard des ulcères gastriques équin.

Cette spécialité est particulièrement utilisée pendant et après un traitement médicamenteux anti-ulcéreux. Elle peut aussi être administrée en cas de digestion difficile. L'utilisation seule de ce produit a même démontré une certaine efficacité en terme de prévention ou de guérison de lésions ulcéraives.

➤ Utilisation

Ce complément alimentaire peut être administré chez :

- des chevaux ayant des antécédents de sensibilité de la muqueuse gastrique,
- des chevaux (adultes et poulains) en cours de traitement anti-ulcéreux,
- des chevaux de course en période d'entraînement afin de prévenir l'apparition d'ulcères.

Le traitement s'effectue par voie orale, à raison de 45 g matin et soir, pendant 25 jours. Cette durée peut être prolongée afin d'éviter d'éventuelles récurrences⁸⁴.

VI. CONSEQUENCES D'UN TRAITEMENT ANTI-ULCEREUX A LONG TERME

Comme, chez le cheval, les traitements anti-ulcéreux sont utilisés de manière récurrente dans les lésions ulcératives, la question se pose de connaître les conséquences de ces traitements à long terme. En effet, ils pourraient aussi bien être à l'origine de répercussions digestives, dues à l'augmentation du pH, que d'effets secondaires encore mal connus.

Alors que l'acidité est nécessaire pour la conversion du pepsinogène en pepsine active⁸, l'action de cette enzyme sur les aliments n'est pas indispensable à la digestion de ceux-ci⁷³.

De même, l'absorption des ions fer, du calcium et de la vitamine B12 est meilleure à un pH faible⁸⁵, cependant l'utilisation d'anti-ulcéreux n'a jamais été associée à des carences nutritionnelles.

L'acidité gastrique représente la première barrière gastro-intestinale vis-à-vis des agents pathogènes externes. Ce milieu acide permet la destruction des bactéries et autres agents n'appartenant pas à la flore gastrique. Une augmentation prolongée du pH gastrique peut ainsi entraîner l'augmentation d'infections intestinales. Ceci concerne principalement les individus jeunes et vieux car leurs défenses immunitaires sont moins efficaces. Lorsque le pH est inférieur à 3,0 l'activité bactéricide est importante, alors qu'elle est plus modérée à un pH supérieur à 4,0⁸⁶. Des études ont prouvé que le nombre de bactéries recensées au niveau gastrique augmentait pendant les traitements anti-sécrétoires⁸⁷. Ce risque est d'autant plus grand chez les poulains nouveau-nés qui développent très facilement des troubles peptiques⁸⁸, ainsi que des infections entériques⁸⁹. Cependant, aucun cas d'infection digestive chez un poulain traité par anti-ulcéreux n'a encore été rapporté à l'heure actuelle. Au contraire, vu le nombre important de poulains nouveau-né ayant des problèmes ulcéreux, les traitements anti-acides devraient être envisagés de façon plus systématique, chez tous les poulains présentant des troubles cliniques évocateurs, à la naissance²⁴.

⁸⁵ ET Champagne (1989)

⁸⁶ RA Gianella, SA Broitman and N Zamchek (1972)

⁸⁷ WSJ Ruddel, ATR Axon, JM Findlay, BA Bartholomew and MJ Hill (1980)

⁸⁸ MJ Murray (1989)

⁸⁹ SD Semrad and JL Betch (1986)

VII. PREVENTION

La prévention reste la meilleure solution pour éviter les lésions ulcératives, qui récidivent si souvent par la suite. Il est indispensable de diminuer au maximum la présence de facteurs de risque :

- réduire l'utilisation des AINS,
- éviter les entraînements intensifs trop brutaux, préférer un entraînement progressif,
- diminuer au maximum les périodes de vacuité gastrique, l'idéal étant des aliments fibrés à la disposition du cheval jour et nuit,
- éviter les rations alimentaire trop riches qui réduisent le volume ingéré et dont la composition est parfois agressive pour l'estomac,
- préférer un cheval en pâture plutôt qu'enfermé dans un box,
- effectuer des examens dès les premières suspicions afin de mettre en place un traitement efficace rapidement.

PARTIE IV. AVIS DES PROFESSIONNELS SUR L'EFFICACITE DES
TRAITEMENTS ANTI-ULCEREUX : REALITES DU TERRAIN

I. INTRODUCTION

Dans les paragraphes précédents, nous avons tenté d'expliquer ce qu'était l'ulcère gastrique équin et pourquoi il était si fréquent. Vous avez pu remarquer qu'il existait de nombreux traitements, médicamenteux ou non, et que chacun d'eux présentait divers avantages et inconvénients. Toutes ces explications chimiques et pharmacologiques sont parfois bien loin de la réalité du terrain. La plupart des études sur lesquelles s'appuient ces démonstrations nous provient des Etats-Unis, où le marché anti-ulcéreux du cheval semble assez développé. Qu'en est-il en France ? Comment nos vétérinaires, entraîneurs et éleveurs de chevaux gèrent ce problème au quotidien ?

Sans dire que la France soit en retard par rapport aux Etats-Unis, il est cependant évident que le marché français de l'ulcère gastrique équin est moins développé, peut être pour des questions financières.

A travers l'élaboration de plusieurs questionnaires, nous avons essayé d'en savoir un peu plus.

II. L'AVIS DU VETERINAIRE

Un questionnaire réservé aux vétérinaires a été élaboré dans le but de savoir ce qu'ils pensaient des thérapeutiques anti-ulcéreuses actuellement disponibles et si leur choix de traitement se dirigeait plus vers l'une d'entre elles (cf. annexe 2).

Tout d'abord, il faut noter que les vétérinaires interrogés avaient une clientèle variée et donc, de par ce fait, les cas d'ulcères gastriques diagnostiqués n'étaient pas toujours fréquents. Ceci confirme que la population atteinte est tout de même très spécifique.

D'autre part, la gastroscopie n'est pas pratiquée de manière systématique, car, même si elle est le seul examen permettant un diagnostic de certitude, elle reste assez onéreuse et donc pas à la portée de chaque propriétaire. Un nombre plus ou moins élevé d'ulcères gastriques peut ainsi passer inaperçu, ce qui diminue encore les statistiques recensées dans ce questionnaire.

D'après l'analyse effectuée par les différents professionnels interrogés, il n'y a pas de prédisposition liée à l'âge ou au sexe. Le seul critère qui prédomine est la race du cheval, car la plupart des cas observés le sont chez des chevaux de race pur-sang anglais. Pourtant, il n'y a pas, a priori, de facteur génétique dans cette pathologie et c'est donc l'utilisation de ces animaux et leurs conditions de vie qui sont les seuls facteurs de prédisposition.

De cette étude, il apparaît que le choix du traitement reste varié. Bien que certaines thérapeutiques soient plus efficaces que d'autres, selon les études scientifiques, le choix du traitement dépend surtout de la valeur du cheval et du budget de son propriétaire. C'est essentiellement pour cette raison que l'oméprazole (GastroGard™) n'est pas employé de façon systématique et qu'il peut ainsi apparaître comme moins efficace qu'il ne l'est en réalité.

On observe aussi une utilisation assez importante des nutricaments. Ils sont très souvent employés en prévention de l'apparition d'ulcères et offrent surtout une alternative peu onéreuse et efficace aux récidives.

Leur facilité d'emploi (coût de revient modéré et vente libre) ne fait qu'accroître ce phénomène.

D'un avis commun, le GastroGard™ apparaît comme le traitement le plus efficace, pour guérir des lésions déjà formées, mais son prix est jugé trop élevé et donc peu abordable pour une clientèle autre que celle du monde des courses.

Il faudrait peut-être étudier l'élaboration de nouvelles formules galéniques qui permettraient la même efficacité du produit à un prix de revient inférieur.

Certaines études aux Etats-Unis se sont déjà tournées vers ce problème et des essais cliniques ont été réalisés avec de l'oméprazole sous forme injectable, quoiqu'il ne semble pas que cette forme soit d'une utilisation pratique pour un usage quotidien à long terme.

III. L'AVIS DE L'ELEVEUR ET DE L'ENTRAINEUR

Un autre questionnaire a été élaboré pour connaître la fréquence et le taux de récurrence des ulcères gastriques dans des milieux spécialisés dans le pur-sang (cf. annexe 3).

Les résultats de cette deuxième étude concorde parfaitement avec les conclusions développées sur la prévalence des ulcères. Tant que le cheval est à l'élevage en pâture, il ne développe pas d'ulcère gastrique. Aucun cas n'a été recensé dans les élevages interrogés. Par contre, lorsque l'animal arrive dans un centre d'entraînement, qu'il est enfermé en box et qu'il débute les séances de travail, les épisodes d'ulcères commencent et parfois s'enchaînent.

La quasi-totalité des pur-sangs à l'entraînement développe des symptômes plus ou moins graves, voir même des lésions avérées nécessitant un traitement. Pour certains animaux, la fréquence de ces lésions est telle qu'un traitement anti-sécrétoire permanent s'impose, tant que le cheval reste au travail.

A l'heure actuelle, la « solution miracle » n'existe pas. Le GastroGard™ est le seul traitement qui permet de guérir rapidement et de façon sûre des lésions déjà existantes. Pour prévenir leur apparition, on pourrait utiliser ce même traitement, à dose adaptée, de façon systématique, chez tout cheval de course. Ceci n'est pas rentable !

Afin d'éviter l'apparition d'ulcères, il faut chercher à restaurer au mieux l'équilibre physiologique du cheval. Ceci passe par un savant dosage entre thérapeutique et adaptation du mode de vie de l'animal (fourrage à volonté, repas fréquents, mise au paddock...)

CONCLUSION

Il apparaît que le problème de l'ulcère gastrique équin est très d'actualité, comme le prouvent les diverses études épidémiologiques réalisées ces dernières années. Les résultats publiés sont assez impressionnants, peut-être même un peu trop.

En conséquence, on peut s'interroger sur l'effective corrélation entre symptômes et pathologies. En effet, les études publiées recherchent la présence d'ulcères gastriques, par gastroscopie, de façon systématique, sur de grandes populations de chevaux. Ces mêmes études ne recherchent pas la présence de symptômes évocateurs chez ces mêmes animaux et arrivent à la conclusion que plus de 90% des chevaux de courses présentent des ulcères. Il apparaît peu probable qu'autant d'animaux présentent des symptômes pathologiques sans que ceux-ci n'aient été remarqués auparavant.

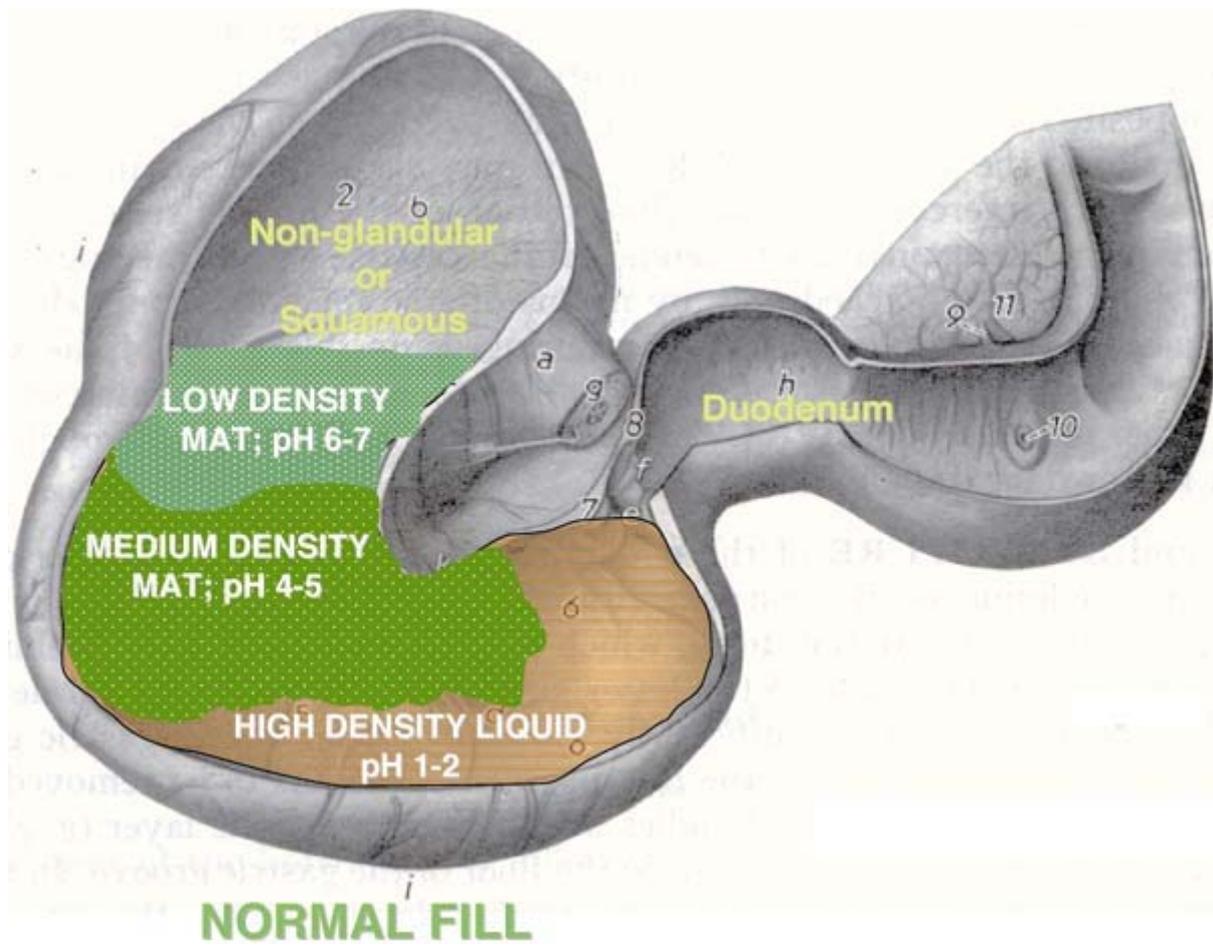
De nombreux cas d'ulcères seraient alors asymptomatiques. Il est donc très probable que le cheval possède une tolérance pour certaines lésions et au lieu de rechercher la cause physiologique de ces ulcères, il faudrait peut-être s'interroger sur les causes d'apparition des signes cliniques.

Par exemple, il serait intéressant d'effectuer une comparaison entre cotation des lésions ulcérotives observées à la gastroscopie et cotation des symptômes développés, chez les mêmes animaux.

Il existe peut-être ainsi un phénomène de résistance chez certains individus, ou une sensibilité plus développée chez d'autres. La preuve en est que le cheval de sport de haut niveau (saut d'obstacles, concours complet...), qui a une existence assez comparable à celle du cheval de course, que ce soit au niveau de l'effort physique ou du stress de vie, développe nettement moins d'ulcères gastriques que son cousin pur-sang. Peut-être existe-t-il aussi des facteurs génétiques encore inconnus.

L'ulcère gastrique équin est donc un vaste terrain que la recherche scientifique devra explorer encore longtemps avant d'en connaître tous les secrets. En attendant, les professionnels du monde équestre doivent être à l'écoute de leurs animaux afin de pallier le manque actuel de connaissances de la science.

ANNEXE 1



ANNEXE 1_ Variation physiologique des valeurs de pH en fonction des différentes zones de l'estomac.

ANNEXE 2

Questionnaire destiné aux vétérinaires :

1) Rencontrez-vous des cas d'ulcères gastriques équins dans votre clientèle ?
OUI – NON

- si oui, quelle fréquence ? (par mois ou par an)

2) De quelle catégorie de chevaux s'agit-il principalement ?

- | | |
|-----------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> poulains | <input type="checkbox"/> sports équestres |
| <input type="checkbox"/> adultes | <input type="checkbox"/> courses |
| | <input type="checkbox"/> autres, préciser : |

3) Selon vous, existe-t-il une sensibilité liée à la race ou au sexe ?

4) Quels traitements proposez-vous et sur quelle durée ?

5) L'observance des traitements prescrits est-elle bonne ?

6) Le GastroGard* est-il un traitement efficace pour vous ?

7) Que pensez-vous de son prix ?

8) Conseillez-vous des nutricaments ?

- si oui, lesquels ?

- si non, pourquoi ?

9) Remarques complémentaires :

ANNEXE 3

Questionnaire destiné aux éleveurs et entraîneurs :

1) Activité :	<input type="checkbox"/> compétition		
	<input type="checkbox"/> élevage		
2) Race de chevaux :			
3) Nombres de chevaux présents dans la structure :			
4) Avez-vous déjà eu des cas d'ulcères gastriques ? (nombre de chevaux atteints)			
5) Avez-vous remarqué une prédominance chez :			
<input type="checkbox"/> poulains :	<input type="checkbox"/> mâles	<input type="checkbox"/> femelles	
<input type="checkbox"/> adultes :	<input type="checkbox"/> mâles	<input type="checkbox"/> juments	<input type="checkbox"/> hongres
6) Quels signes vous ont alerté ?			
7) Avez-vous fait appel à un vétérinaire ? OUI – NON			
8) Quel(s) traitement(s) avez-vous utilisé(s) ?			
9) Ont-ils été efficaces ? OUI –NON			
10) Y a-t-il eu des récives ? OUI – NON			
11) Avez-vous changé de traitement ? OUI –NON			
- si oui, le ou lesquels avez-vous utilisé(s) ?			

12) Le ou les chevaux atteints ont-ils été guéris ? OUI –NON

13) Avez-vous été obligé de changer leur mode de vie (nourriture, entraînement,...) ?

OUI –NON

Préciser :

14) Utilisez-vous des nutricaments contre les ulcères ? OUI –NON
- si oui, qu'en pensez-vous ?

15) Remarques complémentaires :

ABREVIATIONS EMPLOYEES

ADP : Acide diphosphate

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMPc : Acide monophosphate cyclique

Anti H2 : Antagoniste histaminique de type 2

ATP : Acide triphosphate

CGRP : Calcitonin gene-related peptid

COX : Cyclo-oxygénase

ECL : Cellule entérochromaffine-like

EGF : Epidermal growth factor = Facteur de croissance épidermique

GDUD : Syndrome d'ulcération gastroduodénal

GRP : Gastrin-releasing peptid

HCl : Acide chlorhydrique

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

LOX : Lipo-oxygénase

PGE : Prostaglandine E

SNC : Système nerveux central

SOS : Octasulfate sucrose

SST : Somatostatine

LEXIQUE

Chyme : masse crémeuse et semi-liquide composée d'aliments partiellement digérés et de sucs gastriques.

Cytochrome P450 : Enzyme intervenant dans les réactions d'élimination.

Foal : poulain ou pouliche accompagnant sa mère, jusqu'au sevrage.

Omentum : Pli du péritoine, disposé en deux feuillets et entourant l'estomac afin de rattacher ce dernier à d'autres organes, dans la cavité abdominale. Il existe un petit et un grand omentum.

Plasmalemne : membrane plasmique d'une cellule.

Yearling : poulain ou pouliche âgé d'un an.

LISTE DES FIGURES

Figure 1_ Le tube digestif du cheval : vue d'ensemble.....	11
Figure 2_ L'estomac du cheval, configuration externe.....	14
Figure 3_ Sphincter pylorique.....	14
Figure 4_ L'estomac du cheval, configuration interne.	15
Figure 5_ Paroi gastrique.	16
Figure 6_ cellule pariétale, cellule à pepsinogène, cellule à mucus.	20
Figure 7_ Cellule G.	21
Figure 8_ Représentation de l'interaction entre les cellules D productrices de somatostatine (SST) et les cellules G productrices de gastrine.	22
Figure 9_ Mécanisme de production de l'acide gastrique.....	24
Figure 10 - Induction et régulation de la sécrétion d'acide chlorhydrique.....	26
Figure 11_ Mécanisme de protection de la muqueuse par les ions bicarbonates.....	29
Figure 12_ Représentation d'une « tight junction » au sein d'un épithélium.....	32
Figure 13_ Poulain atteint d'hypersalivation, un des signes d'ulcère gastroduodéal.....	36
Figure 14_ Foal.....	37
Figure 15_ Localisation des ulcères.....	38
Figure 16_ Muqueuse saine (grade 0).	39
Figure 17_ Ulcère grade 2.....	39
Figure 18_ Ulcère grade 3.....	39
Figure 19_ Ulcère grade 4.....	39
Figure 20_ Poulain présentant des symptômes d'ulcère.	41
Figure 21_ Bâillement.....	41
Figure 22_ Exemples d'ulcères perforants au niveau de la muqueuse squameuse.	42
Figure 23_ Attitude évocatrice de « coliques ».....	44
Figure 24_ Examen de gastroscopie.....	45
Figure 25_ Trajet de l'endoscope dans l'estomac.....	46
Figure 26_ Endoscopie d'une ulcération primaire en partie squameuse. La flèche jaune indique la présence d'une zone d'ulcération.....	47
Figure 27_ Salle de radiographie adaptée aux équidés.....	48
Figure 28_ Appareil de scintigraphie.....	48
Figure 29_ Exemples d'ulcérations (flèches jaunes) en partie glandulaire provoquées par des AINS. On peut remarquer que la muqueuse squameuse (en haut à droite) est complètement intacte.	51

Figure 30_ Meilleures ventes d'anti-inflammatoires oraux pour chevaux en nombres d'unités en 2005.	
Source : Pharmavet n°159 11/2005.....	52
Figure 31_ Structure chimique de la phénylbutazone.....	53
Figure 32_ Structure chimique de la flunixin.....	53
Figure 33_ Structure chimique du kétoprofène.....	54
Figure 34_ Structure chimique du méloxicam.....	54
Figure 35_ Structure chimique du védaprofène.....	54
Figure 36_ Structure chimique de l'acide méclofénamique.....	54
Figure 37_ Mode d'action des AINS.....	56
Figure 38_ Influence de l'activité physique et de l'alimentation sur la sécrétion de gastrine.....	58
Figure 39_ Mesure du pH intra gastrique pendant une séance d'entraînement.....	59
Figure 40_ Etude du pH gastrique, pendant 24 heures, d'un cheval à la diète (à gauche) et d'un cheval ayant de l'herbe à volonté (à droite).....	60
Figure 41_ Mesure de la pression gastrique durant un entraînement.....	64
Figure 42_ Mouvement du liquide gastrique dû aux pressions subies par l'estomac durant notamment les séances d'entraînement.....	64
Figure 43_ Structure chimique de la cimétidine.....	67
Figure 44_ Mécanisme d'action des anti H ₂	68
Figure 45_ Représentation tridimensionnelle d'un cytochrome P450. La molécule d'hème apparaît en rouge. Au centre de celle-ci, on retrouve un atome de fer, responsable des interactions avec les autres molécules, comme la cimétidine.....	69
Figure 46_ Structure chimique de l'oméprazole.....	72
Figure 47_ Mécanisme d'action des inhibiteurs de la pompe à protons.....	73
Figure 48_ Transformations chimiques de l'oméprazole dans la cellule pariétale.....	74
Figure 49_ Résultats de l'étude comparant l'efficacité du GastroGard™ à une suspension aqueuse d'oméprazole.....	76
Figure 50_ GastroGard™.....	76
Figure 51_ Distribution des effectifs de l'étude.....	79
Figure 52_ Mesures du pH gastrique avec et sans traitement.....	81
Figure 53_ UlcerGard™.....	82
Figure 54_ Graphique représentant la cotation moyenne des ulcères de chaque groupe.....	83
Figure 55_ Pronutrin™.....	90

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Cotation des ulcères.	38
Tableau 2. Principaux AINS utilisés en médecine vétérinaire équine.	51
Tableau 3. Les effets des prostaglandines et en conséquence les effets des AINS.....	55
Tableau 4. Liste non-exhaustive de substrats et d'inhibiteurs d'iso-enzymes à cytochrome P450.....	69
Tableau 5. Les inhibiteurs de la pompe à protons : molécules et spécialités.....	71
Tableau 6. Inhibition de la sécrétion d'acide gastrique, en fonction du temps écoulé, après l'administration d'une dose de 4 mg/kg.....	77
Tableau 7. Distribution de l'effectif de l'étude.....	81
Tableau 8. Comparaison des différents traitements anti-ulcéreux : posologies nécessaires et intervalles de prise, en fonction de la voie d'apport utilisée.	88

BIBLIOGRAPHIE

1-<http://www.galopin-fr.net/alim/digerst.htm>

2- C Degueurce: Anatomie de l'estomac du cheval, ses particularités. In: 8^{ème} congrès de médecine et chirurgie équine 2003. Publication Internet: www.ivis.org

3- V Pagniez : Etude bibliographique des affections gastriques chez les chevaux. Thèse de doctorat vétérinaire (Toulouse). T-2002-137.

4- MM Wolfe and AH Scoll: The physiology of acid secretion. New Engl J Med. 1988. 319; 1707-1715.

5- ML Schubert, NF Edwards and GM Makhlof: Regulation of gastric somatostatin secretion in the mouse by luminal acidity: A local feedback mechanism. Gastroenterology. 1988. 94; 317-322.

6- KCK. Lloyd, HT Debas: Peripheral regulation of gastric acid secretion. In Johson LR, ed. Physiology of the gastrointestinal tract, 3rd ed. 1994; 1185-1226.

7- A Berstad, H Peterson, M Roland and I Living: Effect of secretin on pentagastrine stimulated gastric acid and pepsin secretion after vagotomy in man. Scand J Gastroenterology. 1973. 8; 119.

8- DW Piper and BW Fenton: pH stability and activity curves of pepsin with special reference to their clinical importance. 1965. Gut. 6; 506-550.

9- Sachs G. and Wallmark B. (1989) The gastric H⁺/K⁺/ATPase: the site of action of omeprazole. Scand J. Gastroenterol. 24 (suppl 166). 3-11.

10- A.M. Meritt : The Equine Stomach : A Personal perspective (1963-2003) (21 nov 2003) In: 49 th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners 2003- New Orleans, LA, USA. Internet publisher: International Veterinary Information Service (www.ivis.org).

11- M Feldman and CT Richardson: Total 24 hour gastric secretion in patients with duodenal ulcer. Comparison with normal subjects and effects of cimetidine and partial vagotomy. Gastroenterology. 1985. 90; 540-544.

12- G Sachs and B Wallmark: The gastric H⁺/K⁺/ATPase: the site of action of oméprazole. Scand J Gastroenterology. 1989. 24 (suppl 166); 3-11.

13- MJ. Murray: Fisiologia gastrica e fisiopatologia delle ulcere. In Ippologia Anno 11, N 4 Dicembre 2000.

14- ML Campbell-Thompson, MP Brown, DE Slone and AM Meritt: Gastroenterostomy for treatment of gastroduodenal ulcer disease in 14 foals. J Am Vet med Ass. 1986. 188; 840-844.

15- F Alexander and JCD Hickson: The salivary and pancreatic secretions of the horse. Physiology of digestion and metabolism in the ruminant. 1970. Ed: AT Phillipson. Oriel. London ; 375-389.

16- HS Merki, L Witzel, D Kaufman, M Kempf, V Muessig and I Neumann: Assessment of intragastric acidity in man: modern aspects, reproductibility of intragastric pH-monitoring and pharmacodynamic results obtained with H2 receptor antagonists. Scand J Gastroenterology. 1988. 23 (suppl 146); 142-152.

17- SR. Bullimore, AP. Corfield, SJ. Hicks, C. Goodall, SD. Carrington: Surface mucus in the non-glandular region of the equine stomach. Res Vet Sci. 2001 Apr; 70(é), 149-155.

18- 2006 NASTECH Legal Notice :
http://www.nastech.com/nastech/junctions_biology

19- MT. Ethell, DR. Hodgson, BA. Hills: Evidence for surfactant contributing to the gastric mucosal barrier of the horse. Equine Vet J. 2000 Nov; 32(6), 470-474.

20- MJ. Murray: gastric ulcers in horses: a comparaison of endoscopic findings in horses with and without clinical signs. Equine vet 1989; 68-72.

21- MJ. Murray: The pathogenesis and prevalence of gastric ulceration in foals and horses. Veterinary Medicine Aout 1991; 815-819.

22- MJ.Murray: Gastric ulceration in horses 91 cases (1987-1990). JAVMA 1991; vol 201.

23- Jorge E. Nieto: Prevalence of gastric ulcers in endurance horses- a preliminary report. Sept 2003. The veterinary journal 167 (2004); 33-37.

24- MJ. Murray: Aetiopathogenesis and treatment of peptic ulcer in the horse: a comparative review. Equine vet J Suppl. 1992. 13; 63-74.

25- A.M. Meritt: Equine Gastric Ulcer Syndrom (EGUS): Clinical Manifestations (16 déc 2003) In 8e congrès de médecine et chirurgie équine. Internet publisher: International Veterinary Information Service (www.ivis.org).

26- M De Greef : Les ulcères gastriques (généralités).2005. Publication Internet : www.shagan-cheval.com

27- G.B. Edwards: Gastric pathology (16 déc 2003) In 8e congrès de médecine et chirurgie équine. Internet publisher: International Veterinary Information Service (www.ivis.org).

28- R. Perrin: Pain in gastro intestinal disorders. Prat Vet Equine. 1989. 31; 25-36.

29- M.J. Murray: Endoscopy of the gastrointestinal tract: Current approach (16 déc 2003) In 8e congrès de médecine et chirurgie équine. Internet publisher: International Veterinary Information Service (www.ivis.org).

30- MJ. Murray: Pathophysiology of peptic disorders in foals and horses: a review. Equine vet J Suppl. 1999. 29; 14-18.

31- Al Sayegh, NV Anderson, JW Harding, P Cerpovicz, RM Debowes, RC Ritter.

32- A.M. Meritt: Equine Gastric Ulcer Syndrom (EGUS): Clinical Manifestations (16 déc 2003) In 8e congrès de médecine et chirurgie équine. Internet publisher: International Veterinary Information Service (www.ivis.org).

33- LA. Sosa Leon, DR. Hodgson, RJ. Rose. Gastric emptying of oral rehydration solutions at rest and after exercise in horses.

34- Les médicaments- Les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS)- Doctissimo. Publication internet : www.doctissimo.fr

35- Pr. H. Allain : Les anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Publication internet : www.med.univ-rennes1.fr

36- DW. Piper, M. Greig, J. Shinnars, J.Thomas and J. Crawford : Chronic gastric ulcer and stress. Digestion. 1987. 18; 303-309.

37- K. Ellard, J. Beaurepair, M. Jones, DW. Piper, and C. Tennant: Acute and chronic stress in duodenal ulcer disease. *Gastroentology*. 1990. 99; 1628-1632.

38- Garrick, Goto, Buack et Guth: Cimetidine and ranitidine protect against cold restraint-induced ulceration in rat by suppressing gastric acid secretion. *Digest. Dis. Sci*. 1987. 32; 1261-1267.

39- M. Furr, L. Taylor, D. Kronfeld: The effects of exercise training on serum gastrin responses in the horse. In *Cornell Vet* 1994 Jan; 84: 41-5. Internet Publisher: Pub Med ([www. ncbi.nlm](http://www.ncbi.nlm)).

40- LA. Sosa Leon, DR. Hodgson, RJ. Rose. Gastric emptying of oral rehydration solutions at rest and after exercise in horses.

41- A. Sandin, K. Girma, B. Sjolholm, A. Lindholm, G. Nilsson. Effects of differently composed feed and physical stress on plasma gastrin concentration in horses. *Acta Vet Scand*. 1989. 39; 36-42.

42- RA. Argenzio: Comparative pathophysiology of nonglandular ulcer disease: a review of experimental studies. *Equine Vet J Suppl*. 1999. 29; 19-23.

43- JA Nadeau, FM Andrews, AG Mathew, RA Argenzio, JT Blackford and M Sohtell : composition of dietary and ulcers. *J Am Vet*. 1989. 189; 124-126.

44- JE. Nietto, PC. Rakestraw, JR. Snyder, NJ. Vatisstas. In vitro effects of erythromycin, lidocaine, and metoclopramide on smooth muscle from the pyloric antrum, proximal portion of the duodenum, and middle portion of the jejunum of horses. *Am J Vet RES*. 2000 Apr. 61; 413-419.

45- GB. Edwards: 8e congrès de médecine et chirurgie équine, 2003 Genève.

46- CS. Chew: Cholecystoskinin, carbachol, gastrin, histamine and forskolin increase $[Ca^{++}]$ in gastric glands. *Am J Physiol*. 1986. 250; G814-G823.

47- DA Johnston and KG Wormsley: The effect of food on ranitidine-induced inhibition of nocturnal gastric secretion. *Aliment. Pharmacol. Therapy*. 1988. 2; 507-511.

48- M Feldmad and ME Burton: Histamine 2-receptor antagonists. New Eng J Med. 1990. 323; 1672-1680.

49- M Feldman and CT Richardson: Total 24 hour gastric secretion in patients with duodenal ulcer. Comparison with normal subjects and effects of cimetidine and partial vagotomy. Gastroenterology. 1985. 90; 540-544.

50- MP Knalder, RF Bergstrom, JT Callaghan, BD Obermeyer and A Rubin: Absorption studies of the H2-blocker nizatidine. Clin Pharmacol Ther. 1987. 42; 514-520.

51- GB Smith, S Duran, W Ravis, CR Clark: Pharmacokinetic studies of cimétidine hydrochloride in adult horses. Equine Vet J. 1990. 22; 48-50.

52- H Licht and M Lemaire: Lansoprazole vs; ranitidine in duodenal ulcer (DU): a French multicentre study. Gastroenterology. 1990. 98; A78.

53- Merial : GastroGard le premier traitement haute performance. Merial Santé Equine ; 7.

54- JE Nieto, S Spier, FS Pipers, and al.: Comparaison of paste and suspension formulations of oméprazole in the healind of gastric ulcers in racehorses in active training. JAVMA. 2002. n°8.

55- Merial: Mentions Légales GastroGard* 37% pâte orale. Publication Internet : www.fr.merial.com

56- <http://www.anmv.afssa.fr>

57- MY Doucet, AA Vrins, R Dionne, R Alva and G Ericsson: Efficacy of a paste formulation of omeprazole for the treatment of naturally occurring gastric ulcers in training standardbred racehorses in Canada. Can Vet J. 2003. 44; 581-585.

58- MJ Murray, ML Haven, ES Eichorn, D Zhang, J Eagleson and GJ Hickey: Effects of omeprazole on healing of naturally-occurring gastric ulcers in thoroughbred racehorses. Equine Vet J. 1997. 29; 425-429.

59- SR McClure, GW White, RL Sifferman, W Bernard, MY Doucet, A VRins, JE Holste, C Fleishman, R Alva and LG Cramer: Efficacy of omeprazole paste for prevention of gastric ulcers in horses in race training. J Am Vet Med Assoc. 2005. 226; 1681.

60- CG Macallister: A review of medical treatment for peptic ulcer disease. *Equine Vet J Suppl.* 1999. n°29; 45-49.

61- AM Merritt, LC Sanchez, JA Burrow, M Church and S Ludzia: Effect of GastroGard* and three compounded oral omeprazole preparations on 24 h intragastric pH gastrically cannulated mature horses. *Equine Vet J.* 2003. 35; 691-696.

62- C Sanchez, MJ Murray, AM Merritt: Effect of omeprazole paste on intragastric pH in clinically normal neonatal foals. *AJVR* 2004. vol 65 N°8; 1039-1041.

63- GW White et al: Prevention of occurrence and recurrence of gastric ulcers in horses by treatment with omeprazole at 1mg/kg/day, in *Proceedings. 49th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, 2003; 220-221.

64- F Pipers : New evidence demonstrates compounded Omeprazole lack the efficacy required to effectively treat gastric ulcers. GGD-1023-3.39-FBL.1-01.

65- JE Mc Guigan: Peptic ulcer disease. In: *Harrison's principles of internal medicine*. 1984; 1697-1712.

66- DB. Jones, CW. Howden, DW. Burget, GD. Kerr and RH. Hunt: Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antiseecretory drugs. *Guts*. 1987. 28; 1120-1127.

67- DM McCarthy: Sucralfate. *New England J. Med.* 1991. 325; 1017-1025.

68- M Classen, H Bethge, G Brunner, B Dirr, H Frotz, M Gabor, H Gail, R Grabner, F Hagenmuller, K Heinkel, H Kaess, E Kerstan, O Kuntzen, K Maier, S Meiderer, W Reichel, H Reissigl, K Schwamberger, E Seifert, H Thaler, W Weiss, D Wordehoff, and R Wotzka: Effect of sucralfate on peptic ulcer recurrence: a controlled double blind multicenter study. *Scand. J. Gastroenterol.* 1983. 18 (suppl. 83); 61-68.

69- RA Sherman, ER Hwang, JA Walker, and RP Eisinger: Reduction in serum phosphorus due to sucralfate. *Am. J. Gastroenterol.* 1983. 78; 210-211.

70- F Martin, A Farley, M Gagnon, P Poitras and D Bensemana: Short term treatment with sucralfate or cimétidine in gastric ulcer: preliminary results of a controlled randomized trial. *Scand J. Gastroenterol.* 1982. 18 (suppl 83); 37-41.

71- C Manniche, A Malchow-Moller, JR Anderson, C Pederson, TM Hansen, P Jess, L Helleberg, SN Rasmussen, L Tage-Jensen and SE Nielsen: Randomized study of the influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the treatment of peptic ulcer in patients with rheumatic disease. *Gut.* 1987. 28; 226-229.

72- JL Herrera, SS Shay, M McCabe, and DA Preura: Sucralfate used as an adjunctive therapy in patients with severe erosive esophagitis resulting from gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 1990. 85; 1335-1338.

73- CW Howden and RH Hunt: The relationship between suppression of acidity and gastric ulcer healing rates. *Aliment Pharmacol. Therapy.* 1990. 4; 28-33.

74- V Maraichai, K Walker, H Sevelius and ABR Thomson: Antisecretory and serum gastrin lowering effect of enprostil in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology.* 1985. 89; 555-561.

75- CJ Hawkey, and DS Rampton: Prostaglandins and the gastrointestinal mucosa: Are they important in its function, disease or treatment. *Gastroenterology.* 1985. 89; 1162-1188.

76- AM Meritt: Equine gastric ulcer syndrome (EGUS): Anti-ulcer therapy. 2003. In 8e congrès de médecine et chirurgie équine.

77- DW Burget, SG Chiverton, and RH Hunt: Is there an optimal degree of acid suppression for healing of duodenal ulcers? *Gastroenterology.* 1990. 99; 345-351.

78- G Vantrappen, P Schummans, P Rugents, and J Janssens: A comparative study of colloidal bismuth subcitrate and cimétidine on the healing and recurrence of duodenal ulcer. *Scand J. Gastroenterol.* 1982. 17 (suppl. 80); 23-30.

79- SJ Konturek, J Stachura, T Radecki, D Drosdowicz and T Brzozowski: Cytoprotective and ulcer healing properties of prostaglandin E₂, colloidal bismuth, and sucralfate in rats. *Digestion.* 1987. 38; 103-

113.

80- SJ Konturek, A DEmbinski, Z Warzecha, W Bielanski, T Brzozowski and D Drozdowicz: Epidermal growth factor (EGF) in the gastroprotective and ulcer healing actions of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) in rats. *Gut*. 1988. 29; 894-902.

81- M Mellin: Les ulcères du cheval. *Pharmavet* n°148 janv 2004 ; 16-20.

82- MT Picavet: Equine gastric ulcer syndrome. Proceeding of the First European Equine Nutrition and Health Congress. Feb 9, 2002. Antwerp Zoo, Belgium.

83- A Garces : Conseils pour les ulcères digestifs. *Pharmavet* n°154 janv. 2005; 14-18.

84- S Petit : Dictionnaire des médicaments vétérinaires et des produits de santé animale commercialisés en France.2005. 13^e édition ; 1406.

85- ET Champagne: Low gastric hydrochloric acid secretion and mineral bioavailability. *Adv exp Med Biol*. 1989. 249; 173-184.

86- RA Gianella, SA Broitman and N Zamchek: Gastric acid barrier to ingested micro organisms in man: studies in vivo and in vitro. *Gut*. 1972. 13; 251-256.

87- WSJ Ruddel, ATR Axon, JM Findlay, BA Bartholomew and MJ Hill: Effect of cimétidine on the gastric bacterial flora. *Lancet*.1980. 1; 672-674.

88- MJ Murray: Gastroendoscopic appearance of gastric lesions in foals: 94 cases (1987-1988). *J Am vet med Ass*. 1989. 195; 1135-1142.

89- SD Semrad and JL Betch: Gastrointestinal diseases of the foal. *Comp Cont Educ*. 1986. 8; S367-S374.

Nom – Prénoms : ILLEGEMS Marie

Titre de la thèse : L'ulcère gastrique du cheval et ses traitements

Résumé de la Thèse :

Dans notre société, le cheval est devenu un véritable athlète, à travers la pratique des sports équestres et des courses hippiques. Les conditions de vie de cet animal sont très différentes de celles qu'il connaissait lorsqu'il vivait à l'état sauvage et peuvent parfois entraîner l'apparition de pathologies, comme l'ulcère gastrique.

Le cheval est très sujet à cette pathologie, à cause de particularités digestives propres à cette espèce. L'ulcère gastrique équin peut être d'origines diverses et de différents types. Parfois bénin, mais parfois mortel, il est un réel problème pour les professionnels du monde du cheval. Un résumé des diverses options thérapeutiques actuelles a été réalisé, ainsi qu'un rapide sondage au niveau de certains professionnels de la filière cheval, afin de connaître les solutions actuelles et futures.

Mots clés :

ULCERE GASTRIQUE, CHEVAL, ANTI-ULCEREUX, TRAITEMENT, VETERINAIRE

Jury

**Président : Monsieur François LANG, Professeur de Pharmacologie
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**Membres du jury : Monsieur Marc LE BORGNE, Maître de conférences de Chimie
Thérapeutique, Faculté de Pharmacie de Nantes
Monsieur Jean-Paul DORCKEL, Pharmacien
11, rue du Maréchal Foch 85000 LA ROCHE SUR YON
Madame Anne-Véronique DELAUNAY, Docteur Vétérinaire
144, rue d'Anjou 49270 LA VARENNE**

Adresse de l'auteur : Marie ILLEGEMS, 22 bis rue de la Pelleterie 44000 Nantes

marie.illegems@wanadoo.fr