

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	5
INDEX DES ABREVIATIONS PRINCIPALEMENT UTILISEES.....	11
INTRODUCTION.....	15
I. ORGANISATION ET PHYSIOLOGIE DE LA TUNIQUE MUSCULAIRE DU TUBE DIGESTIF	17
A. ORGANISATION DE LA TUNIQUE MUSCULAIRE	18
1. <i>Les couches musculaires du tube digestif</i>	18
a) Structure histologique	18
b) Ultrastructure	19
2. <i>Les plexus entériques</i>	21
a) Organisation du système nerveux entérique	21
b) Mise en place des plexus entériques	27
3. <i>Les cellules interstitielles</i>	28
a) Les cellules interstitielles de Cajal.....	28
(1) Organisation tissulaire et identification des cellules interstitielles de Cajal	28
(2) Organisation ultrastructurale des ICC.....	29
b) Les cellules « fibroblaste-like » ou <i>PGDFRα⁺</i>	31
B. PHYSIOLOGIE DE LA TUNIQUE MUSCULAIRE.....	33
1. <i>Fonctionnement des cellules interstitielles</i>	33
a) Fonctionnement des cellules interstitielles de Cajal	33
(1) Notion d'ondes lentes : le courant pacemaker	33
(2) Le potentiel d'action.....	34
(3) Le rôle de KIT	34
b) Fonctionnement des cellules <i>PGDFRα⁺</i>	35
2. <i>Fonctionnement des muscles lisses du tube digestif</i>	37
a) Notion de muscle lisse unitaire	37
b) Biomécanique des muscles lisses : contraction et relaxation	39
c) Régulations intrinsèque et extrinsèque	40
3. <i>Fonctionnement des plexus entériques</i>	40
II. PATHOLOGIE DE LA TUNIQUE MUSCULAIRE DU TUBE DIGESTIF	43
A. LES ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT.....	43
1. <i>Les atresies congénitales</i>	43
a) Présentation.....	43
b) Classification	43
c) Physiopathogénie.....	44
(1) Atteinte des plexus et de l'innervation entérique	45
(2) Atteinte des ICC	46
(3) Atteinte des muscles lisses	46
d) Localisation lésionnelle	47
2. <i>Le mégacôlon</i>	48
a) Le mégacôlon congénital	49
b) Les mégacôlons acquis	49
c) Conduite thérapeutique et pronostic	51
3. <i>Le mégaoesophage</i>	52
a) Définition	52
b) Etiologie	52
c) Diagnostic	54
4. <i>Les diverticules</i>	55
5. <i>Les sténoses pyloriques congénitales</i>	56
a) Epidémiologie	56
b) Physiopathogénie.....	56
(1) Les facteurs environnementaux	57
(2) Les facteurs génétiques	57
(3) Les facteurs hormonaux	57

(4)	Les anomalies des cellules musculaires lisses	59
(5)	Les anomalies des ICC pyloriques	60
(6)	Les anomalies de l'innervation pylorique	60
(7)	Les facteurs de croissance	61
(8)	Les protéines extracellulaires	61
c)	Diagnostic	62
d)	Conduite thérapeutique et pronostic	62
6.	<i>Aganglionose/hypoganglionose congénitale</i>	63
a)	Epidémiologie	63
b)	Physiopathogénie	63
(1)	Le complexe RET/GDNF/GRFα1	64
(2)	Les endothélines	65
(3)	La matrice extracellulaire (MEC)	67
(4)	La différenciation cellulaire	67
(5)	L'atteinte des ICC	69
c)	Diagnostic	69
d)	Conduite thérapeutique et pronostic	69
7.	<i>Agénésie du muscle lisse sur une portion du tube digestif</i>	70
B.	LES ATTEINTES TUMORALES DE LA TUNIQUE MUSCULAIRE	71
1.	<i>Léiomyome, léiomyosarcome et léiomyoblastome</i>	72
a)	Léiomyome	72
(1)	Epidémiologie	72
(2)	Quelques exemples lésionnels	72
b)	Léiomyosarcome	73
(1)	Distinction forme maligne/ bénigne	73
(2)	Diagnostic	74
(3)	Conduite thérapeutique et pronostic	75
c)	Le léiomyoblastome	75
2.	<i>Les tumeurs stromales gastro-intestinales</i>	75
a)	Epidémiologie	76
(1)	Chez le chat et le chien	76
(2)	Dans les autres espèces	76
b)	Physiopathogénie : apport de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire	76
(1)	Rappel	76
(2)	Mutations et oncogénèse	77
(3)	Progression tumorale	78
c)	Diagnostic	78
(1)	Clinique	78
(2)	Imagerie médicale	78
(a)	Radiographie	78
(b)	Echographie	79
(c)	Endoscopie	79
(d)	IRM, Scanner, Pet-Scan	79
(3)	Diagnostic histopathologique	79
(4)	Diagnostic immunohistochimique	81
(a)	La protéine KIT ou CD117	82
(b)	La protéine CD34	82
(c)	La protéine PDGFRα	82
(d)	Les nouveaux marqueurs	82
(e)	Immunohistochimie et classification des GIST	83
b)	Conduite thérapeutique et pronostic	83
(1)	Traitement médical	83
(2)	Traitement chirurgical	84
(3)	Données pronostiques	84
3.	<i>Les tumeurs des gaines nerveuses périphériques</i>	85
4.	<i>Tumeurs des plexus nerveux du système nerveux autonome</i>	88
a)	Présentation	88
b)	Localisation	88
(1)	Des ganglioneuromes et des ganglioneuroblastomes	88
(2)	De la ganglioneuromatose	89
c)	Diagnostic	90
(1)	Données cliniques	90

(2)	Diagnostic radiographique et endoscopique	90
(3)	Diagnostic histopathologique et immunohistochimique	90
d)	Conduite thérapeutique et pronostic	92
5.	<i>Les lymphomes gastro-intestinaux</i>	92
a)	Epidémiologie et classification	92
(1)	Chez le chien	92
(2)	Chez le chat.....	93
(3)	Dans les autres espèces.....	93
(4)	Le grade histologique des lymphomes gastro-intestinaux	94
b)	Physiopathogénie.....	94
c)	Diagnostic	95
(1)	Clinique, biochimique et hématologique.....	95
(2)	Imagerie médicale	95
(3)	Diagnostic histopathologique et immunohistochimique	96
(a)	Chez le chien.....	96
(b)	Chez le chat	97
(c)	Chez le cheval	100
d)	Conduite thérapeutique et pronostic chez le chat et le chien	100
(1)	Chez le chat.....	100
(2)	Chez le chien	101
2.	<i>Le mastocytome gastro-intestinal</i>	102
a)	Présentation et données épidémiologiques	102
(1)	Chez le chat.....	102
(2)	Chez le chien	102
b)	Physiopathogénie.....	102
c)	Diagnostic	103
d)	Conduite thérapeutique et pronostic	104
6.	<i>Les carcinomes et adénocarcinomes gastro-intestinaux</i>	105
(1)	Epidémiologie	106
(2)	Etiologie	107
(3)	Diagnostic	107
(a)	Clinique.....	107
(b)	Imagerie médicale	108
(c)	Diagnostic histopathologique	108
(d)	Diagnostic immunohistochimique.....	110
(4)	Conduite thérapeutique et pronostic	110
B.	LES DYSAUTONOMIES.....	110
1.	<i>Les dysautonomies équines ou « Equine Grass Sickness »</i>	111
a)	Epidémiologie	111
b)	Physiopathogénie.....	111
(1)	Action délétère des neurotoxines.....	111
(2)	Dysphagie et hypersalivation.....	112
(3)	Stase gastro-intestinale et balance hydrique et ionique	112
(4)	Douleur abdominale	113
(5)	Importance des neurones nitrinergiques	113
(6)	Variabilité de la dégénérescence neuronale.....	114
(7)	Rôle des cellules de Cajal	115
c)	Diagnostic	115
(1)	Signes cliniques.....	115
(2)	Diagnostic différentiel	116
(3)	Diagnostic expérimental	117
(a)	Test à la phényléphrine	117
(b)	Analyse d'urine.....	118
(c)	Abdominocentèse	118
(d)	Endoscopie et radiographie de contraste de l'œsophage	118
(e)	Mesure des concentrations plasmatiques en acides aminés	118
(f)	Electromyographie (EMG)	118
(g)	Diagnostic histopathologique ante-mortem	119
(h)	Diagnostic histopathologique post-mortem.....	119
(i)	Diagnostic immunohistochimique.....	122
d)	Traitements et pronostic.....	123
2.	<i>Les dysautonomies canines et félines (syndrome Key-Gaskell)</i>	124
a)	Epidémiologie	124

b)	Diagnostic	124
(1)	Clinique	124
(2)	Examens complémentaires.....	126
c)	Conduite thérapeutique et pronostic	129
C.	LES MALADIES DE SURCHARGE ET LES ATTEINTES METABOLIQUES.....	129
1.	<i>L'amyloïdose intestinale</i>	129
2.	<i>Les lipofuscinoses et céroïdoses intestinales (Syndrome de « l'intestin brun »)</i>	130
a)	Etiologie	130
b)	Diagnostic	131
c)	Conduite thérapeutique.....	131
d)	Cas particulier des céroïde-lipofuscinoses neuronales	132
3.	<i>La gastroparésie diabétique</i>	132
a)	Physiopathogénie.....	133
(1)	L'action du glucose	133
(2)	Atteinte du système nerveux végétatif.....	133
(3)	Perturbations de la neurotransmission au sein du SNE	133
(4)	Les produits terminaux de la glycation (« A.G.E products »)	133
(5)	Stress oxydatif et atteinte des ICC	134
(6)	Insulinopénie et déficience en IGF-1	135
(7)	Importance des cellules immunitaires	135
b)	Diagnostic	137
c)	Conduite thérapeutique.....	137
(1)	Soutien nutritionnel.....	137
(2)	Utilisation de prokinétiques.....	137
(3)	Antiémétiques	138
(4)	Autres	138
D.	LES AFFECTIONS DE LA TUNIQUE MUSCULAIRE MECONNUES EN MEDECINE VETERINAIRE : DES MALADIES D'AVENIR ?	138
1.	<i>La pseudo-obstruction intestinale chronique</i>	138
a)	Classification anatomopathologique de la pseudo-obstruction chronique intestinale chez l'homme	139
(1)	Neuropathie viscérale.....	139
(2)	Myopathie viscérale.....	139
(3)	Mésenchymopathies (ICC)	139
b)	Un cas particulier de POIC : la cytopathie mitochondriale.....	139
c)	Diagnostic	140
d)	Conduite thérapeutique et pronostic	142
(1)	Traitement diététique.....	142
(2)	Traitement médical.....	143
(3)	Traitement chirurgical	143
2.	<i>L'encéphalomyopathie mitochondriale (atteinte viscérale)</i>	143
a)	Etiologie	143
b)	Diagnostic	144
c)	Et les ICC ?	145
d)	Conduite thérapeutique et pronostic	146
3.	<i>Canalopathies</i>	147
a)	Classification des canalopathies en neurogastroentérologie.....	147
b)	Perspectives thérapeutiques	149
4.	<i>Sclérodémie et sclérose intestinale</i>	150
a)	Classification	150
b)	Physiopathogénie.....	151
c)	Diagnostic	152
(1)	Clinique	152
(2)	Histopathologique	152
d)	Conduite thérapeutique et pronostic	152
CONCLUSION		154
BIBLIOGRAPHIE		156

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<u>Figure 1</u> : Disposition générale des différentes couches du tube digestif	17
<u>Figure 2</u> : Microphotographie du muscle lisse dans le petit intestin chez un singe	18
<u>Figure 3</u> : CML en microscopie électronique.....	20
<u>Figure 4</u> : Organisation de l'appareil contractile dans le muscle lisse	20
<u>Figure 5</u> : Microphotographie d'un ganglion nerveux en microscopie optique	22
<u>Figure 6</u> : Axone myélinisé mature en microscopie électronique	23
<u>Figure 7</u> : Axones non myélinisés en microscopie électronique	23
<u>Figure 8</u> : Les différents groupes de neurones entériques	25
<u>Figure 9</u> : Organisation des plexus entériques.....	26
<u>Figure 10</u> : Capacité migratoire et proliférative des NCC	27
<u>Figure 11</u> : Organisation fonctionnelle des principales ICC dans l'antre et le corps de l'estomac du chien.....	29
<u>Figure 12</u> : Identification au microscope électronique de deux ICC dans l'intestin grêle d'une souris	30
<u>Figure 13</u> : ICC au niveau du plexus sous-muqueux dans un colon chez l'homme	31
<u>Figure 14</u> : Relation entre les cellules $PGDFR\alpha^+$, les ICC et les neurones entériques dans un colon de souris	32
<u>Figure 15</u> : Instabilité du potentiel membranaire enregistré sur une ICC isolée.....	33
<u>Figure 16</u> : Relation entre les ondes lentes, les potentiels d'actions et les contractions musculaires (basée sur les données obtenues sur un colon de chien)	34
<u>Figure 17</u> : Fonctionnement normal du récepteur KIT chez l'homme.....	35
<u>Figure 18</u> : Identification immunohistochimique des FLC : utilisation des marqueurs eGFP et $PDGFR\alpha$ chez la souris.....	36
<u>Figure 19</u> : Activité électrique auto-entretenu dans le muscle lisse unitaire chez l'homme	38
<u>Figure 20</u> : Schéma représentatif de la transduction du signal conduisant à la contraction de la CML chez le rat	39
<u>Figure 21</u> : Un modèle de contraction des CML.....	40

<u>Figure 22</u> : Schéma des réflexes entériques locaux et des réflexes liés à l'innervation extrinsèque dans l'intestin des mammifères domestiques.....	41
<u>Figure 23</u> : Le réflexe péristaltique chez les mammifères domestiques	42
<u>Figure 24</u> : Illustration des différents types de sténoses et d'atrésie du tube digestif	44
<u>Figure 25</u> : Microphotographie à fluorescence révélant une atteinte des plexus entériques lors d'atrésie de l'iléon chez l'homme	45
<u>Figure 26</u> : Microphotographie à fluorescence révélant une atteinte des ICC lors d'atrésie du jéjunum chez l'homme	46
<u>Figure 27</u> : Microphotographie à fluorescence révélant une atteinte des CML lors d'atrésie de l'iléon chez l'homme	47
<u>Figure 28</u> : Distension abdominale sévère sur un porc souffrant d'une atrésie du colon	48
<u>Figure 29</u> : Photographie d'un mégacôlon chez un chien	49
<u>Figure 30</u> : Radiographie d'une vue abdominale latérale d'un chien présentant un mégacôlon acquis	50
<u>Figure 31</u> : Distribution des ICC au sein du plexus myentérique et de la couche longitudinale dans le côlon chez l'homme	51
<u>Figure 32</u> : Photographie en région thoracique d'un mégaoesophage « secondaire » chez un chien	53
<u>Figure 33</u> : Infiltration des couches musculaires de l'oesophage d'une souris <i>Rassfla-null</i> âgée de 69 semaines associée à un mégaoesophage.....	55
<u>Figure 34</u> : Coupe histologique d'une diverticulose colique chez une vache à faible grossissement	55
<u>Figure 35</u> : Relation entre la concentration en PGE2 et le pH du liquide gastrique chez neuf patients IHPS avant et après pyloromyotomie (Technique de Ramstedt).....	59
<u>Figure 36</u> : Schéma récapitulatif de la différenciation cellulaire des cellules du SNE	64
<u>Figure 37</u> : Réduction significative de l'expression de PTEN chez des patients humains mise en évidence par immunohistochimie	65
<u>Figure 38</u> : Principaux gènes d'intérêts dans la HSCR	66
<u>Figure 39</u> : Représentation schématique des interactions moléculaires conduisant au développement du SNE	68
<u>Figure 40</u> : Variation de la densité des ICC mise en évidence par immunohistochimie chez l'homme	69

<u>Figure 41</u> : Distinctions endoscopiques, échographiques, cytologiques et immunohistochimiques des tumeurs mésoenchymateuses gastro-intestinales les plus courantes chez l'homme.....	71
<u>Figure 42</u> : Photographie d'un léiomyome gastrique chez un chien	72
<u>Figure 43</u> : Photographie d'un léiomyome œsophagien chez un chien.....	73
<u>Figure 44</u> : Aspect histologique d'un léiomyome chez un chat	73
<u>Figure 45</u> : Aspect histologique d'un léiomyosarcome intestinal chez un chien.....	74
<u>Figure 46</u> : Mutations situées sur l'exon 11 du gène <i>Kit</i> dans les GIST du chien	77
<u>Figure 47</u> : Vue macroscopique d'un GIST unique du caecum chez un poney	80
<u>Figure 48</u> : Vue macroscopique de GIST multiples localisés dans l'iléon d'un équidé.....	80
<u>Figure 49</u> : Aspect microscopique des deux principaux types de tumeurs mésoenchymateuses retrouvés dans les GIST	81
<u>Figure 50</u> : Classification des tumeurs des nerfs périphériques	86
<u>Figure 51</u> : Aspect microscopique d'un schwannome chez un chat	87
<u>Figure 52</u> : Augmentation de l'épaisseur de la paroi digestive chez un chien atteint de ganglioneuromatose	89
<u>Figure 53</u> : Analyse histopathologique révélant une prolifération ganglionnaire exubérante au sein de la sous-muqueuse de l'intestin grêle d'un chien.....	91
<u>Figure 54</u> : Comparaison d'images échographiques d'intestin sain par rapport à un intestin atteint d'un lymphome à cellules T chez un chat	96
<u>Figure 55</u> : Photographie d'un lymphome intestinal focal de l'intestin grêle chez un chat	97
<u>Figure 56</u> : Photographie révélant l'épaississement transmural observé lors de lymphome intestinal chez un chat	98
<u>Figure 57</u> : Analyse histopathologique d'un lymphome intestinal chez une chatte Maine Coon de 14 ans	99
<u>Figure 58</u> : Tableau récapitulatif des différentes études et les traitements respectifs du lymphome gastro-intestinal chez le chat	101
<u>Figure 59</u> : Etalement et examen cytologique d'un mastocytome félin	103
<u>Figure 60</u> : Vue macroscopique d'un ADK rectal chez un chien.....	105
<u>Figure 61</u> : Photographie d'un ADK colique et rectal chez un chat de 12 ans	106

<u>Figure 62</u> : ADK gastrique à l'examen endoscopique chez un chien	108
<u>Figure 63</u> : Diagnostic différentiel de la forme aiguë de la dysautonomie équine.....	116
<u>Figure 64</u> : Diagnostic différentiel commun à la forme aiguë, subaiguë et chronique de la dysautonomie équine.....	117
<u>Figure 65</u> : Contenu intestinal impacté, sec et recouvert d'un enduit noirâtre chez un cheval atteint de la forme subaiguë de dysautonomie équine	120
<u>Figure 66</u> : Plexus nerveux intestinal chez un cheval sain	121
<u>Figure 67</u> : Dégénérescence neuronale au sein d'un plexus nerveux intestinal chez un cheval atteint de dysautonomie	121
<u>Figure 68</u> : Comparaison de la densité en ICC au sein des plexus myentériques entre des chevaux sains et EGS obtenue par immunohistochimie (anti-Kit)	122
<u>Figure 69</u> : Réaction immunohistochimique du ganglion cœliaque chez un cheval atteint de dysautonomie avec Ac anti-synaptophysine	123
<u>Figure 70</u> : Apport de l'anamnèse et des signes cliniques chez 11 chiens atteints de dysautonomie confirmée à l'examen nécropsique	125
<u>Figure 71</u> : Aspect typique d'un chien présentant une dysautonomie.....	125
<u>Figure 72</u> : Réaction immunohistochimique du ganglion cervical crânial d'un chat atteint de dysautonomie avec Ac anti-synaptophysine	126
<u>Figure 73</u> : Vue latérale radiographique d'un mégaoesophage sévère chez un chat	127
<u>Figure 74</u> : Vue latérale radiographique révélant une distension vésicale marquée	127
<u>Figure 75</u> : Modifications histopathologiques au sein des complexes ganglionnaires mésentériques et cœliaques chez le chien	128
<u>Figure 76</u> : Impact de l'âge et du sexe en matière d'incidence d'amyloïdose intestinale chez soixante-dix huit chiens	130
<u>Figure 77</u> : Aspect d'une portion de l'intestin d'un chien présentant une lipofuscinose intestinale	131
<u>Figure 78</u> : Etude chez la souris de l'intensité du stress oxydatif sur différents groupes d'individus.....	134
<u>Figure 79</u> : Analyse par Western blot de l'expression relative des protéines Kit et nNos chez des souris (corps de l'estomac).....	135
<u>Figure 80</u> : Gastroparésie diabétique: anatomie et physiopathologie chez l'Homme	136

<u>Figure 81</u> : Action de l'acétylcholine sur des CML coliques isolés.....	140
<u>Figure 82</u> : Principaux examens complémentaires utilisables en vue d'un diagnostic étiologique de POIC	142
<u>Figure 83</u> : Remaniements histologiques de l'intestin chez des patients MNGIE	144
<u>Figure 84</u> : Aspect en microscopie électronique d'une cytopathie mitochondriale	145
<u>Figure 85</u> : Absence d'immunoréactivité au sein du plexus myentérique (MY) de l'intestin grêle d'un patient humain par immunomarquage c-KIT	146
<u>Figure 86</u> : Intérêt de la transplantation de cellules souches allogéniques chez des patients MNGIE mise en évidence par chromatographie liquide haute performance et détection ultra-violette	147
<u>Figure 87</u> : Organisation schématique des principales voies d'activation des canaux TRP	148
<u>Figure 88</u> : Localisation des principaux canaux TRP au sein du tractus digestif	149
<u>Figure 89</u> : Classification de la sclérose systémique	150
<u>Figure 90</u> : Réaction immunohistochimique sur une portion d'iléon d'une souris atteinte de sclérose systémique par l'utilisation d'Ac anti-Ig G humaine.....	151

INDEX DES ABREVIATIONS PRINCIPALEMENT UTILISEES

µg : Microgramme
µm : Micromètre
µM : Micromolaire (10^{-6} moles.L⁻¹)
Ac : Anticorps
ADK : Adénocarcinome
AGE-products : *Advanced glycation end-products*
AgNOR : *Argyrophilic nucleolar organizing region*
AGS : *Acute grass sickness* ou dysautonomie équine aiguë
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
ATP : Adénosine triphosphate
ATPase : Enzyme d'hydrolyse de l'ATP
C. botulinum : *Clostridium botulinum*
CGH : *Comparative genomic hybridization* ou Hybridation génomique comparative
CGS : *Chronic grass sickness* ou dysautonomie équine chronique
c-kit : Oncogène *Kit* cellulaire
CML : Cellule musculaire lisse
CO : Monoxyde de carbone
DMP : *Deep muscular plexus* ou Plexus musculaire profond
ECE1 : Gène codant pour l'*endothelin converting enzyme 1*
EDNRB : Gène codant pour l'*endothelin receptor type B*
EGF : *Epidermal growth factor*
EGS : *Equine grass sickness* ou dysautonomie équine
ELISA : *Enzyme-linked immunosorbent assay*
EMG : Electro-myogramme
ENCDCs : *Enteric neural crest-derived cells* ou cellules entériques dérivées des crêtes neurales
EPAN : *Extrinsic primary afferent neuron*
ET3 : Endothéline 3
EDN3 : Gène codant pour l'endothéline 3
FLC : *Fibroblaste-like cell*
GDNF : *Glial cell line neurotrophic Factor*
GFAP : *Glial fibrillary acidic protein* ou Protéine acide fibrillaire gliale
GFRα1 : *GDNF family receptor α1*
GIST : *Gastrointestinal stromal tumor* ou Tumeur stromale gastro-intestinale
GMPc : Guanine monophosphate cyclique
GNM : Ganglioneuromatose
HES : Hémalum-éosine-safran
HGAL : *High-grade alimentary lymphoma* ou lymphome digestif de haut-grade
HO : Hème oxygénase
Hprt : Gène codant pour l'Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase
HSCR (HD) : *Hirschsprung disease* ou Maladie de Hirschsprung
IBD : *Inflammatory bowel disease*
ICC : *Interstitial cell of Cajal* ou Cellule interstitielle de Cajal
IGF-1 (IGF-I) : *Insuline-like Growth Factor 1*
IHPS : *Infantile hypertrophic pyloric stenosis* ou Sténose pylorique hypertrophique infantile
IJP : *Inhibitory junction potential*
IND : *Intestinal neuronal dysplasia* ou dysplasie neuronale intestinale
IP3 : Inositol triphosphate

IPAN : *Intrinsic primary afferent neuron*
IRM : Imagerie par résonance magnétique
ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase
JM : Domaine juxtramembranaire du récepteur KIT
kDa : kiloDalton
KIT : Protéine KIT
Kit : Gène *Kit*
LC 20 : *Light chain 20 de la myosine*
LGAL : *Low-grade alimentary lymphoma* ou Lymphome digestif de bas-grade
MALT : *Mucosa-associated lymphoid tissue* ou Tissus lymphoïdes associés aux muqueuses
MCT : Mastocytome
mg : Milligramme
MLCK : *Myosin light chain kinase*
MLCP : *Myosin light chain phosphatase*
MNMC : Maladie du neurone moteur chez le cheval
MYPT-1 : *Myosin phosphatase target subunit 1*
NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (forme réduite)
NADPH-d : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate diaphorase
NCAM : *Neural cell adhesion molecule*
NCC : Cellules de la crête neurale
NEM : Néoplasie endocrinienne multiple
NFS : Numération formule sanguine
nNOS : *Neuronal nitric oxide synthase*
NO : Monoxyde d'azote
NRTN : Gène codant pour la neurturine
NSE : *Neuron specific enolase*
PDEGF : *Platelet derived endothelial cell growth factor*
PDGFR : *Platelet derived growth factor*
PDGFR α : Récepteur α pour le *platelet derived growth factor*
Pdgfra : Gène *Pdgfra*
PGP : *Protein gene product*
PHOX2b : Gène codant pour *paired-like homeobox 2b*
PLC : Phospholipase C
PNST : *Peripheral nerve sheath tumors* ou Tumeurs des gaines nerveuses périphériques
POIC (ou CIPO) : Pseudo-obstruction intestinale chronique
PTEN : *Phosphatase and tensin homologue*
Pten : Gène codant pour PTEN
REL : Réticulum endoplasmique lisse
RER : Réticulum endoplasmique rugueux
RET : *Receptor tyrosine kinase gene* pour gène codant pour un récepteur à activité tyrosine kinase
SCF : *Stem cell factor*
 α -SMA : *α -smooth muscle actin* ou α -actinine du muscle lisse
SNA : Système nerveux autonome
SNC : Système nerveux central
SNE : Système nerveux entérique
SNP : Système nerveux périphérique
SOX10 : Gène codant pour *sex determining region Y box 10*
TCA : *Total colonic aganglionosis*
TGF : *Transforming growth factor*

TRP : *Transient receptor potential*

UI : Unité Internationale

vAChT : *Vesicular acetylcholine transporter protein*

VIP : *Vasoactive intestinal peptide* ou Peptide vasoactif intestinal

VRN : Neurofibromatose de Von Recklinghausen

ZEB2 : Gène codant pour *zinc finger E-box binding homeobox 2*

INTRODUCTION

Le tube digestif des mammifères domestiques est composé d'une paroi et d'une lumière. Cette paroi comprend elle-même différentes couches : la muqueuse, la musculaire-muqueuse, la sous-muqueuse, la musculeuse (nommé également tunique musculaire) et la séreuse.

La notion de tunique musculaire correspond à différentes entités complémentaires qui travaillent ensemble : ces entités sont les deux couches musculaires interne et externe du tube digestif, les plexus intra-muraux et l'ensemble des cellules interstitielles comprises entre la sous-muqueuse et la séreuse. On n'inclura donc pas dans cette tunique musculaire la musculaire muqueuse.

La compréhension grandissante des mécanismes physiopathologiques à l'origine des perturbations motrices au sein du tube digestif nous amène à nous intéresser à la problématique que représentent les lésions de la tunique musculaire du tube digestif. Lors de ces affections, les signes cliniques sont généralement peu spécifiques et il est utile d'utiliser des examens complémentaires tels qu'un examen histopathologique (ou immunohistochimique) ou un examen d'imagerie médicale.

Les objectifs de ce travail sont de réaliser une étude bibliographique de ces lésions en les décrivant macroscopiquement et à l'analyse histologique, ceci afin de mieux les diagnostiquer pour mieux les soigner. Une présentation de la conduite thérapeutique et du pronostic sera également fournie lorsque les données existent.

Pour certaines entités cliniques très rares ou inconnues en médecine vétérinaire, les descriptions lésionnelles s'appuieront sur les données acquises en médecine humaine afin de donner une perspective moins étroite à ces différentes maladies, l'ensemble étant réalisé dans un esprit de pathologie comparée.

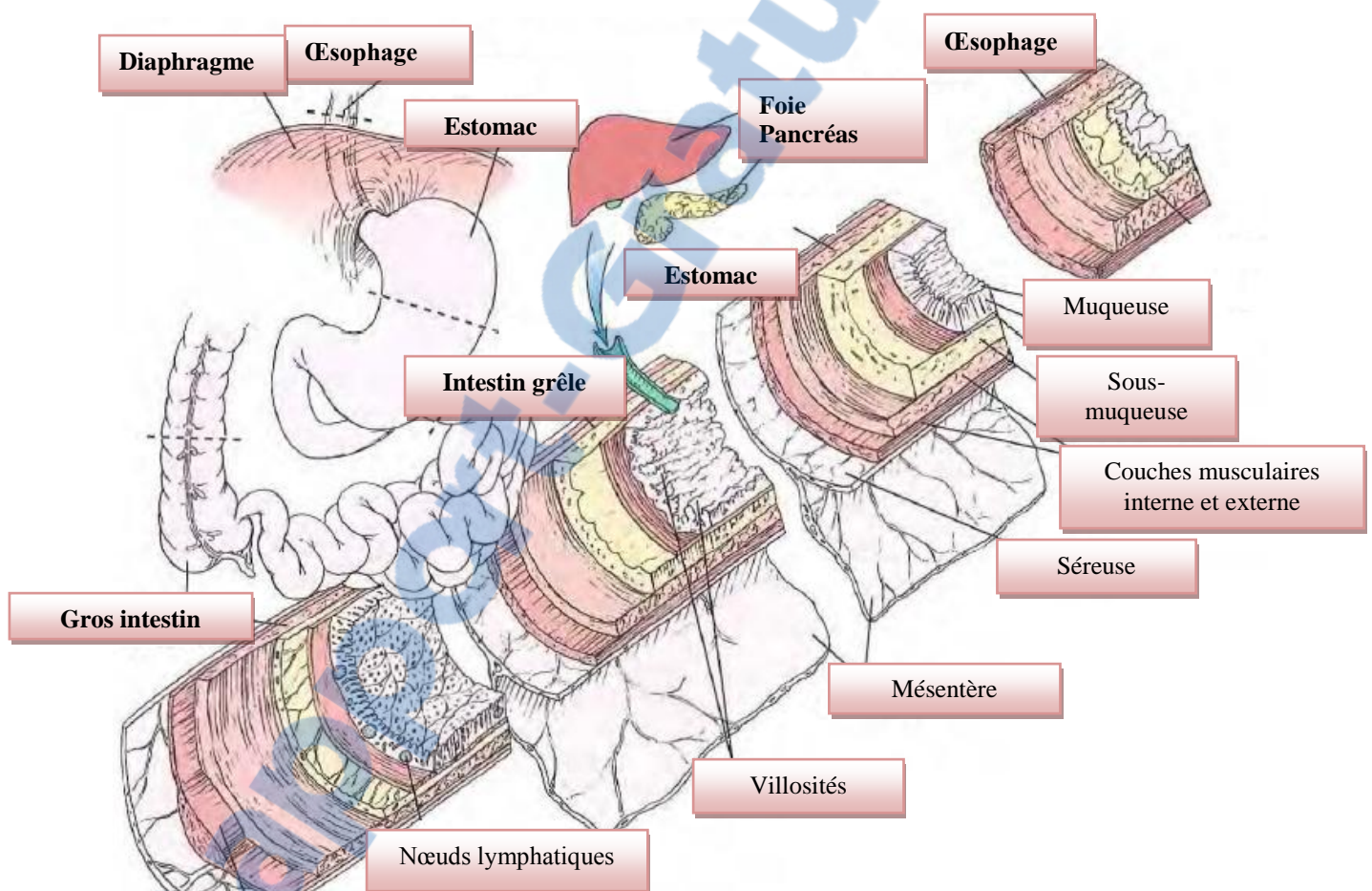
Dans ce but, nous étudierons dans une première partie l'organisation générale et la physiologie de la tunique musculaire du tube digestif. Puis dans une seconde partie, nous nous intéresserons aux différentes lésions responsables d'un dysfonctionnement de cette tunique musculaire.

I. ORGANISATION ET PHYSIOLOGIE DE LA TUNIQUE MUSCULAIRE DU TUBE DIGESTIF

Le tube digestif comprend la cavité buccale, le pharynx, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le gros intestin (caecum, colon et rectum) et l'anus.

Bien que, dans le détail, la structure du tube digestif varie tout au long de celui-ci, certains traits sont communs dans l'organisation générale des tissus de la paroi de l'intestin. La figure 1 présente la disposition générale des différentes couches du tube digestif.

Figure 1: Disposition générale des différentes couches du tube digestif (d'après ROSS *et al.*, 2002).



Ce diagramme présente la structure du tube digestif au sein de quatre de ses organes représentatifs : œsophage, estomac, intestin grêle et gros intestin. Les nerfs, les vaisseaux sanguins, et les vaisseaux lymphatiques rejoignent la lumière digestive par le biais du mésentère ou par le biais du tissu conjonctif adjacent (comme pour les organes rétropéritonéaux.)

A. ORGANISATION DE LA TUNIQUE MUSCULAIRE

1. LES COUCHES MUSCULAIRES DU TUBE DIGESTIF

Les **cellules musculaires lisses** (CML) ou **léiomyocytes**, jouent un rôle majeur dans la vie végétative. Elles se caractérisent par le fait qu'elles sont le siège de **contractions particulières**, susceptibles d'être régulées par de nombreux stimuli (nerveux, hormonaux, cytokiniques) et qu'elles sécrètent de nombreuses molécules.

a) STRUCTURE HISTOLOGIQUE

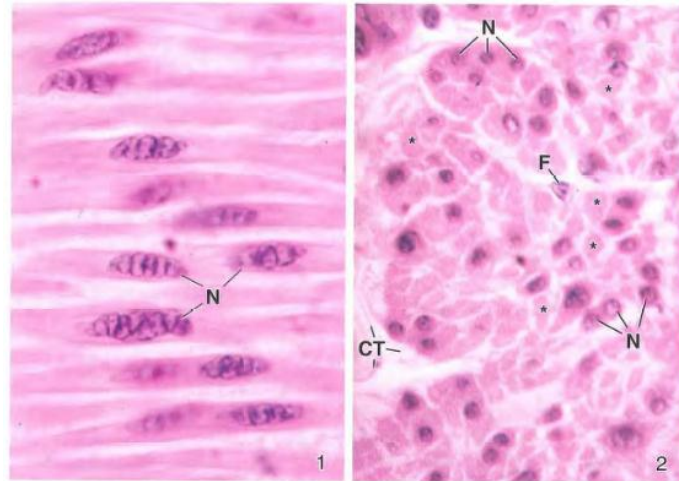
La **muscleuse** du tube digestif s'organise en deux couches musculaires : une couche **externe longitudinale** et une couche **interne circulaire** (à une exception près, il existe une couche oblique en plus dans l'estomac).

Les CML se présentent généralement sous la forme de bandes de cellules allongées, fusiformes à extrémité fine (ROSS *et al.*, 2002).

Elles ont une longueur variable, d'environ 20-200 μm pour celles du tube digestif. Leur largeur est très variable (0.2-2 μm en moyenne).

Une coloration de routine par l'HES (Hémalun-éosine-safran) est tout à fait indiquée pour observer ces cellules (voir figure 2).

Figure 2: Microphotographie du muscle lisse dans le petit intestin chez un singe (d'après ROSS *et al.*, 2002).



Coloration par l'HES, grossissement $\times 900$.

1 : Le tissu musculaire lisse est composé de cellules typiquement fusiformes qui sont organisées de manière parallèle les unes par rapport aux autres. Les cellules, ainsi que leur noyau en « tire-bouchon », apparaissent allongés sur cette coupe longitudinale. L'aspect typique en « tire-bouchon » signale que la cellule est contractée.

2 : En coupe transversale, les cellules apparaissent circulaires ou polygonales et de tailles variées. Dans un certain nombre de cellules, le noyau (N) n'apparaît pas à la coupe. Les cellules musculaires sont regroupées « en paquets ». Noter le tissu conjonctif (CT sur la figure) entourant les amas. Noter la présence d'un fibroblaste (F).

b) ULTRASTRUCTURE

La CML comporte un noyau unique central et un cytoplasme qui présente deux zones : l'une contient les organites vitaux de la cellule et coiffe les deux pôles du noyau (cône sarcoplasmique), l'autre occupe la plus grande partie de la cellule et comporte de nombreux myofilaments.

Son cytoplasme renferme des protéines contractiles, actine et myosine, qui ne sont pas organisées selon l'agencement précis et rigoureusement parallèle visible dans les myofibrilles du muscle strié. Seuls les myofilaments fins d'actine sont visibles au microscope électronique (ME); ils se groupent en faisceaux irréguliers orientés selon le grand axe de la cellule, plus ou moins obliquement par rapport à celui-ci.

Les filaments d'actine sont également associés à des molécules de tropomyosine. Les myofilaments d'actine et de myosine s'attachent à des zones (ou corps) denses constituées d' α -actinine et de vinculine, soit dispersées dans le cytoplasme, soit accolées à la face interne de la membrane plasmique (figure 3).

A ces zones denses, s'attachent également des filaments intermédiaires de desmine et de vimentine (figure 4)

La caldesmone est une protéine jouant un **rôle régulateur** capital dans le système contractile cellulaire. Son action, tout comme celle de la tropomyosine, est contrôlée par le calcium. En temps normal, elle cache le site de fixation sur lequel vient se fixer la tête de myosine.

Associées à cet appareil contractile, d'autres molécules ont-elles aussi leur importance :

- La kinase de la chaîne légère de la myosine.
- L' α -actinine.
- La calmoduline.

La calmoduline est une protéine de 17 kDa fixant le **calcium** et qui permet la régulation de la concentration intracellulaire en calcium.

Le complexe formé par l'association entre le calcium et la calmoduline permet, en se liant à la caldesmone, la phosphorylation de celle-ci ce qui libère le site de fixation de la myosine sur l'actine. Ceci est le mécanisme de base à l'origine de la **contraction** (ROSS *et al.*, 2002).

Figure 3: CML en microscopie électronique
(d'après ROSS *et al.*, 2002).

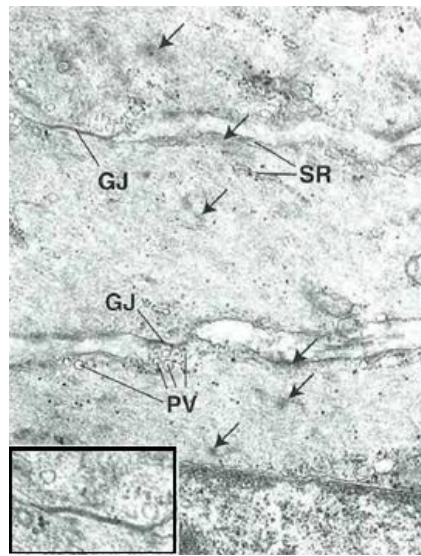
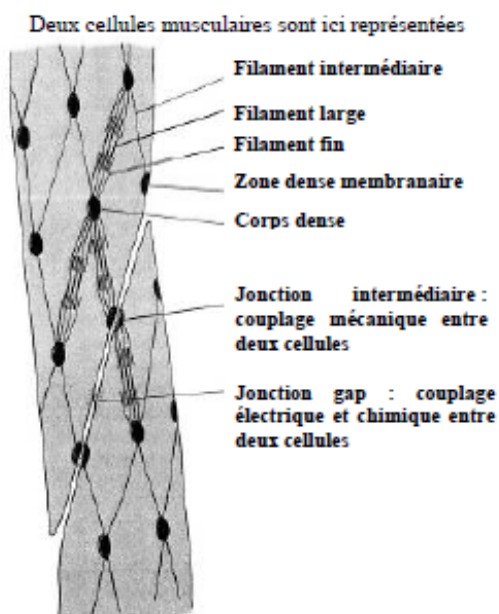


Image principale : grossissement x 25 000, microscopie électronique à transmission.

Les flèches indiquent la position des corps denses, les petites particules noires sont des réserves de glycogène ; SR : réticulum sarcoplasmique ; Vésicule de pinocytose (PV) ; Jonctions gap (GJ).

Encadré à gauche : grossissement x 35000 d'une GJ.

Figure 4: Organisation de l'appareil contractile dans le muscle lisse
(d'après BERNE et LEVY, 1993).



Les nombreuses jonctions gap permettent aux CML de fonctionner comme un **syncytium** comme nous le verrons plus loin.

2. LES PLEXUS ENTERIQUES

Le **système nerveux entérique** (SNE) représente la plus grande et très probablement la plus complexe division du **système nerveux autonome**.

En raison de sa taille, de son autonomie, de sa complexité, et des analogies structurales avec le système nerveux central ; le système nerveux entérique est aussi nommé « le petit cerveau » de l'intestin (WOOD et GRUNDY, 1998).

Le SNE est à la base de l'innervation intrinsèque du tube digestif et est composé à l'origine d'un ensemble de cellules multipotentes dérivés des cellules de la **crête neurale** (METZGER, 2010).

On décompte deux types cellulaires distincts : les neurones et les cellules gliales (également nommé cellules de support) (BURNS et PACHNIS, 2009) (ROSS *et al.*, 2002) (figure 5).

Le SNE comprend un très grand nombre de circuits neuronaux qui contrôlent les fonctions motrices, le flux sanguin local, le transport à travers l'épithélium et les sécrétions, et modulent les fonctions endocrines et immunes (COSTA *et al.*, 2000). Intéressons-nous à présent à son organisation.

a) ORGANISATION DU SYSTEME NERVEUX ENTERIQUE

Le **tissu nerveux** des ganglions entériques présente une organisation intégrant différents types de cellules. D'une part, les **neurones** qui forment l'**unité fonctionnelle** du système nerveux.

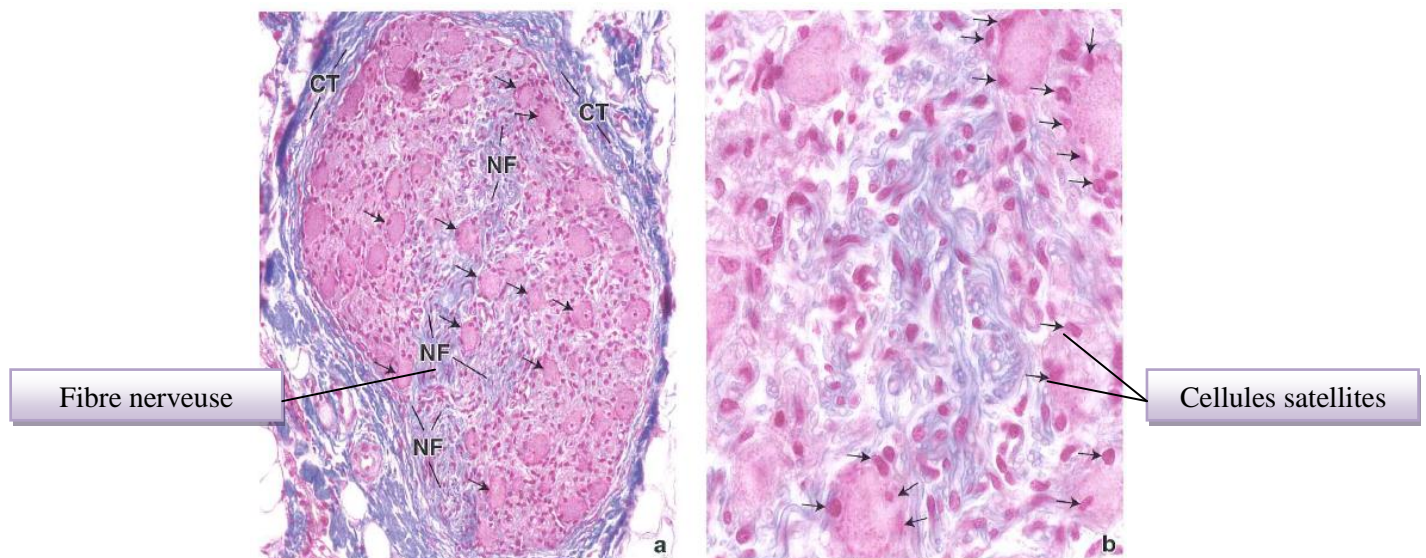
D'autre part les **cellules de support** en contact intime avec les neurones (ROSS *et al.*, 2002).

Au sein du système nerveux central, ces cellules sont communément nommées cellules gliales alors que dans le système nerveux périphérique, on emploiera plus couramment les termes de **cellules de Schwann** et de **cellules satellites** (ROSS *et al.*, 2002) (figure 5).

Ces cellules de support offrent aux neurones :

- Une **protection** vis-à-vis des agressions chimiques et/ou mécaniques
- Une **isolation** électrique des corps cellulaires et des dendrites
- Une **surface d'échanges** considérable avec le système vasculaire

Figure 5: Microphotographie d'un ganglion nerveux en microscopie optique
(d'après ROSS *et al.*, 2002)



Légende : Coloration Mallory-Azan (a) : Grossissement x 200 NF : fibres nerveuses ; flèches : corps cellulaire des neurones.

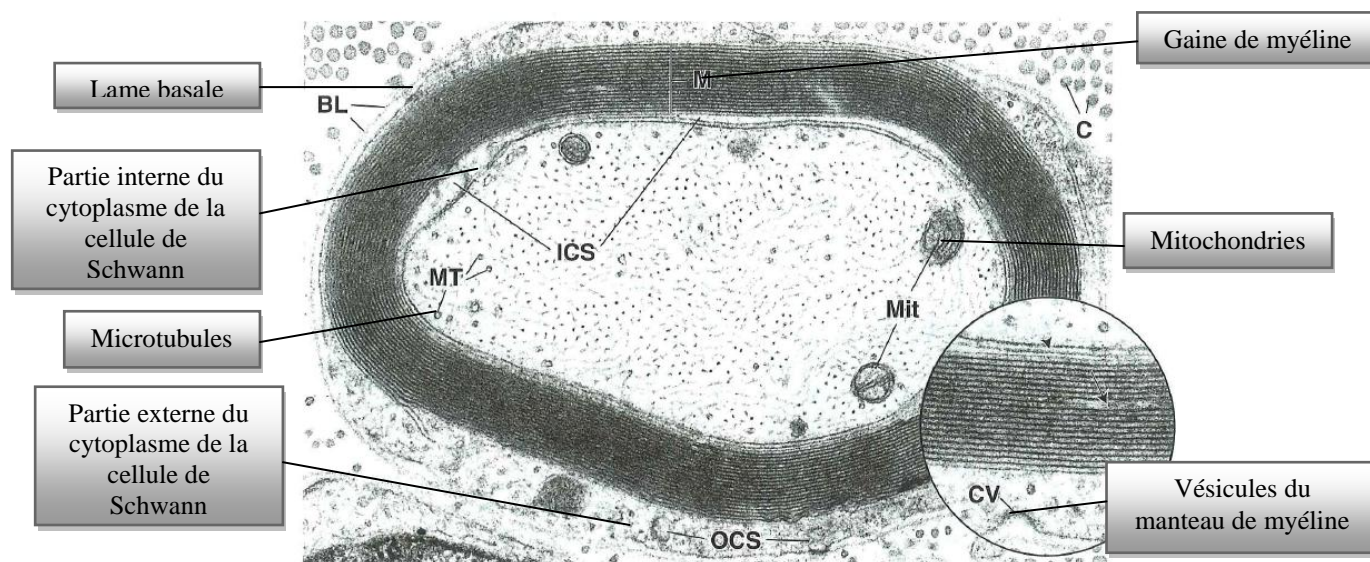
Les cellules satellites présentent un très petit noyau à la périphérie des corps cellulaires. Le ganglion est entouré d'une capsule constituée d'un tissu conjonctif irrégulier (CT) comparable à l'épinèvre du nerf et en continuité avec celle-ci.

(b) : Grossissement x 400. Axones bien individualisés. Les cellules satellites sont indiquées par les flèches.

Les neurones du système nerveux périphérique (SNP) peuvent être myélinisés ou non myélinisés. La paroi de myéline est en continuité avec une cellule de Schwann qui la synthétise. La fonction essentielle de cette paroi est d'**isoler** l'axone du compartiment extracellulaire et ainsi de permettre la conduction saltatoire de l'influx nerveux (ROSS *et al.*, 2002).

On retrouve le long d'un axone myélinisé, **une segmentation** de la paroi de myéline. En effet, plusieurs cellules de Schwann sont nécessaires à la myélinisation d'un axone. La zone de jonction entre deux cellules de Schwann recouvrant le même nerf est amyélinisée (ROSS *et al.*, 2002), ce site est appelé le nœud de Ranvier. Les neurones non myélinisés sont également entourés par des cellules de Schwann. Les figures 6 et 7 représentent ces deux types de neurones en microscopie électronique (ROSS *et al.*, 2002) .

Figure 6: Axone myélinisé mature en microscopie électronique
(d'après ROSS *et al.*, 2002)

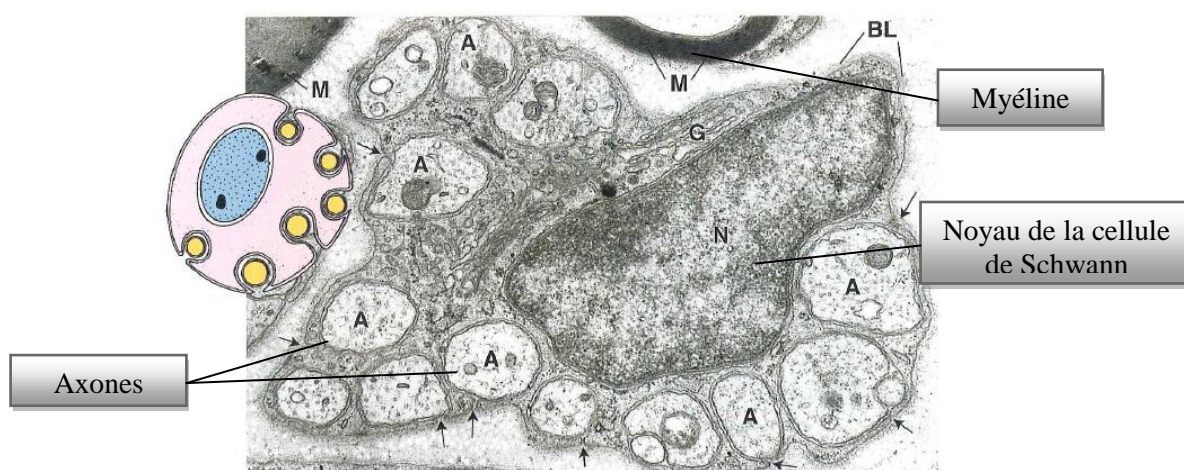


Légende :

-Figure principale : Grossissement x 70000. Ce manteau de myéline (M) correspond à la membrane de la cellule de Schwann qui s'est entouré et replié autour de l'axone 19 fois. L'axone présente une abondance de neurofilaments (aspect strié de l'axone). On observe également dans l'axone des microtubules (MT) et des mitochondries (Mit). La partie externe du cytoplasme de la cellule de Schwann (OCS) est bien développée ainsi que la partie interne (ICS). Les fibres de collagène (C) forment le composant fibrillaire de l'endonèvre.

-Encadré : Grossissement x 130 000. La flèche indique la zone du cytoplasme entre les couches de myéline et qui confère l'aspect si caractéristique des neurones myélinisé en microscopie électronique (incisures de Schmidt-Lanterman). Les vésicules du manteau de myéline (CV) situées dans le cytoplasme de la cellule de Schwann représentent une étape précoce dans la formation de la gaine de myéline.

Figure 7: Axones non myélinisés en microscopie électronique
(d'après ROSS *et al.*, 2002)



Légende :

-Figure principale : Grossissement x 27 000. Les axones (A) sont entourés par le cytoplasme d'une cellule de Schwann. Les flèches indiquent la position des mésaxones. N : noyau, G : appareil de Golgi, BL : lame basale externe. Sur le haut de la microphotographie on observe 2 neurones myélinisés (M).

-Encadré : Diagramme schématisant un axone entouré par une cellule de Schwann.

L'ensemble des circuits neuronaux se présente sous la forme d'un **réseau complexe** composé de ganglions entériques connectés entre eux par des zones interganglionnaires.

Le SNE est principalement composé de **deux plexus ganglionnaires** contenant les corps cellulaires des neurones entériques : ce sont le **plexus sous-muqueux** et le plexus **myentérique**. De ces plexus partent de fins prolongements cellulaires conduisant aux **plexus aganglionnaires** comme au sein de la couche musculaire circulaire interne par exemple (Plexus Musculaire Profond ou DMP) (COSTA *et al.*, 2000).

La plupart des neurones entériques impliqués dans les fonctions motrices se situent au sein du plexus myentérique (figures 8 et 9).

Décrivons les différentes classes de neurones entériques (COSTA *et al.*, 2000 ; DALLY, 2004) (figure 8):

- **Neurones afférents primaires**

Les neurones afférents primaires encore appelés EPANs (Extrinsic primary afferent neurones) ou IPANs (Intrinsic primary afferent neurons).

Ces neurones sont présents dans les deux plexus et répondent à des stimuli chimiques, à la déformation de la muqueuse et à la tension musculaire. Des synapses sont formées avec d'autres neurones afférents primaires, des interneurones ascendants et descendants myentériques, des motoneurones longitudinaux et des motoneurones excitateurs et inhibiteurs du muscle circulaire.

- **Motoneurones excitateurs du muscle circulaire**

C'est la terminaison motrice du muscle circulaire. Ils forment des synapses « rapides » de type nicotinique avec des neurones afférents primaire locaux. Il semble qu'ils reçoivent également des influx excitateurs provenant des interneurones descendants.

Dans la couche musculaire interne, ces neurones participent à la formation du plexus musculaire profond ou DMP (plexus aganglionnaire).

Les neuromédiateurs retrouvés dans les terminaisons synaptiques de ces motoneurones excitateurs sont l'acétylcholine et les tachykinines.

- **Motoneurones inhibiteurs du muscle circulaire**

Ils se projettent dans le muscle circulaire interne où leurs prolongements se mélangent à ceux des motoneurones excitateurs au sein du plexus musculaire profond.

Ils reçoivent des influx provenant des neurones afférents primaires. L'inhibition est permise par l'utilisation des neuromédiateurs inhibiteurs tels que le monoxyde d'azote (NO) et le peptide intestinal vasoactif (VIP).

- **Motoneurones longitudinaux**

C'est un groupe relativement important de petits neurones qui se projetant par de courtes ramifications dans le muscle longitudinal et qui reçoivent des influx afférents via les neurones afférents primaires et les réseaux ascendant et descendant.

- **Interneurones ascendants**

Ce groupe est très important. Les neurones reçoivent des afférences d'autres interneurones ascendants et forment ainsi une véritable « chaîne excitatrice ascendante ».

Ils se projettent en direction proximale et forment des synapses avec les neurones excitateurs du muscle circulaire.

Les neuromédiateurs impliqués sont l'acétylcholine, les tachykinines et les peptides dérivés des opioïdes.

- **Interneurones descendants**

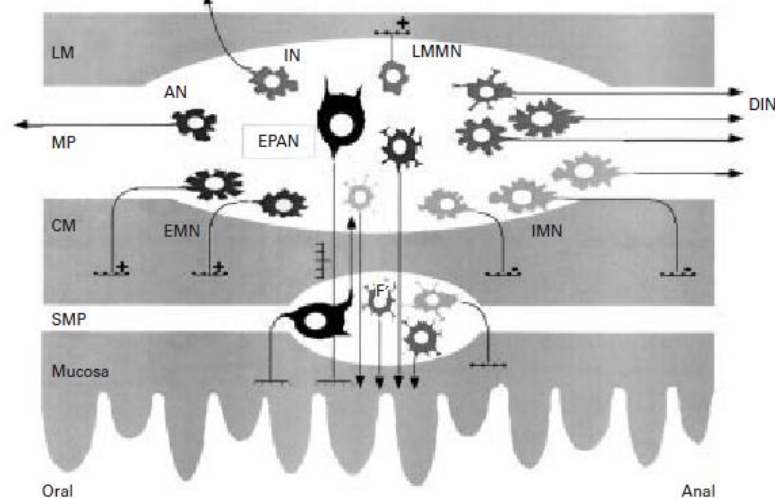
Les interneurones descendants reçoivent des afférences de neurones afférents non-primaires et forment une chaîne descendante inhibitrice (direction aborale) en se combinant à d'autres neurones myentériques.

Les neuromédiateurs sont variés : Acétylcholine, monoxyde d'azote, VIP...

- **Neurones intestifuges**

Ils se projettent depuis les ganglions myentériques vers les ganglions prévertébraux. Le neuromédiateur est l'acétylcholine.

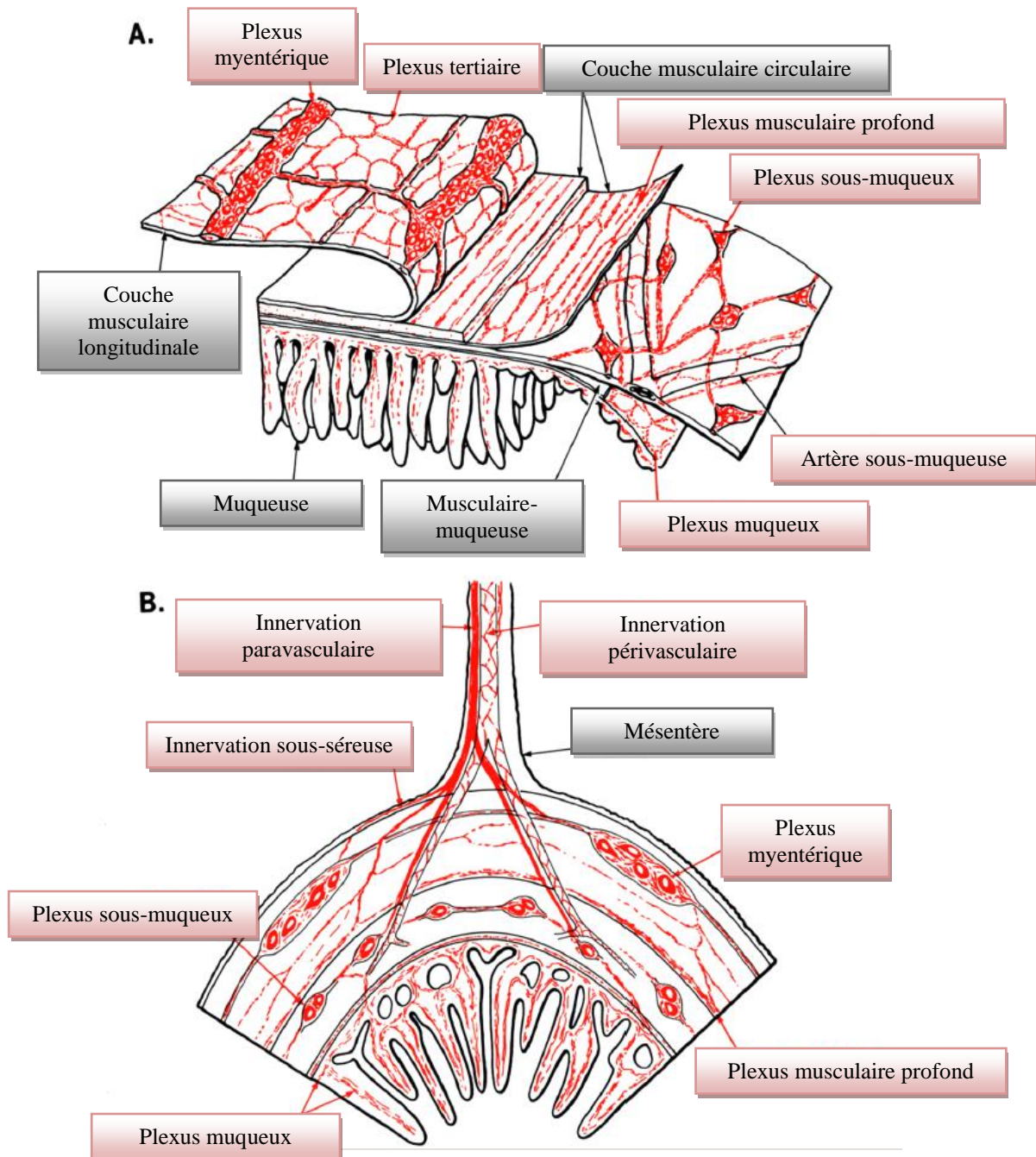
Figure 8: Les différents groupes de neurones entériques (d'après COSTA *et al.*, 2000).



Légende : LM : muscle longitudinal ; CM : muscle circulaire ; MP : plexus myentérique ; SMP : plexus sous-muqueux ; AN : neurones ascendants ; IN : neurones intestifuges ; DIN : interneurones descendants ; EPAN : neurones entériques afférents primaires ; EMN : motoneurones excitateurs ; IMN : motoneurones inhibiteurs ; LMMN : motoneurones longitudinaux

L'architecture globale des plexus est représentée en figure 9 (d'après FURNESS et COSTA, 1978). Sur cette figure, a été représenté à la fois le système nerveux entérique et une partie du système nerveux autonome extrinsèque qui régule le bon fonctionnement des plexus myentériques (ou d'Auerbach) et sous-muqueux (ou de Meissner). Nous nous intéresserons à la physiologie des plexus entériques dans la partie B-3.

Figure 9: Organisation des plexus entériques
(modifié d'après FURNESS et COSTA, 1978).



Légende :

(A) : Segment d'intestin partiellement séparé pour délimiter les couches (modifié d'après FURNESS et COSTA, 1978)

(B) : Disposition des nerfs sur une section d'intestin

Les nerfs sont représentés en rouge

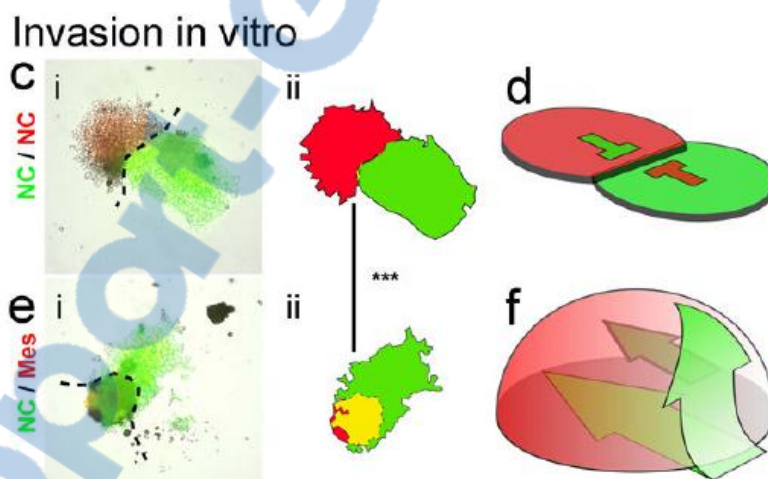
b) MISE EN PLACE DES PLEXUS ENTERIQUES

Le système nerveux entérique dérive entièrement des cellules de la crête neurale (NCC) ; ces cellules sont **multipotentes** et sont situées entre l'ectoderme dorsal et le tube neural dans les premiers stades de l'embryogénèse (BURNS *et al.*, 2009).

Les NCC migrent ensuite à différents endroits de l'organisme et donnent naissance à de très nombreux types cellulaires différents ; on s'intéressera principalement aux neurones et aux cellules gliales du système nerveux périphérique (SNP) et du système nerveux autonome (SNA).

Certaines études ont montrés l'importance des **interactions intercellulaires** entre les cellules de la crête neurale lors de leur migration (CARMONA-FONTAINE *et al.*, 2008). En effet, lorsque deux cellules de la crête neurale se rencontrent, elles s'arrêtent, rétractent leur protrusions et changent de direction ; en revanche, lorsqu'une cellule de la crête neurale rencontre un autre type cellulaire au sein d'un tissu, l'inhibition de contact ne se produit pas et le tissu est envahi par la NCC qui s'apparente alors à une cellule métastatique cancéreuse (figure 10).

Figure 10: Capacité migratoire et proliférative des NCC (d'après CARMONA-FONTAINE *et al.*, 2008).



Légende : (c) : Il n'y a pas d'invasion dans les confrontations NCC/NCC (i), Schéma représentatif (ii)
 (d) : Schématisation du chevauchement des secteurs
 (e) : Invasion complète du mésenchyme par les NCC (i), Schéma représentatif (ii)
 (f) : Les flèches vertes représentent le trajet pris par les NCC pour envahir le mésenchyme.

Les NCC doivent proliférer abondamment après leur migration dans le but de former un SNE fonctionnel et mature ; elles doivent également se différencier en un large groupe de neurones et de cellules gliales aux phénotypes différents afin de survivre et de devenir fonctionnellement actives.

Des investigations portant sur la biologie du développement utilisant des modèles animaux ou utilisant les connaissances relatives à des atteintes cliniques particulières (aganglionose dans la maladie de Hirschsprung), ont permis l'identification d'un nombre croissant de molécules et de gènes impliqués dans la genèse du SNE (BURNS *et al.*, 2009).

On citera par exemple :

- RET, GFR α 1, GDNF, l'endothelin receptor-B pour la signalisation cellulaire (GERSHON, 2010)
- Phox2b, Sox10, Pax-3, Mash1, Hox11L1, Sip1 pour les facteurs de transcription (voir **maladie de Hirschsprung** plus loin) (GERSHON, 2010)
- Sox2 (d'après HEANUE et PACHNIS, 2010)
- Les neurotrophines et les facteurs de croissance (METZGER, 2010)
- Des molécules de guidage, de la matrice extracellulaire (METZGER, 2010).

Et bien d'autres molécules à découvrir...

3. LES CELLULES INTERSTITIELLES

a) LES CELLULES INTERSTITIELLES DE CAJAL

L'origine controversée des ICC a passionné les scientifiques du XX^{ème} siècle.

Découvertes par **Cajal** en 1889 et présentées comme des « neurones primitifs », ces cellules ont alors été décrites et localisées avec précision (CAJAL, 1893 ; GARCIA-LOPEZ *et al.*, 2009).

Elles représentent un véritable **pacemaker** pour les muscles du tractus digestif comme nous le verrons un peu plus loin (RANDA *et al.*, 2010).

(1) ORGANISATION TISSULAIRE ET IDENTIFICATION DES CELLULES INTERSTITIELLES DE CAJAL

De grands pas ont été faits grâce notamment à la découverte de l'expression par les ICC du **gène c-Kit**, un proto-oncogène codant pour un récepteur à activité tyrosine-kinase. Les ICC se retrouvent dans tout le tube digestif, de l'œsophage au sphincter anal interne.

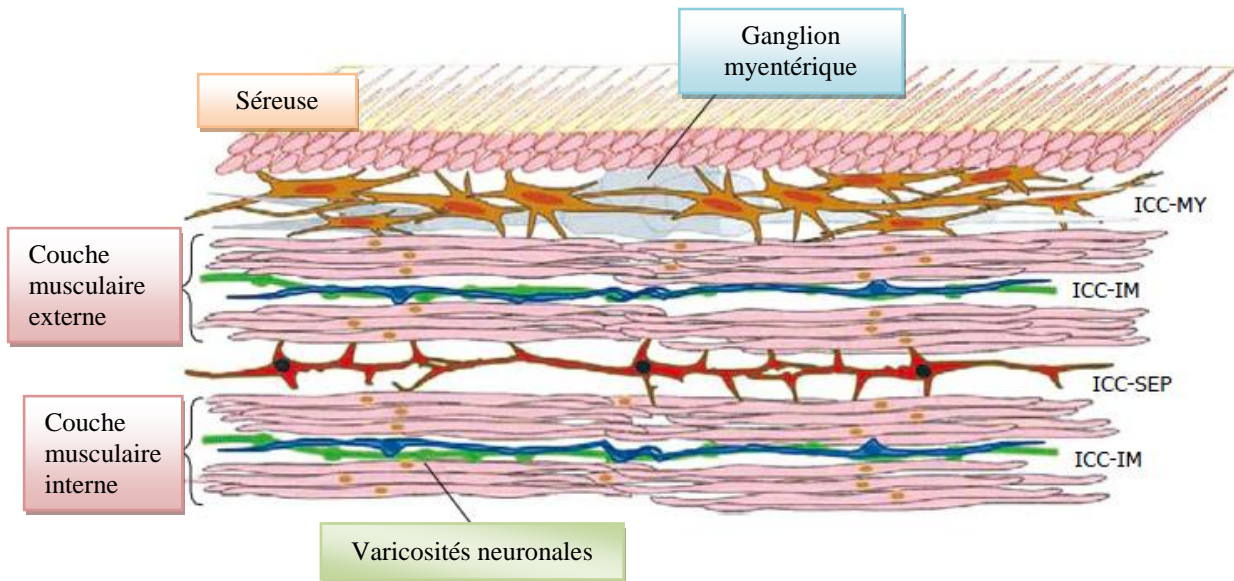
Elles sont classiquement séparées soit en fonction de leur localisation (figure 11), soit en fonction de leur rôle (celles qui ont la capacité de générer des **potentiels unitaires** et des **ondes lentes** par rapport à celles qui ne le peuvent pas).

Un réseau d'ICC se trouve au sein de l'espace intermusculaire au niveau du plexus myentérique (ICC-MY) entre les couches musculaires circulaires et longitudinales. Les ICC-MY sont le pacemaker de l'estomac et de l'intestin grêle et génèrent la survenue d'ondes lentes au sein de la paroi musculaire (RANDA *et al.*, 2010).

Un second réseau, celui des ICC-IM, est situé au sein même des couches musculaires et est innervé principalement par les motoneurones entériques bien qu'une innervation vagale afférente soit présente ; ces afférences transmettent une information sur l'état mécanique de la couche musculaire.

Un troisième réseau, celui des ICC-SEP, se développe dans les septa entre les fibres musculaires de la couche circulaire. Ces ICC-SEP sont capables de générer une activité pacemaker, nonobstant, elles agiraient surtout comme conducteurs de l'information électrique provenant des ICC-MY afin de produire la contraction des fibres les plus profondes.

Figure 11: Organisation fonctionnelle des principales ICC dans l'antre et le corps de l'estomac du chien
(d'après RANDA *et al.*, 2010).



Légende : ICC : Cellules interstitielles de Cajal. MY : Myentérique ; IM : intramusculaire ; SEP : Septa intermusculaires ;

Il existe également d'autres ICC (GARCIA-LOPEZ *et al.*, 2009) :

- Des ICC formant un réseau qui sépare les deux subdivisions du muscle circulaire interne dans l'intestin, les ICC-DMP (DMP pour Deep Muscular Plexus)
- Des ICC situées juste en dessous de la séreuse, les ICC-SS (SS : subserosal)
- Des ICC présentes à la jonction du muscle circulaire et de la sous-muqueuse, à proximité du plexus de Meissner (ICC-SMP ou ICC-SM pour Sub Mucosal Plexus) (DALLY, 2004 s'appuyant sur BURNS *et al.*, 1997).

(2) ORGANISATION ULTRASTRUCTURALE DES ICC

Les ICC sont des cellules **mésenchymateuses** et leur organisation varie selon l'espèce et nous ne citerons ici que l'exemple de la souris afin d'avoir une idée de la structure générale de ces cellules (FAUSSONE-PELLEGRINI et THUNEBERG, 1999).

Les ICC sont caractérisées par la présence d'un corps cellulaire assez allongé, avec plusieurs processus cytoplasmiques de forme spécifique : ces processus (ou protusions) sont fins et de section ronde.

Le noyau est ovale avec un seul nucléole en général (figure 12) tandis que la chromatine est plutôt périphérique.

Les premiers processus cytoplasmiques peuvent donner naissance à des processus secondaires, qui donnent naissance à des processus tertiaires etc.

Concernant les organites, on retrouve de très nombreuses **mitochondries** (y compris dans les processus), des ribosomes libres en faible quantité, quelques citernes de réticulum endoplasmique rugueux (RER), un appareil de Golgi assez peu développé et des citernes interconnectées avec le réticulum endoplasmique lisse (REL) proche **des cavéoles** qui sont très nombreuses (HUIZINGA *et al.*, 1997).

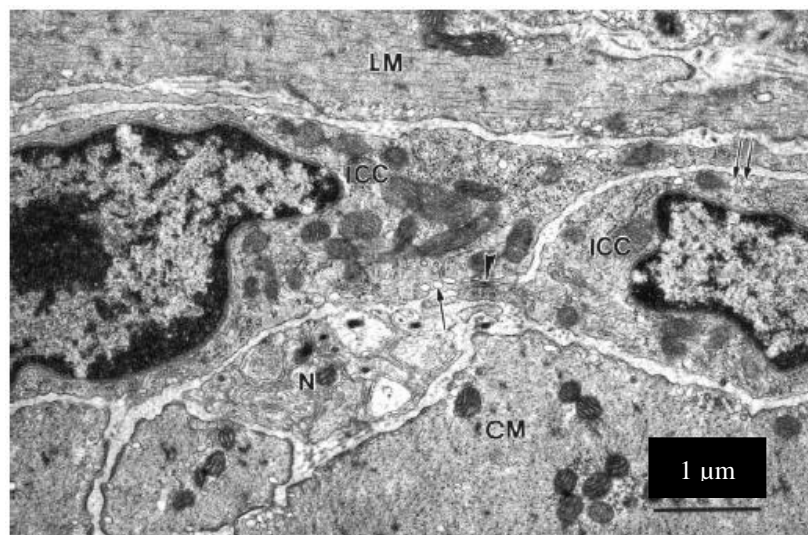
Un cytosquelette de base est aussi présent avec **filaments intermédiaires**, mais il n'y a pas de filament épais, ni de filaments fins ou de microtubules. On observe aussi une **lame basale externe**.

Les surfaces d'échanges principales sont les **cavéoles**, les contacts de **type synaptique avec** les structures nerveuses et les **contacts étroits (jonction gap) avec les CML**.

Ces caractéristiques structurales peuvent être complétées par des caractéristiques immunohistochimiques (FAUSSONE-PELLIGRINI et THUNEBERG, 1999).

En effet, il est à présent démontré que le développement, la maturation et le bon fonctionnement des ICC nécessitent l'interaction entre le récepteur KIT et son ligand, le facteur de croissance SCF pour Stem Cell Factor.

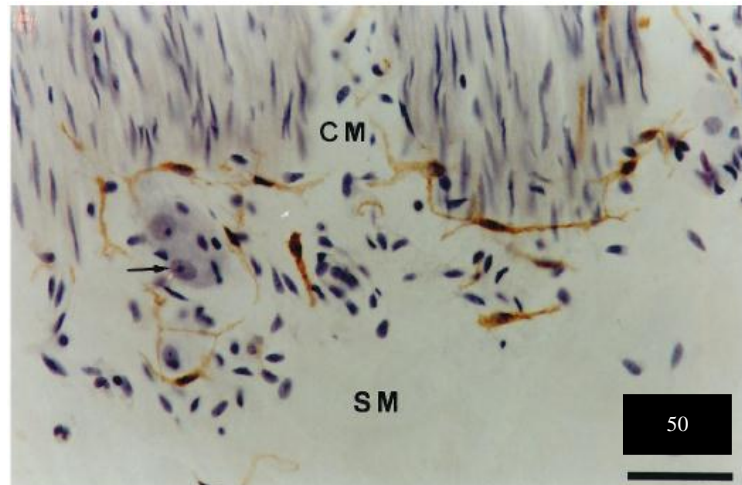
Figure 12: Identification au microscope électronique de deux ICC dans l'intestin grêle d'une souris
(modifié d'après HUIZINGA *et al.*, 1997).



Légende : Deux ICC sont interposées entre les couches longitudinales (LM) et circulaires (CM) de muscle lisse. Les ICC sont en étroit contact l'une de l'autre (têtes de flèches) et sont situées très proche des cellules musculaires et des nerfs (N) du plexus d'Auerbach (plexus myentérique). Les flèches indiquent les cavéoles.

Un excellent moyen de repérer les ICC en microscopie est d'utiliser **des anticorps anti-KIT** (figure 13).

Figure 13: ICC au niveau du plexus sous-muqueux dans un colon chez l'homme (modifié d'après HUIZINGA *et al.*, 1997).



Légende : Muscle circulaire (CM) ; sous-muqueuse (SM) ; Ganglions entériques (les flèches pointent vers les stromes) ; Des anticorps de lapin spécifiques d'un épitope du récepteur KIT humain, ont été employés. La révélation s'est faite grâce à la diaminobenzidine (marron). Une contre-coloration nucléaire par l'hématoxyline a également été réalisée (bleu).

b) LES CELLULES « FIBROBLASTE-LIKE » OU $PDGFR\alpha^+$

Récemment, d'autres cellules ont été découvertes au sein de la tunique musculaire. Ces cellules sont des cellules interstitielles qui possèdent une distribution similaire à celle des ICC au sein de la tunique musculaire (KOMURO *et al.*, 1999 ; IINO *et al.*, 2009).

Leurs caractéristiques ultrastructurales (chez la souris) semblent distinctes de celles des ICC (HORIGUCHI *et al.*, 2000) :

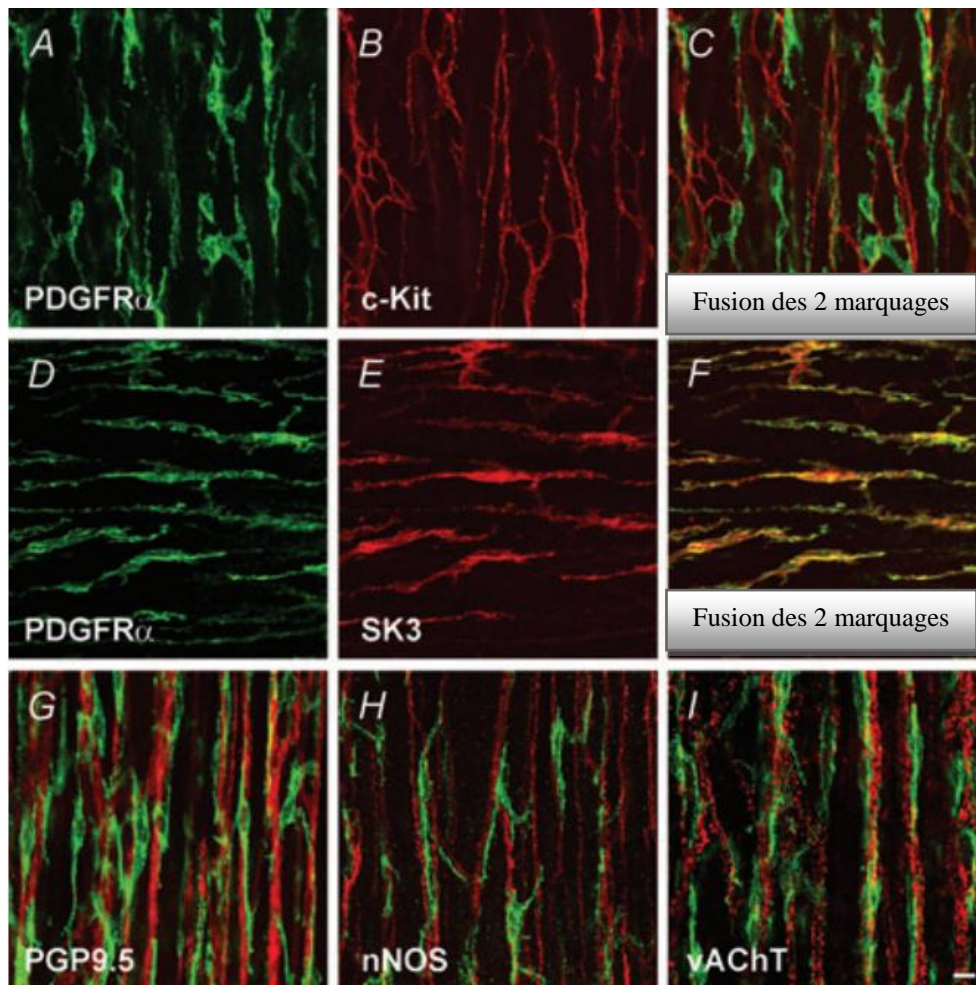
- Importante densité cytoplasmique en microscopie électronique
- Développement important du RER

Ces cellules ne présentent pas de lame basale ou encore de cavéole. En revanche, elles forment de nombreuses jonctions gap avec les CML.

Des techniques récentes utilisant l'immunohistochimie permettent aujourd'hui de distinguer les FLC des ICC en utilisant des **anticorps** spécifiquement dirigés contre le récepteur au facteur de croissance dérivé des plaquettes $PDGFR\alpha$ (Platelet-Derived Growth Factor Receptor α) (figure 14) (IINO *et al.*, 2009)(KURAHASHI *et al.*, 2011).

Figure 14: Relation entre les cellules $PGDFR\alpha^+$, les ICC et les neurones entériques dans un colon de souris

(d'après KURAHASHI *et al.*, 2011).



Légende : Echelle barre blanche= 10 μ m

A-C, marquage de c-KIT (rouge) et de $PGDFR\alpha$ (vert) au sein de la couche musculaire circulaire d'un colon de souris. La répartition anatomique des ICC et des cellules $PGDFR\alpha^+$ est similaire mais on ne remarque pas de cellules présentant un double marquage (cellules distinctes lors de la fusion des deux marquages)).

D-F, marquage des cellules $PGDFR\alpha^+$ (vert) et des cellules exprimant SK3 (rouge) au sein de la couche musculaire longitudinale. On remarque que les cellules $PGDFR\alpha^+$ expriment SK3 au sein des deux couches musculaires dans la région du plexus myentérique.

G-I, marquage par des anticorps dirigés contre des marqueurs neuronaux (rouge, en G), l'enzyme nNOS (rouge, H), des vésicules de transport de l'acétylcholine vAChT (rouge, I) et des cellules $PGDFR\alpha^+$ (vert) au sein de la couche musculaire circulaire.

Les cellules $PGDFR\alpha^+$ sont en étroit contact avec les neurones entériques (PGP 9.5) dont certains sont excitateurs (vAChT) et d'autres inhibiteurs (nNOS).

B. PHYSIOLOGIE DE LA TUNIQUE MUSCULAIRE

Le fonctionnement de la tunique musculaire est complexe et devrait être vu comme un ensemble de structures dont l'origine embryologique est distincte et qui coopèrent afin d'assurer un fonctionnement correcte du tube digestif.

1. FONCTIONNEMENT DES CELLULES INTERSTITIELLES

a) FONCTIONNEMENT DES CELLULES INTERSTITIELLES DE CAJAL

(1) NOTION D'ONDES LENTES : LE COURANT PACEMAKER

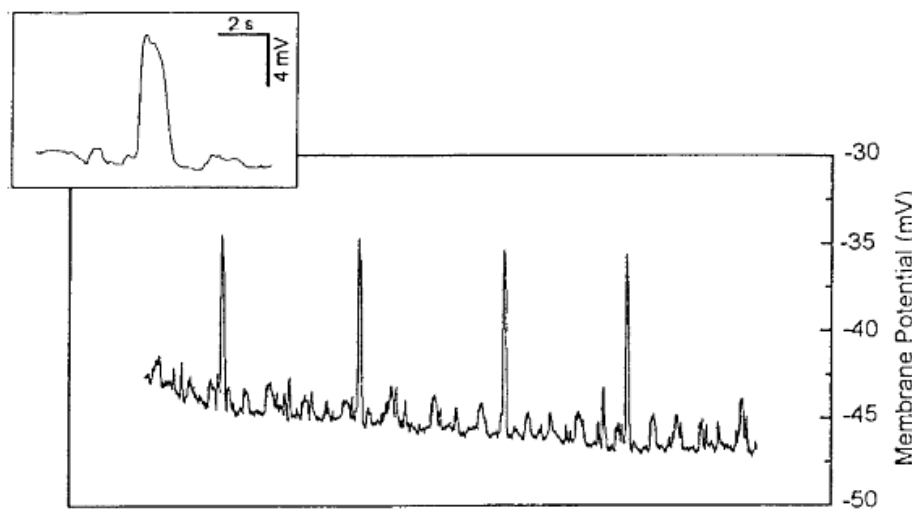
La motilité du tube digestif dépend de la dépolarisation et de la repolarisation des muscles lisses viscéraux puisque ces variations de potentiels membranaires ont une action démontrée sur la $[Ca^{2+}]_{\text{cytosolique}}$ et entraînent les contractions et les relaxations des CML

Ce sont les ICC qui présentent des dépolarisations membranaires rythmiques (SANDERS *et al.*, 2006) (figure 15) et qui communiquent ces ondes lentes (oscillations du potentiel de membrane) aux CML environnantes grâce aux couplages permis par les jonctions gap.

Les ICC vont agir comme pacemaker vis-à-vis des CML et réguler la fréquence des ondes lentes des cellules musculaires. Cette fréquence diminue au fur et à mesure que l'on progresse dans le tube digestif (3 à 50 cycles/min selon HUIZINGA *et al.*, 1997).

Les ICC sont aussi à l'origine des **complexes moteurs migrants** (caractérisés par deux types de variations de potentiel : des ondes lentes rythmiques, permanentes établissant un rythme de base et des ondes rapides, brèves de type spike) présents durant les **périodes inter-digestives**.

Figure 15: Instabilité du potentiel membranaire enregistré sur une ICC isolée (d'après LEE *et al.*, 1999).



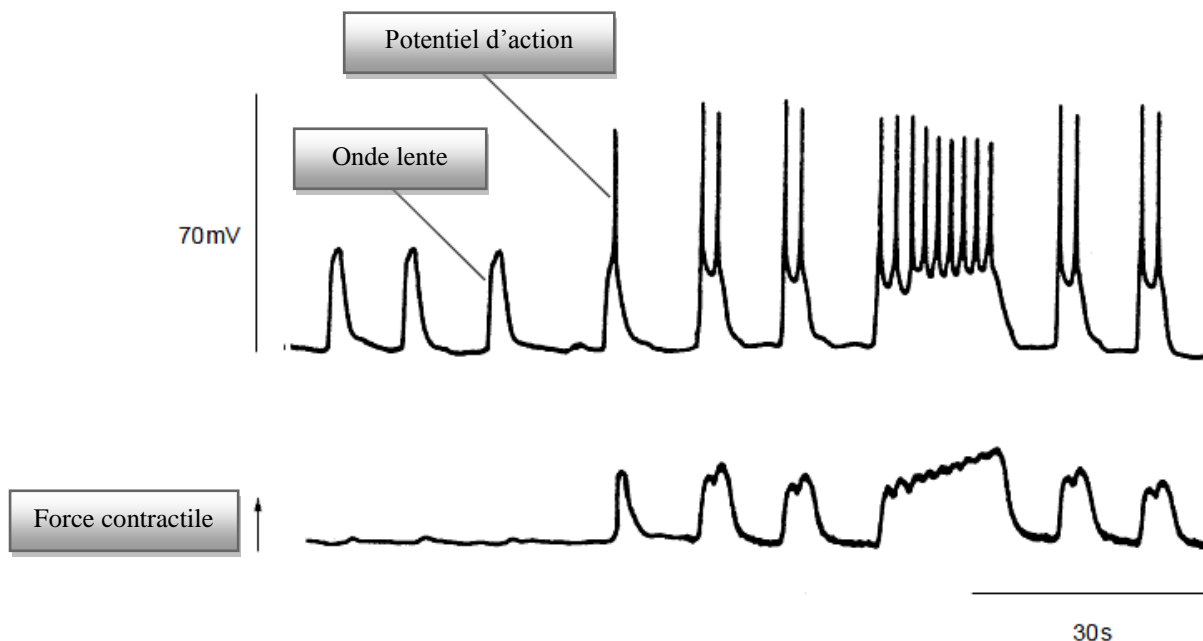
Légende : Des oscillations de grande amplitude du potentiel de membrane se produisent de manière régulière. L'encart montre la ressemblance frappante avec les ondes lentes rencontrées in vivo. Les pics de potentiel apparaissent indépendamment de toute stimulation extrinsèque et les oscillations n'ont pas été modifiées par l'utilisation du verapamil (qui bloque les canaux calcium de type L).

(2) LE POTENTIEL D'ACTION

La période de plus haute excitabilité correspond au **plateau de dépolarisation** de l'onde lente. Si à cet instant-là, une stimulation excitatrice se produit, celle-ci conduit à une activation de canaux Ca^{2+} de type L et juste après, à l'émission d'un potentiel d'action. Ce potentiel d'action est alors transmis de proche en proche jusqu'au niveau des CML, où il entraîne une augmentation intracellulaire en calcium qui conduit *in fine* à la contraction musculaire.

La figure 16 résume la relation entre les ondes lentes, les potentiels d'action et la contraction musculaire. On remarque que les potentiels d'actions n'apparaissent qu'au niveau d'un plateau de dépolarisation d'une onde lente.

Figure 16: Relation entre les ondes lentes, les potentiels d'actions et les contractions musculaires (basée sur les données obtenues sur un colon de chien)
(d'après HUIZINGA *et al.*, 1984)



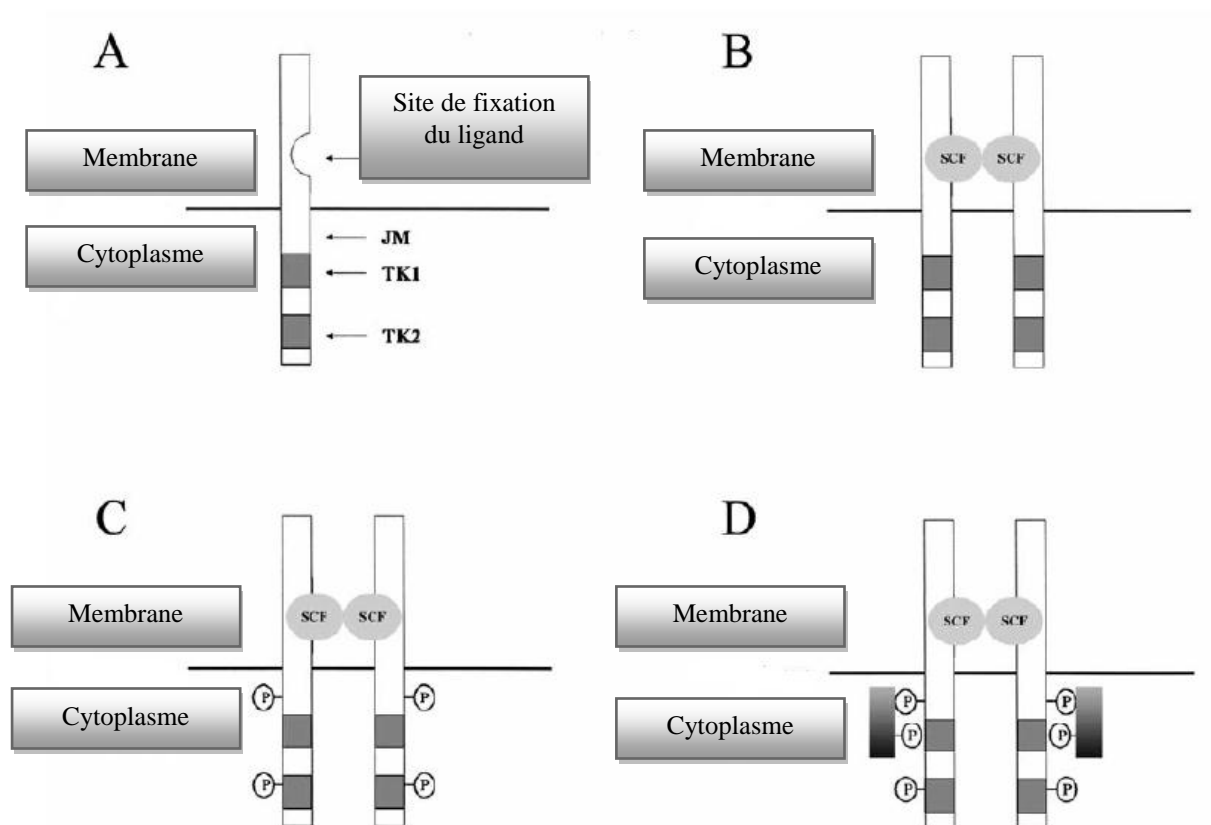
Légende : Le potentiel d'action véhiculé se transmet aux CML et induit leurs contractions.

(3) LE ROLE DE KIT

KIT est un monomère enzymatiquement inactif lié à la membrane plasmique. Son ligand, le **SCF**, se présente sous forme soluble et dimérisé. L'interaction de KIT avec son ligand SCF entraîne la **dimérisation** du récepteur, ce qui à son tour entraîne la **phosphorylation** et l'activation de la fonction tyrosine kinase de son domaine intracellulaire.

Cette activation permet la phosphorylation de seconds messagers intracellulaires qui assurent la transmission du signal jusqu'au noyau (figure 17). Cette cascade de réactions conduit à l'**induction** et à la **régulation** de la **croissance** et de la **prolifération cellulaire** et au contrôle de la **différentiation cellulaire**.

Figure 17: Fonctionnement normal du récepteur KIT chez l'homme
(modifié d'après HEINRICH *et al.*, 2002).



Légende:

(A): Le récepteur KIT se présente sous la forme d'un monomère inactif à la surface de la membrane plasmique.

(B): L'interaction de KIT avec son ligand SCF entraîne la dimérisation du récepteur.

(C): Phosphorylation et activation des domaines TK1 et TK2.

(D): Les phosphotyrosines servent de site de liaison pour différentes protéines intracellulaires effectrices, qui assurent la transduction d'un signal jusqu'au noyau.

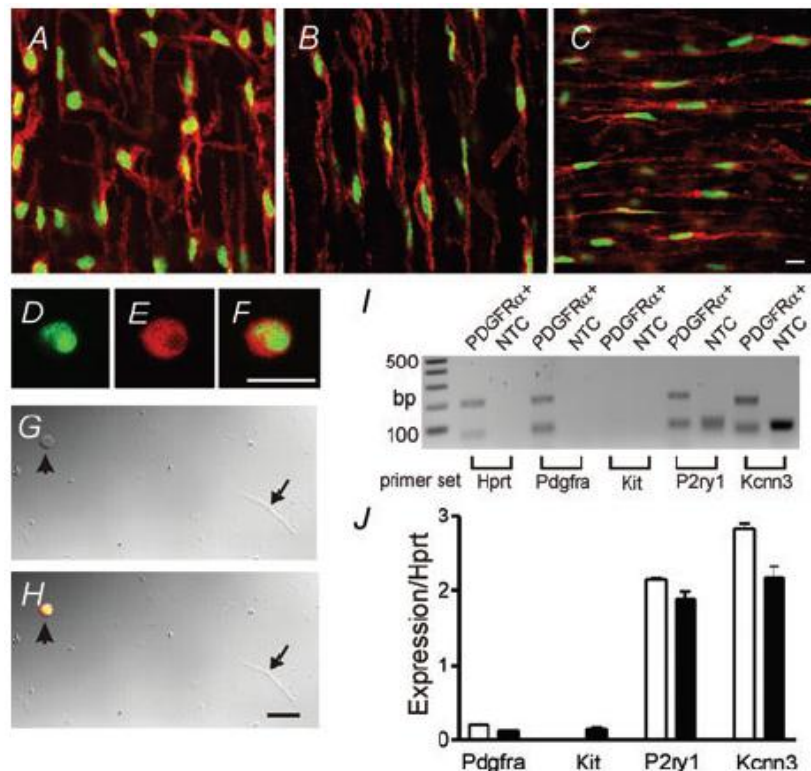
b) FONCTIONNEMENT DES CELLULES PGDFRA⁺

L'une des particularités des FLC est l'expression de **canaux transmembranaires** spécifiques, les canaux potassiques calcium-dépendants à faible conductance **SK3** (small-conductance Ca²⁺-activated K⁺) (KLEMM *et al.*, 2002 ; IINO *et al.*, 2009) (figure 18).

Ces canaux, ainsi que **l'innervation purinergique** inhibitrice sont impliqués dans les rétrocontrôles inhibiteurs entériques et sont bloqués par l'apamine (BANKS *et al.*, 1979 ; BLATZ *et al.*, 1986, GALLEG0 *et al.*, 2006 ; MUTAFOVA-YAMBOLIEVA *et al.*, 2007).

Figure 18 : Identification immunohistochimique des FLC : utilisation des marqueurs eGFP et PDGFR α chez la souris

(d'après KURAHASHI *et al.*, 2011).



Légende : Echelle barre blanche/noire = 10 μ m

A-C, coexpression d'eGFP (vert) et de PDGFR α (rouge) dans la région du plexus myentérique, de la couche musculaire circulaire (B) et de la couche musculaire longitudinale (C). L'eGFP est confiné au noyau tandis que PDGFR α est exprimée au niveau des membranes cellulaires.

D-F, eGFP (D) et PDGFR α (E) dans des cellules dispersées de colon. Noyau de cellules PDGFR α + contenant la protéine eGFP (F).

(G) et (H) représentent la même cellule PDGFR α + (tête de flèches) mais sous différentes techniques de contraste microscopique. La flèche noire représente une CML.

I-J représentent l'expression de cibles moléculaires qui interviennent dans la neurotransmission purinergique avec la méthode de RT-PCR (I) et de RT-PCR en temps réel (J) sur des cellules PDGFR α + hautement purifiées. On constate que ces cellules n'expriment pas le gène Kit (I).

Les cellules PDGFR α + expriment abondamment P2ry1 (récepteurs P2Y1) et Kcnn3 (canaux SK3). Les barres blanches correspondent aux cellules PDGFR α + et les barres noires aux cellules musculaires coliques. Remarquer l'importance relative de l'expression de P2ry1 et de Kcnn3 au sein des cellules PDGFR α +. Hprt est un gène constitutif cellulaire (Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase). NTC : témoins négatifs.

Cette réponse purinergique est complexe et fait très probablement intervenir de nombreux récepteurs différents. Parmi ceux-ci, les **récepteurs P2Y1** (figure 18) se trouvant sur les cellules PDGFR α + ont un rôle fondamental. Leur neuromédiateur est l'ATP (et les autres purines secondairement) principalement. La réponse aux purines est diverse : hyperpolarisation, dépolarisation ou encore réponses multi-phasiques (MONAGHAN *et al.*, 2006).

Elles donnent naissance aux **potentiels de jonction inhibiteurs IJP** (pour *Inhibitory Junction Potential*) (d'après KURAHASHI *et al*, 2011). Ces potentiels, tout comme ceux induits par le monoxyde d'azote, sont fondamentaux dans la réponse inhibitrice descendante du réflexe péristaltique (BAYLISS *et al.*, 1899).

2. FONCTIONNEMENT DES MUSCLES LISSES DU TUBE DIGESTIF

a) NOTION DE MUSCLE LISSE UNITAIRE

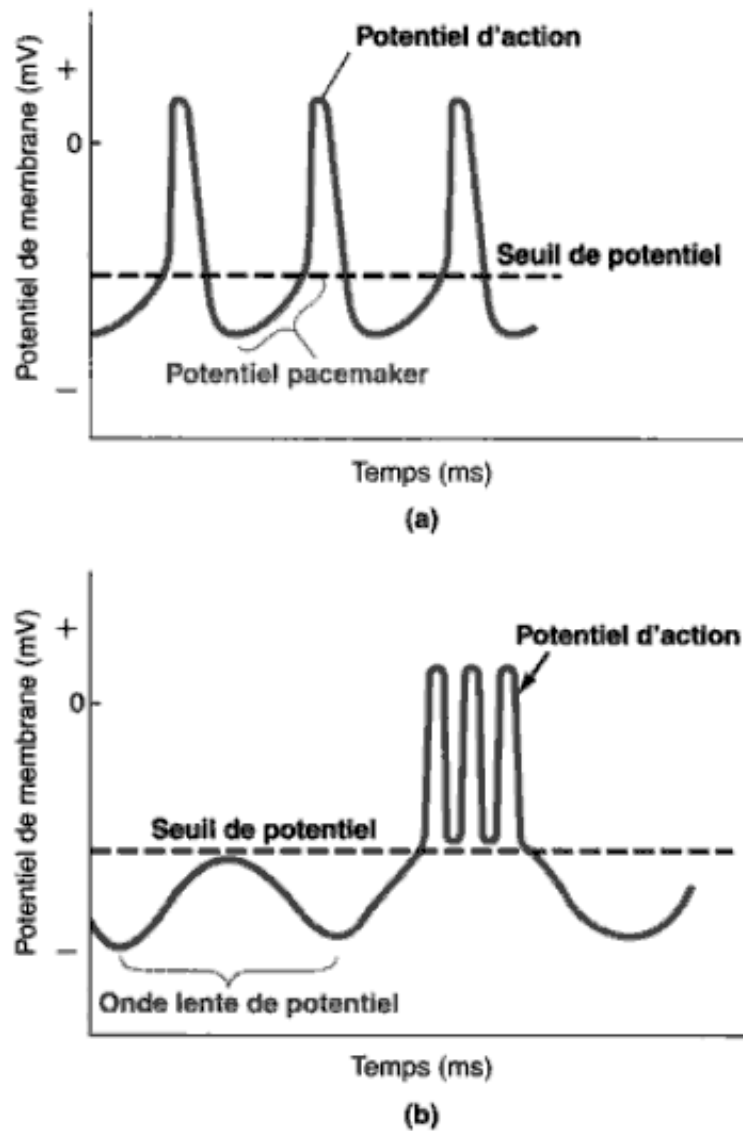
Ces muscles présentent une continuité fonctionnelle et forment un **syncytium fonctionnel** : elles sont excitées et se contractent ensemble (SHERWOOD, 2006). Les CML sont ainsi réunis par des jonctions communicantes (GJ) qui exercent un couplage intercellulaire.

Lorsqu'un potentiel d'action se produit n'importe où dans un muscle lisse unitaire, il se propage rapidement par ces jonctions à tout l'ensemble qui se contracte en masse.

La contraction est dite **myogène** car les muscles lisses unitaires sont **auto-excitables** ; ils peuvent se contracter en l'absence de stimulation nerveuse. Ces cellules musculaires lisses se caractérisent donc par l'instabilité de leur **potentiel de membrane** ; celui-ci conduit à deux grands types de dépolarisations induites par les ICC : *les potentiels pacemakers* et *les ondes lentes de potentiel* (figure 19).

La gradation de la contraction du muscle lisse unitaire passe par une modification de la force développée par les fibres musculaires. Une augmentation du **calcium cytosolique**, augmente la proportion de « ponts » entre les deux myofilaments (actine et myosine) et permet ainsi de renforcer la contraction.

Figure 19: Activité électrique auto-entretenue dans le muscle lisse unitaire chez l'homme (d'après SHERWOOD, 2006).



*Légende : (a) Dépolarisation progressive et périodique de la membrane jusqu'au seuil de potentiel en l'absence de stimulation nerveuse. Les dépolarisations périodiques des ICC déclenchent des potentiels d'actions spontanés qui sont communiqués aux CML.
(b) Présence d'oscillations faites d'hyperpolarisation et de dépolarisation de la membrane. Si le seuil de potentiel est atteint, une salve de potentiels d'action est générée.*

b) BIOMECHANIQUE DES MUSCLES LISSES : CONTRACTION ET RELAXATION

La contraction de la cellule musculaire lisse est généralement initialisée par une élévation du taux de calcium intracellulaire bien qu'il existe une voie de **signalisation Ca^{++} indépendante** faisant intervenir la « rho-kinase » (figure 20 et 21).

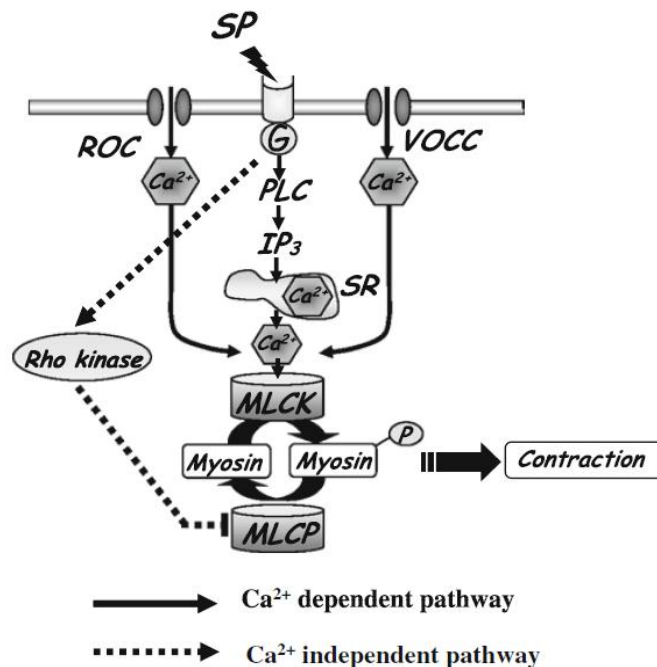
Cette augmentation de Ca^{++} stimule la kinase responsable de la phosphorylation de l'une des deux chaînes légère de la myosine (MLCK). La régulation de cette phosphorylation est opérée par le complexe Ca^{2+} -calmoduline.

Lorsque la chaîne légère de la myosine est phosphorylée, la tête de myosine se fixe sur le filament d'actine et produit la contraction.

Quand celle-ci est déphosphorylée, la tête de myosine se dissocie de l'actine.

Cette phosphorylation se produit lentement et la contraction maximale est souvent obtenue en un temps supérieur à 1 seconde.

Figure 20: Schéma représentatif de la transduction du signal conduisant à la contraction de la CML chez le rat (d'après AKIYOSHI *et al.*, 2009).

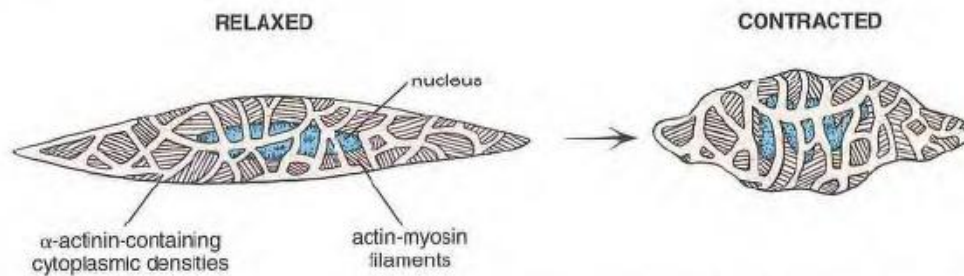


Légende : Une stimulation par de la substance P (SP) atteint un récepteur transmembranaire et initialise la transduction du signal.

1-Voie de signalisation calcium-dépendante : Elle fait intervenir une protéine G, la phospholipase C (PLC), l'IP₃, le réticulum sarcoplasmique (SR), la MLCK, un canal calcique voltage-dépendant (VOCC) ou récepteur-dépendant (ROC) et la MLCP (myosin light chain phosphatase).

2-Voie de signalisation calcium-indépendante : la Rho kinase phosphoryle la MYPT-1 (Myosin phosphatase target subunit 1) qui inhibe MLCP ce qui maintient la contraction musculaire.

Figure 21: Un modèle de contraction des CML
(d'après ROSS *et al.*, 2002).



Légende : Les corps denses ont la même fonction que les stries Z du muscle strié et contiennent de l' α -actinine. De par l'orientation oblique des myofilaments par rapport à l'axe de la cellule, leur contraction raccourcit la cellule et produit l'aspect caractéristique du noyau en « tire-bouchon »

c) REGULATIONS INTRINSEQUE ET EXTRINSEQUE

Dans le cytosol, le Ca^{2+} en abondance permet le maintien d'un certain niveau de contraction du muscle lisse : c'est le **tonus de base**.

Une augmentation précipitée de $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cytosolique}}$ produite par la survenue de potentiels d'action d'origine intrinsèque ou extrinsèque augmente le tonus musculaire global.

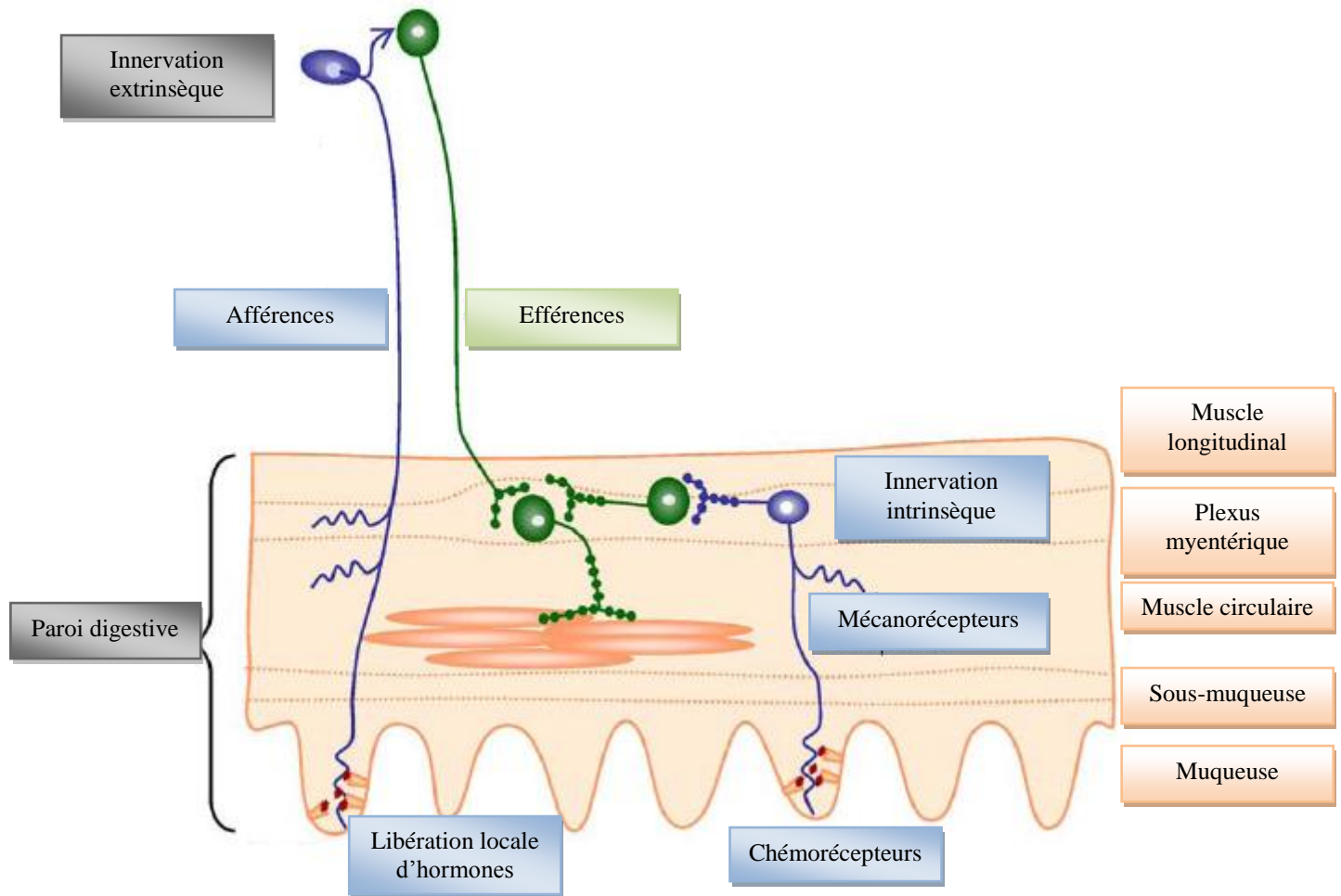
3. FONCTIONNEMENT DES PLEXUS ENTERIQUES

Chaque mouvement de l'intestin est le produit d'une combinaison de diverses stimulations, excitatrices et inhibitrices de motoneurones, entraînant la contraction ou la relaxation des CML. Les réflexes sont initialisés par la stimulation de neurones sensitifs (intrinsèques ou extrinsèques) qui stimulent alors des interneurones (excitateurs ou inhibiteurs) qui à leur tour, stimulent des motoneurones (figure 22) (OLSSON *et al.*, 2010).

Le stimulus initiateur peut être chimique ou mécanique, voir les deux, et il intervient souvent lors du passage de la nourriture dans le tube digestif. La présence de **messagers paracrines** est elle aussi à souligner (sérotonine locale par exemple).

Les neuromédiateurs utilisés par les neurones sont très nombreux et les plus largement utilisés au sein du système nerveux entérique sont l'acétylcholine et les tachykinines (substance P et neurokinine A). L'acétylcholine est le principal neuromédiateur exciteur du tube digestif.

Figure 22: Schéma des réflexes entériques locaux et des réflexes liés à l'innervation extrinsèque dans l'intestin des mammifères domestiques (d'après OLSSON *et al.*, 2010).



Légende : Les neurones sensitifs (bleus) répondent à une distension mécanique ou à une stimulation chimique luminale. Le stimulus peut venir également des cellules endocrines de la muqueuse qui libèrent de la sérotonine qui stimule les nerfs sensitifs. Les afférences sensitives stimulent ensuite les interneurons et/ou les motoneurons modulant la contraction ou la relaxation du muscle lisse. De manière similaire, les neurones sensitifs extrinsèques activent la voie autonome parasympathique (ou orthosympathique) qui stimulent ensuite (ou inhibent) les neurones entériques.

Le SNE est responsable de deux activités typiques du muscle intestinal : la **segmentation** et le **péristaltisme**.

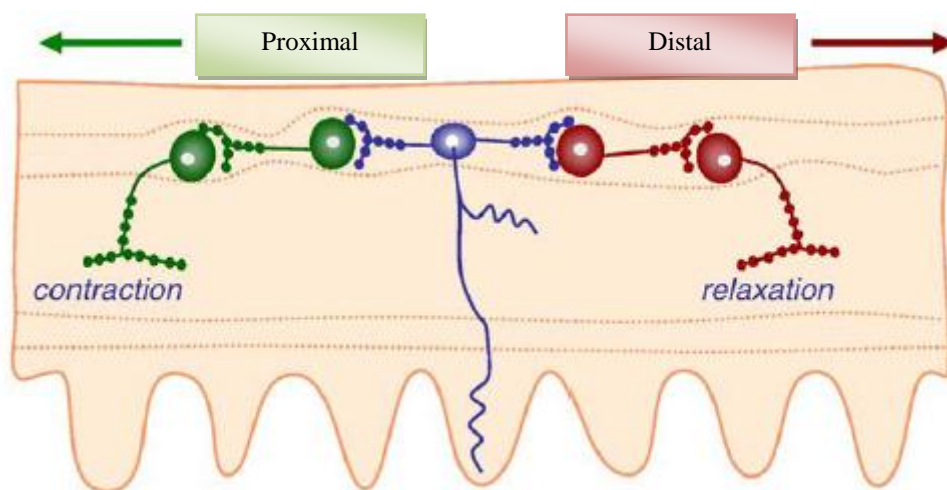
La segmentation permet le mélange du contenu du tube digestif et est le produit d'une suite de contractions et de relaxations stationnaires. Seule la **couche circulaire interne** est impliquée. Des mécanorécepteurs vont activer ou désactiver rythmiquement les neurones entériques excitateurs avec lesquels ils sont connectés et ainsi contrôler la contraction des CML à l'origine de la segmentation.

Le péristaltisme est une fonction essentielle d'un tube digestif sain. Il se définit comme la propulsion d'un aliment induite par une contraction segmentaire de la paroi digestive en amont du bol alimentaire et d'une relaxation musculaire en aval. C'est ainsi le produit d'une **contraction coordonnée des deux couches musculaires**. Ce phénomène est induit par la distension intestinale.

Ce phénomène se propage en direction aborale et entraîne ainsi la mise en mouvement du bol alimentaire.

La vision classiquement admise est celle présentée dans la figure 23.

Figure 23: Le réflexe péristaltique chez les mammifères domestiques (d'après OLSSON *et al.*, 2010).



Légende :

Seule la contraction et la relaxation du muscle circulaire interne a été représenté : parallèlement à cela, la couche longitudinale en amont est relaxée tandis que celle en aval se contracte.

Le réflexe fait intervenir un neurone sensitif commun faisant synapse avec un interneurone qui joue le rôle de pivot en envoyant des influx excitateurs (respectivement inhibiteurs) vers un motoneurone excitateur en amont (respectivement un motoneurone inhibiteur en aval).

En réalité, le mécanisme est plus complexe ; la plupart des neurones recevant de multiples influx, tantôt excitateurs, tantôt inhibiteurs.

Certains de ces influx proviennent du système nerveux extrinsèque ortho ou parasympathique et modulent les mécanismes de régulation intramuraux.

Globalement, on pourra retenir que le système **parasympathique** est **excitateur**, l'**orthosympathique** **inhibiteur**.

Les réflexes extrinsèques sont globalement inhibiteurs et induits par la distension ou l'étirement de l'intestin : cela se manifeste par une inhibition de la motricité de l'intestin grêle (réflexe intestino-intestinal), de l'estomac (intestino-gastrique) et du colon (intestino-colique). On pense que la substance P est impliquée dans ces mécanismes.

Il existe également un réflexe qualifié de « **frein iléal** » qui est une rétroaction négative exercée par l'iléon sur la vidange gastrique et la motricité intestinale.

II. PATHOLOGIE DE LA TUNIQUE MUSCULAIRE DU TUBE DIGESTIF

On abordera ce chapitre sous l'angle de la pathologie comparative chez différents mammifères. En effet, bien qu'inexistante ou méconnues en médecine vétérinaire, certaines affections de la tunique musculaire décrites chez l'homme méritent toute notre attention de part la proximité interspécifique des mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces maladies.

A. LES ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT

1. LES ATRESIES CONGENITALES

a) PRESENTATION

Ce sont **des malformations segmentaires** du tube digestif qui entraînent une **occlusion complète** de la lumière digestive (BROWN *et al.*, 2007). L'atrésie s'oppose à la sténose qui est une obstruction incomplète de cette lumière.

On peut les nommer en fonction de la localisation de l'occlusion (atrésie de l'anus, du côlon...) et l'on pense actuellement qu'un mécanisme faisant intervenir une **ischémie** d'une portion du tube digestif serait en cause (LOUW *et al.*, 1955 ; ABRAMS, 1968 ; KOGA *et al.*, 1975) bien qu'il existe, chez l'homme, un type particulier d'atrésies intestinales où l'hypothèse ischémique n'est pas univoque (les atrésies intestinales familiales multiples) (BILODEAU *et al.*, 2004 ; SHORTER *et al.*, 2006).

Ces atrésies affectent tout l'intestin grêle et relèveraient de processus précoces **de non-perméation** de la lumière du tube digestif, ou encore de **processus inflammatoires aseptiques anténataux** (BILODEAU *et al.*, 2004 ; SHORTER *et al.*, 2006).

b) CLASSIFICATION

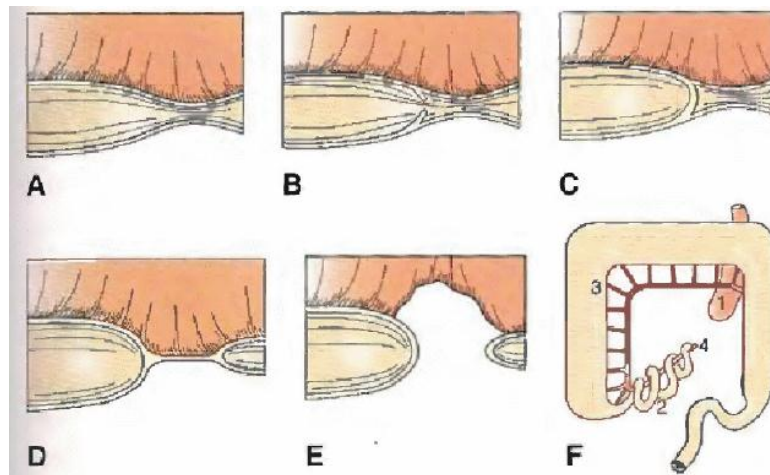
Il existe différents types de sténose ou d'atrésies du tube digestif que l'on retrouve chez l'homme et qui ont fait l'objet d'une classification (figure 24) (GROSFELD *et al.*, 1979) :

- La sténose : l'extrémité proximale et dilatée de l'intestin est en continuité avec la portion distale non dilatée. Le mésentère demeure intact. Entre les deux portions, un fin segment présentant une lumière digestive est présent. La taille de l'intestin est inchangée.
- L'atrésie de type I (avec membrane) : C'est une atrésie affectant la muqueuse du tractus digestif uniquement. La portion proximale et dilatée de l'intestin est en continuité avec la portion distale qui est réduite. Le mésentère est intact et la taille globale de l'intestin est inchangée. On retrouve un renflement au niveau de la zone de transition et la portion distale de l'intestin est collabée.
- L'atrésie de type II (extrémités aveugles rejointes par une corde fibreuse) : Une corde fibreuse sépare la partie proximale de la partie distale. Le mésentère est généralement intact mais il est également possible qu'une petite partie manquante en « V » existe.

La taille de l'intestin est normale. Sa partie proximale et aveugle est fortement dilatée et a perdu son péristaltisme. La partie distale et aveugle peut faire l'objet d'une légère distension suite à la rétention de débris cellulaires.

- L'atrésie de type IIIa : Les deux extrémités présentent des terminaisons aveugles, complètement séparées et sans corde fibreuse entre les deux abouts. Le mésentère présente, au niveau de l'atrésie, un profil caractéristique en « V ». La longueur globale de l'intestin est réduite.
- L'atrésie de type IIIb : C'est une triple atrésie du tube digestif. Chacune des séparations s'apparente à une atrésie de type IIIa et la portion manquante du mésentère est relativement importante. L'artère mésentérique supérieure est vestigiale et elle est littéralement engainée par une structure intestinale également vestigiale. L'intégrité du tube digestif est à nouveau obtenue au niveau du caecum.
- L'atrésie de type IV : Elle se réfère à tout type de combinaisons entre des atrésies de type I à III présentes simultanément. Son apparence lui vaut le surnom de « chapelet de saucisses ».

Figure 24: Illustration des différents types de sténoses et d'atrésie du tube digestif (d'après GELBERG, 2007)



Légende : Sténose (A) ; Sténose avec une membrane partielle (B) ; Atrésie de la membrane (C) ; Atrésie de la corde (D) ; Atrésie avec « extrémité aveugle » (E) ; Triple atrésie ((1) jéjunum, (2) iléon, (3) colon)(F).

c) PHYSIOPATHOGENIE

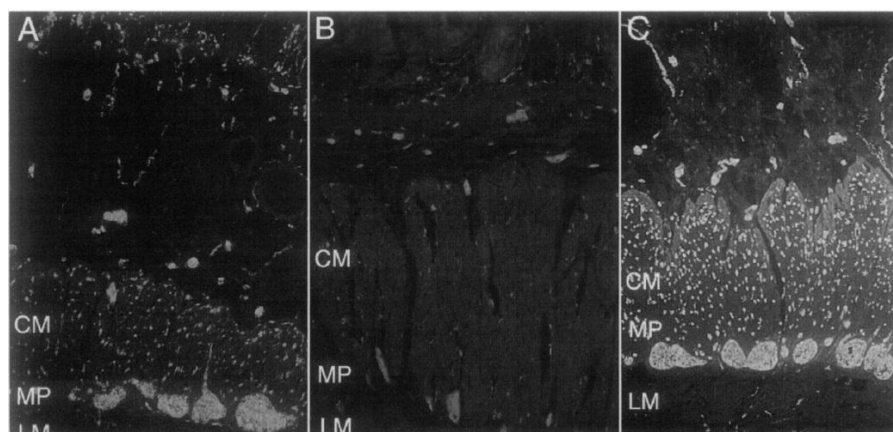
Des travaux chez **l'homme** ont permis la mise en évidence de lésions de la tunique musculaire chez des individus présentant une atrésie du tube digestif (MASUMOTO *et al.*, 1999).

(1) ATTEINTE DES PLEXUS ET DE L'INNERVATION ENTERIQUE

Comme le montre l'étude de MASUMOTO *et al* (1999), il existe au niveau du **segment proximal** à l'atrésie, une hypoplasie des cellules des plexus myentériques et sous-muqueux associée à une réduction, elle aussi significative, de la taille des ganglions nerveux (figure 25). Les patients étudiés présentaient un âge compris entre 0 et 3 jours (pour des gestations comprises entre trente-quatre et quarante semaines).

D'autres auteurs ont rencontré au contraire, une augmentation de la taille des ganglions (ganglion géant) au niveau du plexus sous-muqueux et une hypertrophie des fibres nerveuses au sein du segment proximal à l'atrésie, le tout témoignant d'une **dysplasie neuronale intestinale** ou **IND** (GFROERER *et al.*, 2010).

Figure 25: Microphotographie à fluorescence révélant une atteinte des plexus entériques lors d'atrésie de l'iléon chez l'homme (d'après MASUMOTO *et al.*, 1999).



Légende : Grossissement x 25

Le marquage permet de mettre en évidence l'immunoréactivité liée à la présence de la PGP 9.5-like (Protein Gene Product) qui est un marqueur neuronal. Couche musculaire circulaire (CM) et longitudinale (LM) ; Plexus myentérique (MP)

(A) : Témoin. Nombreuses cellules positives au sein des plexus myentérique et sous-muqueux. On retrouve également la présence de fibres à travers toute la paroi musculaire.

(B) : Atrésie de l'iléon, segment proximal. Réduction significative du nombre de cellules positives au sein du plexus myentérique et diminution du nombre de nerfs innervant la couche musculaire circulaire.

(C) : Atrésie de l'iléon, segment distal. Similaire à celle du témoin.

Cette étude porte également sur l'état des voies nerveuses inhibitrices nitrinergiques. Les auteurs ont utilisé comme marqueur l'enzyme NADPH-diaphorase (NADPH-d) et ont mis en évidence, une **réduction significative des fibres nerveuses nitrinergiques** des plexus sous-muqueux, sous-musculaire profond, intramusculaire (couche circulaire) et myentérique au niveau du **segment proximal** (iléon) ; la distribution de ces fibres au niveau du segment distal restant proche de celle du témoin.

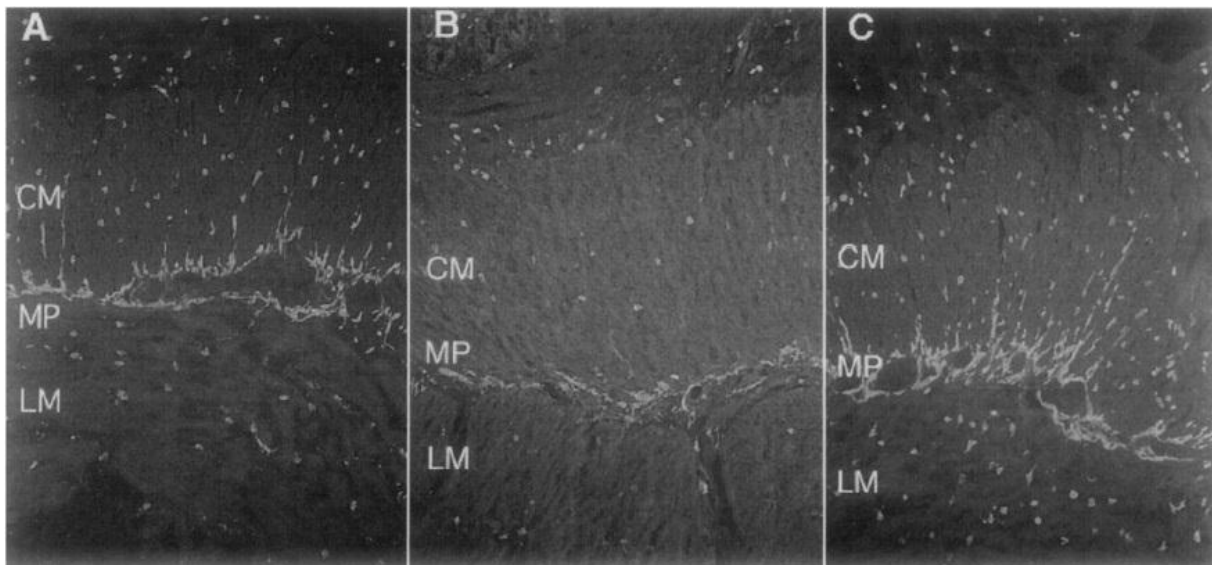
Cette importante réduction du nombre de fibres nerveuses a très certainement un retentissement sur la motilité du tube digestif.

(2) ATTEINTE DES ICC

Les ICC peuvent également être lésées lors d'atrésie (figure 26) : dans le segment proximal à l'atrésie jéjunale, MASUMOTO *et al.* (1999) observent **une réduction significative du nombre de cellules c-KIT positives (ICC)**, surtout au niveau du plexus d'Auerbach. En revanche, au niveau du segment distal, ils n'obtiennent pas de différences significatives.

Ces lésions des ICC sont elles aussi certainement responsables des troubles de la motilité du tube digestif chez les individus atrétiques.

Figure 26: Microphotographie à fluorescence révélant une atteinte des ICC lors d'atrésie du jéjunum chez l'homme (d'après MASUMOTO *et al.*, 1999).



Légende : Grossissement x 50

Couche circulaire (CM) ; Plexus myentérique (MP) ; Couche longitudinale (LM)

(A): Jéjunum témoin. Présence de nombreuses cellules c-kit positives autour des plexus myentériques. D'autres cellules positives sont présentes dans la moitié extérieure de la couche circulaire

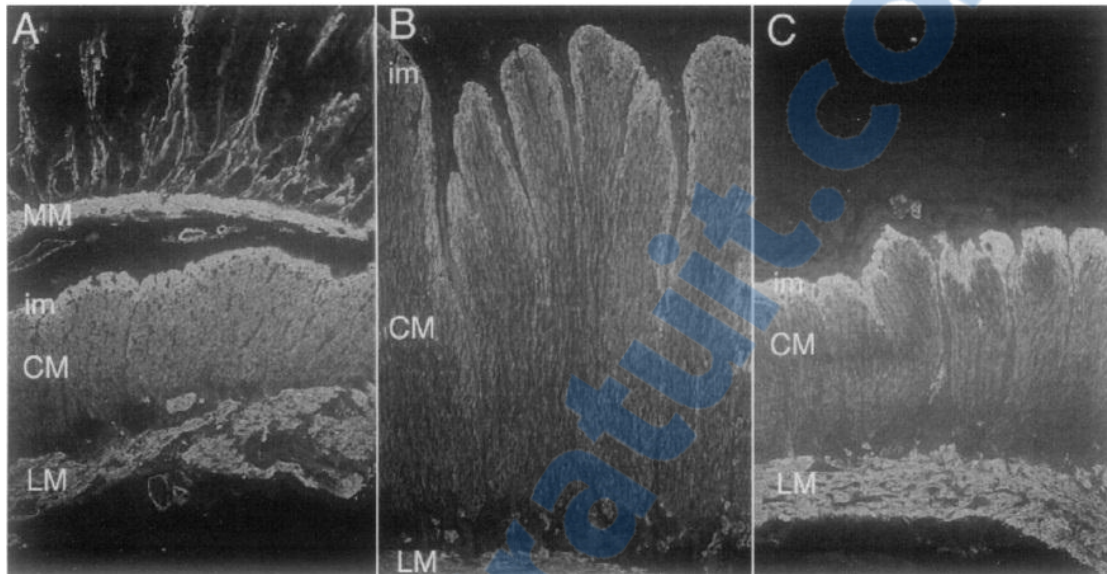
(B): Atrésie du jéjunum, segment proximal. Réduction significative du nombre de cellules c-KIT positives autour du plexus myentérique et également au niveau de la musculaire muqueuse.

(C) : Atrésie du jéjunum, segment distal. Similaire à celle du témoin.

(3) ATTEINTE DES MUSCLES LISSES

Une atteinte des muscles lisses est également rapportée dans l'étude de MASUMOTO *et al.* (1999) (figure 27).

Figure 27: Microphotographie à fluorescence révélant une atteinte des CML lors d'atrésie de l'iléon chez l'homme
(d'après MASUMOTO *et al.*, 1999).



Légende : Grossissement x 25

Le marquage permet de mettre en évidence la distribution de l'immunoréactivité liée à la présence de l' α -SMA-like (α -smooth muscle actin) qui est un marqueur des CML. Partie interne de la couche circulaire interne (im) ; Couche circulaire (CM) et longitudinale (LM) ; Musculaire muqueuse (MM).
(A) : Témoin. Le marquage est intense au niveau de la lamina propria, la musculature muqueuse, la partie interne de la couche circulaire et la couche musculaire longitudinale.
(B) : Atrésie de l'iléon, segment proximal. Hypertrophie sévère de la couche musculaire circulaire accompagnée d'un faible marquage.
(C) : Atrésie de l'iléon, segment distal. Marquage identique à celui du témoin mais associé à une hypertrophie modérée des couches musculaires circulaires.

d) LOCALISATION LESIONNELLE

Les atrésies de l'intestin grêle sont **rare**s ; parmi elles, les atrésies de l'iléon sont plus fréquentes chez les veaux et rares chez les poulains, les chiots, les porcelets et les agneaux (GELBERG, 2007).

Les atrésies du colon sont des affections congénitales digestives courantes (figure 28). On les retrouve principalement chez les ruminants, chez les poulains, chez les porcs et très rarement chez les chats. Une forte **composante héréditaire** est suspectée chez les bovins de race Holstein (GELBERG, 2007).

Figure 28: Distension abdominale sévère sur un porc souffrant d'une atrésie du colon (modifié d'après GELBERG, 2007).



Ce porc était incapable de déféquer depuis la naissance. On notera l'importance de la distension abdominale.

2. LE MEGACOLON

Le mégacôlon se caractérise par une **dilatation anormale du côlon** associée à une diminution de la motilité de ce segment du tube digestif (NEMETH *et al.*, 2008).

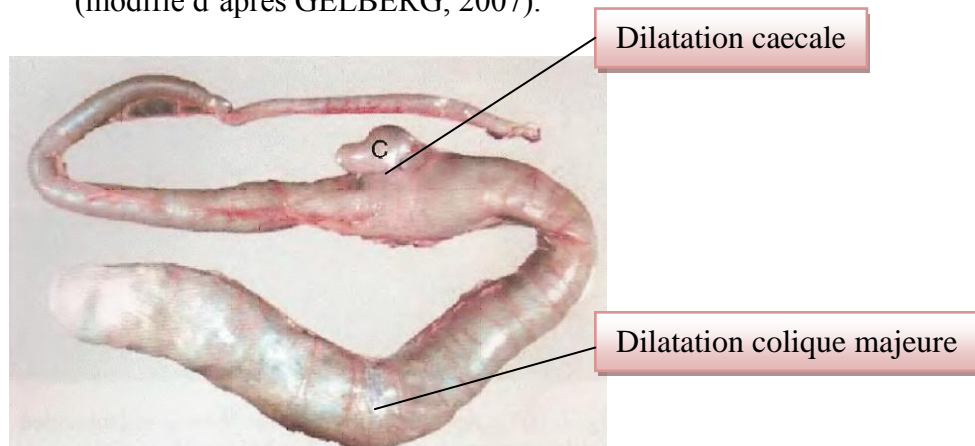
Cliniquement, des signes généraux comme l'anorexie, une perte de poids et des vomissements peuvent être observés. La palpation abdominale est souvent anormale avec une dilatation des anses digestives. On retrouve également une constipation chronique avec plus ou moins de dyschésie (difficulté à la défécation), du ténesme, de la diarrhée, de l'abattement et éventuellement des troubles neurologiques (s'inscrivant dans le « syndrome de la queue de cheval »).

Le mégacôlon est rencontré dans de nombreuses espèces comme l'homme, le chat, le chien (figure 29) et le porc (GELBERG, 2007).

On le rencontre également chez les poulains (associé à une hypoganglionose chez les poulains de race Clydesdale) dans sa forme acquise (GELBERG, 2007).

Le mégacôlon peut être congénital ou acquis, de cause déterminée ou idiopathique.

Figure 29: Photographie d'un mégacôlon chez un chien
(modifié d'après GELBERG, 2007).



a) LE MÉGACÔLON CONGÉNITAL

Chez l'homme, on le retrouve par exemple dans la maladie de Hirschsprung avec un mégacôlon congénital induit par un **déficit de migration des neuroblastes** de la crête neurale qui devaient normalement migrer au niveau des plexus myentériques coliques et rectaux au moment de la gestation (BROWN *et al.*, 2007).

Cela conduit à l'apparition de contractions de type « spastiques » au niveau des segments affectés conduisant secondairement à une dilatation du segment proximal. On pense actuellement que les mêmes mécanismes sont impliqués en médecine vétérinaire (BROWN *et al.*, 2007).

b) LES MÉGACÔLONS ACQUIS

Ils sont idiopathiques ou secondaires à des atteintes de l'innervation colique. On les rencontre souvent chez les carnivores domestiques suite à des traumatismes (McPHAIL, 2002) ou à des ganglioneurites (PETRUS *et al.*, 2001).

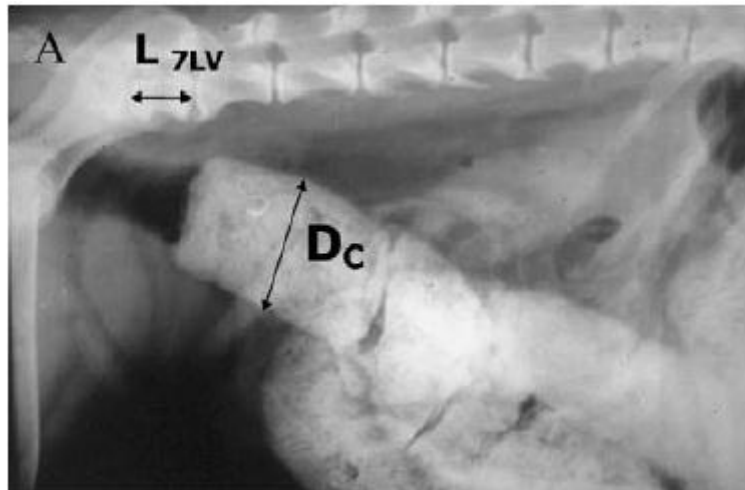
Chez le chat, la plupart des mégacôlons sont **idiopathiques** bien que certaines publications évoquent une atteinte neuro-dégénérative ou neuromusculaire (WASHABAU *et al.*, 1996).

On les rencontre également suite à des **phénomènes obstructifs chroniques** (HOLT *et al.*, 2003) ou à des atrésies de l'anus.

Il existe des facteurs prédisposants à l'apparition d'un mégacôlon chez le chien comme l'alimentation à base d'os, un faible niveau d'exercice, de la constipation chronique (entre 5 et 26 semaines, médiane 21 semaines) accompagnée de dyschésie et d'un ténésme réfractaires aux traitements médicaux (NEMETH *et al.*, 2008). La radiographie est un bon moyen diagnostique pour confirmer un mégacôlon (figure 30).

Figure 30: Radiographie d'une vue abdominale latérale d'un chien présentant un mégacôlon acquis

(d'après NEMETH *et al.*, 2008).

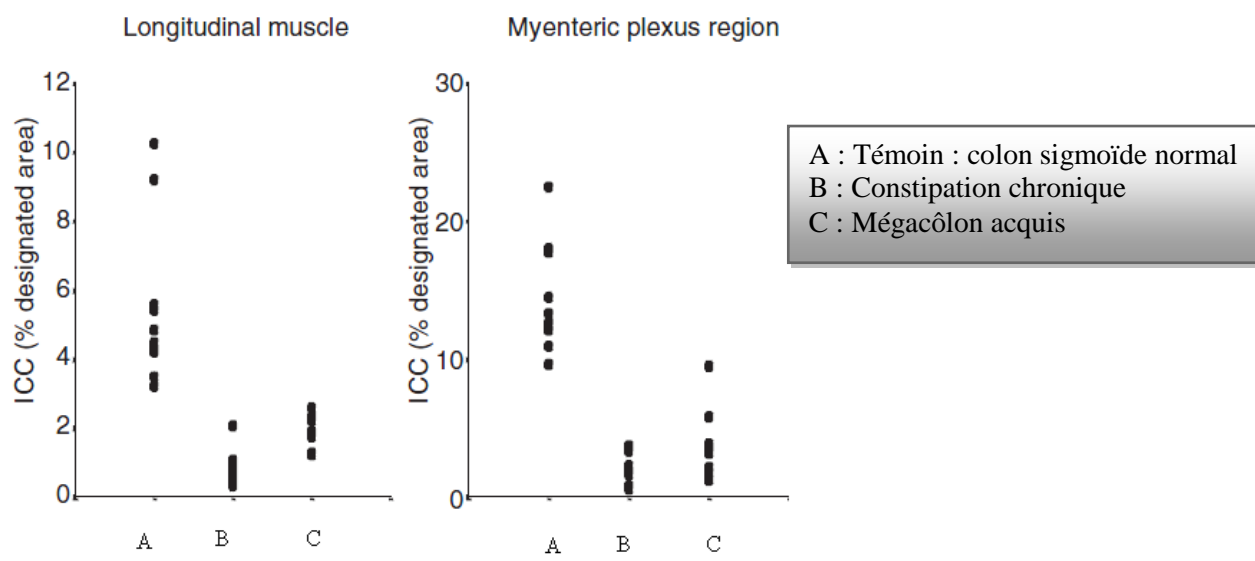


Légende : Noter la distension du côlon par les fèces. La confirmation radiographique du mégacôlon passe par la comparaison du diamètre maximum du colon (D_c) avec la longueur de la 7^{ème} vertèbre lombaire (L_{7LV}) d'après la formule de O'Brien (1978) ; $D_c \geq 1.5 \times L_{7LV}$

Les données histopathologiques des diverses publications traitant de ce sujet révèlent surtout une **hypertrophie des muscles lisses** dans le côlon affecté et une **atteinte des plexus myentériques** et **sous-muqueux coliques**. Des atteintes de la muqueuse peuvent être aussi observées (fibrose, congestion, colite ulcéraire...).

L'étude de LEE *et al.* (2005) portant sur une vingtaine d'individus humains (souffrant d'un mégacôlon acquis ou d'une constipation chronique) révèlent une **diminution significative de la densité en ICC** (de l'ensemble de la tunique musculaire) et en PGP 9.5 (protéine représentative du SNE et de son réseau) (figure 31).

Figure 31: Distribution des ICC au sein du plexus myentérique et de la couche longitudinale dans le côlon chez l'homme (modifié d'après LEE *et al.*, 2005).



Il existe également des formes particulières de mégacôlon qui peuvent être acquises suite à une infestation parasitaire comme c'est le cas dans la **maladie de Chagas** chez l'homme.

La maladie de Chagas est due à une infection par un protozoaire dénommé *Trypanosoma cruzi* (HAGGER *et al.*, 2000).

Les manifestations digestives de cette maladie sont principalement liées aux dysfonctionnements moteurs et aux dilatations anormales d'organes tels que l'œsophage et le colon (HAGGER *et al.*, 2000).

HAGGER *et al* (2000), ont montré, en utilisant des techniques d'immunohistochimie basées sur l'utilisation d'anticorps anti c-KIT, qu'il existait une réduction drastique du nombre d'ICC au sein de la tunique musculaire du colon ; ceci aurait pour conséquence des troubles graves de la motilité colique. Le mécanisme exact n'est à ce jour pas connu bien qu'on pense qu'un **mécanisme inflammatoire destructif** affectant les ICC et les plexus intramuraux est en cause. Néanmoins un mécanisme auto-immun n'est pas écarté (DE LIMA, 2008).

c) CONDUITE THERAPEUTIQUE ET PRONOSTIC

Elle est initialement **médicale** et passe par une réhydratation de l'animal et la correction d'éventuels désordres acido-basiques et ioniques. Une fois l'animal stabilisé, on utilise en routine des **laxatifs** (ex: lactulose) et l'on réalise un lavement sous anesthésie générale.

On prendra garde à bien mettre l'animal sous antibiotiques afin de prévenir l'éventuel passage de bactéries ou de toxines de la lumière digestive à la circulation générale.

La gestion au long terme nécessite la mise en place d'une alimentation adaptée riches en fibres et l'utilisation de laxatifs.

Si les récurrences sont jugées trop fréquentes par le propriétaire, une intervention chirurgicale peut être envisagée mais elle n'est pas sans risque.

La **colectomie** peut être accompagnée dans certains cas d'une reconstruction du pubis (FOSSUM, 2007). Cette opération est de bien meilleur pronostic chez le chat comparativement au chien car les chats semblent moins sujets aux complications (FOSSUM, 2007).

3. LE MEGAÆSOPHAGE

a) DEFINITION

Le mégacœsophage est une **dilatation anormale** de l'œsophage induite par une **déficience** ou une **incoordination du péristaltisme** de la région moyenne et cervicale œsophagienne. (GELBERG, 2007).

On distingue deux types de mégacœsophages : le mégacœsophage idiopathique (primaire) et le mégacœsophage secondaire (VAN DER WAYDEN *et al.*, 2009).

b) ETIOLOGIE

De nombreuses causes seraient évoquées pour expliquer l'apparition d'un mégacœsophage :

- Des anomalies d'innervation de l'œsophage
- Des obstructions mécaniques ou une sténose secondaire à une atteinte inflammatoire de la musculature œsophagienne
- **Une persistance de l'arc aortique droit.**

Le mégacœsophage congénital est dû principalement à la persistance du 4^{ème} arc aortique. Cette persistance, forme un anneau autour de l'œsophage et le comprime. L'hypothèse d'une anomalie **héréditaire** est avancée dans les races canines suivantes : bergers allemands, setters irlandais et greyhounds (GELBERG, 2007).

Une seconde cause, héréditaire elle aussi, évoquée plus haut serait une dénervation idiopathique de l'œsophage. Elle a été décrite dans quelques races de chiens : les grands danois, les setters irlandais, les schnauzers miniatures, les labradors... (GELBERG, 2007)

On parle également de **mégacœsophage congénital idiopathique** (CIM) et l'on pense que cette pathologie est le résultat d'une dénervation sélective affectant la partie afférente sensitive (liée à la distension) autonome du réflexe qui coordonne la fonction œsophagienne. Elle est relativement courante chez le chien (BROWN *et al.*, 2007).

Les **mégacœsophages secondaires** ou acquis sont le résultat d'une déficience de relaxation de l'œsophage distal ou du sphincter cardiaque de l'estomac chez l'être humain (BROWN *et al.*, 2007). La dilatation œsophagienne est alors crâniale vis-à-vis de l'obstruction (figure 32).

Chez l'animal, le sphincter n'est pas impliqué sauf en cas d'achalasie du cardia (BORIA *et al.*, 2003) ; les causes sont plutôt idiopathiques ou secondaires à une polymyosite, à l'administration d'inhibiteurs de cholinestérases, à un hypoadrénocorticisme, à la maladie de Carré chez le chien, au Lupus érythémateux disséminé (SLE), à une Myasthenia gravis

(atteinte auto-immune dirigée contre les récepteurs à acétylcholine de la jonction neuromusculaire du muscle strié), à un hypothyroïdisme (entraîne une atrophie musculaire et une dénervation), à une myopathie congénitale, à un empoisonnement au plomb ou au thallium, à une envenimation, à des neuropathies périphériques, à une œsophagite ou encore à une dilatation gastrique récidivante.

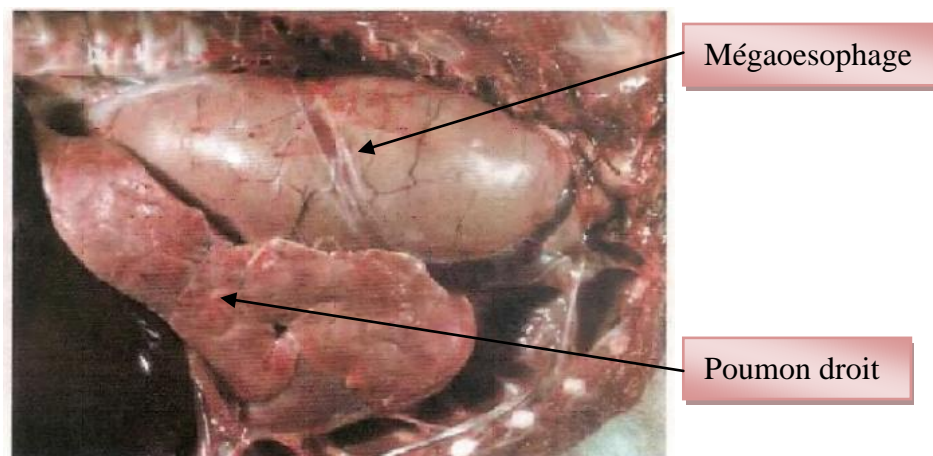
Chez les chats, le mégaoesophage peut être associé à une sténose pylorique hypertrophique, une hernie hiatale ou une intoxication au plomb (BROWN *et al.*, 2007).

Chez le poulain, des cas de mégaoesophage ont également été rapportés : la dilatation de l'œsophage ne concerne alors que la portion proximale de l'œsophage et l'examen du muscle lisse a révélé des anomalies équivoques sans atteinte des ganglions nerveux des plexus. Cependant, il existe dans la littérature un cas où une aganglionose (non développement des ganglions nerveux) a été associée à un mégaoesophage (BROWN *et al.*, 2007).

Le mégaoesophage peut être aussi acquis suite à une ulcération et à une fibrose de l'œsophage distal et du cardia (BROWN *et al.*, 2007).

Pour les bovins, des mégaoesophages ont été rapportés et associés à des hernies hiatales et des traumatismes pharyngiens, induisant sans doute des dommages au niveau du nerf vague (BROWN *et al.*, 2007).

Figure 32: Photographie en région thoracique d'un mégaoesophage « secondaire » chez un chien
(modifié d'après GELBERG, 2007).



La dilatation de l'œsophage en région thoracique a déplacé le poumon droit caudalement et ventralement. Cette forme de mégaoesophage est souvent attribuable à une anomalie du sphincter cardiaque (masse, corps étranger, innervation).

Nous pouvons également décrire une forme particulière de mégaoesophage consécutive à une infestation parasitaire: le mégaoesophage de la maladie de Chagas (DE LIMA, 2008).

En effet, comme nous l'avons vu précédemment la maladie de Chagas chez l'homme entraîne une organomégalie (mégacôlon et mégaoesophage principalement) consécutive à une réduction drastique du nombre d'ICC (HAGGER *et al.*, 2000).

Le mécanisme lésionnel de base fait intervenir une **destruction des neurones** au sein du SNE. Ceci conduit à une progressive perte de l'activité motrice. On pense actuellement que ces lésions peuvent être la conséquence d'une **réaction auto-immune** induite par la **proximité moléculaire** des antigènes du « soi » (les neurones entériques) et les antigènes de *Trypanosoma cruzi*. Comme pour le mégacôlon, les ICC sont également touchées (DE LIMA, 2008).

c) DIAGNOSTIC

Cliniquement, le mégacœsophage entraîne des **régurgitations** après ingestion d'un aliment solide. Les animaux souffrent généralement de malnutrition et sont sujets à des **pneumonies par aspiration** (GELBERG, 2007).

Ils peuvent également être déshydratés et présenter une ostéopénie.

Des examens complémentaires tels que la radiographie simple ou de contraste permettent de mettre en évidence la dilatation de l'œsophage. La dilatation peut être segmentaire localement étendue ou diffuse.

Une affection dégénérative des fibres nerveuses du nerf vague peut être mise en évidence mais elle n'est pas systématique.

Des études récentes portant sur l'étude de certaines lignées de souris (notamment les souris de souche *129/Sv-C57B*) et comparant les génotypes *Rassf1a*-null et *Rassf1a* wild-type, ont permis de mieux comprendre l'apparition et le développement d'un mégacœsophage dans ce modèle (VAN DER WEYDEN *et al.*, 2009).

Le gène *RASSF1* code pour différents isoformes intervenant dans la transcription et l'épissage différentiel (WAN DER WEYDEN *et al.*, 2009). *RASSF1A* est l'un des isoformes principalement impliqué dans la modulation des points de contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose. Ce gène est également suppresseur de tumeurs et son absence se caractérise par une augmentation significative de l'incidence des tumeurs gastro-intestinales (WAN DER WEYDEN *et al.*, 2009).

Chez la souris (comme chez le rat et le chien), l'œsophage est constitué uniquement de fibres musculaires striées. Il est innervé par les fibres nerveuses en provenance du nerf vague. Une disposition en double couches (circulaire et longitudinale) est présente et les plexus entériques sont bien présents chez les individus sains.

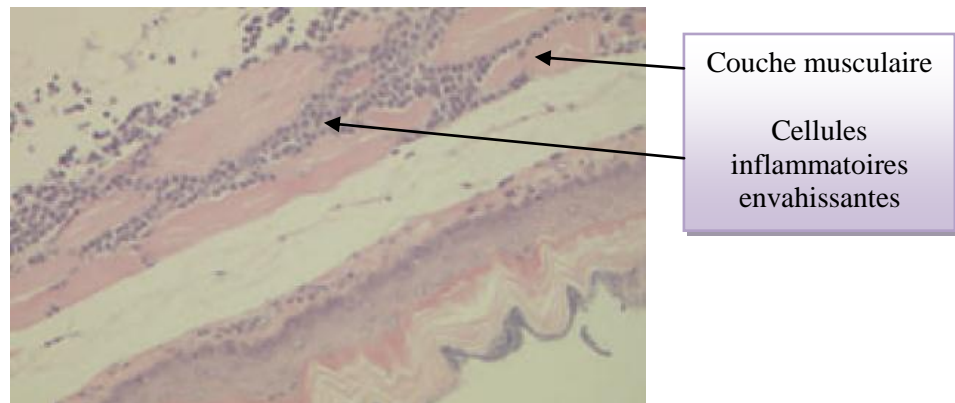
Au niveau histologique, un important pourcentage de souris *Rassf1a*^{-/-} (23% contre 2% chez les *Rassf1a*^{+/+}, p=0.01) présentent une **dilatation anormale de l'œsophage** avec une lumière bordée par des bactéries (compatible avec une stase alimentaire). L'œsophage présente également une inflammation chronique caractérisée par une infiltration de polynucléaires neutrophiles au sein de la tunique musculaire en début de maladie (figure 33).

A un stade plus tardif, une fibrose apparaît et remplace les muscles, voire infiltre le plexus myentérique (VAN DER WAYDEN *et al.*, 2009).

De plus, l'immunohistochimie a révélé une réduction significative du nombre de cellules nerveuses présentes au sein du plexus myentérique (voir dans certains cas, une absence totale) ; une origine auto-immune serait en discussion (RAYMOND *et al.*, 1999).

Ce déficit en cellules nerveuses pourrait expliquer l'absence de péristaltisme œsophagien bien que cela ne soit pas la seule cause.

Figure 33: Infiltration des couches musculaires de l'œsophage d'une souris *Rassf1a-null* âgée de 69 semaines associée à un mégaoesophage (modifié d'après VAN DER WEYDEN *et al*, 2009).



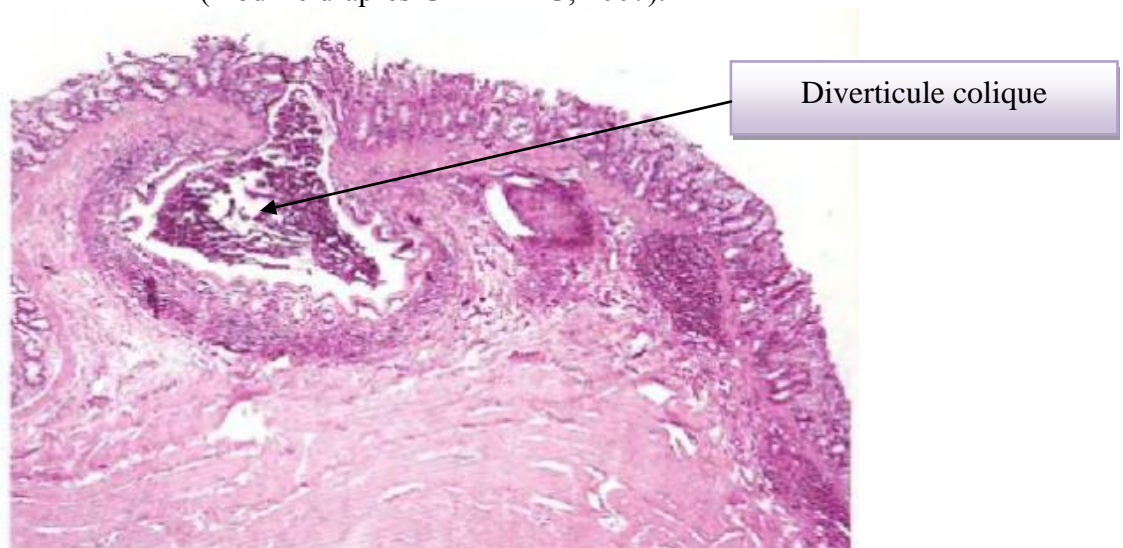
Grossissement x 200. Coloration par l'HES.

4. LES DIVERTICULES

Ce sont des lésions cavitaires délimitées par un épithélium dérivé de la muqueuse et qui peut faire protrusion à travers les couches les plus externes du tube digestif, à savoir la sous-muqueuse, la tunique musculaire ou encore la séreuse (figure 34). Parfois, on retrouve **une hypertrophie de la tunique musculaire** associée à la diverticulose (GELBERG, 2007).

La diverticulose peut concerner l'œsophage, l'intestin grêle ou le gros intestin (BROWN *et al.*, 2007).

Figure 34: Coupe histologique d'une diverticulose colique chez une vache à faible grossissement (modifié d'après GELBERG, 2007).



Légende : Coloration par l'HES. Le diverticule pénètre à travers la sous-muqueuse et vient se coller à la tunique musculaire

Le risque majeur est la rupture digestive qui entraîne une **péritonite septique**. Les diverticules peuvent également être retrouvés dans des syndromes complexes (voir le chapitre sur la pseudo-obstruction chronique de l'intestin).

Des études portant sur la diverticulose colique humaine (BASSOTI *et al.*, 2005) ont montré une **réduction significative du nombre d'ICC** et des **cellules gliales** chez les individus présentant une diverticulose (n= 39 patients). En revanche dans cette étude, aucune modification du SNE n'a été retrouvé.

Parfois, les diverticuloses peuvent être associées à des **anomalies de la neurotransmission entérique** : la perte de l'activité de la choline-acétyltransférase au sein du muscle lisse, la surexpression du récepteur M3 cholinergique ou encore l'hyperréactivité du muscle lisse à l'acétylcholine *in vitro* en sont des exemples documentés chez l'homme (HUIZINGA *et al.*, 1999 ; GOLDEN *et al.*, 2003).

5. LES STENOSES PYLORIQUES CONGENITALES

Les sténoses pyloriques sont décrites principalement chez l'homme, le chien et le chat. Ces sténoses se manifestent par une **hypertrophie musculaire du pylore**. Parfois, cette hypertrophie s'accompagne d'une hypertrophie de la muqueuse, on parle alors de **gastropathie pylorique hypertrophique chronique**. La lésion la plus fréquemment rencontrée est l'hypertrophie isolée de la muqueuse tandis que la moins fréquente est l'hypertrophie isolée de la musculature (BROWN *et al.*, 2007). Ces sténoses peuvent être congénitales ou acquises (secondaire à une stimulation du système nerveux sympathique, à une hypomotilité ou à un spasme pylorique). Nous décrirons dans cette partie les sténoses pyloriques congénitales.

a) EPIDEMIOLOGIE

Chez le **chien**, la forme congénitale est décrite principalement chez les boxers, les boston terriers et les bouledogues français. Les races **brachycéphales** semblent être prédisposées à développer ces formes congénitales (LECOINDRE, 2004). Parmi les individus, les mâles de petites tailles semblent davantage atteints que les femelles. L'âge des animaux atteints se situe généralement entre **6 et 12 mois**.

Chez le **chat**, l'hypertrophie pylorique congénitale a été décrite chez le **Siamois** (WALTER, 1993 ; TWADDLE, 1971), et a souvent été associée à un mégaoesophage congénital (SULLIVAN, 1998).

Chez les **chevaux**, un cas sur un poulain a été décrit (ayant conduit à un diagnostic histologique) mais la forme congénitale reste très marginale (KOL *et al.*, 2005).

b) PHYSIOPATHOGENIE

Dans la littérature, des facteurs de **croissance, environnementaux, génétiques, hormonaux** ou **inflammatoires** peuvent être impliqués dans la physiopathogénie de cette maladie. Des anomalies affectant les **cellules musculaires lisses**, les **ICC pyloriques**, **l'innervation pylorique** ou encore les protéines de la matrice extracellulaire sont également impliquées dans la littérature.

Bien que cette entité clinique soit connue depuis plus d'un siècle, sa physiopathogénie en médecine vétérinaire reste une énigme. Nous nous appuyons donc sur les données connues chez le nourrisson qui présente une sténose pylorique très proche de celle rencontrée chez le chien et chez le chat, cette entité est la sténose pylorique hypertrophique infantile (IHPS).

(1) LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Dans une étude rétrospective portant sur des enfants nés entre 1985 et 1997 (Tennessee), COOPER *et al.* (2002) ont montré qu'une **exposition précoce** (définie entre le 3^{ème} et le 13^{ème} jour de vie) à de l'**érythromycine par voie orale** conduisait à un risque huit fois (7.88) plus important de développer une IHPS (expression des symptômes vers 39.1 +/- 15.9 jours).

En effet son action, *motilin-like* entraîne une augmentation de la force des contractions pylorique et secondairement l'hypertrophie pylorique. D'autres macrolides semblent être incriminés également dans la littérature (MAHON, 2001).

L'étude de SORENSEN *et al.* (2002) démontre dans une étude rétrospective portant sur 57996 individus (dont 78 présentant une IHPS) que le **risque est deux fois plus important** chez les nourrissons dont les mères sont **fumeuses**. Il n'était pas préciser dans l'étude si les mères allaitaient leurs petits.

D'autres éléments comme la **position** de sommeil du nourrisson ont déjà été évoqués (en relation avec le **syndrome de mort subite** du nourrisson)

(2) LES FACTEURS GENETIQUES

Ces facteurs se traduisent par une **prédisposition** du mâle à développer la maladie (PANTELI, 2009 ; CARTER *et al.*, 1969), par l'existence de **formes familiales** ou encore par l'existence de certains phénotypes (hypoplasie/agénésie du frein de la langue par exemple) particuliers associés à une IHPS.

On pense notamment que chez les races **brachycéphales**, une **aérophagie** importante entretient une dilatation gazeuse de l'estomac et une augmentation de la pression intragastrique. Il en résulte une **hypersécrétion de gastrine** dont les effets seront décrits dans le prochain paragraphe.

De plus, l'IHPS a été associé dans la littérature à de nombreux troubles génétiques (syndrome de Smith-Lemli-Opitz, syndrome de Cornelia de Lange, anomalies chromosomiques diverses...) (PANTELI, 2009 ; DANZER *et al.*, 2000 ; HELLER *et al.*, 2000 ; JACKSON *et al.*, 1993).

En l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de gène spécifiquement responsable d'IHPS reconnu. Cependant, certaines loci d'intérêts sont actuellement à l'étude (*Nos1*, 16p12-p13, 16q24, 11q14-q22, Xq23 etc.).

(3) LES FACTEURS HORMONAUX

Le sphincter pylorique est sous contrôle hormonal par le biais de la **gastrine**, la **sécrétine**, la **cholécystokinine** et la **somatostatine** (DODGE, 1970).

La gastrine est une hormone peptidique produite par certaines cellules de la muqueuse antrale de l'estomac (DODGE, 1970).

Une fois produite, la gastrine passe dans le courant sanguin et régule la sécrétion gastrique d'HCl des cellules pariétales par le biais de l'**histamine** (DODGE, 1970).

La sécrétine et la cholécystokinine sont sécrétées en réponse à l'**acidité** et à la **consistance du chyme** entrant dans le duodénum proximal. Ces deux molécules permettent, entre autre, la contraction du sphincter pylorique. La somatostatine est un antagoniste physiologique de la gastrine (DODGE, 1970).

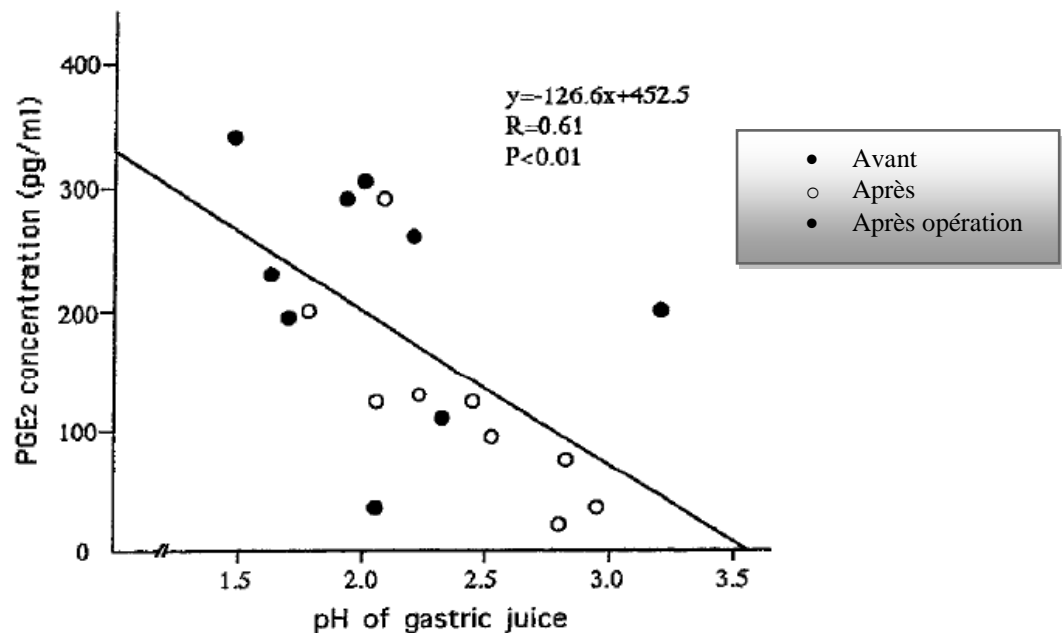
DODGE (1970) a été l'un des premiers à travailler sur la relation entre gastrine et sténose pylorique hypertrophique. Il a constaté une hypertrophie pylorique sur des chiots après stimulation prolongée des mères gestantes par la pentagastrine (analogue de l'extrémité C-terminale de la gastrine). Malheureusement, au cours des années qui ont suivi ses découvertes, les résultats obtenus ont divergé fortement selon les études. En somme, les mécanismes exacts de l'action de la gastrine dans cette maladie sont toujours autant méconnus.

Certains même, relativisant l'action de la gastrine, évoquent l'importance de la somatostatine (DICK *et al.*, 2001).

D'autres évoquent l'importance des **prostaglandines**. En effet, celles-ci sont produites en réponse à l'acidité gastrique et interviennent à différents niveaux (motilité gastro-intestinale, effet cytoprotecteur, effets trophiques etc.). LAFERLA *et al.* (1986) ont retrouvé des concentrations en PgE2 et PgF2a intragastrique des individus IHPS significativement supérieures à celle obtenues chez des individus sains. Ils ont suggéré que cette augmentation de concentration, à l'origine d'un pylorospasme, conduisait à terme, à une hypertrophie pylorique. Cet argument a été réfuté par d'autres études qui ont démontré que PgE2 entraîne une **relaxation** et non une contraction de la couche musculaire circulaire du pylore (GOYAL *et al.*, 1974 ; HAUSKEN *et al.*, 1991).

Complétant ces avancées, SHINOHARA *et al.* (1998) ont démontré que l'augmentation de la concentration en prostaglandines était elle-même **secondaire** à l'hyperacidité des individus IHPS. Ils ont proposé que cette hyperacidité ai été consécutive à une augmentation de la sécrétion de gastrine et à un retard de la vidange gastrique (figure 35).

Figure 35: Relation entre la concentration en PgE2 et le pH du liquide gastrique chez neuf patients IHPS avant et après pyloromyotomie (Technique de Ramstedt) (modifié d'après SHINOHARA *et al.*, 1998).



Légende : Il existe une corrélation significative (inverse) ($p < 0.01$) entre la concentration en PgE2 et le pH intragastrique des individus HPS avant et après pyloromyotomie

Les perturbations hormonales pouvant être primaires ou secondaires, de plus amples investigations sont nécessaires.

(4) LES ANOMALIES DES CELLULES MUSCULAIRES LISSES

DIELER *et al.* (1990) ont démontré sur des biopsies de muscle pylorique d'enfants IHPS qu'il existe deux types de modifications au sein des CML:

- Des modifications liées à une atteinte musculaire primaire : Accumulation de glycogène, dilatation du réticulum endoplasmique granuleux, dégénérescence hydropique et nécrose, mitochondries de grande taille, vacuolisation nucléaire, présence de corps et d'inclusions intracytoplasmiques.
- Des modifications liées à une atteinte musculaire secondaire à une affection neurologique

L'étude de GUARINO *et al.* (2000) a porté sur une protéine importante du cytosquelette appartenant au groupe des filaments intermédiaires : la **desmine**. Les auteurs montrent une expression significativement augmentée de cette protéine chez les individus IHPS par rapport aux individus normaux. Cette forte expression a été retrouvée dans des pylores fœtaux suggérant une atteinte **précoce** du cytosquelette des CML chez les individus IHPS.

D'autres études semblent confirmer l'atteinte du cytosquelette (et des interactions entre le cytosquelette et la matrice extracellulaire) des CML (GENTILE *et al.*, 1998).

(5) LES ANOMALIES DES ICC PYLORIQUES

L'étude de LANGER *et al.* (1995) démontre que les individus IHPS présentent une **diminution significative du nombre d'ICC** au niveau du plexus myentérique et au niveau de la couche musculaire circulaire.

Les auteurs ont suggéré que l'absence des ICC chez les individus IHPS traduit un **défaut de développement des mécanismes inhibiteurs** impliqués dans la relaxation pylorique.

Pour certains auteurs, le **monoxyde de carbone** (CO) est un agent de myorelaxation provenant de la dégradation de l'hème par l'hème oxygénase (HO). L'hème oxygénase-2 (HO-2) est un isoforme de HO qui est présent au sein des neurones entériques et des **ICC intramusculaires**. Ces auteurs pensent que le CO est un **second messager** utilisé par ces cellules pour communiquer entre elles et avec les cellules musculaires lisses. Des perturbations des communications intercellulaires pourraient être à l'origine d'anomalies de la contraction pylorique (PIOTROSKA *et al.*, 2003 ; PORCHER *et al.*, 1999).

D'autres études soulignent la relation étroite entre **monoxyde d'azote** et ICC et ont suggéré que le NO pouvait être un facteur de survie pour les ICC (CHOI *et al.*, 2007).

(6) LES ANOMALIES DE L'INNERVATION PYLORIQUE

La contraction et la relaxation du sphincter pylorique sont également sous **contrôle nerveux** par le biais de systèmes excitateurs et inhibiteurs. L'action orthosympathique est plutôt excitatrice vis à vis du sphincter pylorique tandis que le parasymphatique a tantôt une action excitatrice (neurones cholinergiques), tantôt une action inhibitrice (neurones non adrénergiques et non cholinergiques) (SAPS *et al.*, 2008).

Concernant les cellules ganglionnaires, la littérature nous offre des résultats divergents entre les auteurs : certains sont en faveur d'une **maturation incomplète** des ganglions nerveux (FRIESEN *et al.*, 1956), pour d'autres, un processus de **dégénérescence** serait en cause (SPITZ *et al.*, 1975).

Le nombre de corps cellulaires est significativement diminué dans l'étude de LANGER *et al.* (1995), tandis que dans l'étude de JONA (1978), une **dégénérescence neuronale** a été mise en cause.

Des protéines synaptiques ou d'adhésions telles que la **NCAM** (*neural cell adhesion molecule*) peuvent être significativement diminuées au sein des couches musculaires des individus IHPS (KOBAYASHI *et al.*, 1995).

Concernant les **cellules gliales**, différents marqueurs sont utilisés :

- Marquant les **astrocytes** (protéine S-100 ; GFAP pour *Glial fibrillary acidic protein*)
- Marquant les **cellules de Schwann** (protéine S-100, protéine D7)

L'étude de KOBAYASHI *et al.* (1994) démontre que les individus IHPS présentent une diminution significative du marquage au niveau des couches musculaires hypertrophiées. Concernant les différentes innervations :

- L'innervation **cholinergique** est remaniée. Les voies nerveuses semblent être très réduites au sein des couches musculaires des individus IHPS. Elles sont cependant conservées au niveau du plexus myentérique (KOBAYASHI *et al.*, 1994)
- L'innervation **adrénergique** est absente chez les individus IHPS (OHSHIRO *et al.*, 1998).
- L'innervation **peptidergique** (substance P, VIP, neuropeptide Y) est significativement réduite à absente au sein des couches musculaires (SHEN *et al.*, 1990 ; WATTCHOW *et al.*, 1987).
- L'innervation **nitrinergique** est elle aussi très remaniée et réduite au niveau des couches musculaires hypertrophiées chez les individus IHPS. Certains auteurs pensent que le **NO** a un rôle important dans la **relaxation pylorique** ; son absence ou la diminution de l'activité de la **nNOS** (neuronal Nitric Oxyde Synthase), enzyme responsable de la synthèse de NO (elle-même pouvant être secondaire à une diminution de l'expression de son gène) pourrait être responsable de l'**hypertrophie pylorique** (WANDERWINDEN *et al.*, 1992 ; KOBAYASHI *et al.*, 1995). D'autres auteurs tels HUANG *et al.* (1993) confirment ces résultats en créant des lignées de souris KO (knockout) pour le gène nNOS : ces souris ont toutes présenté une hypertrophie du sphincter pylorique et de la couche musculaire circulaire de l'estomac.

(7) LES FACTEURS DE CROISSANCE

Ce sont des peptides qui contrôlent la **prolifération cellulaire** et régulent certaines des fonctions cellulaires.

Parmi ces facteurs, l'expression de l'**Insulin-like growth factor-I** (IGF-I) a fait l'objet d'une attention particulière : JABLONSKI *et al.* (2006) ont montré que l'expression de l'IGF-I (et de ses récepteurs) est significativement supérieure au sein des pylores hypertrophiés des enfants IHPS ; cette expression étant essentiellement concentrée dans la couche musculaire circulaire (OHSHIRO *et al.*, 1998).

D'autres facteurs de croissances tels que PDGF (*Platelet-derived growth factor*), le PDEGF (*Platelet-derived endothelial cell growth factor*), les TGF- α et - β (*Transforming growth factor- α et - β*) et l'EGF (*Epidermal growth factors*) semblent également être impliqués (OHSHIRO K *et al.*, 1998 ; SHIMA *et al.*, 2000 ; SHIMA *et al.*, 1999).

(8) LES PROTEINES EXTRACELLULAIRES

La trame protéique est complètement modifiée et modifiée chez les individus IHPS (sulfate de **chondroïtine**, la **fibronectine**, la **laminine**, le **collagène** et l'**elastine**) (CASS *et al.*, 1991 ; GENTILE *et al.*, 1998 ; MIYAZAKI *et al.*, 1998 ; OUED *et al.*, 1999)

c) DIAGNOSTIC

Cliniquement l'animal présente des **vomissements** fréquents depuis le sevrage (à intervalle régulier après un repas), souvent en « jets », avec un appétit et une défécation conservés (BROWN *et al.*, 2007).

Les animaux restent alertes et vifs, cependant les vomissements répétés peuvent entraîner un **amaigrissement** et un **retard de croissance** (BROWN *et al.*, 2007)

Remarque : Il sera ici très important d'inclure dans le diagnostic différentiel des vomissements, des anomalies œsophagiennes tels qu'un mégaoesophage, des brides vasculaires ou encore un corps étranger œsophagien.

Des examens complémentaires peuvent être envisagés : biochimie, hématologie, ionogramme ; ces examens montrent rarement des anomalies.

La radiographie avec ou sans produit de contraste constituait, il y a quelques années, le moyen de diagnostic le plus courant d'une sténose pylorique congénitale (en révélant un retard à la vidange gastrique notamment).

Aujourd'hui, on utilise plus couramment l'**endoscopie** ou l'**échographie**.

A l'endoscopie on observera :

- Une hypertrophie des plis muqueux circulaires entourant le canal pylorique
- Une hypertrophie et une inflammation de la muqueuse de l'antre pylorique

De plus, l'intérêt majeur est la possibilité de réaliser **des biopsies** en vue d'une histologie.

A l'échographie on observera :

- Une distension gastrique
- Un hyperpéristaltisme antral
- Un épaississement de la couche musculaire ou de la muqueuse du canal pylorique (> 4mm)
- La mise en évidence d'un corps étranger gastrique ou d'une néoplasie gastrique.

d) CONDUITE THERAPEUTIQUE ET PRONOSTIC

En règle générale, on procèdera à une pyloromyotomie ou à une pyloroplastie avec ou sans résection de l'antre pylorique qui permettent dans un grand nombre de cas, la résolution de la majorité des symptômes. Le pronostic est donc plutôt bon après intervention chirurgicale (DAUDET, 2007).

6. AGANGLIONOSE/HYPOGANGLIONOSE CONGENITALE

Les lésions observées chez les animaux présentant une aganglionose ou une hypoganglionose sont très proches de celles que l'on peut rencontrer lors de maladie de Hirschsprung.

Elles se traduisent principalement par un **déficit en cellules ganglionnaires** au sein des plexus myentériques et sous-muqueux. De plus, dans l'hypoganglionose, le nombre de **fibres cholinergiques** est significativement diminué (O'DONNEL *et al.*, 2009).

Remarque : lors de « maladie de Hirschsprung », les lésions des plexus sont localisées au **colon distal**. Ce n'est pas toujours le cas chez les mammifères domestiques.

a) EPIDEMIOLOGIE

L'**incidence** de la maladie de Hirschsprung (HSCR) est d'environ **1 cas pour 5000** naissances (GERSHON, 2010) avec un sex-ratio en faveur des mâles. Aucun chiffre n'est disponible en médecine vétérinaire.

Parmi les mammifères domestiques, ces affections sont rarissimes et ont été décrites chez le **chat**, le **poulain**, la **souris** et le **porc** (ROE *et al.*, 2010 ; BROWN *et al.*, 2007).

Chez l'homme, 90 % des cas se manifestent au cours de la **période néonatale**. Les 10 % restants ont généralement un historique de constipation sévère et de distension abdominale intermittente (ROE *et al.*, 2010).

On la classifie généralement en fonction de la **taille du fragment aganglionnaire** (TAM *et al.*, 2009) :

- SS-HSCR (Short segment) : environ 80 % des cas
- LS-HSCR (Long segment) : environ 20 % des cas

L'**aganglionose totale du colon** (TCA) est une forme particulière et rare de maladie de Hirschsprung présente dans 2 à 13 % des cas (CASS *et al.*, 1987 ; MOORE *et al.*, 1991). Elle se définit par une atteinte des ganglions nerveux de la valvule iléo-caecale à l'anus. Secondairement à cette atteinte, l'individu présente un **mégacôlon** étendu.

Des formes encore plus rares d'aganglionose peuvent intéresser le tractus digestif du duodénum à l'anus.

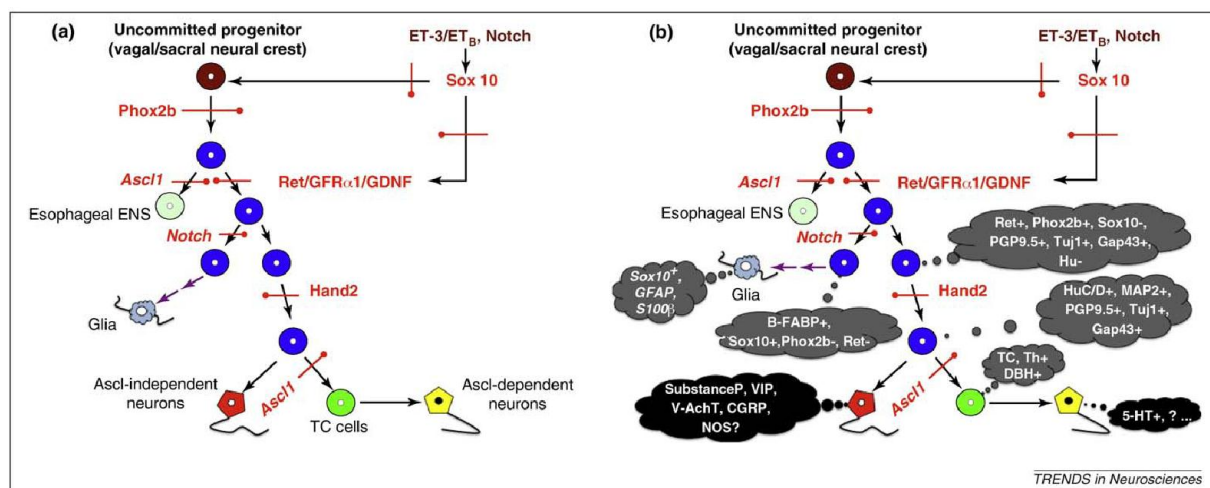
b) PHYSIOPATHOGENIE

La HSCR est une forme particulière de **neurocristopathie** (dysplasie de tissus dérivés de la crête neurale).

La pathogénie de la HSCR a été étudiée par de nombreux auteurs et l'on en présentera seulement les axes majeurs en s'appuyant sur les recherches en médecine humaine et celles portant sur des **modèles animaux** (murins essentiellement).

Lors de leur migration, les cellules de la crête neurale vont se **différencier**, être stimulées spécifiquement par des **facteurs de croissance** et exprimer certains **facteurs de transcription** (figure 36).

Figure 36: Schéma récapitulatif de la différenciation cellulaire des cellules du SNE (d'après GERSHON, 2010).



Légende : (a) : A chaque **étape** de différenciation, des molécules différentes sont nécessaires. Par exemple les facteurs *RET*, *GFRα1* (*GDNF* family receptor-α1) et *GDNF* (*Glial cell derived neurotrophic factor*) permettent aux cellules d'entrer dans **une voie de différenciation commune** aux neurones et aux cellules gliales mais localisée au SNE extra-œsophagien. La voie de signalisation du SNE œsophagien nécessitant précocement le facteur *Ascl1*. Plus tard, une seconde étape permettra de différencier les cellules gliales des neurones entériques (*Notch* pour les premières, *Hand2* pour les secondes). Certains facteurs présents initialement agissent également plus tardivement, en fin de différenciation, c'est le cas d'*Ascl1* intervenant également dans la spécialisation cellulaire des neurones en « fin de chaîne » (formation des neurones temporairement catécholaminergiques puis sérotoninergiques).

(b) : Les nuages grisés représentent les marqueurs communément utilisés pour identifier les différents types cellulaires

(1) LE COMPLEXE RET/GDNF/GRFA1

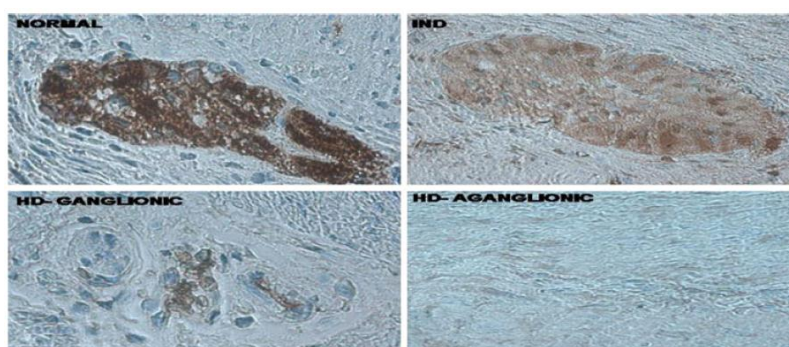
Parmi l'ensemble des gènes qui régulent le développement du SNE, l'un des plus importants est sans conteste le **proto-oncogène *Ret*** (figure 36, 37 et 38). De toutes petites modifications du gène *Ret* sont retrouvés dans 70 % des cas de HSCR. Ce gène a une **pénétrance incomplète** et très certainement liée au sexe. La sévérité des formes cliniques est très variable (GERSHON, 2010).

Le gène *Ret* code pour une protéine récepteur-kinase transmembranaire qui se dimérise au contact d'un complexe formé par le GDNF et le GRFα1 (GERSHON, 2010). Cette association stimule la **prolifération**, la **migration**, la **survie** et la **différenciation** des cellules dérivées de la crête neurale (*Enteric Neural Crest-Derived Cells* ENDCDCs). En effet en l'absence de RET, les ENDCDCS entrent en **apoptose** peu de temps après leur arrivée à destination (TARAVIRAS *et al.*, 1999).

Certains auteurs pensent que la **taille du pool** de cellules constituant l'ENCDC constitue un déterminant majeur dans sa capacité à migrer de l'extrémité proximale à l'extrémité distale du tractus digestif. En effet, l'étude de BARLOW *et al.* (2008) démontre *in vitro* sur des embryons de souris qu'une diminution du nombre de cellules pré-migratoires de la crête neurale au niveau vagal, entraîne une incapacité à coloniser le côlon distal.

De plus, certaines molécules, comme la **vitamine A**, peuvent interagir avec le GDNF et permettent d'induire la migration des ENCDCs. Une **carence** en vitamine A pourra donc conduire à une aganglionose par un déficit de migration (FU *et al.*, 2010). A l'inverse, une ingestion excessive de vitamine A pourrait conduire à une **ganglioneuromatose** ou à une **dysplasie neuronale** secondaire à une **réduction excessive** de PTEN, une phosphatase impliquée dans la croissance cellulaire, la prolifération et la mort cellulaire (O'DONNELL *et al.*, 2011) (figure 37).

Figure 37: Réduction significative de l'expression de PTEN chez des patients humains mise en évidence par immunohistochimie (d'après O'DONNELL *et al.*, 2011)



Légende : *PTEN* est très fortement exprimée au sein des ganglions des plexus sous-muqueux et myentériques. En revanche, son expression est très significativement diminuée au niveau des ganglions géants chez les patients IND (Intestinal Neuronal Dysplasia). Elle est inexistante chez les patients atteints de Hirschsprung (HD).

(2) LES ENDOTHELINES

La famille des endothélines comprend trois polypeptides de 21 acides aminés ET-1 (gène *EDN1*), ET-2 (respectivement *EDN2*) et ET-3 (respectivement *EDN3*). Ce sont des molécules connues pour être vasoconstrictrices mais des études récentes ont mis à jour leur importance dans le développement du système nerveux entérique.

La migration cellulaire fait intervenir des molécules attractives, telle l'**endothéline-3** (ET-3) (figures 38, 39). Son absence ou celle d'ET_B (récepteur à l'endothéline 3 se trouvant entre autre sur les ENCDCs) conduit à une **aganglionose de la portion distale du côlon** (BAYNASH *et al.*, 1994 ; HOSODA *et al.*, 1994).

Figure 38: Principaux gènes d'intérêts dans la HSCR
(d'après GERSHON, 2010).

Gène mis en jeu	Nom officiel / catégorie	Rôles / déficits en cas d'absence
RET	Récepteur à activité tyrosine- kinase	Les délétions au niveau de ce gène sont incompatibles avec le développement adéquat du SNE et du rein. Des mutations « gain de fonction » sont associées avec les néoplasies endocriniennes multiples (MEN2b)
GDNF	<i>Glial cell line neurotrophic factor</i> . Membre de la famille GDNF. Active le récepteur RET en formant un complexe avec GFR α 1 (ou GFR α 2)	Important dans le développement du SNE et la survie des neurones dopaminergiques. Protection des motoneurons vis-à-vis de l'apoptose
NRTN	Neurturine. Cytokine de la famille du GDNF	Intervient dans des stades plus tardifs du développement du SNE
EDNRB	<i>Endothelin receptor type B</i> . Encode pour un récepteur couplé à une protéine G. Activé par ET-1, ET-2 et ET-3	Couplé au système phosphatidylinositol. Effet vasoconstricteur chez l'adulte. Importance dans le développement du SNE et des mélanocytes
EDN3	Code pour l'endothéline 3 (ET-3)	Dérive de l'endothélium ou du mésenchyme entérique. Activation sélective du récepteur à l'endothéline B
ECE1	<i>Endotheline converting enzyme 1</i> . Conversion par protéolyse des formes inactives des endothélines en formes actives	Importance dans le développement du SNE (ET-3), du cœur et de la région crânio-faciale (ET-1, ET-2)
SOX10	<i>Sex determining region Y box 10</i> . Encode pour un facteur de transcription impliqué dans le développement et la détermination du devenir cellulaire	Transfert d'ADN du noyau au cytoplasme. Importance pour le développement des NCC et du SNP. Mutations rencontrées lors de syndrome de Waardenburg-Sha et lors de <i>Waardenburg-HSCR</i>
ZEB2	<i>Zinc finger E-box binding homeobox 2</i> . Encode pour des protéines de la famille des Zfh1 (famille des protéines à doigts de zinc.)	Agit comme gène répresseur et interagit avec des protéines SMAD activés (facteurs de croissance de la famille du TGF β). Des mutations de ce gène ont été associées à l'HSCR dans le syndrome de Mowat-Wilson. Un rôle dans le développement du SNE est suspecté également (par régulation du TGF β ou celle des <i>Bone morphogenic proteins</i>).
PHOX2B	<i>Paired-like homeobox 2b</i> . Facteur de transcription associé à l'AND faisant partie de la famille des protéines homéotiques	Critique dans la formation des neurones sympathiques et l'acquisition du phénotype noradrénergique. Une délétion au niveau de ce gène entraîne des malformations au niveau du SNE. Initialement exprimée par les cellules indifférenciées, son expression est sous-réglée par les cellules gliales et maintenue dans les neurones entériques matures.
TCF4	<i>Transcription factor 4</i> . Facteur de transcription de type hélice-boucle-hélice. Reconnaissance d'un site de fixation E-box. Interaction avec β -caténine.	Des mutations sont associées avec le syndrome de Pitt-Hopkins. Dysmorphisme. Parfois coexistence entre HSCR et syndrome de Pitt-Hopkins.

(3) LA MATRICE EXTRACELLULAIRE (MEC)

Les cellules **mésenchymateuses** peuvent également exprimer ET_B. L'interaction d'ET-3 avec ET_B permet un développement important du muscle lisse et une augmentation de la sécrétion de **collagène de type IV** et de **laminine-1** (ROTHMAN *et al*, 1996). La laminine-1 est un promoteur de la neurogénèse (CHALAZONITIS *et al*, 1997) et pourrait, lorsqu'elle est en excès, accentuer la précocité de la différenciation neuronale.

D'autres molécules de la MEC ont un rôle déterminant dans la migration cellulaire : les **intégrines**, la **fibronectine**, la **tenascine-C** etc...

Le guidage « **perpendiculaire** » des ENCDCs au sein des couches de la paroi du tube digestif dépend également de molécules particulières, les **nétrines** par exemple (par chimiotactisme).

(4) LA DIFFERENTIATION CELLULAIRE

Une fois arrivées à destination, les cellules composant le pool d'ENCDCs finissent de se différencier.

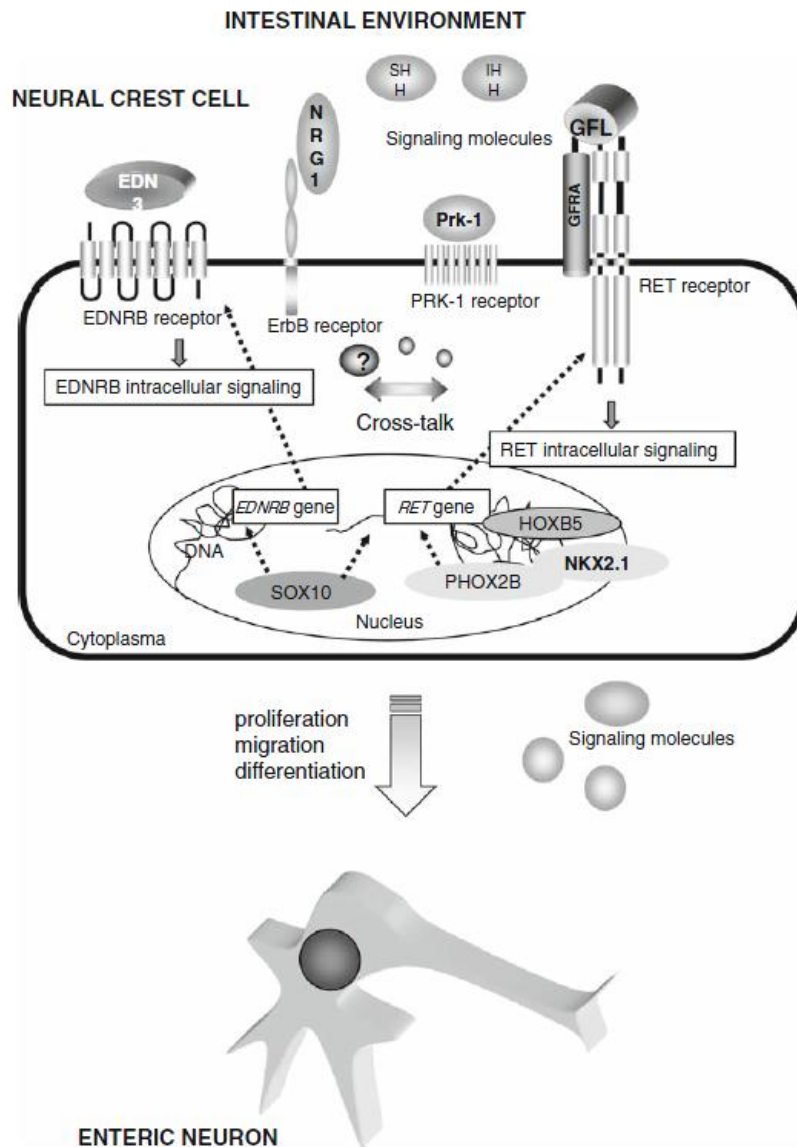
Certains gènes, tels que *Sox10* par exemple, vont être sous-régulés au sein des neurones et maintenus dans les cellules gliales. Le gène *Notch* est essentiel pour le développement des cellules gliales. La **sur-** ou **sous-expression** d'un ensemble de molécules (figure 39) va permettre aux cellules constituant le système nerveux entérique d'exprimer leur très grande **diversité phénotypique**.

Les neurones les plus précoces qui se mettent en place sont les **neurones sérotoninergiques** (PHAM *et al*, 1991). La 5-HT_{2B} libérée par ces neurones constitue un important stimulant de la **neurogénèse** du SNE et également un stimulant pour la prolifération et le développement des ICC.

Plus tardivement dans le développement du SNE (quinzième jour de vie embryonnaire chez l'embryon de souris), d'autres molécules telles que **Pten** (*phosphatase and tensin homolog*) vont jouer leur rôle.

En effet, l'étude de PUIG *et al* (2009) portant sur un modèle murin, rapporte que des délétions spécifiques du gène *Pten* au sein du pool de cellules ENCDCs, entraîne une **hyperplasie et/ou une hypertrophie neuronale** conduisant à terme à une ganglioneuromatose (par inhibition de la fonction apoptotique) ou à une pseudo-obstruction chronique de l'intestin.

Figure 39: Représentation schématique des interactions moléculaires conduisant au développement du SNE
(d'après TAM *et al*, 2008)



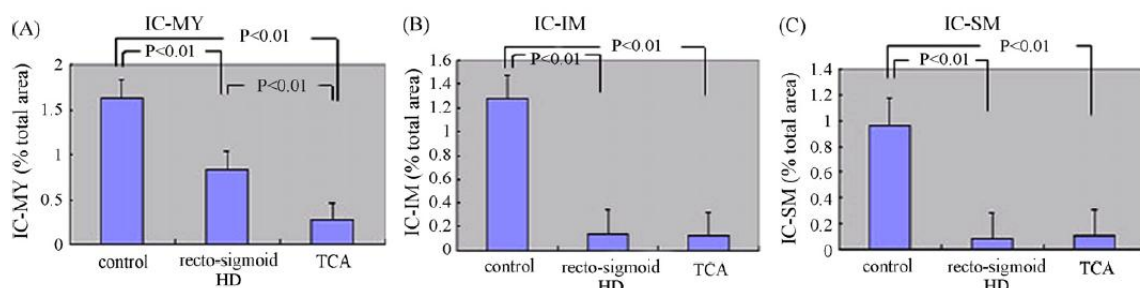
Légende : L'expression du gène *RET*, soumise à régulation via des facteurs de transcription (*SOX10*, *PHOX2B* etc.), conduit à la formation de la protéine *RET*. Cette protéine forme alors un complexe avec les *GFRα* et les *GFL* (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor family, *GDNF*), activant ainsi une voie de signalisation intracellulaire conduisant à la migration, la prolifération et la différenciation des cellules de la crête neurale en cellules du SNE.

De manière similaire, le récepteur *EDNRB* est activé par *EDN3* et initie une autre voie de signalisation fondamentale dans le développement du SNE. D'autres voies, moins bien connues, ont été placées sur le schéma (*Prk-1/Prk-1* récepteur et *NRG1/ErbB* récepteur)

(5) L'ATTEINTE DES ICC

Wang *et al* (2008) ont montré sur des patients présentant une HSCR (ou HD) ou une TCA qu'il existait une **réduction significative de la densité en ICC**, tous types confondus (figure 40).

Figure 40: Variation de la densité des ICC mise en évidence par immunohistochimie chez l'homme
(d'après WANG *et al*, 2009)



Légende : On constate une diminution drastique de la densité en ICC chez les individus TCA et HD comparativement aux témoins, quelques soit les ICC concernées. Il existe même une différence significative entre les IC(ICC)-MY des individus HD par rapport à celles des individus TCA. Ceci traduisant une perturbation de la motilité digestive encore plus importante chez les individus TCA.

c) DIAGNOSTIC

Cliniquement le patient (humain ou animal) présente très couramment un **mégacôlon** et souffre d'une **constipation sévère ou de signes d'obstruction intestinale**. Ce tableau clinique s'accompagne de **vomissements** et/ou d'une **distension abdominale**.

Des examens d'imagerie (radiographie ou échographie) peuvent être réalisés mais ne constitue pas un diagnostic de certitude d'une atteinte ganglionnaire. En effet, comme nous l'avons vu plus haut, un mégacôlon peut être d'origine très variée (primaire ou secondaire). Le diagnostic sera donc **histopathologique** et **immunohistochimique**.

d) CONDUITE THERAPEUTIQUE ET PRONOSTIC

Lorsqu'il est possible, le traitement est **chirurgical** dans la majorité des cas et passe par l'exérèse du fragment aganglionnaire puis le raccord entre les deux portions saines.

Il n'en demeure pas moins qu'à long terme, 70 % des enfants présenteront une incontinence fécale ou une constipation après l'intervention (KENNY *et al*, 2010), 10 % même auront une atteinte tellement sévère qu'ils auront besoin d'un **tube de colostomie** à demeure.

7. AGENESIE DU MUSCLE LISSE SUR UNE PORTION DU TUBE DIGESTIF

Cette atteinte du muscle lisse est **très rare** et les données de la littérature sont assez réduites. Elle se manifeste généralement chez des individus nouveau-nés, plus particulièrement, des prématurés (ORETTI, 2010).

A l'admission, les individus présentent des signes de **perforation** ou d'**obstruction intestinale**.

Concernant la pathogénie, de nombreuses hypothèses contradictoires sont énoncées et personne ne sait, à l'heure actuelle, si l'atteinte est primaire (anomalie congénitale, embryonnaire) ou secondaire à un processus inflammatoire ou ischémique (CARROL, 1973).

Certains auteurs évoquent même la possibilité d'une **association de malformations** telles qu'une atrésie intestinale et biliaire (FU *et al*, 1998).

Le **pronostic** de cette affection est bon lorsqu'un diagnostic est posé de manière précoce et que la portion d'intestin est retirée.

B. LES ATTEINTES TUMORALES DE LA TUNIQUE MUSCULAIRE

Des classifications dans la littérature humaine ont été proposées concernant les tumeurs digestives mésenchymateuses (figure 41) (STELOW *et al.*, 2007). Cette partie n'a pas pour vocation de présenter de manière exhaustive toutes les atteintes tumorales possibles mais seulement les principales lésions rencontrées chez les mammifères domestiques.

Figure 41 : Distinctions endoscopiques, échographiques, cytologiques et immunohistochimiques des tumeurs mésenchymateuses gastro-intestinales les plus courantes chez l'homme
(d'après STELOW *et al.*, 2007)

Néoplasie	Données échographiques	Données cytologiques	Immunohistochimie
GIST	Bonne délimitation, homogénéité, lésion hypoéchogène se développant à partir de la musculaire-muqueuse ou de la tunique musculaire (++)	Distribution abondante et aléatoire de groupes de cellules épithélioïde et fusiformes. Figures d'atypies cellulaires et de mitoses.	CD117+, CD34+, SMA-, Desmine-, S100- ^a
Léiomyome	Bonne délimitation, homogénéité, lésion hypoéchogène se développant à partir de la musculaire-muqueuse ou de la tunique musculaire (++)	Faible abondance de fragments cellulaires organisés en fascicules. Absence d'atypie ou de figure de mitose.	CD117-, CD34-, SMA+, Desmine+, S100-
Léiomyosarcome	Bonne délimitation en général, lésion hypoéchogène irrégulière se développant à partir de la musculaire-muqueuse ou de la tunique musculaire (++) La lésion peut apparaître hétérogène avec de nombreuses zones de nécrose.	Faible abondance de fragments cellulaires organisés en fascicules. Présence d'atypie ou de figure de mitose.	CD117-, CD34-, SMA+, Desmine+, S100-
Schwannome	Lésion hypoéchogène bien délimitée provenant généralement de la sous-muqueuse.	Distribution abondante et aléatoire de groupes de cellules fusiformes et épithélioïde. Parfois pléomorphisme cellulaire et nucléaire.	CD117-, CD34-, SMA-, Desmine-, S100+
Glomus tumor	Lésion bien délimitée, hypoéchogène, homogène ou hétérogène provenant de la sous-muqueuse (++) ou d'une autre couche.	Groupes de cellules petites à moyennes densément regroupées. Rondes à polygonales. Très grande homogénéité cellulaire ;	CD117-, CD34-, SMA+, Desmine-, S100-
Granular cell tumor	Lésion bien délimitée, hypoéchogène et hétérogène provenant de la sous-muqueuse (++) ou de la tunique musculaire.	Groupes de cellules larges et cohésives présentant un cytoplasme granuleux abondant et des limites cellulaires peu distinctes.	CD117-, CD34-, SMA+, Desmine+, S100+

Légende : GIST : Tumeur stromale gastro-intestinale ; SMA : actine du muscle lisse

^a : Parfois les GIST peuvent présenter une immunoréactivité vis-à-vis des anticorps anti-SMA, anti-desmine et anti-S100.

Cette distinction est très importante car elle détermine le **pronostic** bien que cette donnée soit contestée par certains auteurs (MAAS *et al.*, 2007) qui considèrent qu'il n'y pas de différence significative à condition que l'exérèse chirurgicale soit **complète**.

1. LEIOMYOME, LEIOMYOSARCOME ET LEIOMYOBLASTOME

a) LEIOMYOME

Un léiomyome est une **tumeur bénigne** qui dérive des cellules musculaires lisses. Chez les mammifères domestiques, on rencontre de manière sporadique des léiomyomes de localisations très diverses (voir figures 42, 43 et 44).

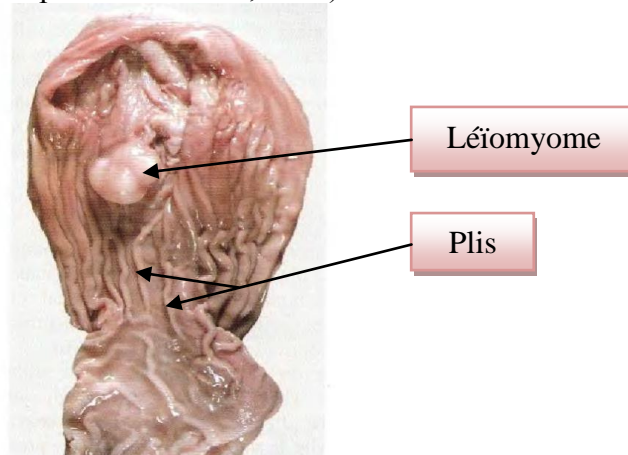
(1) EPIDEMIOLOGIE

L'incidence des néoplasies gastro-intestinales se situent entre 0,1 à 0,2 % chez le chien. Parmi ces néoplasmes, les **léiomyomes** et les **léiomyosarcomes** (GILMS) constituent environ 10 à 30 % des tumeurs intestinales (FROST *et al.*, 2003) mais ces chiffres sont probablement surestimés du fait que ces tumeurs sont parfois confondues avec d'autres tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Chez le chat, les tumeurs sont plutôt localisées dans l'intestin grêle tandis que chez le chien, elles sont plutôt recto-coliques (MARKS, 2003).

(2) QUELQUES EXEMPLES LESIONNELS

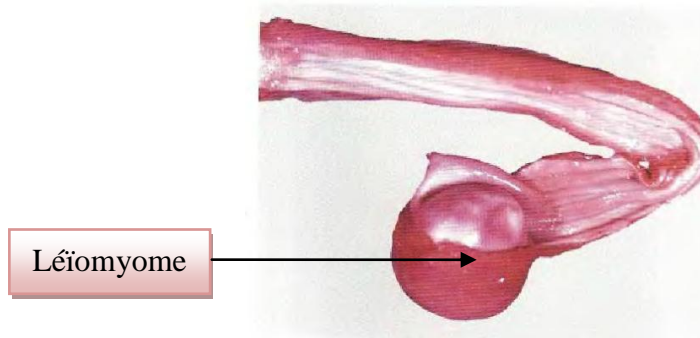
Concernant le **léiomyome gastrique**, la médiane d'âge du diagnostic est de 16 ans avec une prédisposition raciale en faveur du **Beagle** (SIMPSON, 2009).

Figure 42: Photographie d'un léiomyome gastrique chez un chien (d'après GELBERG, 2007).



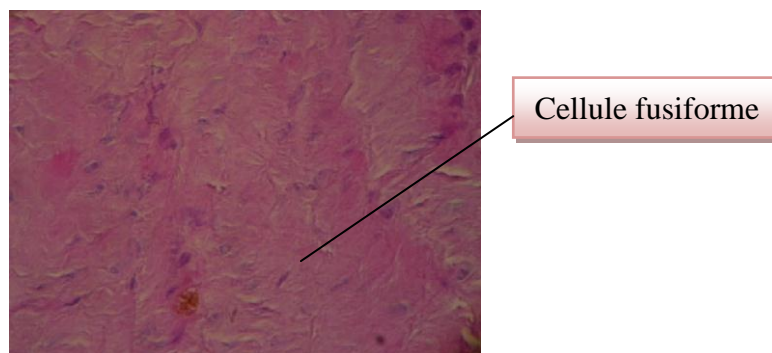
Légende: La tumeur est recouverte par une muqueuse préservée.

Figure 43: Photographie d'un léiomyome œsophagien chez un chien (d'après GELBERG, 2007).



Légende : la tumeur se développait à partir de la tunique musculaire et faisait protusion à travers la lumière.

Figure 44: Aspect histologique d'un léiomyome chez un chat (d'après AKHTARDANESH, 2011).



Légende : Coloration par l'HES, grossissement x 400.
On observe des cellules fusiformes éosinophiles bien différenciées. Absence de signe de malignité.

Sur le plan histologique, les tumeurs sont constituées de cellules **fusiformes**, à cytoplasme abondant, très **éosinophile** (figure 45). Les figures de mitoses la plupart du temps sont généralement peu nombreuses.

En immunohistochimie, on observe une forte positivité diffuse avec des **anticorps anti-desmine** et **anti-SMA alpha**.

b) LEIOMYOSARCOME

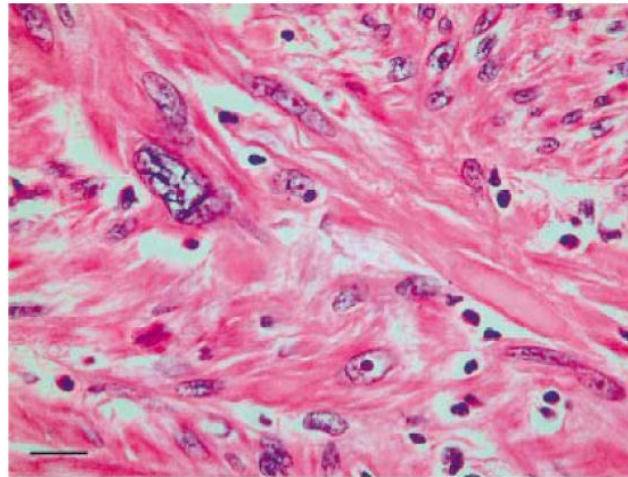
(1) DISTINCTION FORME MALIGNE/ BENIGNE

Un léiomyosarcome est une **tumeur maligne** très invasive localement qui dérive des CML. Il touche principalement le **jéjunum** et le **caecum** des vieux chiens (médiane d'âge de 10,5 ans) (COHEN *et al*, 2003). Cette tumeur est d'apparition très rare.

Macroscopiquement, ces tumeurs se présentent sous la forme de **polypes intraluminaux nécrotico-hémorragiques** dérivant de la tunique musculaire du tube digestif.

A l'analyse histopathologique, les tumeurs sont le plus souvent bien **différenciées** et riches en **cellules fusiformes** à cytoplasme abondant et éosinophile présentant un **haut grade de malignité** (activité mitotique élevée, pléomorphisme nucléaire) (BETTINI *et al.*, 2003; COOPER *et al.*, 2002; MIETTINEN *et al.*, 2000) (figure 45).

Figure 45: Aspect histologique d'un léiomyosarcome intestinal chez un chien
(d'après BETTINI *et al.*, 2003)



Légende: Echelle = 30 µm

On observe un important pléomorphisme nucléaire (coloration HES)

La **distinction** entre un léiomyome et un léiomyosarcome n'étant pas toujours évidente, certains auteurs ont cherché des marqueurs utilisables pour différencier ces néoplasies. Parmi ces marqueurs, les **AgNOR** (*argyrophilic nucleolar organizing region*) qui sont des **agrégats protéiques intranucléaires** différents des histones, semblent être d'excellentes molécules en corrélation avec l'**index mitotique** et donc avec la malignité d'une tumeur. Les AgNOR constituent donc un outil pronostic intéressant (JOHNSON *et al.*, 1995).

Concernant le léiomyosarcome, les **métastases** sont assez fréquentes au moment de la chirurgie (entre 16 et 37,5% des cas) et concernent les nœuds lymphatiques mésentériques, le péritoine et le foie.

(2) DIAGNOSTIC

Les **signes cliniques** sont très variés : amaigrissement, douleur abdominale, vomissements/dysphagie et/ou diarrhée, léthargie, dysorexie/anorexie, déshydratation, hémorragies intestinales, masse abdominale etc...

Des effets **paranéoplasiques** sont également décrits (hypoglycémie, diabète insipide, néphrogénique, érythrocytose...) (SIMPSON, 2009) (HEAD *et al.*, 2002).

A l'échographie abdominale on observe un **épaississement de la paroi intestinale** et la présence d'une **masse digestive localisée** (PHILLIPS, 2001) ; de plus, cet examen permet la réalisation de cytoponctions ou de biopsies échoguidées à but diagnostique.

On pourra utiliser des examens immunohistochimique pour identifier le **type de tumeur** ; pour cela, on utilisera les marqueurs des muscles lisses (**actine, desmine**) mais également le marqueur Kit et le marqueur S-100 pour éliminer un GIST ou un schwannome (MAAS *et al.*, 2007).

(3) CONDUITE THERAPEUTIQUE ET PRONOSTIC

L'exérèse chirurgicale complète de la masse tumorale doit conduire à une analyse histologique.

Les **complications** possibles de ce type d'intervention sont la fuite, la déhiscence et la péritonite. Eventuellement, une sténose liée à la chirurgie peut être rencontrée et entraîner une obstruction digestive.

Le **pronostic** est plutôt bon lorsque l'intervention chirurgicale est bien réalisée et la médiane de survie est d'environ 21 mois (SIMPSON, 2009).

c) LE LÉIOMYOBLASTOME

Le léiomyoblastome est un **léiomyosarcome épithélioïde** dont l'incidence est totalement inconnue en médecine humaine et vétérinaire. Elle n'est pour l'instant décrite qu'en médecine humaine.

Cette tumeur possède une importante proportion de cellules de formes rondes à polygonales et dont le cytoplasme est éosinophile (HEAD *et al.*, 2002).

Ses caractéristiques immunohistochimiques sont très proches de celles des deux précédentes néoplasies.

2. LES TUMEURS STROMALES GASTRO-INTESTINALES

Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) sont des proliférations tumorales des ICC situés dans la tunique musculaire. C'est notamment grâce à la **microscopie électronique** et à **l'immunohistochimie** que les pathologistes ont pu aboutir à une classification plus précise de ces différentes entités tumorales (GIRARD-LUC *et al.*, 2010).

Le marqueur diagnostique des GIST est la protéine Kit ou CD117.

Actuellement, les études montrent que la très grande majorité des GIST humaines présentent une mutation somatique de KIT (GIRARD-LUC *et al.*, 2010).

En médecine vétérinaire, on rencontre les GIST chez le chien, le rat, le cheval, le bouquetin et chez des primates (GIRARD-LUC *et al.*, 2010).

a) EPIDÉMIOLOGIE

(1) CHEZ LE CHAT ET LE CHIEN

La prévalence des tumeurs gastriques et intestinales chez le chien est plutôt **faible** (3% de l'ensemble des tumeurs) (GIRAR-LUC *et al.*, 2010). Les adénocarcinomes et les lymphomes restent parmi les tumeurs primitives digestives les plus fréquentes chez le chat et le chien. Les tumeurs mésoenchymateuses représentent **10 à 30 %** des tumeurs gastro-intestinales selon les études.

A l'heure actuelle, il n'existe **pas de prédisposition sexuelle**.

L'âge au diagnostic varie entre **9,1 et 10,7 ans** (GIRARD-LUC *et al.*, 2010).

Certaines races semblent surreprésentées dans la littérature : golden retrievers, bergers allemands, labradors, bassets hounds, cockers spaniels, caniches, boxers, épagneul bretons, teckels, yorshire et Jack Russel terriers (MAAS *et al.*, 2007; RUSSEL *et al.*, 2007).

Concernant leur répartition topographique, moins de 20% de ces tumeurs sont gastriques. Les données dans la littérature sont contradictoires concernant la localisation principale (gros intestin versus intestin grêle). Les autres sites lésionnels peuvent être le mésentère ou le rectum (GIRARD-LUC *et al.*, 2010).

Actuellement les études montrent que la malignité des GIST est très difficile à déterminer et que les critères histologiques conventionnels sont insuffisants (GIRARD-LUC *et al.*, 2010).

(2) DANS LES AUTRES ESPECES

Dans l'étude de DEL PIERO *et al.* (2001) portant sur un nombre très restreint de chevaux (11 GIST équins), une prédisposition sexuelle a été suspectée (femelles > mâles).

L'âge au diagnostic varie entre 13 et 20 ans. La répartition topographique est très aléatoire. D'autres études sont nécessaires afin de préciser et de confirmer les données épidémiologiques des GIST équins.

Concernant les autres espèces de mammifères domestiques, les chiffres ne sont pas disponibles à l'heure actuelle en médecine vétérinaire.

b) PHYSIOPATHOGENIE : APPORT DE L'IMMUNOHISTOCHEMIE ET DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE

(1) RAPPEL

Au sein de la famille **des récepteurs à activité tyrosine kinase**, la protéine **Kit** a une place toute particulière dans la pathogénie des GIST. Son ligand est le facteur de croissance "*stem cell factor* » SCF".

L'interaction entre le ligand et son récepteur entraîne une phosphorylation et une activation d'un grand nombre de seconds messagers intracellulaires (PI3K/akt, Ras/MAPK, STAT) qui ont pour rôle essentiel de transmettre le signal.

Ce signal induit et régule la **croissance**, la **prolifération** et le **contrôle de la différenciation cellulaire** (GIRARD-LUC *et al*, 2010).

Le gène *Kit* est exprimé dans une **grande variété de cellules** autres que les ICC : mastocytes, cellules souches hématopoïétiques, cellules germinales primordiales, mélanocytes et certaines cellules épithéliales. En revanche, l'expression de Kit et CD34 ne se retrouve que dans les ICC.

Au sein de ces cellules, le gène *Kit* joue un **rôle oncogène majeur**.

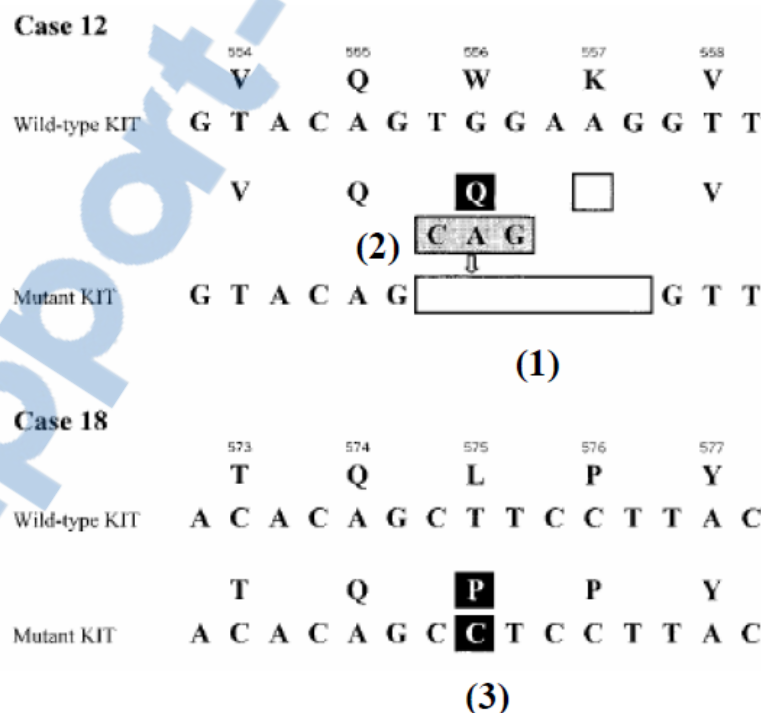
(2) MUTATIONS ET ONCOGÈNE

Plus de 80 % des GIST résulte d'une **mutation somatique de *Kit*** bien qu'il existe quelques cas rapportés de mutations germinales (HIROTA *et al*, 2003 ; LUX *et al*, 2000).

Il a été montré chez le chien que des mutations de l'**exon 11** (dont le gène est localisé sur la 13^{ème} paire de chromosomes) pouvaient être impliquées. Ces mutations, de type "gain de fonction" entraînent une activation constitutionnelle de Kit et à terme, une **prolifération cellulaire incontrôlée** (COINDRE *et al*, 2005). D'autres exons sont également impliqués dans une moindre mesure (exon 9, 13 et 17) (figure 46).

En revanche les mutations de *Kit* sur l'exon 17 sont plutôt caractéristiques des **mastocytomes**, des **leucémies myéloïde chroniques** et des **tumeurs des cellules germinales**.

Figure 46: Mutations situées sur l'exon 11 du gène *Kit* dans les GIST du chien (modifié d'après FROST *et al.*, 2003)



Légende :

Cas 12 : la mutation par délétion (1) de Trp⁵⁵⁶ (h 557) - Lys⁵⁵⁷ (h 558) coexiste avec la mutation par insertion/duplication (2) de Gln⁵⁵⁵ (h 556)

Cas 18 : mutation par substitution (3) de T par C sur le codon 575, entraînant la substitution de Leu⁵⁷⁵ (h 556) par Pro.

Rq: 15% des tumeurs humaines ne présentent pas de mutation de *KIT*; en effet, des mutations au sein d'un autre gène, le gène *PDGFRα* (codant pour la chaîne alpha du récepteur du PDGF), pourraient être impliquées dans la pathogénie des GIST (au moins 5% des GIST d'après certaines études) (HEINRICH *et al.*, 2003).

(3) PROGRESSION TUMORALE

Comme nous l'avons vu précédemment, des **anomalies génétiques** portant sur les gènes *Kit* et *Pdgfra* conduisent à la formation des GIST. Nonobstant, ces anomalies ne suffisent pas à expliquer la progression tumorale et l'extrême variabilité de l'évolution de ces tumeurs.

Certains outils, telle que l'hybridation génomique comparative (CGH), sont utilisés dans l'étude cytogénétique et moléculaire des tumeurs. Cet outil permet de mettre en évidence toutes les séquences génomiques **gagnées** ou **perdues** par une tumeur. Il offre ainsi un "**aperçu dynamique**" de l'évolution génétique d'une tumeur (MULLER, 2008).

En effet, certaines anomalies chromosomiques (délétions ou gains) ne se rencontrent que dans **certaines formes malignes de GIST**, on pense actuellement qu'elles jouent un rôle dans la progression tumorale (MULLER, 2008).

On retiendra que la **phosphorylation constitutive** de KIT conduisant à son activation continue est un phénomène universel dans la pathogénie des GIST, qu'il y ait ou non mutation sur le gène *Kit*.

c) DIAGNOSTIC

(1) CLINIQUE

Au niveau clinique, les patients présentant une tumeur apparentée à un GIST présentent des signes *non spécifiques* tels qu'une anorexie, des vomissements et de la diarrhée, des douleurs abdominales ou encore une péritonite (aigüe/chronique). Parfois une masse abdominale peut être palpée.

Les GIST métastasent de façon prédominante par la voie hématogène; plus rarement par la voie lymphatique. Les sites les plus touchés chez le chien sont le **foie** et le **péritoine** (MULLER, 2008).

(2) IMAGERIE MÉDICALE

Des examens d'imagerie médicale peuvent être mis en œuvre dès lors qu'il existe une **suspicion clinique**. Ils permettent une meilleure **localisation** de la tumeur et éventuellement une **caractérisation** de celle-ci. Les examens d'imagerie sont aussi utiles dans le suivi des patients GIST sous traitement.

(a) RADIOGRAPHIE

La radiographie sans préparation permet de mettre en évidence quelques cas de GIST, par un effet de masse significatif. On pourra également voir des foyers de calcification à l'intérieur de la tumeur.

Sur une radiographie avec produit de contraste, on pourra observer des lésions digestives plus précisément (ulcération de la muqueuse par exemple)

(b) ECHOGRAPHIE

Elle permet l'appréciation de la **structure interne** des GIST primitives ou métastatiques. Les tumeurs primitives se présentent sous la forme de **masse homogènes hypoechogènes**, parfois hétérogènes avec des zones nécrotiques, kystiques et hémorragiques.

L'intérêt supplémentaire est de réaliser des cytoponctions échoguidées.

Les métastases de GIST apparaissent plutôt sous la forme d'éléments **hypoéchogènes** au sein du tissu qu'elles envahissent.

(c) ENDOSCOPIE

Cet outil permet de mettre en évidence des lésions digestives au sein de la **muqueuse** et de la **sous-muqueuse**. De plus, cet examen présente l'intérêt de pouvoir réaliser des cytoponctions et des **biopsies lésionnelles et en périphérie** bien que celles-ci ne soient pas souvent contributives dans le cadre des GIST (MULLER, 2008).

(d) IRM, SCANNER, PET-SCAN

Ces examens d'imagerie sophistiqués et coûteux ne sont pas pour le moment, *à l'inverse de chez l'homme*, utilisés dans l'exploration des GIST et nous ne les développeront pas.

(3) DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE

Macroscopiquement, les lésions sont **nodulaires** et sont localisées dans l'épaisseur de la tunique musculaire (figure 47) Elles sont généralement **bien délimitées, non encapsulées**, de **consistance ferme** et de **couleur blanchâtre** (figure 48) (DEL PIERO *et al.*, 2001 ; GIRARD-LUC *et al.*, 2010).

A l'analyse histopathologique, on rencontre majoritairement le type histologique **fusiforme** (80 % des cas canins). Les cellules sont alors caractérisées par un cytoplasme peu abondant, éosinophile pâle à amphophile et par un noyau régulier, rond à ovale dont la chromatine est dense.

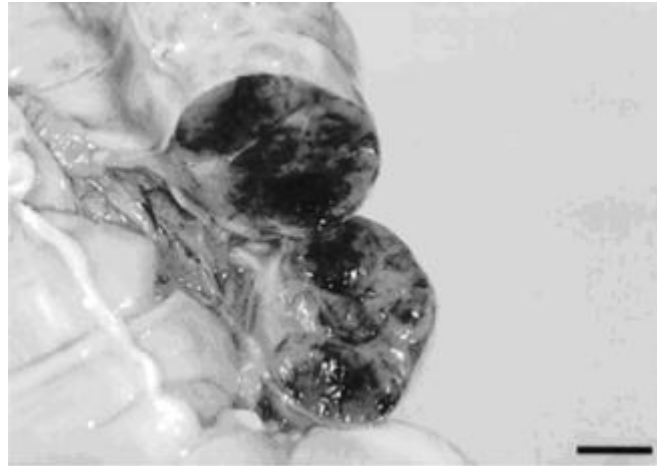
Par ailleurs le cytoplasme peut contenir une vacuole juxtanucléaire. La matrice extracellulaire est peu abondante et les vaisseaux intratumoraux nombreux (GIRARD-LUC *et al.*, 2010).

Le second aspect histologique typique est le type **épithélioïde** (souvent apparenté au léiomyoblastome cité plus haut).

Cette forme est présente dans moins de 5 à 20 % des tumeurs canines. L'organisation se fait ici en **volumineux massifs de cellules** caractérisées par l'abondance de leur cytoplasme, tantôt vacuolisé, souvent clair et présentant un noyau central à chromatine dense (figure 49) (GIRARD-LUC *et al.*, 2010).

Parfois, on retrouve à l'histologie une forme mixte composé d'un tissu de type fusiforme et d'un autre de type épithélioïde.

Figure 47: Vue macroscopique d'un GIST unique du caecum chez un poney
(d'après DEL PIERO *et al.*, 2001)

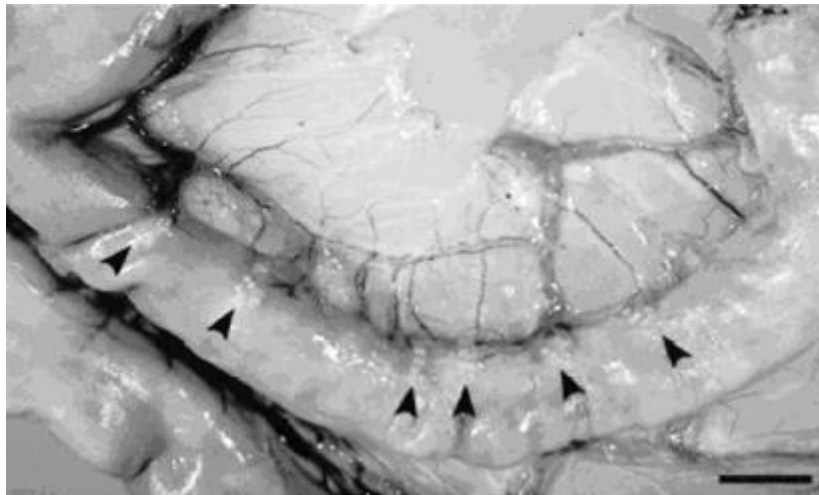


Légende :

Echelle = 1cm.

Masse encapsulée, sessile et plurilobée. Présence d'un tissu gélatineux séparant les lobules.

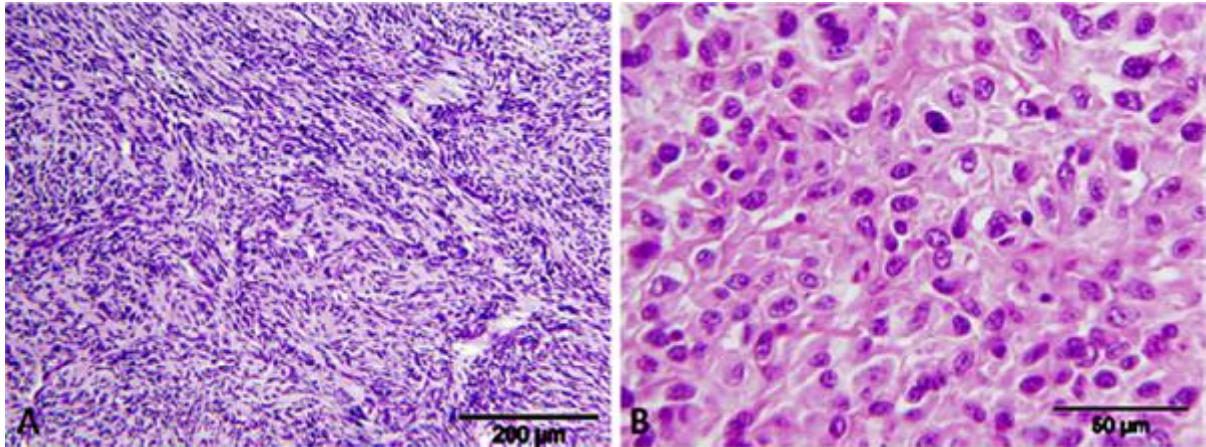
Figure 48: Vue macroscopique de GIST multiples localisés dans l'iléon d'un équidé
(d'après DEL PIERO *et al.*, 2001).



Légende : *Echelle = 2.5cm.*

On observe de nombreux nodules blanchâtres (têtes de flèche noires) répartis sur la séreuse.

Figure 49: Aspect microscopique des deux principaux types de tumeurs mésenchymateuses a retrouvé dans les GIST
(d'après GIRARD-LUC *et al.*, 2010).



Légende:

En A, GIST de type histologique fusiforme (coloration HES x 100);

En B, GIST de type histologique épithélioïde (coloration HES x 400).

Il existe des variantes histologiques à ces deux types principaux (d'après COINDRE *et al.*, 2005):

- Le type **pléomorphe**: cellules tumorales de grande taille, à noyau très volumineux, et de forme irrégulière, parfois multinucléées.
- La forme à **stroma myxoïde**: stroma abondant riche en mucine, bleuté, avec présence de faisceaux de cellules fusiformes. Cette forme est la plus fréquente des GIST équin (DEL PIERO *et al.*, 2001).
- Les formes de type **paragangliome** (ou carcinoïde): prolifération de cellules épithélioïdes organisées en massifs d'aspect endocrinoïde séparés par un stroma collagène abondant.

Bien que les considérations morphologiques soient importantes, la confirmation d'un diagnostic de GIST passe par la réalisation d'examen immunohistochimiques.

(4) DIAGNOSTIC IMMUNOHISTOCHIMIQUE

Pour rappel, l'immunohistochimie consiste en une **recherche** et une **identification** de protéines ou de polypeptides fabriquées par les cellules au moyen d'**anticorps**. Dans le cadre des GIST, la détection de l'immun complexe fait généralement appel au "complexe avidine-biotine-peroxydase" (ABC/PO) qui permet d'amplifier le signal.

(a) LA PROTEINE KIT OU CD117

Kit est actuellement **le marqueur diagnostique le plus fiable des GIST** de par son excellente sensibilité et spécificité.

Les deux anticorps les plus utilisés actuellement sont l'anticorps polyclonal A4502 (Dako, Glostrup, Danemark) et l'anticorps monoclonal SC168 ou C-19 (Santa Cruz, USA).

Les contrôles utilisés (témoins positifs) sont les **mastocytes** présents dans le chorion de la muqueuse digestive et également souvent présent au sein du GIST. L'interprétation de l'immunomarquage passe par une étude du nombre de cellules positives, de la **localisation cellulaire du marquage** et de son **intensité apparente** (MULLER, 2008).

Quant aux GIST *Kit*-négatives qui représentent environ 5% des GIST, *après exclusion de l'ensemble des causes conduisant à un diagnostic faussement négatif*, on les suspectera sur une base essentiellement morphologique associé à l'utilisation d'autres marqueurs (exemple: Pdgfra par exemple).

(b) LA PROTEINE CD34

La protéine CD34 est une **glycoprotéine** de surface de 115 kDa exprimée à l'état normal par les ICC mais également par les cellules souches hématopoïétiques, les cellules endothéliales, les cellules souches mésenchymateuses et certains fibroblastes.

Cette protéine est également un marqueur très utile au diagnostic immunohistochimique des GIST mais qui souffre d'**une plus faible sensibilité que celle de Kit** (60-70% des GIST seulement exprimeraient CD 34) (MIETTINEN *et al.*, 2001; MIETTINEN *et al.*, 1995).

De plus, il a été montré chez l'homme que sa fréquence de positivité était significativement liée à la topographie de la tumeur (majoritairement dans les GIST œsophagiens et colorectaux) (MULLER, 2008).

(c) LA PROTEINE PDGFRA

Physiologiquement, cette protéine est exprimée au sein des **cellules ganglionnaires matures**, des **cellules nerveuses** provenant des plexus intra-muraux et des ICC.

Dans le cadre des GIST, elle est exclusivement exprimée parmi les **tumeurs Kit-négatives** (ROSSI *et al.*, 2005).

(d) LES NOUVEAUX MARQUEURS

La protéine **DOG 1** et la **protéine kinase C** sont deux molécules qui sont surexprimées dans les GIST. Leur sensibilité et spécificité propres restent encore à être étudiées de manière plus fine.

(e) IMMUNOHISTOCHIMIE ET CLASSIFICATION DES GIST

Certaines études montrent que l'on peut classer les GIST Kit+ en 4 groupes distincts selon des caractéristiques immunohistochimiques (HEAD *et al.*, 2003):

- **Myogénique** (positive pour l'actine des muscles lisses, la vimentine et négative pour S-100)
- **Neurogénique** (vimentine et S-100 positives, actine négative)
- **Différentiation mixte : neurogénique et myogénique** (vimentine, S-100 et actine positives)
- **Non différenciation** (vimentine positive, actine et S-100 négatives)

b) CONDUITE THERAPEUTIQUE ET PRONOSTIC

(1) TRAITEMENT MÉDICAL

Les GIST sont des tumeurs **résistantes à la chimiothérapie conventionnelle** (EDMONSON *et al.*, 2002). En médecine humaine, différentes méthodes ont pu être utilisées chez des patients présentant une forme maligne de GIST ayant déjà métastasé telles qu'une chimio-embolisation intra-artérielle hépatique, une chimiothérapie intrapéritonéale ou encore une radiothérapie adjuvante (EDMONSON *et al.*, 2002).

La chimio-embolisation intra-artérielle hépatique consiste en une administration intra-artérielle de chimiothérapie suivie d'une embolisation artérielle.

Ce traitement a trois buts :

- Entraîner une nécrose tumorale
- Préserver la fonction hépatique
- Augmenter la survie

On retiendra que ces méthodes sont d'une part **peu utilisées en médecine vétérinaire** et d'autre part, souffrent d'un terrible manque de **sélectivité** en agissant sur la machinerie cellulaire des cellules tumorales mais également **des cellules normales** (manque d'innocuité etc...).

La protéine Kit joue un **rôle central** dans la pathogénie des GIST. KIT est nécessaire à la différenciation, à la prolifération des ICC et à leur survie. KIT constitue donc une **cible thérapeutique idéale**.

De nouvelles molécules dirigées contre les récepteurs à activité tyrosine kinase sont actuellement à l'étude, ce sont les **inhibiteurs de tyrosine kinase** ou ITK.

Son chef de file, l'imatinib a permis d'obtenir généralement une réduction du volume tumoral bien qu'il apparaisse vite des phénomènes de résistance (plus ou moins retrouvés en fonction

du génotype des cellules tumorales). Son utilisation chez l'homme peut conduire à des modifications phénotypiques et immunohistochimiques qui rendent difficile le suivi thérapeutique (VASSOS *et al.*, 2011). En effet, l'imatinib en remaniant complètement l'architecture de la tumeur, la rend ainsi complètement méconnaissable pour un pathologiste non averti.

Cette molécule, administrée chez le chien, a également montré des signes de *toxicité hépatique* qui nécessitent une surveillance particulière des animaux sous traitement.

D'autres ITK peuvent être utilisés concomitamment à l'imatinib ou le remplacer en fonction du **profil génétique** de la tumeur (RINK *et al.*, 2009). En effet, selon le type de mutation à l'origine de la tumeur, la **résistance au traitement** est variable : on rencontre globalement chez les individus présentant une mutation au sein de l'exon 11 de *Kit* une bonne sensibilité à l'imatinib ; cette sensibilité n'est pas retrouvée chez les individus présentant une mutation au niveau de l'exon 17.

Il est important de retenir que chacune des voies de la signalisation intra- ou extracellulaire offre de possibles **alternatives thérapeutiques**.

(2) TRAITEMENT CHIRURGICAL

Avant la découverte de **l'imatinib**, l'exérèse chirurgicale était le seul traitement potentiellement curatif des GIST. Malheureusement, les **rechutes** sont fréquentes (fonction de la taille de la tumeur et de l'index mitotique).

Un bilan d'extension tumoral est réalisé ainsi qu'une **exérèse complète** de la tumeur **non métastasée** et des nœuds lymphatiques locorégionaux suspects.

Une étude portant sur 22 chiens *ayant survécu à l'intervention chirurgicale* révèle un temps de survie médian de **37,4 mois** pour les GIST (RUSSEL *et al.*, 2007) contre 11.6 mois pour les animaux n'ayant pas été opéré.

Si la tumeur est trop étendue ou a métastasé, on réalisera en première intention un traitement à base d'ITK.

(3) DONNÉES PRONOSTIQUES

Concernant le **pronostic**, il dépend de l'agressivité de la tumeur. Or, le comportement biologique des GIST est difficile à prévoir lorsqu'il n'existe pas de critères évidents de malignité tels qu'un **envahissement locorégional** ou la **présence de métastases**

Les critères anatomo-pathologiques les plus couramment utilisés sont :

➤ L'aspect de la lésion

- La **localisation anatomique** : chez l'homme, une étude suggère que la localisation anatomique est un facteur pronostic indépendant de la taille de la tumeur, du taux de mitose et de l'âge du patient (EMORY *et al.*, 1999). Chez le chien, les GIST malignes sont plus fréquentes dans l'intestin grêle et le caecum ; les GIST bénignes sont retrouvées principalement dans l'estomac (MULLER, 2008).

- La **taille** de la tumeur est un facteur pronostique important. Les tumeurs de petites tailles ont généralement un comportement bénin et celles de plus de 5 cm de diamètre sont généralement considérées comme malignes. Cependant de petites tumeurs (inférieures à 2 cm de diamètre) ont pu se révéler métastatiques (MULLER, 2008).
- L'**index mitotique** est l'un des facteurs pronostiques les plus fiables permettant d'apprécier le comportement biologique des GIST. Il correspond au pourcentage de cellules cancéreuses en train de se diviser en phase de mitose. Cet index permet donc d'évaluer globalement la vitesse de prolifération tumorale. Cette vitesse est généralement corrélée à l'agressivité du cancer.

L'index de prolifération cellulaire Ki67 pourrait être également utilisé mais aucune valeur seuil en médecine vétérinaire n'a encore été validée.

Quant au marqueur AgNOR, il a été montré pour les GIST humaines un certain intérêt pronostic (GILLEPSIE *et al.*, 2011).

Des facteurs génétiques encore à l'étude chez l'homme semblent donner de bonnes évaluations pronostiques bien qu'ils ne soient jamais recherchés en pratique courante (MULLER, 2008) :

- La présence de **mutations sur le gène KIT**. L'étude de LASOTA *et al.* (1999) montre que les mutations de KIT sur l'exon 11 surviennent préférentiellement dans les GIST malignes (62%). Une autre étude du même auteur suggèrent également que les mutations portant sur les exons 9 et 13 sont de mauvais pronostic (LASOTA *et al.*, 2000).
- La présence d'**anomalies chromosomiques** mises en évidence par CGH. Cet outil révèle une perte fréquente des chromosomes 14q et 22q dans les GIST bénignes (75%) et malignes (62%) en faveur d'une intervention précoce de ces deux chromosomes dans la cancérogénèse des GIST (MULLER, 2008).

L'expression de la **protéine CD26**, codant pour une peptidase, est associée significativement à un mauvais pronostic (YAMAGUCHI *et al.*, 2008). Les GIST négatives en **actine** (immunohistochimie) ont également un mauvais pronostic bien que cela ne soit peu rapporté dans la littérature (RUIZ-TOVAR *et al.*, 2010).

3. LES TUMEURS DES GAINES NERVEUSES PERIPHERIQUES

On distingue différents types de tumeurs des gaines nerveuses périphériques (*Peripheral nerve sheath tumors* ou *PNST*). Les formes bénignes sont les **schwannomes** et les **neurofibromes** (figure 50). Les schwannomes dérivent des cellules de Schwann et les neurofibromes dérivent des cellules des gaines conjonctives. Les formes malignes sont les **schwannomes malins** et les **neurofibrosarcomes** (BROWN *et al.*, 2007). On peut les classer également en tumeurs des nerfs périphériques primitives ou secondaires (MOISSONNIER, 1995) (figure 50).

Ces tumeurs sont très rares dans le tube digestif et représenteraient selon certaines études, **0,7%** de l'ensemble des tumeurs observées chez le chien et **0,002%** chez le chat (MOISSONNIER, 1995 ; KNECHT *et al.*, 1977). Aucune prédisposition sexuelle n'a pour le

moment été mise en évidence. L'incidence atteint son maximum pour un âge de huit à neuf ans, sans qu'un pic épidémiologique ait pu être observé chez des animaux plus jeunes. Il semble exister une prédisposition raciale chez les chiens lévriers alors que d'autres races, comme les caniches ou les cockers, ne semblent qu'exceptionnellement atteintes (MOISSONNIER, 2007).

Ces tumeurs ont également été décrites chez les bovins, les équins, les ovins, les caprins et les porcins (MOISSONNIER, 1995)

La localisation principale des tumeurs des gaines nerveuses périphériques sont par ordre de fréquence décroissant, le plexus brachial, les nerfs intercostaux et les nerfs cardiaques. Dans de très rares cas, on rencontre des tumeurs des gaines nerveuses périphériques au sein de la tunique musculaire.

Figure 50: Classification des tumeurs des nerfs périphériques
(d'après MOISSONNIER, 1995)

Primitives		Secondaires	
Cellules des gaines conjonctives	Cellules de Schwann	Envahissement de proximité	Envahissement métastatique
Neurofibromes	Schwannomes	Méningiomes	Lymphosarcomes
Neurofibrosarcomes	Neurinomes	Ostéosarcomes	
	Neurilemmomes	Hémangiosarcomes	
		Neuroépithéliomas	

D'après certains auteurs, les schwannomes n'existent pas réellement chez les carnivores. En effet, d'un point de vue chirurgical, le schwannome se caractérise chez l'homme par la possibilité d'un clivage sous microscope opératoire. Or, dans l'étude de MOISSONNIER (1995), ce plan de clivage bien défini n'a jamais pu être obtenu et la tumeur semble toujours s'infiltrer dans toutes les gaines du nerf périphérique sans intéresser uniquement la gaine de Schwann.

Les tumeurs des gaines nerveuses périphériques gastro-intestinales sont **rarissimes** et ont été très peu décrites en médecine vétérinaire. Elles se développent généralement près de la terminaison du nerf (sensitif ou moteur) et se distingue difficilement d'une autre tumeur conjonctive, ce sont des tumeurs dites **terminales** (MOISSONNIER, 1995).

A ces lésions peuvent s'ajouter des lésions **des plexus nerveux** (hépatiques) lors de schwannomatose ou de neurofibromatose (HEAD *et al.*, 2002 citant CANFIELD, 1978 ; BROWN *et al.*, 2007).

Chez l'homme, ces tumeurs terminales ont une incidence non négligeable en pathologie digestive puisqu'elles sont aussi fréquentes que les léiomyomes stomacaux ou coliques (MOISSONNIER, 1995).

Ces tumeurs entrent dans le diagnostic différentiel des GIST. Chez l'homme, ils sont rencontrés plus souvent au niveau de l'estomac, plus rarement de l'intestin grêle et de l'œsophage (MULLER, 2008) .

Certaines formes de Schwannomes sont malignes et invasives. Ces tumeurs peuvent donner des métastases pulmonaires (BROWN *et al.*, 2007).

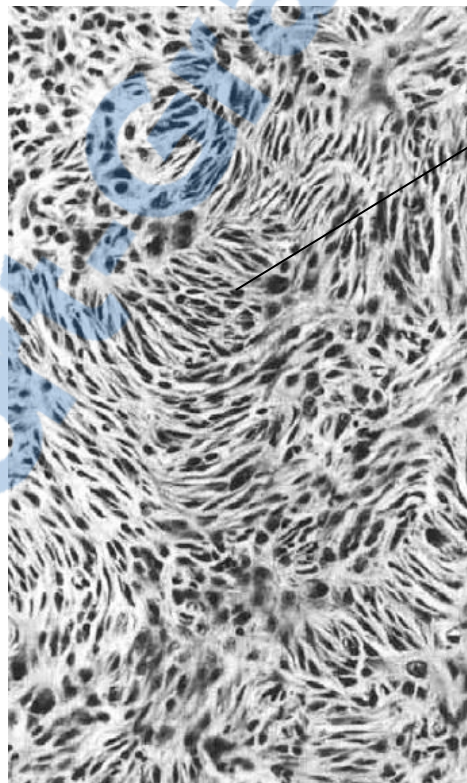
Macroscopiquement, les tumeurs des gaines nerveuses périphériques peuvent être sous-muqueuses ou provenir de la **tunique musculaire** du tube digestif. Chez le cheval, elles se présentent sous la forme d'une large tumeur solitaire ou d'une association entre des schwannomes et des neurofibromes sous-séreux et intramusculaires, parfois accompagnée d'une hyperplasie des plexus myentériques. Chez le chien, ce sont plus fréquemment des tumeurs uniques qui sont retrouvées (HEAD *et al.*, 2002).

A l'analyse histopathologique, les lésions sont le plus couramment bénignes. Des **cellules fusiformes uniformes** présentant peu d'atypies ou d'images de mitose et associés à un **infiltrat lymphoïde périphérique** sont observées (figure 51) (HEAD *et al.*, 2002).

Parfois, les tumeurs des gaines nerveuses périphériques peuvent prendre au piège des neurones ganglionnaires normaux et leurs cellules satellites. Ces lésions ne doivent pas être confondues avec une réelle lésion tumorale des plexus nerveux (HEAD *et al.*, 2002).

Figure 51: Aspect microscopique d'un schwannome chez un chat

D'après HEAD *et al.*, 2002)



Présence de
nombreuses
cellules
fusiformes et
uniformes

Aspect typique
en enroulements
(aspect
storiforme)

A l'immunohistochimie, on rencontrera une forte positivité pour la **vimentine** et une positivité variable pour la **protéine S100**, la protéine GFAP, certains récepteurs aux facteurs de croissance et la myoglobine. Une absence totale de positivité est retrouvée pour l' α -SMA (BROWN *et al.*, 2007).

4. TUMEURS DES PLEXUS NERVEUX DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME

a) PRESENTATION

La prolifération des cellules constituant les plexus nerveux digestifs peut conduire à la naissance de deux types de lésions : des lésions d'**hyperplasie** et des lésions **tumorales** (HEAD *et al.*, 2002). Ces deux types de lésions sont décrits chez l'animal et chez l'homme.

Les tumeurs des plexus nerveux incluent les **ganglioneuromes**, les **ganglioneuroblastomes** et les **neuroblastomes**.

Les **ganglioneuromes** sont des tumeurs bénignes et solitaires bien délimitées et composées de neurones différenciés et d'un abondant stroma riche en cellules de Schwann (PORTER *et al.*, 2007). On les oppose généralement aux **neuroblastomes** qui sont des tumeurs malignes au contenu stromal pauvre et composé de neuroblastes très peu différenciés. L'ensemble des tumeurs possédant un profil intermédiaire entre ces deux modèles est communément nommé **ganglioneuroblastomes**.

En médecine vétérinaire, les **ganglioneuromes** ont été décrits chez différentes espèces : le chien, le chat, le porc, la vache et le cheval (HEAD *et al.*, 2002).

La **ganglioneuromatose intestinale (GNM)** est une maladie rare, essentiellement décrite en médecine humaine, particulièrement chez l'enfant. Elle se définit par une **hyperplasie des plexus intra-muraux** et des **fibres nerveuses du SNE** (CHAMBONNIERE *et al.*, 2003).

En médecine vétérinaire, quelques cas ont été décrits et une origine **congénitale** est fortement suspectée. Ces cas portaient sur le chien, le chat, le porc, le cheval et la vache (HEAD *et al.*, 2002)..

La ganglioneuromatose est, au *sens strict* non tumorale mais sa proximité avec les tumeurs des ganglions nerveux nous invite à les présenter conjointement.

Elle est caractérisée par le développement au sein du tube digestif, d'un tissu prolifératif de type « ganglioneuromateux » faiblement démarqué des tissus adjacents.

Certaines études récentes portant sur la ganglioneuromatose canine suggèrent que l'hyperplasie intéresse à la fois les fibres nerveuses cholinergiques, peptidergiques et adrénergiques (HAZZEL *et al.*, 2011) et qu'elle serait due à un excès de production d'un **facteur de croissance** pour ces cellules.

b) LOCALISATION

(1) DES GANGLIONEUROMES ET DES GANGLIONEUROBLASTOMES

Ces tumeurs apparaissent comme des masses **uniques** ou au contraire **multiples** affectant les ganglions des nerfs périphériques spinaux et crâniens, de la médullaire surrénalienne, du médiastin, des zones rétropéritonéales et pleurales ainsi que les ganglions nerveux du SNE extrinsèque et intrinsèque (HEAD *et al.*, 2002).

(2) DE LA GANGLIONEUROMATOSE

La plupart du temps, les segments intestinaux affectés sont épaissis et ont leur lumière dilatée. Dans la grande majorité des cas, c'est le **colon** qui est le siège du site lésionnel (HAZELL *et al.*, 2011) (figure 52).

Figure 52: Augmentation de l'épaisseur de la paroi digestive chez un chien atteint de ganglioneuromatose

(d'après HAZZEL *et al.*, 2011)



Légende : On constate que la section de droite correspondant au chien atteint de ganglioneuromatose est beaucoup plus épaisse que la section de gauche correspondant à une section témoin.

Chez l'enfant, deux zones topographiques sont couramment décrites (d'après CHAMBONNIERE *et al.*, 2003):

- une forme **muqueuse** se définissant par une hyperplasie nerveuse prédominante au sein de la muqueuse intestinale associée à une hyperplasie concomitante des plexus sous-muqueux de Meissner.
- une forme **transpariétale** se définissant par une hyperplasie nerveuse de l'ensemble de la paroi intestinale tout particulièrement au niveau du plexus myentérique d'Auerbach (prédominante chez l'enfant).

Chez l'adulte, la forme **muqueuse** est prédominante (CHAMBONNIERE *et al.*, 2003)

Quelle que soit la localisation de la lésion chez l'**homme**, on remarque souvent une association significative entre une GNM transpariétale et la néoplasie endocrinienne multiple de type IIb (NEM) ainsi qu'avec la neurofibromatose de Von Recklinghausen (VRN)

c) DIAGNOSTIC

(1) DONNÉES CLINIQUES

On retrouve principalement des **douleurs abdominales** associées à de la **constipation chronique** alternant avec des épisodes diarrhéiques. Des vomissements peuvent également être présents, ainsi qu'une rectorragie.

(2) DIAGNOSTIC RADIOGRAPHIQUE ET ENDOSCOPIQUE

Une radiographie ou une échographie abdominale sont des examens utiles pour localiser la zone intestinale lésée ; celle-ci est en général caractérisée par un **épaississement marqué** de la paroi digestive accompagnée d'une dilatation ou au contraire d'une réduction du diamètre luminal.

Chez l'homme lors de **ganglioneuromatose**, des examens endoscopiques montrent la présence de nombreux **polypes coliques** dont les formes sont variées (digitiformes, pédiculés/sessiles, en nappe, en "framboise", fibro-inflammatoire...). Des **troubles de la contraction** s'accompagnant d'une perte de la bosselure de la muqueuse colique sont également décrits. Les patients présentent donc une spasticité inhabituelle du côlon, parfois un mégacôlon et des diverticules coliques (CHAMBONNIERE *et al.*, 2003).

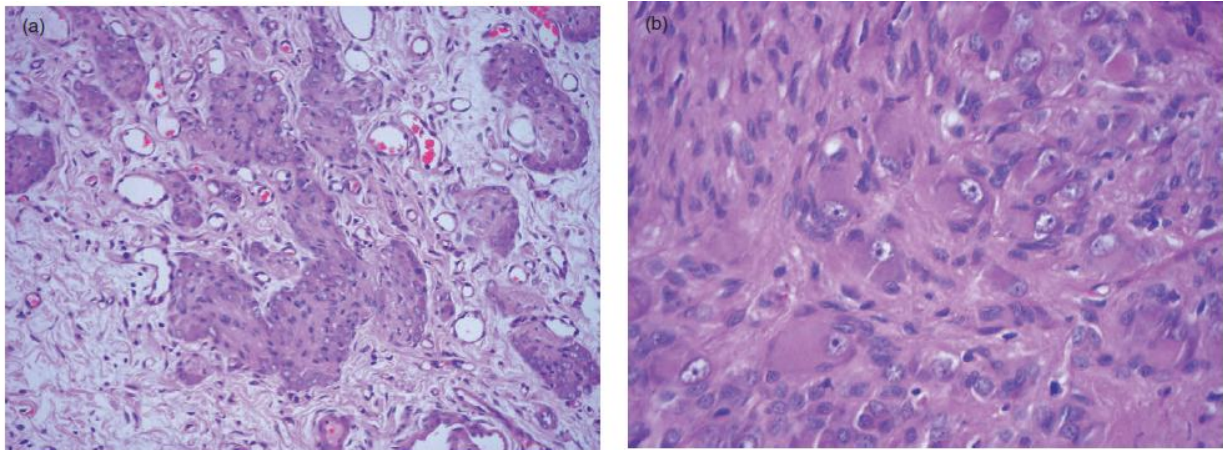
(3) DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE ET IMMUNOHISTOCHIMIQUE

L'étude de HAZZEL *et al.* (2011) rapporte une **ganglioneuromatose** de l'intestin grêle chez un chien. Les coupes histologiques mettent en évidence **des lésions prolifératives, multinodulaires et diffuses** des **cellules nerveuses ganglionnaires**, des cellules gliales et des corps cellulaires des cellules de Schwann au sein de la sous-muqueuse, de **la musculature** et de la séreuse (figure 53).

L'hyperplasie est davantage marquée au sein de la sous-muqueuse. Cette forme s'apparente à une **forme transpariétale** humaine car elle intéresse la majorité de la paroi digestive.

Figure 53: Analyse histopathologique révélant une prolifération ganglionnaire exubérante au sein de la sous-muqueuse de l'intestin grêle d'un chien

(d'après HAZZEL *et al.*, 2011)



Légende : (a) faible grossissement; (b) fort grossissement

Chez l'homme où l'affection est mieux connue, la ganglioneuromatose se manifeste souvent par la présence de polypes :

- Les polypes digitiformes retrouvés au sein du côlon sigmoïde et transverse correspondent à des lésions de GNM soulevant la muqueuse. Associés à ces polypes, l'étude de CHARBONNIERE *et al.* (2003) montre la présence d'une hyperplasie des plexus sous-muqueux.
- Les polypes fibro-inflammatoires correspondent à une muqueuse colique d'architecture normale, parfois infiltrée par des lésions de GNM.

Les formes transmurales peuvent être associées à un **épaississement de la musculature** suite à l'hyperplasie marquée des plexus myentériques. D'autres lésions peuvent être associées à cette forme : un adénocarcinome, une diverticulose, des lésions métastatiques...

La GNM humaine étant de diagnostic histologique difficile (car souvent segmentaire et méconnue à l'endoscopie), **l'immunohistochimie** représente une aide sérieuse au diagnostic. On utilise comme marqueur la protéine S100 et des marqueurs neuronaux afin de confirmer la prolifération cellulaire. Les anticorps spécifiquement dirigés contre RET permettent la mise en évidence de cellules ganglionnaires, ce qui permet le diagnostic différentiel avec des lésions neurofibromateuses (VRN).

En effet, lorsqu'une mutation au site du proto-oncogène *RET* est présente, le patient a une forte probabilité de développer une NEM IIb qui comme on le sait, est associée à une ganglioneuromatose transpariétale. Aucune étude à l'heure actuelle n'a montré si ce marqueur pouvait être utilisable chez l'animal.

Concernant le **ganglioneurome**, on retrouve comme pour la ganglioneuromatose, des cellules ganglionnaires dont la taille est variable, seules ou regroupées, entourées de cellules de support (cellules de Schwann principalement) et de fibres nerveuses non myélinisées (BROWN *et al.*, 2007). Les cellules ganglionnaires matures présentent en périphérie un noyau large et vésiculaire contenant des corps de Nissl plus ou moins abondants. Certaines cellules peuvent apparaître binucléées (HEAD *et al.*, 2002).

Le **ganglioneuroblastome** est composé de cellules ganglionnaires faiblement différenciées qui présentent un important nombre d'atypies cellulaires et un rapport nucléo-cytoplasmique élevé. Le degré de différenciation de ces tumeurs (neuroblastes primitifs jusqu'aux cellules matures) et la proportion des différentes cellules (cellules ganglionnaires, cellules de Schwann et fibres nerveuses) varient considérablement selon les individus (BROWN *et al.*, 2007).

On pourra utiliser l'immunohistochimie également dans le diagnostic des ganglioneuromes et des ganglioneuroblastomes (synaptophysine, *neuron specific enolase*).

d) CONDUITE THÉRAPEUTIQUE ET PRONOSTIC

Le traitement est souvent difficile et le recours à une intervention chirurgicale parfois nécessaire pour réduire l'intensité des signes cliniques.

Le traitement médical est essentiellement **symptomatique** et passe par une diététique adaptée, l'utilisation de laxatifs ou de lavements, une supplémentation en fibres et des modificateurs de la motilité digestive.

5. LES LYMPHOMES GASTRO-INTESTINAUX

a) EPIDÉMIOLOGIE ET CLASSIFICATION

Le lymphome est une **dominante pathologique tumorale** du chat et du chien. Plus particulièrement, le **lymphome digestif** en est l'une des formes les plus courantes. La plupart du temps, ce sont les lymphocytes T qui sont en cause.

Il peut être la conséquence d'une atteinte primaire du tube digestif ou la conséquence d'une atteinte multicentrique ou systémique (BROWN *et al.*, 2007). Sa prévalence est plus grande chez le chat que chez le chien. Chez le chien et le chat, la **muscleuse** du tube digestif peut être atteinte.

Concernant la répartition topographique, les lymphomes peuvent être **segmentaires** ou **diffus** (BROWN *et al.*, 2007).

L'extension des lymphomes digestifs intéressent en premier lieu les nœuds lymphatiques mésentériques et le foie.

(1) CHEZ LE CHIEN

Le lymphome gastro-intestinal affecte surtout les chiens **mâles adulte à âgés**. Par ordre décroissant, les tumeurs sont localisées au niveau de **l'intestin grêle**, de l'estomac et du colon (BROWN *et al.*, 2007). Ce lymphome représenterait **6 à 9 %** des lymphomes du chien (LECOINDRE, 2001).

La majorité des lymphomes gastro-intestinaux primaire du chien sont des tumeurs à lymphocytes T épithéliotropes (BROWN *et al.*, 2007). Il existe également des formes mixtes ou uniquement constituées de lymphocytes B.

(2) CHEZ LE CHAT

La situation est plus complexe chez le chat. D'après BROWN *et al.* (2007), il existe au moins **trois types histologiques différents** de lymphome gastro-intestinal. De plus, il n'existe pas de corrélation entre le phénotype immunohistochimique de ces tumeurs et leurs comportements respectifs ou leurs réponses à la thérapeutique. Aucune prédisposition sexuelle ou raciale n'a pour le moment été mise en évidence (LECOINDRE, 2001).

La **localisation intestinale** semble plus fréquente que la localisation gastrique. Les localisations multiples digestives sont plus rares et sont souvent des formes multicentriques (LECOINDRE, 2001).

On distingue selon BROWN *et al.* (2007):

- Les **lymphomes lymphocytaires à petites cellules** affectant les chats âgés (> 15ans) et qui correspondent généralement à des lymphomes de **bas-grade** (LGAL pour *Low-grade alimentary lymphoma*)
- Les **lymphomes lymphoblastiques ou à grandes cellules** affectant les chats de tout âge. La plupart d'entre eux sont des lymphomes à cellules B. Ce sont généralement des lymphomes de haut-grade (HGAL pour *High-grade alimentary lymphoma*) ou de grade intermédiaire.
- Le **lymphome à grandes cellules granuleuses** (ou *large granular lymphoma*) représentent le type histologique le plus rare. Il n'a pour le moment pas été associé à un grade histologique particulier.

D'autre part, il a été suggéré dans de nombreuses études qu'il existe un lien entre l'infection par le **FeLV** et le lymphome chez le chat. Selon ces études, entre 0 et 38 % des chats présentant un lymphome gastro-intestinal possèdent une antigénémie positive pour le FeLV (RICHTER, 2008).

Certains auteurs ont montré que l'estimation du nombre de porteurs FeLV peut être significativement influencée par la méthode de diagnostic et que la PCR est plus sensible que l'immunohistochimie (RICHTER, 2008).

D'après RICHTER (2008) les chats leucémiques ou présentant un lymphome médiastinal sont plutôt jeunes tandis que les chats présentant un lymphome gastro-intestinal sont généralement **plus âgés**. Une association entre le FIV et le lymphome gastro-intestinal félin a également été proposée dans certaines études (RICHTER, 2008 citant SHELTON *et al.*, 1990).

(3) DANS LES AUTRES ESPECES

Chez le **cheval**, les lymphomes gastro-intestinaux sont assez fréquents. La plupart du temps, ce sont les **lymphocytes B** qui sont impliqués. Les animaux atteints sont généralement de **jeunes adultes**. La localisation topographique préférentielle est l'intestin grêle avec extension aux nœuds lymphatiques locorégionaux (BROWN *et al.*, 2007).

Certaines formes de dermatites à médiation immune ont été retrouvées chez des chevaux présentant de manière concomitante des lésions lymphomateuses gastriques (BROWN *et al.*, 2007).

Les lymphomes T épithéliotropes (s'apparentant à celui du chien) et les lymphomes à grandes cellules granuleuses retrouvés chez le chat) sont peu fréquents chez le cheval.

Chez les **bovins** et les **ovins**, les lymphomes gastro-intestinaux sont plutôt rencontrés dans des lymphomes multicentriques. Chez les bovins, la lésion la plus fréquente est le lymphome de l'**abomasum** (BROWN *et al.*, 2007).

Chez le **porc**, le lymphome gastro-intestinal intéresse principalement l'**estomac** et est diffus (BROWN *et al.*, 2007).

(4) LE GRADE HISTOLOGIQUE DES LYMPHOMES GASTRO- INTESTINAUX

Classiquement, on décrit deux formes de lymphome digestif : le lymphome **muqueux** et lymphome **transmural** (MOORE *et al.*, 2005). Chacun de ces lymphomes peut être classé selon leur grade (bas, intermédiaire ou haut).

Dans la littérature, la prévalence de ces trois grades chez le chat et le chien est **extrêmement variable**. Elle dépend de la distribution géographique des animaux, des différences qui existent entre les méthodes de biopsies et les systèmes de « *grading* » propre aux pathologistes etc.

Selon les dernières études, **75 %** des chats présentant un lymphome gastro-intestinal sont de **bas-grade** (RICHTER (2008).

Depuis quelques années on utilise l'immunohistochimie afin de mieux caractériser les lymphomes gastro-intestinaux. Ces techniques permettent de distinguer les différentes populations de lymphocytes B et T. A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus concernant la corrélation entre le phénotype immunologique et la réponse à la chimiothérapie ou la survie des animaux (RICHTER, 2008).

b) PHYSIOPATHOGENIE

Lorsque la muqueuse est atteinte par une toxine ou envahie par un pathogène, les dommages cellulaires conduisent à la libération de « **signaux de détresse** » (HALL *et al.*, 2009). Ces signaux peuvent être des médiateurs de l'inflammation (prostaglandines, leucotriènes), des cytokines proinflammatoires (Il-1, Il-6, TNF- α), des chimiokines (Il-8) etc...

La stimulation des lymphocytes T conduit à l'activation de NF- κ B (facteur de transcription nucléaire) lui-même responsable de l'expression du TNF- α .

La réponse immunitaire qui se produit alors peut être dominée par la **voie cellulaire TH1** ou la voie humorale (TH2). Ces deux voies peuvent parfois être tellement exacerbées qu'elles se retournent contre l'hôte.

Si la stimulation antigénique persiste, un état **d'inflammation chronique** se met en place. Cet état conduit à des **modifications histologiques** assez similaires quelle que soit la stimulation d'origine. On considère actuellement que ces stimulations répétées des

lymphocytes chez des patients **génétiqnement prédisposés** conduit à la formation de clone de cellule T lymphocytaires malignes.

L'exemple du **lymphome gastrique du MALT** chez l'homme (induit par *H.pylori*) illustre cette hypothèse et des études sont encore nécessaires pour préciser les mécanismes physiopathogéniques en médecine vétérinaire.

c) DIAGNOSTIC

(1) CLINIQUE, BIOCHIMIQUE ET HEMATOLOGIQUE

Cliniquement des **signes non spécifiques** et chroniques sont présents tels qu'une perte de poids, des vomissements et/ou une diarrhée, une dysorexie/anorexie, de la léthargie et parfois de la polyphagie. Des signes un peu plus spécifiques peuvent parfois nous orienter avec une palpation abdominale pouvant être anormale (épaississement diffus des anses intestinales, présence d'une masse abdominale focale, douleur, ..) (LINGARD *et al.*, 2009).

L'hémogramme peut être perturbé et l'on peut observer une **neutrophilie** ou une **anémie** (LINGARD *et al.*, 2009). On rencontre une **hypoalbuminémie** dans 50 à 75 % des lymphomes de haut-grade et dans 49 % des bas-grades (FONDACARO *et al.*, 1999 ; GABOR *et al.*, 2000).

(2) IMAGERIE MEDICALE

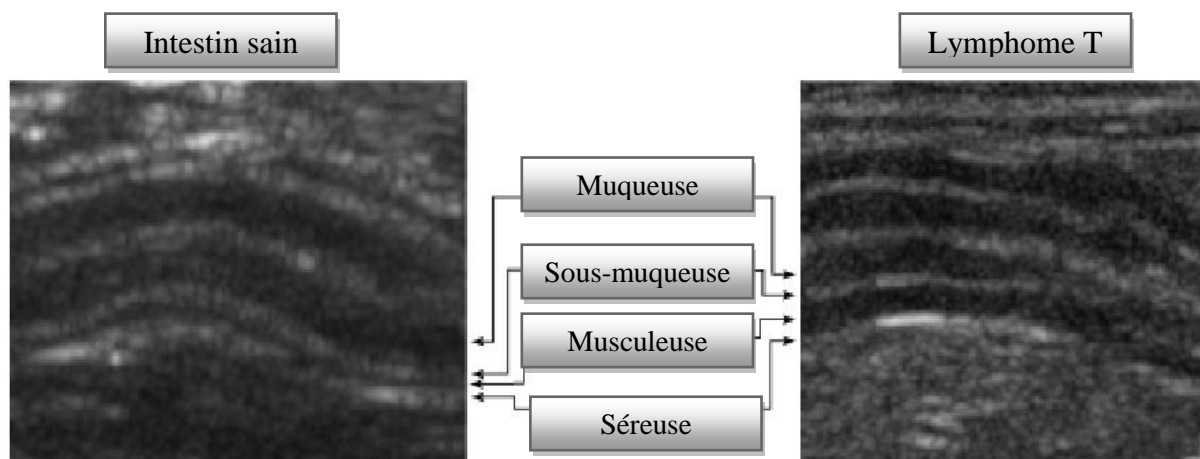
A l'échographie, une **augmentation de l'épaisseur de la paroi intestinale** associée à une perte de la **structure « en strates »** est hautement en faveur d'une néoplasie digestive (PENNINCK *et al.*, 1994 ; PENNINCK *et al.*, 2003). L'âge au moment du diagnostic est d'environ **13 ans** (ZWINGERBERGER *et al.*, 2010).

L'étude rétrospective de ZWINGENBERGER *et al* (2010) porte sur 142 chats dont 56 sains, 62 atteint d'un lymphome et 24 souffrant d'*inflammatory bowel disease* (IBD). Les auteurs ont répertoriés les cas des chats ayant eu une échographie abdominale dans les 28 jours précédant la biopsie (en vue d'une immunohistochimie etc..). Les auteurs démontrent que les chats présentant des signes échographiques **d'épaississement de la musculature** ont un risque 4 fois plus important d'être atteint d'un lymphome comparativement aux témoins ([OR]=4.0, intervalle de confiance à 95%, p=0.21) ou aux chats souffrant d'IBD ([OR]=18.8, intervalle de confiance à 95%, p=0.008) (figure 54).

De plus des signes de **lymphadénopathie** sont présents dans 47 % des cas de suspicion de lymphome contre 2 % des cas chez les individus supposés sains et 17 % des cas chez les individus suspects d'IBD. La lymphadénopathie ne semble pas à elle seule et d'après les auteurs, un signe suffisamment discriminant pour différencier le lymphome de l'IBD. En revanche, les chats présentant un épaississement de la musculature accompagné d'une lymphadénopathie sont significativement associés statistiquement avec un diagnostic histologique de lymphome.

L'étude a permis aussi de faire un diagnostic différentiel entre la forme muqueuse et la forme transmurale.

Figure 54: Comparaison d'images échographiques d'intestin sain par rapport à un intestin atteint d'un lymphome à cellules T chez un chat (modifié d'après ZVINGENBERGER *et al*, 2010).



Légende : On constate un épaississement très important de la musculature du tube digestif chez les chats présentant un lymphome à cellule T.

L'examen endoscopique permet de mettre en évidence certains lymphomes gastro-intestinaux bien que dans la plupart des cas ce ne soit pas l'examen complémentaire le plus adapté (RICHTER, 2008).

(3) DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE ET IMMUNOHISTOCHIMIQUE

(a) CHEZ LE CHIEN

Macroscopiquement, ces tumeurs sont des **masses** plus ou moins fermes, de couleur crème localisées dans la sous-muqueuse et pouvant faire protusion dans la lumière intestinale.

A l'analyse histopathologique, un effacement de l'architecture de la muqueuse, de la sous-muqueuse et de la tunique musculaire est retrouvé. Il est dû à la présence d'une population de **grands lymphocytes monomorphes** présentant une morphologie nucléaire variable et une importante activité mitotique. Les cryptes intestinales disparaissent au profit d'un infiltrat composé de lymphocytes tumoraux.

La détection des lésions précoces de ce lymphome représentent un véritable challenge. On les distingue des lésions d'inflammation chronique de l'intestin par l'aspect monomorphe des lymphocytes et la présence d'une infiltration intra-épithéliale qui rend difficile la distinction entre l'épithélium et la *lamina propria* (BROWN *et al.*, 2007).

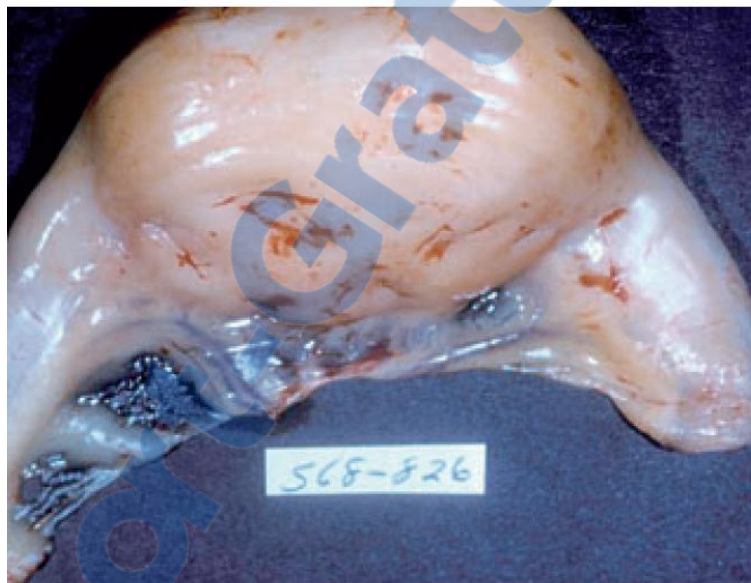
Malgré ces critères la distinction n'est pas toujours évidente entre ces deux entités. En effet, ils persistent toujours en début d'évolution du processus tumoral, des populations de cellules saines (BROWN *et al.*, 2007).

(b)CHEZ LE CHAT

Macroscopiquement, les lésions peuvent être diffuses ou au contraire être focales. Dans certains cas, surtout pour les lymphomes lymphocytaires de bas-grade, l'apparence macroscopique peut être normale (RICHTER, 2008).

Lorsqu'une masse focale est observée, la lésion observée est un épaissement transmural accompagnée ou non d'ulcérations de la muqueuse. L'épaississement est souvent excentré et la lumière intestinale est préservée (figure 55 et 56) ce qui le différencie des ADK qui ont tendance à entraîner une obstruction luminale (RICHTER, 2008)

Figure 55: Photographie d'un lymphome intestinal focal de l'intestin grêle chez un chat
(d'après RICHTER, 2008)



Légende : La photographie montre une masse unique localisée au niveau de l'intestin grêle d'un chat. Le diagnostic histologique de cette tumeur correspond à un lymphome de haut-grade

Figure 56: Photographie révélant l'épaississement transmural observé lors de lymphome intestinal chez un chat

(d'après RICHTER 2008)



Important
épaississement de
la paroi digestive

Lors d'**infiltration diffuse**, l'intégralité de la paroi intestinale apparaît épaissie. Des lésions des nœuds lymphatiques mésentériques sont également retrouvées.

Des lésions d'invaginations associées au lymphome sont retrouvées dans un petit nombre de cas (35% selon une étude) (RICHTER, 2008).

Le foie peut être variablement atteint. Les lésions visibles macroscopiquement sont une accentuation du marquage lobulaire, un aspect tacheté ou la présence de nodules (RICHTER, 2008).

A l'analyse histopathologique, comme nous l'avons vu plus précédemment, il faut distinguer en fonction des différents types histologiques (BROWN *et al.*, 2007) :

➤ Les **lymphomes lymphocytaires à petites cellules**

Les lésions partent de la **base de la villosité** et atteignent ensuite l'ensemble de l'épithélium. Les lymphocytes s'infiltrant au sein de l'**épithélium** et font disparaître la **distinction** entre l'épithélium et la *lamina propria* (figure 57). Ces lésions apparaissent généralement sous la forme de **plages** et il n'y a pas d'augmentation du nombre des autres types cellulaires présents (éosinophiles par exemple). Ces critères permettent dans la majorité des cas de différencier ces lésions de celles rencontrées dans l'IBD.

➤ Les **lymphomes lymphoblastiques ou à grandes cellules**

La lésion est transmurale et évolue **très rapidement**. Elle présente des caractéristiques histologiques communes avec le lymphome canin (effacement transmural de l'architecture intestinale, oblitération structurale des nœuds lymphatiques mésentériques etc..). Chez le chat en revanche, on retrouve un **pléomorphisme cellulaire marqué**.

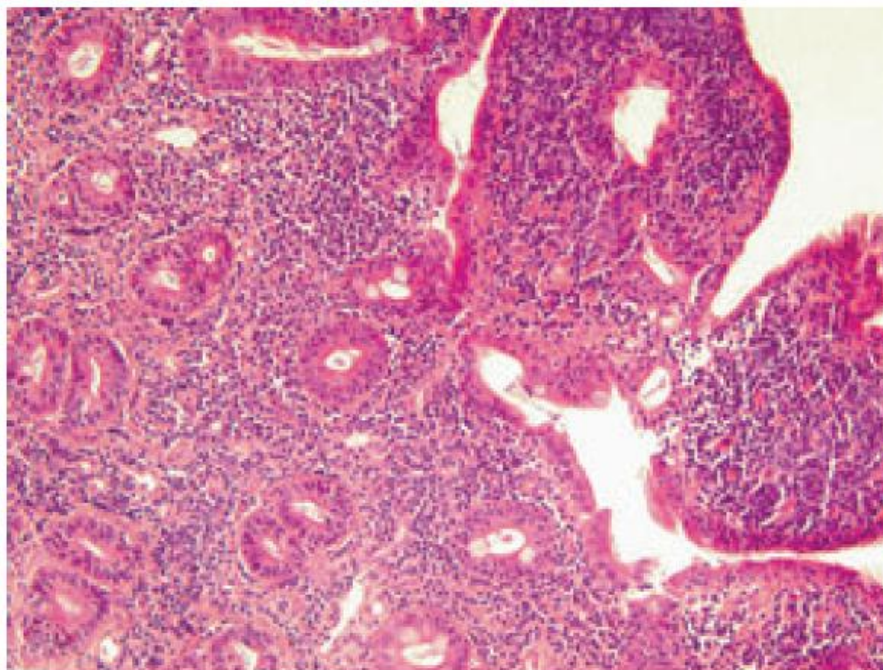
Les cellules tumorales possèdent un abondant cytoplasme, un noyau clivé et présentent une anisocaryose.

➤ Les **lymphomes à grandes cellules granuleuses**

C'est un lymphome gastro-intestinal très rapidement progressif et extensif constitué d'une population de lymphocytes T ou de cellules *natural killer*. Les lymphocytes sont de **taille moyenne à grande** et présentent un **pléomorphisme nucléaire**. Ce type histologique se caractérise par la présence de nombreuses grandes **granulations rouges intra-cytoplasmiques** et par une immunoréactivité à la **perforine**.

Ces populations tumorales sont souvent mélangées à d'autres lymphocytes ou à des macrophages ce qui peut conduire à un diagnostic erroné de maladie granulomateuse transmurale.

Figure 57: Analyse histopathologique d'un lymphome intestinal chez une chatte Maine Coon de 14 ans
(d'après RICHTER, 2008)



***Légende :** Grossissement x 200, coloration par l'HES.*

L'examen histopathologique de ce lymphome révèle un émoussement des villosités intestinales et une infiltration de la lamina propria par une population de lymphocytes monomorphes présentant de grand noyaux. Cette image est typique d'un lymphome digestif félin.

(c) CHEZ LE CHEVAL

Macroscopiquement, les lésions observées sont la plupart du temps localisées au niveau de **l'intestin grêle**. Elles se caractérisent comme chez les autres espèces par un épaississement diffus ou focal de la paroi digestive (BROWN *et al.*, 2007).

De plus on observe une **irrégularité de la muqueuse** qui apparaît plus rugueuse et des **nodules** ou des **plaques** accompagnées d'adhésions fibreuses peuvent être retrouvés à la surface de la séreuse (BROWN *et al.*, 2007).

A l'analyse histopathologique, une **importante infiltration lymphoïde diffuse** est présente et concerne la *lamina propria* et la sous muqueuse. Cette infiltration s'étend de manière extensive jusqu'à la séreuse. L'**atrophie des villosités** est très remarquable tout comme la présence de **cellules plasmacytoïdes** au sein de la *lamina propria* (BROWN *et al.*, 2007).

Une infiltration des nœuds lymphatiques mésentériques et du tissu conjonctif péri-nodal peut également être observée (BROWN *et al.*, 2007).

Les autres nœuds lymphatiques sont impliqués dans environ un cas sur deux. Toutes ces cellules tumorales sont très probablement issues de **lymphocytes B** (BROWN *et al.*, 2007).

d) CONDUITE THERAPEUTIQUE ET PRONOSTIC CHEZ LE CHAT ET LE CHIEN

(1) CHEZ LE CHAT

Une intervention chirurgicale peut être indiquée si un diagnostic d'obstruction ou de perforation intestinale est établi. L'intervention chirurgicale est importante aussi pour réaliser les biopsies nécessaires à la confirmation du diagnostic (RICHTER, 2008).

D'après RICHTER (2008) les données précises concernant les stratégies thérapeutiques à adopter contre les lymphomes gastro-intestinaux du chat sont très peu nombreuses. Dans un grand nombre d'études, les grades histologiques ne sont pas décrits, le suivi des animaux peu (ou pas) discuté et différentes combinaisons d'agent de chimiothérapie sont utilisées (figure 58).

En général, la réponse à la chimiothérapie des lymphomes gastro-intestinaux de haut-grade est faible alors que la réponse clinique des lymphomes de bas-grade est bonne.

Les chats présentant un lymphome de **haut-grade** nécessitent l'utilisation d'une **polychimiothérapie** intégrant la doxorubicine, le cyclophosphamide, la vincristine, la prednisone accompagnée ou non de L-asparaginase (RICHTER, 2008).

Concernant les chats qui présentent un lymphome de **bas-grade**, d'excellents résultats peuvent être obtenus avec une association de prednisone par voie orale et de chlorambucil (RICHTER, 2008).

La chimiothérapie est en règle générale bien supportée par le chat. Néanmoins, des effets secondaires tels qu'une anorexie, des vomissements, de la diarrhée et une myélosuppression sont couramment rencontrés.

Concernant le pronostic de ces tumeurs chez le chat, selon certaines études le **grade histologique** est un important indicateur pronostic (RICHTER, 2008).

Les chats présentant un lymphome de haut-grade traités par polychimiothérapie présentent un taux de rémission (18 % contre 69%) et une durée de survie (2,7 mois contre 17 mois) inférieurs à ceux retrouvés chez les chats présentant un lymphome de bas-grade traité par prednisone et chlorambucil (RICHTER, 2008).

Figure 58: Tableau récapitulatif des différentes études et les traitements respectifs du lymphome gastro-intestinal chez le chat

(d'après RICHTER, 2008)

Auteurs	Nombre de chats	Nombre (et %) de lymphomes digestifs	Grade	Protocole thérapeutique	% de rémission totale (RT)	Médiane de la durée de rémission	Médiane de la survie des chats RT	Médiane générale de survie
Cotter ¹¹	7	7(100)	NP	C,V,P	86	19 semaines	NP	26 semaines
Jeghū ¹⁹	14	14(100)	NP	C,V,M	NP	NP	NP	12 semaines
Mooney ¹⁴	103	28(27)	NP	C,V,P,L	62	NP	7 mois	NP
Mauldin ⁸	132	95(72)	NP	C,V,P,D,L,M	67	21 semaines	NP	30 semaines
Zwahlen ²¹	21	21(100)	NP	C,V,P,D,L,M	38	20 semaines	41,5 mois	40 semaines
Malik ³⁶	60	14(23)	NP	C,V,P,D,L,M	80	NP	27 semaines	17 semaines
Mahony ²⁰	28	28(100)	89 % HG, 11 % BG	C,V,P	32	NP	NP	7 semaines
Fondacaro ¹⁷	29	29(100)	100% BG	P,Cl	69	20,5 mois	22,8 mois	17 mois
Fondacaro ¹⁷	11	11(100)	100% HG	C,V,P ou C,V,P,L,D	18	18 mois	18 mois	11 semaines

Légende : Rémission totale : RT ; NP : non précisé dans l'étude ; C : cyclophosphamide ; V : vincristine ; P : prednisone ; M : methotrexate ; L : L-asparaginase ; D : doxorubicine ; Cl : chlorambucil ; HG : haut-grade ; BG : bas-grade

Dans la majorité des études, l'indicateur pronostic le plus remarquable est **la réponse clinique initiale** à l'instauration de la thérapeutique. Dans la majorité des cas, les chats qui survivent à l'induction initiale et qui complète leur rémission ont une plus longue durée de vie (RICHTER, 2008).

Malgré une excellente réponse à la thérapeutique, la vigilance du clinicien ne doit pas diminuer et la chimiothérapie doit être poursuivie (RICHTER, 2008)

L'infection par le FeLV ne semble pas être un facteur pronostic défavorable (RICHTER, 2008).

(2) CHEZ LE CHIEN

La thérapie des lymphomes gastro-intestinaux du chien est généralement peu concluante. De plus, les segments intestinaux atteints sont souvent nombreux et l'intervention chirurgicale est dans la majorité des cas insatisfaisante comme traitement unique (RICHTER, 2008).

On utilisera un protocole de polychimiothérapie intégrant la doxorubicine afin d'augmenter les chances de rémission du chien (RICHTER, 2008).

Chez le chien, le **phénotype immunologique** (lymphocyte T) semble être un facteur pronostic défavorable en matière de réponse à la chimiothérapie et de durée de survie (RICHTER, 2008).

2. LE MASTOCYTOME GASTRO-INTESTINAL

Le mastocytome gastro-intestinal a été décrit principalement chez le **chat** et chez le chien. Des cas portant sur des bovins ont également été décrits mais restent anecdotiques (HEAD *et al.*, 2002). Ces tumeurs peuvent affecter la **tunique musculaire**.

a) PRESENTATION ET DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

(1) CHEZ LE CHAT

Le **mastocytome digestif** est la troisième tumeur primitive intestinale en termes de prévalence chez le chat après le lymphome et l'adénocarcinome (ROGERS, 2009).

Les mastocytes proviennent de la différenciation de cellules souches CD34+ de la moelle osseuse qui expriment le gène *Kit*.

Chez le chat sont décrits trois formes anatomiques de mastocytome : la forme **cutanée** (la plus courante), la forme **viscérale** et la forme **gastrointestinale** (LAURENSEN *et al.*, 2011).

Les mastocytomes gastro-intestinaux sont plus fréquemment rencontrés au niveau de l'**estomac** (BROWN *et al.*, 2007).

La plupart du temps, le diagnostic est réalisé chez des chats **adultes à âgés (13 ans)**, sans prédisposition sexuelle (HEAD *et al.*, 2002).

Les chats **siamois** semblent être surreprésentés dans la littérature (ROGERS, 2009).

(2) CHEZ LE CHIEN

Le mastocytome est la tumeur cutanée la plus fréquente chez le chien (THAMM *et al.*, 2007). En revanche, la forme gastro-intestinale est très peu décrite et nous poursuivrons la description de cette maladie en s'appuyant sur les connaissances issues des études réalisées chez le chat ou la souris.

b) PHYSIOPATHOGENIE

Les mastocytes sont retrouvés dans une très grande variété d'organes (peau, organes lymphoïdes, muqueuse digestive etc...) et ont pour rôle habituel de réguler et induire les réponses inflammatoires *et* allergiques. Ils ont également un rôle dans la régulation de la réponse immunitaire.

La « naissance » d'un mastocytome implique de nombreux facteurs comme une **prédisposition génétique** ou une **altération de l'expression du récepteur c-KIT** (ROGERS, 2009).

La libération excessive d'histamine (hyperhistaminémie) conduit à différents effets secondaires. Les effets les plus communément décrits sont une **hyperacidité gastrique**, des **ulcérations gastriques**, des thromboses et une altération de la muqueuse (ROGERS, 2009).

D'autres effets moins courants sont aussi décrits : arythmies, hypotension systémique, choc anaphylactique.

c) DIAGNOSTIC

Les signes cliniques rencontrés sont variés et peuvent être généraux ou localisés. Ces signes dépendent fortement de la forme du mastocytome.

Concernant le **mastocytome gastro-intestinal**, on observe des signes non spécifiques tels que des vomissements, de la dysorexie/anorexie, de la diarrhée et une perte de poids. Les saignements digestifs sont rares chez le chat car il est peu prédisposé à l'ulcération gastrique consécutive à un état d'hyperhistaminémie.

Pour la plupart des mastocytomes, la **cytologie** constitue une excellente aide au diagnostic (ROGERS, 2009).

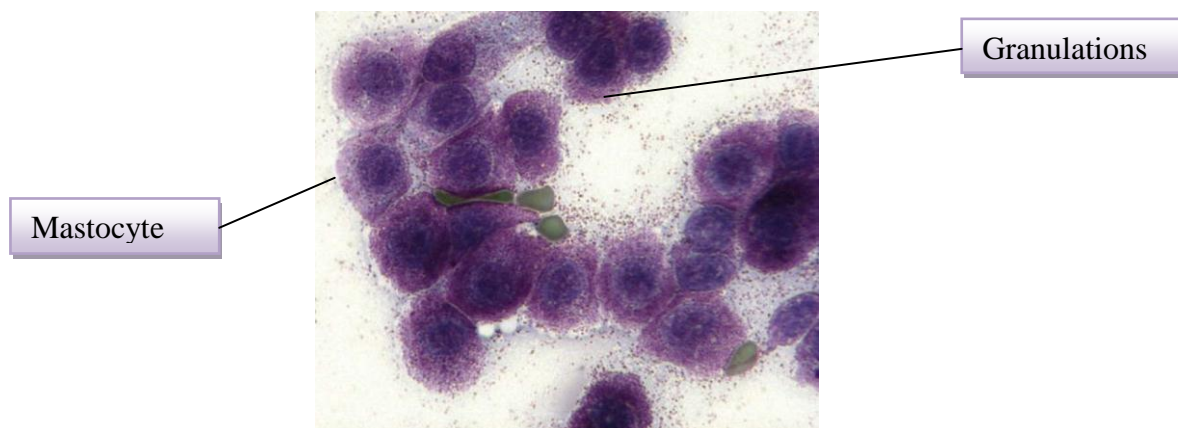
En effet les cellules sont aisément reconnaissables avec leur **aspect sphérique**, la présence d'un noyau rond à ovoïde, un cytoplasme étendu et la présence de petites granulations (métachromatiques au bleu de toluidine) intracytoplasmiques (figure 59). Sur la lame, on observe fréquemment **un infiltrat éosinophilique** associé aux mastocytes (chimiotactisme induit par l'histamine) (ROGERS, 2009).

Les tumeurs bien différenciées possèdent une **apparence cellulaire homogène** et peu de caractéristiques de malignité (bien qu'elles puissent être malignes).

Les tumeurs faiblement différenciées sont **pléomorphes** et les cellules possèdent des granulations métachromatiques de taille normale à diminuée. Parfois ces granulations ne sont pas observées.

On pourra utiliser des colorants spéciaux afin de mieux les mettre en évidence (bleu de toluidine par exemple).

Figure 59: Etalement et examen cytologique d'un mastocytome félin (d'après ROGERS, 2009).



***Légende :** Coloration May-Grünwald-Giemsa, grossissement non précisé. Les mastocytes ont libéré leurs granulations intra-cytoplasmiques dans l'environnement extra-cellulaire.*

A l'analyse histopathologique, les zones affectées sont situées principalement dans la muqueuse. La muqueuse apparaît plus intensément colorée, ferme et épaissie et parfois ulcérée (BROWN *et al.*, 2007).

L'**architecture tissulaire** est effacée par une population de cellules sphériques possédant de nombreuses granulations et accompagnées d'un nombre variable d'éosinophiles. Ces mastocytes prolifèrent sous la forme de « cordons de cellules » ou d'amas entourés d'un stroma fibro-vasculaire (BROWN *et al.*, 2007)..

Des techniques d'**immunohistochimie** peuvent être utilisées pour différencier certaines formes de mastocytomes très faiblement différenciées (ou anaplasiques) avec le lymphome ou les tumeurs histiocytaires (ROGERS, 2009).

Ces mastocytomes donneront des réponses positives pour c-Kit et la *mast cell tryptase* et des réponses négatives pour les protéines CD3 (des lymphomes à cellules T), les cytokératines (des carcinomes) et pour la chromogranine et la synaptophysine (des tumeurs carcinoïdes) (BROWN *et al.*, 2007).

Les GIST possèdent également une réponse positive pour c-KIT mais on peut les différencier des mastocytomes par le fait qu'il ne fixe pas de la même manière le bleu de toluidine (absence des granulations métachromatiques propres aux mastocytomes). Bien que cela ne soit jamais fait en routine, la différence peut également être réalisée en microscopie électronique.

d) CONDUITE THERAPEUTIQUE ET PRONOSTIC

Une résection chirurgicale large est nécessaire (en 'marges saines'). On peut utiliser de la **prednisolone** (0.54 mg/lb, en *per os*, une fois par jour), en association avec de la **vinblastine** (2mg/m², en intraveineuse, une administration tous les trois mois) et du **cyclophosphamide** (300 mg/m², en *per os*, pendant 3-5 jours, toutes les 3 semaines) (TAMS, 2003).

Un soutien nutritionnel est souvent nécessaire et nécessite la mise en place d'une sonde de jéjunostomie, d'oesophagostomie ou de gastrostomie.

Des antiémétiques et des orexigènes (cypheptadine par exemple) peuvent être également utilisés en association.

Des contrôles réguliers de la formule sanguine doivent être réalisés car le cyclophosphamide et la doxorubicine peuvent être myélosuppresseurs.

Les **métastases sont fréquentes** et intéressent les nœuds lymphatiques mésentériques puis viennent le foie, la rate et dans des rares cas, les poumons ce qui assombrit significativement le pronostic (BROWN *et al.*, 2007).

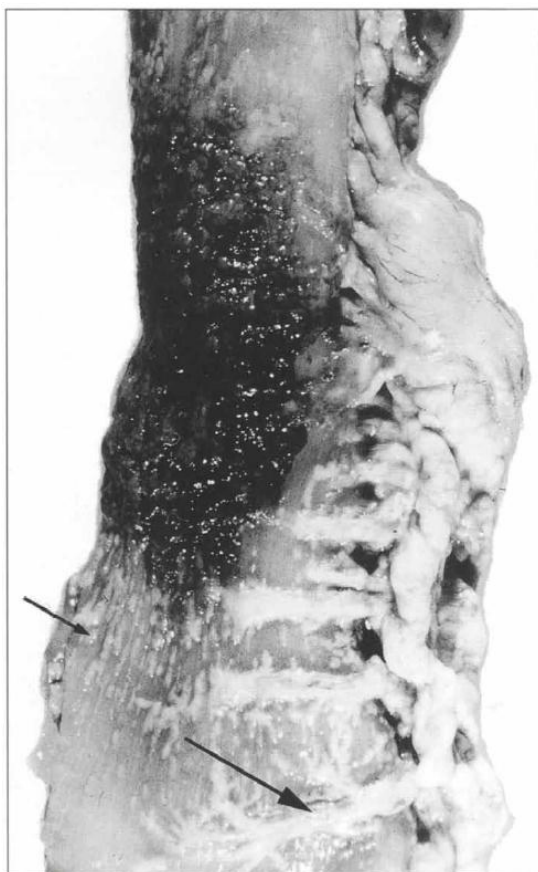
Le **pronostic** est **mauvais** avec une durée de vie souvent inférieure à 4 mois chez le chat (ROGERS, 2009). Chez le chien, l'intervention chirurgicale est généralement peu concluante et d'après RICHTER (2008), les mastocytomes digestifs du chien ont une **durée médiane de survie de 18 jours** après l'intervention.

6. LES CARCINOMES ET ADENOCARCINOMES GASTRO-INTESTINAUX

Un carcinome (ou épithélioma) est un cancer développé à partir d'un tissu épithélial. On distingue couramment deux types de carcinomes en fonction de leur nature glandulaire ou non: les adénocarcinomes sont d'origine glandulaire tandis que les carcinomes ne le sont pas (*squamous cell carcinoma* par exemple) (HEAD *et al.*, 2002).

Ces tumeurs ne sont pas au sens strict des tumeurs de la musculature. En revanche, de par leur agressivité, elles se développent au contact de la tunique musculaire et entraînent un **envahissement** de celle-ci (HEAD *et al.*, 2002) (figure 60).

Figure 60: Vue macroscopique d'un ADK rectal chez un chien
(d'après BROWN *et al.*, 2007)



Légende : On observe des hémorragies de la séreuse, des masses formées de tissu fibreux et de cellules tumorales sur la séreuse (petite flèche) et le long des vaisseaux lymphatiques drainant le mésentère (longues flèches).

Ces tumeurs présentent une grande variété de d'architectures qui correspondent à des types différenciés de glandes. Elles peuvent se présenter sous la forme d'acini, de tubules, de travées ou trabécules ou encore de masses solides à sécrétion mucineuse (HEAD *et al.*, 2002).

(1) EPIDEMIOLOGIE

La prévalence et la distribution des adénocarcinomes (ADK) gastro-intestinaux varient énormément en fonction des espèces (BROWN *et al.*, 2007).

Chez le **chien**, les **ADK gastriques** prédominent, tandis que les ADK intestinaux et coliques sont plus rares. Les chiens présentant un ADK gastrique ont généralement un **âge inférieur à 10 ans**. Une **prédisposition sexuelle** (mâles > femelles) est retrouvée et plus de la moitié des ADK gastriques chez le chien sont situés dans la région pylorique (BROWN *et al.*, 2007).

Les chiens présentant un **ADK intestinal** ont en général entre 8 et 9 ans. Certains auteurs ont suggéré une prédisposition raciale chez quelques races de chiens (les boxers, les bergers allemands, les colleys et les caniches).

Chez le **chat**, l'adénocarcinome gastrique est rarissime et les formes les plus fréquentes sont les ADK intestinaux et coliques (figure 61). La race siamoise semble prédisposée aux ADK intestinaux (BROWN *et al.*, 2007). L'**âge** moyen au diagnostic se situe autour de 10/11 ans et comme chez le chien, les **mâles** semblent prédisposés (BROWN *et al.*, 2007). L'iléon est le site le plus couramment affecté lors d'ADK intestinal, ensuite vient le jéjunum.

Figure 61: Photographie d'un ADK colique et rectal chez un chat de 12 ans
(d'après SIMPSON, 2009)



Les chiens et les chats peuvent être également atteints par différents types de carcinomes (carcinomes épidermoïdes, carcinome neuroendocrines etc...) que nous ne développerons pas

de part leur faible implication (anecdotique pour certains d'entre eux) dans les lésions de la tunique musculaire (BROWN *et al.*, 2007)

Chez les **ovins**, l'**ADK intestinal** est relativement courant en Nouvelle-Zélande, au Royaume-Uni et en Australie. Pour expliquer cette forte prévalence, une exposition à des molécules carcinogènes est suspectée mais non démontrée à ce jour. Des auteurs ont suggéré également l'implication de certains fertilisants ou de certaines pâtures (BROWN *et al.*, 2007).

Dans les autres espèces (bovine, équine, caprine et porcine), la localisation la plus fréquente est l'intestin grêle (BROWN *et al.*, 2007).

Chez le cheval, l'entité la plus communément rencontrée est le **carcinome épidermoïde** (*squamous cell carcinoma*) qui est une forme particulière de carcinome glandulaire (HEAD *et al.*, 2002).

Les chevaux ont en général entre **6 et 18 ans** et il ne semble pas exister de prédisposition sexuelle ou raciale.

Dans ce chapitre portant sur **des tumeurs épithéliales**, nous nous concentrerons sur celles qui sont le plus décrites et qui ont le plus d'impact sur la **tunique musculaire** : l'ADK et le carcinome épidermoïde en prenant pour modèle différents mammifères domestiques (principalement chat et chien pour l'ADK, cheval pour le carcinome épidermoïde) (BROWN *et al.*, 2007).

(2) ETIOLOGIE

Actuellement il n'existe pas de consensus concernant l'étiologie des ADK et du carcinome à cellules squameuses. D'après HEAD *et al.* (2002), différentes pistes sont envisageables bien qu'aucune d'elles n'est pour l'instant démontré un lieu de causalité évident en médecine vétérinaire :

- L'exposition des animaux aux **N-nitrosamines** : Ces molécules carcinogènes proviennent de la transformation gastrique des nitrates originaires des plantes ou d'eau contaminée. Elles induisent chez l'homme une métaplasie intestinale conduisant dans certains cas à une carcinogénèse.
- L'infection par ***Helicobacter pylori*** : chez l'homme, cette bactérie joue un rôle important dans la formation d'ulcères gastriques et duodénaux. Une gastrite à *Helicobacter pylori* entraîne une atrophie de la muqueuse parfois accompagnée d'une métaplasie gastrique et intestinale. Cette métaplasie prédispose significativement aux néoplasies gastriques.

(3) DIAGNOSTIC

(a) CLINIQUE

Les signes cliniques les plus couramment rencontrés sont des **vomissements chroniques**, une **perte de poids**, une **anorexie**, de la **diarrhée** et une hématurie, du méléna ou une pâleur des muqueuses si des ulcérations digestives sont présentes (SIMPSON, 2009).

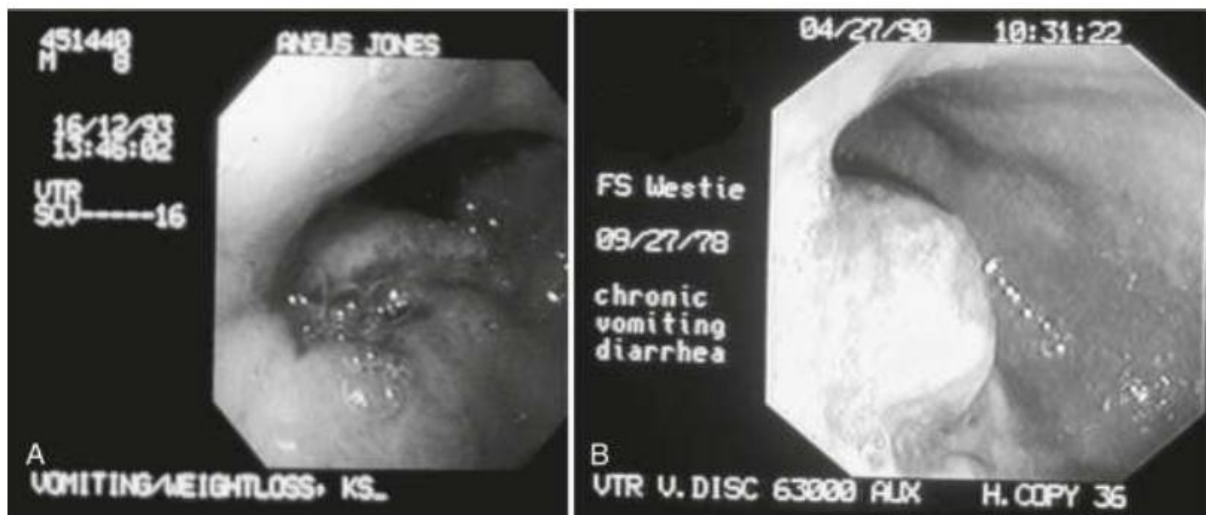
(b)IMAGERIE MEDICALE

En première intention on pourra réaliser une **radiographie abdominale** avec ou sans produit de contraste. On aura ainsi des informations concernant la position de l'estomac et de l'intestin, la présence d'un corps étranger ou encore la présence de signes indirects d'obstruction digestive (SIMPSON, 2009). On pourra également, une fois le diagnostic établi, réaliser une radiographie thoracique afin de réaliser un bilan d'extension.

Une **échographie abdominale** permettra l'évaluation de l'épaisseur de la paroi intestinale et gastrique et de l'intégrité de la stratification (SIMPSON, 2009). Elle permettra également la réalisation d'un bilan d'extension locorégional (nœuds lymphatiques) et général (foie, surrénales)

Un **examen endoscopique** peut également être réalisé. Cet examen permet une visualisation directe de la muqueuse gastrique et duodénale et la réalisation de biopsies. C'est l'un des outils les plus performants pour le diagnostic des gastrites, des ulcérations et des néoplasies gastriques (figure 62). En revanche, cet examen ne donne pas d'information concernant les lésions plus profondes de la sous-muqueuse, de la musculuse et de la séreuse. Ces informations seront apportées par la réalisation de biopsies chirurgicales.

Figure 62: ADK gastrique à l'examen endoscopique chez un chien
(d'après SIMPSON, 2009)



Légende : A : ADK diffus. B : ADK focal

(c)DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE

Macroscopiquement, l'**ADK gastrique** peut se présenter sous trois formes. Certains ADK apparaissant comme de fermes épaissements de l'intégralité de la paroi gastrique qui modifie la surface muqueuse et la musculuse sans entrainer d'ulcérations. D'autres sont plus localisés et focaux et possèdent une partie centrale qui est le plus souvent ulcérée (plus de 50 % des cas selon BROWN *et al.* (2007)). L'ADK peut également se présenter sous la forme

d'un polype sessile. L'ADK s'accompagne la plupart du temps d'un œdème et d'un tissu fibreux d'aspect pâle plus ou moins prononcé (on parle d'ADK squirreux) (HEAD *et al.*, 2002).

L'ADK intestinal intéresse toute la paroi intestinale dont la musculature et se présente sous la forme de zones fermes d'aspect grisâtre qui sténosent la lumière intestinale (parfois de manière circonscrite). Cette tumeur n'est pas en général ulcérée et ne se projette que très rarement dans la lumière intestinale (BROWN *et al.*, 2007). Les ADK intestinaux polypoïdes ou papillaires forment des masses intraluminales qui s'étendent de manière horizontale. Très couramment on retrouvera une dilatation des anses intestinales et une hypertrophie **compensatrice de la musculature** en amont de la tumeur (BROWN *et al.*, 2007).

A l'analyse histologique, l'ADK gastrique présente un aspect assez caractéristique quelle que soit la localisation de la lésion ou l'espèce concernée. Certains animaux présentent une prolifération (tubulaire et papillaire) de cellules épithéliales différenciées se projetant dans la lumière intestinale. Cet aspect se retrouve assez fréquemment dans l'ADK colique du chat. Ces lésions se distinguent des hyperplasies adénomateuses par le fait qu'elles peuvent envahir les couches plus profondes de la paroi digestive et notamment atteindre **la tunique musculaire** (BROWN *et al.*, 2007). Il est donc fondamental de réaliser des biopsies chirurgicales intégrant l'ensemble de la paroi intestinale (les biopsies endoscopiques étant insuffisantes dans certains cas) (BROWN *et al.*, 2007) (HEAD *et al.*, 2002).

Rq: On parlera de carcinome *in situ* lorsque le carcinome est à un stade précoce de son développement et n'a pas encore envahi la **musculature** (BROWN *et al.*, 2007).

Dans la plupart des cas, les cellules tumorales produisent du **mucus** qui peut être révélé par l'acide périodique-Schiff. On retrouve également communément des « cellules en bague à chaton » ou *signet ring cells* qui sont des cellules épithéliales dont le noyau est déplacé à la périphérie par une large vacuole cytoplasmique contenant du mucus. Les carcinomes ne produisant pas de mucus sont également nommés carcinomes indifférenciés ou carcinomes solides (HEAD *et al.*, 2002).

La lésion la plus précoce au microscope optique, quelle que soit sa localisation, est une **modification de l'architecture** (effacement et oblitération) **glandulaire** au niveau d'un site où l'on retrouve une **prolifération de cellules épithéliales polygonales sécrétant du mucus** (BROWN *et al.*, 2007). Ces cellules envahissent progressivement les couches les plus profondes de la paroi digestive en commençant par la sous-muqueuse puis la **musculature** et la séreuse. Elles envahissent également les vaisseaux lymphatiques et les veines. Ces tumeurs peuvent également s'exfolier dans la cavité péritonéale et se disséminer dans l'omentum et le mésentère (BROWN *et al.*, 2007) (HEAD *et al.*, 2002).

Concernant le **carcinome gastrique épidermoïde** rencontré principalement chez le cheval sur la portion malpighienne de l'estomac, les lésions anatomo-pathologiques sont (BROWN *et al.*, 2007) :

- Macroscopiquement, on retrouve un **épanchement péritonéal**, des **plaques** recouvrant la séreuse gastrique constituées d'un tissu prolifératif et/ou squirreux. Des lésions d'**implantation péritonéale** de la tumeur affectant les intestins, les testicules, l'omentum, le péritoine pariétal et le diaphragme peuvent être également retrouvés.

L'apparence du carcinome au niveau de la séreuse est proche de celle d'un mésothéliome avec des plaques lisses d'aspect crème et/ou des nodules d'environ 2 à 4

cm de diamètre. L'origine de ces lésions est généralement une masse comprise entre 10 et 40 cm de diamètre présentant des fissures superficielles se projetant au-delà de la *pars esophagea*. Parfois ces lésions sont plus ulcératives que prolifératives. De la nécrose et des hémorragies sont très fréquemment retrouvées au sein de la masse.

- A l'analyse histopathologique, les cellules épithéliales tumorales sont en général bien différenciées et liées entre elles par des ponts épineux. On retrouve également à des degrés divers une desmoplasie (modification du stroma entourant les cellules cancéreuses). Le stroma tumoral riche en collagène peut s'étendre aux régions adjacentes. Les cellules en dégénérescence au centre des travées de cellules tumorales se liquéfient, attirent les neutrophiles et forment des structures pseudo-kystiques. A la périphérie du carcinome, les cellules tumorales peuvent infiltrer les vaisseaux sanguins et lymphatiques.

(d)DIAGNOSTIC IMMUNOHISTOCHEMIE

Cet outil est utile lorsque les ADK sont faiblement différenciés et que l'identification histologique conventionnelle est difficile. On utilise alors principalement des anticorps spécifiquement dirigés contre des protéines de la famille des **cytokératines** (HEAD *et al.*, 2002).

(4) CONDUITE THERAPEUTIQUE ET PRONOSTIC

L'ADK est une tumeur qui métastase très précocement par voie **lymphatique** et également par voie veineuse. Le traitement est donc assez limité.

Il est courant que, même lorsque l'exérèse chirurgicale est complète, celle-ci ne soit pas curative (BROWN *et al.*, 2007).

Les **médianes de survie postopératoires** chez le chien varient entre **12 et 35 mois** selon les études (HEAD *et al.*, 2002).

Selon BROWN *et al.* (2007), il n'existe pas de corrélation entre le pronostic et le sous-type d'ADK.

B. LES DYSAUTONOMIES

Les dysautonomies sont un groupe de maladies entraînant un **dysfonctionnement du système nerveux autonome (SNA)**. Ce dysfonctionnement peut être primaire ou secondaire à un processus morbide.

Les premiers cas rapportés en médecine vétérinaire datent du XX^{ème} siècle et ils concernaient alors des chevaux. Les observateurs de l'époque avaient fait un lien entre le pâturage et la maladie ce qui avait conduit à surnommer cette maladie « la maladie de l'herbe » ou « *grass sickness* » (POOL *et al.*, 1928).

Les dysautonomies sont rencontrées principalement chez l'homme, le cheval, le chat, le lapin, le lièvre et le chien.

Les causes de la maladie sont aujourd'hui encore méconnues bien qu'il existe dans certains cas, une association entre la présence de **la neurotoxine** de *Clostridium botulinum* de type C ou de type D et la dysautonomie équine et féline (HUNTER *et al.*, 1999 ; NUNN *et al.*, 2004).

1. LES DYSAUTONOMIES EQUINES OU « *EQUINE GRASS SICKNESS* »

Cette **polyneuropathie** multisystémique est sévèrement débilitante et la plupart du temps fatale.

a) EPIDEMIOLOGIE

Depuis sa première description en Ecosse, la dysautonomie équine ou *equine grass sickness* (EGS) a été décrite dans de nombreux pays notamment ceux d'Europe du Nord (KEITH, 1963 ; MCCARTHY *et al.*, 2001). En France, ce sont essentiellement des cas **sporadiques** qui sont rapportés.

Cette affection touche majoritairement de **jeunes adultes entre 2 et 7 ans**. D'autre part, on pense que la latence avoisine les 2 semaines (COTTRELL *et al.*, 1999).

De nombreux **facteurs de risque** ont ainsi pu être découverts et semblent en adéquation avec l'hypothèse selon laquelle il existerait une toxi-infection liée à *Clostridium botulinum* :

- Liés au pâturage et au sol (sableux/terreux, teneur en azote etc...)
- Liés à l'alimentation (transition alimentaire)
- Liés à la saison et au climat (printemps surtout)
- Liés au cheval (jeune chevaux adultes, état d'engraissement, stress récent etc...)

b) PHYSIOPATHOGENIE

(1) ACTION DELETERE DES NEUROTOXINES

Il existe **trois origines** des neurotoxines possiblement impliquées dans la dysautonomie équine (COTTRELL *et al.*, 1999):

- Celles qui sont ingérées (mycotoxines des pâtures, toxines botuliniques)
- Celles qui sont produites par l'intestin du cheval
- Celles qui sont produites par le métabolisme hépatique

Comme nous l'avons vu plus haut, il semblerait qu'une association ait été retrouvée entre la dysautonomie et la toxi-infection à *Clostridium botulinum*. De nombreux travaux confortent cette hypothèse (TOCHER, 1923 ; OCHOA, 1978).

On rencontre chez des individus dysautonomes une augmentation significative de la production en **neurotoxine C1** de *Clostridium botulinum* (HUNTER, 1998) et une élévation concomitante du titre en anticorps spécifiquement dirigés contre ces toxines (POXTON *et al.*, 1997, POXTON *et al.*, 1998). Cette neurotoxine possède une spécificité d'action perturbant **l'exocytose des vésicules de neurotransmetteurs** situés au sein des synapses cholinergiques.

La neurotoxine C2 joue un rôle dans l'inhibition de **la migration neutrophilique**. Cela a pour conséquence de diminuer la réaction inflammatoire. La neurotoxine C2 permet également d'améliorer la **libération des neurosécrétions** (MILLER, 1994).

Les travaux qui portent sur la thématique de la toxi-infection à *C. botulinum* peinent à différencier les ganglionopathies induites par *C. botulinum* et donc à déterminer si l'affection est causale (vis-à-vis de l'EGS) ou simplement intercurrente.

D'autres neurotoxines sont actuellement en études : lors **d'une modification du biotope**, les plantes peuvent produire, en réponse à un stress, des métabolites secondaires tels que des phénols, des nitrites/nitrates, du glutamate, de l'aspartate, du malonate etc...

Parallèlement à cette production de métabolites, une diminution de la production d'antioxydants est retrouvée. Certains pensent actuellement que ces métabolites secondaires pourraient induire une **mort neuronale** lors de dysautonomie (BARTOSZ, 1997 ; TAYLOR *et al.*, 1972).

(2) DYSPHAGIE ET HYPERSALIVATION

Lors de **forme aiguë** de dysautonomie équine, on observe une dysphagie accompagnée de troubles du péristaltisme œsophagien (GREET *et al.*, 1986 ; GREET *et al.*, 1987). Ces troubles peuvent être expliqués par une atteinte de l'innervation des muscles composant la tunique musculaire œsophagienne.

Un grand nombre de nerfs crâniens sont impliqués dans les processus de **préhension**, de **mastication**, de **mobilisation de la langue**, ainsi que de celle **du palais mou** et du **pharynx**.

Ces nerfs sont les nerfs **V** (branches mandibulaire et maxillaire), **VII**, **IX**, **X** et **XII**.

La dysphagie résultante d'une atteinte de ces nerfs sera bien plus évidente si l'atteinte nerveuse est **bilatérale**.

On retrouve principalement des lésions au sein des noyaux **ambigus** et **moteurs dorsaux** du nerf vague, et également au sein des noyaux du nerf facial et du nerf trijumeau (GILMOUR, 1973).

(3) STASE GASTRO-INTESTINALE ET BALANCE HYDRIQUE ET IONIQUE

Des lésions centrales affectant le **nerf vague** entraînent une perte de contrôle de la contractilité et du tonus de la tunique musculaire ainsi qu'une modification des réflexes entériques. A tous les niveaux seront affectés la motilité, la sécrétion, l'absorption et les flux sanguins locaux (COTTRELL *et al.*, 1999).

De plus les **ganglions paravertébraux** et **pré-vertébraux** sont assez fréquemment atteints et modifient sévèrement le fonctionnement de la **motilité caeco-colique** (COTTRELL *et al.*, 1999), fonctionnement qui est fondamental à la survie de l'animal.

Toute lésion affectant le pacemaker myoélectrique proche de la **courbure pelvienne** peut conduire à une dissociation électromécanique entre le colon dorsal et le colon ventral à l'origine d'un **iléus paralytique** (COTTRELL *et al.*, 1999).

Cet iléus entraîne alors une **stase gastro-intestinale**.

Chez le cheval, le tube digestif est particulier. L'une de ses caractéristiques est qu'il existe des **flux hydriques** et **électrolytiques** très importants entre la lumière digestive et le compartiment sanguin (ARGENZIO, 1975).

Une stase alimentaire aiguë entraîne par conséquence une perturbation du contrôle de ces flux et met le pronostic vital du cheval très rapidement en jeu (ARGENZIO *et al.*, 1977). Les concentrations plasmatiques en **chlore** et en **calcium** ont tendance à s'effondrer tandis que celle des autres ions (et constituants inorganiques) a tendance à augmenter (STEWART *et al.*, 1940, GREIG, 1942).

L'augmentation des **sécrétions intestinales** (chlore) et **salivaires** (perte de calcium par la glande parotide) entraîne la baisse marquée de ces ions selon certains auteurs (ARGENZIO *et al.*, 1977 ; ALEXANDER, 1966).

Par ailleurs, la déshydratation est expliquée par une augmentation du flux hydrique entre le compartiment extracellulaire et le tube digestif chez les chevaux n'étant pas en capacité de pouvoir boire.

(4) DOULEUR ABDOMINALE

On pense actuellement que cette douleur serait due principalement à une **distension gastrique**, aux contractions excessives et à l'irritation par des toxines ou des produits chimiques (COTTRELL *et al.*, 1999).

Ce sont les fibres nerveuses afférentes viscérales du tube digestif se projetant dans les **nerfs splanchniques** et **vagaux** qui seraient impliqués (sans pour autant que le mécanisme exact ne soit connu à l'heure actuelle) (CERVERO, 1994).

(5) IMPORTANCE DES NEURONES NITRINERGIQUES

L'activation d'un récepteur NMDA se traduit par un **influx de calcium** qui se lie à la calmoduline et active l'enzyme responsable de la synthèse de NO. Celle-ci permet la conversion de la L-arginine en citrulline et libère le NO. Le NO diffuse alors, lentement et active la production du GMPc.

Malheureusement, chez le cheval, aucune étude n'a pour le moment révélé une large distribution des neurones nitrinergiques myentériques ce qui est différent de ce que l'on a pu rencontrer chez d'autres espèces (RAKESTRAW *et al.*, 1996) (voir II.A.1.c).

En revanche, il a été constaté que la **distribution des lésions** chez les chevaux dysautonomes était comparable à la distribution des neurones nitrinergiques d'autres espèces suggérant malgré tout une implication de ces neurones dans la pathogénie de l'EGS.

La relative absence de lésions affectant le cortex cérébral conforte cette hypothèse sachant que le cortex ne contient que très peu de neurones nitrinergiques (SNYDER *et al.*, 1992).

Dans des conditions pathologiques, le **NO et ses dérivés** (radicaux libres etc...) produits en excès, peuvent générer un stress oxydatif très important et détruire les cellules environnantes.

On parle d'**excito-toxicité**. Cette excito-toxicité présente des caractères histologiques compatibles avec la dégénérescence cellulaire.

Le NO a également des **propriétés anti-inflammatoires** qui sont compatibles avec la remarquable pauvreté en leucocytes retrouvée sur les coupes histologiques. Certains auteurs suggèrent même que c'est l'excès en oxyde nitrique qui induit l'iléus généralisé rencontré lors d'EGS (DE WINTER *et al.*, 1997 ; WIKLUND *et al.*, 1997). Un excès en NO, de par son action vasodilatatrice, pourrait entraîner **sudation excessive**, hypotension et **tachycardie** secondaire.

Son action à moyen et long terme conduit à une apoptose des myocytes et donc à une **cachexie** (COTTRELL, 1999).

(6) VARIABILITE DE LA DEGENERESCENCE NEURONALE

Il apparaît dans la littérature que certaines populations de neurones composant les ganglions nerveux sympathiques présentent une **variabilité quant à leur sensibilité** à l'effet des neurotoxines rencontrés lors de dysautonomie (SHOTON *et al.*, 2011).

L'étude de POGSON *et al.* (1992) a permis de comparer l'étendue de **la mort neuronale** au sein de deux complexes ganglionnaires de la chaîne nerveuse autonome sympathique :

- Le complexe ganglionnaire cervical crânial prévertébral CCG chez le cheval (SCG chez l'homme/rongeurs)
- Le complexe ganglionnaire coélio-mésentérique crânial CG/CMG (ou CG/SMG)

Cette étude a montré que l'extension des lésions est plus importante au sein du CCG qu'au sein du CG/CMG en se basant notamment sur des modifications des corps de Nissl. D'autres études ont confirmé la différence de variabilité entre ces différents complexes ganglionnaires, parfois en sens inverse (SHOTON *et al.*, 2011). Or dans ces deux études, les marqueurs de « mort neuronale » sont différents, cela souligne l'importance du **choix de ces marqueurs** afin de s'accorder sur les résultats obtenus. En effet, dans l'étude de SHOTON *et al.* (2011), ce sont des marqueurs immunohistochimiques (PGP 9.5 et HuC/HuD) qui sont utilisés pour statuer sur la présence ou non d'une dégénérescence neuronale.

L'étude de SCHMIDT *et al.* (1988) montre que le CG/SMG est moins sensible aux **toxines sympatholytiques** *in vivo* tandis que celle de SEMRA *et al.* (1996) démontre qu'il est davantage sensible au **stress oxydatif** *in vitro* comparativement au SCG.

La dégénérescence observée lors d'EGS peut également être mise en évidence en utilisant d'autres **marqueurs immunohistochimiques** (SHOTON *et al.*, 2011) :

- TUNEL et caspase-3 élevées: marqueurs de l'apoptose
- Peptide intestinal vasoactif (VIP) et galanine élevées : marqueurs de réponse cellulaire à un stress
- Tyrosine hydroxylase élevée (TH) : marqueur de synthèse de noradrénaline

(7) ROLE DES CELLULES DE CAJAL

Certains auteurs suggèrent que les ICC ont un rôle fondamental dans la récupération fonctionnelle lors de dysautonomie équine chronique (« CGS ») (HUDSON *et al.*, 2001. MILNE *et al.*, 2005).

Ces ICC maintiendrait un semblant de motilité intestinale en dépit des nombreuses lésions au sein des plexus (MILNE *et al.*, 2005).

c) DIAGNOSTIC

(1) SIGNES CLINIQUES

Sur le plan clinique, les symptômes sont la conséquence des **lésions neuronales du SNA** et dans une moindre mesure du SN somatique.

Les signes cliniques les plus précoces sont une dysphagie et un abattement marqué.

La forme **aiguë** évolue en moins de 48 h et se conclue par une mort rapide par rupture gastrique ou par une insuffisance circulatoire (ou par une euthanasie).

Les signes digestifs dominent le tableau clinique et se caractérisent par une dysphagie et une hypersalivation, une anorexie, une douleur abdominale, une importante distension gastrique et intestinale puis d'une impaction caecale et colique (NOUT, 2004). Quant aux autres signes, ils peuvent être divers : neuromusculaires, cardiovasculaires (tachycardie), respiratoires, sudation excessive etc...

La forme **subaiguë** évolue entre 2 à 7 jours vers la mort. Les signes cliniques sont identiques et moins sévères que dans la forme aiguë. On constate une évolution vers des décubitus prolongés (NOUT, 2004 ; MCGORUM *et al.*, 2009) Des signes cliniques complémentaires peuvent être observés (rhinites sèches etc...).

La forme **chronique** évolue sur plus de 7 jours. Elle se caractérise par un sévère **amaigrissement** (individu cachectique). Les signes digestifs précédemment cités sont présent mais d'intensité moindre, ainsi que les signes neuromusculaires et des signes divers.

(2) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il est utile de distinguer dans le diagnostic différentiel, les formes aiguës ou chroniques de dysautonomies (figure 63 et 64).

Figure 63: Diagnostic différentiel de la forme aiguë de la dysautonomie équine (d'après DUONG, 2010).

Maladie	Signes cliniques communs avec la dysautonomie équine	Signes cliniques distincts de la dysautonomie équine	Examens complémentaires permettant de différencier les 2 affections
Affections digestives se manifestant par un syndrome abdominal aigu			
Duodénite ou jéjunite proximale	Reflux gastrique Palpation transrectale (PTR) : anses d'intestin grêle distendues Douleur abdominale Iléus	Retour à une fréquence cardiaque normale après sondage nasogastrique Douleur abdominale sévère	Analyses hématologiques (leucocytose) Echographie (anses amotiles) Laparotomie exploratrice
Lésion obstructive étranglée ou non de l'intestin grêle	Sudation Tachycardie Douleur abdominale Iléus Reflux gastrique PTR : anses d'intestin grêle distendues	Retour à une fréquence cardiaque normale après sondage nasogastrique Douleur abdominale sévère Signes d'endotoxémie	Paracentèse abdominale (liquide séro-hémorragique) Echographie (anses amotiles) Laparotomie exploratrice
Les affections à caractère aigu se manifestant par des fasciculations musculaires et de la tachycardie			
Myopathie atypique	Jeunes chevaux au pâturage Affections saisonnières Faiblesse musculaire Fasciculations musculaires Décubitus	Myoglobulinurie Tachypnée	Biopsie musculaire des muscles posturaux (nécrose musculaire avec atteinte préférentielle des fibres de type I)
Hypocalcémie	Dysphagie Iléus Fasciculations musculaires	Hyperesthésie Flutter diaphragmatique	Dosage sérique de la calcémie (diminuée)
Hémopéritoine	Sudation Anomalies du transit Fasciculations musculaires	Muqueuses pâles	Abdominocentèse (sang en nature) Analyse hématologique (anémie) Echographie abdominale (épanchement)

Il est important pour la forme **chronique** de réaliser un diagnostic différentiel avec **la maladie du neurone moteur**.

Ces deux affections se caractérisant par un amaigrissement, des fasciculations musculaires et une posture caractéristique. La dysautonomie équine diffère par l'observation d'une **atteinte principalement digestive**.

Le diagnostic nécessite la mise en œuvre d'examens complémentaires (analyses histologiques principalement).

Figure 64: Diagnostic différentiel commun à la forme aiguë, subaiguë et chronique de la dysautonomie équine (d'après DUONG, 2010).

Maladie	Signes cliniques communs avec la dysautonomie équine	Signes cliniques distincts de la dysautonomie équine	Examens complémentaires permettant de différencier les 2 affections
Engouement œsophagien	Dysphagie Abattement Sudation Salivation Tachycardie Diminution des bruits digestifs	Dysphagie avec salivation et jetage alimentaire	Sondage nasogastrique (résistance au passage de la sonde)
Botulisme	Salivation Dysphagie Ptose palpébrale Fasciculations musculaires Abdomen levretté	Myasthénie importante avec décubitus prolongé Mydriase	Analyses bactériologiques et immunologiques (mise en évidence de <i>Clostridium botulinum</i> ou de sa toxine dans selles, contenu digestif ou aliment)

(3) DIAGNOSTIC EXPERIMENTAL

Le diagnostic de certitude de la « maladie de l'herbe » est apporté par l'histologie. Cependant, il existe différents tests qui permettent de conforter l'hypothèse d'une dysautonomie.

(a) TEST A LA PHENYLEPHRINE

Les patients dysautonomes présentent assez souvent une **ptose palpébrale bilatérale**. Celle-ci est la conséquence d'une dénervation sympathique. Or la contraction des muscles lisses est assurée par la stimulation des récepteurs alpha-1-adrénergiques. L'utilisation d'un agoniste alpha-1-adrénergique constitue donc un excellent outil d'aide au diagnostic.

En effet, on administre unilatéralement 0,5 ml d'une solution à 0,5 % de phényléphrine (Néosynéphrine® 10%) dans l'un des sacs conjonctivaux.

On réalise des photographies des yeux avant et après le test. On évalue alors l'ouverture palpébrale et l'on mesure l'angle entre les cils et la cornée sur les deux yeux. On dit que le test est positif si cet angle augmente 20-30 minutes après l'ajout du collyre.

Certains auteurs considèrent comme valeur de référence une différence minimale de 22° entre les angles mesurés entre les deux yeux (HAHN *et al.*, 2000).

Ce test est **utile** mais **manque de spécificité**. En effet, il peut être retrouvé positif chez des chevaux atteints de botulisme ou lors d'une sédation.

(b) ANALYSE D'URINE

Chez des patients présentant une dysautonomie aigue ou subaiguë, on peut rencontrer une élévation de la **densité urinaire**, une **protéinurie** et une **créatinurie** marquée. On observe également une **acidification** des urines (FINT *et al.*, 2002).

(c) ABDOMINOCENTESE

La réalisation d'une **abdominocentèse** permet le recueil de quelques millilitres de liquide péritonéal. L'analyse de ce liquide permet de réaliser un diagnostic différentiel entre la forme aigue de l'EGS et des atteintes étranglées ou inflammatoire de l'intestin grêle. Dans le cadre d'une dysautonomie aigue, le liquide est **riche en protéines** et possède une **cellularité normale** (MILNE *et al.*, 1990)).

(d) ENDOSCOPIE ET RADIOGRAPHIE DE CONTRASTE DE L'ŒSOPHAGE

La **dysphagie** citée plus haut est le résultat d'un dysfonctionnement du SNE autonome innervant la paroi de l'œsophage. L'endoscopie et la radiographie de contraste (baryum) permettent de mettre en évidence des troubles de la motilité œsophagienne ou la présence d'un mégaoesophage. L'endoscopie permet de plus d'observer **des lésions ulcéreuses** de la portion terminale de l'œsophage (DUONG., 2010).

(e) MESURE DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES EN ACIDES AMINES

On observe chez certains individus des concentrations plasmatiques en taurine élevées accompagnée d'une diminution significative de la concentration plasmatique en certains acides aminés soufrés : cystéine, arginine, méthionine etc... (MCGORUM *et al.*, 2001).

(f) ELECTROMYOGRAPHIE (EMG)

L'électromyographie permet d'explorer **l'activité électrique** des cellules musculaires au repos ou en contraction, d'évaluer l'intégrité des neurones moteurs périphériques ou de la jonction neuromusculaire et enfin de préciser la localisation des altérations et donc d'affiner le pronostic (axonopathie, myélinopathie).

On la réalise sur **cheval debout**, maintenu dans un travail. Une légère tranquillisation à l'aide d'un alpha-2-agonistes (associé ou non avec du butorphanol) est recommandée. Parfois une anesthésie générale est nécessaire (PERTRIAUX, 2011).

L'étude de WINJBERG (2006) révèle certaines anomalies à l'EMG telles qu'une augmentation de la durée et du nombre de phases des **potentiels d'action d'unité motrice** évocatrice d'une dénervation précoce. Cet examen est donc utile pour réaliser un diagnostic différentiel entre un amaigrissement « neurogène » ou « alimentaire ».

(g) DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE ANTE-MORTEM

Elle passe par la réalisation de biopsies musculaires, de biopsies rectales ou iléales.

Sur la **biopsie musculaire**, on observera dans certains cas la présence de modifications neurogènes musculaires mineures. En revanche, les petits groupes de fibres atrophiées, caractéristiques d'atrophie dite neurogène ne seront pas retrouvées (WIJNBERG, 2006).

Sur la **biopsie rectale**, on essaiera de mettre en évidence des lésions des plexus entériques sous-muqueux en prenant garde à réaliser plusieurs prélèvements à différents endroits de la muqueuse (WALES *et al.*, 2006). Ces lésions sont des **lésions de chromatolyse des corps cellulaires** des neurones des plexus entériques, une **dégénérescence des corps de Nissl**, une **éosinophilie cytoplasmique** marquée.

Sur la **biopsie iléale** réalisée sous laparotomie. Cette intervention est assez invasive et nécessite une anesthésie générale. Parmi les examens complémentaires ante-mortem, c'est celui qui offre la plus **grande fiabilité** en matière de diagnostic. Les prélèvements concerneront la **portion terminale** de l'iléon, zone où les plexus intramuraux sont les plus touchés lors d'EGS. L'analyse histologique de ces lésions rapporte une atteinte neuronale sévère (chromatolyse, pycnose, excentricités nucléaires, vacuolisation cytoplasmique, présence de corps éosinophiliques intra-cytoplasmiques). Parfois on rencontre même des lésions du cytosquelette et une perte de reconnaissance de l'appareil de Golgi (MCGORUM *et al.*, 2009).

(h) DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGIQUE POST-MORTEM

Concernant les **lésions macroscopiques**, elles résultent d'un dysfonctionnement gastro-intestinal. On observera une distension gastro-intestinale par un liquide vert-marron malodorant et une impaction caecale et colique. Au sein de l'œsophage on pourra observer des lésions d'érosions de la muqueuse. Des lésions diverses, non spécifiques, peuvent être également présentes (splénomégalie, dégénérescences focales du myocarde, etc...)

Dans les formes subaiguë et chronique, on observera un revêtement noir adhérent à la muqueuse colique liée principalement à une accumulation d'*ingesta* sec et ferme (figure 65). D'autres lésions, tels qu'une rhinite sèche ou une broncho-pneumonie peuvent être retrouvées.

Figure 65: Contenu intestinal impacté, sec et recouvert d'un enduit noirâtre chez un cheval atteint de la forme subaiguë de dysautonomie équine (d'après PERTRIAUX, 2011).



Concernant le SNP et le SNE, les zones atteintes **préférentiellement** sont d'après COTTRELL *et al.* (1999) :

- Les ganglions **paravertébraux** (stellaire, cervical crânial et caudal, la chaîne sympathique thoracique)
- Les ganglions **prévertébraux** (coeliaco-mésentérique, mésentérique cranial et caudal)
- Les ganglions de la corne dorsale de la moelle épinière
- Les ganglions ciliaires
- Les **plexus myentériques et sous-muqueux**.

*Le système nerveux central est également touché mais cette thématique n'étant pas dans notre sujet, nous ne la développerons pas. Pour plus d'information, on pourra se référer à COTTRELL *et al.* (1999).*

A l'analyse histologique, on retrouvera à des degrés variables une chromatolyse, un noyau excentré, une pycnose et une caryorexie du noyau (figure 66 et 67). On retrouvera également une vacuolisation cytoplasmique et la présence de corps éosinophiles ronds. On remarque que les lésions des plexus intramuraux sont souvent plus sévères que celles du système nerveux autonome extrinsèque (PERTRIAUX, 2011) ; leur sévérité est également

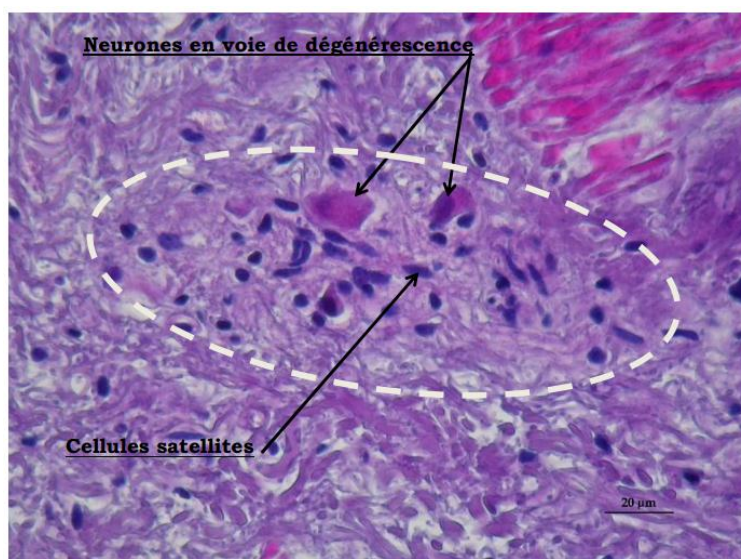
proportionnelle à la **gravité** des signes cliniques (et donc à la forme aiguë/chronique) (MURRAY *et al.*, 1997).

Figure 66: Plexus nerveux intestinal chez un cheval sain
(d'après PERTRIAUX, 2011)



Légende : Coloration par l'HES

Figure 67: Dégénérescence neuronale au sein d'un plexus nerveux intestinal chez un cheval atteint de dysautonomie
(d'après PERTRIAUX, 2011).



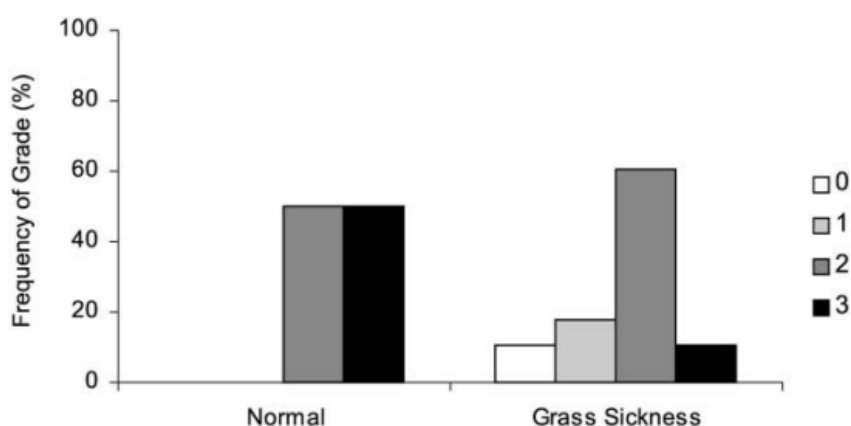
Légende : Coloration par l'HES.

Concernant les cellules de Cajal, on constate une **diminution significative de la densité** en ICC-MY et en ICC-IM (couche circulaire) au niveau de l'iléon (figure 68) et de la courbure pelvienne (HUDSON *et al.*, 2001). Cette diminution est d'autant plus franche que la forme est aigue.

Actuellement il est très difficile de dire qui du neurone ou de la cellule de Cajal est atteinte en premier lors de dysautonomie équine.

Figure 68: Comparaison de la densité en ICC au sein des plexus myentériques entre des chevaux sains et EGS obtenue par immunohistochimie (anti-Kit)

(d'après HUDSON *et al.*, 2001).



Légende : Les prélèvements concernent les plexus myentériques de l'iléon. La couleur correspond à l'importance de la densité en ICC au sein du tissu. En ordonnée, on peut lire la fréquence associée à un grade donné chez les individus sains et chez les individus EGS.

En **microscopie électronique**, on observe une réduction significative du nombre de vésicules de neurotransmetteurs présentes au niveau des terminaisons synaptiques des plexus myentériques et sous-muqueux ; ces terminaisons synaptiques étant celles des neurones VIP et des neurones à substance P.

(i) DIAGNOSTIC IMMUNOHISTOCHIMIQUE

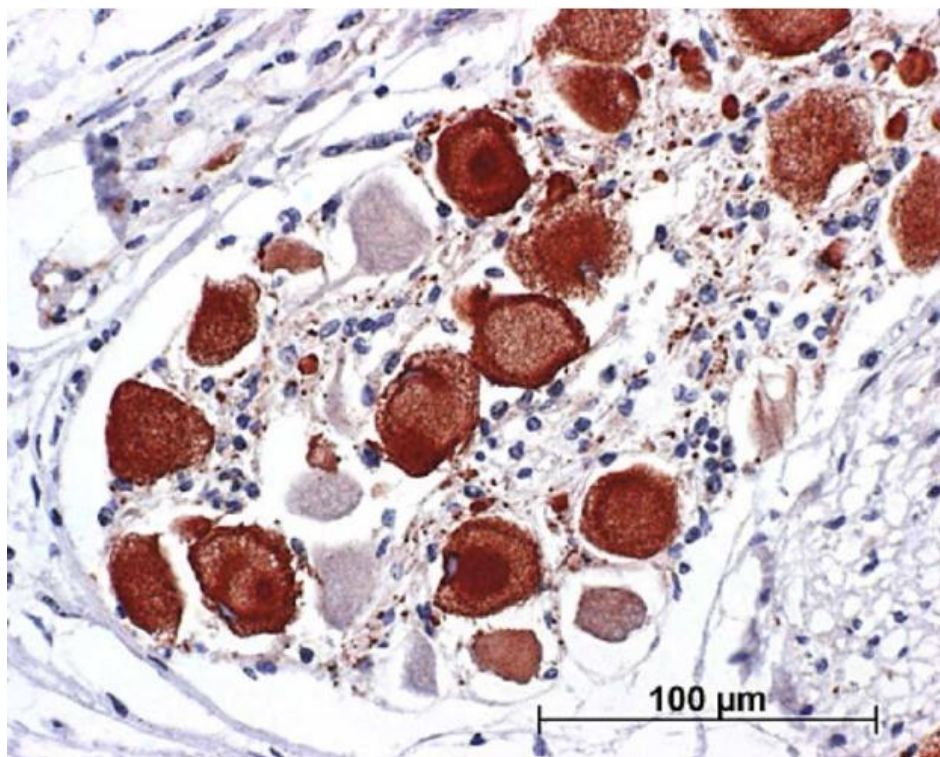
Partant du constat qu'il pouvait être difficile de détecter à l'histologie des lésions typiques de dysautonomie ou encore de réaliser un diagnostic différentiel avec des lésions post-mortem, HILBE *et al.* (2005) ont recherché s'il existait un **marqueur immunohistochimique** permettant d'identifier les neurones en dégénérescence.

Ce marqueur est la **synaptophysine**. C'est une protéine membranaire intégrée à la paroi des vésicules de neurotransmetteurs et qui est exprimée spécifiquement au sein des tissus neuro-endocrines, ainsi que dans le système nerveux central et périphérique (HILBE *et al.*, 2005).

C'est aussi un excellent marqueur d'identification de **tumeurs neuroendocrines** (HILBE *et al.*, 2005).

Chez les individus sains, elle est dispersée autour des neurones et au sein des axones. Lors de dysautonomie, la répartition de ce marqueur est modifiée et il y a une **accumulation cytoplasmique de synaptophysine** au niveau des cellules ganglionnaires des différents plexus intra-muraux (figure 69) (HILBE *et al.*, 2005).

Figure 69: Réaction immunohistochimique du ganglion cœliaque chez un cheval atteint de dysautonomie avec Ac anti-synaptophysine
(d'après HILBE *et al.*, 2005).



Légende: Grossissement x 40

On constate la présence d'une positivité marquée de la réaction immunohistochimique mettant en évidence une accumulation majeure de synaptophysine au sein du cytoplasme des neurones en dégénérescence.

d) TRAITEMENTS ET PRONOSTIC

L'euthanasie est très souvent recommandée lors de formes aiguës ou subaiguës de dysautonomie équine car les lésions neuronales sont alors irréversibles. Les formes chroniques sont de bien meilleur pronostic (DOXEY *et al.*, 1995).

Face à une suspicion et en attendant la confirmation diagnostique, il est d'usage de mettre en place un traitement de soutien basé sur une fluidothérapie, une décompression gastrique et l'administration d'analgésiques.

Concernant les **soins de soutien**, ils reposent sur l'utilisation d'une **alimentation adaptée** afin de maintenir un bon état corporel de l'animal. On pourra dans cette perspective augmenter la quantité d'énergie de la ration en utilisant de l'huile de maïs par exemple et améliorer l'appétence de la ration en y ajoutant des carottes, des pommes ou encore de l'herbe fraîchement cueillie. Il est utile de fractionner les repas et de les tremper au préalable dans un peu d'eau afin de faciliter la déglutition du cheval (PERTRIAUX, 2011).

Pour le confort de l'animal, on fera en plus une vidange manuelle des selles impactées dans le rectum et on ajoutera des fluides par voie entérale afin de faciliter le transit.

Le **traitement médical symptomatique** repose sur l'utilisation d'analgésiques (phénylbutazone 2.2-4.4 mg/kg, per os, une fois par jour / flunixin de méglumine 0.5-1.1 mg/kg, IV, deux fois par jours), d'antiacides (oméprazole 4.4 mg/kg, per os, une fois par jour) et d'huile de paraffine.

A l'heure actuelle, les pro-kinétiques et les orexigènes sont peu utilisés dans cette indication.

2. LES DYSAUTONOMIES CANINES ET FELINES (SYNDROME KEY-GASKELL)

a) EPIDEMIOLOGIE

Chez le chien, ce sont majoritairement **les jeunes adultes** qui sont atteints (médiane d'âge 18 mois) de moyennes à grandes races et qui vivent en **milieu rural**. Actuellement, on pense que le contact avec certaines pâtures et l'alimentation à partir de petits animaux constituant la faune sauvage sont autant de facteurs de risques qui prédisposent à développer une dysautonomie.

En termes d'incidence, on constate un **pic saisonnier** du nombre de cas (fin hiver – début printemps).

Chez le chat, aucun facteur de risque n'a pour le moment été clairement identifié (ce qui est différent du cheval).

b) DIAGNOSTIC

(1) CLINIQUE

Chez le chien, les signes cliniques principaux sont une **dysurie**, des **régurgitations**, du **jetage** purulent, une **photophobie**, une **anorexie** et une **perte de poids** (figure 70 et figure 71) (LONGSHORE *et al.*, 1996 ; O'BRIEN *et al.*, 2002).

Généralement ces signes cliniques évoluent en moyenne sur **deux semaines** et peuvent ne pas être tous présents au moment du diagnostic car il existe des formes plus localisées de dysautonomie (LONGSHORE *et al.*, 1996).

L'ensemble des signes cliniques traduit une perte de la fonction « parasymphatique » du système nerveux autonome mais qui peut être parfois accompagnée d'anomalies de la fonction « sympathique » (figure 70) (LONGSHORE *et al.*, 1996).

Figure 70: Apport de l'anamnèse et des signes cliniques chez 11 chiens atteints de dysautonomie confirmée à l'examen nécropsique (modifié d'après LONGSHORE *et al.*, 1996).

Anamnèse et examen clinique	Nombre de chien affectés / Nombre de chien étudiés
Dysuria	11/11
Distended urinary bladder	10/10
Mydriasis	11/11
Absent pupillary light reflex	11/11
Dry mucous membranes	10/11
Weight loss	8/10
Decreased Schirmer tear test (<15 mm/min)	8/10
Decreased anal reflex	7/9
Decreased appetite	7/10
Vomiting/regurgitation	6/9
Lethargy	7/11
Elevated third eyelid	5/11
Constipation	3/9
Dysphagia	3/9
Diarrhea	3/9
Weakness	2/9
Abdominal pain	1/10

Figure 71: Aspect typique d'un chien présentant une dysautonomie (d'après LONGSHORE *et al.*, 1996).



Légende : Ce chien présente une mydriase, une procidence de la membrane nictitante, une ptose palpébrale et un jetage nasal purulent bilatéral.

Associés à ces signes on constate parfois chez le chat une **paraparésie** accompagnée de discrets déficits proprioceptifs.

(2) EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Ces examens complémentaires sont très proches de ceux réalisés chez le cheval. La confirmation du diagnostic repose sur une association de signes cliniques d'atteinte parasympathique et sympathique sans implication significative du système nerveux somatique (exceptée une baisse du tonus du sphincter anal externe). On écartera dans le diagnostic différentiel toute intoxication ou médicament entraînant une antagonisation du système nerveux parasympathique (LONGSHORE *et al.*, 1996).

Des **examens pharmacologiques** existent dans le but de confirmer un diagnostic de dysautonomie : l'un portant sur les pupilles constitue une excellente aide au diagnostic. En effet, la dégénérescence des neurones postganglionnaires cholinergiques se traduit par une hypersensibilité des muscles ciliaires aux agonistes cholinergiques (LONGSHORE *et al.*, 1996). On peut utiliser une solution ophtalmique de **Pilocarpine** diluée à 0,05%. L'instillation d'une ou deux gouttes dans un œil entraîne après 15 min, chez les chiens présentant une dysautonomie, une constriction rapide de la pupille. Si aucune réponse n'est obtenue 90 min après l'instillation, le test est considéré comme étant négatif (O'BRIEN *et al.*, 2002).

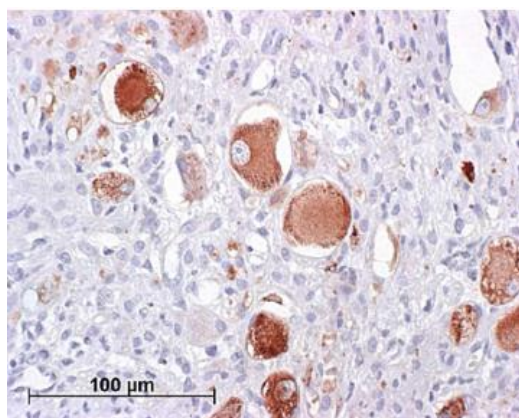
Le second test pharmacologique est une injection sous-cutanée de chlorure de **béthanéchol** qui permet de mettre en évidence un déficit de contraction du détroisor révélant également une hypersensibilité de dénervation indicatrice d'une lésion post-ganglionnaire (O'BRIEN *et al.*, 2002 ; NOVELLAS *et al.*, 2010).

On pourra aussi réaliser des radiographies dans le but de mettre en évidence un **mégacœsophage**, une **broncho-pneumopathie** par fausse déglutition, une distension vésicale, gastrique ou encore intestinale (NOVELLAS *et al.*, 2010) (figures 73 et 74).

Comme chez le cheval, la synaptophysine est un excellent marqueur immunohistochimique utilisable en complément des examens histologiques standards (HILBE *et al.*, 2005) (figure 72).

Figure 72: Réaction immunohistochimique du ganglion cervical crânial d'un chat atteint de dysautonomie avec Ac anti-synaptophysine

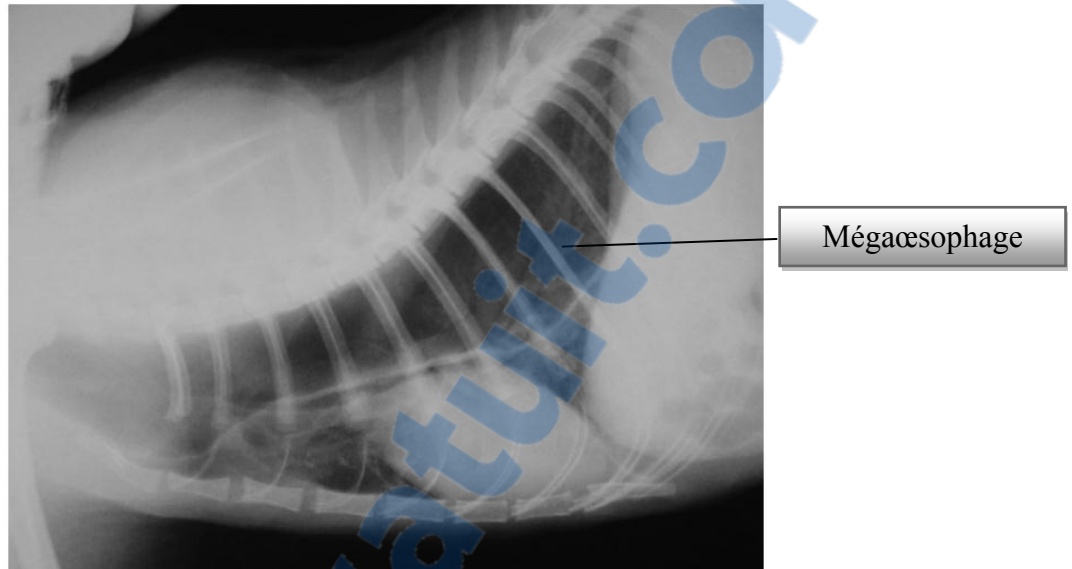
(d'après HILBE *et al.*, 2005).



Légende : Grossissement x 40

Les neurones en dégénérescence accumulent de la synaptophysine au sein de leur cytoplasme.

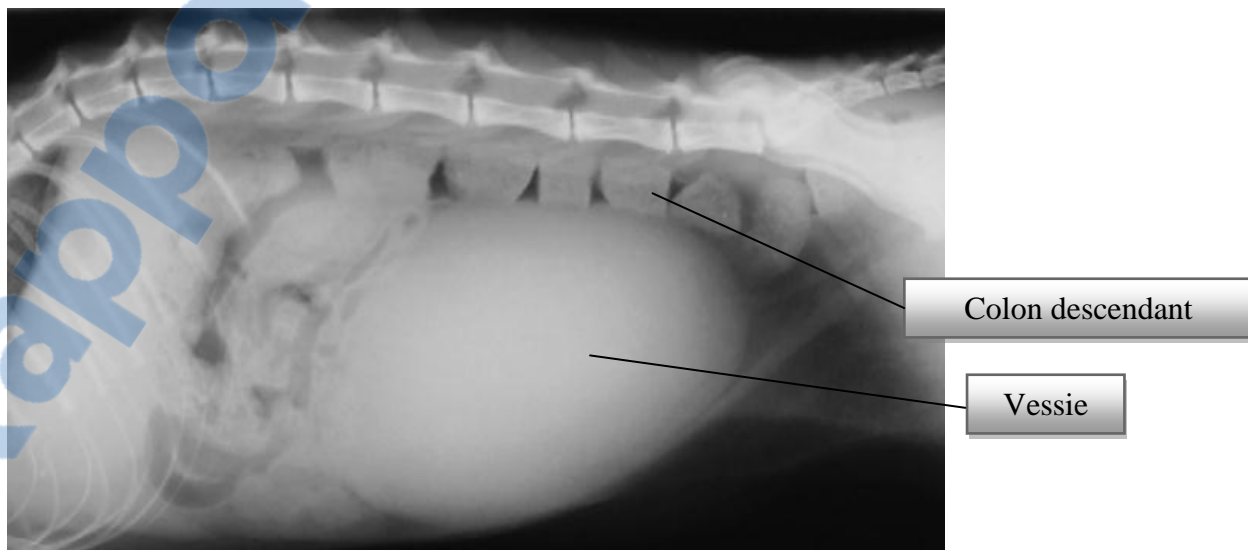
Figure 73: Vue latérale radiographique d'un mégaoesophage sévère chez un chat (d'après NOVELLAS *et al.*, 2010).



Légende :

L'œsophage est majoritairement distendu par du gaz et exerce un déplacement ventral de la trachée et du cœur.

Figure 74: Vue latérale radiographique révélant une distension vésicale marquée (d'après NOVELLAS *et al.*, 2010).



Légende : *Images radiographiques compatibles avec une constipation du colon descendant. La grande distension vésicale entraîne un déplacement dorsal du colon et crânial des anses intestinale.*

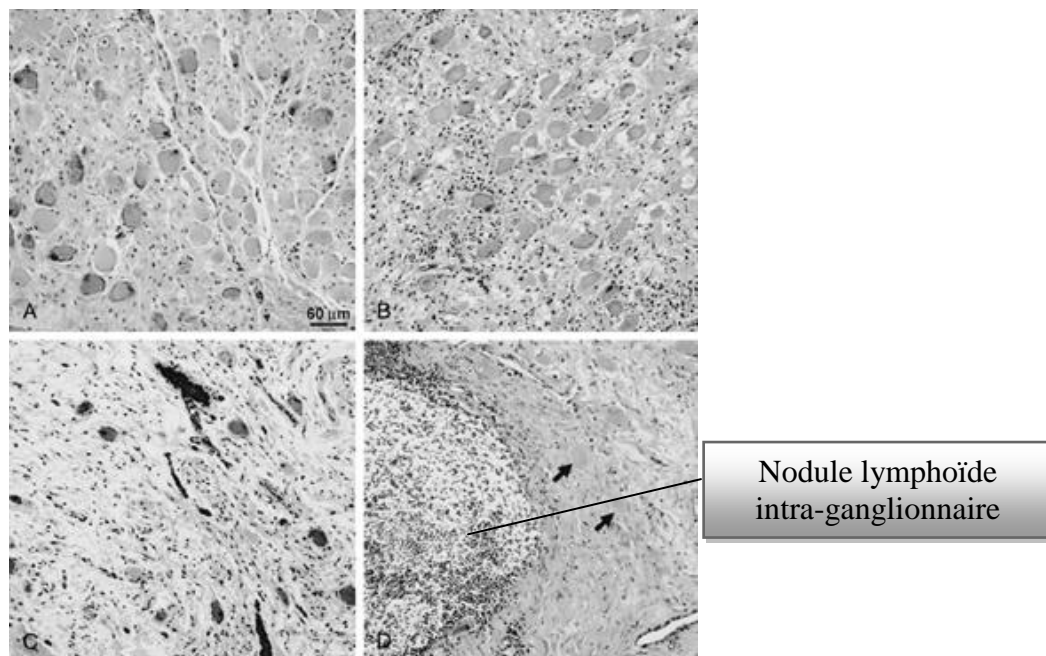
Le diagnostic de certitude est histopathologique. A l'échelle microscopique, on constate des degrés variables de **dégénérescence ganglionnaires** accompagnée parfois d'une importante réduction de la densité en neurones (figure 75) (O'BRIEN *et al.*, 2002).

Les neurones en dégénérescence se caractérisent par une **noyau excentré** accompagnée d'un **cytoplasme plus éosinophile, fibrillaire, strié dépourvu de corps de Nissl** y compris en périphérie (figure 75) (O'BRIEN *et al.*, 2002).

A la périphérie, on pourra constater la présence de nombreuses **vacuoles** ne fixant pas le colorant. Dans certains cas lorsque la maladie évolue depuis un certain temps, des signes d'**inflammation** peuvent être trouvés : ceci se manifeste par la présence d'un infiltrat lymphocytaire ou encore par celle de grands nodules lymphoïdes situés dans le tissu interstitiel (figure 75) (O'BRIEN *et al.*, 2002).

Parfois, la dégénérescence laisse la place à la **mort neuronale** et on observe une diminution significative de la densité en neurones. Classiquement on considère que ces observations histologiques sont rencontrés chez des patients ayant les médianes de survie les plus longues (O'BRIEN *et al.*, 2002).

Figure 75: Modifications histopathologiques au sein des complexes ganglionnaires mésentériques et cœliaques chez le chien
(d'après O'BRIEN *et al.*, 2002)



Légende : Coloration par l'HES, grossissement x 100.

(A) : Tissu normal composé de neurones dispersés possédant des noyaux vésiculaires et une substance de Nissl périphérique.

(B) : Modifications dégénératives chez des individus dysautonomes.

(C) : Diminution de la densité en neurones.

(D) : Diminution de la densité en neurones et infiltration inflammatoire. Flèches : neurones en dégénérescence. Présence d'un nodule lymphoïde intra-ganglionnaire.

c) CONDUITE THERAPEUTIQUE ET PRONOSTIC

Le traitement est très souvent **symptomatique**. La lutte contre les dysfonctionnements parasympathiques passe par l'utilisation du Bétanéchol (1,25-5 mg par voie orale ou sous-cutanée, toutes les 12 h), de la Pilocarpine en collyre associée à des larmes artificielles (O'BRIEN *et al.*, 2002).

Concernant le tractus digestif, l'utilisation d'un pro-kinétique tel le métoclopramide est recommandée ainsi qu'une alimentation assistée afin de prévenir le développement d'une cachexie (O'BRIEN *et al.*, 2002).

Le pronostic est sombre dans la majorité des cas avec une mortalité évoluant entre **70 et 90 % des cas** (BERGHAUS, 2001; EDNEY *et al.*, 1987; LONGSHORE *et al.*, 1996).

C. LES MALADIES DE SURCHARGE ET LES ATTEINTES METABOLIQUES

1. L'AMYLOÏDOSE INTESTINALE

L'amyloïdose intestinale est une forme particulière d'amyloïdose systémique. Le tableau clinique principal est celui d'une malabsorption et d'une entéropathie exsudative. Parfois, on retrouve également des hémorragies ou des ulcérations (BROWN *et al.*, 2007).

Les substances amyloïdes peuvent être classées suivant des critères biochimiques (TANI *et al.*, 1997):

- La protéine amyloïde AA dérivant d'une protéine sérique (SAA) présente lors d'un épisode inflammatoire aigu.
- La protéine amyloïde AL dérivant d'une chaîne légère d'immunoglobuline. Elle est retrouvée chez des patients présentant une amyloïdose primaire ou secondaire à un myélome.
- Des dépôts de polypeptides associés à des troubles endocriniens, à des polyneuropathies...

La plupart du temps, les dépôts de substance amyloïde, organisés en feuillet β , sont situés dans la muqueuse et la sous-muqueuse de l'intestin. Les dépôts peuvent néanmoins intéresser la tunique musculaire.

Dans leur étude, TANI *et al.* (1997) ont démontré que les dépôts de substance amyloïde étaient retrouvés principalement autour des vaisseaux sanguins (surtout les veinules) au sein de la sous-muqueuse, des couches musculaires et du mésentère chez le chien.

Ils montrèrent également que cette forme particulière d'amyloïdose était davantage retrouvée chez de vieux animaux (figure 76). En revanche, il n'y avait pas de différences statistiques significatives entre le groupe des mâles et celui des femelles.

Figure 76: Impact de l'âge et du sexe en matière d'incidence d'amyloïdose intestinale chez soixante-dix huit chiens

(d'après TANI *et al.*, 1997).

Age (years)	Male		Female		Total	
	Incidence	%	Incidence	%	Incidence	%
0-6	0/8	0	0/8	0	0/16	0
7-9	2/13	15.4	1/4	25.0	3/17	17.6
10-12	3/10	30.0	6/10	60.0	9/20	45.0
≥13	9/12	75.0	10/13	81.3	19/25	76.0
χ ² test, age groups	P < 0.005		P < 0.005		P < 0.001	
Total	14/43	32.6	17/35	48.6	31/78	39.7
χ ² test, males vs. females	Not significant (P > 0.15)					

* Number of dogs with amyloid deposition in the gastrointestinal tract/total number of dogs examined.

2. LES LIPOFUSCINOSES ET CEROÏDOSES INTESTINALES (SYNDROME DE « L'INTESTIN BRUN »)

Parmi les animaux, ce syndrome est retrouvé plus souvent chez le chien et donne à l'intestin une **coloration brunâtre**. Ce syndrome peut affecter tous les segments du tube digestif mais l'intestin grêle est majoritairement atteint (figure 77) (MYERS *et al.*, 2007 ; BROWN *et al.*, 2007).

Les lésions sont souvent associées à des lésions d'entérites chroniques et/ ou d'atteintes pancréatiques.

On distingue parmi ces pigments bruns, deux molécules :

- La **lipofuscine** qui est un pigment physiologique résultant de l'autophagocytose de constituants cellulaires et qui n'est pas censée s'accumuler. Ce pigment témoigne du vieillissement de la cellule.
- Le **céroïde**, qui partage de nombreux points communs avec la lipofuscine, mais se retrouve plutôt dans les mécanismes pathologiques. Il s'accumule principalement dans les cellules de Küpffer du foie, moins souvent dans les hépatocytes et les cellules musculaires. Elle s'accumule également dans les neurones lors de céroïde-lipofuscinose neuronale.

a) ETIOLOGIE

Toute maladie entraînant **une malabsorption** des graisses (et donc des vitamines liposolubles comme **la vitamine E**) associée à un régime alimentaire enrichi en acides **gras polyinsaturés**, prédisposerait à une céroïdose.

En effet, la vitamine E est un antioxydant qui protège la membrane des mitochondries de lésions induites par les radicaux libres formés lors de la phosphorylation oxydative. Sa fonction protectrice au niveau des cellules nerveuses est elle aussi très importante.

b) DIAGNOSTIC

L'anamnèse et les commémoratifs sont compatibles avec un tableau clinique de malabsorption digestive (diarrhée, amaigrissement, stéatorrhée, entéropathie exsudative,...)

Il passe par la reconnaissance de lésions caractéristiques à l'histologie (STAMP *et al.*, 1987 ; BROWN *et al.*, 2007) :

- Présence de granulations grises ou brunâtres en région péri-nucléaire des CML au sein des couches circulaire et longitudinale
- Les granulations sont positives à l'acide périodique de Schiff
- Une fluorescence jaunâtre sur coupe en lumière polarisée.

Figure 77: Aspect d'une portion de l'intestin d'un chien présentant une lipofuscinose intestinale

(d'après MYERS *et al.*, 2007)



Légende : On observe une nette coloration brune de la **tunique musculaire**

c) CONDUITE THERAPEUTIQUE

Il n'existe pas de traitement curatif. Une supplémentation à base de vitamine E est souvent un bon complément. En cas d'atteinte pancréatique, une supplémentation en enzymes et/ou hormones pancréatiques est aussi nécessaire.

A ce jour, le pronostic de cette affection n'a jamais été étudié précisément.

d) CAS PARTICULIER DES CEROIDE-LIPOFUSCINOSES NEURONALES

Les céroïdoses-lipofuscinoses neuronales forment un groupe complexe de maladies de surcharge neurodégénératives à composante héréditaire (au moins 8 gènes impliqués connus à ce jour chez l'homme) (LYLY *et al.*, 2009) (MINATEL *et al.*, 2000).

Ce sont des maladies rares, probablement sous-diagnostiquées chez l'homme et chez l'animal.

A l'heure actuelle il existe une unique description en médecine vétérinaire de cette entité, elle concerne des chiens de race cocker (BROWN *et al.*, 2007) (MINATEL *et al.*, 2000).

Les céroïdes-lipofuscinose neuronales se caractérisent par une accumulation progressive de pigments proches de la lipofuscine et du céroïde.

Ces pigments peuvent être générés par des protéines d'origines et de localisations différentes qui peuvent interagir entre elles :

- Des enzymes lysosomiales solubles
- Des protéines transmembranaire
- Protéines du réticulum endoplasmique

Le tube digestif a le même aspect que pour une lipofuscinose intestinale (ce critère reste inconstant) mais l'atteinte est plus généralisée avec des troubles nerveux de type ataxie ou parésie.

Deux formes particulières peuvent être distinguées :

- Celles dans lesquelles on observe une surcharge en sous-unité c de l'ATP synthase (constituant majeur du pigment) au sein des mitochondries et des lysosomes.
- Celles dans lesquelles on observe une accumulation de protéines activatrices de sphingolipides.

MINATEL *et al* (2000) rapporte un cas sur un chien Cocker Spaniel. L'analyse post-mortem révèle une accumulation de granules brunâtres dans le cytoplasme des neurones du cerveau, de la moelle épinière, des cellules gliales, des **CML** de la vessie et ceux des artères. L'ensemble s'accompagne d'une nécrose neuronale, surtout présente au niveau du cervelet.

3. LA GASTROPARESIE DIABETIQUE

Cette complication peut être retrouvée chez des patients diabétiques de type I et de type II et chez les carnivores domestiques.

Ce syndrome se caractérise par un **retard de vidange gastrique** en l'absence d'obstruction mécanique, accompagné de signes cliniques d'atteinte digestive haute (vomissements, nausées,...) (KASHYAP *et al.*, 2010).

a) PHYSIOPATHOGÉNIE

La vidange gastrique nécessite **des mouvements coordonnés** de l'estomac proximal afin que le contenu alimentaire le traverse, rejoigne le corps puis l'antrum pylorique. Le passage par le pylore permet une régulation plus ou moins fine de la taille des particules. Le duodénum qui reçoit ses particules réalise alors un rétrocontrôle nerveux et hormonal sur la vidange gastrique.

Les **neurones entériques**, tout comme le système nerveux entérique dans son ensemble, les CML, les ICC et les cellules immunitaires ont un rôle majeur dans la physiopathogénie de la gastroparésie diabétique.

(1) L'ACTION DU GLUCOSE

Chez les individus diabétiques et gastroparétiques, le contrôle de la glycémie est beaucoup plus difficile. Cela s'explique par l'irrégularité du transfert du glucose de l'estomac au duodénum consécutivement à la gastroparésie. Il en résulte des dérégulations au niveau des rétrocontrôles hormonaux.

De plus, la concentration plasmatique en **glucose** aurait elle-même un effet direct sur la vidange gastrique (KASHYAP *et al.*, 2010) : en effet, l'hyperglycémie « aiguë » modifierait l'activité myoélectrique de l'estomac, stimulerait l'apparition de contractions pyloriques localisées et inhiberait les contractions de l'antrum entraînant ainsi un retard d'évacuation du contenu stomacal. Ces mécanismes ne sont pas parfaitement retrouvés dans le cas d'une hyperglycémie « chronique ».

(2) ATTEINTE DU SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF

Parmi les anomalies retrouvées chez des patients diabétiques présentant une gastroparésie, les neuropathies autonomiques (principalement nerf vague mais également au sein des ganglions sympathiques prévertébraux) sont assez fréquentes. **La douleur** en est l'un des principaux signes cliniques.

(3) PERTURBATIONS DE LA NEUROTRANSMISSION AU SEIN DU SNE

Le NO est un **neuromédiateur inhibiteur** essentiel du tube digestif et un **facteur important pour la survie** des ICC (CHOI *et al.*, 2008).

On constate chez des individus présentant une gastroparésie diabétique, une perturbation de la neurotransmission se traduisant par une diminution rapide et significative des concentrations en NO (oxyde nitrique) et en nNOS (KASHYAP *et al.*, 2010).

D'autres études confirment l'importance du défaut de synthèse de la nNOS sur des modèles animaux diabétiques spontanés et induits (TAKAHASHI *et al.*, 1997) (WANG *et al.*, 2009)

(4) LES PRODUITS TERMINAUX DE LA GLYCATION (« A.G.E PRODUCTS »)

Chez ces patients diabétiques, la **glycation** exacerbée des protéines conduirait à la formation de composés terminaux (AGE *products* pour *Advanced glycation end products*) qui auraient

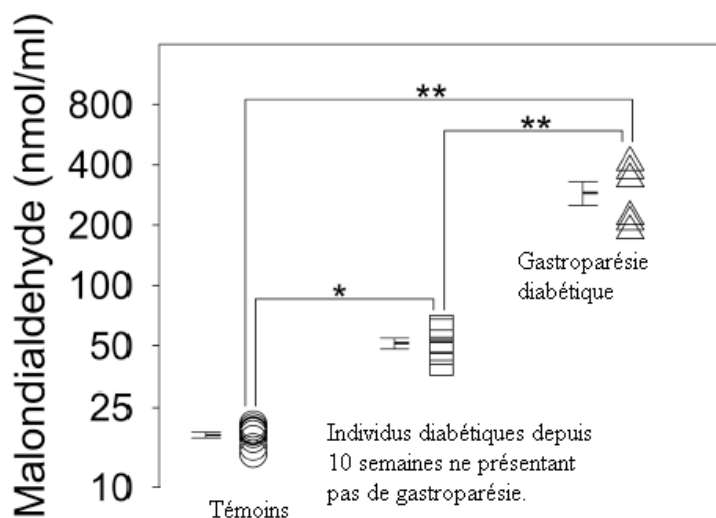
une action **inhibitrice** sur l'activité de la nNOS (ou sa forme dimérisée) entraînant *indirectement* un retard à la vidange gastrique.

(5) STRESS OXYDATIF ET ATTEINTE DES ICC

On note une diminution significative du nombre d'ICC, quels que soient le type de diabète et le modèle utilisé. Cette découverte a nécessité l'utilisation de marqueurs connus comme le marqueur c-kit mais également de nouveaux marqueurs, comme le marqueur Ano-1 codant pour un canal chlore calcium-dépendant. L'étude de CHOI *et al* (2008) démontre chez la souris que des dérégulations enzymatiques intéressant **l'hème oxygénase-1**, exacerbent la sensibilité des ICC au **stress oxydatif** conduisant à leur destruction (figures 78 et 79).

Figure 78: Etude chez la souris de l'intensité du stress oxydatif sur différents groupes d'individus

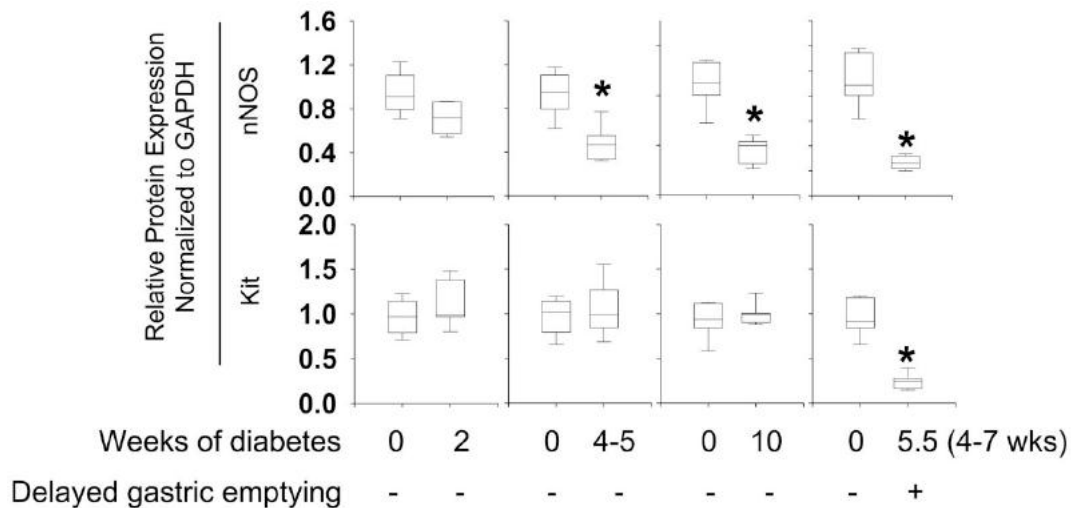
(modifié d'après CHOI *et al*, 2008).



Légende : Le malondialdéhyde est l'un des marqueurs utilisé pour quantifier l'importance du stress oxydatif. Il est mesuré sur des souris non diabétique, chez des souris NOD (diabétique non obèse) après 10 jours de diabète (souris résistante au développement d'une gastroparésie) et chez des souris diabétiques et gastroparétiques.

Figure 79: Analyse par Western blot de l'expression relative des protéines Kit et nNos chez des souris (corps de l'estomac)

(modifié d'après CHOI *et al*, 2008).



Légende : L'analyse densitométrique (normalisée avec la GAPDH) donne les proportions en protéines Kit et nNOS chez les différents groupes d'individus. L'expression de la nNOS est significativement diminuée dès 4-5 semaines de diabète. L'expression de Kit n'est diminuée que chez des individus présentant une gastroparésie diabétique. (*) : Statistiquement significatif.

(6) INSULINOPENIE ET DEFICIENCE EN IGF-1

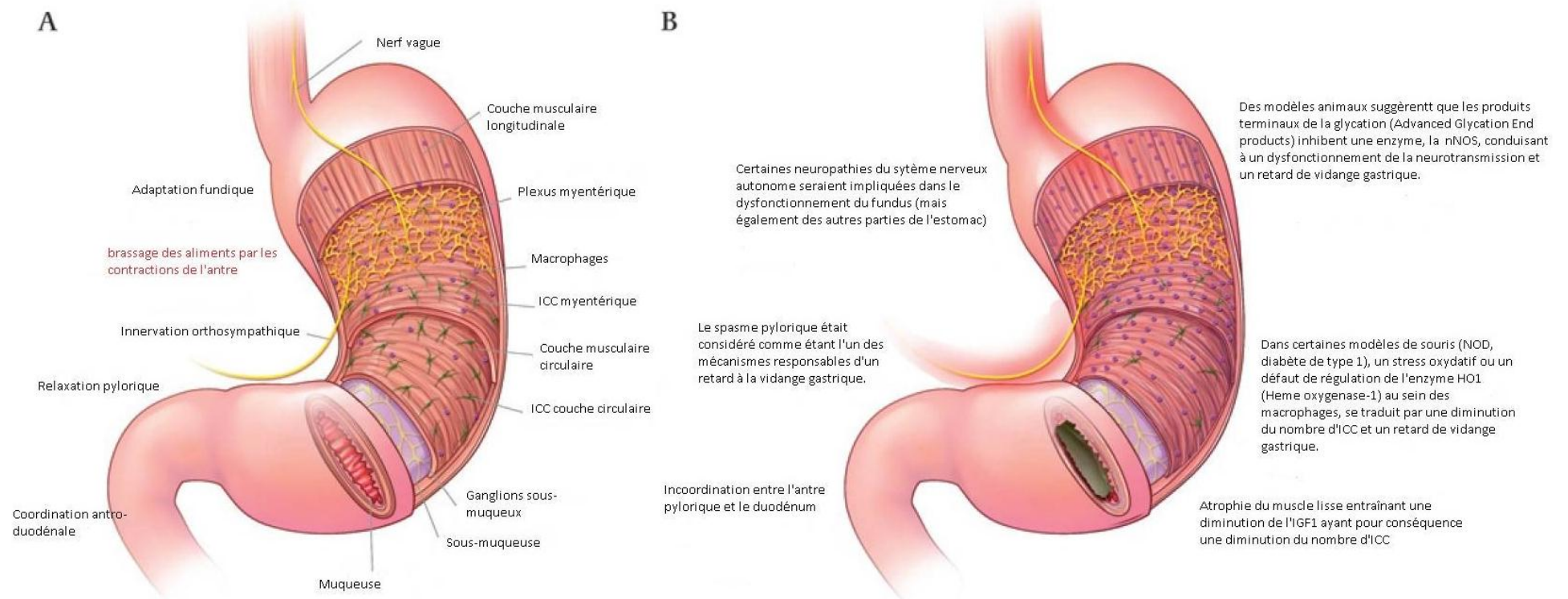
Le manque d'insuline et d'IGF-1 conduisent à une atrophie des CML par un mécanisme de **fibrose** et un défaut d'apport en **facteurs de croissance** (HORVATH *et al.*, 2006).

(7) IMPORTANCE DES CELLULES IMMUNITAIRES

Certaines anomalies conduisant à une diminution du nombre de macrophages produisant **l'hème oxygénase-1** (CD206-positive cytoprotective M2 macrophages ; KASHYAP *et al.*, 2010) mais également d'autres cellules leucocytaires, conduisent à un retard de vidange gastrique. Les données concernant les mécanismes exacts mis en jeu sont pour l'instant méconnus.

Voir la figure 80 pour un récapitulatif complet.

Figure 80: Gastroparésie diabétique: anatomie et physiopathologie chez l'Homme
(modifié d'après KAZSHYAP *et al.*, 2010).



b) DIAGNOSTIC

Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un retard de la vidange gastrique sans obstruction mécanique. L'examen complémentaire de choix dans cette indication est la **scintigraphie**.

Cet examen, plutôt coûteux, n'est pour le moment pas encore très bien standardisé (KASHYAP *et al.*, 2010).

Le marqueur utilisé est généralement le technétium (^{99m}Tc) mais d'autres tests utilisant des marqueurs non radioactifs sont aussi très intéressants (utilisation du ratio isotopique $^{13}\text{C} / ^{12}\text{C}$ dans l'étude de ZAHN *et al.*, 2003)

Bien que les études l'utilisant soient limitées, **l'échographie abdominale** est un examen non invasif qui donne de bons résultats pour évaluer la fonction gastrique. Cet examen est très opérateur-dépendant.

L'IRM n'est pas pour le moment un examen très utilisé dans cette indication.

Des méthodes récentes utilisant des capsules enregistrant pH, pression et température sont en cours de développement mais ont déjà montrés de très bons résultats pour l'évaluation de la vidange gastrique.

D'autres méthodes plus invasives telles la manométrie gastroduodénale ne sont pour l'heure, quasiment pas développées en médecine vétérinaire. Chez l'homme cette méthode permet de réaliser le diagnostic différentiel entre une atteinte essentiellement neuropathique ou non.

c) CONDUITE THERAPEUTIQUE

(1) SOUTIEN NUTRITIONNEL

De petits repas plus fréquents, le mâchage correct des aliments, éviter les fibres et consommer une alimentation pauvre en gras sont les recommandations courantes données aux patients gastroparétiques.

Chez les patients les plus dénutris, on peut envisager dans un premier temps la pose d'une sonde alimentaire naso-jéjunale. Les patients les plus critiques ne répondant pas à l'alimentation entérale assistée devront être réalimentés par voie parentérale.

(2) UTILISATION DE PROKINETIQUES

On peut utiliser des antagonistes dopaminergiques tels que le métoclopramide ou la dompéridone.

On peut également utiliser des antibiotiques prokinétiques tels que l'érythromycine ou le motilinal (*motilin-like*).

(3) ANTIEMETIQUES

Dans cette indication, les phénothiazines comme la prochlorperazine (actions dopaminergiques et cholinergiques) sont les plus souvent utilisées, bien que celles-ci puissent déclencher des effets secondaires extrapyramidaux.

D'autres molécules, comme les antagonistes sérotoninergiques (ondansetron, granisetron), les cannabinoïdes, les agonistes opioïdes, les benzodiazépines, les antagonistes de la neurokinine et les agonistes H1 (diphenhydramine) peuvent être également utilisés.

(4) AUTRES

Les analgésiques ne sont pas donnés systématiquement. KASHYAP *et al.* (2010) suggèrent d'utiliser de la gabapentine bien qu'aucune étude spécifique n'est montrée son intérêt dans cette indication. On peut également réaliser une analgésie multimodale.

D'autres méthodes plus récentes, utilisant la ghréline (ligand pour un récepteur à une hormone de croissance) ou l'un de ses agonistes (TPZ-101), ont démontré une certaine efficacité pour améliorer la vidange gastrique.

Le **contrôle de l'hyperglycémie postprandiale** peut être réalisé par des analogues de l'amyline ou par des peptides s'apparentant au récepteur du glucagon (*Glucagon-like peptide-1 receptor analogues*) mais ces molécules ralentissent un peu la vidange gastrique (effet moins marquée sur les patients diabétiques gastroparétiques).

On notera également que certaines médecines alternatives, tels que l'acupuncture, ont démontrés une efficacité chez ces patients (WANG, 2004).

Des méthodes, plus invasives, faisant intervenir des stimulations électriques, peuvent être utilisées chez les patients diabétiques présentant des vomissements réfractaires aux traitements médicaux.

D. LES AFFECTIONS DE LA TUNIQUE MUSCULAIRE MECONNUES EN MEDECINE VETERINAIRE : DES MALADIES D'AVENIR ?

1. LA PSEUDO-OBSTRUCTION INTESTINALE CHRONIQUE

La pseudo-obstruction intestinale chronique (POIC) se caractérise chez l'homme par un **déficit du péristaltisme intestinal** résultant principalement d'une myopathie du muscle lisse et/ou d'une neuropathie du SNE. Elle mime une obstruction mécanique de l'intestin grêle alors qu'il n'existe pas d'obstacle au transit.

C'est une affection grave et rare ; elle peut être **primitive** ou **secondaire** à une autre pathologie (connectivites, lupus érythémateux, diabète, hypothyroïdie, amylose, entérite radique, viroses...) (JOLY *et al.*, 2005). Elle est à l'heure actuelle méconnue en médecine vétérinaire.

a) CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE DE LA PSEUDO-OBSTRUCTION CHRONIQUE INTESTINALE CHEZ L'HOMME

(1) NEUROPATHIE VISCERALE

On distingue des **neuropathies inflammatoires** qui se caractérisent par la présence d'un infiltrat inflammatoire majoritairement composé de lymphocytes T (CD4 et CD8) et essentiellement situé au sein du plexus myentérique. Elles sont la conséquence de diverses maladies : syndrome paranéoplasique (cancer pulmonaire primitif), infection virale, collagénoses, maladie auto-immune. (AMIOT *et al.*, 2009)

Leur mise en évidence passe par la détection en immunohistochimie des marqueurs Hu C/D, Bcl-2 et la protéine S100.

Le deuxième groupe de neuropathies est celui des **atteintes dégénératives**. Les origines sont nombreuses : altération de la signalisation calcique, dysfonctionnement mitochondrial ou encore production de radicaux libres (ANTONUCCI *et al.*, 2008).

A l'histologie on observe une diminution du nombre de neurones associée à une dystrophie neuronale marquée avec la présence d'inclusions intra-nucléaires. On peut avoir aussi une prolifération des cellules gliales (ANTONUCCI *et al.*, 2008).

En immunohistochimie, on observe une réduction de l'expression du gène *Bcl-2* au sein des neurones entériques (ANTONUCCI *et al.*, 2008)

(2) MYOPATHIE VISCERALE

Elle se caractérise par une atteinte du tissu musculaire lisse : cette atteinte peut être **dégénérative** (plus ou moins vacuolaire), **atrophique** ou **hypertrophique** et s'accompagne le plus souvent de **fibrose** (AMIOT *et al.*, 2009).

On constate en immunohistochimie une déplétion en **α -actine**.

(3) MESENCHYMOPATHIES (ICC)

Le diagnostic d'une mésenchymopathie repose sur l'utilisation d'anticorps anti-CD 117 en immunohistochimie afin de localiser les ICC et d'en évaluer le nombre et les éventuelles anomalies morphologiques (modification de l'organisation des processus cytoplasmiques, atteinte du cytosquelette, atteinte des organites...) (AMIOT *et al.*, 2009).

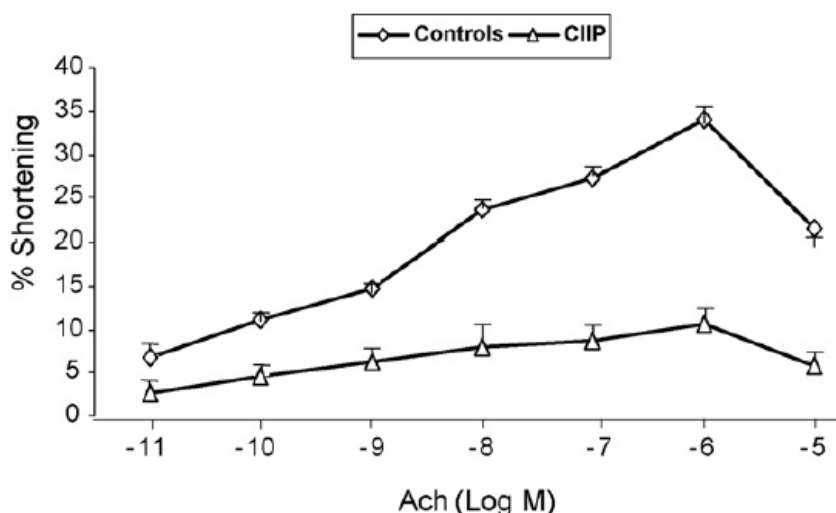
b) UN CAS PARTICULIER DE POIC : LA CYTOPATHIE MITOCHONDRIALE

La cytopathie mitochondriale est un **dysfonctionnement des mitochondries** conduisant à des troubles de la phosphorylation oxydative et à une élévation des lactates produites par la glycolyse anaérobie.

Bien que cela ne soit pas retrouvé dans tous les cas, la présence d'agrégats rouges accolés au sarcolemme (« ragged red fibers ») sur des biopsies colorées avec du trichrome de Gomori est assez caractéristique d'une cytopathie mitochondriale.

Remarque: Cette classification ne permet pas d'inclure tous les cas de POIC en effet, certaines études relatent des patients POIC, dont les cellules musculaires présentent une réelle **insuffisance fonctionnelle** sans qu'il y ait la moindre lésion histologique (figure 81) (GUARINO *et al.*, 2007).

Figure 81: Action de l'acétylcholine sur des CML coliques isolés (GUARINO *et al.*, 2007).



Légende : Les cellules musculaires issus des patients POIC (=CIIP) présentent une forte diminution de la réponse à la stimulation cholinergique. Ces cellules musculaires utilisées provenaient d'un tissu qui ne présentait aucune lésion histologique.

c) DIAGNOSTIC

D'après JOLY *et al.* (2005), les principaux signes cliniques retrouvés dans une POIC sont la distension abdominale (80%), l'amaigrissement, les nausées/vomissements (75%), les douleurs abdominales (80%), la dysphagie, la constipation (40%) ou la diarrhée (20%).

Des examens complémentaires sont nécessaires afin d'éliminer l'hypothèse d'une obstruction intestinale (**radiographie**, scanner abdomino-pelvien, endoscopie...)

On peut réaliser également des tests de laboratoire : un examen biochimique standard, une immunoélectrophorèse des protéines plasmatiques et des sérologies spécifiques (Ac anti-nucléaires, anti-Scl 70, Ac anti-Hu, ..)

En cas de suspicion d'une cytopathie mitochondriale un IRM cérébral pourra être réalisé pour mettre en évidence un aspect de **leucoencéphalopathie**. L'activité de la thymidine phosphorylase leucocytaire pourra être également mesurée (voir MNGIE).

La biopsie neuromusculaire est utile. Elle précise l'atteinte neurologique et permet, par l'étude histo-enzymologique (trichrome de Gomori, succinate déhydrogynase, cytochrome oxydase, phosphorylase, myoadénylate déaminase) d'explorer les complexes de la chaînes respiratoire mitochondriale dans l'hypothèse d'une cytopathie mitochondriale.

La manométrie du grêle consiste en l'ingestion d'une sonde-manomètre. On attend ensuite que les mouvements spontanés de l'estomac et de l'intestin conduisent l'extrémité de la sonde dans l'intestin grêle. Les **variations de pression** liées aux mouvements de l'intestin grêle sont alors enregistrées.

Cet examen montre toujours des résultats anormaux chez les patients POIC et permet également de faire la distinction entre neuropathie/myopathie (JOLY *et al.*, 2005) et obstruction fonctionnelle/mécanique (ANTONUCCI *et al.*, 2008).

L'observation en manométrie d'une série de contractions puissantes et incoordonnées de l'intestin grêle et de durées variables sont en faveur d'une cause neurogène intrinsèque.

Par opposition, des contractions coordonnées de faible amplitudes ont été rapportées chez des patients présentant des anomalies myogéniques (ANTONUCCI *et al.*, 2008).

Lors d'une obstruction mécanique, on retrouve en manométrie des images de contractions « géantes » et prolongées ou des blocs de contractions espacés par des pauses sans contraction.

L'ensemble des examens complémentaires envisageables sont rappelés dans la figure 82.

Figure 82: Principaux examens complémentaires utilisables en vue d'un diagnostic étiologique de POIC
(d'après JOLY *et al.*, 2005).

Evaluation de l'état nutritionnel et de la malabsorption :
— numération formule sanguine, albuminémie, cholestérolémie,
— ionogramme, calcémie, magnésémie,
— fer, folates, B12 sérique
— recueil des selles, stéatorrhée
— Test respiratoire à l'hydrogène après administration de glucose
Examens à visée étiologique :
— anticorps anti-Hu,
— anticorps anti-nucléaires
— électrophorèse et immunoelectrophorèse des protéines plasmatiques
— T3 T4 TSH
— recherche hypotension orthostatique
— activité thymidine phosphorylase leucocytaire, thymidine et deoxyuridine plasmatiques
Examens morphologiques :
— abdomen sans préparation (au cours des épisodes occlusifs +
— transit baryté du grêle
— entéroscopie haute et basse
— scanner ou entéroscanner thoraco-abdomino-pelvien
Explorations motrices digestives :
— manométrie œsophagienne
— scintigraphie gastrique
— manométrie gastro-intestinale
— mesure du temps de transit colique (test au Pellets)
Recherche d'une atteinte extra-digestive :
— exploration urodynamique
— électromyogramme
— électrocardiogramme
— examen ophtalmologique

d) CONDUITE THERAPEUTIQUE ET PRONOSTIC

Si l'étiologie de la POIC est secondaire, il faut traiter la cause primaire de manière conjointe afin d'obtenir des résultats significatifs.

(1) TRAITEMENT DIETETIQUE

Un allègement du régime alimentaire en fibres accompagné d'une supplémentation vitaminique et hydro-sodée est souvent nécessaire dans la gestion des patients atteints de POIC. On peut également fractionner les repas et les rendre plus liquides.

Chez les patients souffrant d'une POIC sévère, très dénutris et répondant mal à l'alimentation orale et entérale, une alimentation parentérale est recommandée en association avec une alimentation orale.

(2) TRAITEMENT MEDICAL

Le traitement médical passe par la correction des troubles hydro-électrolytiques, l'utilisation de pro-kinétiques, d'antisécrétoires, d'antispasmodiques, d'analgésiques et d'antibiotiques s'il y a une colonisation bactérienne du grêle suspectée (ANTONUCCI *et al.*, 2008).

(3) TRAITEMENT CHIRURGICAL

Son rôle est assez limité mais indispensable dans certains cas (exérèse de diverticules intestinaux par exemple).

La réalisation d'une décompression intestinale par gastrotomie d'aspiration et la pose d'une sonde de jéjunostomie (JOLY *et al.*, 2005) est généralement envisageable.

2. L'ENCEPHALOMYOPATHIE MITOCHONDRIALE (ATTEINTE VISCERALE)

L'encéphalomyopathie mitochondriale (*mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy*) est un syndrome très rare, potentiellement mortel et très peu documenté chez l'animal. Il est à composante héréditaire et touche principalement les jeunes adultes (ZACHARY, 2007).

Chez l'homme, le syndrome se distingue par une **atteinte neurologique marquée** (leucoencéphalopathie, polyneuropathie, ophtalmoplégie, surdité...), une **pseudo-obstruction intestinale chronique idiopathique** (accompagnée ou non de diverticules du grêle) et enfin d'une **cytopathie mitochondriale** associée à une mutation du gène de la **thymidine phosphorylase** (BLONDON *et al.*, 2005).

La thymidine phosphorylase, normalement exprimée dans de nombreux organes, (système gastro-intestinal, cerveau, nerfs périphériques, rate, vessie, poumons) n'est pas exprimée dans le muscle, le rein, la vésicule biliaire, l'aorte et la graisse.

a) ETIOLOGIE

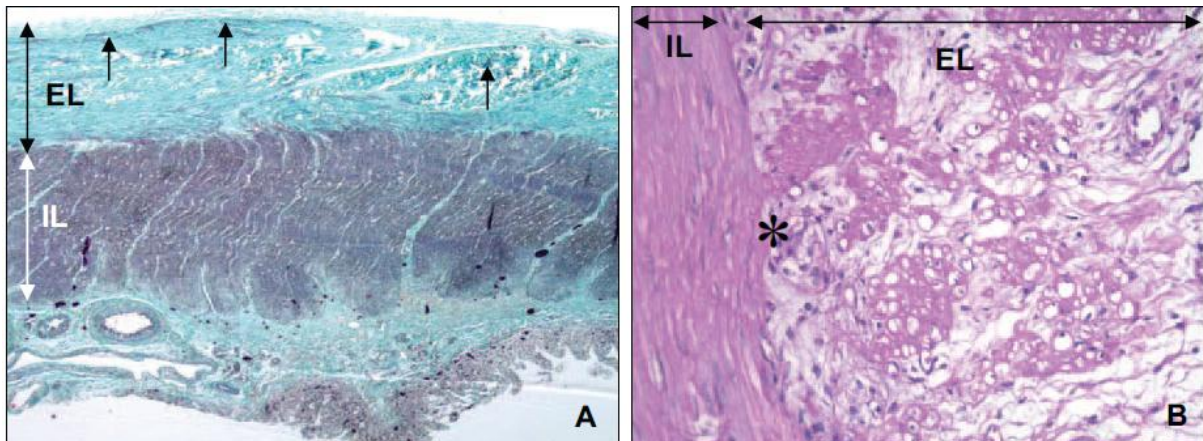
Des mutations ou des délétions de l'ADN mitochondrial seraient impliquées ainsi que des mutations de l'ADN nucléaire qui module l'activité du génome mitochondrial (transmission autosomale récessive). Des anomalies du cytochrome c oxydase ne sont pas exclues.

Chez l'homme, le gène *ECGF1* (Chromosome 22q13.32-qter) codant pour la thymidine phosphorylase serait en cause (HIRANO *et al.*, 2006).

Une réduction drastique de la concentration de cette enzyme serait à l'origine d'une augmentation de la concentration plasmatique et tissulaire en thymidine et en déoxyuridine, qui entrainerait secondairement une altération de la réplication et/ou de la réparation mitochondriale

GIORDANO *et al.* (2008) ont réussi à démontrer qu'il existe une relation entre les déplétions en ARN mitochondrial et les changements au sein du muscle lisse intestinal chez les patients MNGIE. Tous les patients de l'étude présentent une atrophie sévère et une vacuolisation des CML de la couche musculaire externe de l'intestin grêle accompagnée d'une fibrose interstitielle au sein de la couche musculaire longitudinale. En revanche le gros intestin semble normal ainsi que la couche musculaire circulaire sur l'ensemble du tube digestif (voir figure 83).

Figure 83: Remaniements histologiques de l'intestin chez des patients MNGIE
(d'après GIORDANO *et al.*, 2008).



Légende : Couche externe (EL) ; Couche interne (IL).

A : Coloration au trichrome de Masson, grossissement x 10. Atrophie et fibrose marquée de la couche musculaire externe. Les flèches indiquent les quelques CML résiduelles.

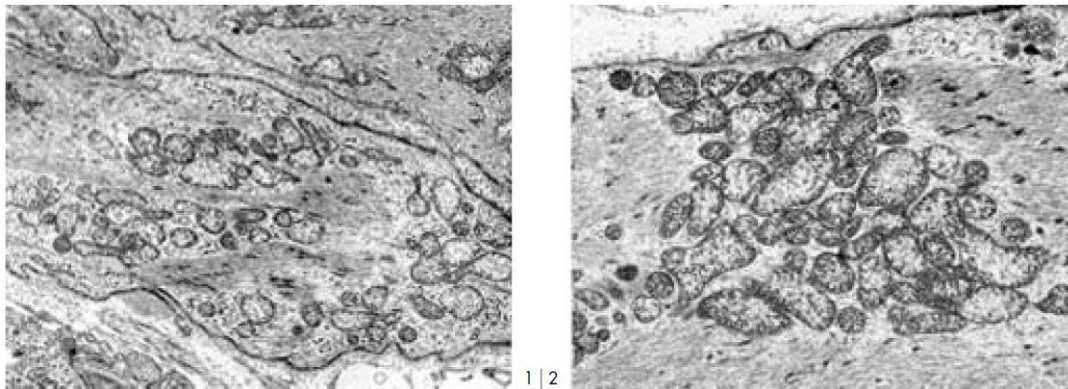
B : Coloration par l'HES, grossissement x20. Vacuolisation et noyaux pycnotiques des CML résiduelles entourés par un tissu fibreux interstitiel.

Les données immunohistochimiques ont confirmé celles obtenues en microscopie électronique à savoir, une **prolifération mitochondriale** marquée au sein des CML mais également au sein des cellules endothéliales et des CML des vaisseaux sanguins.

b) DIAGNOSTIC

Le diagnostic n'est pas évident. Il repose sur l'anamnèse et les commémoratifs, l'examen clinique et nécessite des examens biochimiques (acidose lactique, déficit enzymatique, etc.) et histopathologiques (anomalies qualitatives ou quantitatives des mitochondries, figure 84).

Figure 84: Aspect en microscopie électronique d'une cytopathie mitochondriale
(d'après BLONDON *et al.*, 2005).



Légende :

1-Grossissement x 5200. Augmentation du nombre de mitochondries dans la tunique musculaire de l'intestin grêle.

2-Grossissement x 8900. Anomalies morphologiques mitochondriales.

c) ET LES ICC ?

Peu d'études relatent une anomalie quantitative ou qualitative des ICC. ZIMMER *et al.* (2009) ont démontré dans leur étude que certains patients ayant une encéphalomyopathie mitochondriale viscérale, étaient dépourvus de cellules exprimant le récepteur KIT au sein des plexus myentériques et musculaire profond et des septa intermusculaires (figure 85).

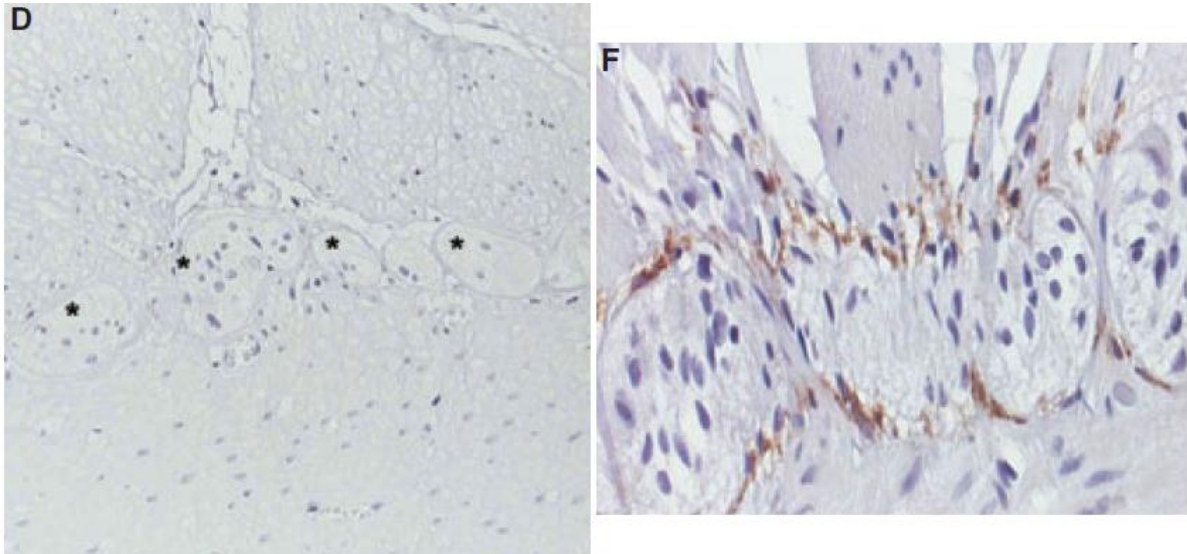
En revanche, aucune atrophie de la couche musculaire externe, ni d'anomalie mitochondriale n'ont été retrouvés comme dans l'étude de GIORDANO *et al.* (2008).

En conséquence, les auteurs suggèrent qu'une lésion des ICC pourrait être l'une des premières étapes conduisant à une encéphalomyopathie mitochondriale.

La physiopathogénie de la MNGIE reste encore très mal comprise et nécessite de plus amples investigations.

Figure 85: Absence d'immunoréactivité au sein du plexus myentérique (MY) de l'intestin grêle d'un patient humain par immunomarquage c-KIT

(d'après ZIMMER *et al.*, 2009).



Légende :

D : Absence d'immunoréactivité au sein du plexus MY du patient malade.

F : Importante immunoréactivité au sein du plexus MY du patient témoin.

Les astérisques représentent les zones du plexus myentérique où l'on devrait retrouver les cellules c-kit positives.

d) CONDUITE THERAPEUTIQUE ET PRONOSTIC

Le contrôle de la **POIC** passe par l'utilisation de pro-kinétiques et d'une alimentation parentérale pour les patients critiques souffrant d'une très importante dénutrition. L'utilisation d'antibiotiques est indiquée pour lutter contre la multiplication bactérienne consécutive à la stase digestive.

Une solution chirurgicale peut être proposée chez certains patients afin de réaliser une exérèse des diverticules intestinaux pour éviter leur rupture ou leur abcédation.

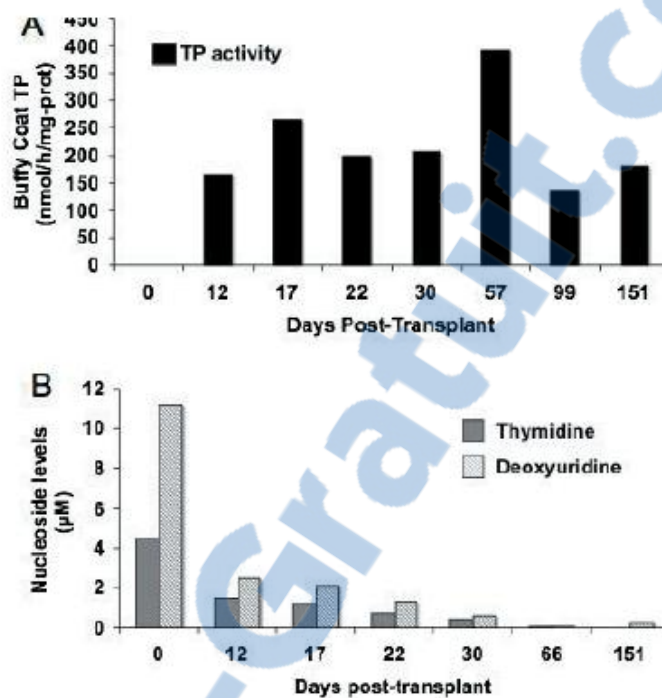
BLONDON *et al.*(2005) propose une supplémentation à base de vitamine E ; en effet, tout défaut en vitamine E majorerait une myopathie mitochondriale ou révélerait une atteinte qui était de prime abord asymptomatique. On peut supplémenter également en coenzyme Q, en riboflavine, en vitamine C, en vitamine K3 et en carnitine.

Enfin des thérapies novatrices, utilisant des transplantations de cellules souches, sont encore à l'étude afin de réduire le taux de thymidine plasmatique (HIRANO *et al.*, 2006) (figure 86).

En effet 6,5 mois après la transplantation, le patient de cette étude présentait une réduction des douleurs abdominales et une amélioration neurologique. D'autres cellules, comme les plaquettes, peuvent être également utilisé afin d'abaisser la concentration en thymidine (LARA *et al.*, 2006).

Figure 86: Intérêt de la transplantation de cellules souches allogéniques chez des patients MNGIE mise en évidence par chromatographie liquide haute performance et détection ultraviolette

(d'après HIRANO *et al.*, 2006).



Légende:

A: Retour à une activité enzymatique normale et maintenue de la thymidine phosphorylase après la transplantation (dès les premiers jours)

B : Diminution des concentrations plasmatiques en thymidine et deoxyuridine après quelques jours post-transplantation.

3. CANALOPATHIES

Les canalopathies forment un grand groupe de **maladies neuromusculaires** émergentes et héréditaires. Elles touchent principalement les neurones et les cellules musculaires striées squelettiques (ZACHARY, 2007). On s'intéressera uniquement à leurs localisations et expressions digestives ainsi qu'aux perspectives thérapeutiques pour le futur.

En médecine vétérinaire, les canalopathies ne sont pas encore bien diagnostiquées. On pense néanmoins que certaines d'entre elles pourraient être à l'origine de maladies neurodégénératives ou de l'épilepsie.

a) CLASSIFICATION DES CANALOPATHIES EN NEUROGASTROENTEROLOGIE

Les canalopathies résultent de **mutations** affectant principalement les gènes codant pour des **canaux ioniques** calciques, sodiques, chlorique ainsi que les récepteurs à l'acétylcholine. Intéressons-nous à la « super famille » des canaux TRP (« *Transient Receptor Potential* »).

D'après BOESMANS *et al.* (2010), on distingue actuellement 28 canaux TRP différents qui peuvent être subdivisés en 6 familles principales : TRPC (*Canonical*), TRPV (*Vanilloid*), TRPM (*Melastatin*), TRPA (*Ankyrin*), TRPML (*Mucopilin*) et TRPP (*Polycystin*). Tous ces canaux sont perméables au **calcium** à l'exception des TRPM4 et TRPM5 (figure 87 et 88).

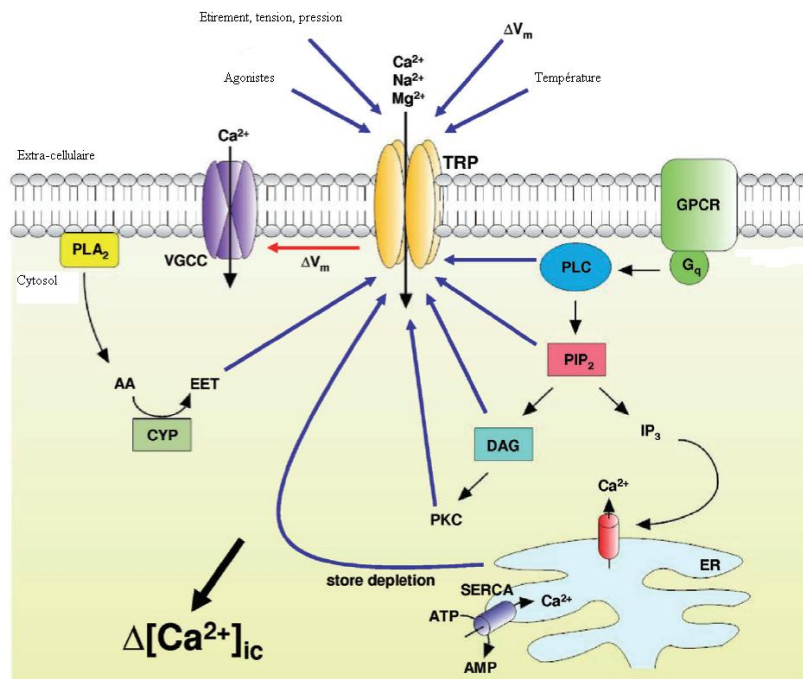
Ces canaux ont très certainement un rôle fondamental dans le contrôle de la machinerie intrinsèque du tractus digestif (SNE, réseau d'ICC, cellules musculaires lisses).

TSVILOVSKYY *et al.* (2009) ont montré par exemple que les canaux TRPC4 et TRPC6 étaient présents à la surface des CML iléales et étaient responsables du courant ionique non sélectif (stimulation cholinergique muscarinique) à l'origine de la dépolarisation initiale de la CML conduisant à la contraction de cette dernière.

Pour la plupart de ces récepteurs, les rôles ne sont pas parfaitement bien connus même si des pistes sérieuses sont actuellement proposées :

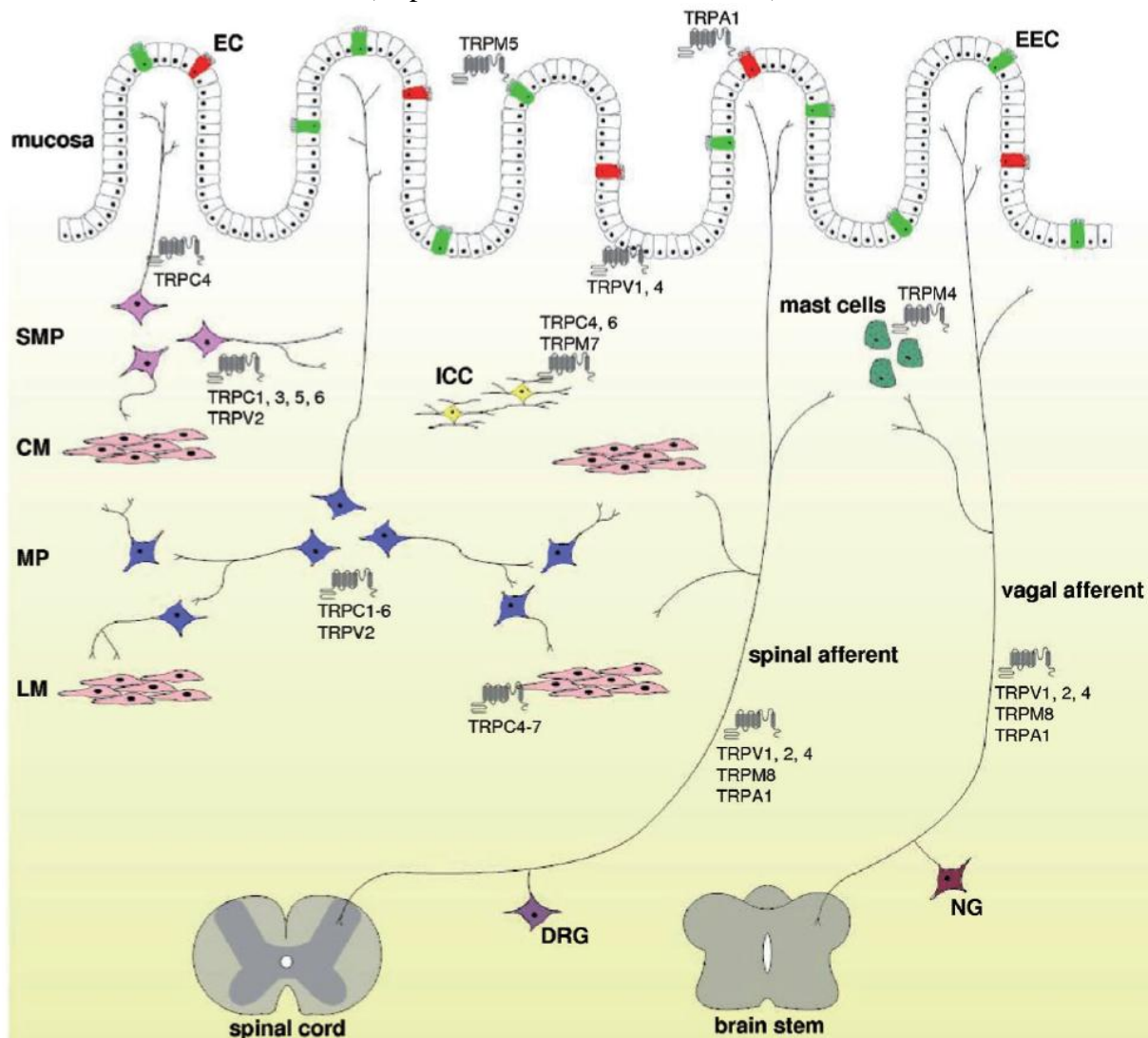
- TRPC1, TRPC2 et TRPA1 au sein du SNE
- TRPC4 et TRPM7 pour les courants pacemakers des ICC
- TRPM5 pour les fonctions épithéliales
- TRPV1, TRPV4 et TRPA1 pour la nociception et les stimuli chimiques/thermiques/mécaniques.

Figure 87: Organisation schématique des principales voies d'activation des canaux TRP (modifié d'après BOESMANS *et al.*, 2010).



Légende : Les activateurs connus sont des agonistes spécifiques (capsaïcine (TRPV1) ; mustard oil (TRPA1)), une augmentation de la $[Ca^{2+}]$ cytosolique (TRPM4, 5), la chaleur (TRPV1, 2, 3, 4, TRPM4, 5), le froid (TRPM8, TRPA1), les stress osmotiques ou mécaniques (TRPV4, TRPCs ?) et l'activation de la phospholipase C (PLC). L'activation du récepteur à la protéine G (GPCR) entraîne l'activation de la phospholipase C qui directement ou indirectement via la voie du diacylglycérol (DAG) stimule l'ouverture d'un canal TRP.

Figure 88: Localisation des principaux canaux TRP au sein du tractus digestif (d'après BOESMANS *et al*, 2010).



b) PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Comme nous l'avons vu plus tôt, de par leur omniprésence et leur rôle fondamental dans la régulation de la motilité digestive, les canaux TRP peuvent être considérés comme des cibles pharmacologiques.

Cela peut passer par une réduction de la perception sensitive digestive (IBD, syndrome du côlon irritable et dyspepsie fonctionnelle) avec des antagonistes aux récepteurs TRPV1 ou TRPV4.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de ligand capable de se fixer spécifiquement sur les canaux TRP « pathologiques ». Les ligands utilisés se fixent sur tous les canaux TRP y compris ceux qui ne doivent pas cesser de fonctionner perturbant ainsi la physiologie digestive.



4. SCLÉRODERMIE ET SCLÉROSE INTESTINALE

Le syndrome de « **sclérose intestinale** » en médecine vétérinaire s'apparente à l'atteinte digestive de la sclérodermie dite encore sclérose « systémique » chez les patients humains. On parle également de maladie intrinsèque du muscle lisse intestinal (BROWN *et al.*, 2007)..

La sclérose systémique est une **anomalie du tissu conjonctif** qui se caractérise par une inflammation, une fibrose et une dégénérescence de la peau, des vaisseaux sanguins et des organes internes.

a) CLASSIFICATION

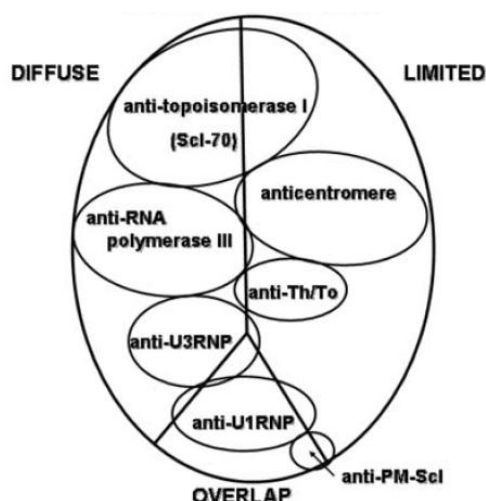
On peut classer la sclérose systémique en trois formes cliniques (DOMSIC *et al.*, 2008)(figure 89):

- Une forme **cutanée diffuse**
- Une forme **cutanée localisée**
- Syndrome « **overlap** »

D'après les travaux de DOMSIC *et al.* (2008), plus de 95 % des patients souffrant d'une sclérose systémique possèdent des anticorps anti-nucléaires (ANA).

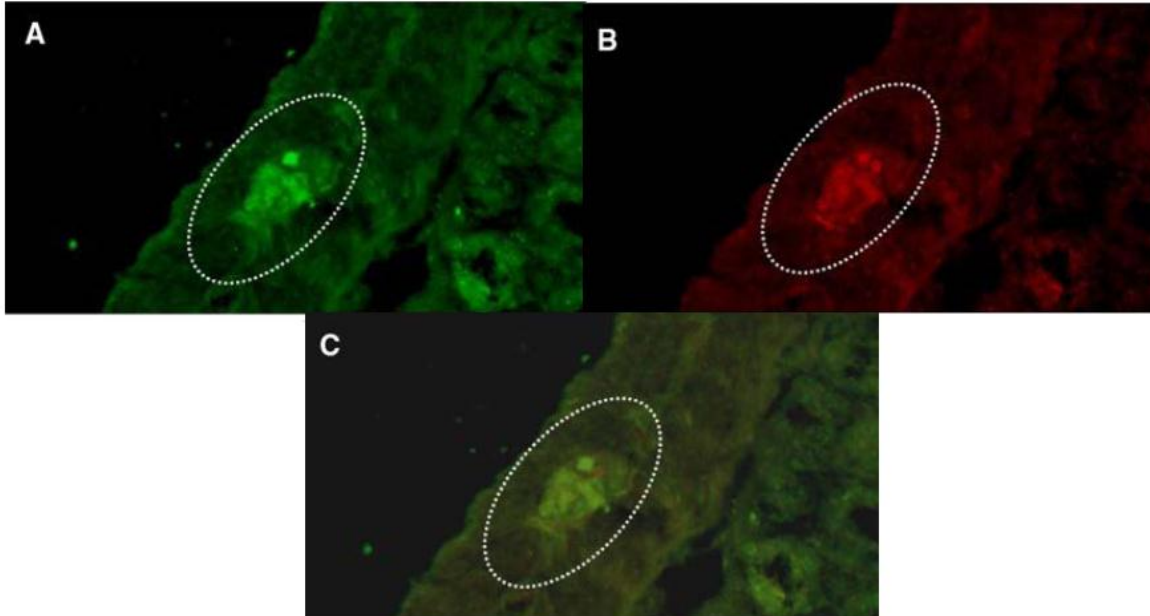
A ce jour, Il y a **sept types différents d'auto-anticorps** qui sont associés à la sclérose systémique. Quatre-vingt cinq pour cent des individus atteints de sclérodermie, répondent positivement à la détection de l'un de ces sept auto-anticorps. D'autres auto-anticorps existent et sont retrouvés également dans la sclérose systémique mais de manière plus sporadique, tels que les anticorps anti-cellules endothéliales, anti-fibrilline-1, anti-métalloprotéinases (anti MMPs) (figure 89 et 90, DOMSIC *et al.* (2008)).

Figure 89: Classification de la sclérose systémique
(d'après DOMSIC *et al.*, 2008).



Légende : Les auto-anticorps impliqués diffèrent en fonction de la forme clinique.

Figure 90: Réaction immunohistochimique sur une portion d'iléon d'une souris atteinte de sclérose systémique par l'utilisation d'Ac anti-Ig G humaine (d'après DOMSIC *et al*, 2008).



Légende : Les sections d'iléon ont été mises en incubation avec le sérum murin. la visualisation a nécessité la présence d'isothiocyanate fluorescent (FITC) couplé à un anticorps dirigé contre une IgG humaine.

- (a) : On constate un fort marquage des neurones au sein du plexus myentérique
(b) : Activité de l'énolase marquée au sein du plexus
(c) : Images a et b confondues, superposition.

Chez le chien, les lésions sont restreintes au tube digestif et concernent **l'intestin grêle** et le **gros intestin** (BROWN *et al.*, 2007).

b) PHYSIOPATHOGENIE

Les mécanismes exacts ne sont pas bien connus. On pense actuellement chez l'homme qu'il existe trois principaux facteurs qui ont un rôle fondamental dans la pathogénie :

- L'activation du système immunitaire et synthèse d'auto-anticorps,
- Les lésions de l'endothélium vasculaire,
- L'activation des fibroblastes.

Au sein du tube digestif, une modification des **fonctions neuromusculaires** se traduisant par une perturbation de la motilité digestive est retrouvée. On rencontre également une altération du SNE et/ou une fibrose progressive du tissu musculaire (« *fibrotic stage* »).

De plus, on peut retrouver également une inflammation ganglionnaire au sein des plexus intra-muraux (myentérique surtout).

On rencontre également, comme chez des individus diabétiques, une **gastroparésie**.

L'atteinte colorectale se retrouve dans environ un tiers de cas de sclérose systémique et peut conduire à de la constipation et/ou à de l'incontinence fécale si le sphincter anal interne est atteint (fibrose...).

c) DIAGNOSTIC

(1) CLINIQUE

Les symptômes œsophagiens (brulures, dysphagie), de la nausée ou des vomissements, une distension abdominale crâniale, une perte de poids sont assez couramment rencontrés (DOMSIC *et al.*, 2008).

Cette sclérose s'accompagne dans près de la moitié des cas (43,1%) d'une **pullulation bactérienne de l'intestin grêle** (MARIE *et al.*, 2009).

Une constipation et/ou une incontinence fécale peuvent également être retrouvées (DOMSIC *et al.*, 2008).

(2) HISTOPATHOLOGIQUE

Chez le chien, les lésions sont diffuses et se retrouvent dans l'intestin grêle et le gros intestin. Elles s'accompagnent d'une dilatation modérée de l'intestin (BROWN *et al.*, 2007).

On observe à l'analyse histopathologique un **infiltrat inflammatoire à cellules mononucléées** autour des fibres musculaires lisses des couches circulaires et longitudinales. Une **fibrose interstitielle** et une **atrophie des CML** sont également retrouvées (BROWN *et al.*, 2007).

d) CONDUITE THERAPEUTIQUE ET PRONOSTIC

Les recommandations **diététiques** sont les mêmes que pour la gastroparésie diabétique (petits repas fréquents, réduction de l'apport en certains acides gras etc.).

Médicalement, on peut également utiliser des **pro-kinétiques** (métoclopramide, dompéridone...) et gérer la pullulation bactérienne de l'intestin grêle à l'aide d'une **antibiothérapie adaptée**.

Pour les patients souffrant plutôt d'une atteinte colorectale, on pourra utiliser des laxatifs osmotiques (sauf s'il existe des signes de pseudo-obstruction avec dilatation de l'intestin grêle). Il n'existe pas pour le moment de traitement efficace contre l'incontinence fécale.

Si les patients ne répondent pas bien, l'hospitalisation est nécessaire afin de réaliser une **nutrition parentérale**.

Le **pronostic** varie en fonction de la réponse au traitement médical. Si les symptômes empiront et s'accompagnent d'inconfort postprandial, de dilatation gastrique, de diarrhée ou de perte de poids alors le pronostic est très réservé.

CONCLUSION

Les lésions de la « tunique musculaire » du tractus digestif sont très variées. Elles peuvent être, comme nous l'avons vu, congénitales ou héréditaires, tumorales, métaboliques ou endocriniennes.

Elles peuvent concerner les CML directement (tumorisation, agénésie sélective, cytopathie mitochondriale etc.) ou indirectement en agissant sur les cellules *pacemaker* que sont les ICC (GIST, atteinte métabolique, a/hypoganglionose etc.) et les cellules modulatrices (cellules *PGDFR α +* et atteinte de l'innervation para- et orthosympathique lors de dysautonomie par exemple).

Grâce au développement des techniques d'immunohistochimie (avec l'identification du gène *Kit* notamment) et à l'avènement de la microscopie électronique, les cellules interstitielles de Cajal et les cellules *PGDFR α +* ont pu être mieux identifiées et différenciées des autres cellules environnantes au sein de la tunique musculaire.

A l'analyse histologique, ces lésions de la « tunique musculaire » se manifestent en général par une hypertrophie musculaire, une diminution de la densité en ICC, parfois accompagnée d'une diminution de l'innervation intrinsèque et extrinsèque (cholinergique, adrénérergique, purinergique, nitrinergique etc.). Ces anomalies constituent d'excellents marqueurs diagnostiques et quelque fois pronostiques lorsqu'un *grading* histologique existe.

Pour conclure, ce travail de thèse avait pour objectif de faire ressortir le concept de pathologie comparée cher à Bourgelat : « Nous avons connu l'intimité des rapports qui existent entre la machine humaine et la machine animale, rapports qui sont tels que l'une et l'autre médecines s'éclaireront et se perfectionneront mutuellement ».

C'est dans cet esprit, et dans le but de me sensibiliser à ces maladies méconnues en médecine vétérinaire que ce travail de thèse fut réalisé.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMS JS (1968). Experimental intestinal atresia. *Surgery*, **64**, 185-191.
- AKHTARDANESH B, SABERI M (2011). Gastric leiomyoma in a domestic shorthair cat. *Comp Clin Pathol*, **20**, 531-534.
- AKIYOSHI J, IEIRI S, NAKATSUJI T, TAGUCHI T (2009). Mechanism of Rho-kinase-mediated Ca^{2+} -independent contraction in aganglionic smooth muscle in a rat model of Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int*, **25**, 955-960.
- ALEXANDER F (1966). A study of parotid salivation in the horse. *J Physiol*, **184**, 646-656.
- AMIOT A, CAZALS-HATEM D, JOLY F, LAVERGNE-SLOVE A, PEUCHMAUR M, BOUHNİK Y, BEDOSSA P, MESSING B (2009). The role of immunohistochemistry in idiopathic chronic intestinal pseudoobstruction (CIPO): a case-control study. *The American journal of surgical pathology*, **33**, 749-758.
- ANTONUCCI A, FRONZONI L, COGLIANDRO L, COGLIANDRO RF, CAPUTO C, DE GIORGIO R, PALLOTI F, BARBARA G, CORINALDESI R, STANGHELLINI V (2008). Chronic intestinal pseudo-obstruction. *World J Gastroenterol*, **14**, 2953-2961.
- ARGENZIO RA (1975). Functions of the equine large intestine and their interrelationship in disease. *Cornell Vet.*, **65**, 303-313.
- ARGENZIO RA, SOUTHWORTH M, LOWE JE, STEVENS CE (1977). Interrelationship of sodium, bicarbonate and volatile fatty acid transport by equine large intestine. *Am J Physiol*, **233**, E469-E478.
- BANKS BE, BROWN C, BURGESS GM, BURNSTOCK G, CLARET M, COCKS TM, JENKINSON (1979). Apamin blocks certain neurotransmitters-induced increases in potassium permeability. *Nature*, **282**, 415-417.
- BARLOW AJ *et al.* (2008). Critical numbers of neural crest cells are required in the pathways from the neural tube to the foregut to ensure complete enteric nervous system formation. *Development*, **135**, 1681-1691.
- BARTOSZ G (1997). Oxidative stress in plants. *Acta Physiol Plantarum*, **19**, 47-64.
- BASSOTI G, BATAGLIA E, BELLONE G, DUGHERA L, FISOGNI S, ZAMBELLI C, MORELLI A, MIOLI P, EMANUELLI G, VILLANACCI V (2005). Interstitial cells of cajal, enteric nerves, and glial cells in colonic diverticular disease. *J Clin Pathol*, **58**, 973-977.
- BAYLISS WM, STARLING EH (1899). The movements and innervation of the small intestine. *J Physiol*, **24**, 99-143.
- BAYNASH AG *et al.* (1994). Interaction of endothelin-3 with endothelin-B receptor is essential for development of epidermal melanocytes and enteric neurons. *Cell*, **79**, 1277-1285.

BERNE RM, LEVY MN (1993). Smooth muscle. In: *International Student Edition Physiology*. 3rd. St Louis: Mosby-Year book, Inc, 309-324.

BETTINI G, MORINI M, MARCATO PS (2003). Gastrointestinal spindle cell tumours of the dog: histological and immunohistochemical study. *J. Comp. Pathol.*, **129**, 283-293.

BILODEAU A, PRASIL P, CLOUTIER R, LAFRAMBOISE R, MEGUERDITCHIAN AN, ROY G *et al.* (2004). Hereditary multiple intestinal atresia : thirty years later. *J Pediatr Surg*, **39** (5), 726-730.

BLATZ AL, MAGLEBY KL (1986). Single apamin-blocked Ca-activated K⁺ channels of small conductance in cultured rat skeletal muscle. *Nature*, **323**, 718-720.

BLONDON H, POLIVKA M, JOLY F, FLOURIE B, MIKOL J, MESSING B (2005). Digestive smooth muscle mitochondrial myopathy in patients with mitochondrial-neuro-gastro-intestinal encephalomyopathy (MNGIE). *Gastroenterol Clin Biol*, **29**, 773-778.

BOESMAN W, OWSIANIK G, TACK J, VOETS T, VANDER BERGHE P (2011). TRP channels in neurogastroenterology: opportunities for therapeutic intervention. *British Journal of Pharmacology*, **162**, 18-37.

BORIA PA, WEBSTER CRL, BERG J (2003). Esophageal achalasia and secondary megaesophagus in a dog. *Can Vet J*, **44**, 232-234.

BROWN CC, BAKER DC, BARKER IL (2007). Alimentary system. In: MAXIE G. *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals*. 5th ed, vol.2, Saunders Ltd, 1-296.

BURNS AJ, HERBERT TM, WARD SM, SANDERS KM (1997). Interstitial cells of Cajal in the guinea-pig gastrointestinal tract as revealed by c-Kit immunohistochemistry. *Cell Tissue Res*, **290**, 11-20.

BURNS AJ, PACHNIS V (2009). Development of the enteric nervous system: bringing together cells, signals and genes. *Neurogastroenterol Motil*, **21**, 100-102.

BURNS AJ, ROBERTS RR, BORNSTEIN JC, YOUNG HM (2009). Development of the enteric nervous system and its role in intestinal motility during fetal and early postnatal stages. *Seminars in Pediatric Surgery*, **18**, 196-205.

CAJAL R (1893). Sur les ganglions et plexus nerveux d'intestin. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, **5**, 217-223.

CANFIELD P (1978). A light microscopic study of bovine peripheral nerve sheath tumors. *Vet Pathol*, **15**, 283-291.

CAPEN CC, COLE CR, HIBBS JW (1966). The pathology of hypervitaminosis D in cattle. *Pathol Vet*, **3**, 350-378.

CARMONA-FONTAINE C, MATTHEWS HK, KURIYAMA S, *et al.* (2008). Contact inhibition of locomotion in vivo controls neural crest directional migration. *Nature*, **456**, 957-961.

CARROL JR RL (1973). Absence of musculature of the distal ileum as cause of neonatal intestinal obstruction. *J Pediatr Surg*, **8**, 29-31.

CARTER CO, EVANS KA (1969). Inheritance of congenital pyloric stenosis. *J Med Genet*, **6**, 233-254.

CASS D, MYERS N (1987). Total colonic aganglionosis: 30 years experience. *Pediatr Surg Int*, **2**, 68-75.

CASS DT, ZHANG AL (1991). Extracellular matrix changes in congenital hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr Surg Int*, **6**, 190-194.

CERVERO F (1994). Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain. *Physiol Rev*, **74**, 95-129.

CHALAZONITIS A *et al.* (1997). The α -1 subunit of laminin-1 promotes the development of neurons by interacting with LBP110 expressed by neural crest-derived cells immunoselected from the fetal mouse gut. *J. Neurobiol.*, **33**, 118-138.

CHAMBONNIERE ML, PORCHERON J, SCOAZEC JY, AUDIGIER JC, MOSNIER JF (2003). La ganglioneuromatose intestinale diagnostiquée chez l'adulte. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, **27**, 219-224.

CHOI KM, GIBBONS SJ *et al.* (2007). Regulation of interstitial cells of Cajal in the mouse gastric body by neuronal nitric oxide. *Neurogastroenterol Motil*, **19** (7), 585-595.

CHOI KM, GIBBONS SJ, NGUYEN TV, STOLTZ GJ, LURKEN MS, ORDOG T, SZURSZEWSKI JH, FARRUGIA G (2008). Heme Oxygenase-1 Protects Interstitial Cells of Cajal from Oxidative Stress and Reverses Diabetic Gastroparesis. *Gastroenterology*, **135**, 2055-2064.

COHEN M, POST GS, WRIGHT JC (2003). Gastrointestinal leiomyosarcoma in 14 dogs. *J Vet Inter Med*, **17**, 107-110.

COINDRE JM, EMILE JF, MONGES G, RANCHERE-VINCE D, SCOAZEC JY (2005). Tumeurs stromales gastro-intestinales: définition, caractéristiques histologiques, immunohistochimiques et génétiques, stratégie diagnostique. *Ann Pathol*, **25**, 358-85.

COOPER BJ, VALENTINE BA (2002). Tumors of muscle. In: MEUTEN DJ editor. *Tumours in domestic animals*. 4th ed. Iowa State press, 319-333.

COOPER WO, GRIFFIN MR *et al* (2002). Very early exposure to erythromycin and infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, **156** (7), 647-650.

COSTA M, BROOKES SJ, HENNIG GW (2000). Anatomy and physiology of the enteric nervous system. *Gut*, **47**, 14-19.

COTTRELL DF, MCGORUM BC, PEARSON GT (1999). The neurology and enterology of equine grass sickness: a review of basic mechanisms. *Neurogastroentero. Mot.*, **11**, 79-92.

DALLY C (2004). Les cellules interstitielles de Cajal dans le tube digestif. Thèse Méd. Vét., Alfort, n°83, 102p.

DANZER E, SCHIER F *et al* (2000). Smith-Lemli-Opitz Syndrome : case report and literature review. *J Pediatr Surg*, **35** (12), 1840-1842.

DAUDET P (2007). La gastropathie pylorique hypertrophique chronique chez le chien : étude bibliographique. Thèse Med. Vét., Lyon, n°65, 134p.

DE LIMA MA, CABRINE-SANTOS M, TAVARES MG, PACHECO GEROLIN G, LAGES-SILVA E, RAMIREZ LE (2008). Interstitial cells of Cajal in chagasic megaesophagus. *Annals of Diagnostic Pathology*, **12**, 271-274.

DEL PIERO F, SUMMERS BA, CUMMINGS JF, MANDELLI G, BLOMME EA (2001). Gastrointestinal stromal tumors in equids, *Vet. Pathol.*, **38**, 689-697.

DE WINTER BY, BOECKXSTAENS GE, DE MAN JG, MOREELS TG, HERMAN AG, PELCKMANS PA (1997). Effect of adrenergic and nitrenergic blockade on experimental ileus in rats. *Br J Pharmacol*, **120**, 464-8.

DICK AC, ARDILL J *et al.* (2001). Gastrin, somatostatin and infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Acta Paediatr*, **90** (8), 879-882.

DODGE JA (1970). Production of duodenal ulcers and hypertrophic pyloric stenosis by administration of pentagastrin to pregnant and newborn dogs. *Nature*, **225** (5229), 284-285.

DOMSIC R, FASANELLA K, BIELEFELDT (2008). Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Dig Dis Sci*, **53**, 1163-1174.

DOXEY DL, MILNE EM, HARTNER A (1995). Recovery of horses from dysautonomia (grass sickness). *Veterinary Record*, **137**, 585-588.

DUONG S (2010). Diagnostic différentiel des affections neuromusculaires du cheval: maladie du neurone moteur, dysautonomie équine et botulisme. Thèse Méd Vét., Lyon, n°25, 122 p.

EDMONSON JH, MARKS RS, BUCKNER JC, MAHONEY MR (2002). Contrast of response to dacarbazine, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin (DMAP) plus GM-SCF

between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. *Cancer Inves.*, **20**, 605-612.

EMORY TS, SOBIN LH, LUKES L, LEE DH, O'LEARY TJ (1999). Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors. Dependence on anatomic site. *Am. J. Surg. Pathol.*, **23**, 82-87.

FAUSSONE-PELLEGRINI MS, THUNEBERG L (1999). Guide to the identification of interstitial cells of Cajal. *Microsc Res Tech*, **47**, 248-266, 1999.

FINTL C, MILNE EM, MCGORUM BC (2002). Evaluation of urinalysis as an aid in the diagnosis of equine grass sickness. *Vet. Rec.*, **151** (24), 721-724.

FOSSUM TW (2007). Small animal surgery. 3rd ed, St Louis, Mosby Elsevier, 494-497.

FRIESEN SR, BOLEY JO *et al* (1956). The myenteric plexus of the pylorus: its early normal development and its changes in hypertrophic pyloric stenosis. *Surgery*, **39** (1), 21-29.

FROST D, LASOTA J, MIETTINEN M (2003). Gastrointestinal stromal tumor in the dog: A histopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 50 cases. *Vet Pathol*, **40**, 42-54.

FU T, CUI X, WANG X, FU Z (1998). Segmental defect of the intestinal musculature associated with ileal atresia and biliary atresia. *J Pediatr Surg*, **33**, 516-517.

FU M *et al.* (2010). Vitamine A facilitates enteric nervous system precursor migration by reducing Pten accumulation. *Development*, **137**, 634-640.

FURNESS JB, COSTA M (1978). Distribution of intrinsic nerve cell bodies and axons which take up aromatic amines and their precursors in the small intestine of the guinea-pig. *Cell Tissue Res*, **188**, 527-543.

GARCIA-LOPEZ P, GARCIA-MARTIN V, MARTINEZ-MURILLOR, FREIRE M (2009). Updating old ideas and recent advances regarding the Interstitial Cells of Cajal. *Brain Research Reviews*, **61**, 154-169.

GALLEGO D, HERNANDEZ P, CLAVE P, JIMENEZ M (2006). P2Y1 receptors mediate inhibitory purinergic neuromuscular transmission in the human colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, **291**, G584-G594.

GELBERG HB (2007). Pathology of organ systems: alimentary System. In: Mc Gavin MD, ZACHARY JF. *Pathologic basis of Veterinary disease*. 4th ed. Philadelphia, Mosby, Inc, 301-391.

GENTILE C, ROMEO C *et al.* (1998). A possible role of the plasmalemmal cytoskeleton, nitric oxide synthase, and innervation in infantile hypertrophic pyloric stenosis. A confocal laser scanning microscopic study. *Pediatr Surg Int*, **14** (1-2), 45-50.

GERSHON MD (2010). Developmental determinants of the independence and complexity of the enteric nervous system. *Trends in Neurosciences*, **33** (10), 446-456.

GFROERER S, METZGER R, FIEGEL H, RAMACHANDRAN P, ROLLE U (2010). Differential changes in intrinsic innervations and interstitial cells of Cajal in small bowel atresia in newborns. *World J Gastroenterol*, **16**, 5716-5721.

GILLEPSIE V, BAER K, FARRELLY J, CRAFT D, LUONG R (2011). Canine gastrointestinal stromal tumors: immunohistochemical expression of CD34 and examination of prognostic indicators including proliferation markers Ki67 and AdNOR. *Vet Pathol*, **48**, 283-291.

GILMOUR JS (1973). Observations on neuronal changes in grass sickness of horses. *Res Vet Sci*, **15**, 197-200.

GIORDANO C, SEBASTIANI M, DE GIORGIO R, TRAVAGLINI C, TANCREDI A, VALENTINO ML, BELLAN M, COSSARIZZA A, HIRANO M, D'AMATI G, CARELLI V (2008). Gastrointestinal Dysmotility in Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy Is Caused by Mitochondrial DNA Depletion. *The American Journal of Pathology*, **173**, 1120-1128.

GIRARD-LUC A, REYES-GOMEZ E, FONTAINE JJ, LAGADIC M, BERNEX F (2010). Les tumeurs stromales gastro-intestinales du chien: état des connaissances et rôle diagnostique du pathologiste. *Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie*, **45**, 19-25.

GOLDEN M, BURLEIGH DE, BELAI A, *et al.* (2003). Smooth muscle cholinergic denervation hypersensitivity in diverticular disease. *Lancet*, **361**, 1945-1951.

GOYAL RK, MUKHOPADHYAY A, RATTAN S (1974). Effect of prostaglandin E₂ on the lower esophageal sphincter in normal subjects and patients with achalasia. *Clin Res.*, **22**, 358A.

GREET TRC, WHITEWELL KE (1987). Studies of oesophageal function. *J Small Anim Practice*, **28**, 369-72.

GREET TRT, WHITEWELL KE (1986). Barium swallows as an aid to the diagnosis of grass sickness. *Equine Vet J*, **18**, 294-7.

GREIG JR (1942). Grass sickness in horses. A review of present knowledge of the disease with particular reference to the nature of the causal agent. *Transactions of the Royal Highland Agr Soc Scotland*, **54**, 1-28.

GROSFELD JL, BALLANTINE TV, SHOEMAKER R (1979). Operative management of intestinal atresia and stenosis based on pathologic findings. *J Pediatr Surg*, **14**, 368-375.

GUARINO N, SHIMA H *et al.* (2000). Structural immaturity of the pylorus muscle in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg*, **36** (8), 1280-1284.

GUARINO MLP, CAROTTI S, COGLIANDRO R, STANGHELLINI V, DE GIORGIO R, BARBARA G *et al.* (2007). Impaired contractility of colonic muscle cells in a patient with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Digestive and Liver Disease*, **40**, 225-229.

HAGGER R, FINLAYSON C, KAHN F, DE OLIVEIRA R, CHIMELLI L, KUMAR D (2000). A deficiency of interstitial cells of Cajal in Chagasic megacolon. *Journal of the Autonomic Nervous System*, **80**, 108-111.

HAHN CN, MAYHEW IG (2000). Phenylephrine eyedrops as a diagnostic test in equine grass sickness. *Vet. Rec.*, **147** (21), 603-606.

HALL EJ, GERMAN AJ (2009). Diseases of the small intestine. *In*: ETTINGER SJ *et al* FELDMAN EC, ed, *Textbook of veterinary internal medicine*, 7ème éd., vol.2, Philadelphie, WB Saunders, 955-1060.

HAUSKEN T, ODEGAARD S, BERSTED A (1991). Antroduodenal motility studied by real-time ultrasonography. *Gastroenterology*, **100**, 59-63.

HAZZEL KLA, REEVES MP, SWIFT IM (2011). Small intestinal ganglioneuromatosis in a dog. *Australian Veterinary Journal*, **89**, 15-18.

HEAD KW, ELSE RW, DUBIELZIG RR (2002). Tumors of the alimentary tract. *In*: MEUTEN DJ editor. *Tumours in domestic animals*. 4th ed. Iowa State press, 401-481.

HEAD KW, CULLEN JM, DUBIELZIG RR, ELSE RW, MISDORP W, PATNAIK AK *et al.* (2003). Histological classification of tumors of the alimentary system of domestic animals , 2nd series, 10, Armed Forces Institute of Pathology, Washington.

HEANUE TA, PACHNIS V (2010). Prospective Identification and Isolation of Enteric Nervous System Progenitors Using Sox2. *STEM CELLS*, **29**, 128-140.

HEINRICH MC, RUBIN BP, LONGLEY BJ, FLETCHER JA (2002). Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum. Pathol.*, **33**, 484-495.

HEINRICH MC, CORLESS CL, DUENSING A, MACGREEVEY L, CHEN CJ, JOSEPH N *et al.* (2003). PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*, **299**, 708-710.

HELLER A, SEIDEL J *et al.* (1995). Molecular cytogenetic characterisation of partial trisomy 9q in a case with pyloric stenosis and a review. *J Med Genet*, **37** (7), 529-532.

HILBE M, GUSCETTI F, WUNDDERLIN S, EHRENSPERGER F (2005). Synaptophysin: an immunohistochemical marker for animal dysautonomia. *J. Comp. Path.*, **132**, 223-227.

HIRANO M, MARTI R, CASALI C, TADESSE S, ULDRICK T, FINE B *et al.* (2006). Allogenic Stem Cell Transplantation Corrects Biochemical Derangements in MNGIE. *Neurology*, **68**, 1458-1460.

HIROTA S, NISHIDA T, ISOZAKI K, TANIGUCHI M, NAKAMURA J, OKAZAKI T *et al.* (2001). Gain-of-function mutation at the extracellular domain of KIT in gastrointestinal stromal tumours. *J. Pathol.*, **193**, 505-510.

HOLT DE, BROCKMAN D (2003). Large intestine. In: *Textbook of Small Animal Surgery*. Philadelphia, Ed D. H. Slatter. Saunders, 665-682.

HORIGUCHI K, KOMURO T (2000). Ultrastructural observations of fibroblast-like cells forming gap junctions in the W/W (nu) mouse small intestine. *J Auton Nerv Syst*, **80**, 142-147.

HORVATH VJ, VITTAL H, LORINCZ A, CHEN H, ALMEIDA-PORADA G, REDELMAN D *et al.* (2006). Reduced stem cell factors links smooth myopathy and loss of interstitial cells of Cajal in murine diabetic gastroparesis. *Gastroenterology*, **130**, 759-70.

HOSODA K *et al.* (1994). Targeted and natural (piebald-lethal) mutation of endothelin-B receptor produce megacolon associated with spotted coat color in mice. *Cell*, **79**, 1267-1276.

HUANG PL, DAWSON TM *et al.* (1993). Targeted disruption of the neuronal nitric oxide synthase gene. *Cell*, **75** (7), 1273-1286.

HUDSON N, MAYHEW I, PEARSON G (2001). A reduction in interstitial cells of Cajal in horses with equine dysautonomia (grass sickness). *Autonomic Neuroscience: Basic and clinical*, **92**, 37-44.

HUIZINGA JD, CHANG G, DIAMANT NE, EL-SHARKAWY TY (1984). Electrophysiological basis of excitation of canine colonic circular muscle by cholinergic agents and substance P. *J Pharmacol Exp Ther*, **231**, 692-9.

HUIZINGA JD, THUNEBER GL, VANDERWINDEN JM, RUMESSEN JJ (1997). Interstitial cells of Cajal as targets for pharmacological intervention in gastrointestinal motor disorders. *Trends Pharmacol Sci*, **18**, 393-403.

HUIZINGA JD, WATERFALL WE, STERN HS (1999). Abnormal response to cholinergic stimulation in the circular muscle layer of the human colon in diverticular disease. *Scand J Gastroenterol*, **34**, 363-8.

HUNTER LC, POXTON IR (1998). *Clostridium botulinum* Type C and equine grass sickness. *Proceedings of the Society of General Microbiology*.

HUNTER LC, MILLER JK, POXTON IR (1999). The association of *Clostridium botulinum* type C with equine grass sickness: a toxicoinfection? *Equine Vet J*, **31**, 492-9.

IINO S, HORIGUCHI K, HORIGUCHI S, NOJYO Y (2009). C-Kit negative fibroblast-like cells express platelet-derived growth factor receptor α in the murine gastrointestinal musculature. *Histochem Cell Biol*, **131**, 691-702.

JABLONSKI J, GAWRONSKA R *et al.* (2006). Study of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and platelet-derived endothelial cell growth factor (PDEGF) expression in children with infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Med Sci Monit*, **12** (1), 27-30.

JACKSON L, KLINE AD *et al.* (1993). De Lange syndrome: a clinical review of 310 individuals. *Am J Med Genet*, **47** (7), 940-946.

JONSON GC, MILLER MA, RAMOS-VARA JA (1995). Comparison of Argyrophilic Nucleolar Organizer Regions (AgNORs) and Mitotic Index in Distinguishing Benign from Malignant Canine Smooth Muscle Tumors and in Separating Inflammatory Hyperplasia from Neoplastic Lesions of the Urinary Bladder Mucosa. *J Vet Diagn Invest*, **7**, 127-136.

JOLY F, BADRAN AM, DE SAUSSURE P, LAVERGNE-SLOVE A, MESSING B, BOUHNİK Y (2005). Pseudo-obstruction intestinale chronique. *Gastroenterocol Clin Biol*, **29**, 851-856.

JONA JZ (1978). Electron microscopic observations in infantile hypertrophic pyloric stenosis (IHPS). *J Pediatr Surg*, **13** (1), 17-20.

KASHYAP P, FARRUGIA G (2010). Diabetic gastroparesis: what we have learned and had to unlearn in the past 5 years. *Gut*, **59**, 1716-1726.

KEITH NW (1963). The clinical features of grass sickness in horses. *British Equine Veterinary Association 2nd Annual Conference*. Proceedings and discussion, 36-42.

KENNY SE, TAM PKH, GARCIA-BARCELO M (2010). Hirschsprung's disease. *Seminars in Pediatric Surgery*, **19**, 194-200.

KLEMM MF, LANG RJ (2002). Distribution of Ca^{2+} -activated K^{+} channel (SK2 and SK3) immunoreactivity in intestinal smooth muscles of the guinea-pig. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, **29**, 18-25.

KNECHT CD, GREENE JA (1977). Surgical approach to the brachial plexus in small animal. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **13**, 592-594.

KOBAYASHI H, O'BRIAIN DS *et al.* (1994). Defective cholinergic innervations in pyloric muscle of patients with hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr Surg Int*, **9**, 338-341.

KOBAYASHI H, O'BRIAIN DS *et al.* (1994). Selective reduction in intramuscular nerve supporting cells in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg*, **29** (5), 651-654.

KOBAYASHI H, O'BRIAIN DS *et al.* (1995). Immunochemical characterization of neural cell adhesion molecule (NCAM), nitric oxide synthase, and neurofilament protein expression in pyloric muscle of patients with pyloric stenosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, **20** (3), 319-325.

KOGA Y, HAYASHIDA Y, IKEDA K, INOKUCHI K, HASHIMOTO N (1975). Intestinal atresia in fetal dogs produced by localized ligation of mesenteric vessels. *J Pediatr Surg*, **10**, 949-953.

KOL A, STEINMAN A, LEVI O, HAIK R, JOHNSTON DE (2005). Congenital pyloric stenosis in a foal. *Isr. J. Vet. Med.*, **60**, 2, 59-62.

KOMURO T, SEKI K, HORIGUCHI K (1999). Ultrastructural characterization of the interstitial cells of Cajal. *Arch Histol Cytol*, **62**, 295-316.

KURAHASHI M, ZHENG H, DWYER L, WARD SM, KOH SD, SANDERS KM (2011). A functional role for the 'fibroblast-like cells' in gastrointestinal smooth muscles. *J Physiol*, **589** (3), 697-710.

LAFERLA G, WASON J *et al.* (1986). The role of prostaglandins E2 and F2 alpha in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg*, **21** (5), 410-412.

LANGER JC, BEREZIN I *et al.* (1995). Hypertrophic pyloric stenosis: ultrastructural abnormalities of enteric nerves and the interstitial cells of Cajal. *J Pediatr Surg*, **30** (11), 1535-1543.

LARA MC, WEISS B, ILLA I, MADOZ P, MASSUET L, ANDREU AL, VALENTINO ML, ANIKSTER Y, HIRANO M, MARTI R (2006). Infusion of platelets transiently reduces nucleoside overload in MNGIE. *Neurology*, **67**, 1461-1463.

LASOTA J, JASINSKI M, SARLOMO-RIKALA M, MIETTINEN M (1999). Mutations in exon 11 of c-kit occur preferentially in malignant *versus* benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am. J. Pathol.*, **154**, 53-60.

LASOTA J, WOZNIAK A, SARLOMO-RIKALA M, RYS J, KORDEK R, NASSAR A *et al.* (2000). Mutations in exons 9 and 13 of *KIT* gene are rare events in gastrointestinal stromal tumors: a study of 200 cases. *Am. J. Pathol.*, **157**, 1091-1095.

LAURENSEN MP, SKORUPSKI KA, MOORE PF, ZWINGENBERGER AL (2011). Ultrasonography of intestinal mast cell tumors in the cat. *Vet Radiol Ultrasound*, **52** (3), 330-334.

LECOINDRE (2001). Tumeurs du tube digestif des carnivores domestiques. *Encyclopédie vétérinaire*, Paris, Gastro-entérologie 1900, 13p.

LECOINDRE P, RICHARD S (2004). Digestive disorders associated with the chronic obstructive respiratory syndrome of brachycephalic dogs: 30 cas (1999-2001). *Rev. Méd. Vét*, **155**, 3, 141-146.

LEE JCF, THUNBERGL, BEREZIN I, HUIZINGA JD (1999). Generation of slow waves in membrane potential is an intrinsic property of interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, **277**, 409-423.

LEE JI, PARK H, KAMM MA, TALBOT IC (2005). Decreased density of interstitial cells of Cajal and neuronal cells in patients with slow-transit constipation and acquired megacolon. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **20**, 1292-1298.

LONGSHORE RC, O'BRIEN DP, JOHNSON GC, *et al.* (1996). Dysautonomia in dogs- a retrospective study. *J Vet Inter Med*, **10**, 103-109.

LAURENSEN MP, SKORUPSKI KA, MOORE PF, ZWINGENBERGER AL (2011). Ultrasonography of intestinal mast cell tumors in the cat. *Vet Radiol Ultrasound*, **52** (3), 330-334.

LOUW JH, BARNARD CN (1955). Congenital intestinal atresia: observation on its origin. *Lancet*, **269**, 1065-1067.

LUX ML, RUBIN BP, BIASI TL, CHEN CJ, MACLURE T, DEMETRI G *et al.* (2000). KIT extracellular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am. J. Pathol.*, **156**, 791-795.

LYLY A, VON SCHANTZ C, HEINE C, SCHMIEDT ML, SIPILA T, JALANKO A, *et al.* (2009). Novel interactions of CLN5 support molecular networking between Neuronal Ceroid Lipofuscinosis proteins. *BMC Cell Biology*, **10**:83.

MAAS CPHJ, HAAR GT, VAN DER GAAG I, KIRPENSTEIJN J (2007). Reclassification of Small Intestinal and Cecal Smooth Muscle Tumors in 72 Dogs: Clinical, Histologic, and Immunohistochemical Evaluation. *Veterinary Surgery*, **36**, 302-313.

MAHON BE, ROZENMAN MB *et al.* (2001). Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr*, **139** (3), 380-384.

MARIE I, DUCROTTE P, DENIS P, MENARD JF, LEVESQUE H (2009). Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. *Rheumatology*, **48**, 1314-1319.

MARKS SL (2003). Update on feline gastrointestinal neoplasia. 28th World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings, Bangkok, Thailand.

MASUMOTO K, SUITA S, NADA O, TAGUCHI T, RISHU G (1999). Abnormalities of Enteric Neurons, Intestinal Pacemaker Cells, and Smooth Muscle in Human Intestinal Atresia. *J pediatr Surg*, **34**, 1463-1468.

MASUMOTO K, SUITA S, TAGUCHI T (2003). The occurrence of unusual smooth muscle bundles expressing alpha-smooth muscle actin in human intestinal atresia. *J Pediatr Surg*, **38**, 161-166.

MCCARTHY HE, PROUDMAN CJ, FRENCH NP (2001). Epidemiology of equine grass sickness: a literature review (1909-1999). *Vet Rec.*, **149** (10), 293-300.

MCGORUM BC, KIRK J (2001). Equine dysautonomia (grass sickness) is associated with altered plasma amino acid levels and depletion of plasma sulphur amino acid. *Equine Vet. J.*, **33** (5), 473-477.

MCGORUM BC, PIRIE RS (2009). Grass Sickness. In ROBINSON NE, SPRAYBERRY KA. *Current Therapy in Equine Medicine* (6). Saunders Elsevier, 361-365.

METZGER M (2010). Neurogenesis in the enteric nervous system. *Archives italiennes de biologie*, **148**, 73-83.

MIETTINEN M, VIROLAINEN M, SARLOMORO-RIKALA M (1995). Gastrointestinal stromal tumors: value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas, *Am J Surg Pathol*, **19**, 207-216.

MIETTINEN M, SARLOMO-RIKALA M, SOBIN LH, LASOTA J (2000). Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, **24**, 1339-1352.

MIETTINEN M, LASOTA J (2001). Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis, *Virchows Arch.*, **438**, 1-12.

MILLER JK (1994). The biotrix equine grass sickness hypothesis. Part 1. The neuronal connection. Peebles: Biotrix associates.

MILNE EM, DOXEY DL, GILMOUR JS (1990). Analysis of peritoneal fluid as a diagnostic aid in grass sickness (equine dysautonomia). *Vet. Rec.*, **127** (7), 162-165.

MILNE EM, FINTL C, HUDSON NPH, PEARSON GT, MAYHEW IG, HAHN CN (1995). Observations on the interstitial cells of Cajal and neurons in a recovered case of equine dysautonomia (grass sickness). *J. Comp. Pathol.*, **133**, 33-40.

MINATEL L, UNDERWOOD SC, CARFAGNINI JC (2000). Ceroid-Lipofuscinosis in a Cocker Spaniel Dog. *Vet Pathol*, **37**, 488-490.

MIYAZAKI E, YAMATAKA T *et al.* (1998). Active collagen synthesis in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Ann Surg*, **188** (5), 623-625.

MODIN A, WEITZBERG E, HOKFELT T, LUNDBERG JM (1994). Nitric oxide synthase in the pig autonomic nervous system in relation to the influence of N-G-nitro-L-arginine on sympathetic and parasympathetic vascular control in vivo. *Neuroscience*, **62**, 189-203.

MOISSONNIER P (1995). Tumeurs des nerfs périphériques chez le chien et le chat. *Encyclopédie vétérinaire*, Paris, Neuro-chirurgie 1050, 12p.

MONAGHAN KP, KOH, SD, RO S, YEOM J, HOROWITZ B, SANDERS KM (2006). Nucleotide regulation of the voltage-dependent nonselective cation conductance in murine colonic myocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*, **291**, C985-C994.

MOORE SW, RODE H, MILLAR AJ *et al.* (1991). Familial aspects of Hirschsprungs disease. *Eur J Pediatr Surg*, **1**, 97-107.

MOORE PF, WOO JC, VERNAU W *et al.* (2005). Characterization of feline T cell receptor gamma (TRCG) variable region genes for the molecular diagnosis of feline intestinal T cell lymphoma. *Vet Immunol Immunopathol*, **106**, 167-178.

MULLER C (2008). Les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST): classification, diagnostic, intérêt thérapeutique des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). Synthèse bibliographique chez l'homme et l'animal. Thèse Méd Vet., Alfort, n°48, 122 p.

MURRAY A, PEARSON GT, COTTRELL DF (1997). Light microscopy of the enteric nervous system of horses with or without equine dysautonomia (grass sickness): its correlation with the motor effects of physostigmine. *Veterinary Research Communications*, **21**, 507-520.

MUTAFOVA-YAMBOLIEVA VN, HWANG SJ, HAO X, CHEN H, ZHU MX, WOOD JD, WARD SM, SANDERS KM (2007). β -Nicotinamide adenine dinucleotide is an inhibitory neurotransmitter in visceral smooth muscle. *Proc Natl Acad Sci USA*, **104**, 16359-16364.

MYERS RK, Mc GAVIN (2007). General pathology: cellular and tissue responses to injury. In: Mc Gavin MD, ZACHARY JF. *Pathologic basis of Veterinary disease*. 4th ed. Philadelphia, Mosby, Inc, 3-62.

NEMETH T, SOLYMOSI N, BALKA G (2008). Long-term results of subtotal colectomy for acquired hypertrophic megacolon in eight dogs. *Journal of Small Animal Practice*, **49**, 618-624.

NOUT YS (2004). Equine Grass Sickness (Equine Dysautonomia). In: *Equine Internal Medicine*, 2nd ed, WB Saunders, 652-656.

NOVELLAS R, SIMPSON KE, GUNN-MOORE DA, HAMMOND GJC (2010). Imaging findings in 11 cats with feline dysautonomia. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **12**, 584-591.

NUNN F, CAVE TA, KNOTTENBELT C, POXTON IR (2004). Association between Key-Gaskell syndrome and infection by *Clostridium botulinum* type C/D. *Vet Rec*, **155**, 111-5.

O'BRIEN TR (1978). Large Intestine. In: *Radiographic Diagnosis of Abdominal Disorders in the Dog and Cat*. ED T.R. O'Brien. Philadelphia, W. B. Sanders, 352-395.

O'BRIEN DP (1990). The autonomic nervous system: functions and dysfunctions. In: *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery Small Animal*, **5** (1), 1-74.

O'BRIEN DP, JOHNSON GC (2002). Dysautonomia and autonomic neuropathies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, **32**, 251-265.

OCHOA R, DE VELANDIA S (1978). Equine grass sickness: serological evidence of association with *Clostridium perfringens* type A enterotoxin. *Am J Vet Res*, **39**, 1049-51.

O'DONNELL AN, PURI P (2009). Hypoganglionic colorectum in the chick embryo: a model of human hypoganglionosis. *Pediatr Surg Int*, **25**, 885-888.

O'DONNELL AN, PURI P (2011). A role for Pten in paediatric intestinal dysmotility disorders. *Pediatr Surg Int*, **27** (5), 491-493.

OLSSON C, HOLMGREN S (2010). Autonomic control of gut motility: A comparative view. *Auton. Neurosci*, **165** (1), 80-101.

OHSHIRO K, PURI P (1998). Increased insulin-like growth factor and platelet-derived growth factor system in the pyloric muscle in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg*, **33** (2), 378-381.

OHSHIRO K, PURI P (1998). Pathogenesis of infantile hypertrophic pyloric stenosis: recent progress. *Pediatr Surg Int*, **13** (4), 243-252.

ORETTI C, BUSSANI R, JANES A, DEMARINI S (2010). Multiple segmental absence of intestinal musculature presenting as spontaneous isolated perforation in an extremely low-birth-weight infant. *J Pediatr Surger*, **45**, 25-27.

OUE T, PURI P (1999). Abnormalities of elastin and elastic fibers in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr Surg Int*, **15** (8), 540-542.

PANTELI C (2009). New insights into the pathogenesis of infantile pyloric stenosis. *Pediatr Surg Int*, **25**, 1043-1052.

PATNAÏK AK *et al.* (1984). Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet Pathol*, **21** (5), 469-74.

PENNINCK DG, MOORE AS, TIDWELL AS *et al.* (1994). Ultrasonography of alimentary lymphosarcoma in the cat. *Vet Radiol Ultrasound*, **35**, 299-304.

PENNINCK D, SMYERS B, WEBSTER CR *et al.* (2003). Diagnostic value of ultrasonography in differentiating enteritis from intestinal neoplasia in dog. *Vet Radiol Ultrasound*, **44**, 570-575.

PERTRIAUX G (2011). Etude de la maladie de l'herbe (Grass Sickness) chez le cheval en France. Thèse Méd. Vét., n°58, 122 p.

PETRUS D.J, NICHOLLS P.K, GREGORY S.P (2001). Megacolon secondary to autonomic ganglioneuritis in a dog. *The Veterinary Record*, **148**, 276-277.

PHAM TD *et al.* (1991). Time of origin of neurons in the murine enteric nervous system. *J. Comp. Neurol.* **252**, 493-506.

PHILLIPS BS (2001). G. Tumors of the intestinal tract. *In*: WITHROW SJ et MACAWEN EG, éd, *Small Animal Clinical Oncology*, 3ème éd., Philadelphie, WB Saunders, 335-344.

PIOTROWSKA AP, SOLARI V *et al.* (2003). Distribution of heme oxygenase-2 in nerves and interstitial cells of Cajal in the normal pylorus and in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Arch Pathol Lab Med*, **127** (9), 1182-1186.

POGSON DM, DOXEY DL, GILMOUR JS, MILNE EM, CHISHOLM HK (1992). Autonomic neurone degeneration in equine dysautonomia (grass sickness). *Journal of Comparative Pathology*, **107**, 271-283.

POOL WA (1928). "Grass disease" in horses. *Vet Rec*, **8**, 23-30.

PORCHER C, ORSONI P *et al.* (1999). Distribution of heme oxygenase 2 in nerves and c-kit(+) interstitial cells in human stomach. *Histochem Cell Biol*, **112** (4), 317-322.

PORTER BF, STORTS RW, PAYNE HR, EDWARDS JF (2007). Colonic ganglioneuromatosis in a horse. *Vet Pathol*, **44**, 207-210.

POXTON IR, HUNTER LC, BROWN R, LOUGH HG, MILLER K (1997). Clostridia and equine grass sickness. *Rev Med Microbiol*, **8**, S49-S51.

POXTON IR, HUNTER LC, LOUGH H, MILLER K (1998). Is equine grass sickness (mal seco?) a form of botulism? *Anaerobe Society of the Americas Congress*, 130.

PUIG I *et al.* (2009). Deletion of Pten in the mouse enteric nervous system induces ganglioneuromatosis and mimics intestinal pseudoobstruction. *J. Clin. Invest.* **119**, 3586-3596.

RAKESTRAW PC, SNYDER JR, WOLINER MJ, SANDERS KM, SHUTTLEWORTH WR (1996). Involvement of nitric oxide in inhibitory neuromuscular-transmission in equine jejunum. *Am J Vet Res*, **57**, 1206-13.

RANDA MM, YASSER MM, HOSAM H (2010). Interstitial cells of Cajal, the Maestro in health and disease. *World J Gastroenterol*, **16**, 3239-3248.

RAYMOND L, LACH B, SHAMJI FM (1999). Inflammatory aetiology of primary oesophageal achalasia: an immunohistochemical and ultrastructural study of Auerbach's plexus. *Histopathology*, **35**, 445-453.

RICHTER KP (2008). Gastrointestinal lymphoma. In: STEINER JM. *Small animal gastroenterology*, 1st ed, Schlutersche, 329-337.

RINK L, SKOROBOGATKO Y, KOSSENKOV AV *et al.* (2009). Gene expression signatures and response to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumor. *Mol Cancer Ther*, **8**, 2172-2182.

ROE KA, HARRIET MS, HARRIET WB (2010). Congenital large intestinal hypoganglionosis in a domestic shorthair kitten. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, **12**, 418-420.

ROGERS K (2009). Mast cell disease. In: ETTINGER SJ, FELDMAN EC, ed, *Textbook of veterinary internal medicine*, 7th ed., vol.2, Philadelphia, WB Saunders, 2166-2178.

ROSS MH, KAYE GI, PAWLINA W (2002). Histology: A Text and Atlas, 4th ed, Univ. of Florida , Lippincott Williams and Wilkins, 875 p.

ROSSI G, VALLI R, BERTOLINI F, MARCHIONI A, CAVAZZA A, MUCCIARINI C (2005). PDGFR expression in differential diagnosis between KIT-negative gastrointestinal stromal tumours and other primary soft-tissue tumours of the gastrointestinal tract. *Histopathology*, **46**, 522-531.

ROTHMAN TP *et al.* (1996). Increased expression of laminin-1 and collagen (IV) subunits in the aganglionic bowel of *ls/ls*, but not *c-ret*^{-/-} mice. *Dev. Biol.* **178**, 498-513.

RUIZ-TOVAR J, DIEZ-TABERNILLA M, HOUSARI G, MARTINEZ-MOLINA E, SANJUANBENITO A (2010). Gastrointestinal stromal tumors: actin expression, a new prognostic factor? *The American Surgeon*, **76**, 1244-1250.

RUSSEL KN, MEHLER SJ, SKORUPSKI KA, BAEZ JL, SHOFRER FR, GOLDSCHIMDS MH (2007). Clinical and immunohistochemical differentiation of gastrointestinal stromal

tumors from leiomyosarcomas in dogs: 42cases (1990-2003). *J Am Vet Med Assoc*, **230**, 1329-33.

SANDERS K, KOH S, WARD S (2006). Interstitial cells of Cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. *Annu Rev Physiol.*, **68**, 307-343.

SAPS M, DI LORENZO C (2008). Gastric motility. In : KLEINMAN R, GOULET OG, MIELI-VERGANI G, SANDERSON I (eds) Walker's Pediatric gastrointestinal disease, vol 1. McGraw-Hill, New York, pp 187-193.

SCHMIDT RE, MCATEE SJ, PLURAD DA, PARVIN CA, COGSWELL BE *et al.* (1988). Differential susceptibility of prevertebral and paravertebral sympathetic ganglia to experimental injury. *Brain Research*, **460**, 214-226.

SEMRA YK, WANG M, PEAT NJ, SMITH NC, SHOTTON HR *et al.* (2006). Selective susceptibility of different population of sympathetic neurons to diabetic neuropathy in vivo is reflected by increased vulnerability to oxidative stress in vitro *Neuroscience Letters*, **407**, 199-204.

SHELTON GH, GRANT CK, COTTER SM *et al.* (1990). Feline immunodeficiency virus and feline leukemia virus infections and their relationships to lymphoid malignancies in cats: A retrospective study (1968-1988). *J Acquir Immune Defic Syndr*, **3**, 623-630

SHEN Z, SHE Y *et al.* (1990). Immunohistochemical study of peptidergic nerves in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr Surg Int*, **5**, 110-113.

SHERWOOD L (2006). Physiologie humaine, 2nd ed, Bruxelles, De Boeck Université, 629p.

SHIMA H, OHSHIRO K *et al.* (2000). Increased local synthesis of epidermal growth factors in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr Res*, **47** (2), 201-207.

SHIMA H, PURI P (1999). Increased expression of transforming growth factors in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Pediatr Surg Int*, **15** (3-4), 198-200.

SHINOHARA K, SHIMIZU T, IGARASHI J, YAMASHIRO Y, MIYANO T (1998). Correlation of prostaglandin E₂ production and gastric acid secretion in infants with hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr Surg.*, **33** (10), 1483-1485.

SHORTER NA, GEORGES A, PERENYI A, GARROW E (2006). A proposed classification system for familial intestinal atresia and its relevance to the understanding of the etiology of jejunoileal atresia. *J Pediatr Surg*, **41** (11), 1822-1825.

SHOTTON HR, LINCOLN J, MCGORUM BC (2011). Effects of equine grass sickness on sympathetic neurons in prevertebral and paravertebral ganglia. *J. Comp. Path.*, **145**, 35-44.

SIMPSON KW (2009). Diseases of the Stomach. *In*: ETTINGER SJ et FELDMAN EC, éd, *Textbook of veterinary internal medicine*, 7ème éd., vol.2, Philadelphie, WB Saunders, 920-954.

SNYDER SH, BREDT DS (1992). Biological roles of nitric oxide. *Sci Amer*, **266**, 68-71&74-7.

SORENSEN HT, NORGARD B *et al.* (2003). Maternal smoking and risk of hypertrophic infantile pyloric stenosis : 10 year population based cohort study. *BMJ*, **325** (7371), 1011-1012.

SPITZ L, ZAIL SS (1975). The neuropathological changes in congenital hypertrophic pyloric stenosis. *S Afr J Surg*, **13** (4), 239-242.

STAMP GWH, EVANS DJ (1987). Accumulation of ceroid in smooth muscle indicates severe malabsorption and vitamin E deficiency. *J Clin Pathol*, **40**, 798-802.

STELow EB, JONES DR, SHAMI VM (2007). Esophageal Leiomyosarcoma Diagnosed by Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration. *Diagnostic Cytopathology*, **35** (3), 167-170.

STEWART J, GORDON WS, MCCALLUM JW (1940). Grass sickness in horses-biochemical investigation. *Vet Rec*, **52**, 237-43.

SULLIVAN M, YOOL DA (1998). Gastric disease in the dog and cat. *The Veterinary Journal*, **156**, 2, 91-106.

TAKAHASHI T, NAKAMURA K, ITOH H, *et al.* (1997). Impaired expression of nitric oxide synthase in the gastric myenteric plexus of spontaneously diabetic rats. *Gastroenterology*, **113**, 1535-44.

TAM PKH, GARCIA-BARCELO M (2009). Genetic basis of Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int*, **25**, 543-558.

TAMS TR (2003). Handbook of Small Animal Gastroenterology, 2nd ed, St Louis, Saunders Elsevier, 352p.

TANI Y, UCHIDA K, UETSUKA K, NAKAMURA S, NAKAYAMA H, GOTO N *et al.* (1997). Amyloid Deposits in the Gastrointestinal Tract of Aging Dogs. *Vet Pathol*, **34**, 415-420.

TARAVIRAS S *et al.* (1999). Signalling by the RET receptor tyrosine kinase and its role in the development of the mammalian enteric nervous system. *Development*, **126**, 2785-2797.

TAYLOR AO, JEPSEN NM, CHRISTELLER JT (1972). Plants under climatic stress. *Plant Physiol*, **49**, 798-802.

THAMM DH, VAIL DM (2007). Mast cell tumors. In: WITHROW SJ, VAIL DM, éd, *Small animal clinical oncology*, 4th éd, Saunders Elsevier, St Louis, 402-424.

TOCHER JF, BROWN W, TOCHER JW, BUXTON JB (1923). Grass sickness investigation report. *Vet Rec*, **3**, 37-45&75-89.

TWADDLE AA (1970). Pyloric stenosis in three cats and its correction by pyloroplasty. *N. Z. Vet. J*, **19**, 1-2, 26-7.

VAN DER WEYDEN L, HAPPERFIELD L, ARENDS MJ, ADAMS DJ (2009). Megaoesophagus in *Rassfla*-null mice. *International Journal of Experimental Pathology*, **90**, 101-108.

VASSOS N, AGAIMY A, SCHLABRAKOWSKI A, HOHENBERGER WERNER, SCHNEIDER-STOCK R, CRONER RS (2011). An unusual and potentially misleading phenotypic change in a primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) under imatinib mesylate therapy. *Virchow Arch*, **458**, 363-369.

WALES AD, WHITWELL KE (2006). Potential role of multiple rectal biopsies in the diagnosis of equine grass sickness. *Vet. Rec.*, **158** (11), 372-377.

WALTER MC, MATTHIESEN DT (1993). Acquired antral pyloric hypertrophy in the dog. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract*, **23**, 3, 547-554.

WANDERWINDEN JM, LIU H *et al.* (1996). Study of the interstitial cells of Cajal in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Gastroenterology*, **111** (2), 279-288.

WANG H, ZHANG Y, LIU W, WU R, CHEN X, GU L *et al.* (2009). Interstitial cells of Cajal reduce in number in recto-sigmoid Hirschsprung's disease and total colonic aganglionosis. *Neuroscience Letters*, **451**, 208-211.

WANG L (2004). Clinical observation on acupuncture treatment in 35 cases of diabetic gastroparesis. *J Tradit Chin Med*, **24**, 163-5.

WANG XY, HUIZINGA JD, DIAMOND J, LIU LWC (2009). Loss of intramuscular and submuscular interstitial cells of Cajal and associated enteric nerves is related to decreased gastric emptying in streptozotocin-induced diabetes. *Neurogastroentero Motil*, **21**, 1095-e92.

WASHABAU RJ, STALIS IH (1996). Alterations of colonic smooth muscle functions in cats with megacolon. *American Journal of Veterinary Research*, **57**, 580-587.

WATTCHOW DA, CASS DT *et al.* (1987). Abnormalities of peptide-containing nerve fibers in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Gastroenterology*, **92** (2), 443-448.

WIJNBERG ID *et al.* (2006). The role of quantitative electromyography (EMG) in horses suspected of acute and chronic grass sickness. *Equine Vet. J.*, **38** (3), 230-237.

WIKLUND NP, CELLEK S, LEONE AM, IBERSEN HH, GUSTAFSSON LE, BRUNDIN L, FURST VW, FLOCK A, MONCADA S (1997). Visualization of nitric oxide released by nerve stimulation. *J Neurosci Res*, **47**, 224-32.

WOOD JD, GRUNDY D (1998). Little brain- big brain V. *Neurogastroenterol. Motil.* **10**, 377-385.

YAMAGUCHI U, NAKAYAMA R, HONDA K, ICHIKAWA H, HASEGAWA T *Et al.* (2008). Distinct gene expression-defined classes of gastrointestinal stromal tumor. *J clin oncol*, **26**, 4100-4108.

ZACHARY JF (2007). Pathology of organ systems: nervous system *In*: Mc Gavin MD, ZACHARY JF. *Pathologic basis of Veterinary disease*. 4th ed. Philadelphia, Mosby, Inc, 833-971.

ZAHN A, LANGHANS CD, HOFFNER S, HABERKORN U, RATING D, HAASS M *et al.* (2003). Measurement of gastric emptying by ¹³C-octanoic acid breath test versus scintigraphy in diabetics. *Z Gastroenterol*, **41**, 383-390.

ZIMMER V, FEIDEN W, BECKER G, ZIMMER A, REITH W, RAEDLE J *et al.* (2009). Absence of the interstitial cell of Cajal network in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Neurogastroenterol Motil*, **21**, 627-631.

LÉSIONS DE LA TUNIQUE MUSCULAIRE DU TUBE DIGESTIF CHEZ LES PRINCIPAUX MAMMIFÈRES DOMESTIQUES

NOM et Prénom : ESNAULT Alexandre

Résumé :

Les lésions de la « tunique musculaire » digestive forment un groupe hétérogène de différentes entités pathologiques. Ces lésions peuvent intéresser tout ou partie de cette « tunique » : les cellules musculaires lisses, les cellules interstitielles de Cajal et *Pgdfra*⁺ et l'innervation intrinsèque myentérique et sous-muqueuse ainsi que l'innervation extrinsèque.

A l'analyse histologique, les anomalies les plus fréquemment rencontrées sont une diminution de la densité en cellules interstitielles de Cajal et une hypertrophie des couches musculaires internes et externes. Associée à ces anomalies, on rencontre également une atteinte des plexus nerveux intramuraux.

L'étude bibliographique de ces lésions prises dans leur contexte épidémio-clinique, offre une perspective actuelle sur les moyens diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques disponibles.

Ces entités pouvant être méconnues en médecine vétérinaire, à quelques exceptions près, nous nous sommes appuyés sur la pathologie comparative à l'aide de modèles animaux murins ou issus de la médecine humaine.

Mots clés :

PATHOLOGIE COMPAREE / CELLULE INTERSTITIELLE DE CAJAL / C-KIT / CELLULE MUSCULAIRE LISSE / PLEXUS NERVEUX / TUMEUR DIGESTIVE / ANOMALIE CONGENITALE / MALADIE RARE / HISTOLOGIE / MAMMIFERE DOMESTIQUE / HOMME

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Dr CORDONNIER-LEFORT Nathalie

Assesseur : Dr BELLIER Sylvain

LESIONS OF THE DIGESTIVE MUSCULAR WALL IN DOMESTIC MAMMALS

SURNAME : ESNAULT

Given name : Alexandre

Summary

The lesions of the « muscular tunica » form an heterogeneous group of different pathological entities. These lesions can interest the whole or parts of this “tunica”: smooth muscular cells, interstitial cells of Cajal, pgdfra cells and the myenteric and submucous intrinsic innervation but also the extrinsic innervations.

With the histopathologic analysis, the most frequently found lesions are a reduction of the density of ICC and an hypertrophy of the external and internal muscular layer. Associated to these anomalies the intramural nervous plexuses are also affected.

The bibliographical study of these lesions taken in their epidemiologic and clinic context offers a current perspective on the available diagnostic, therapeutic and prognostic means. As these entities can be little-known in veterinary medicine -apart from some exceptions- the knowledge relating to these pathologies was completed by the compared pathology approach using mice models or ones coming from human medicine.

Keywords :

COMPARATIVE PATHOLOGY / ANIMAL MODEL / INTERSTITIAL CELL OF CAJAL / C-KIT / SMOOTH MUSCLE CELL / NEURAL PLEXUS / DIGESTIVE TUMORS / CONGENITAL ANOMALY / RARE DISEASE / HISTOLOGY / DOMESTIC MAMMALS / HUMAN

Jury :

President : Pr.

Director : Dr CORDONNIER Nathalie

Assessor : Dr BELLIER Sylvain

Guest : M.