

## Pacemaker intestinal et péristaltisme

Le péristaltisme intestinal exige une coordination de l'activité contractile des muscles lisses de la paroi du tube digestif. Le système nerveux entérique, représenté en particulier par les plexus d'Auerbach, joue un rôle capital dans cette coordination. Cette coordination s'appuierait aussi sur une activité *pacemaker* manifestée par des ondes électriques lentes engendrées par les myocytes intestinaux ; leur origine serait dans les cellules interstitielles de Cajal. Der-Silaphet *et al.* (Hamilton, Ontario, Canada) [1] ont utilisé des souris mutantes (*W/Wv*), dont on sait qu'elles sont dépourvues de cellules interstitielles de Cajal, pour caractériser le rôle de ces dernières dans la régulation du péristaltisme intestinal. Des expériences *in vitro* ont permis de comparer l'activité électrique et contractile de souris normales ou mutantes. L'intestin de la souris normale démontrait une activité électrique spontanée d'ondes lentes sur laquelle se greffaient des potentiels d'action entraînant des contractions régulières et migratrices. Chez les souris mutantes, l'activité d'ondes lentes était nulle, et on ne détectait que des potentiels d'action irréguliers, entraînant des contractions anarchiques. On a pu aussi observer *in vivo*, à l'aide de visualisation radiologique, le transit d'une solution barytée. Dans l'estomac de la souris normale, on pouvait observer des ondes péristaltiques à la fréquence de 7 à 8 par minute, qui vidaient l'estomac en 3 à 7 minutes, alors qu'il fallait 20 à 45 minutes chez les

mutants. Au niveau de l'intestin grêle, la souris normale présentait  $47 \pm 1$  contractions par minute, toujours de propagation aborale, vidant les 6 cm d'intestin proximal en  $4,2 \pm 0,5$  minutes. Les souris mutantes présentaient des contractions tout à fait irrégulières, entraînant des mouvements de va-et-vient du contenu intestinal qui ne pouvait être évacué que très lentement.

Cette étude physiologique à l'aide de souris mutantes dépourvues de cellules interstitielles de Cajal a donc montré l'importance de ces cellules pour la genèse de l'activité *pacemaker* des myocytes intestinaux, et l'importance de cette activité *pacemaker* dans la régulation du péristaltisme intestinal. Les souris mutantes *W/Wv* semblaient, malgré tout, mener une existence relativement normale, n'ayant pas de problème évident de digestion ou d'excrétion. Cependant, en situation pathologique, elles ne peuvent probablement offrir de réponse normale : ainsi, Kajima *et al.* [2] ont montré que ces souris, lorsqu'elles sont infectées par un parasite tel que *Nippostrongylus brasiliensis*, présentent une expulsion retardée des parasites et une infection prolongée. En clinique, les cellules interstitielles de Cajal semblent diminuées en nombre dans la maladie colique de Hirschsprung, ainsi que dans la sténose pylorique infantile. Des anomalies des cellules interstitielles de Cajal ont été aussi remarquées chez des patients atteints de colite ulcéreuse ou lors d'infections induites expérimentalement chez l'animal, laissant

souçonner un rôle de ces cellules en clinique humaine.

Les souris *W/Wv* ont une altération du gène *Kit* codant pour le récepteur membranaire Kit, exprimé dans les cellules interstitielles de Cajal. Ce récepteur, lié à la tyrosine-kinase, interagit fonctionnellement avec un ligand, le facteur Steel. On sait que les souris *Sl/Sl<sup>d</sup>* dénuées du ligand facteur Steel, ont aussi une absence de cellules interstitielles de Cajal et d'activité d'ondes lentes intestinales [3] ; cela suggère que le développement de ces cellules dépend d'une interaction entre le récepteur Kit et le ligand facteur Steel.

L'absence d'ondes lentes ne conduit donc pas à une paralysie intestinale. Les mouvements aborales existent toujours grâce à une médiation neurologique et à des potentiels d'action engendrés par les myocytes. Cependant, l'activité optimale semble exiger un contrôle myogénique des ondes lentes engendrées par les cellules interstitielles de Cajal.

P.P.

1. Der-Silaphet T, Malysz J, Hagel S, Larry Arsenault A, Huizinga JD. Interstitial cells of cajal direct normal propulsive contractile activity in the mouse small intestine. *Gastroenterology* 1998; 114: 724-36.

2. Kojima S, Kitamura Y, Takatsu K. Prolonged infection of *Nippostrongylus brasiliensis* in genetically mast cell-depleted *W/Wv* mice. *Immunol Lett* 1980; 2: 159-62.

3. Ward SM, Burns AJ, Torihashi S, Harney SC, Sanders KM. Impaired development of interstitial cells and intestinal electrical rhythmicity in steel mutants. *Am J Physiol* 1995; 269: C1577-85.

### XII<sup>es</sup> Journées de Biologie de Marseille

10/11 septembre 1998 - Faculté de Pharmacie

Syndicat des Directeurs de Laboratoires de Biologie Médicale des Bouches-du-Rhône  
16, rue Dragon, 13006 Marseille, France

Secrétariat : CO2, 10, boulevard Rivet, 13008 Marseille - Téléphone 04 91 23 06 60 - Télécopie 04 91 23 06 69