

Université de Montréal

**Évaluation gastro-intestinale chez des chiens présentant un comportement de léchage
excessif de surface**

par

Véronique Bécuwe

Département de sciences cliniques
Faculté de médecine vétérinaire

Mémoire présenté à la Faculté de médecine vétérinaire
en vue de l'obtention du grade de
maître ès sciences (M.Sc.)
en sciences vétérinaires
option sciences cliniques

Août, 2009

© Véronique Bécuwe, 2009

Université de Montréal
Faculté de médecine vétérinaire

Ce mémoire intitulé

**Évaluation gastro-intestinale chez des chiens présentant un comportement de léchage
excessif de surface**

présenté par
Véronique Bécuwe

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Marie-Ève Nadeau, présidente-rapporteuse
Marie-Claude Bélanger, directrice de recherche
Diane Frank, codirectrice de recherche
Joane Parent, codirectrice de recherche
Pierre Hélie, membre du jury

Résumé :

L'objectif de cette étude était de démontrer que le léchage excessif de surface (LES) chez le chien représente un signe clinique d'un trouble digestif sous-jacent plutôt qu'un trouble obsessionnel compulsif. Vingt chiens présentés pour LES (groupe L) ont été divisés en 2 sous-groupes de 10 chiens chacun : L0, sans, et LD, avec des signes cliniques digestifs concomitants. Dix chiens en santé ont été assignés à un groupe contrôle (groupe C). Une évaluation comportementale complète, un examen physique et neurologique ont été réalisés avant un bilan diagnostique gastro-intestinal (GI) complet (hématologie, biochimie, analyse urinaire, mesure des acides biliaires pré et post-prandiaux et de l'immunoréactivité spécifique de la lipase pancréatique canine, flottaison fécale au sulfate de zinc, culture de selles, échographie abdominale et endoscopie GI haute avec prise de biopsies). En fonction des résultats, un interniste recommandait un traitement approprié. Les chiens étaient suivis pendant 90 jours durant lesquels le comportement de léchage était enregistré. Des troubles GI ont été identifiés chez 14/20 chiens du groupe L. Ces troubles GI sous-jacents incluaient une infiltration éosinophilique du tractus GI, une infiltration lymphoplasmocytaire du tractus GI, un retard de vidange gastrique, un syndrome du côlon irritable, une pancréatite chronique, un corps étranger gastrique et une giardiose. Une amélioration >50% en fréquence ou en durée par rapport au comportement de léchage initial a été observée chez une majorité de chiens (56%). La moitié des chiens ont complètement cessé le LES. En dehors du LES, il n'y avait pas de différence significative de comportement (p.ex. anxiété), entre les chiens L et les chiens C. Les troubles GI doivent être considérés dans le diagnostic différentiel du LES chez le chien.

Mots clés : léchage excessif de surface ; chien ; trouble obsessionnel compulsif ; gastro-intestinal ; comportement.

Abstract:

The objective of this study was to characterize excessive licking of surfaces (ELS) in dogs and demonstrate that it can be a sign of underlying gastrointestinal (GI) pathology rather than an obsessive-compulsive disorder. Twenty dogs presented with ELS (L group) were divided in 2 subgroups of 10 dogs each: L0 without and LD with concomitant digestive signs. Ten healthy dogs were assigned to a control group (C group). Behavioral, physical and neurological examinations were performed prior to a complete work-up of the GI system (CBC, serum chemistry panel, urinalysis, assessment of total serum bile acids and canine specific pancreatic lipase immunoreactivity, fecal flotation by zinc sulfate, fecal culture, abdominal ultrasonography and upper GI endoscopy with biopsies). Based on results, appropriate treatment was recommended. Dogs were monitored subsequently for 90 days during which the licking behavior was recorded. Gastrointestinal disorders were identified in 14/20 L dogs. Underlying GI disorders included eosinophilic infiltration of the GI tract, lymphoplasmacytic infiltration of the GI tract, delayed gastric emptying, irritable bowel syndrome, chronic pancreatitis, gastric foreign body and giardiasis. Significant improvement (>50%) in frequency or duration of the basal ELS behavior was observed in the majority of dogs (56%). Resolution of ELS occurred in half of the L dogs. Except for ELS, there was no significant difference in the behavior (e.g. anxiety) of L dogs and C dogs. GI disorders should be considered in the differential diagnosis of ELS in dogs

Keywords: excessive licking of surfaces; dog; obsessive-compulsive disorder; gastrointestinal; behavior.

Table des matières

RÉSUMÉ.....	iii
ABSTRACT.....	iv
LISTE DES TABLEAUX.....	viii
LISTE DES FIGURES.....	ix
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	x
DÉDICACE.....	xi
REMERCIEMENTS.....	xii
INTRODUCTION.....	1
<u>CHAPITRE PREMIER : RECENSION DE LITTERATURE.....</u>	3
LES TROUBLES OBSESSIONNELS COMPULSIFS CHEZ LE CHIEN.....	4
<i>Introduction et définitions.....</i>	<i>4</i>
<i>Présentation clinique.....</i>	<i>5</i>
<i>Etiologie et pathogénie.....</i>	<i>6</i>
Facteurs environnementaux et comportementaux.....	6
Facteurs génétiques.....	8
Neurobiologie et neuroanatomie.....	8
Autres facteurs.....	9
<i>Approche diagnostique.....</i>	<i>10</i>
<i>Traitement.....</i>	<i>12</i>
Thérapie comportementale.....	12
Traitement pharmacologique.....	12
<i>Suivi du traitement et pronostic.....</i>	<i>14</i>
<i>Les TOC oraux spécifiques au chien.....</i>	<i>14</i>
Le léchage excessif.....	14
Le pica.....	16
Le happement de l'air et de mouches imaginaires.....	16
La polydipsie psychogène.....	17
La succion de tissus, la succion des flancs.....	17
PATHOPHYSIOLOGIE DE LA NAUSÉE ET DES VOMISSEMENTS.....	19
LES MALADIES INFLAMMATOIRES DIGESTIVES (IBD) CHEZ LE CHIEN.....	23

<i>Présentation clinique des IBD</i>	23
<i>Etiologie</i>	24
La microflore endogène.....	25
Les antigènes alimentaires.....	25
Les facteurs génétiques.....	26
Immunopathologie et IBD.....	27
<i>Pathophysiologie des signes cliniques</i>	29
<i>Diagnostic</i>	30
<i>Index d'activité de l'IBD</i>	33
<i>Traitement</i>	34
Modification alimentaire.....	35
Traitement pharmacologique.....	37
<i>Pronostic et évaluation de la réponse au traitement</i>	40
LE RETARD DE VIDANGE GASTRIQUE, UN DES TROUBLES DE LA MOTILITE GASTRIQUE CHEZ LE CHIEN.....	42
Physiologie de la vidange gastrique.....	42
Etiologie du retard de vidange gastrique.....	43
Présentation clinique et méthodes diagnostiques.....	44
Traitement.....	47
<u>CHAPITRE DEUXIEME</u> : PRESENTATION DE L'ARTICLE.....	50
ABSTRACT	51
MATERIALS AND METHODS	53
<i>Animals</i>	53
<i>Clinical evaluation</i>	53
<i>GI diagnostic work-up</i>	54
<i>Behavioral evaluation</i>	55
<i>Treatment and monitoring</i>	56
<i>Statistical analysis</i>	57
RESULTS	58
<i>Description of dogs with ELS</i>	58
<i>Clinical evaluation</i>	58

<i>GI disorders</i>	59
<i>Outcome</i>	60
<i>Behavioral measures</i>	60
DISCUSSION	61
CONCLUSION	64
TABLES.....	65
FIGURES	69
FOOTNOTES.....	70
REFERENCES.....	71
<u>CHAPITRE TROISIEME : DISCUSSION</u>	73
CONCLUSION	78
BIBLIOGRAPHIE	80

Liste des tableaux

Chapitre premier : Recension de littérature

Tableau I: Termes et définitions utilisés en comportement animal7

Tableau II. Stratégies thérapeutiques couramment utilisées dans les IBD chez le chien...40

Chapitre second : Présentation de l'article

Table I: Presentation of L dogs, ELS, GI disorders and outcome.....65

Table II: Description of the dogs with ELS.....66

Table III: Outcome.....67

Table IV: Environmental effect between groups of dogs.....68

Liste des figures

Chapitre premier :Recension de littérature

Figure 1. Facteurs qui activent le centre du vomissement.....20

Figure 2. Rôle des TLR dans le contrôle de l'immunité acquise.....27

Chapitre second : Présentation de l'article

Figure 1: Distribution of GI disorders in the different subgroups.....69

Liste des abréviations

5-HT	5-hydroxytryptamine (sérotonine)
BIPS	<i>Barium impregnated polyethylene spheres</i>
CCECAI	<i>Canine chronic enteropathy clinical activity index</i>
CIBDAI	<i>Clinical inflammatory bowel disease activity index</i>
CMM	Complexe moteur migrant
CNS	<i>Central nervous system</i>
cPLI	<i>Canine specific pancreatic lipase immunoreactivity</i>
CRP	Protéine C-réactive
CTZ	<i>Chemoreceptor trigger zone</i>
E	Eosinophilique
EI	<i>Eosinophilic infiltration</i>
ELS	<i>Excessive licking of surfaces</i>
GALT	<i>Gut associated lymphoid tissue</i>
GI	Gastro-intestinal / <i>gastrointestinal</i>
IBD	<i>Inflammatory bowel disease</i>
IBS	<i>Irritable bowel syndrome</i>
Ig	Immunoglobulines
IRS	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine
LES	Léchage excessif de surface
LP	Lymphoplasmocytaire
LPI	<i>Lymphoplasmacytic infiltration</i>
pANCA	Anticorps cytoplasmique neutrophilique périnucléaire
PRR	<i>Pattern recognition receptors</i>
RVG	Retard de vidange gastrique
SNC	Système nerveux central
TH	<i>T helper</i>
TLR	<i>Toll-like receptors</i>
TOC	Trouble(s) obsessionnel(s) compulsif(s)

NB : Par souci de clarification et pour conserver les abréviations en ordre alphabétique, les termes en anglais ont été écrit en italique.

*À Guillaume, pour son amour et ses encouragements au quotidien,
À mes parents, pour leur soutien,
À Loopie.*

Remerciements

Une forte intuition, beaucoup d'expérience, quelques cas pilotes...un projet de recherche est né. Il nous promène dans de vastes domaines, de la psychiatrie humaine à la neurochimie en passant par la gastro-entérologie sous toutes ses formes. Il est parsemé d'embûches, de rencontres enrichissantes et de patients attendrissants, nous dévoilant des éléments insoupçonnés jusqu'alors. Son évolution fait naître de nouvelles idées, de nouvelles approches, et fait de son aboutissement, un nouveau commencement.

Merci à ma directrice, Marie-Claude Bélanger, pour sa confiance, son optimisme tout au long du projet, ses précieux conseils et son esprit critique qui m'ont fait me remettre en question plus d'une fois.

Merci à ma codirectrice Diane Frank pour son implication, sa disponibilité et sa générosité. Elle a développé mon sens de l'observation et de l'interprétation. Je vois désormais le comportement sous un autre angle.

Merci pour la logique, le dynamisme et la franchise de ma codirectrice Joane Parent.

Merci à Pierre Hélie pour les heures passées devant son microscope à interpréter encore et encore les lames histopathologiques.

Merci à Guy Beauchamp pour les statistiques.

Merci à Medi-Cal Royal Canin et à la Faculté de médecine vétérinaire sans qui ce projet n'aurait pu avoir lieu.

Introduction

Le léchage excessif de surfaces (LES) est défini comme le léchage d'objets et de surfaces tels que les planchers, murs, tapis et meubles, s'exerçant en durée, fréquence et intensité excessive, par rapport à ce qui est requis pour l'exploration.¹ Le LES chez le chien est peu abordé dans la littérature. La prévalence de ce comportement est difficile à évaluer. En effet, bien que celui-ci apparaisse pathologique et intolérable aux yeux de certains propriétaires, la plupart pensent qu'il est anodin et seulement un peu agaçant, donc ils acceptent ou ignorent simplement ce comportement inhabituel.² Le diagnostic différentiel du LES inclut les maladies dentaires et orales, les troubles primaires du système nerveux central (SNC) tels que les tumeurs cérébrales ou l'hydrocéphalie, les déséquilibres électrolytiques, les maladies métaboliques, les intoxications (p.ex. plomb), les effets secondaires de certains médicaments, le vieillissement cérébral ou les dysfonctions cognitives et les désordres gastro-intestinaux (GI).³ Cependant, la plupart des auteurs attribuent ce comportement à un trouble obsessionnel compulsif (TOC)¹ également appelé trouble compulsif.³⁻⁵ Celui-ci est défini par un comportement normal, mais réalisé de façon inappropriée, excessive ou hors contexte.¹ Pour certains comportementalistes, ce comportement répété, exagéré et soutenu est engendré par des conflits, un stress ou l'anxiété et peut se généraliser en dehors de ces contextes et interférer avec les activités quotidiennes.⁴ Le traitement recommandé pour les TOC comporte des antidépresseurs, associés à une thérapie comportementale.⁶⁻⁸ En général, une amélioration des TOC, définie comme une réduction en fréquence ou en durée du comportement, est observée dans 2/3 des cas.⁴ Cependant, aucune donnée publiée ne semble rapporter de résolution complète en ce qui concerne le LES.

Notre hypothèse est que le LES n'est pas d'origine comportementale mais plutôt une manifestation de nausée, de douleur ou d'inconfort abdominal résultant d'un trouble GI sous-jacent.

Les objectifs de cette étude prospective étaient (1) de caractériser le LES, (2) de réaliser un bilan diagnostique GI complet des chiens présentés pour LES, (3) d'évaluer l'évolution de ce comportement après administration d'un traitement approprié du trouble GI sous-jacent et (4) de déterminer le rôle des troubles de l'anxiété dans le LES (i.e. les chiens lécheurs étaient-ils plus anxieux que des chiens contrôles ?)

Chapitre premier : Recension de littérature

Les troubles obsessionnels compulsifs chez le chien

Introduction et définitions

Des comportements anormaux, répétés ou persistants, réalisés en dehors de leur contexte habituel sont décrits chez de nombreuses espèces animales. Chez les animaux de zoo et de ferme, ces stéréotypies ont été attribuées au confinement et à certaines pratiques d'élevage.⁹ Chez les animaux de compagnie, ces comportements ont longtemps été considérés comme ayant une origine neurologique, mais les traitements anti-épileptiques se sont souvent révélés infructueux. Dans les années 90, ces comportements ont été reconnus comme étant similaires aux troubles obsessionnels compulsifs (TOC) observés chez l'homme.¹⁰ En effet, ceux-ci se manifestent par des comportements répétés comme des rituels de lavage de mains, des vérifications, des rangements suivant des règles précises, des comptes ou des accumulations d'objets. Ces comportements constituent des compulsions et sont exercés en réponse à des pensées intrusives, les obsessions, dans le but de réduire l'inconfort et l'anxiété générés par ces dernières. Les obsessions peuvent être de nature variée et avoir trait par exemple au souci de la contamination, au besoin d'ordre et de symétrie, à des craintes religieuses ou sexuelles.^{11,12} Cependant, l'importance des similitudes entre les TOC humains et les comportements canins est encore inconnue et nécessite de nombreuses études. Certains comportements semblent similaires et répondent au même traitement pharmacologique : la dermatite de léchage du chien est actuellement considérée comme un modèle pour les TOC humains liés au lavage des mains. Cependant, les études utilisant de tels modèles ne prennent que rarement en compte la possibilité d'un réel désordre dermatologique ou neurologique (p.ex. neuropathie sensorielle) plutôt que comportemental. De plus, il existe des différences interspécifiques, dans la mesure où les obsessions, investiguées par questionnaire chez l'homme ne sont pas directement évaluables chez le chien. Par conséquent, alors que certains auteurs préfèrent garder la terminologie de TOC¹, d'autres préfèrent parler de troubles compulsifs.³⁻⁵ Par souci de simplicité, nous emploierons le terme de TOC dans les paragraphes qui suivent.

Luescher a proposé la définition suivante pour caractériser ces troubles¹³ : il s'agit de comportements généralement issus d'un conflit mais qui se manifestent ensuite hors de leur contexte original. Ces comportements partageraient une pathophysiologie commune,

impliquant les systèmes sérotoninergiques, β -endorphiniques et dopaminergiques. Ils semblent anormaux car ils sont exercés hors de leur contexte et de façon répétée, exagérée ou persistante.

Présentation clinique

Chez le chien, la prévalence des TOC est de 3 à 4 % des chiens évalués en consultation comportementale.¹ Certains auteurs rapportent une plus grande fréquence chez le mâle.^{6,14}

Les TOC peuvent être classés de la façon suivante :

- Locomoteurs : tourner en rond, tournis par poursuite de queue, marche, saut sur place, volonté d'attraper la lumière, immobilisation.
- Oraux : mâchonnement des membres ou des extrémités digitées, léchage corporel, léchage en l'air ou du nez, mâchonnement ou léchage d'objets et de surfaces, succion des flancs, polyphagie, polydipsie, pica, happement de l'air ou de mouches invisibles. Ces troubles seront développés plus loin.
- Agressifs : agressions auto-dirigées (grognement et morsure des membres ou de la queue), attaque de la gamelle ou d'autres objets inanimés, agressions imprévisibles envers les gens.
- Vocaux : aboiements compulsifs rythmiques ou pleurnichements.
- Hallucinatoires : fixation d'ombres, poursuite des réflexions de lumière, sursaut brutal sans stimulation discernable.

Dans une étude récente portant sur 103 chiens atteints de TOC, les troubles oraux d'automutilation et de léchage corporel étaient les plus fréquemment rencontrés (43%), suivis des troubles locomoteurs (36%) puis des troubles d'ordre hallucinatoires (31%).⁶ Les TOC ne semblent pas constituer une pathologie homogène, dans la mesure où leur développement, le niveau de cognition impliqué et leur facilité de distraction varient en fonction de leur catégorie.^{3,4} En effet, les troubles locomoteurs et les troubles oraux apparaissent souvent différemment. Dans la première catégorie, un seul contexte est initialement responsable du trouble puis celui-ci se généralise à d'autres contextes où l'animal est agité. Au contraire, les comportements oraux se produisent plutôt de façon subite, sans conflit initial identifiable et se manifestent de façon constante dans le temps, dans des contextes de faible stimulation externe. Certains comportements oraux, tel le fait

d'attraper des mouches imaginaires semblent impliquer peu de cognition contrairement à d'autres TOC, comme la chasse des rayons de lumière, pour laquelle le chien attend le lever du soleil ou encore la fixation d'objets que l'animal continue à chercher lorsqu'ils sont déplacés. De plus, certains patients sont facilement interrompus dans leur comportement tandis que d'autres nécessitent un contact physique ou ne peuvent pas être arrêtés. Aucune interprétation clinique n'a cependant encore été établie par rapport à cette hétérogénéité. Le traitement conseillé actuellement est identique pour toutes ces catégories.

Étiologie et pathogénie

L'étiologie et la pathogénie des TOC n'ont pas encore été totalement élucidées, ni chez l'homme, ni chez le chien. Cependant, certains facteurs de risques sont identifiés et plusieurs théories, postulées.

Facteurs environnementaux et comportementaux

Certains facteurs environnementaux peuvent être à l'origine de stress, conflit ou frustration chez l'animal :

- une stimulation insuffisante
- une altération de la routine
- des exercices inconstants ou inappropriés
- des problèmes de communication
- un changement de foyer
- l'introduction d'un nouvel animal au sein du foyer
- l'altération de la santé d'un membre de la famille.

Lorsqu'un animal est face à un stress, un conflit ou une frustration, le comportement qui en résulte peut être une réponse inappropriée au stimulus, une activité déplacée, de substitution ou une activité à vide (**tableau I.**) Lorsque ces comportements se répètent, ils s'émancipent de leur contexte original, deviennent exagérés, répétés ou persistants et sont déclenchés par un certain nombre de situations. En effet, plus le nombre de contextes augmente, plus le seuil de stimulation nécessaire au déclenchement du comportement est bas et plus il devient fréquent, allant jusqu'à interférer avec les fonctions normales et affecter les relations maître-animal.

Conflit	Il se produit lorsqu'un animal est motivé à accomplir deux comportements opposés. Le chien veut par exemple des caresses de son propriétaire mais ne s'en approche pas par crainte d'une possible punition
Stress	Processus par lequel les facteurs de l'environnement surchargent les systèmes de régulation d'un individu et perturbent son état d'adaptation.
Frustration	Elle se produit lorsque l'animal est motivé pour réaliser un comportement mais il en est empêché. Un chien est par exemple enfermé dans une cage et ne peut pas manger car sa gamelle se trouve de l'autre côté.
Anxiété	Anticipation d'un danger futur, réel ou imaginaire, manifesté par une vigilance accrue, une hyperactivité du système nerveux autonome et une augmentation de l'activité motrice. L'anxiété peut résulter d'un conflit ou d'une frustration
Activité déplacée	Comportement normal, réalisé hors du contexte habituel, à un moment inapproprié.
Activité redirigée / de substitution	Lorsque l'animal est motivé à accomplir une activité mais ne peut avoir accès à la cible, il exerce son comportement sur une cible alternative, moins appropriée. Par exemple si deux chiens se battent et sont séparés par le propriétaire, le chien éloigné de l'autre mord son propriétaire.
Activité à vide	Lorsque l'animal est motivé pour accomplir une activité mais qu'il n'y a pas d'extériorisation possible, il réalise une activité qui n'a pas lieu d'être.

Tableau I. Termes et définitions utilisés en comportement animal.

Dans le Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, les TOC humains sont classés dans les troubles liés à l'anxiété.¹⁵ Il est reconnu que certains troubles anxieux peuvent aggraver les TOC. Il n'est cependant pas encore établi dans quelle mesure l'anxiété

peut prédisposer l'homme ou l'animal aux TOC. Au même titre que les compulsions humaines visent à réduire l'anxiété générée par les obsessions, il a été postulé que les stéréotypies jouent un rôle d'exutoire face à l'anxiété ou encore qu'elles sont exercées à des fins de bien être physique, mental ou de soulagement. En effet, les veaux qui enroulent leur langue sur elle-même et sucent des objets développent moins d'ulcères de l'estomac que leurs congénères qui n'ont pas ce comportement.¹⁶ Dans une autre théorie, les stimulations sensorielles pourraient également avoir un effet de rétrocontrôle positif sur un système de contrôle sous-jacent, résultant en une sensibilisation progressive du système nerveux.¹⁷

Facteurs génétiques

Chez l'homme, il est admis que des facteurs génétiques interviennent dans le développement des TOC.¹⁸ Chez le chien, une prédisposition génétique est probable. En effet, certaines races sont plus représentées que d'autres et les TOC qui leur sont associés seraient pour certains liés aux tâches pour lesquels ils ont été développés.⁶ En effet, les bergers allemands et australiens, gardiens de troupeaux, semblent être plus atteints de tournis en poursuivant leur queue,¹⁹ les pinschers, de succion des flancs²⁰ et les bull terriers, d'immobilisation de la tête sous des objets ou de tournis autour de la queue.¹⁹ Les schnauzers miniatures ont plus tendance à vérifier leurs membres pelviens et le cavalier king charles et le bouvier bernois, à attraper des mouches imaginaires.^{3,4} De plus, les granulomes de léchage semblent atteindre plutôt les chiens de grandes races.^{3,4,21,22}

Neurobiologie et neuroanatomie

Le rôle de la neurobiologie dans la pathophysiologie des TOC est très complexe et loin d'être totalement élucidé. Les études d'imagerie fonctionnelle du cerveau comme la tomographie à émission de positrons ont montré une activité augmentée dans le cortex orbito-frontal, le cortex cingulaire antérieur et les éléments du ganglion basal et du thalamus du patient humain atteint. Des déséquilibres dans les circuits neuro-anatomiques impliquant ces structures et reliant le cortex frontal, le complexe strié et le thalamus sont impliqués dans la pathophysiologie des TOC.²³ L'approche neuro-pharmacologique a d'ailleurs permis de poser plusieurs hypothèses concernant le rôle des systèmes sérotoninergiques, dopaminergiques et β -endorphiniques dans les TOC. D'une part, les

inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) permettent de faire régresser certains TOC, autant chez l'homme que chez l'animal.¹⁰ Les sujets atteints présenteraient une hypersensibilité des récepteurs à la sérotonine, visant à compenser un déficit en sérotonine. Chez l'homme, les travaux actuels suggèrent d'ailleurs une action régulatrice, adaptative, progressive et inhibitrice des IRS sur les récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques.²⁴ D'autre part, les agonistes de la dopamine tels que les amphétamines ou l'apomorphine peuvent induire des stéréotypies chez le campagnol alors que les antagonistes dopaminergiques tels l'halopéridol suppriment ces comportements.²⁵ Chez l'homme, il est suggéré qu'un défaut du système sérotoninergique résulte en un déséquilibre de la transmission dopaminergique dans les circuits fronto-striés, entraînant une stimulation plus importante de certaines de leurs structures provoquant ainsi les TOC.²³ De plus, les opioïdes peuvent induire des stéréotypies²⁵ et leurs antagonistes comme la naltrexone sont capables de les supprimer.²⁶ Deux mécanismes d'action liés au système β -endorphinique sont postulés. D'une part, la libération d'endorphines qui fait suite aux lésions auto-infligées, engendrerait un mécanisme de renforcement positif sur les centres du plaisir du cortex cérébral, ce qui entraînerait une addiction aux stimuli.²⁶ D'autre part, une action spécifique sur les récepteurs opiacés peut être impliquée. Les récepteurs aux opioïdes sont fortement associés aux circuits sérotoninergiques et dopaminergiques²⁷ mais l'implication de ces différents systèmes et leurs interactions sont encore à élucider. Enfin, des études récentes de spectroscopie par résonance magnétique chez l'humain ont révélé une augmentation des niveaux de glutamate dans différentes régions du cerveau de patients atteints, suggérant un rôle de ce neuromédiateur dans les TOC.²⁸

Autres facteurs

Chez l'homme, entre 50% et 65% des patients atteints de TOC ont au moins une autre maladie mentale concomitante.¹² Dans son étude sur 103 chiens atteints de TOC, Overall a diagnostiqué 75% de pathologies comportementales concomitantes telles la recherche excessive d'attention, l'agressivité, l'anxiété de séparation ou les désordres d'anxiété généralisée.⁶ Ces résultats suggèrent l'évolution d'une pathologie vers une autre, peut-être liée à d'autres changements neurochimiques sous-jacents ou encore l'implication des TOC comme un symptôme d'une maladie multidimensionnelle.

De plus, selon Luescher, le stress associé à une lésion ou une irritation comme celle causée par une allergie pourrait contribuer au développement des TOC.⁴ Par extension, toute pathologie augmentant le stress ou l'irritabilité peut être incriminée.

Un dernier aspect de la pathogénie des TOC concerne la relation du propriétaire avec son animal. Selon certains auteurs, un propriétaire très attentif à son chien lorsque celui-ci manifeste des comportements anormaux et répétés, peut malencontreusement aggraver les troubles par conditionnement.^{3,4} En effet, le chien qui se sent récompensé de son activité parce qu'il a obtenu l'attention de son maître sera plus enclin à répéter ce comportement.

Approche diagnostique

Une anamnèse détaillée concernant la provenance de l'animal, son âge à l'adoption, son niveau d'activité, ses interactions et son tempérament est utile. Les questions relatives au comportement doivent définir un contexte, un évènement déclencheur, la façon dont celui-ci se manifeste, la facilité de distraction, l'âge au début du problème, les traitements déjà mis en place ainsi que l'évolution du problème dans le temps. Alors que chez l'homme, des critères diagnostiques précis ont été établis¹⁵ et des questionnaires d'évaluation validés,²⁹ il n'existe pas de test diagnostique de référence pour les TOC chez le chien. Une étude a évalué la concordance du diagnostic des TOC basé sur un questionnaire avec des critères précis ou sur l'expertise d'un spécialiste en comportement.³⁰ Les résultats montrent des contradictions entre les deux méthodes, suggérant une grande part de subjectivité et d'imprécision dans la procédure diagnostique. Par conséquent, les troubles compulsifs constituent avant tout un diagnostic d'exclusion.

Un examen physique détaillé ainsi qu'un examen neurologique sont nécessaires. Un bilan hématologique et biochimique, une analyse d'urine et un profil endocrinien, thyroïdien et surrénalien, s'imposent afin d'éliminer une cause médicale. Au besoin, on aura recours à d'autres examens complémentaires comme l'échographie, l'endoscopie ou la résonance magnétique.

Le diagnostic différentiel inclut des problèmes neurologiques, dermatologiques et d'autres troubles médicaux.³

Les comportements avec signes hallucinatoires, locomoteurs et auto-infligés doivent être différenciés des pathologies du SNC, des désordres sensoriels spécifiques et des douleurs

neuropathiques. Les crises focales se produisent généralement indépendamment de stimuli ou d'événements déclencheurs. Elles ne peuvent pas être interrompues, ont une phase pré- et post-ictale reconnaissable et s'améliorent souvent avec une thérapie anti-épileptique. Dans une étude sur 8 bull terriers sujets au tournis en poursuivant leur queue et 5 bull terriers contrôles, un électroencéphalogramme anormal a été décelé chez 7/7 des chiens atteints ayant subi cet examen complémentaire. Le phénobarbital a permis la régression des troubles dans 5 cas sur 7.³¹ Lors de TOC, la plupart des animaux sont alertes, conscients de leur environnement et semblent normaux lors de l'arrêt du comportement. Au contraire, lors de désordres neurologiques, on note souvent d'autres signes concomitants tels une démarche en cercle, des mouvements de tête, des tremblements, de l'ataxie, une tête penchée, un nystagmus, du strabisme ou une altération de l'état mental. Le vieux chien atteint d'un dysfonctionnement cognitif manifestera également une altération de l'état mental. Des comportements auto-infligés comme l'attaque de queue, le mâchonnement, le léchage ou le grattage des membres, des côtés, des flancs ou de la face pourraient être induits par de la douleur qu'il convient d'investiguer. Une réponse positive aux anti-inflammatoires ou aux opiacés peut aider au diagnostic. Cependant, la douleur d'origine neuropathique répond de façon variable aux analgésiques traditionnels et l'usage d'antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline ou les agents anti-épileptiques comme le gabapentin ou la carbamazépine peut s'avérer nécessaire.

Les désordres médicaux liés au pica, à la polydipsie psychogène, au léchage, aux mordillements d'objets inanimés ou encore au léchage en l'air ou des propriétaires incluent les désordres gastro-intestinaux (GI), dentaires, oraux, une perturbation du SNC, un déséquilibre électrolytique, des maladies métaboliques ou liées à des toxines ou encore un dysfonctionnement cognitif.

Les problèmes dermatologiques sont à considérer lors de comportements auto-infligés^{3,4}. Il s'agit d'éliminer les causes traumatiques, inflammatoires, bactériennes, parasitaires, immunologiques et néoplasiques³. Des grattages cutanés, une culture bactériologique ou fongique, un trichogramme, des biopsies voire des essais thérapeutiques sont parfois nécessaires pour éliminer certaines causes d'hypersensibilité parasitaire, d'atopie, d'allergie alimentaire ou de douleur neuropathique.

Traitement

Thérapie comportementale

Le premier objectif est d'identifier et éliminer les causes de conflit, de stress et de frustration.^{3,4,27,32} Si ces causes ne sont pas évitables, il convient de désensibiliser l'animal aux situations stressantes.^{4,27} La visualisation de films, l'écoute musicale ou le fait d'être sur un coussin préféré peuvent aider le chien à se relaxer.³ Le recours à des interactions structurées répondant au schéma « demande - réponse - récompense » est recommandé.^{4,32,33} On demande par exemple à l'animal de s'asseoir avant toute interaction. Ce patron sera utilisé par la suite dans des situations stressantes et rassurera l'animal. Lors de comportement inadéquat, il faut favoriser les réponses de substitution, c'est-à-dire solliciter l'attention de l'animal. Un bruit particulier ou l'appel de son nom pourront par exemple le distraire, permettant au propriétaire d'appliquer ce même schéma. Cependant, la punition qui est imprévisible et donc stressante est à proscrire.^{4,32,33} L'instauration d'une routine augmente la prévisibilité de l'environnement de l'animal. Il est important que les repas et promenades fassent partie de la routine. De l'exercice en quantité suffisante est recommandé pour satisfaire les besoins d'exploration et les interactions sociales avec les autres chiens.^{3,4,32} Les jouets rotatifs ou contenant de la nourriture permettent d'attirer l'attention de l'animal et leur donnent l'opportunité de diminuer les stimulations.^{4,27,32}

Traitement pharmacologique

Les IRS constituent le traitement de choix des TOC. Dans plusieurs études, la clomipramine (clomicalm®) a significativement réduit les manifestations de TOC.^{6-8,10,34,35} Sur 51 chiens atteints de TOC variés, cet antidépresseur donné à la dose de 3 mg/kg PO q12h était significativement plus efficace que le placebo.⁷ La clomipramine permet de contrôler le léchage des animaux atteints de dermatite de léchage des membres^{10,35} et le tournis autour de la queue.^{8,34} Sur 18 terriers chassant leur queue, 9/12 chiens restant à la fin de l'étude ont eu une amélioration de 75% ou plus de leur comportement à la dose de 1-5 mg/kg.³⁴ La dose préconisée chez le chien est de 2 à 3 mg/kg q12h, en commençant par une dose de 1 mg/kg q12h en même temps que le repas afin de minimiser les désordres gastro-intestinaux, et en augmentant graduellement la dose pendant plusieurs semaines, afin de limiter les effets secondaires. Le principal effet secondaire est la sédation. Il est ainsi

justifié de se demander si l'action de la clomipramine sur les TOC ne serait pas en partie reliée à un effet sédatif. Les autres effets indésirables incluent des changements d'appétit, de la diarrhée, des vomissements, une diminution du seuil des crises épileptiformes et des arythmies cardiaques. De plus, la clomipramine est contre-indiquée lors d'hépatopathie, d'historique d'épilepsie, de pathologie cardio-vasculaire, d'hyperthyroïdie, de glaucome, de diabète, d'usage de médicaments anti-thyroïdiens ou d'inhibiteurs de la monoamine oxydase. La fluoxétine (Prozac®) constitue une alternative. Dans son étude sur 14 chiens ayant des dermatites de léchage, Rapoport a comparé l'administration de fluoxétine et de fenfluramine donnés pendant 5 semaines chacun.³⁵ Les chiens recevant la fluoxétine ont montré une diminution de leur score de léchage de 39% par rapport à la valeur initiale, ce qui était significativement plus élevé que la diminution observée avec la fenfluramine. Dans cette même étude, la sertraline (Zoloft®), donnée à 10 autres chiens, diminuait significativement le léchage par rapport au placebo. La fluoxétine et la sertraline sont respectivement préconisées à la dose de 1mg/kg q12 à 24h et 1-3 mg/kg q12 à 24h. Le citalopram a été testé sur 9 chiens avec une dermatite de léchage. Six chiens se sont améliorés et trois d'entre eux, suivis plus d'un an après l'étude n'ont pas eu de nouvelle lésion, sauf si le traitement était arrêté³⁶. Généralement, les effets bénéfiques des IRS ne se manifestent pleinement qu'à partir de 8 à 12 semaines de traitement.^{6,8} Un essai clinique a montré qu'un traitement de 4 semaines seulement n'était pas curatif.⁷ La médication doit être maintenue 3 semaines après avoir constaté un effet satisfaisant puis diminuée sur au moins 3 semaines en réduisant les doses mais pas les fréquences. Idéalement la réduction de doses est de 25% toutes les 2 à 4 semaines. Le sevrage est important pour limiter l'effet rebond. Les autres antidépresseurs tricycliques comme l'amytriptiline semblent moins efficaces dans le traitement des TOC.⁶ Les antagonistes des β -endorphines ont été utilisés avec un succès mitigé chez le chien. La naltrexone (1 mg/kg, SC) ou le nalméfène (1-4 mg/kg SC) donnés à 11 chiens ont permis la réduction significative du temps de léchage ou grattage auto-induit.²⁶ La réponse n'a été que partielle chez 3 chiens et absente chez un chien. La plupart de ces molécules sont injectables et ont une courte demi-vie, ce qui limite leur utilité thérapeutique. Les neuroleptiques, antagonistes de la dopamine auraient potentiellement un effet bénéfique. Cependant, ils sont à proscrire en raison de leurs effets secondaires, notamment des effets extrapyramidaux (p.ex. tremblements, hypertonie).³ Les

agents modulant l'activité du glutamate semblent constituer une nouvelle option thérapeutique chez les patients humains qui ne répondent pas aux IRS.²⁸ Chez le chien, le dextrometorphan, a été utilisé avec succès pour des chiens ayant des dermatites de léchage.³⁷ Dans un rapport de cas récent, la mémantine, puis le dextromethorphan en combinaison avec la fluoxétine ont permis une amélioration considérable du comportement de tournis chez un téckel.³⁸

Suivi du traitement et pronostic

En médecine humaine, on considère comme répondeur un individu manifestant une diminution de 25% de ses rituels.¹¹ Cependant 20 à 40 % des patients, n'ont pas de réduction des symptômes.³⁹ Chez le chien, approximativement deux tiers des cas s'améliorent jusqu'à donner satisfaction au client.³ Dans une étude rétrospective sur 126 chiens et chats atteints de TOC, 83% des animaux traités avec la clomipramine se sont améliorés.⁶ Cependant, l'amélioration n'est pas toujours optimale. Rapoport rapporte des taux de réduction de léchage corporel de moins de 50% par rapport aux valeurs basales avec ce même médicament.³⁵ Les taux de succès des différents essais cliniques sont malheureusement peu comparables étant donné l'absence de critères standards pour évaluer la réponse au traitement et l'évolution des TOC. La durée du problème assombrirait le pronostic.³ Il est donc important de traiter le problème compulsif dès son apparition.

Les TOC oraux spécifiques au chien

Le léchage excessif

Le léchage corporel excessif, de l'air ou d'objets inanimés (plancher, tapis, meubles) ou encore du propriétaire est un comportement fréquent.^{2,5,6} Il apparaît souvent lorsque le chien semble calme et lorsqu'il n'y a pas d'évènement particulier dans l'environnement.⁴⁰ Le léchage étant très souvent secondaire à des causes médicales variées il est crucial d'investiguer ces causes avant de traiter.

Le léchage corporel s'exerce généralement sur un à plusieurs des membres mais certains autres sites corporels peuvent également être léchés ou mâchonnés, ce qui crée une zone de peau mise à nu, suintante ou épaisse et nodulaire. Les dermatites de léchage des membres sont plus fréquentes chez les mâles et les chiens de grandes races tels les dobermans,

dogues allemands, bergers allemands, retrievers et setters.²¹ Le diagnostic différentiel comprend les problèmes infectieux, néoplasiques (p.ex. mastocytome), allergiques ou inflammatoires, des anomalies anatomiques sous-jacentes (p.ex. ancienne fracture), une neuropathie sensorielle, un manque de stimulation, un comportement de substitution lié à un stress, un conflit, une frustration ou une recherche d'attention. Des cultures bactériennes et fongiques, des examens cytologiques voire des biopsies sont donc recommandés pour écarter les causes organiques et des radiographies des membres atteints, pour évaluer les os. Des antibiotiques permettent de traiter les surinfections bactériennes. Les techniques aversives, telles l'utilisation d'onguents répulsifs sont souvent peu applicables et peu efficaces. Si aucune cause médicale n'est identifiée, des modifications comportementales et l'usage des IRS sont conseillés. Le pronostic est bon lorsqu'une cause sous-jacente est identifiée mais il est réservé dans la plupart des situations où une étiologie primaire n'a pu être mise en évidence.

Dans le diagnostic différentiel du léchage excessif de surfaces (LES) figurent les pathologies GI (maladies hépatiques, pancréatiques, IBD, néoplasmes), l'inconfort ou la douleur dentaire ou orale, les désordres du SNC (tumeur cérébrale, hydrocéphalie), la recherche d'attention, les activités induites par des frustrations ou des conflits, les TOC et les dysfonctions cognitives.³ Des déséquilibres électrolytiques, des maladies métaboliques et l'intoxication au plomb peuvent également être suspectés. Des observations cliniques incitent à penser que ce comportement est très souvent relié à des nausées². Cependant, aucune étude clinique n'a encore démontré ce lien. D'autres signes digestifs sont parfois associés à ce comportement. Deux cas de LES associés à du pica dont un cas avec vomissements, sont rapportés.⁴¹ Cependant du phénobarbital a permis une disparition complète des épisodes dans un des cas et une diminution des épisodes, sans disparition de ceux-ci dans l'autre cas. Cette réponse indiquerait plutôt une origine neurologique ou un éventuel effet non spécifique de la sédation. L'anamnèse doit s'intéresser aux aliments avec lesquels le chien est nourri, y compris les friandises car certains d'entre eux peuvent être à l'origine de réactions adverses. De même tout médicament administré doit être signalé car des nausées peuvent s'ensuivre.² Le diagnostic étiologique du LES requiert d'éliminer d'abord les troubles GI. Ainsi, une investigation complète du système digestif et de ses organes annexes est indiquée. Le traitement variera selon qu'une cause médicale précise

aura été identifiée ou non. Dans la négative, il est parfois utile de considérer une diète d'éviction afin d'écartier une hypersensibilité ou une intolérance alimentaire.

Le pica

Le pica est l'ingestion persistante de substances non nutritives.²⁰ Un bilan médical complet permettra d'éliminer les causes médicales menant à des déficiences nutritionnelles, des déséquilibres électrolytiques, des désordres GI, des pathologies entraînant de la polyphagie, des nausées ou des dysfonctions cognitives. Le pica peut être considéré comme un TOC si le chien choisit constamment le même type d'objets, tout en ayant accès à une diète équilibrée et à un nombre suffisant de stimuli.¹ Le traitement est celui de la cause sous-jacente. Le stress et les anomalies comportementales susceptibles d'amplifier le phénomène doivent être corrigés. L'éloignement des objets susceptibles d'être ingérés, l'accès à des objets que le chien peut mâchonner, la mise en place d'un régime riche en fibres et équilibré peuvent parfois résoudre le problème. Un article récent relate qu'un caniche de 11 ans ingérait quotidiennement des plantes et les vomissait immédiatement depuis l'âge de 4 ans. Après un bilan de santé complet qui comprenait une investigation poussée du système digestif, aucune anomalie n'a pu être mise en évidence. Cependant, l'animal a complètement cessé son comportement dès la mise en place d'un régime riche en fibres.⁴²

Le happement de l'air et de mouches imaginaires

Des hallucinations⁴³ et la présence de particules en suspension dans le corps vitré de l'œil⁴⁴ ont été incriminées dans l'étiologie de ce comportement mais aucune étude clinique ne confirme cette hypothèse. Certains auteurs relient plutôt ce phénomène à des crises focales,^{43,45} à une hypersensibilité alimentaire ou à des réactions allergiques affectant le SNC⁴³. Le cas d'un cavalier King Charles de 1 an qui attrapait des mouches imaginaires a été rapporté.⁴⁶ Lors de la mise en place d'un régime faible en protéines, à base de poisson et de protéines du lait, le comportement a cessé. Cependant, il récidivait lorsque l'animal était à nouveau nourri avec du bœuf, poulet ou lapin. A la connaissance de l'auteur, aucune étude sur des chiens gobeurs de mouches imaginaires n'a encore été réalisée. La démarche clinique est la même que celle mentionnée dans le paragraphe général sur les TOC.

La polydipsie psychogène

Les problèmes de polyurie/polydipsie sont souvent reliés à des problèmes médicaux comme des pathologies rénales, hépatiques, le diabète sucré, l'hypercalcémie ou l'hypokaliémie. Quelques cas de polydipsie secondaires à des maladies GI ont également été rapportés.⁴⁷ Dans ce rapport, les chiens, qui avaient de la diarrhée ou des vomissements concomitants ont subi un bilan médical et GI complets. Lors du traitement adéquat des processus inflammatoires lympho-plasmocytaires (LP) ou éosinophiliques (E) du tractus digestif, la polyurie/polydipsie a disparu. La polydipsie psychogène constitue un diagnostic d'exclusion. Si aucune anomalie n'est présente à l'hématologie à la biochimie et à l'urologie, une origine comportementale induite par le stress (augmentation du cortisol endogène) peut être suspectée. Si la densité urinaire est faible mais qu'aucune anomalie sanguine n'est détectée, un test de privation d'eau permettra de différencier une polydipsie psychogène, de celle liée à un diabète insipide. Lors de cause psychogène, les facteurs induisant l'anxiété doivent être réduits et la consommation d'eau, restreinte progressivement par les propriétaires de façon à ce que le chien reçoive la quantité d'eau nécessaire pour ses besoins quotidiens³. Des IRS couplés à un traitement comportemental peuvent être ajoutés dans les cas récalcitrants.³

La succion de tissus, la succion des flancs

Lors de succion des flancs, le chien prend une section de la peau de ses flancs dans sa bouche et la maintient. La peau peut prendre un aspect abîmé, ridé, mais des changements plus sévères, comme des plaies peuvent être observées. Le Pinscher est la race la plus affectée.²⁰ Certaines lignées sont plus sujettes à la succion des flancs, suggérant une composante héréditaire. Dans une étude évaluant les caractéristiques de ce comportement chez 77 Pinschers affectés, trois grandes catégories de stimuli généraient la succion : par ordre décroissant figurent l'inactivité, l'augmentation de l'excitation et l'accès à un objet doux (tissu, coussin, couverture).⁴⁸ L'âge d'apparition était significativement plus tardif pour les chiens suçant leur flanc, cependant, la majeure partie des chiens initiait le comportement avant la puberté. Le diagnostic se pose par exclusion. Peu d'indications sur le traitement adéquat et le pronostic figurent dans la littérature. Dans l'étude de Moon-Fanelli *et al*, 28/77 (36%) des pinschers atteints d'un tel comportement faisait du pica,

comparativement à seulement 6/76 (8%) des pinschers sains.⁴⁸ Il est donc important de surveiller tout signe digestif associé à l'ingestion de corps étrangers chez ces chiens. De plus, 17/22 (32%) et 11/63 (17%) des pinschers suçant respectivement leur flanc et les tissus avaient des lésions persistantes liées à des complications directes ou indirectes de leur comportement. Une intervention médicale et comportementale est alors conseillée. Il convient également de retirer de la reproduction les Pinschers atteints d'un tel comportement.

Pathophysiologie de la nausée et des vomissements

La nausée et les vomissements sont des signes cliniques très fréquemment observés chez le chien,⁴⁹ dans le contexte de diverses pathologies ou suivant l'administration de certains médicaments. Ils font également partie d'une réponse de défense de l'organisme contre des toxiques et des toxines ingérés. La compréhension des voies par lesquelles la sensation de nausée est générée et le réflexe de vomissement est déclenché est essentielle, afin de pouvoir traiter au mieux ces entités.

La nausée est une sensation subjective désagréable centrée dans la poitrine ou la région supérieure de l'abdomen, généralement décrite chez l'homme comme la conscience du besoin de vomir.⁵⁰ Elle est considérée plus désagréable que les vomissements car elle peut être ressentie continuellement, par opposition à des épisodes discrets.⁵¹ Chez le chien, la nausée peut se manifester par de la dépression, des tremblements, des bâillements, un désintérêt pour la nourriture, du léchage des lèvres, de l'hypersalivation, des déglutitions excessives, et le fait de se cacher.⁴⁹

Le vomissement est l'évacuation forcée du contenu gastrique, de l'estomac vers et par la bouche.⁵⁰ Il s'agit d'un acte réflexe initié par la stimulation de noyaux multiples situés dans la moelle allongée du tronc cérébral, qui forment ensemble le « centre du vomissement ». La **figure 1** schématise les différentes voies afférentes au centre du vomissement. L'activation de récepteurs périphériques répartis dans tout l'organisme génère des influx nerveux d'origine vagale, sympathique, vestibulaire, glosso-pharyngienne et cérébro-corticale, qui se rendent au centre du vomissement et le stimulent par un mécanisme et des voies encore méconnues. Au sein du tractus GI, le duodénum a été nommé « organe de la nausée » parce qu'il contient la plus grande concentration de ces récepteurs.⁴⁹ Le centre du vomissement peut également être stimulé indirectement par la voie humorale, via l'area postrema, autrement appelée « chemoreceptor trigger zone » (CTZ), située sur le plancher du quatrième ventricule. Dans cette région, la barrière hémato-méningée est moins efficace, ce qui permet à la CTZ d'être exposée aux stimuli chimiques en circulation : certains médicaments, des toxines urémiques, des éléments caractérisant de désordres acido-basiques, osmotiques, électrolytiques ou métaboliques. Les stimulations vestibulaires, générées entre autres par le transport, passent également par la

CTZ avant le centre du vomissement. Les voies efférentes du réflexe de vomissement sont autonomes et impliquent notamment les nerfs phréniques, spinaux et vague. Elles sont responsables des signes cliniques de la nausée et créent une réduction de la motilité gastrique, du sphincter oesophagien distal et de l'œsophage puis une augmentation de la motilité rétrograde de l'intestin proximal. Le « haut-le-cœur » s'ensuit, caractérisé par des contractions rythmiques des muscles abdominaux et du diaphragme pour produire une pression intrathoracique négative et intraabdominale positive. Ces contractions sont associées au déplacement du contenu gastrique vers l'œsophage et précèdent le vomissement proprement dit, dans lequel des forces issues des contractions abdominales et du diaphragme transforment la pression intrathoracique négative en une pression positive, afin d'expulser le contenu gastrique par la bouche. Lors du passage dans la cavité pharyngienne, la respiration est inhibée et le nasopharynx et la glotte, fermés, afin d'éviter l'aspiration.

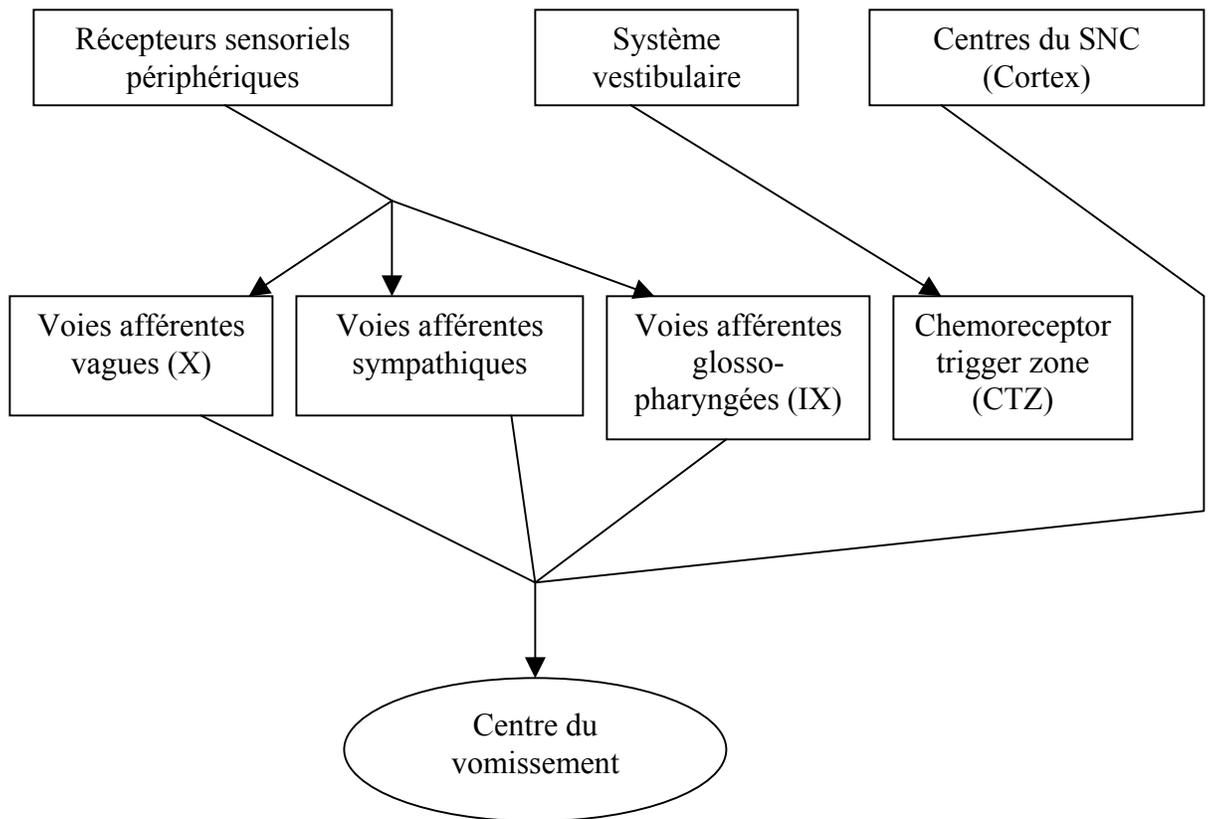


Figure 1. Facteurs qui activent le centre du vomissement

La nausée ne résulte pas seulement d'une stimulation faible qui, si elle était augmentée engendrerait des vomissements.^{51,52} En effet, nausée et vomissements peuvent être générés individuellement de façon expérimentale et se produire séparément dans différents contextes cliniques.⁵¹ De plus, les réponses pharmacologiques aux anti-émétiques indiquent que la nausée est plus difficile à inhiber que les vomissements.^{53,54} Ces éléments suggèrent des processus au moins partiellement divisés. Or, bien que la pathophysiologie des vomissements soit plus ou moins bien comprise, il existe peu de données relatives à celle de la nausée. Ce manque d'information s'explique surtout par la difficulté à établir des modèles animaux de la nausée et par les problèmes techniques rencontrés chez l'homme lors de l'étude de ce phénomène par l'imagerie du cerveau. Cependant les voies de la nausée et des vomissements semblent partiellement différentes d'un point de vue anatomique. Le tronc cérébral est essentiel pour l'interprétation du signal émettant et la coordination motrice du vomissement, mais la sensation de nausée requiert la transmission de l'information, du tronc cérébral vers des centres situés plus rostralement dans le cerveau.⁵¹ Il est également possible que des voies afférentes issus du cortex cérébral ou du système vestibulaire accèdent directement à ces centres supérieurs impliqués dans la genèse de la nausée, sans engager le tronc cérébral responsable des vomissements. De plus, les neurones vagues afférents qui connectent le tractus GI au cerveau jouent un grand rôle dans la genèse des vomissements et servent également de route pour l'induction de la nausée. Ceux qui sont situés au niveau du tractus GI proximal représentent incontestablement la voie post-prandiale la plus importante pour l'induction de la nausée (souvent accompagnée par une réduction de l'appétit, de la prise de nourriture et de l'activité fonctionnelle de l'estomac et de l'intestin grêle), et des vomissements si le stimulus est suffisamment intense. De nombreux agents de chimiothérapie comme le cisplatine entraînent la libération de 5-HT des cellules entérochromaffines du tractus GI, menant à l'activation des fibres vagues afférentes contenant des récepteurs 5-HT₃.⁵⁵ Chez l'homme, les antagonistes de ces récepteurs (ondansetron, granisetron) sont très efficaces pour le blocage de la phase aiguë des vomissements mais contrôlent seulement partiellement les sensations de nausées, puisque 50% des patients continuent à se sentir nauséux.⁵³ La résolution partielle de la nausée suggère une action directe de la molécule sur les récepteurs localisés le long de

l'axe, dans le cerveau, après le passage de la barrière hémato-méningée. De plus, les fibres vagales afférentes ne sont pas essentielles pour la sensation de nausée puisqu'une vagotomie bilatérale n'enlève pas cette sensation. Il est donc possible que la voie spinale intervienne dans la genèse de la nausée engendrée par des stimuli sur le système GI. D'autre part, les antagonistes des récepteurs de la tachykinine NK₁, bien qu'ayant un très large spectre d'action sur les différentes voies du vomissement, ne permettent pas non plus un contrôle optimal de la nausée induite par la chimiothérapie.⁵⁴ De nombreux facteurs semblent donc intervenir dans la genèse de la nausée. La douleur viscérale et la nausée, souvent associées pourraient avoir des voies communes ou s'influencer mutuellement.⁵¹ De nombreuses hormones pourraient contribuer à la nausée, incluant la vasopressine, l'ocytocine, l'adrénaline, l'hormone de croissance, la prolactine, l'hormone adrénocorticotropique, le polypeptique pancréatique.⁵¹ L'identification du site au niveau duquel les voies de la nausée et des vomissements divergent, et la découverte de la façon dont le système vagal afférent accède au SNC et code l'information relative à la genèse de la nausée et des vomissements, sont essentielles afin de cibler les thérapies qui agiront à la fois sur la nausée et les vomissements.

Les maladies inflammatoires digestives chez le chien

Les maladies inflammatoires du tractus digestif désignent un groupe de désordres caractérisés par des signes GI chroniques ou récurrents accompagnés d'une évidence histologique d'inflammation exagérée dans l'estomac, l'intestin grêle ou petit intestin et/ou le côlon.^{56,57} Le diagnostic différentiel des pathologies inflammatoires gastro-intestinales chroniques inclut la colonisation par des agents infectieux (*Giardia* sp., *Histoplasma* sp., *Toxoplasma* sp., *Mycobacterium* sp., *Prototheca*, *Pythium* et bactéries pathogènes : *Campylobacter*, *Salmonella* spp., *E. Coli*, *Clostridium* spp), les allergies alimentaires, les maladies gastro-intestinales primaires pouvant générer de l'inflammation (lymphome, lymphangiectasie) et les maladies inflammatoires idiopathiques (IBD). Ces dernières présentent de nombreuses similitudes avec les maladies inflammatoires intestinales de l'homme : la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. La nomenclature qui leur est associée reflète le type de cellules prédominantes à l'histopathologie. Chez le chien, la forme lymphoplasmocytaire (LP) est la plus fréquente, suivie de la forme éosinophilique (E).⁵⁶ Les infiltrations neutrophiliques et granulomateuses sont rares. Certains cas de gastrites inflammatoires sévères et chroniques évolueront vers une gastrite fibrosante ou atrophiante.

Présentation clinique des IBD

Les IBD causent fréquemment des diarrhées et des vomissements mais leur véritable incidence est inconnue. Elle est souvent surestimée en raison de la complexité d'interprétation des spécimens histopathologiques. Aucune prédisposition de sexe n'est rapportée. La plupart des IBD se manifestent à un âge moyen, bien que toutes les classes d'âge puissent être touchées. La forme E est plus commune chez les jeunes adultes et la forme LP chez les chiens de plus de deux ans.⁵⁶ Toutes les races de chiens sont sujettes à cette pathologie mais certaines races semblent prédisposées : le berger allemand à l'entérite lymphoplasmocytaire, le basenji et le soft coated-wheaten terrier à l'entéropathie et la néphropathie avec pertes de protéines. Le Shar-pei peut développer une entérite LP sévère avec hypoprotéïnémie et hypocobalaminémie. La prévalence des formes E est plus importante chez le rottweiler, le berger allemand,⁵⁷ le boxer et le doberman.⁵⁶

Les signes cliniques les plus fréquents sont la diarrhée et les vomissements. Les vomissements sont généralement de type bileux, associés parfois à de l'hématémèse; les diarrhées sont de type grêle (gros volumes, aqueuses, présence de méléna, perte de poids) ou colique (petits volumes, hématochézie, mucus, ténésme). Les érosions et les ulcérations sont plus fréquentes dans les formes éosinophiliques et se manifestent par de l'hématémèse, du méléna ou de l'hématochézie. On peut également noter les signes suivants : épaisissements des anses intestinales à la palpation, douleur ou inconfort abdominal, borborygmes et flatulences excessifs, appétit altéré (polyphagie, hyporexie, anorexie, pica), ascite (lors d'hypoprotéïnémie). Les signes cliniques sont parfois intermittents et un stress ou un changement alimentaire peuvent précipiter leur apparition. La nature des signes est corrélée avec la portion du tractus digestif atteinte⁵⁶: les nausées et vomissements seront plutôt observés lors d'inflammation de l'estomac ou du duodénum. L'atteinte de l'intestin grêle et/ou du côlon causera les signes mentionnés précédemment. Dans certains cas, l'ensemble du tube digestif sera atteint et la symptomatologie sera donc mixte.

Étiologie

L'étiologie de l'IBD est encore inconnue et semble multifactorielle. Le tractus GI est un site immunitaire privilégié résultant d'interactions complexes entre la microflore, les antigènes alimentaires et le tissu lymphoïde associé à l'intestin (gut associated lymphoid tissue : GALT). Celui-ci, présent sur toute la longueur du tractus digestif, est composé de tissu lymphoïde agrégé (follicules lymphoïdes, plaques de Peyer, nœud lymphatique mésentérique) et non agrégé (lymphocytes intra-épithéliaux et les lymphocytes de la lamina propria).⁵⁸ Le GALT intervient dans la tolérance des substances ingérées. Cette tolérance est définie par l'incapacité à solliciter une réponse immunitaire systémique aux antigènes issus de la voie orale. Par extrapolation avec les pathologies humaines similaires à l'IBD du chien, la perte de cette tolérance immunologique envers les antigènes luminaux (bactéries et composants alimentaires) semble être un point clé, résultant en une rupture de la barrière muqueuse, un dérèglement du système immunitaire et des désordres dans la microflore intestinale.⁵⁶

La microflore endogène

Chez l'homme, une réponse immunitaire aberrante à des composants de la flore endogène intervient dans la pathogénie de l'IBD.⁵⁹ Des études sur des modèles animaux confirment cette théorie. En effet, certaines souris transgéniques élevées dans un environnement sans germes ne développent pas l'inflammation intestinale chronique qu'elles développent dans un environnement naturel.⁶⁰ Les produits de certains gènes, notamment le gène NOD2 confèreraient une susceptibilité à la maladie de Crohn par altération de la reconnaissance de la microflore entérique.⁶¹ De plus, des changements de la microflore endogène et des dysbactérioses sont rapportés chez les patients atteints d'IBD, suggérant un rôle de ces bactéries dans l'initiation voire la perpétuation du phénomène inflammatoire.⁶² Chez le chien, des différences qualitatives ont été observées entre la microflore adhérente à la muqueuse duodénale de chiens sains et de chiens atteints d'IBD.⁶³ D'autres études sont nécessaires afin de comprendre le rôle qualitatif et quantitatif de la microflore intestinale ainsi que la réponse immunitaire à celle-ci dans la pathogénie de l'IBD.

Les antigènes alimentaires

Des facteurs alimentaires semblent jouer un rôle dans la pathogénie de l'IBD du chien. En effet, il existe une forte similitude entre les signes cliniques et histopathologiques de l'allergie alimentaire et de l'IBD.⁶⁴ De plus, certains chiens souffrant d'IBD répondent cliniquement aux diètes hypoallergéniques. D'autres, s'avèrent positifs aux tests d'allergie alimentaire faits par gastroscopie.⁶⁵ Dans une autre étude, des chiens atteints de pathologies GI avaient une plus grande concentration d'immunoglobulines G (IgG) spécifiques aux allergènes alimentaires que les chiens en bonne santé.⁶⁶ Les sensibilités alimentaires acquises lors d'IBD semblent résulter d'une perte de la tolérance orale aux protéines alimentaires. En effet, la tolérance orale est difficile à maintenir dans un milieu inflammatoire en raison des changements de perméabilité de la barrière muqueuse et de l'altération de la réponse immunitaire du GALT envers les aliments, les bactéries et les antigènes du « soi », présents dans la lumière intestinale.^{57,67} L'augmentation du nombre de lymphocytes et d'éosinophiles dans la muqueuse intestinale de chiens atteints de gastro-entérite E pourrait indiquer la possibilité d'une hypersensibilité de type I en réponse aux antigènes alimentaires.⁶⁸

Les facteurs génétiques

Chez l'homme, de nombreuses études ont démontré l'implication de facteurs génétiques, comme les gènes NOD2/CARD15, NOD1/CARD4, HLA ou encore TLR-4 dans la pathogénie de l'IBD.⁶² Les susceptibilités génétiques semblent générer une réponse immunitaire innée, inadaptée envers la microflore entérique ou pathogène, des changements de perméabilité de la muqueuse et des défauts de régulation du système immunitaire acquis au sein de la barrière épithéliale intestinale.⁶⁹ Chez le chien, l'importance des facteurs génétiques est démontrée par des prédispositions raciales à certaines formes d'IBD.⁵⁷ Une étude rétrospective sur 188 Soft Coated Wheaten Terrier atteints d'entéropathies et néphropathies avec pertes protéiques a révélé un ancêtre commun.⁷⁰ Cependant, il reste à déterminer quels gènes spécifiques sont impliqués et leur mode de transmission.

Certaines cellules de l'organisme possèdent à leur surface des récepteurs (pattern recognition receptors : PRR) par lesquels elles reconnaissent des molécules associées aux pathogènes (pathogen-associated molecular pattern : PAMP). Leur rôle est de transformer le signal de reconnaissance en une réaction de défense, entraînant la synthèse de nombreux médiateurs de l'inflammation. Les « toll-like receptors » (TLR) constituent une catégorie de PRR qui sont également impliqués dans le maintien de l'homéostasie intestinale (**Figure 2**). En fonction de leur localisation cellulaire, des signaux distincts se développent pour réguler la tolérance ou l'inflammation.⁷¹ Chez l'homme, un dérèglement de l'expression des TLR est impliqué dans la pathogénie de l'IBD.⁶² Chez le chien, certains TLR fonctionnels ont été mis en évidence.⁷² L'ARNm des TLR2, 4 et 9 est exprimé de façon significativement plus importante dans la muqueuse colique et duodénale de chiens souffrant d'IBD comparativement à des chiens en bonne santé.⁷¹ Si ce dérèglement est également présent lorsque l'ARNm est transcrit en protéines, l'interaction de la flore commensale avec les TLR augmentera l'inflammation. L'absence de changements dans l'expression de ces molécules après un traitement, malgré une amélioration clinique, suggère l'existence d'une prédisposition génétique à l'IBD.

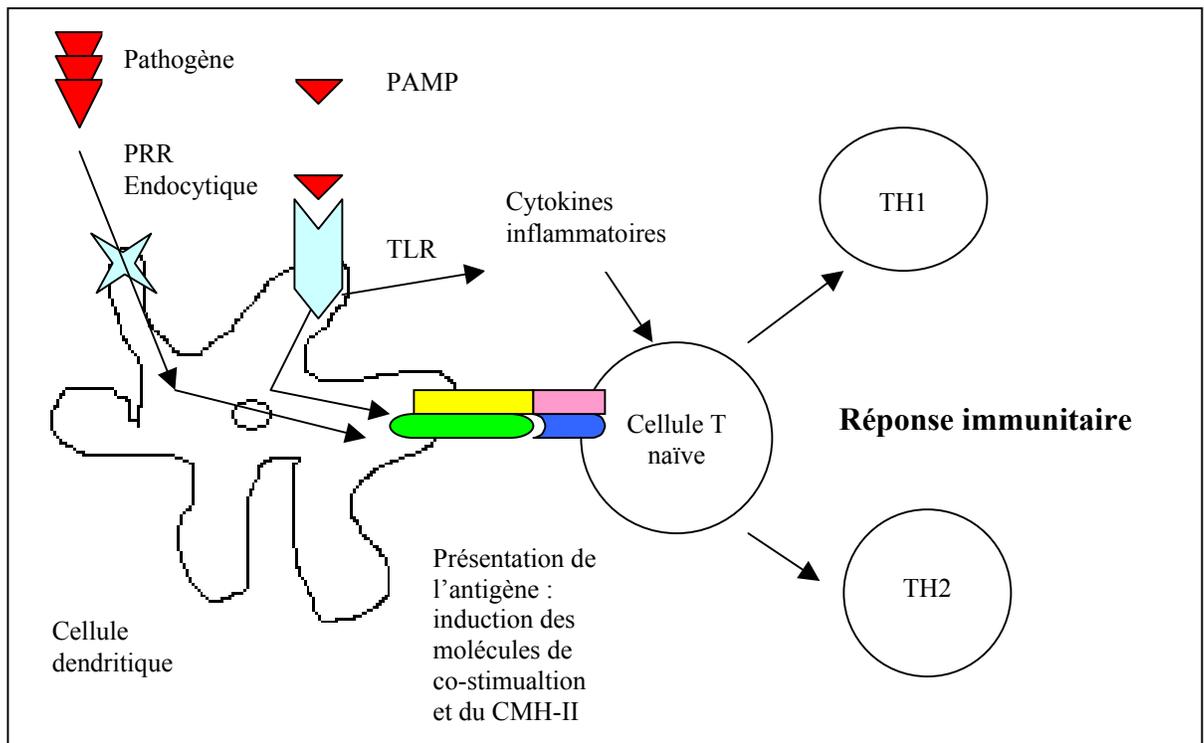


Figure 2. Rôle des TLR dans le contrôle de l'immunité.

L'agent pathogène est reconnu grâce aux PAMP (pathogen-associated molecular patterns), par le TLR, exprimé à la surface des cellules présentatrices d'antigènes, telles que les cellules dendritiques. Cette reconnaissance stimule l'expression de molécules de co-stimulation et des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 2 (CMH-II), en surface de la cellule. Ceci active des cellules T naïves, en cellules T spécifiques de l'agent pathogène. Les TLR induisent également l'expression de cytokines inflammatoires qui contribuent à la différenciation des cellules T activées en cellules effectrices T-hepler (TH). PRR : pattern recognition receptor.

Immunopathologie et IBD

L'utilisation croissante de l'immunohistochimie et les avancées techniques liées aux réactions en chaîne par polymérase (PCR) ont permis la réalisation d'importantes études dans l'immunopathologie de l'IBD chez le chien. Une meilleure connaissance de celle-ci permettra de mieux comprendre la pathogénie et d'offrir de nouvelles méthodes diagnostiques. Une seule étude rapporte un nombre inférieur de lymphocytes T (CD3+) dans la lamina propria de chiens atteints d'entérite LP par rapport à des chiens sains.⁷³ Par contre, de nombreuses autres études montrent des résultats contradictoires. En effet, lors

d'inflammation du tractus GI proximal, les lymphocytes T, en particulier CD4+ et α - β sont prédominants dans la lamina propria, de même que les macrophages et les neutrophiles.⁷⁴ Les lymphocytes T intraépithéliaux sont également plus nombreux par comparaison à des chiens contrôles.⁷⁴ Lors de colite LP, les lymphocytes T semblent prédominer dans la lamina propria^{75,76} et dans l'épithélium.⁷⁶ Des lymphocytes B et des cellules IgA+⁷⁵ et IgG+^{75,77} ont également été mis en évidence. Ainsi, un rôle important des lymphocytes T, plus particulièrement les lymphocytes T CD4+ est suggéré dans la pathogénie de la maladie. Ceux-ci s'accompagnent d'un processus inflammatoire actif. Le nombre de lymphocytes T infiltrant le duodénum de chiens atteints d'IBD diminue après un traitement à la cyclosporine, ce qui renforce cette hypothèse.⁷⁸ Cependant, une étude récente ne montrait aucune corrélation entre le nombre de CD3+, le score clinique ou le score histopathologique d'IBD et aucune diminution du nombre de ces cellules n'a été constatée après un traitement à base de stéroïdes.⁷⁹ Certains lymphocytes T CD4+, appelés T helpers (TH) peuvent être subdivisés en fonction des cytokines qu'ils émettent en TH1 ou TH2. De nombreuses similitudes existent entre la réponse inflammatoire de l'intestin grêle et du colon mais des études immunologiques récentes sur les patrons de cytokines suggèrent que la réponse inflammatoire de l'intestin grêle soit de type TH1-TH2.^{74,80,81} L'augmentation du nombre de lymphocytes T, de cellules IgA+, d'éosinophiles et de mastocytes dans la muqueuse intestinale de chiens atteints de gastro-entérite éosinophilique indique d'ailleurs une réponse de type TH2 et la possibilité d'une hypersensibilité de type I en réponse aux antigènes alimentaires.⁶⁸ La réponse inflammatoire au niveau du côlon serait de plutôt de type TH1, avec l'élaboration de IL-2, IL-12, IFN- γ et TNF- α .⁸² Ce résultat n'est cependant pas issu de l'analyse directe des cytokines mais de celle de l'ARNm codant pour ces cytokines, par la réalisation d'une PCR semi-quantitative par transcriptase inverse (RT-PCR). Dans une étude plus récente utilisant la RT-PCR en temps réel, l'expression de l'ARNm codant pour les cytokines inflammatoires n'était pas significativement différente entre des chiens atteints d'IBD (LP, mixte ou E) et des chiens sains.⁸³ Ces résultats contradictoires indiquent la nécessité de poursuivre les recherches dans ce domaine. D'autres éléments cellulaires et moléculaires de l'inflammation sont susceptibles d'offrir un outil supplémentaire dans l'étude de la pathogénie de la maladie. Certains auteurs documentent une augmentation du nombre de mastocytes lors d'IBD,⁸⁴ d'autres, une

diminution^{68,74}. Ces contradictions pourraient s'expliquer par les différentes méthodes de détection utilisées mais nécessitent d'autres investigations. D'autre part, l'oxyde nitrique⁷⁷ semble plus concentré dans le liquide de lavage de colon de chiens atteints d'IBD par rapport à des chiens contrôles. La détection moléculaire d'oxyde nitrique synthétase inducible dans la muqueuse colique de chiens atteints d'IBD ouvre le champ à d'autres recherches. Une étude portant sur l'expression de la glycoprotéine P dans les lymphocytes de la lamina propria du duodénum de chiens atteints d'entéropathies chroniques semble prometteuse. La mesure immunohistochimique de cette protéine transmembranaire permettrait de détecter avant l'instauration d'un traitement, les patients qui seront d'avantage réfractaires aux corticoïdes.⁸⁵ D'autres études se sont intéressées à la détection par immunofluorescence des anticorps cytoplasmiques neutrophiliques périnucléaires (pANCA) chez le chien atteint d'IBD et à la valeur clinique de ces marqueurs sérologiques. Les résultats de sérologie étaient hautement spécifiques de l'IBD.⁸⁶ Cependant, dans une autre étude, il n'y avait aucune corrélation entre le statut pANCA avant traitement et les scores cliniques, endoscopiques ou histopathologiques avant ou après traitement des chiens atteints d'IBD.⁸⁷ L'utilité diagnostique des pANCA dans l'IBD reste donc inconnue pour le moment.

Pathophysiologie des signes cliniques

Les vomissements résultent de la stimulation des centres du vomissement par le biais des fibres viscérales afférentes ou du centre chémorécepteur par les toxines absorbées. Une motilité GI altérée, plus particulièrement un retard de vidange gastrique peuvent exacerber les vomissements.⁵⁷ Par ailleurs, des études expérimentales sur l'IBD du colon ont montré que de nombreux signes cliniques (diarrhée, selles muqueuses, douleur abdominale, ténesme et urgence de défécation) sont reliés à des anomalies motrices du colon. Une perfusion d'éthanol et d'acide acétique dans le colon du chien induit une forme d'IBD non distinguable, à l'histopathologie, d'une forme naturelle.^{88,89} Dans ces modèles, l'inflammation supprime les contractions normales du colon, incluant les complexes moteurs migrants et stimule l'apparition de contractions migrantes géantes, qui visent à propulser le contenu de l'intestin grêle au colon, afin d'en augmenter la charge osmotique. L'apparence de ces contractions en association avec l'inflammation est un facteur majeur

d'apparition de la diarrhée, des crampes abdominales et d'urgence de déféquer. La malabsorption résulte directement des lésions aux cellules épithéliales et de la propulsion très rapide des éléments par les contractions, empêchant un temps de contact suffisant entre la muqueuse et les nutriments.⁹⁰ De plus, l'inconfort abdominal peut s'expliquer par la libération de médiateurs de l'inflammation qui stimulent directement les récepteurs de la douleur viscérale.⁵⁷

Diagnostic

Le diagnostic d'IBD s'effectue sur la base de nombreux critères : l'anamnèse, les signes cliniques, l'imagerie, l'histopathologie et l'immunopathologie, la microbiologie et la réponse au traitement. Ainsi, il convient d'avoir recours à divers examens complémentaires afin d'éliminer une anomalie anatomique (tumeur, intussusception), une pathologie extra-digestive (pancréatite), et les autres causes connues d'inflammation.

L'hématologie révèle occasionnellement une neutrophilie avec ou sans virage à gauche. Une éosinophilie peut suggérer une gastro-entérite E mais elle n'est ni constante, ni pathognomonique. Une anémie légère peut révéler une inflammation chronique ou la perte chronique de sang.⁹¹ De nombreux cas de thrombocytopénie ont été rapportés chez l'homme atteint d'IBD.⁹² Une association possible entre l'IBD idiopathique et une thrombocytopénie a été rapportée chez 7 chiens.⁹³ Dans une autre étude sur des chiens atteints d'IBD, 13% avaient également une thrombocytopénie.⁹⁴ L'hypothèse émise pour expliquer cette association est que la destruction plaquettaire serait causée par les mêmes événements que ceux qui entraînent l'inflammation GI (stimulation du système immunitaire par les antigènes bactériens luminaux et/ou régulation altérée de l'immunité locale). Il est aussi possible que certaines glycoprotéines de la surface des bactéries miment les antigènes de surface des plaquettes, entraînant une destruction par non reconnaissance du « soi ».⁹² Aucun changement biochimique n'est pathognomonique de l'IBD. Une hypoalbuminémie et une hypoglobulinémie peuvent être révélatrices de pertes protéiques par l'intestin, de même qu'une hypocholestérolémie peut suggérer une malabsorption. Une hypoalbuminémie <20 g/L a un impact négatif sur le pronostic de l'IBD.^{94,95} Une étude rétrospective sur 70 chiens décrit 15 chiens en hypoalbuminémie dont 10 panhypoprotéïnémiques. Huit de ces chiens ont dû être euthanasiés pour IBD réfractaire au

traitement.⁹⁵ L'inflammation intestinale peut causer une hépatopathie réactive, avec une élévation légère des enzymes hépatiques comme l'alanine aminotransférase et la phosphatase alcaline. La carence, par malabsorption, en magnésium et en calcium est documentée chez le Yorkshire terrier avec une IBD sévère et une lymphangiectasie.⁹⁶ L'examen fécal est important pour éliminer les causes infectieuses d'inflammation. L'examen direct de frottis dilués dans une solution saline et la centrifugation par flottaison sur sulfate de zinc permettent de détecter la plupart des protozoaires et œufs de nématodes. L'infection à *Giardia* nécessite parfois plusieurs séries de flottaisons avant sa mise en évidence. Un traitement empirique à base de fenbendazole est donc souvent recommandé afin d'exclure la giardiose du diagnostic différentiel. En effet, dans deux études, le fenbendazole utilisé à la dose de 50 mg/kg q24h pendant 3 jours s'est avéré efficace pour éliminer les kystes de *Giardia* de 100% (6/6) des chiens traités⁹⁷ et 90% (9/10) des chiens traités.⁹⁸ Les infections bactériennes sont recherchées par culture de matières fécales. La mesure de l' α 1-protéinase fécale peut être utile pour détecter de façon précoce les pertes protéiques par l'intestin, avant même le développement d'une hypoprotéinémie. Les concentrations sériques en folates et cobalamine sont affectées par l'absorption intestinale. Ainsi une inflammation proximale, distale ou diffuse peut résulter respectivement en des concentrations inférieures à la normales de folates, de cobalamine ou des deux. Cependant, ces mesures ne sont ni très sensibles, ni très spécifiques, et donc difficiles à interpréter.^{99,100} Les concentrations sériques basses en cobalamine ont été associées à un plus mauvais pronostic pour les chiens atteints d'entéropathies chroniques.⁹⁵ La mesure sérique du trypsinogène circulant est très spécifique de la fonction pancréatique exocrine, de même que la mesure de l'immunoréactivité de la lipase pancréatique (canine specific pancreatic lipase immunoreactivity : spec-cPLI) est très sensible pour la détection de pancréatite. Certains chiens atteints d'IBD peuvent présenter des signes attribuables à une pancréatite chronique tels que douleur abdominale, changements de l'apparence échographique du pancréas, neutrophilie avec un virage à gauche. La prévalence et les caractéristiques des chiens ayant à la fois une pancréatite chronique et une IBD sont encore peu documentées. Dans une étude rétrospective sur 48 chiens avec IBD, 16 chiens avaient des valeurs de cPLI élevées, dont 8 au-dessus de la valeur seuil de pancréatite.¹⁰¹ Ces chiens avaient une moins bonne évolution clinique et étaient plus souvent euthanasiés que les autres.

Les radiographies abdominales sont généralement normales lors d'IBD mais permettent de déceler d'éventuelles anomalies lors du diagnostic. L'échographie est plus sensible que la radiographie dans le diagnostic des IBD. Elle permet l'évaluation de l'épaisseur de l'intestin et documente une éventuelle lymphadénopathie mésentérique. L'évaluation de l'échogénicité des différentes couches anatomiques de la muqueuse digestive semble être beaucoup plus spécifique et sensible¹⁰² pour détecter les IBD que la mesure de l'épaisseur de la paroi intestinale.¹⁰³ Elle serait d'ailleurs corrélée à l'activité clinique de la maladie au moment du diagnostic.¹⁰²

En fonction des résultats des examens préliminaires, le clinicien peut déterminer la méthode la plus adéquate pour réaliser des biopsies. L'endoscopie constitue un examen complémentaire de choix. Cependant, des anomalies macroscopiques ne sont pas toujours visibles et sont rarement corrélées à l'histopathologie.^{104,105} Une étude réalisée sur 84 chiens et chats atteints d'IBD indique que des érosions et une augmentation de la granularité et de la friabilité de la muqueuse sont les principales lésions observables, mais elles ne sont visibles que dans 50% des cas.¹⁰⁶ L'analyse microscopique de biopsies est donc nécessaire pour documenter le type et la sévérité de l'inflammation. Elle a cependant de nombreuses limites : la qualité du spécimen et les contraintes techniques liées à la taille de l'échantillon peuvent varier^{107,108} et rendre l'interprétation plus difficile¹⁰⁸, aussi, la différence entre des spécimens normaux et ceux atteints d'IBD voire de lymphome peut s'avérer difficile.⁵⁷ De plus, les variations d'interprétation entre les pathologistes sont malheureusement importantes. Dans une étude comparative, 5 vétérinaires pathologistes ont interprété différemment la moitié des lames examinées.¹⁰⁹ Pour pallier à cette importante problématique, plusieurs classifications histologiques ont été proposées.^{73-76,95,106,110-113} La plupart sont basées sur une évaluation semi-quantitative ou quantitative des cellules de la lamina propria. D'autres se réfèrent à des paramètres plus objectifs de l'inflammation, incluant l'augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux et des perturbations architecturales de la muqueuse (perte glandulaire, nécrose, atrophie, fusion ou collapsus des villosités, fibrose de la lamina propria). Les changements cellulaires au sein de la lamina propria, avec ou sans évidence d'inflammation ou de dommages architecturaux doivent être interprétés avec précaution. En effet, il existe de grandes variabilités individuelles dans le comptage cellulaire et une identification exacte des

différents types cellulaires n'est pas toujours aisée. D'ailleurs, certains chiens en bonne santé peuvent présenter de tels changements.^{74,108-110} Un consensus sur l'interprétation diagnostique et la classification histopathologique des IBD a été récemment proposée par le « World Small Animal Veterinary association GI Standardization Group ».¹¹⁴ Pour chacune des régions fréquemment biopsiées par endoscopie (corps de l'estomac, antrum pylorique, duodénum, côlon), le groupe a défini des critères caractéristiques des changements morphologiques et du type d'infiltrat cellulaire inflammatoire au sein de l'épithélium et de la lamina propria. Des résultats préliminaires de l'utilisation de ces critères indiquent qu'un travail supplémentaire est nécessaire afin de pallier au manque de concordance entre les pathologistes sur certains points (neutrophiles, éosinophiles, fibrose duodénale, atrophie gastrique, lésion gastrique profonde).¹¹⁵ Cette classification demeure toutefois actuellement celle qui est recommandée par l'American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM).¹¹⁴

Index d'activité de l'IBD

La gradation clinique des IBD est importante car c'est un diagnostic histologique fréquent chez les chiens atteints de vomissements et diarrhée chronique et il est intéressant pour le praticien de pouvoir évaluer la réponse au traitement et établir un pronostic.

Un index d'activité de l'IBD, le « clinical inflammatory bowel disease activity index » (CIBDAI) a été proposé comme une mesure utile et fiable des signes cliniques d'inflammation chez le chien atteint d'IBD.¹¹² Des scores sont attribués à six signes gastro-intestinaux majeurs : l'attitude et l'activité (0 = normal, 1 = légèrement diminué, 2 = modérément diminué, 3 = sévèrement diminué), l'appétit (0 = normal, 1 = légèrement diminué, 2 = modérément diminué, 3 = sévèrement diminué), les vomissements (0 = absents, 1 = légers [1 fois par semaine], 2 = modérés [2–3 fois par semaine], et 3 = sévères [> 3 fois par semaine]), la consistance des selles (0 = normale, 1 = selles légèrement molles ou sang dans les selles ou les deux, 2 = selles très molles, 3 = diarrhée aqueuse), la fréquence des selles (0 = normale, 1 = légèrement augmentée [2–3 fois par jour], 2 = modérément augmentée [4–fois par jour], et 3 = sévèrement augmentée [> 5 fois par jour]) et la perte de poids (0 = aucune, 1 = légère [< 5%], 2 = modérée [5–10%], et 3 = sévère [>10%]). Les scores individuels sont ensuite additionnés et la somme constitue le CIBDAI,

qui reflète une maladie cliniquement insignifiante (0-3) ou la présence d'un IBD léger (4-5), modéré (6-8) ou sévère (9 et plus). L'utilisation des marqueurs objectifs de l'inflammation comme la protéine C réactive (CRP), une protéine de la phase aiguë pourrait augmenter la valeur diagnostique du CIBDAI. Sur 58 chiens atteints d'IBD, les niveaux de CRP étaient particulièrement élevés lors du diagnostic et 28 d'entre eux avaient un score CIBDAI correspondant à une IBD modérée à sévère. Ces deux paramètres ont significativement diminué après le traitement.¹¹² La mesure de la CRP serait donc utilisable comme marqueur de l'inflammation pour des chiens ayant un CIBDAI >5 et pour mesurer l'effet de la thérapie. Cependant, il ne s'agit pas d'un marqueur spécifique de l'inflammation GI et une étude récente contredit en partie ces résultats : bien que légèrement élevée au moment du diagnostic d'IBD, la mesure de la CRP n'a pas pu être corrélée avec le CIBDAI.¹¹⁶

Un autre index, le « canine chronic enteropathy clinical activity index » (CCECAI)⁹⁵ a également été proposé pour l'évaluation clinique, la réponse au traitement et le pronostic de certaines entéropathies dont l'IBD. Ce score prend en compte le CIBDAI, auquel sont ajoutés des scores correspondant au taux d'albumine (0 = >20 g/L, 1 = 15-19,9 g/L, 2 = 12-14,9 g/L, 3 = <12 g/L), à l'ascite et à l'œdème périphérique (0 = aucun, 1 = léger, 2 = modéré, 3 = sévère) ainsi qu'au prurit (0 = absent, 1 = occasionnel, 2 = épisodes réguliers, arrêtés lors du sommeil, 3 = épisodes réguliers et réveillant le chien). Parcequ'il semble plus sensible et plus spécifique que le CIBDAI, le CCECAI est davantage utilisé en médecine interne vétérinaire.

Traitement

Quelle que soit la forme d'IBD, le traitement allie généralement des modifications alimentaires, des immunomodulateurs et un traitement symptomatique. Malheureusement, peu d'informations objectives figurent dans la littérature et la plupart des recommandations sont basées sur l'expérience individuelle. La plupart des auteurs recommandent une approche par stades,⁵⁶ avec un traitement anti-parasitaire initial pour éliminer la possibilité d'une infection parasitaire occulte, suivi d'un régime alimentaire d'exclusion et d'antibiotiques. Dans l'éventualité où cette combinaison ne résout pas la symptomatologie, une endoscopie avec biopsies est faite afin de s'assurer qu'il s'agit bien d'une entéropathie

inflammatoire et que les immunomodulateurs seront bénéfiques. D'autres auteurs constatent une rémission plus rapide, plus complète et prolongée si le patient reçoit plus précocement des anti-inflammatoires.⁵⁷

Modification alimentaire

Une hypersensibilité alimentaire primaire ou secondaire à l'inflammation qui perturbe l'immunité muqueuse nécessite la mise en place d'un régime spécifique. Il est parfois recommandé de changer à nouveau le régime après 6 à 8 semaines de traitement, afin d'éviter que les antigènes du premier régime ne déclenchent une nouvelle sensibilité acquise. Les régimes recommandés pour les patients atteints d'IBD doivent être :

-Hautement digestibles: le nombre de nutriments non absorbés dans la lumière intestinale est ainsi réduit, ce qui limite la stimulation antigénique de la muqueuse et la diarrhée osmotique. De même, les bactéries potentiellement pathogènes n'ont plus de nutriments pour assurer leur survie et diminuent quantitativement ainsi que leurs produits, contribuant au même effet.⁵⁷

-Limités à une seule source protéique: il est fondamental de diminuer le nombre de substances antigéniques de plus de 10000 daltons afin de minimiser les risques d'allergies acquises secondairement à une dysfonction de la barrière muqueuse. Les allergènes alimentaires sont presque exclusivement des protéines, plus particulièrement des glycoprotéines de poids moléculaire variant entre 10000 et 40000 daltons.¹¹⁷ Ainsi, toutes les protéines de l'alimentation sont antigéniques mais seule une petite partie du contenu total en protéines de l'aliment est allergisante. La propension de certains antigènes à produire une réponse d'hypersensibilité, particulièrement de type 1, est encore mal comprise. La plupart des allergènes alimentaires sont partiellement résistants à la chaleur et à la digestion, deux propriétés qui aident au maintien de l'antigénicité.¹¹⁷ Plus une protéine est présente dans un aliment, plus l'animal mangeant cet aliment risque de devenir allergique à cette protéine.¹¹⁸ Lors d'IBD, ceci est d'autant plus vrai que la tolérance orale est difficile à maintenir dans un milieu inflammatoire.⁵⁷

-Sans gluten : les entéropathies liées à l'intolérance au gluten sont peut-être sous-diagnostiquée étant donné la difficulté de les différencier d'une IBD sans un régime d'élimination.⁶⁴

-Pauvres en lactose : les enzymes des bordures en brosse ont une activité réduite lors de diarrhée, empêchant la bonne digestion des disaccharides comme le lactose.

-Pauvres en graisses : la graisse subit une digestion complexe et un processus d'absorption qui est aisément interrompu lors de désordres gastro-intestinaux. Les graisses mal absorbées sont hydroxylées par les bactéries intestinales et stimulent la sécrétion d'eau au niveau du colon, exacerbant la diarrhée, ainsi que la fuite de protéines et de fluides.

-Modérément riches en fibres moyennement fermentescibles : les fibres fermentescibles et non fermentescibles aident la muqueuse colique à résister aux effets secondaires des nutriments mal absorbés et réduisent l'incontinence fécale.⁵⁷ Cependant en trop grande quantité, elles réduisent la digestibilité de nombreux nutriments, d'où l'intérêt de donner une quantité légère à modérée de fibres lors d'IBD. L'utilisation de fibres solubles (fermentescibles) est préférable par rapport aux fibres insolubles. Elles permettent la production de butyrate (principale source d'énergie pour les entérocytes du côlon) et d'autres acides gras à chaîne courte, qui diminuent le pH intra-luminal du colon et empêchent ainsi la croissance de bactéries pathogènes.¹¹⁹ De plus les propriétés d'adhésion et de gélification des fibres solubles les rendent potentiellement bénéfiques lors de colites.

L'alimentation industrielle propose de nombreux aliments ayant les propriétés recherchées pour le traitement des IBDs, de même que des aliments à base d'hydrolysats de protéines. Dans une étude portant sur des chiens atteints d'IBD une amélioration significative a été notée après un régime à base d'hydrolysats alors qu'ils n'avaient pas répondu à une diète hypoallergénique.¹²⁰ Cependant, la diète possédait d'autres caractéristiques (haute digestibilité, amidon de maïs plutôt que grains entiers, triglycérides à chaîne moyenne, ratio $\omega 6/\omega 3$ altéré) et il est difficile d'attribuer l'amélioration à l'hydrolysat uniquement.

L'ajout de probiotiques ou de prébiotiques à l'alimentation pourrait avoir un effet bénéfique sur l'IBD, par un effet modulateur de la flore entérique. Préconisés chez l'homme atteint d'IBD,¹²¹ les probiotiques ont un effet antagoniste direct des bactéries pathogènes par colonisation du tractus digestif et modulent l'immunité muqueuse. Cependant les effets de ces organismes peuvent varier d'une espèce à une autre. Chez le chien, certaines souches de *Lactobacillus* spp ont colonisé sainement le tractus GI mais les effets probiotiques n'ont pas été clairement établis.¹²² *Enterococcus faecium* (SF68) a colonisé sainement le tractus GI et a augmenté le contenu fécal en IgA et la circulation de lymphocytes B matures chez

de jeunes chiots.¹²³ Son utilité dans la prévention ou le traitement des maladies GI est à confirmer puisqu'il pourrait promouvoir l'adhésion et la colonisation intestinale par *Campylobacter jejuni*, conférant ainsi un statut de porteur aux chiens.¹²⁴ Sur une culture *ex vivo* de duodénum de chiens atteints d'entéropathies et sur laquelle on a ajouté des probiotiques, l'expression des cytokines se montre modulée de façon favorable.¹²⁵ Ce même effet n'a cependant pas été observé *in vivo*.¹²⁶ D'autre part, les préparations commerciales vétérinaires à base de probiotiques sont peu contrôlées d'un point de vue qualitatif.^{127,128} Les prébiotiques sont des substrats sélectifs utilisés par un nombre limité d'espèces bactériennes comme *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium* qui produisent des acides gras à chaînes courtes, essentiels pour le métabolisme colique. Les prébiotiques les plus fréquemment utilisés sont les hydrates de carbone non digestibles comme le lactulose, l'inuline, les fructo-oligosaccharides. De nombreuses recherches sont encore nécessaires pour évaluer leur potentiel bénéfique dans les IBD touchant le côlon.

Traitement pharmacologique

Le métronidazole est couramment utilisé dans le traitement des IBD du chien et du chat (10-20 mg/kg PO q8 à 12h). Son efficacité est due à son activité antibactérienne mais aussi à son activité contre les protozoaires et à ses effets immunomodulateurs.^{129,130} Il a aussi un effet positif sur le niveau d'enzymes des bordures en brosse et l'absorption de nutriments (glucose, acides aminés) par l'intestin. Ses propriétés antimicrobiennes contre les anaérobies semblent plus importantes dans l'intestin grêle que dans le côlon. Elles permettent le traitement des déséquilibres de flore secondaires à l'inflammation. Le métronidazole peut être utilisé seul ou avec les 5-aminosalicylates ou les glucocorticoïdes. Cependant, dans une étude où la prednisone seule et la prednisone associée au métronidazole ont été données aléatoirement à des chiens atteints d'IBD, le taux de rémission n'était pas significativement différent.¹³¹ Les effets secondaires du métronidazole sont l'anorexie, l'hypersalivation, les vomissements et des signes neurologiques.¹³²

Le fenbendazole, un anthelminthique à large spectre, est recommandé (50 mg/kg PO q24h pendant 3 à 5 jours) pour traiter empiriquement un éventuel parasitisme occulte, qui pourrait être lié à certaines infiltrations éosinophiliques^{56,57}.

L'efficacité des glucocorticoïdes dépend principalement de leur effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur. Ils induisent une lymphopénie par séquestration des lymphocytes au sein de la moelle osseuse et diminuent leur sensibilité aux médiateurs inflammatoires et aux antigènes présentés par les cellules.¹³³ Ils stimulent également l'appétit, augmentent l'absorption du glutamate et du sodium par l'intestin. Chez le chien, la prednisone et la prednisolone sont les molécules de choix en raison de leur courte durée d'action, de leur faible coût et de leur disponibilité. Le dosage initial est de 1-2 mg/kg PO q12h, pendant 2 à 4 semaines puis des doses décroissantes durant les semaines à mois suivants.⁵⁶ Des doses de 2-4 mg/kg PO q24h sont parfois nécessaires afin de contrôler des formes sévères d'IBD, particulièrement certaines colites éosinophiliques. Il est important de surveiller les signes d'hyperadrénocorticisme iatrogène. Ceux-ci sont généralement transitoires et se résolvent lors du passage à une dose à jours alternés. Les effets systémiques les plus fréquemment observés sont une polyurie, une polydipsie, une hépatopathie liée aux stéroïdes, des infections du tractus urinaire et de l'hyperventilation. Dans certains cas la médication peut être complètement arrêtée après la fin du traitement, dans d'autres cas, elle doit être réduite à une faible dose donnée tous les deux jours. Si les signes d'IBD sont récurrents lors de la réduction des doses il est possible de combiner les glucocorticoïdes au métronidazole, à l'azathioprine ou à la sulfasalazine (colite) afin d'avoir un effet d'épargne des stéroïdes. Le budesonide est un stéroïde actif localement au niveau gastro-intestinal, avec moins d'effets systémiques. Il s'est révélé efficace dans le maintien de la rémission chez l'homme atteint d'IBD, avec une suppression moins importante de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et des effets secondaires moins importants que les glucocorticoïdes. Des études chez le chien ont montré une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysaire évidente mais une absence des effets indésirables des glucocorticoïdes comme la polyurie/polydipsie^{134,135}. Cependant, peu d'informations sont disponibles quant à l'utilisation de cette molécule. Des doses de 1 mg/chien pourraient avoir un effet bénéfique dans certains cas.⁹⁰

L'azathioprine est une purine synthétique qui interfère avec la formation de l'ADN et de l'ARN et inhibe la transformation des lymphocytes lorsqu'ils sont stimulés par les antigènes. Elle est communément utilisée à la dose de 1-2 mg/kg PO q24h,⁵⁶ puis q48h après 14 jours, en combinaison avec la prednisone lorsque la réponse à la thérapie initiale

est faible ou lorsque les effets secondaires des glucocorticoïdes sont trop importants. La dose est ensuite réduite de 50% après 2 à 6 semaines de thérapie ou lorsque l'animal est en rémission. L'azathioprine peut avoir un effet tardif allant jusqu'à 3 semaines. Un suivi hématologique régulier est requis, toutes les 2 semaines pendant les 2 ou 3 premiers mois de la thérapie puis mensuellement, afin de surveiller les effets myélosuppressifs. Le traitement doit être cessé lors de neutropénie ou thrombocytopenie marquée. On peut également observer de l'anorexie, et plus rarement des dommages hépatiques et pancréatiques.¹³³ Le chlorambucil est une alternative à l'azathioprine dans certains cas. La dose conseillée est 2 à 6 mg/m² PO q24h jusqu'à rémission puis une diminution progressive.⁵⁶ La cyclosporine A aurait une action inhibitrice sur la prolifération des lymphocytes T, par inhibition de la transcription de l'IL-2.¹³⁶ Chez le chien, elle est efficace dans le traitement de nombreux désordres immunologiques. Dans une étude récente sur 14 atteints d'IBD et ne répondant pas aux traitements classiques, 12 chiens se sont améliorés cliniquement avec la cyclosporine.⁷⁸ La dose utilisée était de 5 mg/kg PO q24h. Les effets secondaires rapportés sont des vomissements, de la diarrhée, de l'anorexie, et plus rarement, une hyperplasie gingivale et de l'alopecie. La néphrotoxicité et l'hépatotoxicité ne semblent se produire qu'à des doses élevées.¹³³ Le mycophenolate mofetil est un immunosuppresseur utilisé en médecine humaine notamment pour prévenir le rejet de greffes. Utilisé dans le traitement des IBD chez l'homme,¹³⁷ il pourrait être bénéfique au chien grâce à son mécanisme d'action. Il inhibe la synthèse de l'ADN et affecte donc les cellules en division.¹³⁸ Il prévient ainsi la prolifération des lymphocytes B et T et diminue les niveaux d'interféron- α .

La sulfasalazine, un inhibiteur de la synthèse de prostaglandines est utilisée dans le traitement des colites chroniques du chien. Pour exercer son action bénéfique, l'acide-5-aminosalicylique doit être clivé de la portion sulfapyridine grâce au métabolisme bactérien colique.^{90,133} La dose conseillée est 10-25 mg/kg PO q8h pour 4 à 6 semaines, suivie d'une diminution de 25% toutes les 2 semaines lors d'amélioration clinique⁹⁰. Les effets indésirables les plus courants sont l'anorexie, les vomissements et le développement d'une kérato-conjonctivite sèche. D'autres 5-aminosalicylates comme la mésélamine et l'olsalazine ont été développés afin de réduire la toxicité associée aux sulfas et augmenter l'efficacité de la portion 5-aminosalicylate.

D'autres médicaments moins spécifiques tels que des anti-émétiques, des antiacides et des cytoprotecteurs sont parfois nécessaires en fonction des lésions et des signes cliniques associés à l'IBD. Certains patients ont également des désordres de motilité GI liés à l'inflammation qui méritent d'être pris en considération. Des prokinétiques peuvent dans certains cas soulager le patient.

Le **tableau II** résume les stratégies couramment utilisées dans le traitement des IBD chez le chien.

Estomac	Petit intestin	Côlon
Diète hypoallergénique	Fenbendazole	Fenbendazole
Glucocorticoïdes	Diète hypoallergénique	Diète hypoallergénique + Fibres
+/- Famotidine	Métronidazole	Métronidazole
+/- Azathioprine	Glucocorticoïdes	Glucocorticoïdes et/ou Olsalazine
+/- Cyclosporine	+/- Probiotiques	+/- Probiotiques
	+/- Azathioprine	+/- Azathioprine
	+/- Cyclosporine	+/- Cyclosporine

Tableau II. Stratégies thérapeutiques couramment utilisées dans les IBD chez le chien.

N.B. Si plusieurs sites sont affectés, il est préconisé d'adopter un traitement visant d'abord les signes cliniques les plus évocateurs de la région affectée le plus sévèrement.

Pronostic et évaluation de la réponse au traitement

La plupart des études indiquent un pronostic bon à excellent, à court terme.⁹⁰ Cependant, les chances de guérison sont faibles et les récurrences, fréquentes. Après la fin du traitement de nombreux animaux se maintiennent en rémission avec une diète spécifique uniquement. Les échecs des traitements s'expliquent par des erreurs diagnostiques, la présence d'une pathologie sévère ou de lésions irréversibles telles que la fibrose ou l'atrophie glandulaire, la mauvaise observance des clients, l'utilisation inappropriée des traitements ou de la diète ainsi que la présence de pathologies concomitantes. Avec le développement du CIBDAI et CCECAI, la réponse au traitement peut désormais être évaluée de façon plus objective.

Cependant, il n'existe pas de corrélations entre les scores histopathologiques et ces index. De plus, dans plusieurs études, le grade histopathologique ne change pas avec le traitement,^{79,113,139} de même que le nombre total de cellules de la lamina propria ou le nombre de cellules T.⁷⁹ Une étude récente s'est penchée sur les facteurs pronostiques des entéropathies chroniques.⁹⁵ Les signes GI de type « petit intestin », une albuminémie avant traitement <20g/L, un taux sérique de cobalamine <200 ng/L, la présence de lésions duodénales sévères à l'endoscopie, un index CIBDAI élevé et une réponse faible à la diète d'élimination sont de mauvais facteurs pronostics. De même, un CCECAI avec une valeur seuil de 12 a démontré un pronostic défavorable avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 83%.

Le retard de vidange gastrique, un des troubles de la motilité gastrique chez le chien

Le retard de vidange gastrique (RVG) est le trouble de motilité gastrique le plus fréquemment rencontré chez le chien.¹⁴⁰ Le transit rétrograde (reflux duodéno-gastro-oesophagien) et la vidange gastrique accélérée sont moins bien définis. Ces troubles résultent de processus pathologiques altérant les fonctions gastriques normales, c'est-à-dire la réception des aliments, le mélange et la dispersion des particules alimentaires ainsi que leur expulsion dans l'intestin grêle.

Physiologie de la vidange gastrique

La vidange gastrique est une réponse hautement coordonnée à la présence de nourriture ou de liquide dans l'estomac. Elle vise à fournir l'ingesta à l'intestin grêle, à un rythme et selon une forme qui optimisent l'absorption des nutriments.¹⁴¹ Lors de l'ingestion d'un repas, la relaxation de l'estomac proximal permet d'augmenter le volume gastrique sans augmenter la pression, ce qui favorise la rétention de nourriture par l'estomac et le passage dans le duodénum à une vitesse qui correspond à sa capacité d'absorption. Deux phases distinctes, sous contrôle vagal, peuvent être mises en évidence : la phase de relaxation réceptive, après la déglutition, où le sphincter inférieur de l'œsophage et l'estomac proximal se relâchent pour laisser passer le bolus et la phase d'accommodation gastrique, où l'estomac proximal se relâche de façon prolongée en réponse au remplissage. Durant la période post-prandiale, le pylore possède une fonction de filtre. Les liquides sont facilement expulsés et la rapidité de la vidange est proportionnelle à leur volume. Les solides sont pris en charge différemment, puisqu'ils doivent être réduits en des particules de taille inférieures à 2 mm avant de passer le pylore.¹⁴¹ Le processus de trituration permet cette réduction, grâce au péristaltisme de l'antrum qui crée un va et vient des aliments. Ainsi, en période post-prandiale, la phase digestive est constituée des contractions toniques du fundus et des contractions de l'antrum alors que les contractions du pylore et du duodénum sont inhibées. La phase liquide du repas est évacuée de façon exponentielle en fonction du temps, alors que la phase solide est évacuée d'abord très lentement puisqu'elle doit subir le

processus de trituration puis lentement, suivant une distribution linéaire. Les particules non digestibles de taille <1,6mm sont évacuées lors de cette phase. Entre les repas ont lieu des complexes moteurs migrants (CMM), cycliques et subdivisés en plusieurs phases. La phase I est caractérisée par une absence d'activité contractile, la phase II, par une activité contractile irrégulière, et la phase III, par d'intenses contractions péristaltiques de la région distale de l'estomac. La phase III est suivie d'une nouvelle phase I, de quiescence. Les CMM permettent l'évacuation des particules non digestibles de taille >2mm et résistantes à la trituration. Chaque CMM dure environ 2h.

Les vitesses de vidanges gastriques sont très variables entre différents sujets et au sein d'un même individu. De nombreux facteurs tels que le stress,¹⁴² la taille de l'animal,¹⁴³ la densité énergétique du repas,¹⁴⁴ la taille des particules ingérées et la composition du repas interviennent dans la modulation de la vidange gastrique. En effet, les hydrates de carbone sont évacués plus rapidement que les protéines et que les graisses.¹⁴⁵ Ces dernières inhibent la motilité fundique et antrale et stimulent la contraction du pylore. De même, les fibres contenues dans l'ingesta retardent également la vidange gastrique. Ces variations rendent donc l'évaluation du RVG difficile.

Étiologie du retard de vidange gastrique

Les obstructions mécaniques au flux gastrique, un désordre fonctionnel ou une combinaison des deux peuvent être à l'origine du RVG. Les causes mécaniques incluent¹⁴⁶ la sténose pylorique congénitale, les corps étrangers, l'hypertrophie de la muqueuse pylorique, la gastrite granulomateuse, éosinophilique ou fongique (*Pythium*), les polypes, les néoplasmes, les compressions extra-gastriques par un néoplasme duodéal, une inflammation ou un abcès pancréatique. Les anomalies fonctionnelles peuvent être primaires ou secondaires à une maladie infiltrative, inflammatoire ou ulcéreuse du tractus GI supérieur, à des déséquilibres électrolytiques (hypokaliémie, hypocalcémie), à un problème endocrinien / métabolique (hypoadrénocorticisme, diabète mellitus, urémie, hypergastrinémie), à certaines classes de médicaments (anticholinergiques, agonistes β -adrénergiques, opiacés), à une péritonite, à une inhibition nerveuse (trauma, douleur, stress) ou une dysautonomie. Une hypomotilité gastrique peut également faire suite à une chirurgie abdominale ou spinale. Lorsque aucune cause sous-jacente n'est mise en

évidence, on parle de RVG idiopathique ou de gastroparésie. Chez l'homme, la gastroparésie est souvent associée à d'autres troubles fonctionnels GI tels la dyspepsie fonctionnelle. Celle-ci est caractérisée par une douleur persistante ou récurrente ou un inconfort centré sur la région abdominale haute, sans évidence de maladie organique sous-jacente qui pourrait expliquer les symptômes.¹⁴⁷ Le RVG est présent chez 23 à 59% des patients dyspeptiques.¹⁴⁸ Les patients dyspeptiques ayant un RVG des solides sont plus souvent sujets aux vomissements, à la sensation de lourdeur postprandiale et de nausée.¹⁴⁹ Des troubles GI fonctionnels similaires à la dyspepsie n'ont pas encore été mis en évidence chez le chien.

Une combinaison de facteurs neuronaux, hormonaux et paracrines agissent, via des récepteurs sur des cellules cibles, sur la régulation et l'intégration de la motilité GI. De plus, le système nerveux entérique et l'innervation autonome sympathique et parasympathique contrôlent l'activité du tractus GI. Toute substance ou toute pathologie altérant ces mécanismes normaux de contrôle peuvent perturber la motilité gastrique.

Présentation clinique et méthodes diagnostiques

Les signes cliniques varient en fonction de la cause sous-jacente. Des vomissements comprenant des particules digérées ou non et du liquide ont souvent lieu 8h à 16h après le repas. Ils sont parfois projectiles, lors d'obstruction mécanique telle une sténose pylorique. Le propriétaire peut observer un inconfort abdominal, des ballonnements, une distension abdominale, qui disparaissent souvent après les vomissements. Au fil du temps, l'animal peut perdre du poids. Lors de pathologie inflammatoire concomitante, l'animal peut être anorexique et présenter de l'hématémèse ou du méléna.

Le signalement et l'anamnèse peuvent orienter le clinicien. Par exemple, des vomissements au sevrage évoquent une sténose pylorique, les races brachycéphales et les petites races sont sujettes à la pylorogastropathie hypertrophique, les grandes races à la torsion dilatation d'estomac et les animaux âgés, aux néoplasmes.¹⁴⁰ L'examen physique vise à identifier les causes de vomissements tels des corps étrangers, des masses intestinales ou extra-intestinales et les effets systémiques des vomissements comme la déshydratation et la faiblesse. L'hématologie et la biochimie sont peu spécifiques. Certains néoplasmes comme les carcinomes gastriques engendrent une anémie souvent ferriprive. Les désordres

électrolytiques sont rares, sauf lors d'obstruction entraînant une alcalose hypochlorémique. Une hypokaliémie peut résulter de vomissements chroniques mais peut aussi être la cause d'une hypomotilité gastrique. L'évaluation clinique du RVG par les examens complémentaires est relativement complexe. Il est plus intéressant d'évaluer la vidange de la phase solide puisque certaines pathologies ne sont pas détectables lors de l'examen de la phase liquide.¹⁵⁰ Des tables de références sur les durées de vidange en fonction du type d'aliment sont disponibles pour certaines techniques mais elles sont issues d'études réalisées en conditions expérimentales et non standardisées, sur des animaux en bonne santé.¹⁴¹ Les extrapolations pour des animaux malades et les comparaisons sont donc difficiles.

La radiographie abdominale peut montrer un estomac distendu par des fluides.¹⁴⁶ Des vues séquentielles latérales et ventrales peuvent être réalisées sur une période de 4h à plus de 12h après l'ingestion de baryum liquide, d'un repas baryté ou de solides non digestibles tels des sphères de polyéthylène imprégnées de baryum (barium-impregnated polyethylene spheres : BIPS). Chez le chien, la vidange gastrique du liquide baryté est de 1 à 4h.¹⁴⁶ L'inconvénient de cette technique est qu'elle mime la phase liquide plutôt que la phase solide et n'est pas représentative de la vidange physiologique consécutive à un repas normal. L'association d'un repas avec le liquide baryté ne résout pas vraiment ce problème puisque les aliments et le baryum se dissocient rapidement et faussent les mesures.¹⁵¹ Certains auteurs considèrent que si la plupart du liquide baryté est retenu dans l'estomac après 4h, si du liquide est encore présent dans l'estomac 12h après son administration ou si une grande quantité de repas baryté est retenue plus de 8-10h dans l'estomac, un RVG est présent.¹⁴⁶ Les BIPS sont administrées avec de la nourriture semi-liquide, en quantité suffisante pour couvrir 25% des besoins quotidiens de l'animal. La quantité et le pourcentage de BIPS ayant quitté l'estomac sont comparés à une courbe de référence fournie par le fabricant. D'accès facile, non invasive, la radiographie mesure la vidange en temps réel mais nécessite une certaine contention de l'animal et ne permet qu'une interprétation semi-quantitative.

L'endoscopie permet de visualiser les anomalies anatomiques et les obstructions. L'analyse histopathologique des biopsies peut confirmer certains diagnostics, par exemple des

néoplasmes ou des processus inflammatoires. Une laparotomie et des biopsies de paroi entière sont parfois nécessaires afin d'examiner les muscles et les plexus nerveux.

D'autres méthodes plus fiables mais plus difficiles à mettre en oeuvre peuvent quantifier la vidange gastrique. La radioscintigraphie est le test diagnostique de référence en médecine humaine et chez le chien. Un jeûne de 12 à 24h est suivi d'un repas avec un marqueur radioactif, le ^{99}Tc -mebrofenin. Des radiographies sont ensuite réalisées à intervalles réguliers et le comptage des particules radioactives mesure la vidange. Cette technique non invasive, réalisée en temps réel, évalue la phase solide et la phase liquide mais nécessite l'usage d'un radioisotope, d'un équipement particulier et de personnel. De plus, la contention n'est pas toujours aisée et peut créer un biais, en raison de l'influence du stress sur la vidange gastrique. Les tests d'expiration constituent une autre technique fiable.¹⁴⁴ Un substrat marqué au ^{13}C (^{13}C -octoanate, ^{13}C -acétate, ^{13}C -Glycine) est rapidement absorbé et métabolisé en $^{13}\text{CO}_2$ après la vidange gastrique puis évacué par la respiration. Un masque ou une chambre reliés à un tube permettent de récolter l'air expiré qui est envoyé en laboratoire et analysé dans un délai de 60 jours. Non invasif, ce test est malheureusement peu disponible et ne mesure pas la fonction en temps réel. Aucune étude n'a encore mesuré l'effet des pathologies associées aux désordres de motilité gastrique. De plus, ce test nécessite des fonctions grêles et hépatiques normales pour l'absorption et le métabolisme du substrat. L'échographie qui estime les changements de volumes antraux à des temps définis montre une bonne corrélation avec les résultats des tests d'expiration.¹⁵² Les vidanges de la phase liquide,¹⁵³ semi-solide,¹⁵² et solide¹⁵⁴ ont déjà été étudiées. Non invasive, réalisée en temps réel, l'échographie permet la visualisation des contractions antrales et une interprétation semi-quantitative. Cependant, l'antra est difficile à visualiser lors de sécrétions gastriques et les corrélations entre les volumes antraux et les paramètres de la vidange ne sont pas encore établis. Chez l'homme, l'évaluation de la vidange gastrique peut se faire grâce à l'usage de traceurs sanguins comme le paracétamol, de la résonance magnétique, des mesures d'impédance par épigastrographie ou tomographie mais ces techniques ne sont pas encore décrites chez l'animal.¹⁴¹ Récemment, une capsule de télémétrie à ingérer (SmartPill Corporation, New York, NY, USA) a été développée et offre une avancée prometteuse dans l'évaluation de la vidange gastrique. Cette capsule transmet en temps réel le pH intraluminal, la pression liée aux différentes phases de l'activité

gastrique et la température ambiante. Le temps nécessaire à la sortie de la capsule de l'estomac vers le duodénum est mesuré par le moment où il y a un changement important de pH, caractéristique du milieu duodéнал. Bien que cette méthode utilise une capsule insoluble plutôt qu'un repas physiologique, elle est bien corrélée à la scintigraphie.¹⁵⁵ La fréquence et l'amplitude des contractions antrales sont également mesurables et se sont montrées significativement différentes chez des patients ayant un RVG comparées à des contrôles.¹⁵⁶ Cependant, une étude utilisant cette technologie n'a pas montré de différences significatives entre la motilité GI de chiens ayant reçus du métoclopramide, du cisapride, de l'érythromycine et du maropitant par comparaison à des chiens ayant reçu un placebo.¹⁵⁷

Traitement

Le traitement du RVG se base avant tout sur l'étiologie. Par exemple, les ulcères, les érosions et l'inflammation requièrent un traitement médical, les corps étrangers, un retrait par endoscopie ou par voie chirurgicale. Les sténoses pyloriques, les polypes, les gastropathies hypertrophiques sont traitées chirurgicalement, de même que certains néoplasmes, polypes et granulomes.

Quelle que soit la cause, des modifications alimentaires telles que des diètes semi-liquides, restreintes en lipides et fibres, associées au fractionnement des repas, faciliteront la vidange.

Dans les situations non obstructives, les agents prokinétiques peuvent augmenter et coordonner la motilité GI, facilitant ainsi la vidange gastrique. Le métoclopramide, antagoniste des récepteurs périphériques et centraux de la dopamine, possède en plus de ses propriétés anti-émétiques, une action prokinétique grâce à d'autres propriétés pharmacologiques, par exemple, l'antagonisme des récepteurs 5-hydroxytryptamine (5-HT)₃ et l'agonisme des récepteurs 5-HT₄.¹⁵⁸ Il augmente la pression du sphincter inférieur de l'œsophage et limite la sévérité, la fréquence et la durée des épisodes de reflux du contenu GI vers l'œsophage. Il augmente l'amplitude et la fréquence des contractions antrales, inhibe la relaxation du fundus et coordonne la motilité gastrique, pylorique et duodéнаle. Le métoclopramide facilite plus le passage de la phase liquide que celui de la phase solide. Il n'a pas d'effets sur la motilité colique. Le métoclopramide est préconisé à

la dose de 0,2-0,5mg/kg PO ou SC q8h,¹⁴⁰ au moins 30 minutes avant les repas ou au coucher.

Les agonistes sérotoninergiques se lient aux récepteurs de la 5-HT₄ des neurones cholinergiques entériques, induisant la dépolarisation et la contraction des muscles lisses gastro-intestinaux. Certains d'entre eux, comme le cisaprid ont également une action antagoniste des récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₃ sur les neurones cholinergiques entériques et des effets directs, non cholinergiques, sur les muscles lisses du côlon.¹⁵⁸ Le cisaprid augmente la pression du sphincter inférieur de l'œsophage. Le chien qui, contrairement au chat et à l'homme possède des muscles striés dans sa portion oesophagienne distale, ne bénéficie pas des propriétés péristaltiques oesophagiennes du cisaprid. Ce dernier stimule l'activité motrice du pylore et du duodénum en augmentant la coordination antropyloroduodénale et en augmentant la distance de propagation moyenne des contractions duodénales. Il semble donc plus efficace que le métoclopramide pour la stimulation de la vidange gastrique¹⁴⁰. Cependant, chez l'homme il a été retiré du marché car il entraînait des arythmies ventriculaires et des morts subites lorsque associé à d'autres drogues métabolisées par le cytochrome P450. Aucun effet secondaire de cette ampleur n'a été constaté en médecine vétérinaire jusqu'à présent. La dose préconisée chez le chien est 0,1-0,5 mg/kg PO q8h, 30 min avant repas.¹⁴⁰ L'érythromycine, un antibiotique de la classe des macrolides est un agoniste des récepteurs de la motiline. Il augmente la pression du sphincter inférieur de l'œsophage et permet la contraction de l'antre. Il est surtout utile pour la vidange de la phase solide, en stimulant la phase III des complexes moteurs migrants.¹⁴⁰ Les contractions initiées dans l'antre se propagent jusque dans l'iléon terminal. L'érythromycine induit également des contractions coliques proximales régionales mais non propulsives. Métabolisée par le cytochrome P450, ce médicament peut ralentir le métabolisme hépatique d'autres molécules. La dose procinétique est de 0,5-1mg/kg PO q8h alors que l'activité antibiotique a lieu à la dose de 10-20 mg/kg q8h. Les effets prokinétiques du mitemincal, un autre agoniste des récepteurs de la motiline dérivé de l'érythromycine ont récemment été étudié chez des chiens en bonne santé et des chiens conscients sur lesquels un retard de vidange aurait été induit. Dans les deux groupes, une accélération de la vidange gastrique a été observée, selon un effet dose-dépendant et de façon plus robuste que le cisaprid¹⁵⁹. Certains antagonistes des récepteurs histaminiques H₂ comme la nizatidine (2,5-5 mg/kg

PO q24h) et la ranitidine (1-2 mg/kg PO q12h) aident aux contractions du tractus GI proximal en plus d'inhiber la production acide de l'estomac.¹⁵⁸ Leur action inhibitrice sur l'acétylcholine-estérase permet une disponibilité plus importante de l'acétylcholine pour se lier aux récepteurs cholinergiques des muscles lisses. La ranitidine crée moins d'interférence avec le métabolisme des autres molécules par le cytochrome P450 que la cimétidine. La nizatidine n'a pas d'effet sur le système microsomal hépatique. Ces deux molécules ont donc une grande marge de sécurité.

Plusieurs jours de traitement sont généralement nécessaires avant de voir un effet bénéfique.

De nouvelles techniques à base de stimulateurs électriques sont en voie de développement pour le traitement des RVG en médecine humaine. Certaines études expérimentales utilisent le chien comme modèle animal de RVG. Dans ce contexte, la pose d'électrodes gastriques in situ, suivie de stimulations électriques se sont montrées efficaces pour accélérer la vidange gastrique chez des chiens sains où un RVG a été induit.¹⁶⁰⁻¹⁶² Cependant, le développement de nouveaux systèmes et d'études cliniques contrôlées sont nécessaires pour prouver leur efficacité clinique en médecine humaine, comme en médecine vétérinaire.

Chapitre deuxième : Présentation de l'article
**« Gastrointestinal assessment in dogs presented with excessive
licking of surfaces »**

Véronique Bécuwe, Marie-Claude Bélanger, Diane Frank, Joane Parent and Pierre Hélie

Abstract

Objective: Characterize excessive licking of surfaces (ELS) in dogs and demonstrate that it can be a sign of underlying gastrointestinal (GI) pathology rather than an obsessive-compulsive disorder

Design: Prospective clinical study

Animals: Twenty dogs presented with ELS (L group) divided in 2 subgroups of 10 dogs each: L0 without and LD with concomitant digestive signs. Ten healthy dogs assigned to a control group (C group)

Procedures: Behavioral, physical and neurological examinations were performed prior to a complete work-up of the GI system (CBC, serum chemistry panel, urinalysis, measurement of total serum bile acids and canine specific pancreatic lipase immunoreactivity, fecal flotation by zinc sulfate, fecal culture, abdominal ultrasonography and upper GI endoscopy with biopsies). Based on results, appropriate treatment was recommended. Dogs were monitored subsequently for 90 days during which the licking behavior was recorded

Results: Gastrointestinal disorders were identified in 14/20 L dogs. Underlying GI disorders included eosinophilic infiltration of the GI tract, lymphoplasmacytic infiltration of the GI tract, delayed gastric emptying, irritable bowel syndrome, chronic pancreatitis, gastric foreign body and giardiasis. Significant improvement (>50%) in frequency or duration of the basal ELS behavior was observed in the majority of dogs (56%). Resolution of ELS occurred in half of the L dogs. Except for ELS, there was no significant difference in behavior (e.g. anxiety) between L dogs and C dogs

Conclusions and Clinical Relevance: GI disorders should be considered in the differential diagnosis of ELS in dogs

Excessive licking of surfaces (ELS) refers to licking of objects and surfaces such as floors, walls, carpets, and furniture, in excess of duration, frequency or intensity as compared to that required for exploration.¹ ELS in dogs is poorly documented in the literature. It is difficult to assess the prevalence of this behavior because, although it appears abnormal and intolerable to some owners, most accept the behavior or simply ignore it.² Differential diagnosis of ELS includes dental and oral disease, primary central nervous system (CNS) disturbances such as brain tumors or hydrocephalus, electrolyte imbalances, metabolic diseases, toxicants (lead), side effects of drug therapy, brain aging or cognitive dysfunction, and lastly gastrointestinal (GI) disorders.³ However, most authors attribute this behavior to obsessive compulsive disorder (OCD),^{1,3-5} i.e., a normal behavior performed in an inappropriate, excessive or out-of-context manner.¹ For some behaviorists, this repetitive, exaggerated and sustained behavior is brought on by conflict, stress and anxiety and can be generalized out of this context and interfere with daily activities.⁴ The recommended treatment for OCD is anti-depressant drugs combined with behavioral therapy.⁶⁻⁸ In general, improvement of OCD, which refers to a reduction in frequency or duration of the behavior, is observed in 2/3 dogs,⁴ but to the authors' knowledge, there are no published data that report complete resolution. Our hypothesis is that ELS is not behavioral but rather a manifestation of nausea or abdominal discomfort resulting from an underlying GI disorder. The aims of this prospective study were to (1) characterize ELS, (2) perform a complete GI diagnostic work-up of dogs presented with ELS, (3) evaluate the outcome of this behavior following appropriate treatment of the underlying GI disorder, and (4) determine the role of anxiety disorders in ELS.

Materials and methods

Animals

The study was approved by the Animal Care Committee of the University of Montreal.

Dogs were recruited between February 2007 and May 2008 at the Veterinary Teaching Hospital of the University of Montreal, from referring veterinarians, hospital staff and advertisements in a veterinary local newspaper and local television program. Twenty consecutive licking dogs (L group) were assigned to 2 subgroups of 10 dogs each, based on the presence (LD subgroup) or absence (L0 subgroup) of signs associated with GI disorders such as diarrhea, vomiting or abdominal pain. When a subgroup had reached n=10, only dogs that qualified for the other subgroup were enrolled until n=10. Owners had to film the licking behavior of their dogs at home. A board certified behaviorist (DF) reviewed the videotapes and questionnaires filled by owners about the frequency and duration of the licking behavior to determine whether a given dog met inclusion criteria for the study. Additionally, owners had to record daily licking behavior and/or GI signs for two weeks prior to the medical investigation in a logbook prepared by the investigators. Dogs were included in the study if they licked surfaces such as floors, walls, carpets, and furniture regularly (increased duration or increased frequency). Dogs that licked themselves or their owners were included if they also presented ELS. Dogs fed with a GI specific medical diet were included if licking was still observed in a similar pattern to the one observed prior to the introduction of the new food. Dogs were excluded if they only licked their owners or themselves as in acral lick dermatitis or if they were receiving medication for GI or ELS disorders. Ten healthy dogs recruited from students and staff of the hospital, were assigned to the control group (C group). These animal were included if they had normal physical, neurological and behavioral examinations, and normal CBC, serum chemistry, and urinalysis.

Clinical evaluation

A consent form was signed by all owners. Dogs were fasted at home for a minimum of 12 hours prior to the evaluation. They underwent a complete history and physical examination by a board certified internist (MCB). Questions about the presence of GI signs that could be associated with digestive disorders (i.e. flatulence, borborygmus, eructation) were asked. A

neurological examination by a board certified neurologist (JP) followed. If a neurological abnormality was found, further investigations were performed to evaluate if ELS could have been associated to a neurological abnormality. If a dermatological disorder was suspected based on history or physical examination, skin scrapings, cytology and histopathology were performed by a board certified dermatologist and findings were taken into account for the diagnosis and recommended treatment. Dermatological treatment was performed before the GI treatment in order to eliminate possible confounding factors associated with improvement of the ELS.

GI diagnostic work-up

A complete GI diagnostic work-up was performed in all L and C dogs. It included CBC, serum chemistry panel, measurement of total serum bile acids before and after a test meal, and canine specific pancreatic lipase immunoreactivity. Stool samples were examined for endoparasitic ova and *Giardia* sp using zinc-sulfate flotation technique. A rectal smear was obtained for fecal cytology and culture. A board-certified radiologist performed a complete abdominal ultrasonography at the end of which a cystocentesis was performed for urinalysis. Food and water were then withheld for the night. Dogs were anesthetized the following day. Premedication was performed with butorphanol +/- acepromazine, induction was obtained with propofol, and isoflurane was used for maintenance. During anesthesia, dogs underwent a complete oral and dental examination. A standard upper GI endoscopic examination^a was performed by a board-certified internist (MCB). The macroscopic appearance of both the stomach and the duodenum were evaluated as described elsewhere.⁹ In all dogs, a minimum of 16 mucosal samples was collected using a flexible through-the-endoscope coated disposable pinch biopsy forceps with a jaw configuration and 2.3 mm Alligator cups with needle. Two mucosal samples were taken from each of the following 5 gastric locations: cardia, greater curvature and fundus, lesser curvature, pyloric antrum, pylorus. A minimum of 6 mucosal samples was obtained from the orad duodenum. Other samples were also collected if specific lesions were observed. A subjective diagnosis of delayed gastric emptying was made when a large amount of food was still present and obstructed the entire pyloric antrum and/or fundus after more than 12 hours of fasting.¹⁰ If any dog had a history or clinical signs compatible with a colic disorder such as dyschesia,

tenesmus or presence of mucus in the stools, a colonoscopy with colonic biopsies was performed.

Tissue samples were fixed by immersion in 10% neutral buffered formalin, routinely processed, embedded, sectioned, and stained with haematoxylin and eosin. Sections were evaluated by a blinded board-certified pathologist (PH). Criteria used for histological evaluation are those recently described by the World Small Animal Veterinary Association GI Standardization Group.¹¹

Behavioral evaluation

Behavior was evaluated by a board certified behaviorist (DF) using a standardized questionnaire. Medical history, feeding, drinking, elimination, grooming, sleeping, exploratory, play, sexual, and maternal behaviors were recorded as well as aggression, behavioral development, family composition and physical environment. Information about ELS included age at onset, frequency and duration of bouts, changes in frequency and duration of bouts since onset, occurrence of any situation eliciting the behavior, time of the day when it occurred. During the behavioral appointment, a thirty-minute videotape of the dog was recorded with a battery-powered camera^b. Dogs were then filmed for two hours after their test meal to record their post-prandial behaviors. A battery-powered camera^c was mounted on the outside of each kennel and activated as soon as the dog was fed and turned off two hours later. Videotapes of the behavioral appointment and of the first 30 minutes after the test meal were viewed by a single blinded observer unfamiliar with the study protocol using the Observer® software (Noldus Information Technology, Inc., Leesburg, VA). Behaviors were sampled and recorded in terms of frequency or duration of occurrence. Postures (standing, sitting, lying with head on the floor or lying with head raised), respiratory rate (panting, not panting, invisible), locomotion (moving, immobile, not visible), vocalizations (presence, absence, undetermined), attention to environment (oriented, passive, unknown) and oral behavior (feeding, drinking, no oral behavior, other oral behavior, not seen) recorded as “state” were reported as percentage of observation time, and “events” (licking lips, yawning, swallowing) were reported in terms of frequency of occurrence. The specific goals of the video analysis were 1) to see if some dogs behaved differently in the stressful contexts of veterinary consultation and hospitalization, 2) to

determine if licking dogs were more anxious than control dogs in the veterinary context, and 3) to determine if they had subtle or typical behaviors after ingesting their meal (for example, excessive lip licking present only after the meal could be a sign of nausea or discomfort).

Treatment and monitoring

Based on clinical presentation, laboratory test results, endoscopic and histopathological findings a diagnosis was made and a specific treatment was recommended by a board-certified internist (MCB). If no specific GI disorder was found, a non-specific treatment was recommended, such as an elimination diet^d, antacid or anti-emetic as nausea was considered a potential cause of ELS. In all dogs with ELS, response to treatment was monitored and evaluated by a series of phone conversations with owners at day 30, 60 and 90 from onset of treatment. During this period, owners had to complete the logbook in which they recorded every episode of licking, its duration and any digestive signs. At day 30, 60 and 90, logbooks were sent to the investigators. If inadequate compliance was observed by investigators or if a new treatment was needed, follow up time was prolonged until the same treatment was correctly administered for 90 days. Follow-up phone calls were also performed with owners of the control dogs to ensure that no licking behavior or digestive signs had developed during the study period. If a dog did develop these signs, it was eliminated from the study. Improvement in frequency and duration was established by a 4-scored scale based on logbooks and owners' perceptions. At day 30, 60 and 90, the following improvement scoring was attributed for the frequency of licking of surfaces: 1 = dogs licked as often as day 0; 2 = dogs improved < 50% in frequency; 3 = dogs improved \geq 50% in frequency; 4 = dogs stopped licking. The same scale was used for duration of bouts. A global improvement was then extrapolated from the frequency and duration improvement scoring as a positive or a negative outcome. A positive outcome was attributed if frequency and duration improved 50% or more (frequency and duration score of 3 or 4). A negative outcome was attributed if frequency and duration improved less than 50% (frequency and duration score of 1 or 2).

Statistical analysis

To determine differences between groups of dogs with regard to sex, age, weight and presence of GI disorders, student T test for equal variances and exact binomial test were used. To evaluate associations between GI disorders and groups, outcome and subgroups, and GI disorders and outcome, the exact Chi square test and Cochran-Mantel-Haenszel test were used. A value of $P < 0.05$ was considered significant. For the behavioral analysis, a repeated measures negative binomial regression model was used for events. Environment (hospitalization or consultation) was the factor within subject, group was the factor between subjects and, length of the film was the offset. For 'state' variables, repeated measures linear model was used with the same factors as above. Only data from video recording were analyzed at this time. Data on behaviors other than licking, provided during the behavioral interview, have not yet been compiled or analyzed. Contrasts between group means in each environment and between environment means for each group were conducted with the Bonferroni sequential correction. All analyses were performed using commercially available statistical software^e.

Results

Description of dogs with ELS

No sex predilection was found and there was no difference in sex distribution between the L group and the C group ($P=0.502$). Five males and 5 females belonged to the C group. Twelve males and 8 females belonged to the L group (6 males and 4 females in each of the LD and L0 subgroup). No distinction was made regarding the neutering status, as only 4 dogs in the study (3 of them belonging to the C group) were intact. Descriptive data are presented in **Table I and Table II**. Sixteen breeds were represented. Mean age at presentation was 4.8 years (range, 1-10) in the L group; mean age was not significantly different ($P=0.849$) between L0 and LD subgroups. Mean age of onset of ELS was 2.1 years and it did not differ between LD and L0 subgroups [(range, 0.5-4)] ($P=0.519$). Of the 30 dogs enrolled, 2 dogs (1 LD and 1 C) were receiving phenylpropanolamine for urinary incontinence and 1 dog (C) was treated with clomipramine for interdog aggression. Mean licking duration was 29.3 months (range, 1-52) for the LD subgroup and 31.3 months (range, 6-82) for the L0 subgroup, which was not significantly different ($P=0.85$). No licking pattern difference was observed between subgroups. Different types of surfaces were licked: floors, doors, banister, chairs, sofas, carpets, blankets, cushions, clothes, metallic objects and dishes. Frequency of bouts varied from 1/week to 20/day. Daily ELS was observed in 17/20 dogs. Duration of a single bout varied from a few seconds to 16 hours in length. At home, ELS was more frequent following feeding in 8 L dogs (3 of the LD dogs and 5 of the L0 dogs).

Clinical Evaluation

A variety of GI signs were observed (**Table I**). In the LD subgroup, 6 dogs were presented with upper GI signs, 1 dog with lower GI signs, and the other 3 dogs showed mixed signs. Colonoscopy was performed in two dogs, one with lower GI signs (dog 9) and one with upper and lower GI signs (dog 6). Neurological evaluation did not reveal any abnormality except for one dog with an abnormal gait in which breed and history suggested craniocervical abnormality.

For 7 LD dogs and 8 L0 dogs, owners described that their dogs also excessively licked themselves, particularly thoracic or pelvic limbs; dermatological examination, including

skin scraping, cytology and histopathology did not reveal any dermatological abnormality, except for one L0 dog, diagnosed with a mild malassezia pododermatitis.

GI disorders

Seventy percent (14/20) of the L dogs had GI abnormalities as compared to 30% (3/10) of the C dogs. However, this difference was not statistically significant ($P=0.056$). Several GI disorders were found in the L group (**Table I**), including eosinophilic infiltration (EI) of the GI tract ($n=5$), lymphoplasmacytic infiltration (LPI) of the GI tract ($n=3$), delayed gastric emptying ($n=7$), irritable bowel syndrome (IBS) ($n=1$), chronic pancreatitis ($n=1$), giardiasis ($n=1$) and gastric foreign body ($n=1$). Sixty five percent of licking dogs (13/20) had a proximal GI disorder. **Figure 1** shows distribution of the disorders in the different subgroups. The C dogs with GI abnormalities had mild inflammatory infiltration ($n=1$: gastric EI, $n=1$: duodenal LPI, $n=1$: duodenal EI). For L dogs, infiltrations of the stomach were classified as mild ($n=3$) moderate ($n=2$) or severe ($n=1$). Infiltrations of the small intestine were classified as mild ($n=4$) or moderate ($n=1$). In 4 L dogs showing cellular infiltration, delayed gastric emptying (subjective) was also observed. Prevalence of EI of the GI tract was not significantly different between C (2/10) and L subgroups (5/20) ($P=0.76$) but within the L group, LD dogs (5/10 dogs) were more likely to have EI than L0 dogs (0/10 dogs) ($P=0.04$). No significant association was found between LPI and subgroups of licking dogs ($P=1$) or between delayed gastric emptying and subgroups of licking dogs ($P=0.15$). Treatments included fenbendazole, commercial elimination diets and prednisone, sometimes associated with cyclosporine for infiltrative disorders. Prokinetic drugs, antacids and canned food were prescribed for delayed gastric emptying. Sulfasalazine and a supplementation in soluble fibers were used for the IBS-dog. The dog with giardiasis was treated with fenbendazole. The gastric foreign body [30 cm (12 inches) nylon rope] was removed with grasping forceps, during the endoscopic procedure. No GI abnormality was found in 6 L dogs ($n=5$ in L0 and $n=1$ in LD). A non-specific treatment (elimination diet, antacids \pm antiemetic drugs) was therefore instituted.

Outcome

The outcome of ELS behavior throughout the study period is summarized in **Table III**. Two L0 dogs were excluded from the study, one at day 30 for owner non compliance, and one at day 60 lost to follow up. At day 30, a positive outcome was observed in 57.8% (11/19) of the L dogs with no significant difference between the LD and L0 subgroups ($P=0.37$). At day 60, a positive outcome was observed in 44.4% (8/18) with the LD dogs (7/10) showing a better outcome than the L0 dogs (1/8) ($P=0.02$). At day 90, the positive outcome increased to 56% (10/18) with no statistical difference between subgroups ($P=0.054$). At day 30, 60 and 90, respectively 3/19 (16%), 4/18 (22%) and 9/18 (50%) licking dogs had stopped licking. The prevalence of total resolution of the behavior was not significantly different between subgroups at day 30 ($P=0.21$), 60 ($P=0.09$) or 90 ($P=0.15$). Of the six dogs without GI abnormality and treated non-specifically (hypoallergenic diet and famotidine), two had stopped licking at day 90. One dog from the L0 subgroup did not improve. Outcome was not associated with the type of GI disorder.

Behavioral measures

Statistical analysis included events and states that were the most frequently observed (yawning, lip licking, standing, sitting, lying with head on the floor or lying with head raised, panting, immobility, vocalizations, oriented to the environment, feeding, oral behavior). No significant differences were noted for events or states between groups during consultation or hospitalization (**Table IV**). When events or states during consultation and hospitalization were compared within a group, no significant differences were found. The only exception was for L0 dogs, who yawned 33 times less frequently during hospitalization than during consultation ($P<0.0001$) and vocalized more during hospitalization ($P=0.0001$). Dogs from the C group also yawned 10 times less frequently during hospitalization than during consultation.

Discussion

In the present study, the characterization of ELS behavior is described. Evidence that ELS behavior can be associated with an underlying GI disorder is provided. When a GI disorder is identified and properly treated, significant improvement occurs in the majority of ELS dogs with resolution in 50% of affected animals. To the authors knowledge such therapeutic success rate has never been reported in the veterinary literature for a repetitive behavior.

ELS usually appears at a young age (mean = 2.1 years). There is no breed or sex predilection. Various licking patterns may be observed as type of surfaces licked and frequency and duration of bouts may vary greatly from one dog to another. Extensive behavioral evaluation including video analysis did not enable us to identify anxiety disorders in licking dogs compared to control dogs during consultation (when animals were fasted) and during hospitalization (after feeding). Based on activity levels (motor activity), vigilance (oriented to environment, head held up while lying down), vocalizations, and panting rate, the studied L dogs were not more anxious than the C dogs within the veterinary context. Since OCD is defined as an anxiety related disorder,³ ELS should not be considered primarily as an OCD.

Our data suggest that a majority of ELS dogs have concomitant GI disorders. Although the P value (0.056) for prevalence of digestive abnormalities was not statistically significant between the L group and C group, the outcome of ELS dogs in the present study is clinically important. Indeed, the P value should be regarded in light of the 3 asymptomatic control dogs that had mild histological GI tract inflammatory cell infiltration. Clinical significance of histological infiltration of inflammatory cells is controversial even in the presence of more rigid histological classifications.¹⁰ Inflammatory cells can be seen in the gastric or intestinal lamina propria of clinically healthy animals.¹²⁻¹⁵

This study raises the question about the pathophysiological link between GI disorders and licking behavior. Nausea and/or abdominal discomfort may cause ELS in some dogs. The proximal GI tract is known to have the richest vagal afferent system connecting the GI tract to the brain and plays an important role in the generation of vomiting and nausea.¹⁶ At home, 8 L dogs presented more ELS following feeding suggesting post-prandial nausea or discomfort. However, L dogs did not show specific signs of nausea such as lip licking,

swallowing, yawning or drooling during the first post-prandial 30 minutes of filmed behavioral measures. Pathways of nausea are not well understood. In humans, strong antiemetics such as neurokinin antagonist receptors or 5-hydroxytryptamine antagonist receptors are effective at abolishing acute vomiting but not as successful at dissipating the sensation of nausea induced by chemotherapy.¹⁷ This suggests that emetic and nausea pathways are not identical. The brainstem is essential for the integration of the emetic signal and coordination of the motor components of emesis. It is hypothesized that projection of information rostrally from the brainstem to “higher” centers is required for the genesis of the sensation of nausea.¹⁸ The negative outcome observed in some L dogs could therefore be explained by a persistent sensation of nausea despite antiemetic therapy. Another possibility would be that these unresponsive dogs were expressing ELS because of abdominal pain or discomfort. Further investigations are needed, notably in identifying pathways of nausea in dogs. In humans, functional GI disorders are defined as various combinations of chronic or recurrent GI signs that cannot be explained by structural or biochemical abnormalities. These symptoms relate to several physiological determinants: increased motor reactivity, enhanced visceral hypersensitivity, altered mucosal immune and inflammatory functions and altered CNS-enteric nervous system.¹⁹ For instance, functional dyspepsia is characterized by persistent or recurrent pain or discomfort centered in the upper abdomen without evidence of organic disease likely to explain the symptoms.²⁰ No GI disorder was identified in 6 of the licking dogs. However, with non-specific GI treatment, 4/6 had a positive outcome, 2 of which resolved by day 90, suggesting that functional GI disorders may exist in dogs. As antacids improved some of the L dogs, it would have been interesting to evaluate if the stomach-pH-curve was significantly different in L dogs compared to C dogs. However, this method has not been validated in dogs. Nevertheless, a primary behavioral problem cannot be excluded.

Our study had several limits. Definitive diagnosis of GI disorder was established taking into account GI clinical signs, diagnostic results and treatment response. Diagnosis of inflammatory bowel disease is challenging and relies mostly on symptoms and clinical scoring systems.²¹ Several pitfalls can make histopathologic interpretation contentious and frustrating. The number and quality of tissue samples obtained by endoscopy play a major role for accurate identification of lesions.^{22,23} Also inter-observer variation among

pathologists can be considerable.¹⁴ Our study design included a minimum of 10 gastric and 6 duodenal samples. One blinded board-certified pathologist performed all analyses according to recent WSAVA guidelines.¹¹

Theoretically, spontaneous ELS improvement could have occurred in some L dogs. Treated L dogs should have been compared to untreated L dogs. Of interest, the median ELS behavior duration in L dogs was 24 months, so it is unlikely that spontaneous improvement occurred. Improvement scoring (frequency and duration) is subjective but to the authors' knowledge, no scoring system for repetitive behavior in dogs has yet been validated. To counteract this subjectivity, only dogs that improved both in duration and frequency were considered as having positive outcome. In fact, 2 L0 dogs were assessed by their owners as having improved $\geq 50\%$ (licking for a shorter duration but frequency unchanged) but were still rated as having a negative outcome in the study.

A 90-day study period is likely too short because chronic GI diseases often do not improve rapidly and may require several treatment adjustments. Two LD dogs with EI had a positive outcome at day 120: one of them stopped licking and the other improved $\geq 50\%$. One LD dog with LPI, delayed gastric emptying and chronic pancreatitis improved $\geq 50\%$ by day 180. One L0 dog with delayed gastric emptying also improved $\geq 50\%$ by day 140.

The diagnosis of delayed gastric emptying on endoscopy can be argued but some authors consider that presence of undigested food in the stomach of a fasted dog (>8 hours) is suggestive of gastric motility disorder.¹⁰ The gold standard for gastric emptying assessment is scintigraphy but this technology is not readily available.

Conclusion

In summary, practitioners should consider primary GI disease investigation as a cause of ELS in dogs. Owners must be questioned specifically about some of the digestive signs, as they may not spontaneously report occasional vomiting, flatulence, eructation, and borborygmus. With appropriate GI treatment, a positive outcome, including resolution, is expected in the majority of ELS dogs. Dogs presented with ELS are not typically anxious animals. The causal link between GI disease and ELS is still unknown and requires further investigation.

Tables

Table I. Presentation of L dogs, ELS, GI disorders and outcome.

	Breed	ELS (d 0)	GI signs	Diagnosis	Outcome (d 90)
LD	1 MB	1-3/wk; 1-3 hrs	V, pica (grass ingestion)	No GI disorder identified	+ (R)
	2 BMD	1-3/wk; 30min-1hr	V, ptyalism, abd pain	Mild E enteritis	+ (R)
	3 Boxer	2-3/d; 5-10min	V; abd pain, small bowel diarrhea, bb	Mild E enteritis DGE	+ (R by d120))
	4 Black Russian Terrier	1-5/d; <30sec	Ptyalism, changing in appetite, depression	Severe E gastritis Mild E enteritis DGE	+ (R)
	5 Maltese	1-8/d; 1-5min	V, regurgitations	Mild E gastritis Moderate E enteritis	- (+ by d120)
	6 MB	1/wk; 30sec-16hrs	V, ptyalism, bb, soft stools	Gastric foreign body	+ (R)
	7 Coton de Tulear	20/d; 30sec-7min	V, abd pain	Moderate LP gastritis DGE Chronic pancreatitis	- (+ by d180)
	8 MB	2-4/d; 2-15min	V, bb, small bowel diarrhea	Moderate E gastritis Mild E enteritis	+ (R)
	9 Beagle	2-3/d; 20min-1h	Dyschesia, soft stools	Irritable bowel syndrome	+ (R)
	10 Jack Russell	1-2/d; 10-30min	V, flatulencies, pica	Giardiasis	+ (R)
L0	11 Daschund	2/d; 30min	None	DGE	+ (R)
	12 WHWT	1-2/d; 10-60min	None	No GI disorder identified	+ (R)
	13 Labrador	1-3/d; <30sec-2min	None	DGE	- (+ by d140)
	14 MB	1-2/d; 5-50min	None	DGE	-
	15 Maltese	3-5/d; <30sec-15min	None	No GI disorder identified	●
	16 Yorkshire	2/d; <30sec-35min	None	Mild LP gastritis	-
	17 MB	2-3/d; <30sec-45min	None	No GI disorder identified	○
	18 MB	2-3/d; 5-20min	None	No GI disorder identified	-
	19 Shih Tsu	2-3/j; 1-10min	None	Mild LP gastritis DGE	-
	20 Bichon Frise	2-3/j; 10-15min	None	No GI disorder identified	-

ELS: excessive licking of surfaces; MB: mixed-breed; BMD: Bernese mountain dog; WHWT: West Highland White Terrier; sec: second; min: minute; hr: hour; d: day; wk: week; E: eosinophilic; V: vomiting; abd: abdominal; bb: borborygmus; LP: lymphoplasmacytic; DGE: delayed gastric emptying; +: positive outcome; -: negative outcome; R: resolution; ● Excluded for non-compliance at day 30; ○Lost to follow-up at day 60

Table II. Description of the dogs with ELS

	Weight	Age of presentation (yrs)	Age of onset (yrs)	ELS duration (mo)
L	19.125 kg (2.3-60.7) § 42.16 lb (4.41-132.28)	4.825 (1-10)		30.3 (1-82)
L0	14.37 kg (2.3-60.7) 31.61 lb (4.41-132.28)	5.15 (1-10)	2.538 (0.16-7.5)	31.3 (6-82)
LD	23.88 kg (4.5-45) 52.65 lb (9.92-99.21)	4.5 (3-8)	2.1 (0.5-4)	29.3 (1-52)
C	33.98 kg (26.5 – 49.8)§ 74.91 lb (58.42-108.03)	4.5 (1.5-8)		

Mean (range); Yrs: year; mo: months

§ significant difference between the L group and the C group (p= 0.017)

Table III. Outcome

	D 30 • (P = 0.35)		D 60 ° (P=0,02)		D 90 (P=0,054)	
	-	+	-	+	-	+
LD n=10	3	7	3	7	2	8
L0 n=10	5	4	7	1	6	2

• one dog excluded for non-compliance (L0)

° one dog lost to follow up (L0)

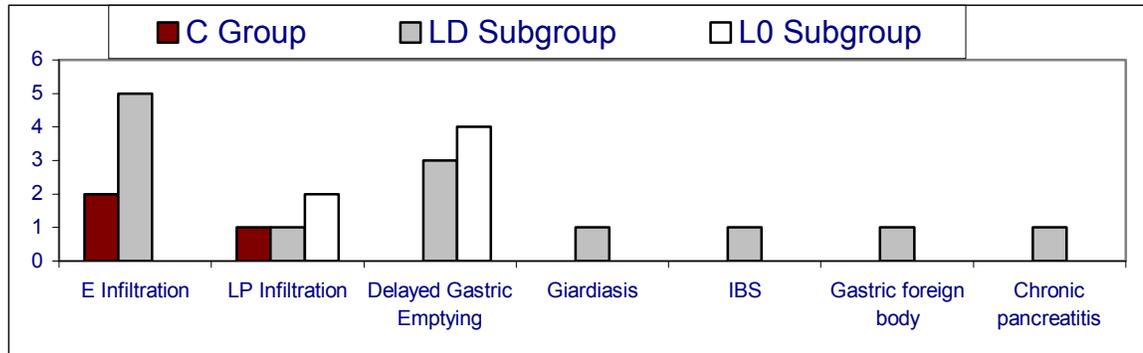
Table IV. Environmental effect between groups of dogs

	Consultation				Hospitalization			
	C	LD	L0	P value	C	LD	L0	P value
Yawning	4.7	3.6	3.2	>0.17	0.6	0.1	1.2	>0.02
Lip Licking	21.2	32.0	29.2	>0.60	51.6	51.0	43.7	>0.54
States**								
Locomotion: immobile	68.0	73.4	78.5	>0.26	92.2	94.8	94.2	>0.78
Oriented to the environment:	77.5	86.6	94.6	>0.20	81.3	68.5	88.8	>0.13
Vocalization	0.67	0.66	5.44	>0.48	14.0	28.7	11.0	>0.01
Feeding	NM	NM	NM		3.3	2.7	5.8	≥0.36
No oral	76.6	85.9	95.0	>0.07	94.0	89.6	92.3	>0.66
Panting	28.4	26.9	52.8	>0.10	30.4	28.3	31.0	>0.86
Standing	39.6	49.7	64.2	>0.07	39.4	30.4	34.4	>0.5
Sitting	12.1	11.2	16.5	>0.54	23.2	5.0	21.0	>0.04
Lying with head on the floor	14.7	12.3	6.7	>0.49	20.1	38.8	17.5	>0.07
Lying with head raised in the air	13.1	15.9	12.2	>0.68	15.9	24.4	26.9	>0.22

NM: not measured; * Occurrences (means); ** % Observation time (means). P values for contrasts within a given environment are provided. See texts for contrasts between environments. None of the p-values are significant after the Bonferroni sequential correction.

Figures

Figure 1. Distribution of GI disorders in the different subgroups



E: eosinophilic; LP: lymphoplasmacytic; IBS: irritable bowel syndrome

Footnotes

^a *Olympus GIF-160 Video Gastroscope*

^b *Sony Handycam, digital video camera video recorder, model number DCR-HC30*

^c *Panasonic AG 195 VHS video recorder*

^d HYPOallergenic Formula, Medi-cal, Canada

^e SAS, version 9.1, SAS Institute Inc, Cary, NC

References

1. Overall KL. Fears, anxieties, and stereotypies. *Clinical behavioral medicine for small animals*. 1st ed. St Louis: Mosby, 1997.
2. Tynes VV. Help! My dog licks everything. *Vet Med* 2008;April 198-211.
3. Landsberg G, Hunthausen W, Ackerman L. Stereotypic and compulsive disorders. *Handbook of Behavior Problems of the Dog and Cat*. 2nd ed: Elsevier Saunders, 2003.
4. Luescher AU. Diagnosis and management of compulsive disorders in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003;33:253-267.
5. Lindsay SR. Excessive behavior. *Handbook of applied dog behavior and training, etiology and assessment of behavior problems*. 1st ed: Blackwell Publishing, 2001;131-159.
6. Overall KL. Clinical features and outcome in dogs and cats with obsessive-compulsive disorder: 126 cases (1989-2000). *J Am Vet Med Assoc* 2002;221:1445-1452.
7. Hewson CJ, Luescher UA, Parent JM, et al. Efficacy of clomipramine in the treatment of canine compulsive disorder. *J Am Vet Med Assoc* 1998;15:1760-1766.
8. Seksel K, Lindeman MJ. Use of clomipramine in treatment of obsessive-compulsive disorder, separation anxiety and noise phobia in dogs: a preliminary, clinical study. *Austr Vet J* 2001;79:252-256.
9. McCarthy TC. Upper Gastrointestinal Endoscopy In: Saunders E, ed. *Veterinary endoscopy for the small animal practitioner*, 2005;279-322.
10. Tams TR. Endoscopy and laparoscopy in veterinary gastroenterology In: Tams TR, ed. *Handbook of Small Animal Gastroenterology*: Saunders, 2003;97-117.
11. Day MJ, Bilzer T, Mansell J, et al. Histopathological standards for the diagnosis of gastrointestinal inflammation in endoscopic biopsy samples from the dog and cat: a report from the World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group. *J Comp Pathol* 2008;138 Suppl 1:S1-43.
12. Yamasaki K, Suematsu H, Takahashi T. Comparison of gastric and duodenal lesions in dogs and cats with and without lymphocytic-plasmacytic enteritis. *J Am Vet Med Assoc* 1996;209:95-97.
13. Roth L, Walton AM, Leib MS, et al. A grading system for lymphocytic plasmacytic colitis in dogs. *J Vet Diagn Invest* 1990;2:257-262.

14. Willard MD, Jergens AE, Duncan RB, et al. Interobserver variation among histopathologic evaluations of intestinal tissues from dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002;220:1177-1182.
15. German AJ, Hall EJ, Day MJ. Analysis of leucocyte subsets in the canine intestine. *J Comp Pathol* 1999;120:129-145.
16. Twedt DC. Vomiting. *Textbook of veterinary internal medicine*. 6 ed: Ettinger, S.J., Feldman, EC, 2005;132-136.
17. Herrington JD, Kwan P, Young RR, et al. Randomized, multicenter comparison of oral granisetron and oral ondansetron for emetogenic chemotherapy. *Pharmacotherapy* 2000;20:1318-1323.
18. Andrews PL, Horn CC. Signals for nausea and emesis: Implications for models of upper gastrointestinal diseases. *Auton Neurosci* 2006;125:100-115.
19. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-1390.
20. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45 Suppl 2:II37-42.
21. Jergens AE, Schreiner AC, Frank DE, et al. A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 2003;17:291-297.
22. Willard MD, Lovering SL, Cohen ND, et al. Quality of tissues specimen obtained endoscopically from the duodenum of dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2001;219:474-479.
23. Willard MD, Mansell J, Fosgate GT, et al. Effect of sample quality on the sensitivity of endoscopic biopsy for detecting gastric and duodenal lesions in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2008;22:1084-1089.

Chapitre troisième : Discussion

Dans cette étude, nous avons décrit un comportement méconnu et peu documenté, le LES. Nous avons apporté la preuve que ce type de comportement répété peut être associé à un trouble GI sous-jacent. Lorsqu'un trouble GI est identifié et correctement traité, la majorité des chiens lécheurs s'améliorent significativement, avec une résolution chez 50% des animaux affectés. A la connaissance des auteurs, un tel succès thérapeutique pour un comportement répétitif n'a jamais été rapporté dans la littérature.

Le LES apparaît généralement à un jeune âge (2,1 ans en moyenne) et n'est pas caractéristique d'une race ou d'un genre en particulier. Différents types de léchage sont observés : la nature de la surface léchée, la fréquence et la durée des épisodes varient grandement d'un chien à l'autre.

Une évaluation comportementale approfondie incluant une analyse vidéo n'a pas permis d'identifier de troubles anxieux chez les chiens lécheurs, comparativement aux chiens contrôle durant la consultation (lorsque les animaux étaient à jeun) et durant l'hospitalisation (après un repas). En s'intéressant aux niveaux d'activité (activité motrice), à la vigilance (chien attentif à son environnement, tête levée en position couchée), aux vocalisations et à la fréquence des halètements, les chiens L étudiés n'étaient pas plus anxieux que les chiens C dans le contexte vétérinaire. Les TOC étant définis comme des troubles liés à l'anxiété³, le LES ne doit par conséquent pas être considéré comme un TOC.

Nos données suggèrent qu'une majorité de chiens L ont des désordres GI concomitants. Bien que la valeur de P (0,056) pour la prévalence des anomalies digestives n'était pas statistiquement significative entre le groupe L et le groupe C, l'évolution du LES chez les chiens de cette étude est cliniquement importante. En effet, la valeur de P doit être regardée à la lumière de 3 chiens contrôle asymptomatiques qui avaient une légère infiltration de cellules inflammatoires à l'histopathologie. La signification clinique de l'infiltration de cellules inflammatoires à l'histologie est controversée, même en présence des classifications histologiques les plus rigoureuses.¹¹⁴ Des cellules inflammatoires peuvent être vues dans la lamina propria de l'estomac ou de l'intestin de chiens cliniquement sains.^{109,110,163,164}

Cette étude soulève la question du lien pathophysiologique entre les troubles GI sous-jacents et le comportement de léchage. Nous pensons que la nausée et/ou l'inconfort

abdominal pourraient causer le LES chez certains chiens. En effet, les chiens de cette étude avaient principalement des troubles gastriques et entériques. Le tractus GI proximal est connu pour être le plus riche en neurones vagues afférents qui relient le tractus GI au cerveau et jouent un rôle important dans la genèse de la nausée et des vomissements.⁴⁹ A la maison, 8 chiens L (LD : n = 3 et L0 : n = 5) présentaient plus de LES après les repas, suggérant de la nausée post-prandiale ou un inconfort. Cependant, aucun des chiens L ne montraient de signes spécifiques de nausée tels que du léchage des lèvres, des déglutitions, des bâillements ou de l'hypersalivation durant les premières 30 minutes postprandiales filmées. Les voies de la nausée sont encore peu comprises. De puissants antiémétiques tels que les antagonistes des récepteurs de la neurokinine ou les antagonistes des récepteurs 5-HT sont très efficaces contre la phase aiguë des vomissements mais sont inefficaces pour dissiper la sensation de nausée induite par la chimiothérapie chez plus de 50% des patients humains.⁵³ Ceci suggère que les voies des vomissements et de la nausée ne sont pas totalement identiques. Le tronc cérébral est essentiel pour l'intégration du signal émettant et la coordination des composantes motrices du vomissement. Une hypothèse est que l'information serait projetée rostralement au tronc cérébral, à des centres situés « plus hauts ». Cette projection serait requise pour la genèse et la sensation de nausée.⁵¹ Une sensation persistante de la nausée, malgré un traitement anti-émétique pourrait expliquer l'absence d'amélioration du LES chez certains chiens L. Il est également possible que ces chiens n'ayant pas répondu exprimaient le LES en raison d'une douleur abdominale ou d'un inconfort. En effet, certaines douleurs viscérales peuvent être à l'origine de nausées. Il aurait été intéressant de donner un analgésique non spécifique à ces patients. De plus amples investigations sont requises, notamment dans l'identification des voies de la nausée chez le chien. Chez l'homme, les troubles GI fonctionnels sont définis comme une combinaison variée de signes GI chroniques ou récurrents qui ne peuvent pas être expliqués par des anomalies structurelles ou biochimiques. Ces symptômes sont reliés à plusieurs déterminants physiologiques: une augmentation de la réactivité motrice, une hypersensibilité viscérale exacerbée, des fonctions inflammatoires et de l'immunité muqueuse modifiées, de même qu'un axe « SNC-intestin » altéré.¹⁶⁵ Par exemple, la dyspepsie fonctionnelle est caractérisée par une douleur ou un inconfort persistant ou récurrent centré dans l'abdomen supérieur, sans évidence de maladie organique qui pourrait

expliquer les symptômes.¹⁴⁷ Aucun trouble GI spécifique n'a été découvert chez 6 des chiens du groupe L. Cependant, avec un traitement non spécifique, 4/6 ont eu une évolution positive : 2 d'entre eux s'étaient améliorés au jour 30 et les 2 autres avaient arrêté le léchage au jour 90. Ceci suggère que des troubles GI fonctionnels tels que ceux décrits en médecine humaine existeraient chez le chien. Certains chiens s'étant améliorés avec les anti-acides, il aurait été intéressant d'utiliser la pH-métrie pour évaluer si la courbe du pH de l'estomac était significativement différente chez les chiens L, comparativement aux chiens C. Cependant, ces méthodes ne sont pas, à ce jour, validées chez le chien. Néanmoins, on ne peut pas exclure un problème comportemental primaire.

Notre étude a plusieurs limites. Premièrement, le diagnostic définitif des troubles GI était établi en considérant à la fois les signes cliniques GI, les résultats du bilan diagnostique et la réponse au traitement. Le diagnostic de l'IBD est complexe et se base principalement sur la symptomatologie et un système de scores cliniques.¹¹² Plusieurs écueils peuvent rendre l'interprétation histopathologique controversée et frustrante. Le nombre et la qualité des échantillons obtenus par endoscopie jouent un rôle majeur dans l'identification appropriée des lésions.^{107,108} Les variations entre les interprétations des pathologistes sont parfois considérables.¹⁰⁹ Il y a de nombreux systèmes pour caractériser la nature et la sévérité de l'inflammation du système GI.^{73-76,95,104,110-113} C'est pourquoi notre protocole d'étude incluait un minimum de 10 échantillons dans l'estomac et 6 échantillons dans le duodénum. Un seul pathologiste certifié a réalisé en aveugle toutes les analyses et a interprété les spécimens de biopsies GI en accord avec les critères récemment publiés par la WSAVA.¹¹⁴ Deuxièmement, nous ne pouvons pas affirmer que le LES ne s'est pas amélioré spontanément. Idéalement, nous aurions dû comparer un groupe L traité avec un groupe L non traité. Cependant, notre hypothèse étant que le LES est un signe clinique de nausée et/ou d'inconfort abdominal, l'ajout d'un tel groupe à notre étude était peu éthique. De plus, la durée médiane du LES avant l'inclusion de l'animal dans l'étude était de 24 mois dans le groupe L, ce qui représente une période plus longue que la période de l'étude elle-même. Nous pensons qu'il est peu probable qu'une amélioration spontanée se soit produite durant cette période pour un nombre de cas significatif. Troisièmement, notre score d'amélioration en fréquence et durée est subjectif. Malheureusement, à notre connaissance, aucun système de score n'a encore été établi et validé pour la mesure d'un comportement répété de léchage

de surfaces. Pour contrer cette subjectivité, nous avons décidé d'être plus stricts et rigoureux dans l'attribution de nos résultats, puisqu'une évolution positive était attribuée seulement pour les chiens qui s'amélioraient à la fois en fréquence et en durée. Ainsi, on considérait une évolution négative si un chien léchait moins longtemps mais à la même fréquence. Il est cependant intéressant de mentionner que 2 chiens du sous-groupe L0 ayant une évolution statistique négative étaient considérés comme améliorés de $\geq 50\%$ par leurs propriétaires puisqu'ils léchaient pour une plus courte durée mais à la même fréquence au jour 90. Quatrièmement, nous pensons qu'une étude de 3 mois est trop courte puisque les maladies inflammatoires chroniques sont difficiles à traiter. D'ailleurs, une amélioration a été notée plus tardivement pour quatre chiens qui ont été suivis au-delà des 90 jours. Deux chiens LD avec une infiltration E avaient une issue positive au jour 120: l'un d'eux avait arrêté de lécher et l'autre s'était amélioré de $\geq 50\%$. Un chien LD avec une infiltration LP, un RVG et une pancréatite chronique s'était amélioré de $\geq 50\%$ au jour 180. Un chien avec un RVD s'était également amélioré de $\geq 50\%$ au jour 140. Enfin, la supposition du RVG basée sur les observations endoscopiques pourrait être critiquée mais certains auteurs considèrent que le fait de trouver de la nourriture non digérée dans l'estomac d'un patient au jeûne depuis plus de 8 à 10 heures est un indicateur d'un trouble de la motilité gastrique.¹⁶⁶ La méthode de choix pour l'évaluation de la vidange gastrique est la scintigraphie mais notre établissement ne dispose pas d'une telle technologie.

Conclusion

En conclusion nous pouvons affirmer que le LES est plus probablement un problème médical que comportemental. Une investigation GI de tous les chiens présentés pour LES est fortement recommandée. Une évolution positive est attendue dans la majorité des cas de LES et la résolution du LES est plus souvent attendue lorsque des signes GI concomitants sont présents. Les chiens présentés pour LES ne sont pas typiquement des chiens anxieux. Le lien de cause à effet entre le trouble GI et le LES n'est pas encore connu et nécessite de plus amples investigations.

Bibliographie

1. Overall KL. Fears, anxieties, and stereotypies. *Clinical behavioral medicine for small animals*. 1st ed. St Louis: Mosby, 1997.
2. Tynes VV. Help! My dog licks everything. *Vet Med* 2008;April 198-211.
3. Landsberg G, Hunthausen W, Ackerman L. Stereotypic and compulsive disorders. *Handbook of Behavior Problems of the Dog and Cat*. 2nd ed: Elsevier Saunders, 2003;195-225.
4. Luescher AU. Diagnosis and management of compulsive disorders in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003;33:253-267.
5. Lindsay SR. Excessive behavior. *Handbook of applied dog behavior and training, etiology and assessment of behavior problems*. 1st ed: Blackwell Publishing, 2001;131-159.
6. Overall KL. Clinical features and outcome in dogs and cats with obsessive-compulsive disorder: 126 cases (1989-2000). *J Am Vet Med Assoc* 2002;221:1445-1452.
7. Hewson CJ, Luescher UA, Parent JM, et al. Efficacy of clomipramine in the treatment of canine compulsive disorder. *J Am Vet Med Assoc* 1998;15:1760-1766.
8. Seksel K, Lindeman MJ. Use of clomipramine in treatment of obsessive-compulsive disorder, separation anxiety and noise phobia in dogs: a preliminary, clinical study. *Austr Vet J* 2001;79:252-256.
9. Wiepkema PR. Abnormal behaviours in farm animals: ethological implications. *Neth J Zool* 1985;35:279-299.
10. Goldberger E, Rapoport JL. Canine acral lick dermatitis: response to the obsessional drug clomipramine. *J Am Anim Hosp Assoc* 1991;27:179-182.
11. Cottraux J. Trouble obsessionnel compulsif. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Psychiatrie*: Elsevier Masson, 2004;37-370-A-310.
12. Bjorgvinsson T, Hart J, Heffelfinger S. Obsessive-compulsive disorder: update on assessment and treatment. *J Psych Pract* 2007;13:362-372.
13. Hewson CJ, Luescher UA. Compulsive disorder in dogs In: Voith VL, Borchelt PL, ed. *Readings in companion animal behavior*. 1st ed. Trenton: Veterinary Learning Systems, 1996.
14. Overall KL. Medical differentials with potential behavioral manifestations. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003;33:213-229.

15. American Psychiatric Association. Obsessive-compulsive personality disorder *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000;725–729.
16. Van Putten G, Elsof WJ. Inharmonious behaviour of veal-calves In: Bessier W, Verlag EU, ed. *Disturb Behaviour in Farm Animal*. Stuttgart, 1982;61-71.
17. Dantzer R. Behavioral, physiological and functional aspects of stereotyped behavior: a review and a re-interpretation. *J Anim Sci* 1986;62:1776-1786.
18. Hemmings SMJ, Stein DJ. The current status of association studies in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin N Am* 2006;29:411-444.
19. Blackshaw JK, Sutton RH, Boyhan MA. Tail chasing or circling behavior in dogs. *Canine Pract* 1994;19:7-11.
20. Houpt KA. Feeding and drinking behavior problems. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1991;21:281-298.
21. Muller GW, Kirk RW, Scott DW. Psychogenic dermatology in small animal dermatology. 3rd ed. Philadelphia WB Saunders, 1983 p 625-635.
22. Shanley K, Overall K. Psychogenic dermatoses In: Kirk RW, Bonagura JD, ed. *Kirk's current veterinary therapy, small animal practice*. 11th ed, 1992;552-558.
23. Mataix-Cols D, Van den Heuvel OA. Common and distinct neural correlates of obsessive-compulsive and related disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2006;29:391-410.
24. Schaun K, Harvey BH. Animal models of obsessive-compulsive disorder: rationale to understanding psychobiology and pharmacology. *Psychiatr Clin North Am* 2006;29:371-390.
25. Kennes D, Odberg FO, Bouquet Y, et al. Changes in naloxone and haloperidol effects during the development of captivity induced jumping stereotypy in bank voles. *J Pharmacol* 1988;153:19-24.
26. Dodman NH, Shuster L, White SD, et al. Use of narcotic antagonists to modify stereotypic self-licking, self-chewing, and scratching behavior in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1988;7:815-819.
27. Lindsay SR. Compulsive and hyperactive excesses. *Handbook of applied dog behavior and training, procedures and protocols*. 1st ed: Blackwell Publishing, 2001;237-278.

28. Pittenger C, Krystal JH, Coric V. Glutamate-modulating drugs as novel pharmacotherapeutic agents in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *NeuroRx* 2006;69-81.
29. First MB, Spitzer RL, Williams JBW, et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID). *Washington, DC: American Psychiatric Association* 1996.
30. Man J, Hudson AL, Ashton D, Nutt DJ. Animal models for obsessive-compulsive disorder. *Curr Neuropharmacol* 2004;2:1-7.
31. Dodman NH, Knowles KH, Shuster L, et al. Behavioral changes associated with suspected complex partial seizures in Bull Terriers. *J Am Vet Med Assoc* 1996;208:688-691.
32. Dodman NH. Canine compulsive behavior. Tufts animal expo 2002.
33. Overall KL. Compulsive Disorders, Dogs In: Tilley MP, Smith F W K, ed. *The 5-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline*: Blackwell Publishing 2003;258-259.
34. Moon-Fanelli AA, Dodman NH. Description and development of compulsive tail chasing in terriers and response to clomipramine treatment. *J Am Vet Med Assoc* 1998;212:1252-1257.
35. Rapoport JL, Ryland DH, Kriete M. Drug treatment of canine acral lick: an animal model of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:517.
36. Stein DJ, Shoulberg N, Helton K, et al. Use of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in a possible animal analogue of obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 1998;8:39-42.
37. Dodman NH, Shuster L, Nesbitt G, et al. The use of dextromethorphan to treat repetitive self-directed scratching, biting, or chewing in dogs with allergic dermatitis. *J Vet Pharmacol Therap* 2004;27:99-104.
38. Maurer BM, Dodman NH. Animal behavior case of the month. *J Am Vet Med Assoc* 2007;231:536-539.
39. Jenike MA. Obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2004;350:259-265.
40. Hewson CJ, Luescher UA, Ball RO. Measuring change in the behavioural severity of canine compulsive disorder: the construct validity of categories of change derived from two rating scales. *Appl Anim Behav Sci* 1998;60:55-68.

41. Dodman NH, Cottam N. Animal behavior case of the month. *J Am Vet Med Assoc* 2004;225:1339-1341.
42. Kang BT, Jung DI, Yoo JH, *et al.* A high fiber diet responsive case in a poodle dog with long-term plant eating behavior. *J Vet Med Sci* 2007;69:779-782.
43. Voith VL. Behavioral problems In: Chandler EA, Sutton JB, Thompson DJ, ed. *Canine Medicine and Therapeutics*. Oxford: Blackwell Scientific, 1979.
44. Cash WC, Blauch BS. Jaw snapping syndrome in eight dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1979;175:709-710.
45. Manteca X. Fly snapping syndrome in dogs. *Vet Q* 1994;Apr 16, Suppl 1:49S.
46. Brown PR. Fly catching in the cavalier King Charles spaniel. *Vet Rec* 1987;120:95.
47. Henderson SM, Elwood CM. A potential causal association between gastrointestinal disease and primary polydipsia in three dogs. *J Small Anim Pract* 2003;44:280-284.
48. Moon-Fanelli AA, Dodman NH. Blanket and flank sucking in Doberman Pinschers. *J Am Vet Med Assoc* 2007;231:907-912.
49. Twedt DC. Vomiting. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6 ed: Ettinger, S.J., Feldman, EC, 2005;132-136.
50. Steele A, Carlson KK. Nausea and vomiting: applying research to bedside practice. *AACN Adv Crit Care* 2007;18:61-73; quiz 74-65.
51. Andrews PL, Horn CC. Signals for nausea and emesis: Implications for models of upper gastrointestinal diseases. *Auton Neurosci* 2006;125:100-115.
52. Horn CC. Why is the neurobiology of nausea and vomiting so important? *Appetite* 2008;50:430-434.
53. Herrington JD, Kwan P, Young RR, *et al.* Randomized, multicenter comparison of oral granisetron and oral ondansetron for emetogenic chemotherapy. *Pharmacotherapy* 2000;20:1318-1323.
54. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, *et al.* Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2822-2830.
55. Sanger GJ, Andrews PL. Treatment of nausea and vomiting: Gaps in our knowledge. *Auton Neurosci* 2006;129:3-16.

56. Hall EJ, German AJ. Diseases of the small intestine. inflammatory bowel disease In: Ettinger SJ, Feldman EC, ed. *Textbook of veterinary internal medicine*. Philadelphia: WB Saunders Co, 2005;1367-1373.
57. Guilford WG. idiopathic inflammatory bowel diseases In: Strombeck D, ed. *Small Animal Gastroenterology*. 3rd ed, 1996;451-486.
58. Elwood CM, Garden OA. Gastrointestinal immunity in health and disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1999;29:471-500.
59. Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, et al. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 1995;102:448-455.
60. Tautog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1994;180:2359-2364.
61. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
62. Lakatos PL, Fischer S, Lakatos L, et al. Current concept on the pathogenesis of inflammatory bowel disease-crosstalk between genetic and microbial factors: Pathogenic bacteria and altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take "toll"? *World J Gastroenterol* 2006;12:1829-1841.
63. Suchodolsky JS, Jergens A, Paddock CG, et al. Molecular analysis of the bacterial microflora in duodenal biopsies from dogs with inflammatory bowel disease. 26th Annual ACVIM Forum, San Antonio, TX, 2008.
64. Guilford WG, Matz ME. The nutritional management of gastrointestinal tract disorders in companion animals. *N Z Vet J* 2003;6:284-290.
65. Guilford WG, Strombeck DR, Frick O, et al. Development of gastroscopic food sensitivity testing in dogs. *J Vet Intern Med* 1994;15:7-13.
66. Foster AP, Knowles TG, Hotston Moore A, et al. Serum IgE and IgG responses to food antigens in normal and atopic dogs, and dogs with gastrointestinal disease. *Vet Immunol Immunopathol* 2003;92:113-124.
67. Farhadi A, Banan A, Fields J, et al. Intestinal barrier: an interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepathol* 2003;18:479-497.

68. Kleinschmidt S, Meneses F, Nolte I, et al. Characterization of mast cell number and subtypes in biopsies from the gastrointestinal tract of dogs with lymphocytic-plasmacytic or eosinophilic gastroenterocolitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2007;120:80-92.
69. Torres MI, Rios A. Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for therapy. *World J Gastroenterol* 2008;14:1972-1980.
70. Littman MP, Dambach DM, Vaden SL. Familial protein-losing enteropathy and protein-losing nephropathy in Soft Coated Wheaten Terriers: 222 cases (1983-1997). *J Vet Intern Med* 2000;14:68-80.
71. Burgener IA, König A, Allenspach K, et al. Upregulation of toll-like receptors in chronic enteropathies in dogs. *J Vet Intern Med* 2008;22:553-560.
72. Swerdlowa MP, Kennedy DR, Kennedy JS. Expression and function of TLR2, TLR4, and Nod2 in primary canine colonic epithelial cells. *Vet Immunol Immunopathol* 2006;114:313-319.
73. Jergens AE, Moore FM, Kaiser MS, et al. Morphometric evaluation of immunoglobulin A-containing and immunoglobulin G-containing cells and T cells in duodenal mucosa from healthy dogs and from dogs with inflammatory bowel disease or nonspecific gastroenteritis. *Am J Vet Res* 1996;57:697-704.
74. German AJ, Hall EJ, Day MJ. Immune cell populations within the duodenal mucosa of dogs with enteropathies. *J Vet Intern Med* 2001;15:14-25.
75. Jergens AE, Gamet Y, Moore FM, et al. Colonic lymphocyte and plasma cell population in dogs with lymphocytic-plasmacytic colitis. *Am J Vet Res* 1999;60:515-520.
76. Stonehewer J., Simpson JW, Else RW, et al. Evaluation of B and T lymphocytes and plasma cells in colonic mucosa from healthy dogs and from dogs with inflammatory bowel disease. *Res Vet Sci* 1998;65:59-63.
77. Gunawardana SC, Jergens AE, Ahrens FA, et al. Colonic nitrite and immunoglobulin G concentrations in dogs with inflammatory bowel disease. *J Am Vet Med Assoc* 1997;211:318-321.
78. Allenspach K, Rüfenacht S, Sauter S, et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of cyclosporine treatment of dogs with steroid-refractory inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 2006;20:239-244.

79. Schreiner NM, Gaschen F, Grone A, et al. Clinical signs, histology, and CD3-positive cells before and after treatment of dogs with chronic enteropathies. *J Vet Intern Med* 2008;22:1079-1083.
80. German AJ, Helps CR, Hall EJ, et al. Cytokine mRNA expression in mucosal biopsies from German shepherd dogs with small intestinal enteropathies. *Dig Dis Sci* 2000;45:7-17.
81. German AJ, Hall EJ, Day MJ. Chronic intestinal inflammation and intestinal disease in dogs. *J Vet Intern Med* 2003;17:8-20.
82. Ridyard AE, Nuttal TJ, Else RW, et al. Evaluation of Th1, Th2 and immunosuppressive cytokine mRNA expression within the colonic mucosa of dogs with idiopathic lymphocytic-plasmacytic colitis. *Vet Immunol Immunopathol* 2002;86:205-214.
83. Peters IR, Helps CR, Calvert EL, et al. Cytokine mRNA quantification in duodenal mucosa from dogs with chronic enteropathies by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J Vet Intern Med* 2005;19:644-653.
84. Locher C, Tipold A, Welle M, et al. Quantitative assessment of mast cells and expression of IgE protein and mRNA for IgE and interleukin 4 in the gastrointestinal tract of healthy dogs and dogs with inflammatory bowel disease. *Am J Vet Res* 2001;62:211-216.
85. Allenspach K, Bergman PJ, Sauter S, et al. P-glycoprotein Expression in Lamina Propria Lymphocytes of Duodenal Biopsy Samples in Dogs with Chronic Idiopathic Enteropathies. *J Comp Pathol* 2006;134:1-7.
86. Allenspach K, Luckschander N, Styner M, et al. Evaluation of assays for perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies and antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* in dogs with inflammatory bowel disease. *Am J Vet Res* 2004;65:1279-1283.
87. Luckschander N, Allenspach K, Hall J, et al. Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody and response to treatment in diarrheic dogs with food responsive disease or inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 2006:221-227.
88. Sethi AK, Sarna SK. Colonic motor response to a meal in acute colitis. *Gastroenterology* 1991;101:1537-1546.
89. Sethi AK, Sarna SK. Colonic motor activity in acute colitis in conscious dogs. *Gastroenterology* 1991;100:954-963.

90. Washabau RJ, Holt DE. Diseases of the large intestine In: Ettinger SJ, Feldman EC, ed. *Textbook of veterinary internal medicine*. Philadelphia, 2005;1378-1408.
91. Ristic JME, Stidworthy MF. Two cases of severe iron-deficiency anaemia due to inflammatory bowel disease in the dog. *J Small Anim Pract* 2002;43:80-83.
92. Zlatanic J, Korelitz BI, Wisch N. Inflammatory bowel disease and immune thrombocytopenic purpura: is there a correlation? *American Journal of Gastroenterology* 1997;92:2285-2288.
93. Ridgway J, Jergens AE, Niyo Y. Possible causal association of idiopathic inflammatory bowel disease with thrombocytopenia in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 2001;37:65-74.
94. Craven M, Simpson JW, Ridyard AE, et al. Canine inflammatory bowel disease: retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995-2002). *J Small Anim Pract* 2004;45:336-342.
95. Allenspach K, Wieland B., Gröne A., et al. Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factor for negative outcome. *J Vet Intern Med* 2007;21:700-708.
96. Kimmel SE, Wadell LS, Michel KE. Hypomagnesiemia and hypocalcemia associated with protein-losing enteropathy in Yorkshire Terriers: five cases (1992-1998). *J Am Vet Med Assoc* 2000;217:705-706.
97. Barr SC, Bowman DD, Heller RL. Efficacy of fenbendazole against giardiasis in dogs. *Am J Vet Res* 1994;55:988-990.
98. Zajac AM, LaBranche TP, Donoghue AR, et al. Efficacy of fenbendazole in the treatment of experimental Giardia infection in dogs. *Am J Vet Res* 1998;59:61-63.
99. German AJ, Day MJ, Ruaux CG. Comparison of direct and indirect tests for small intestinal bacterial overgrowth and antibiotic-responsive diarrhea in dogs. *J Vet Intern Med* 2003;17:33-43.
100. Suchodolsky JS, Steiner J. Laboratory assessment of gastrointestinal function. *Clin Tech Small Anim Pract* 2003;18:203-210.
101. Kathrani A, Eastwood J, Syme H, et al. Chronic pancreatitis in dogs with inflammatory bowel disease is associated with negative outcome. 25th Annual ACVIM Forum, Seattle, WA, 2007.

102. Gaschen L, Kircher P, Stussi A, et al. Comparison of ultrasonographic findings with clinical activity index (CIBDAI) and diagnosis in dogs with chronic enteropathies. *Vet Radiol Ultrasound* 2008;49:56-64.
103. Rudorf H, Van Schaik G, O'Brien RT, et al. Ultrasonographic evaluation of the thickness of the small intestinal wall in dogs with inflammatory bowel disease. *J Small Anim Pract* 2005;46:322-326.
104. Jergens AE, Moore FM, March P, et al. Idiopathic inflammatory bowel disease associated with gastroduodenal ulceration-erosion: a report of nine cases in the dog and cat. *J Am Anim Hosp Assoc* 1992;28:21-26.
105. Roth L, Leib MS, Davenport DJ, et al. Comparisons between endoscopic and histologic evaluation of the gastrointestinal tract in dogs and cats: 75 cases (1984-1987). *J Am Vet Med Assoc* 1990;196:635-638.
106. Jergens AE, Moore FM, Haynes JS, et al. Idiopathic inflammatory bowel disease in dogs and cats: 84 cases (1987-1990). *J Am Vet Med Assoc* 1992;201:1603-1608.
107. Willard MD, Lovering SL, Cohen ND, et al. Quality of tissues specimen obtained endoscopically from the duodenum of dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2001;219:474-479.
108. Willard MD, Mansell J, Fosgate GT, et al. Effect of sample quality on the sensitivity of endoscopic biopsy for detecting gastric and duodenal lesions in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 2008;22:1084-1089.
109. Willard MD, Jergens AE, Duncan RB, et al. Interobserver variation among histopathologic evaluations of intestinal tissues from dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002;220:1177-1182.
110. Yamasaki K, Suematsu H, Takahashi T. Comparison of gastric and duodenal lesions in dogs and cats with and without lymphocytic-plasmacytic enteritis. *J Am Vet Med Assoc* 1996;209:95-97.
111. Jacobs G, Collins-Kelly L, Lappin M, et al. Lymphocytic-plasmacytic enteritis in 24 dogs. *J Vet Intern Med* 1990;4:45-53.
112. Jergens AE, Schreiner AC, Frank DE, et al. A Scoring Index for Disease Activity in Canine Inflammatory Bowel Disease. *J Vet Intern Med* 2003;17:291-297.

113. Garcia-Sancho M, Rodriguez-Franco F, Sainz A, et al. Evaluation of Clinical, Macroscopic, and Histopathologic Response to Treatment in Nonhypoproteinemic Dogs with Lymphocytic-Plasmacytic Enteritis. *J Vet Intern Med* 2007;21:11-17.
114. Day MJ, Bilzer T, Mansell J, et al. Histopathological standards for the diagnosis of gastrointestinal inflammation in endoscopic biopsy samples from the dog and cat: a report from the World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group. *J Comp Pathol* 2008;138 Suppl 1:S1-43.
115. Willard MD, Moore G, Denton B, et al. Correlation between pathologists assessing endoscopic gastric and intestinal biopsies using WSAVA guidelines. 18th ECVIM-CA Congress, Ghent, 2008.
116. McCann TM, Ridyard AE, Else RX, et al. Evaluation of disease activity markers in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *J Small Anim Pract* 2007;620-625.
117. Sampson HA, Buckley RH, Metcalfe DD. Food allergy. *JAMA* 1987;258:2886-2890.
118. Guilford WG. Adverse reactions to food In: Guilford WG, Center S, Strombeck DR, et al., eds. *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, W.B., 1996;436-450.
119. Brockett M, Tanner GW. Dietary influence on microbial activities in the cecum of mice. *Can J Microbiol* 1982;493-499.
120. Marks SL, Laflamme DP, McAloose D. Dietary trial using a commercial hypoallergenic diet containing hydrolysed protein for dogs with inflammatory bowel disease. *Vet Ther* 2002;3:109-118.
121. Hedin C, Whelan K, Lindsay JO. Evidence for the use of probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: a review of clinical trials. *Proc Nutr Soc* 2007;66:307-315.
122. Weese JS, Anderson ME. Preliminary evaluation of *Lactobacillus rhamnosus* GG, a potential probiotic in dogs. *Can Vet J* 2002;43:771.
123. Benyacoub J, Czarnecki-Maulden GL, Cavadini C, et al. Supplementation of food with *Enterococcus faecium* (SF68) stimulates immune functions in young dogs. *J Nutr* 2003;133:1158.

124. Rinkinen M, Jalava K, Westermarck E, et al. Interaction between probiotic lactic acid bacteria and canine enteric pathogens: a risk factor for intestinal *Enterococcus faecium* colonization? *Vet Microbiol* 2003;92:111-119.
125. Sauter SN, Allenspach K, Gaschen F, et al. Cytokine expression in an ex vivo culture system of duodenal samples from dogs with chronic enteropathies: Modulation by probiotic bacteria. *Domest Anim Endocrinol* 2005;29:605-622.
126. Sauter SN, Benyacoub J, Allenspach K, et al. Effects of probiotic bacteria in dogs with food responsive diarrhoea treated with an elimination diet *J Anim Physiol Anim Nutr* 2006;90:269-277.
127. Weese JS. Microbiologic evaluation of commercial probiotics. *J Am Vet Med Assoc* 2002;220:794.
128. Weese JS, Arroyo L. Bacteriological evaluation of dog and cat diets that claim to contain probiotics. *Can Vet J* 2003;44.
129. Saxena A, Chugh S, Vinayak VK. Modulation of host immune responses by metronidazole. *Ind J Med Res* 1985; 81:387.
130. Bamias G, Marini M, Moskaluk CA, et al. Down-regulation of intestinal lymphocyte activation and Th1 cytokine production by antibiotic therapy in a murine model of Crohn's disease. *J Immunol* 2002;169:5308-5314.
131. Jergens AE, Crandell J, Pressel M, et al. A randomized controlled trial of prednisone versus prednisone and metronidazole for treatment of canine inflammatory bowel disease (Abstract). *J Vet Intern Med* 2004;18:424.
132. Dow SW, LeCouteur RA, Poss ML, et al. Central nervous system toxicosis associated with metronidazole treatment of dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1989;195:365.
133. Plumb DC. *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 5th ed. Ames: Iowa State University Press, 2005.
134. Tumulty JW, Broussard JD, Steiner JM, et al. Clinical effects of short-term oral budesonide on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in dogs with inflammatory bowel disease *J Am Anim Hosp Assoc* 2004;40:120-123.
135. Stroup ST, Behrend EN, Kempainen RJ, et al. Effects of oral administration of controlled-ileal-release budesonide and assessment of pituitary-adrenocortical axis suppression in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 2006;67:1173-1178.

136. Vaden SL. Cyclosporine In: Kirk RW, ed. *Current Veterinary Therapy Small Animal Practice*. Philadelphia: WB Saunders, 1995.
137. Loftus CG, Egan LJ, Sandborn WJ. Cyclosporine, tacrolimus, and mycophenolate mofetil in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2004;33:141-169.
138. Lipsky JJ. Mycophenolate mofetil. *Lancet* 1996;348:1357-1359.
139. Allenspach K, Steiner JM, Shah BN. Evaluation of gastrointestinal permeability and mucosal absorptive capacity in dogs with chronic enteropathy. *Am J Vet Res* 2006;67:479-483.
140. Simpson KW. Diseases of the stomach In: Ettinger SJ, Feldman, EC, ed. *Textbook of veterinary internal medicine*, 2005;1310-1331.
141. Wyse CA, McLellan J, Dickie AM, et al. A review of methods for assessment of the rate of gastric emptying in the dog and cat: 1898-2002. *J Vet Intern Med* 2003;17:609-621.
142. Gue M, Peeters T, Depoortere I, et al. Stress-induced changes in gastric emptying, postprandial motility and plasma gut hormone levels in dogs. *Gastroenterology* 1989;97:1101-1107.
143. Bourreau J, Hernot D, Bailhache E, et al. Gastric emptying rate is inversely related to body weight in dog breeds of different sizes. *J Nutr* 2004;134:2039S-2041S.
144. Wyse CA, Preston T, Love S, et al. Use of the ¹³C-octanoic acid breath test for assessment of solid-phase gastric emptying in dogs. *Am J Vet Res* 2001;62:1939-1944.
145. Guilford WG, Strombeck DR. Gastric structure and function In: Strombeck DR, ed. *Small Animal Gastroenterology*, 1996;239-255.
146. DeNovo RC. Diseases of the stomach In: Tams TR, ed. *Handbook of small animal gastroenterology*: Saunders, 2003.
147. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45 Suppl 2:II37-42.
148. Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2004;127:1239-1255.
149. Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B, et al. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:783-788.

150. Hornof WJ, Kobic PD, Strombeck DR, *et al.* Scintigraphic evaluation of solid-phase gastric emptying in the dog. *Vet Radiol* 1989;30:242-248.
151. Miyabayashi T, Morgan J. Gastric emptying in the normal dog. *Vet Radiol* 1984;25:187-191.
152. McLellan J, Wyse CA, Dickie A, *et al.* Comparison of the carbon 13-labeled octanoic acid breath test and ultrasonography for assessment of gastric emptying of a semisolid meal in dogs. *Am J Vet Res* 2004;65:1557-1562.
153. Choi M, Seo M, Jung J, *et al.* Evaluation of canine gastric motility with ultrasonography. *J Vet Med Sci* 2002;64:17-21.
154. Chalmer AF, Kirton R, Wyse CA. Ultrasonographic assessment of the rate of solid-phase gastric emptying in dogs. *Vet Rec* 2005;157:649-652.
155. Kuo B, McCallum R, Koch K, *et al.* SmartPill, a novel ambulatory diagnostic test for measuring gastric emptying in health and disease. *Gastroenterology* 2006;130:A-434.
156. Podovei M, Gaman A, Yuen A, The Smart Pill Trial Group, Kuo B. Characterization of gastroduodenal motility in healthy subjects and patients with gastroparesis using an ambulatory capsule. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:A-243.
157. McCord KW, Boscan P, Dowers K, *et al.* Comparison of gastrointestinal motility in dogs treated with metoclopramide, cisapride, erythromycin or maropitant using the Smartpill™. 27th Annual ACVIM Forum, Montreal, 2009.
158. Washabau RJ. Gastrointestinal motility disorders and gastrointestinal prokinetic therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2003;33:1007-1028.
159. Onoma M, Yogo K, Ozaki K, *et al.* Oral mitemincin (GM-611), an erythromycin-derived prokinetic, accelerates normal and experimentally delayed gastric emptying in conscious dogs. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35:35-42.
160. Bellahsene BE, Lind CD, Schirmer BD, *et al.* Acceleration of gastric emptying with electrical stimulation in a canine model of gastroparesis. *Am J Physiol* 1992;262:G826-834.
161. Xu J, Ross RA, McCallum RW, *et al.* Two-channel gastric pacing with a novel implantable gastric pacemaker accelerates glucagon-induced delayed gastric emptying in dogs. *Am J Surg* 2008;195:122-129.
162. Chen JD, Xu X, Zhang J, *et al.* Efficiency and efficacy of multi-channel gastric electrical stimulation. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:878-882.

163. Roth L, Walton AM, Leib MS, et al. A grading system for lymphocytic plasmacytic colitis in dogs. *J Vet Diagn Invest* 1990;2:257-262.
164. German AJ, Hall EJ, Day MJ. Analysis of leucocyte subsets in the canine intestine. *J Comp Pathol* 1999;120:129-145.
165. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-1390.
166. Tams TR. Endoscopy and laparoscopy in veterinary gastroenterology In: Tams TR, ed. *Handbook of Small Animal Gastroenterology*: Saunders, 2003;97-117.