



HAL
open science

Les entéropathies exsudatives canines : distribution et importance des lésions au sein de l'intestin grêle. Étude rétrospective sur 33 cas

Fiona Clerc

► **To cite this version:**

Fiona Clerc. Les entéropathies exsudatives canines : distribution et importance des lésions au sein de l'intestin grêle. Étude rétrospective sur 33 cas. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-03975851

HAL Id: dumas-03975851

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03975851v1>

Submitted on 6 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2022

**LES ENTÉROPATHIES EXSUDATIVES CANINES :
DISTRIBUTION ET IMPORTANCE DES LÉSIONS
HISTOLOGIQUES AU SEIN DE L'INTESTIN GRÊLE. ÉTUDE
RÉTROSPECTIVE SUR 33 CAS**

THÈSE

Pour obtenir le diplôme d'État de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE
présentée et soutenue publiquement devant
la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)
le 07 Octobre 2022

par

Fiona, Judith CLERC

sous la direction de

Grégory JOUVION

JURY

Président du jury :	M. Laurent TIRET	Professeur à l'EnvA
Directeur de thèse :	M. Grégory JOUVION	Professeur à l'EnvA
Examinatrice :	Mme Nathalie CORDONNIER-LEFORT	Maître de Conférences à l'EnvA
Membre invitée :	Mme Valérie FREICHE-LEGROS	Praticien hospitalier au ChuvA

Liste des enseignants intervenant dans l'encadrement des thèses de Doctorat vétérinaire



Version du 8 février 2022

Liste des Professeurs et Maîtres de conférences titulaires de l'HDR

M	Adjou	Karim	Professeur	DPASP
M	Audigié	Fabrice	Professeur	DEPEC
M	Bellier	Sylvain	Professeur	DSBP
M	Blaga	Radu	Maître de conférences HDR	DPASP
M	Blot	Stephane	Professeur	DEPEC
M	Boulouis	Henri-Jean	Professeur émérite	DSBP
Mme	Chahory	Sabine	Professeur	DEPEC
M	Chateau	Henry	Professeur	DSBP
Mme	Chetboul	Valerie	Professeur	DEPEC
Mme	Crevier-Denoix	Nathalie	Professeur	DSBP
M	Degueurce	Christophe	Professeur	DSBP
M	Denoix	Jean-Marie	Professeur	DEPEC
M	Desquilbet	Loic	Professeur	DSBP
Mme	Dufour	Barbara	Professeur émérite	DPASP
M	Eloit	Marc	Professeur	DSBP
M	Fayolle	Pascal	Professeur émérite	DEPEC
M	Fédérighi	Michel	Professeur	DPASP
M	Fontbonne	Alain	Professeur	DEPEC
Mme	Gilbert	Caroline	Professeur	DSBP
M	Grandjean	Dominique	Professeur	DEPEC
Mme	Grimard-Ballif	Bénédicte	Professeur	DPASP
Mme	Haddad-Hoang Xuan	Nadia	Professeur	DPASP
M	Jouvion	Gregory	Professeur	DSBP
M	Kohlhauer	Matthias	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Le Poder	Sophie	Professeur	DSBP
M	Manassero	Mathieu	Professeur	DEPEC
Mme	Maurey-Guéneq	Christelle	Maître de conférences HDR	DEPEC
M	Millemann	Yves	Professeur	DPASP
M	Perrot	Sébastien	Maître de conférences HDR	DSBP
Mme	Pilot-Storck	Fanny	Professeur	DSBP
M	Ponter	Andrew	Professeur	DPASP
Mme	Rivière	Julie	Maître de conférences HDR	DPASP
Mme	Robert	Céline	Professeur	DSBP
M	Tiret	Laurent	Professeur	DSBP
M	Tissier	Renaud	Professeur	DSBP
M	Verwaerde	Patrick	Professeur	DEPEC
Mme	Viateau	Véronique	Professeur	DEPEC

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Benckroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guibert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Constant	Fabienne	Maître de conférences	DPASP
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
Mme	Decambroun	Adeline	Maître de conférences	DEPEC
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences associé	DPASP
M	Desbois	Christophe	Maître de conférences	DEPEC
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guélin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Roux	Delphine	Maître de conférences	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
Mme	Marignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
M	Mauffré	Vincent	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mtmet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
Mme	Mespouilhès-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmman	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Ravary-Plumioën	Bérangère	Maître de conférences	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Risco-Castillo	Véronica	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP

Remerciements

Au Professeur Laurent Tiret, pour me faire l'honneur de présider cette soutenance. Hommage respectueux.

Au Docteur Nathalie Cordonnier-Lefort, pour avoir accepté d'être examinatrice de cette soutenance. Hommage respectueux.

Au Professeur Grégory Jouvion, pour avoir accepté de diriger cette thèse avec une bienveillance et un enthousiasme constants, et pour m'avoir aidé à garder la plus grande ouverture d'esprit au cours de chaque étape de ce travail. Mes remerciements les plus chaleureux.

Au Docteur Valérie Freiche-Legros, pour avoir co-dirigé cette thèse avec dévotion et optimisme, et pour m'avoir, tout au long de ce travail, transmis avec passion des clefs pour avancer dans mes réflexions. C'est avec une admiration et une reconnaissance immenses que je présente mes plus sincères remerciements.

Table des matières

Liste des figures	5
Liste des tableaux	7
Liste des abréviations	9
Introduction	12
Première partie : bibliographie	14
1. Rappels sur l'intestin grêle.....	14
1.1. Anatomie	14
1.1.1. Le duodénum	14
1.1.2. Le jéjunum.....	14
1.1.3. L'Iléon.....	14
1.1.4. Les segments adjacents (estomac et cæco-colon).....	15
1.2. Histologie de l'intestin grêle	15
1.2.1. Muqueuse.....	16
1.2.1.1. Epithélium.....	17
1.2.1.2. Chorion	18
1.2.2. Musculaire-muqueuse	19
1.2.3. Sous-Muqueuse	19
1.2.4. Musculeuse	20
1.2.5. Séreuse	20
1.3. Physiologie.....	20
1.3.1. Sécrétions chimiques	20
1.3.2. Motricité.....	21
1.3.3. Absorption des nutriments.....	21
1.3.3.1. L'eau	21
1.3.3.2. Les ions	21
1.3.3.3. Les glucides.....	22
1.3.3.4. Les protéines	22
1.3.3.5. Les lipides.....	23
1.3.4. Rôle du microbiote	23
1.4. Les défenses de l'intestin grêle	23
1.4.1. Défenses mécaniques et sécrétoires	24
1.4.2. Défenses du microbiote.....	24
1.4.3. Défenses immunitaires.....	24
2. Les entéropathies exsudatives	24
2.1. Définition et contexte.....	24
2.2. Etiologie	26
2.2.1. Lymphangiectasie	26
2.2.1.1. Lymphangiectasie acquise	26
2.2.1.2. Lymphangiectasie primaire.....	27
2.2.2. Maladie des cryptes	27
2.2.3. Troubles de la tolérance alimentaire	28
2.2.4. Entéropathies infectieuses	28
2.2.4.1. Entéropathies virales	28
2.2.4.2. Entéropathies bactériennes.....	28
2.2.4.3. Entéropathies parasitaires.....	29
2.2.4.4. Entéropathies fongiques.....	29
2.2.5. Entéropathies inflammatoires non infectieuses.....	29
2.2.6. Néoplasies.....	30
2.2.6.1. Lymphome digestif	30
2.2.6.2. Autres tumeurs	30

2.3. <i>Épidémiologie</i>	30
2.3.1. Race.....	30
2.3.2. Âge et sexe.....	31
2.4. <i>Signes cliniques</i>	32
2.4.1. Signes généraux.....	32
2.4.2. Signes digestifs.....	32
2.4.3. Signes d'hypoprotéinémie.....	32
2.4.4. Signes de complications.....	32
2.5. <i>Diagnostic différentiel face à une pan-hypoprotéinémie</i>	33
2.5.1. Syndrome néphrotique.....	33
2.5.2. Insuffisance hépatique.....	33
2.5.3. Insuffisance pancréatique exocrine.....	34
2.5.4. Autres causes.....	34
2.6. <i>Exploration paraclinique et imagerie lors d'entéropathie exsudative</i>	34
2.6.1. Exploration biologique.....	34
2.6.1.1. Biochimie.....	34
2.6.1.1.1. Protéines sanguines.....	34
2.6.1.1.2. Fonction hépatique.....	34
2.6.1.1.3. Fonction rénale.....	35
2.6.1.1.4. Bilan malabsorption.....	35
2.6.1.1.5. Autres.....	35
2.6.1.2. Ionogramme.....	35
2.6.1.3. Numération formule sanguine et coagulation.....	36
2.6.1.4. Coprologie.....	36
2.6.1.4.1. Parasitologie, bactériologie et virologie.....	36
2.6.1.4.2. Recherche de l'α1-antitrypsine.....	36
2.6.1.5. Techniques d'avenir immunologiques.....	37
2.6.2. Imagerie.....	37
2.7. <i>Score d'activité des entéropathies chroniques</i>	37
2.7.1. Score CIBDAI.....	38
2.7.2. Score CCECAI.....	38
2.8. <i>Diagnostic histologique</i>	39
2.8.1. Réalisation de biopsies.....	39
2.8.1.1. Méthode d'obtention des biopsies.....	39
2.8.1.2. Technique endoscopique.....	40
2.8.1.3. Endoscopie : lésions macroscopiques et grille d'évaluation.....	40
2.8.1.4. Technique de réalisation de biopsies.....	41
2.8.1.4.1. Nombre de biopsies recommandé.....	41
2.8.1.4.2. Recommandations techniques.....	41
2.8.2. Histologie.....	42
2.8.2.1. Technique d'obtention des lames d'histologie.....	42
2.8.2.1.1. De la biopsie à la lame.....	42
2.8.2.1.2. Coloration.....	42
2.8.2.2. Lésions microscopiques et grille d'évaluation.....	43
2.8.2.3. Lien entre les lésions et les marqueurs pathologiques.....	45
2.8.2.4. Lien entre les lésions histologiques et l'étiopathogénie.....	47
2.8.2.5. Techniques d'avenir.....	47
2.8.2.5.1. Immunohistochimie.....	47
2.8.2.5.2. Informatique et intelligence artificielle.....	48
2.9. <i>Pronostic et traitement des entéropathies exsudatives</i>	48
2.9.1. Traitement.....	48
2.9.1.1. Alimentation.....	49
2.9.1.2. Antibiothérapie.....	50
2.9.1.3. Traitement immunomodulateur.....	51
2.9.1.4. Traitement des complications.....	51
2.9.2. Pronostic.....	52
Deuxième partie : étude rétrospective	55

1. Introduction	55
2. Objectifs	55
2.1. Répartition des lésions au sein de l'intestin grêle, comparaison iléon et duodénum	55
2.2. Corrélation entre les lésions histologiques et les données cliniques et paracliniques	55
3. Matériels et méthodes	56
3.1. Recueil de données	56
3.1.1. Inclusion	56
3.1.2. Collecte des données	56
3.1.2.1. Signalement, anamnèse et commémoratifs	56
3.1.2.2. Clinique	57
3.1.2.3. Paraclinique	57
3.1.2.4. Score CCECAI	58
3.1.2.5. Endoscopie	58
3.1.2.6. Histologie	58
3.2. Analyse des données	58
3.2.1. Concordance entre les lésions duodénales et iléales	58
3.2.2. Corrélation entre les lésions et les données cliniques et paracliniques	59
4. Résultats	59
4.1. Description des animaux de l'échantillon	59
4.1.1. Epidémiologie	59
4.1.2. Clinique	59
4.1.3. Biologie	60
4.1.3. Score CCECAI	60
4.1.4. Endoscopie	61
4.1.5. Histologie	61
4.2. Concordance entre les lésions duodénales et iléales	65
4.3. Corrélation entre les lésions et les marqueurs cliniques et paracliniques	65
4.3.1. Score CCECAI	65
4.3.2. Albuminémie	66
4.3.3. Hypocobalaminémie	67
4.3.4. Traitement corticostéroïde	67
5. Discussion	68
5.1. Description des animaux de l'échantillon	68
5.2. Concordance entre les lésions duodénales et iléales	68
5.3. Corrélation entre les lésions et les marqueurs cliniques et paracliniques	69
5.3. Pertinence du diagnostic histologique et avenir sur l'étude des entéropathies exsudatives	69
6. Limites de l'étude et avenir	70
6.1. Caractère rétrospectif et manque d'homogénéisation	70
6.2. Taille de l'échantillon et puissance statistique	70
6.3. Standardisation de l'analyse histologique	71
Conclusion	74
Liste des références bibliographiques	76
Annexes	82
Annexe 1 : grille de notation du score CCECAI	82
Annexe 2 : grille d'évaluation de la muqueuse digestive à l'endoscopie voie haute	83
Annexe 3 : grille d'évaluation de la muqueuse digestive à l'endoscopie voie basse	84
Annexe 4 : grille d'évaluation histologique de l'intestin grêle	85
Annexe 5 : données épidémiologiques de l'échantillon	86
Annexe 6 : données cliniques de l'échantillon (partie 1)	87
Annexe 7 : données cliniques de l'échantillon (partie 2)	88
Annexe 8 : données biologiques de l'échantillon (partie 1)	89
Annexe 9 : données biologiques de l'échantillon (partie 2)	90
Annexe 10 : données échographiques de l'échantillon	91

Annexe 11 : score CCECAI dans l'échantillon	92
Annexe 12 : score histologique duodéanal de l'échantillon.....	93
Annexe 13 : score histologique iléal de l'échantillon	94

Liste des figures

Figure 1 : Photographie de la paroi duodénale vue au microscope au grossissement x120 (Ross et Pawlina, 2011)	15
Figure 2 : Schéma de l'histologie topographique de la paroi de l'intestin grêle (Paulin, 2019)	16
Figure 3 : Photographie d'une villosité	17
Figure 4 : Schéma d'une villosité (Paulin, 2019).....	17
Figure 5 : Schéma en trois dimensions des villosités intestinales (Ross et Pawlina, 2011) ..	19
Figure 6 : Pyramide des entéropathies chroniques.....	25
Figure 7 : Étiologie des entéropathies exsudatives.....	26
Figure 8 : Grille de critères simplifiée par Jergens et son équipe en 2014	44
Figure 9 : Répartition des valeurs d'albuminémie dans l'échantillon	60
Figure 10 : Répartition des valeurs de score CCECAI dans l'échantillon	61
Figure 11 : Photographie d'un infiltrat lymphoplasmocytaire du chorion et lymphocytaire de l'épithélium iléal (coloration HES, x100).....	62
Figure 12 : Photographie d'une lymphangiectasie duodénale (coloration HES, x100).....	63
Figure 13 : Photographie d'une crypte iléale dilatée par du mucus (coloration HES, x100) ..	64

Liste des tableaux

Tableau 1 : Corrélations entre des lésions histologiques et différents marqueurs des entéropathies exsudatives mises en évidence par Procoli et son équipe en 2013.....	46
Tableau 2 : Interprétation du coefficient de corrélation Kappa.....	58
Tableau 3 : Concordance entre les lésions duodénales et iléales.....	65
Tableau 4 : Corrélation entre les lésions duodénales et le score CCECAI.....	65
Tableau 5 : Corrélation entre les lésions iléales et le score CCECAI.....	66
Tableau 6 : Corrélation entre les lésions duodénales et l'albuminémie.....	66
Tableau 7 : Corrélation entre les lésions iléales et l'albuminémie.....	67
Tableau 8 : Prévalence des races présentes dans l'échantillon par rapport à celles parmi les chiens présentés au ChuvA et par rapport à celles parmi les chiens inscrits au LOF.....	68

Liste des abréviations

ENVA = École Nationale Vétérinaire d'Alfort.

CHUVA = Centre Hospitalier Vétérinaire des animaux de compagnie de l'ENVA

PAL = Phosphatase Alcaline

ALAT = Alanine Aminotransférase

WSAVA = World Small Animal Veterinary Academy

CIBDAI = Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index

CCECAI = Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index

HES = Hémalun Éosine Safran

g/L = grammes par litres

Introduction

La muqueuse de l'intestin grêle du chien est sujette à diverses lésions qui sont observables à l'échelle microscopique et parfois macroscopique. Ces lésions altèrent le fonctionnement normal de l'intestin grêle, qui a un rôle majeur dans la digestion et l'absorption des nutriments. Des signes cliniques digestifs dus à la maldigestion ainsi que des signes cliniques généraux dus à la malabsorption apparaissent alors. Lorsque les lésions sont présentes de manière chronique, ces signes cliniques persistent et conduisent parfois à un pronostic très sombre pour l'animal. La muqueuse de l'intestin grêle est également une barrière entre l'organisme et le milieu extérieur, et lorsqu'elle est lésée, des molécules essentielles peuvent être perdues vers le milieu extérieur. Les entéropathies exsudatives sont un cas particulier d'entéropathie chronique où les chiens présentent une perte digestive de protéines. C'est une pathologie peu fréquente et dont les mécanismes physiopathologiques sont mal compris. L'anatomie pathologique permet, *via* la réalisation de biopsies, de mettre en évidence et de noter l'importance de certaines lésions intestinales. Cependant, le lien entre ces lésions, leur gravité et les manifestations de cette maladie sur les plans clinique et paraclinique n'est pas clair. De plus, l'intestin grêle est divisé en 3 sections, le duodénum, l'iléon et le jéjunum, et comprendre la répartition de ces lésions parmi ces différents segments serait intéressant notamment pour guider les cliniciens dans le diagnostic lors de la réalisation de biopsies.

L'examen histologique n'a donc, actuellement, pas une grande valeur diagnostique ni pronostique dans la prise en charge des entéropathies exsudatives car on manque de recul sur les lésions histologiques et leurs conséquences cliniques et paracliniques.

Après avoir fait une synthèse des données bibliographiques actuelles sur les entéropathies exsudatives, une étude rétrospective a donc été réalisée. Cette étude était basée sur la lecture de lames histologiques de chiens atteints d'entéropathies exsudatives, ainsi que sur la récolte de différentes données épidémiologiques, cliniques et paracliniques sur ces cas. La confrontation de ces données avec les lésions histologiques, ainsi que l'étude de la répartition des lésions entre l'intestin grêle proximal et distal ont été réalisées à l'aide de divers outils statistiques.

Les objectifs finaux de ce travail sont de donner des recommandations aux cliniciens pour la réalisation des biopsies intestinales au cours de la prise en charge des entéropathies exsudatives et de mieux comprendre la pathogénie de ces maladies, ce qui, associé aux résultats d'autres études, permettra d'augmenter la valeur diagnostique de l'analyse histologique.

Première partie : bibliographie

1. Rappels sur l'intestin grêle

L'intestin grêle est un segment du tractus digestif qui permet la majeure partie de la digestion du bol alimentaire et l'absorption des nutriments.

1.1. Anatomie

1.1.1. *Le duodénum*

Le duodénum est le premier segment de l'intestin grêle, où parviennent les aliments à la sortie de l'estomac via le pylore. Il débute par l'ampoule duodénale, un renflement situé ventralement sur la droite du chien, en regard de la 9ème côte. Le duodénum chemine ensuite le long de la paroi abdominale droite et forme le duodénum descendant. En regard des cinquième et sixième vertèbres lombaires, le duodénum présente une courte courbure transversale et devient le duodénum transverse. Enfin, il remonte crânialement jusqu'à atteindre le pôle crânial du rein gauche. Ce dernier segment est le duodénum ascendant.

Le duodénum est relié à la vésicule biliaire par le canal cholédoque, qui s'abouche au niveau de la papille duodénale majeure et au pancréas via le canal pancréatique qui est séparé en deux : le canal pancréatique principal qui s'abouche dans le canal cholédoque et un canal pancréatique accessoire qui s'abouche au niveau de la papille duodénale mineure (Barone, 1997).

1.1.2. *Le jéjunum*

Le jéjunum n'a pas une topographie précise, il est libre dans l'abdomen. Il est relié au mésentère sur tout le long de sa petite courbure et vascularisé par des veines et des artères mésentériques qui forment des arcades au sein de ce mésentère (Barone, 1997).

1.1.3. *L'iléon*

L'iléon est un segment très court par rapport aux autres segments. Il est situé caudalement et médialement au rein droit (Barone, 1997).

1.1.4. Les segments adjacents (estomac et cæco-colon)

L'intestin grêle fait suite crânialement à l'estomac au niveau du pylore, une partie de l'estomac qui contient des muscles puissants. Caudalement, l'iléon débouche à la fois sur le colon et le cæcum au niveau de la valvule iléo-caecale (Barone, 1997).

1.2. Histologie de l'intestin grêle

Histologiquement, l'intestin grêle est divisé en deux segments : le duodénum et le jéjuno-iléon.

Tout au long du tube digestif, la paroi présente la même structure histologique en couches (de la lumière vers l'extérieur) (Figure 1, Figure 2) (Ross et Pawlina, 2011) :

- muqueuse (elle-même constituée d'un épithélium et d'un chorion ou *lamina propria*)
- musculaire-muqueuse
- sous-muqueuse
- musculaire
- séreuse

Figure 1 : Photographie de la paroi duodénale vue au microscope au grossissement x120 (Ross et Pawlina, 2011)

Lumen = lumière intestinale, **Muc** = muqueuse, **MM** = musculaire-muqueuse, **SubM** = sous-muqueuse, **ME** = musculaire, **S** = séreuse, **V** = villosité, **L** = fibres musculaires longitudinales, **C** = fibres musculaires circulaires, **BGI** = glandes de Brünner, **D** = canal glandulaire.

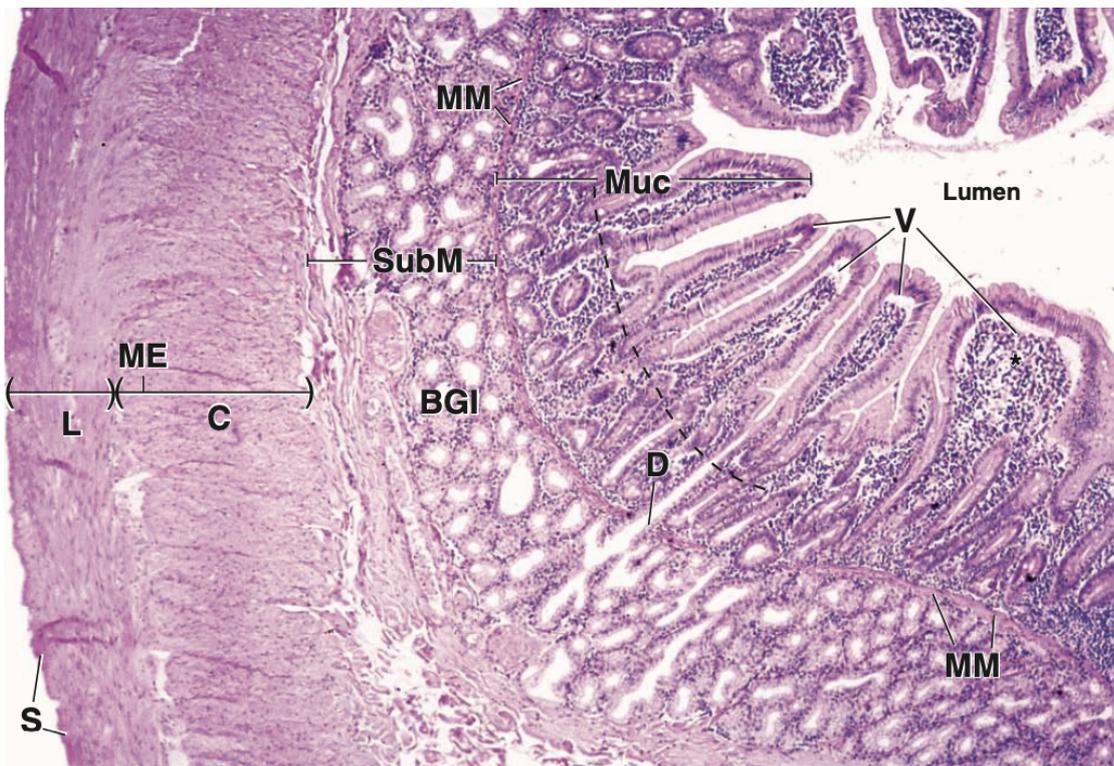
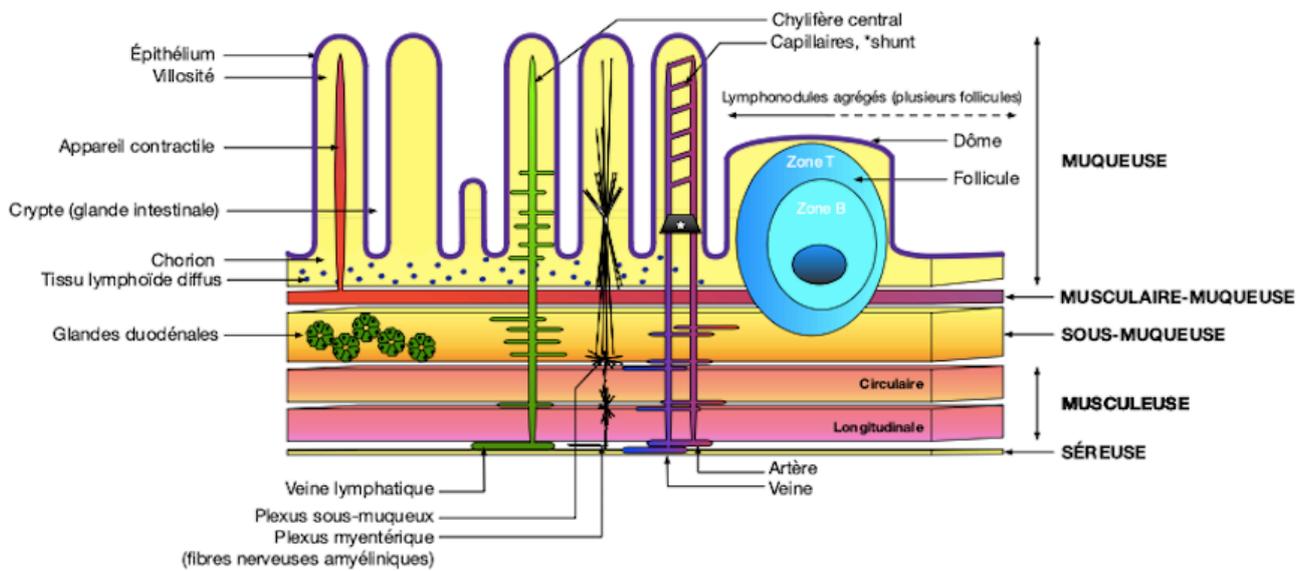


Figure 2 : Schéma de l'histologie topographique de la paroi de l'intestin grêle (Paulin, 2019)



1.2.1. Muqueuse

La muqueuse de l'intestin grêle présente des villosités (Figure 3, Figure 4), des replis de la muqueuse en regard de la lumière intestinale. Par rapport à une surface plane d'une même longueur, la surface de contact entre la muqueuse et les ingesta est donc multipliée par 10 ce qui permet de maximiser les sécrétions, la dégradation de certaines molécules, et l'absorption de nutriments. Entre ces villosités se trouvent des cryptes (ou glandes de Lieberkühn) (Figure 5) qui permettent également une maximisation de la surface d'échange vers l'intérieur, elles comportent également un rôle de renouvellement de l'épithélium et entéro-endocrinien (Ross et Pawlina, 2011).

Figure 4 : Photographie d'une villosité
(Ross et Pawlina, 2011) x160

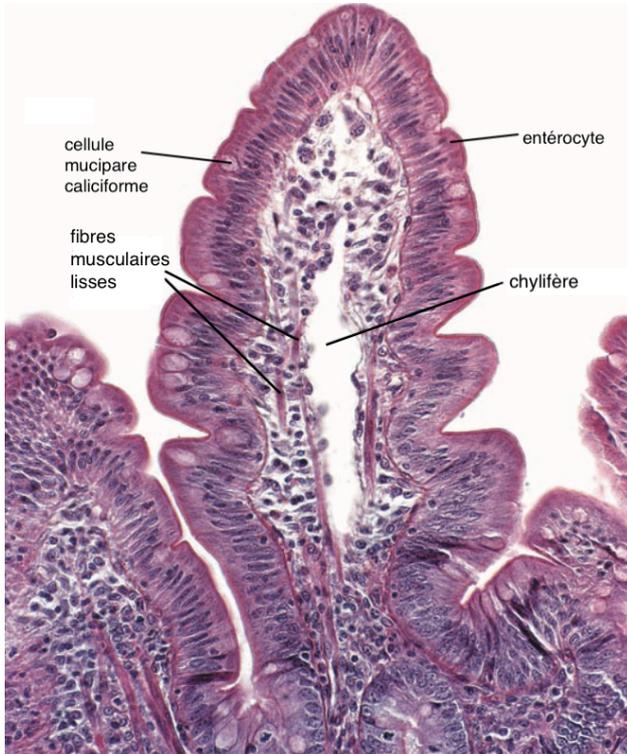
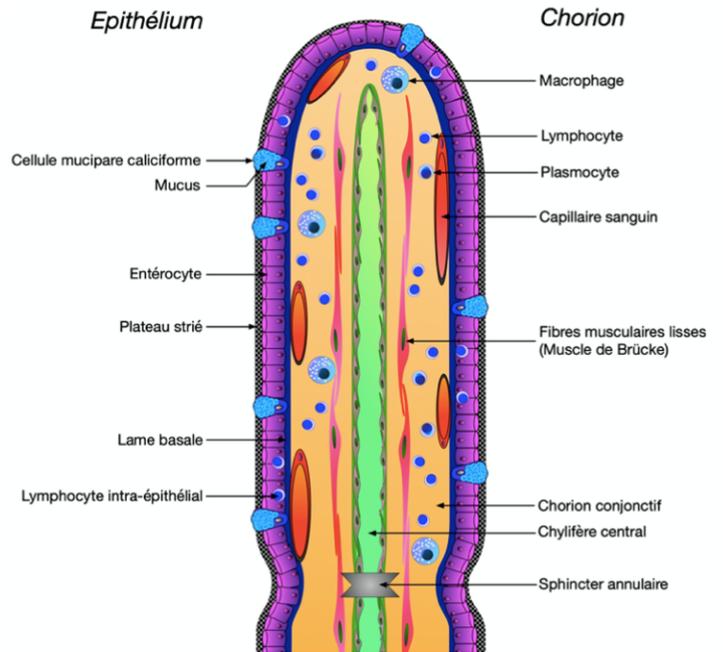


Figure 3 : Schéma d'une villosité (Paulin, 2019)



1.2.1.1. Epithélium

L'épithélium de surface, simple et cylindrique, est formé de deux types cellulaires majoritaires : les entérocytes et les cellules mucipares caliciformes.

Les entérocytes se reconnaissent à leur forme cylindrique et leur noyau basal (Figure 3, Figure 4). Ils possèdent des microvillosités apexiennes qui ont un rôle d'amplification de la surface de contact avec les ingesta à échelle microscopique (600 fois par rapport à une surface plane). Ces microvillosités sont organisées en plateau strié au pôle apical des entérocytes (Figure 3, Figure 4). Elles sont centrées sur des microfilaments d'actine et de myosine. Les entérocytes sécrètent les enzymes digestives et sont reliés entre eux par des jonctions serrées (Ross et Pawlina, 2011).

Les cellules mucipares caliciformes (Figure 3, Figure 4) contiennent et sécrètent du mucus et ont une forme de calice (« goblet cells » en anglais). Ce mucus, de couleur claire, est sécrété au pôle apical par exocytose de vésicules (les cellules sont dites « à pôle muqueux ouvert »). Ces cellules sont de plus en plus nombreuses à mesure que l'on avance dans l'intestin. (Ross et Pawlina, 2011).

D'autres types cellulaires plus minoritaires sont présents : les cellules entéro-endocrines qui régulent la digestion en sécrétant des hormones telles que la somatostatine et la cholécystokinine, et les cellules souches, à rôle de renouvellement, situées exclusivement dans le fond des cryptes intestinales. (Ross et Pawlina, 2011, Washabau et Day, 2013)

Enfin, des lymphocytes intra-épithéliaux sont présents à l'état physiologique il est normal d'en observer 5 à 10 au grossissement x 40 du microscope (Day *et al.*, 2008).

1.2.1.2. Chorion

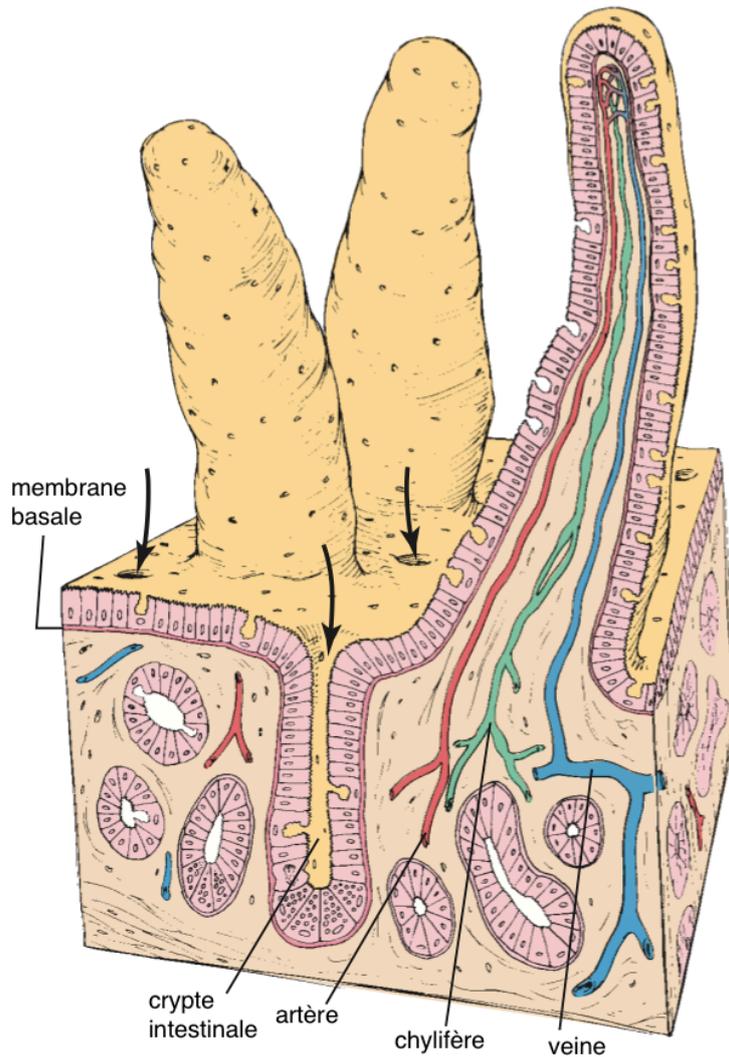
Le chorion est un tissu conjonctif vascularisé qui soutient la structure de la muqueuse (villosités et glandes), il est riche en cellules lymphoïdes (lymphocytes et plasmocytes) qui occupent environ 25 % de sa surface observée grossissement x40 du microscope (tissu lymphoïde diffus). Le chorion contient également des macrophages et des mastocytes. Les granulocytes éosinophiles sont rares (une à deux cellules par champ au grossissement x40). Enfin, les granulocytes neutrophiles sont normalement absents à l'état physiologique (Day *et al.* 2008).

Le chorion a donc un rôle dans le processus d'absorption mais aussi dans les phénomènes de défense de la muqueuse intestinale.

Par ailleurs, il a pour particularité de contenir un volumineux vaisseau lymphatique situé au centre de la villosité (il recouvre 25% de son épaisseur) : le chylifère central (Figure 3, Figure 4). Il est entouré de vaisseaux sanguins reliés par un réseau capillaire (Figure 5).

Enfin des petits faisceaux de fibres musculaires lisses, constituant le muscle de Brücke (situé dans la musculaire-muqueuse) permettent le maintien des villosités à la verticale (Figure 3, Figure 4) (Ross et Pawlina, 2011).

Figure 6 : Schéma en trois dimensions des villosités intestinales (Ross et Pawlina, 2011)



1.2.2. Musculaire-muqueuse

La musculaire muqueuse contient le muscle de Brücke, qui projette des fibres musculaires lisses permettant le maintien des villosités à la verticale (Figure 1, Figure 2) (Ross et Pawlina, 2011).

1.2.3. Sous-Muqueuse

Dans tout l'intestin grêle, la sous-muqueuse est formée d'un tissu conjonctif fibreux contenant des structures nerveuses (plexus de Meissner et d'Auerbach) (Figure 1, Figure 2).

Dans la sous-muqueuse du duodénum se trouvent les glandes de Brünner reliées à la lumière par un canal glandulaire (Figure 1, Figure 2). Elles sont présente uniquement dans le duodénum et ont un rôle de protection de l'intestin grêle proximal en sécrétant une substance mucoïde neutralisant le suc gastrique.

Dans la sous-muqueuse de tout l'intestin grêle une quantité modérée de lymphocytes et de plasmocytes est présente sous forme de tissu lymphoïde diffus (comme au sein du chorion), mais aussi sous forme de follicules lymphoïdes, qui déforment la surface intestinale d'un dôme (ceux-ci sont plus nombreux dans l'intestin grêle distal). Enfin, dans la partie distale de l'iléon, les follicules lymphoïdes sont rassemblés en structures visibles à échelle macroscopique : les plaques de Peyer (ou follicules lympho-agrégés). Le tissu lymphoïde diffus, les follicules lymphoïdes et les plaques de Peyer constituent une des principales défenses immunitaires de l'intestin grêle, le GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) (Ross et Pawlina, 2011).

1.2.4. Musculeuse

La musculeuse de l'intestin grêle est formée de deux couches de fibres musculaires lisses : une couche transversale (circulaire) et une couche longitudinale (Figure 1, Figure 2). La musculeuse contient également des structures nerveuses (plexus myentérique) et des cellules interstitielles de Cajal, sortes de « pacemaker » responsables de la contraction synchrone des muscles intestinaux. (Ross et Pawlina, 2011)

1.2.5. Séreuse

La séreuse de l'intestin grêle est une fine couche conjonctive associée au mésothélium péritonéal (Figure 1, Figure 2) (Ross et Pawlina, 2011).

1.3. Physiologie

1.3.1. Sécrétions chimiques

Les sécrétions que l'on retrouve au sein de l'intestin grêle sont d'origine intestinale, pancréatique et biliaire, ces deux dernières ayant un rôle majeur dans la digestion des nutriments.

La muqueuse intestinale sécrète différentes enzymes digestives (lipases, nucléotidases, disaccharidases, peptidases) ainsi que du mucus, ce qui facilite la digestion.

Une sécrétion hormonale, stimulée par l'arrivée du bol alimentaire dans le duodénum, a également lieu. Ces hormones sont la cholécystokinine, la sécrétine, le GIP (gastric inhibitory peptide), elles ont pour rôle d'inhiber les sécrétions gastriques une fois que le bol alimentaire ne se trouve plus dans l'estomac (Reece *et al.*, 2015, Washabau et Day, 2013).

1.3.2. Motricité

Au niveau de l'intestin grêle, deux types de fibres musculaire lisses coexistent et entraînent deux types de contractions, perpendiculaires l'une à l'autre. Les fibres circulaires se contractent selon un mouvement de cisaillement et aident à la digestion en effectuant un brassage du bol alimentaire. Les contractions des fibres longitudinales, elles, effectuent une vidange du tractus intestinal dans le sens oro-aboral et participent au transit (Reece *et al.*, 2015, Washabau et Day, 2013)

1.3.3. Absorption des nutriments.

1.3.3.1. L'eau

L'eau est absorbée de manière passive, selon l'osmose : les nutriments et ions absorbés dans les différents segments intestinaux créent un gradient entraînant l'absorption de l'eau ce qui équilibre les pressions oncotiques. L'eau passe à travers les aquaporines transmembranaires mais également par les jonctions serrées paracellulaires. Le nombre d'aquaporines et la perméabilité des jonctions serrées sont plus importants dans l'intestin grêle distal. (Kaneko *et al.*, 2008, Reece *et al.*, 2015, Washabau et Day, 2013)

1.3.3.2. Les ions

Au niveau du pôle apical des entérocytes, il existe différentes voies d'absorption des ions, interdépendantes.

Pour le sodium et les chlorures, il existe des canaux de cotransport avec des petites molécules telles que le glucose ou les acides aminés.

Il existe également, plutôt dans l'intestin distal (iléon, colon), un antiport entre les ions chlorures et les bicarbonates couplé à un antiport entre le sodium et les protons.

Le potassium est essentiellement absorbé par voie paracellulaire selon l'absorption de l'eau dans l'intestin grêle. Au pôle basal des entérocytes, il existe une pompe « Na/K ATPase, qui réalise un transport actif de ces ions et permet le maintien du gradient électrochimique.

Le calcium, lui, est transporté d'une part par diffusion facilitée (dans l'iléon) et d'autre part par transport actif par la calcium binding protein couplée à la vitamine D active (calcitriol) et sous contrôle de la parathormone (dans le duodénum et le jéjunum). (Kaneko *et al.*, 2008, Reece *et al.*, 2015, Washabau et Day, 2013)

1.3.3.3. Les glucides

Les glucides complexes (amidon, glycogène...) sont clivés par des enzymes pancréatiques et intestinales (disaccharidases de la bordure en brosse) en petites molécules (saccharides simples et disaccharides) pour faciliter leur transport. L'essentiel de leur absorption se déroule dans le duodénum et le jéjunum proximal. Ils sont transportés de manière active. Le glucose et le galactose sont notamment transportés en couplage avec le sodium. Au pôle basal des entérocytes, le glucose rejoint la circulation sanguine de manière passive *via* la protéine GLUT2.

Le rendement de leur absorption est d'environ 80% chez le chien. (Kaneko *et al.*, 2008, Reece *et al.*, 2015, Washabau et Day, 2013)

1.3.3.4. Les protéines

Les liaisons peptidiques des protéines sont hydrolysées par différentes protéases provenant notamment du pancréas mais également de l'estomac et de la bordure en brosse. Les protéines sont ensuite absorbées sous forme d'acides aminés uniques, de bipeptides et tripeptides, notamment au niveau du jéjunum. Elles sont mêlées à des protéines endogènes sécrétées par les entérocytes, qui sont elles aussi hydrolysées par les peptidases. Physiologiquement, l'absorption de peptides constitués de plusieurs acides aminés n'est pas possible, mais cela se produit dans le cas de certaines allergies alimentaires.

Les petits peptides font l'objet d'un transport actif secondaire grâce à un gradient de protons permis par un échangeur entre le sodium et les protons.

Les acides aminés, eux, sont co-transportés avec le sodium. Différents transporteurs existent selon l'acidité de l'acide aminé. (Kaneko *et al.*, 2008, Reece *et al.*, 2015, Washabau et Day, 2013)

1.3.3.5. Les lipides

Les acides gras volatils, le cholestérol et les monoglycérides sont absorbés passivement. Les autres graisses subissent différentes étapes de digestion avant d'être absorbables : les acides biliaires, molécules amphotères, permettent leur émulsion qui permettra secondairement à la lipase, enzyme pancréatique et gastrique, d'hydrolyser les lipides en monoglycérides et en acides gras.

L'absorption des lipides se déroule essentiellement dans le duodénum et dans le jéjunum proximal. Ils sont organisés en micelles et subissent une endocytose au niveau de la membrane apicale des entérocytes. Les sels biliaires, eux, sont réabsorbés au niveau iléal et recyclés par le foie (cycle entéro-hépatique). Les acides gras à chaîne longue persistants sont absorbés *via* une protéine de transport, ils sont estérifiés en triglycérides dans le réticulum endoplasmique des entérocytes et s'organisent avec du cholestérol et des phospholipides en chylomicrons qui gagnent la circulation lymphatique puis sanguine. (Kaneko *et al.*, 2008, Reece *et al.*, 2015, Washabau et Day, 2013)

1.3.4. Rôle du microbiote

Des microorganismes commensaux sont présents dans la lumière, à la surface et au sein de la muqueuse de l'intestin grêle à l'état physiologique. Certains d'entre eux jouent un rôle dans la digestion en métabolisant certains nutriments issus de l'aliment en métabolites essentiels. L'ensemble de ces métabolites forme le « métabolome » intestinal (Washabau et Day, 2013).

1.4. Les défenses de l'intestin grêle

Le tube digestif est un milieu en contact en permanence avec le milieu extérieur qui change de composition. Le bol alimentaire, les bactéries commensales et les agents infectieux étrangers forment un écosystème à la surface de la muqueuse. Au sein de cet écosystème il existe des interactions, dont notamment des mécanismes de défense contre d'éventuels agents pathogènes qui perturberaient la régulation de cet écosystème (Eissa *et al.*, 2019, Washabau et Day, 2013).

1.4.1. Défenses mécaniques et sécrétoires

Le mucus sécrété par les cellules mucipares caliciformes forme un film protecteur à la surface de la muqueuse et les mucines qu'il contient ont des propriétés anti toxines. (Reece *et al.*, 2015, Washabau et Day, 2013)

Les contractions des fibres musculaires longitudinales permettent une vidange et une élimination des pathogènes. (Reece *et al.*, 2015, Washabau et Day, 2013)

1.4.2. Défenses du microbiote

La flore bactérienne commensale entre en compétition avec les bactéries pathogènes et permet une régulation de l'écosystème intestinal (Washabau et Day, 2013, Pilla et Suchodolski, 2019, Eissa et al., 2019). L'ensemble de cet écosystème (liant microbiote et conditions environnementales) est appelé le « microbiome ».

1.4.3. Défenses immunitaires

La muqueuse intestinale possède des défenses immunitaires passive et adaptative.

L'immunité passive correspond à la sécrétion d'immunoglobulines, la voie de la lectine et la voie de l'activation du complément. Les cellules impliquées dans ces mécanismes sont des granulocytes neutrophiles, éosinophiles, des mastocytes, des macrophages, des cellules dendritiques, des cellules Natural-Killer et certains lymphocytes intra épithéliaux (Eissa et al., 2019).

L'immunité adaptative correspond à une réponse spécifiquement dirigée contre certains antigènes grâce à trois types cellulaires : les lymphocytes B, les lymphocytes T et les plasmocytes (qui sont des lymphocytes B capables de sécréter des anticorps spécifiques) (Eissa et al., 2019).

2. Les entéropathies exsudatives

2.1. Définition et contexte

Les entéropathies exsudatives forment un syndrome regroupant un ensemble d'entités cliniques. Elles sont caractérisées par une hypoalbuminémie et une hypoprotéinémie dues à une perte de protéines digestive (l'exclusion des causes de pertes rénales et d'insuffisance de production hépatique est nécessaire au diagnostic). Elles sont le plus souvent associées à des signes cliniques digestifs et/ou un épanchement abdominal.

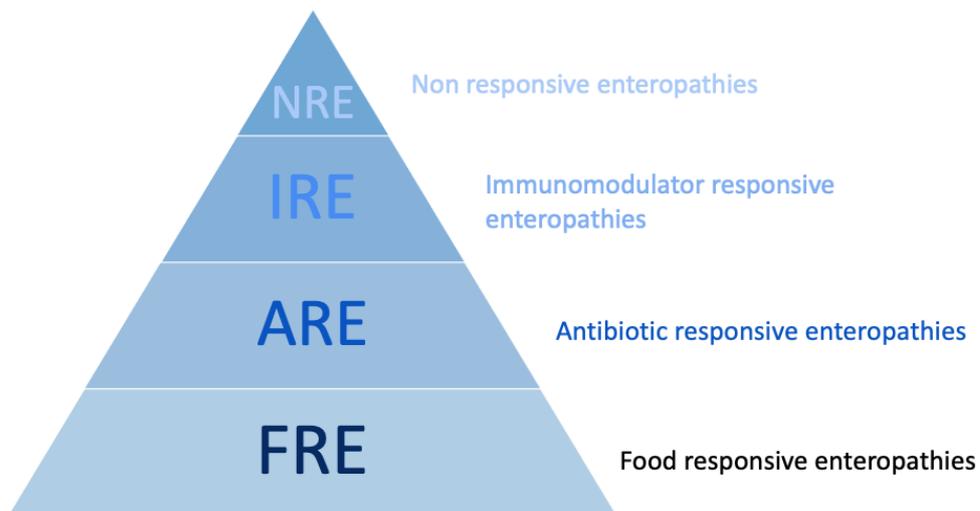
Les entéropathies exsudatives font en réalité partie d'un vaste ensemble de maladies digestives dont la sémantique est encore floue.

Pour désigner ces maladies, l'appellation « Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin » (MICI) ou Inflammatory Bowel disease (IBD) en anglais, issue de la médecine humaine, a longtemps été utilisée mais aujourd'hui l'appellation « entéropathie chronique » ou « chronic enteropathy » en anglais est préférée. En effet, ces maladies se manifestent en réalité très différemment entre les chiens et les êtres humains. Cette appellation permet également d'inclure des maladies digestives qui n'ont pas de composante inflammatoire (Dandrieux, 2016).

Les signes cliniques et les modifications biologiques présents lors d'entéropathies chroniques sont variables, si bien que ces maladies sont souvent différenciées par leur réponse thérapeutique (réponse au changement alimentaire, réponse aux antibiotiques, réponse aux immunomodulateurs, réfractaire à tout traitement) (Figure 6).

Figure 6 : Pyramide des entéropathies chroniques

Les entéropathies chroniques peuvent être classifiées selon leur réponse au traitement : **FRE** = entéropathie répondant au changement alimentaire, **ARE** = entéropathie répondant au traitement antibiotique, **IRE** = entéropathie répondant au traitement immunomodulateur, **NRE** = entéropathie réfractaire



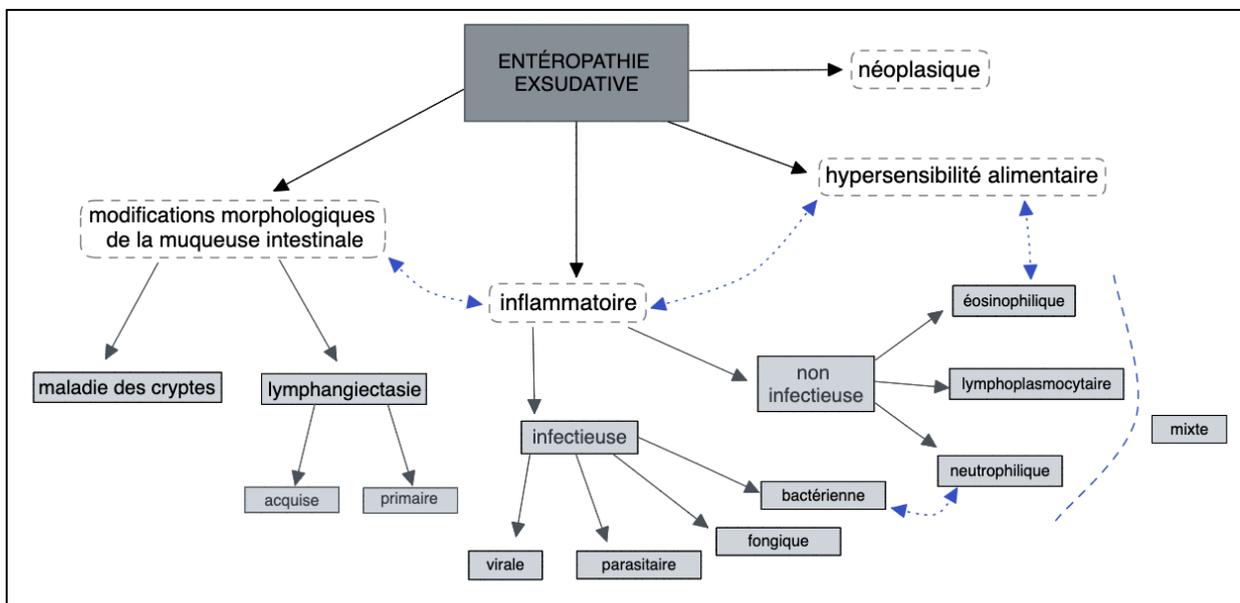
Les entéropathies exsudatives constituent donc un cas particulier d'entéropathie chronique dont la manifestation clinique est souvent très grave et le pronostic plutôt réservé.

2.2. Etiologie

Les causes d'entéropathies exsudatives sont diverses et encore mal cernées. Leur pathogénie est floue. Ces affections entraînent toutes une entéropathie avec perte de protéines mais l'adjectif « exsudative » est un abus de langage car ce n'est pas un mécanisme d'exsudation qui entraîne la perte de protéine ; c'est cependant le terme qui est d'usage dans la communauté de gastro entérologie francophone, alors que le terme « Protein Losing Enteropathies » (PLE) est utilisé dans les communautés anglo-saxonnes.

Les causes d'entéropathie exsudative sont présentées dans la Figure 8.

Figure 8 : Étiologie des entéropathies exsudatives



2.2.1. Lymphangiectasie

La lymphangiectasie correspond à la dilatation des chylifères présents dans la muqueuse intestinale et entraînant une hypoprotéinémie par fuite de lymphes riches en protéines. (Dossin et Lavoué, 2011).

Il existe une distinction entre une forme primaire ou une forme secondaire de cette affection mais il est difficile de les différencier en pratique.

2.2.1.1. Lymphangiectasie acquise

La lymphangiectasie acquise est la forme la plus courante chez le chien, elle est due à une obstruction du flux lymphatique par un infiltrat inflammatoire ou néoplasique (Suter *et al.*, 1985, Karin Allenspach, 2010).

Parmi les lymphangiectasies acquises il existe une forme spécifique de lymphangiectasie due à une inflammation granulomateuse localisée : la lymphangite granulomateuse, mais elle touche plutôt le gros intestin.

2.2.1.2. Lymphangiectasie primaire

En médecine humaine, une forme primaire liée à une dérégulation de la lymphangiogénèse dans la paroi intestinale est décrite. Dans cette forme, la dilatation lymphatique est secondaire à une occlusion, elle-même due à une hypoplasie congénitale des chylifères. En parallèle, les patients atteints seraient dans l'incapacité de générer des anastomoses pour contourner ce défaut. (Niu *et al.*, 2021)

En médecine vétérinaire, cette forme n'est pas décrite, elle est uniquement suspectée chez le chien de macareux norvégien qui présente des lésions de lymphangiectasie isolées exclusivement. En absence d'inflammation, de néoplasie ou d'infiltration infectieuse pouvant expliquer la dilatation des chylifères, une hypothèse de malformation et/ou d'anomalie congénitale des vaisseaux lymphatiques semble plausible. Cependant il n'a pas été montré qu'il existe une étiologie congénitale de cette affection chez le chien de macareux norvégien. Cette forme particulière de lymphangiectasie primaire est donc qualifiée d'idiopathique. (Berghoff *et al.*, 2007)

La muqueuse intestinale présente bien souvent un infiltrat inflammatoire associé à la lymphangiectasie mais cela ne permet pas de distinguer la forme primaire de la forme secondaire car une lymphangiectasie primaire peut entraîner une inflammation tout comme une inflammation peut entraîner une dilatation secondaire des vaisseaux lymphatiques.

2.2.2. Maladie des cryptes

Outre la dilatation des chylifères, une deuxième origine concernant la morphologie de la muqueuse intestinale s'intéresse aux cryptes (ou glandes de Lieberkühn). Dans cette affection, les cryptes sont dilatées et emplies d'un matériel éosinophile, de mucine, de cellules épithéliales nécrosées, de macrophages spumeux ou d'autres cellules inflammatoires. Cette affection est peu courante et encore peu caractérisée.

Les lésions observées pourraient être des lésions primaires à l'origine de la perte de protéines, ou bien la conséquence d'une autre lésion ou d'un dysfonctionnement intestinal sous-jacent. (Willard *et al.*, 2000 ; Willard *et al.*, 2003)

2.2.3. Troubles de la tolérance alimentaire

Certaines entéropathies exsudatives répondent à un changement de régime alimentaire, ce qui suggère qu'un trouble de la tolérance alimentaire pourrait jouer un rôle dans la pathogénie de la maladie (Nagata *et al.*, 2020).

Une hypersensibilité alimentaire est notamment décrite chez le Terrier Irlandais à poils doux, au sein d'un syndrome de perte de protéines rénale et digestive (Vaden *et al.*, 2013).

Le raisonnement sur la pathogénie est toujours le même : cette hypersensibilité pourrait être primaire et causer la perte de protéines, mais il est aussi possible que cette hypersensibilité soit une réaction secondaire à une autre anomalie primaire (par exemple une inflammation ou une anomalie structurelle de la muqueuse). (Vaden *et al.*, 2000)

2.2.4. Entéropathies infectieuses

De nombreux agents infectieux ciblent la muqueuse intestinale et entraînent une perte de protéines digestive.

2.2.4.1. Entéropathies virales

Certains virus peuvent entraîner une entéropathie avec perte de protéines, notamment le Parvovirus canin de type 1.

La Parvovirose est une cause fréquente d'entéropathie chronique chez le jeune chien. Le Parvovirus cible les cellules avec une forte activité mitotique telles que les cellules intestinales et plus particulièrement les cellules des cryptes. La lésion principale de la Parvovirose est donc une nécrose des cryptes, associée à une destruction des entérocytes, une érosion et une atrophie des villosités. Cela entraîne une diarrhée par malabsorption.

Dans certaines formes de Parvovirose, une perte de protéine est présente. Les auteurs supposent que les lésions décrites précédemment sont à l'origine de la perte de protéines. (Schoeman *et al.*, 2013)

2.2.4.2. Entéropathies bactériennes

Parmi les causes bactériennes, il convient de distinguer les pertes de protéines générées par des proliférations de bactéries issues de la flore digestive saine (dysbiose) (Su *et al.*, 1998) des pertes de protéines secondaires à de réelles infections par des agents étrangers. Ces infections (clostridiose, campylobacteriose, salmonellose), sont en réalité rares chez le chien, les dysbioses sont plus fréquentes (Pilla *et Suchodolski*, 2019). En effet, le microbiote joue un rôle important dans la digestion et la protection de la muqueuse

intestinale. Une dysbiose peut donc entraîner des dérégulations du microbiome et du métabolome. Des recherches ont été effectuées sur le microbiote et le métabolome des Yorkshire Terrier présentant des entéropathies chroniques ; il semble que des dysbioses entraînent des déséquilibres entre les métabolites, notamment lipidiques (acides gras, acides biliaires, stérols...). Une intolérance alimentaire avec une difficulté à digérer les graisses, fréquente chez le Yorkshire, peut donc être liée à une dysbiose (Galler *et al.*, 2022).

2.2.4.3. Entéropathies parasitaires

De la même manière, des parasitoses digestives telles que des filarioses, des trichuroses, l'ankylostomose, la giardiose, la strongyloïdose, ou rarement la schistosomose (plutôt sur le continent américain) peuvent être mises en cause dans les entéropathies exsudatives. Ces parasitoses sont particulièrement suspectées chez des animaux jeunes ou vivant en collectivité (Dossin et Lavoué, 2011, Washabau et Day, 2013).

2.2.4.4. Entéropathies fongiques

Enfin, certaines entéropathies exsudatives peuvent résulter d'infections fongiques. Le seul agent mis en cause est *Histoplasma capsulatum*, agent non présent en Europe mais fréquent sur le continent américain (Dossin et Lavoué, 2011, Washabau et Day, 2013).

2.2.5. Entéropathies inflammatoires non infectieuses

Les entéropathies inflammatoires non infectieuses correspondent au recrutement excessif de cellules inflammatoires (neutrophiles, éosinophiles, lymphocytes, plasmocytes, macrophages) au sein de la muqueuse de l'intestin grêle.

L'inflammation est en temps normal un mécanisme de défense contre des éléments du milieu extérieur menaçant la muqueuse. Par exemple, une inflammation neutrophilique peut se mettre en place en réaction à une infection bactérienne ou une inflammation éosinophilique dans le cadre d'une parasitose. Mais certains animaux présentent des réactions inflammatoires exacerbées ou inappropriées, en dehors de la présence d'une réelle menace pour la muqueuse intestinale. Les entéropathies inflammatoires non infectieuses sont donc de cause dysimmunitaire, et sont le plus souvent lymphoplasmocytaires.

Comme mentionné à plusieurs reprises précédemment, l'inflammation est régulièrement présente de manière concomitante à d'autres lésions de la muqueuse intestinale, et il est difficile de savoir si elle en est la cause ou la conséquence.

Des infiltrats neutrophiliques, lymphoplasmocytaires, éosinophiliques et granulomateux, ainsi que des infiltrats mixtes peuvent donc être observés dans la muqueuse intestinale des chiens souffrant d'entéropathies exsudatives. Les mécanismes pathogéniques entraînant cette inflammation et le lien avec la perte de protéines sont encore peu compris, l'expression clinique et la gravité de la maladie peuvent être très différents à des degrés d'inflammation égaux. (Dossin et Lavoué, 2011 ; Washabau *et al.*, 2010)

2.2.6. Néoplasies

Des tumeurs digestives peuvent entraîner une perte de protéines, soit de manière primaire soit, à nouveau, secondairement *via* une inflammation. (Dossin et Lavoué, 2011)

2.2.6.1. Lymphome digestif

Des lymphomes digestifs à petites cellules sont décrits chez le chien, ils sont localisés notamment à la jonction iléo-colique. Cependant, histologiquement, la limite entre une prolifération inflammatoire lymphoplasmocytaire importante et un lymphome de bas grade est floue et subjective. La confusion est telle que, dans le cadre d'une étude (Snead, 2007), des anatomo-pathologistes ont décrit un lymphome sur des biopsies d'intestin de chiens sains. Il est supposé qu'un recrutement de cellules inflammatoires suite au passage du bol alimentaire chez l'animal sain soit à l'origine de cette confusion. (Willard *et al.*, 2002)

2.2.6.2. Autres tumeurs

D'autres tumeurs intestinales comme des carcinomes ou des adénocarcinomes peuvent être responsables d'entéropathie exsudative (Dossin et Lavoué, 2011 ; Washabau et Day, 2013).

2.3. Épidémiologie

2.3.1. Race

Certaines races sont prédisposées aux entéropathies exsudatives, et certaines formes spécifiques sont décrites.

La race Yorkshire Terrier est prédisposée à une forme d'entéropathie exsudative s'exprimant souvent cliniquement par une ascite sans diarrhée, biologiquement par une hypocalcémie et une hypomagnésémie, et histologiquement par des lésions non spécifiques telles qu'une inflammation, une lymphangiectasie et une dilatation des cryptes (Simmerson

et al., 2014 ; Bota *et al.*, 2016 ; Kimmel *et al.*, 2000). Cette forme d'entéropathie exsudative répond souvent favorablement au changement alimentaire seul (Rudinsky *et al.*, 2017) et il semble que la pathogénie de cette affection est une dysbiose entraînant une perturbation du métabolome lipidique (Galler *et al.*, 2022).

Le Rottweiler est également prédisposé à une forme grave d'entéropathie exsudative (Dijkstra *et al.*, 2010).

Comme mentionné précédemment, chez le Terrier Irlandais à poils doux une maladie rénale familiale est décrite, et elle est associée à une forme d'entéropathie exsudative liée à une hypersensibilité alimentaire. (Vaden *et al.*, 2000 ; Vaden *et al.*, 2013)

Comme mentionné précédemment, une forme d'entéropathie exsudative liée à une lymphangiectasie primaire probablement d'origine génétique (dont le mécanisme de transmission n'est pas encore bien compris) est décrite chez le chien norvégien de Macareux (Berghoff *et al.*, 2007).

Les Basenji sont sujets à une entéropathie immunoproliférative lymphoplasmocytaire pouvant causer une perte de protéines (Breitschwerdt *et al.*, 1983 ; Breitschwerdt *et al.*, 1991 ; MacLachlan *et al.*, 1988)

Outre ces formes particulières, les autres races prédisposées aux entéropathies exsudatives sont le Bichon Maltais, le Shar Pei et le Berger Allemand (Lecoindre *et al.*, 2010 ; Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011).

2.3.2. Âge et sexe

Des chiens de tout âge peuvent être atteints d'entéropathie exsudative (Dossin et Lavoué, 2011), et une étude (Robin, 2007) a montré deux pics autour des âges de 5-6 ans et 9-10 ans.

Aucune prédisposition sexuelle n'est rapportée, cependant une étude a montré une surreprésentation des femelles chez les Yorkshire Terriers atteints d'entéropathie exsudative (Bota *et al.*, 2016).

2.4. Signes cliniques

2.4.1. Signes généraux

Les chiens atteints d'entéropathie exsudative peuvent présenter des signes généraux non spécifiques : perte de poids, appétit diminué, prostration, amaigrissement...

2.4.2. Signes digestifs

Les signes digestifs sont également peu spécifiques, et pas toujours présents. Une diarrhée est très souvent observée, presque toujours caractéristique d'une atteinte grêle (fréquence des selles augmentée, parfois stéatorrhée, méléna), avec parfois de l'hématochezie. Des vomissements peuvent être présents, et plus rarement de l'hématémèse.

2.4.3. Signes d'hypoprotéinémie

L'hypoprotéinémie a des conséquences qui sont parfois les seuls signes cliniques décelés chez les animaux.

L'hypoprotéinémie entraîne une diminution de la pression oncotique sanguine, ce qui met en place un gradient osmotique du compartiment vasculaire vers le compartiment extra vasculaire. Cela génère des épanchements (ascite ou plus rarement épanchement pleural, sous forme d'un transsudat pur) et/ou des œdèmes périphériques. Ainsi un abdomen dilaté ou des difficultés respiratoires peuvent être des signes d'appel de cette maladie.

2.4.4. Signes de complications

Des complications graves sont parfois observées :

Un état pro-coagulable peut se mettre en place, ce qui peut entraîner à terme une thromboembolie pulmonaire, se manifestant par une détresse respiratoire aiguë et souvent mortelle. La cause de cet état pro-coagulable a été longtemps attribuée à une perte intestinale d'anti-thrombine III, mais une étude (Goodwin *et al.*, 2011) a montré que cette perte n'était pas la seule cause : le processus inflammatoire associé à une leucocytose contribueraient à cet état hypercoagulable.

Une hypocholestérolémie peut être présente notamment lors de lymphangiectasie avec une fuite de cholestérol présent dans la lymphe (Lecoindre *et al.*, 2010). Les signes cliniques associés sont essentiellement neurologiques, car le cholestérol est un composant essentiel

des membranes des axones, notamment au niveau des synapses où il permet une organisation en radeaux lipidiques.

Une hypocalcémie est aussi fréquemment décrite. Elle pourrait être due directement à une malabsorption digestive ou secondaire à un déficit en vitamine D (indispensable à l'absorption intestinale du calcium). Ce déficit pourrait lui-même être dû à une malabsorption de la vitamine D ou encore à une perte intestinale d'une protéine de liaison de la vitamine D. Tous ces mécanismes semblent être présents de manière concomitante chez les chiens atteints d'entéropathie exsudative. Par ailleurs, une hypomagnésémie associée est souvent présente chez ces chiens, par pertes digestive, et celle-ci accentue l'hypocalcémie en jouant sur l'axe de régulation phosphocalcique parathyroïdien. Cliniquement, l'hypocalcémie peut se traduire par des tremblements, des trémulations musculaires, ou encore des crises convulsives (Whitehead *et al.*, 2015 ; Gow *et al.*, 2011 ; Allenspach *et al.*, 2017).

2.5. Diagnostic différentiel face à une pan-hypoprotéinémie

Le diagnostic définitif d'une entéropathie exsudative est établi sur la base d'une hypoalbuminémie et d'une hypoprotéinémie dont toutes les autres causes possibles ont été éliminées, le diagnostic différentiel d'une pan-hypoprotéinémie doit donc être connu. Le diagnostic différentiel implique l'élimination des causes suivantes.

2.5.1. Syndrome néphrotique

Le syndrome néphrotique entraîne une perte de protéines sanguines par excrétion rénale excessive. Lors d'altérations du filtre glomérulaire, des protéines peuvent être anormalement filtrées du sang vers l'urine primitive, notamment l'albumine qui est la plus petite protéine sanguine donc la première à être excrétée en début d'évolution d'une glomérulopathie. L'hypoprotéinémie peut aussi être due à un défaut de réabsorption tubulaire protéique comme lors d'insuffisance rénale aiguë (Leptospirose, intoxication à l'éthylène glycol...). (Dossin et Lavoué, 2011 ; Washabau et Day, 2013)

2.5.2. Insuffisance hépatique

L'albumine est produite par le foie en temps normal. Lors d'insuffisance hépatique, il arrive donc d'observer une hypoalbuminémie (Dossin et Lavoué, 2011 ; Washabau et Day, 2013).

2.5.3. Insuffisance pancréatique exocrine

L'insuffisance pancréatique exocrine entraîne une maldigestion des lipides, protéines et glucides, elle peut donc théoriquement engendrer une hypoprotéinémie. Cependant l'insuffisance pancréatique exocrine n'est pas caractérisée par une pan-hypoprotéinémie (Dossin et Lavoué, 2011 ; Washabau et Day, 2013).

2.5.4. Autres causes

D'autres causes plus rares et faciles à éliminer cliniquement peuvent causer une hypo protéinémie : une perte *via* des lésions cutanées importantes (brûlures), un saignement chronique, ou encore un défaut d'apport lié à une alimentation mal équilibrée (Dossin et Lavoué, 2011 ; Washabau et Day, 2013).

2.6. Exploration paraclinique et imagerie lors d'entéropathie exsudative

2.6.1. Exploration biologique

2.6.1.1. Biochimie

2.6.1.1.1. Protéines sanguines

Les valeurs sériques des protéines sanguines permettent avant tout d'évaluer la gravité de la maladie. L'albumine est en général diminuée, à moins de 25 g/L (mais la limite basse de l'albuminémie est variable d'un laboratoire à l'autre), les protéines totales sont inférieures à 50 g/L.

La globulinémie peut être diminuée de manière concomitante mais parfois elle reste normale voire est augmentée (à cause d'une inflammation) (Dossin et Lavoué, 2011 ; Washabau et Day, 2013).

2.6.1.1.2. Fonction hépatique

La fonction hépatique doit être explorée afin d'exclure une hypothèse d'hypoprotéinémie par insuffisance de production hépatique. La mesure des PAL et ALAT ne suffit pas car celles-ci sont potentiellement augmentées en cas d'entéropathies (hépatopathie réactive). Un dosage des acides biliaires pré et post prandiaux est donc nécessaire pour éliminer l'hypothèse d'insuffisance hépatique (Dossin et Lavoué, 2011 ; Washabau et Day, 2013).

2.6.1.1.3. Fonction rénale

De même, un syndrome néphrotique doit être exclu pour arriver à un diagnostic d'entéropathie exsudative. Une mesure de la créatininémie et de l'urémie peut permettre une orientation et un ratio protéines urinaires sur créatinine urinaire dans les normes permet d'exclure rigoureusement une perte de protéines rénale (Dossin et Lavoué, 2011 ; Washabau et Day, 2013).

2.6.1.1.4. Bilan malabsorption

Au-delà du bilan biochimique standard, La fonction digestive doit être explorée avec des examens plus poussés, notamment chez des chiens avec des troubles digestifs chroniques. Les enzymes pancréatiques (Tripsyn Like Immunoreactivity et lipase pancréatique canine) peuvent être dosés afin d'exclure une atteinte pancréatique.

Il est intéressant de doser les valeurs sériques de la cobalamine et des folates. Ces paramètres permettent de s'orienter sur le type d'atteinte, sa localisation, et d'adapter le traitement (complémentation en vitamine B12 notamment). Par ailleurs, une étude menée chez des chiens atteints d'entéropathies chroniques (pas seulement exsudatives) (Allenspach *et al.*, 2007) a montré qu'une hypocobalaminémie est corrélée à la fois à une hypoalbuminémie et à un pronostic négatif. Cependant, une étude récente (Salavati Schmitz *et al.*, 2019) a montré que ni la cobalaminémie ni la folatémie n'étaient associées au pronostic (Dossin et Lavoué, 2011 ; Washabau et Day, 2013).

2.6.1.1.5. Autres

Le taux de cholestérol est parfois diminué (complication lors de lymphangiectasie) (Dossin et Lavoué, 2011 ; Washabau et Day, 2013).

La glycémie, bien que souvent mesurée au cours d'un bilan biochimique standard, n'a pas particulièrement de valeur diagnostique.

Enfin, il est possible de mesurer le cortisol basal et d'effectuer un test de stimulation à l'ACTH dans le cas de symptômes évocateurs d'une maladie d'Addison, qui entraîne dans certains cas une hypoalbuminémie (Lyngby et Sellon, 2016).

2.6.1.2. Ionogramme

Comme dans tout cas de troubles digestifs, il est pertinent de réaliser un ionogramme, pour mettre en évidence une éventuelle perte d'ions via la diarrhée et/ou les vomissements. Une hypocalcémie et une hypomagnésémie peuvent notamment être présentes et elles peuvent ou non se traduire par des complications neuromusculaires au plan clinique (Dossin et Lavoué, 2011 ; Washabau et Day, 2013).

2.6.1.3. Numération formule sanguine et coagulation

La numération formule sanguine apporte des informations non spécifiques sur l'entéropathie exsudative.

Lors de lymphangiectasie, une lymphopénie, qui s'explique par la fuite de lymphes, est souvent présente (Dossin et Lavoué, 2011 ; Washabau et Day, 2013).

Par ailleurs, une anémie ou une leucocytose neutrophilique liées à un état inflammatoire chronique sont parfois présentes (Robin, 2007).

Il peut être aussi intéressant de faire un bilan de coagulation pour explorer les complications de l'état d'hypercoagulabilité (Goodwin *et al.*, 2011), avec notamment un dosage de l'antithrombine III.

2.6.1.4. Coprologie

2.6.1.4.1. Parasitologie, bactériologie et virologie

De nombreuses causes infectieuses peuvent être suspectées ou exclues avec un examen des selles.

L'examen de routine le plus adéquat pour explorer une hypothèse parasitaire est une coproscopie par flottation avec la méthode de Baermann sur des matières fécales prélevées sur 3 jours consécutifs. Des tests rapides (Giardiose, Parvovirose) peuvent aussi être utiles. Cependant, le diagnostic de certitude de la Giardiose s'obtient avec une méthode ELISA. Le diagnostic de certitude de la Parvovirose s'obtient avec une méthode PCR préférentiellement car la recherche ELISA peut être faussée par les anticorps vaccinaux. Enfin, une coproculture bactérienne peut être réalisée mais il est rare de diagnostiquer une réelle infection bactérienne digestive (Washabau et Day, 2013).

2.6.1.4.2. Recherche de l' α 1-antitrypsine

La recherche fécale de l' α 1-antitrypsine, une molécule analogue à l'albumine, est actuellement utilisée en médecine humaine et en cours de développement en médecine vétérinaire. En effet, il est impossible de doser l'albumine dans les fèces car l'albumine est dégradée par les protéases dans la lumière intestinale avant la formation des fèces. Or l' α 1-antitrypsine est une protéine similaire à l'albumine mais insensible aux protéases. Elle pourrait donc être utile pour objectiver une perte digestive d'albumine. Cependant ce dosage est encore peu développé en pratique. (Dossin et Lavoué, 2011 ; Simmerson *et al.*, 2014 ; Heilmann *et al.*, 2016)

2.6.1.5. Techniques d'avenir immunologiques

Des techniques d'avenir étudiant les cellules immunitaires pourraient aider au diagnostic des entéropathies exsudatives dysimmunitaires.

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) sont des cellules immunitaires spécialisées qui permettent la régulation de l'inflammation (en inhibant la prolifération d'autres lymphocytes T effecteurs) et le maintien d'une homéostasie. Ce sujet est encore peu étudié mais il semble qu'une réduction du nombre de ces lymphocytes est présente chez les humains et les chiens atteints d'entéropathies chroniques dysimmunitaires (Volkman *et al.*, 2014). La recherche de ces lymphocytes dans le plasma via des techniques de cytométrie de flux est une méthode d'avenir pour le diagnostic des entéropathies chroniques inflammatoires dysimmunitaires et dans des cas de lymphangiectasie acquise (Junginger *et al.*, 2012).

2.6.2. Imagerie

L'échographie est un examen incontournable pour explorer les troubles digestifs. Une corrélation entre les observations échographiques et le score d'activité clinique des entéropathies chroniques a été montrée (Gaschen *et al.*, 2008).

Cependant, une autre étude a montré plus récemment que chez les animaux atteints d'entéropathies chroniques, l'échographie reste un examen avec une faible valeur diagnostique. (Leib *et al.*, 2012)

L'échographie présente toutefois un réel intérêt pour localiser les lésions pour la prochaine étape du diagnostic, qui passe par la réalisation des biopsies.

Les modifications échographiques présentes lors d'entéropathie exsudative sont peu spécifiques. Néanmoins des auteurs ont démontré que la visualisation de stries hyperéchogènes dans la muqueuse intestinale est associée significativement avec la présence d'une lymphangiectasie (Sutherland-Smith *et al.*, 2007). D'autres auteurs suggéraient de prendre en compte d'autres critères d'échogénicité de la muqueuse comme la présence de piquetés, mais il a été démontré qu'une simple dilatation lymphatique physiologique postprandiale pouvait donner ce type d'image (Gaschen *et al.*, 2016).

Les autres critères échographiques d'intérêt sont : la présence d'épanchement abdominal, une altération de la structure en couches de la paroi intestinale et une modification des nœuds lymphatiques abdominaux. (Kull *et al.*, 2001)

2.7. Score d'activité des entéropathies chroniques

Les entéropathies exsudatives font partie d'un ensemble de maladies intestinales chroniques dont l'étiologie et la physiopathologie sont encore peu comprises, bien qu'elles puissent se manifester par des formes cliniques graves voire mortelles.

Afin d'obtenir un modèle uniforme applicable notamment en clinique et pour des études, des auteurs ont mis en place des scores d'activité pour les entéropathies chroniques, qui comportent différents critères cliniques et biologiques auxquels est appliqué un grade d'importance.

2.7.1. Score CIBDAI

Jergens et son équipe sont les premiers à avoir créé en 2003 une grille de notation pour les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : le score CIBDAI (canine inflammatory bowel disease activity index). Cependant, ils ont, entre autres, exclu de leur étude les chiens avec une entéropathie exsudative. Cette grille comporte 6 critères, chacun est noté de 0 à 3 (normal, atteinte légère, atteinte modérée, atteinte importante) : l'attitude/activité du chien, son appétit, la présence de vomissements, le score fécal, la fréquence des défécations, la perte de poids. Il faut ensuite faire la somme des différentes notes, le total déterminant la gravité de l'atteinte : normale (0 à 3), légère (4 à 5), modérée (6 à 8) ou grave (plus de 9) (Jergens *et al.*, 2003).

2.7.2. Score CCECAI

En 2007, un second score a été établi par Allenspach et son équipe, basé sur le premier. Leur but était de tester la valeur pronostique du CIBDAI et de trouver d'autres facteurs pronostics négatifs des entéropathies chroniques. Ils ont mené une étude prospective sur des chiens présentant des troubles digestifs chroniques sans mise en évidence de cause sous-jacente telles qu'une infection ou une néoplasie, et présentant des signes d'inflammation à l'histologie. Dans cette étude, les chiens présentant une entéropathie exsudative n'ont pas été exclus et ont formé un groupe à part entière. Les autres groupes étaient les chiens répondant au traitement alimentaire et les chiens présentant une entéropathie chronique nécessitant des stéroïdes et sans pan-hypoprotéinémie.

Des corrélations entre un pronostic négatif et la valeur du score CIBDAI associé ou non à d'autres marqueurs tels que l'albuminémie, la cobalaminémie, la présence d'ascite et d'œdèmes périphériques et le prurit ont été recherchées. A l'issue de l'étude, les auteurs proposent une nouvelle grille de notation dont les marqueurs sont tous associés significativement au pronostic : il s'agit du score CCECAI (canine chronic enteropathy clinical activity index), qui est plus pertinent que le score CIBDAI dans le cadre de l'étude des entéropathies exsudatives. Cette grille comporte les mêmes critères que la grille CIBDAI, à laquelle s'ajoutent l'albuminémie (avec une note de 0 pour une albuminémie > 20 g/L, de 1 entre 15 et 19,9 g/L, de 2 entre 12 et 14,9 g/L, et de 3 pour une albuminémie ≤ 11,9 g/L), la présence d'ascite et d'œdèmes périphériques (note subjective de 0 à 3), et la fréquence du prurit (dans le groupe des chiens répondant au traitement alimentaire, le seul chien ayant été euthanasié présentait du prurit). (Annexe 1, Allenspach *et al.*, 2007)

2.8. Diagnostic histologique

Après avoir établi le diagnostic de certitude d'une entéropathie exsudative en excluant les autres causes d'hypoprotéinémie, la prise en charge se poursuit par la recherche de la cause de la maladie.

Les entéropathies exsudatives infectieuses sont diagnostiquées relativement aisément par recherche d'agent pathogène ou par essai thérapeutique. Les entéropathies répondant au changement alimentaire sont également mises en évidence avec un essai thérapeutique (régime hypoallergénique ou introduction de protéines naïves) (Washabau *et al.*, 2010).

Si les causes infectieuses sont écartées et que la maladie ne répond pas au changement alimentaire, il est nécessaire de réaliser des examens plus poussés pour explorer les autres causes de perte de protéines. Pour cela, des biopsies de la muqueuse intestinale et une analyse histologique seront réalisés. Cette thèse s'intéressera particulièrement à ces modifications histologiques ; les entéropathies d'origine néoplasique, bien que souvent liées à des modifications histologiques, constituent une catégorie à part et ne seront de ce fait pas étudiées dans cette thèse.

2.8.1. Réalisation de biopsies

2.8.1.1. Méthode d'obtention des biopsies

Deux méthodes sont possibles : biopsie de la muqueuse par endoscopie et biopsies étagées par laparotomie.

La première méthode a tendance à être préférée chez les chiens atteints d'entéropathies exsudatives pour plusieurs raisons. Bien qu'effectuer une laparotomie ne soit pas formellement contre-indiqué chez ces animaux, l'endoscopie est une méthode moins invasive avec un moindre risque anesthésique (animaux parfois en mauvais état général au moment du diagnostic) et de déhiscence (l'hypoprotéinémie altérant la cicatrisation) (Jergens *et al.*, 2016). La réalisation de biopsies étagées par laparoscopie présente également le désavantage de se cantonner à une portion de l'intestin choisie « à l'aveugle », les lésions n'étant souvent pas visibles sur la face séreuse de la paroi. Par endoscopie, il est possible de parcourir visuellement la muqueuse, de faire plusieurs biopsies pour être représentatif de l'ensemble de la muqueuse et de ne pas manquer des zones de lésions qui seraient éventuellement visibles macroscopiquement. Malgré tout, l'endoscopie présente également des limites topographiques, notamment chez les chiens de grand format chez qui l'iléon est difficilement atteignable et parfois cathétérisé à l'aveugle.

La principale différence pour les biopsies obtenues est que par laparotomie, les différentes couches de la paroi intestinale sont prélevées tandis que par endoscopie, les biopsies sont de plus grande taille mais seule la muqueuse est prélevée, ce qui n'est pas forcément gênant en pratique pour cette entité pathologique dans la mesure où la plupart des lésions sont superficielles (Jergens *et al.*, 2016). Cependant, pour obtenir des biopsies

de bonne qualité par endoscopie, il convient de prélever une épaisseur suffisante de muqueuse et cet aspect est souvent limité par l'expérience du manipulateur. (Willard *et al.*, 2001 ; Willard *et al.*, 2008 ; Washabau *et al.*, 2010 ; Slovak *et al.*, 2014)

2.8.1.2. Technique endoscopique

Un endoscope de longueur suffisante (au moins 105 cm de long) avec un canal opérateur de 2,8 mm (pour pouvoir y passer des pinces à biopsies de grande taille) est utilisé. Il est conseillé d'utiliser des pinces à biopsie de grande taille pour espérer avoir des biopsies de plus grande taille et donc de meilleure qualité. Pour effectuer des biopsies représentatives de l'ensemble de l'intestin, il convient de faire une endoscopie par voie haute et voie basse, afin d'atteindre le duodénum et l'iléon d'après les recommandations diagnostiques pour les entéropathies chroniques (Washabau *et al.*, 2010).

Au cours de l'endoscopie, il est fréquent de rencontrer des difficultés pour atteindre certaines zones telles que le pylore ou la jonction iléo-colique. Lorsque le passage de la jonction iléo-colique est compliqué, cela augmente le temps nécessaire d'anesthésie, oblige parfois à faire des biopsies à l'aveugle car seule la pince peut passer à travers la jonction, et chez certains patients, il arrive qu'elle soit infranchissable ce qui empêche la réalisation de biopsies iléales. Cette difficulté a motivé plusieurs études, qui ont tenté de déterminer si les biopsies de l'iléon sont indispensables par rapport aux biopsies duodénales dans l'exploration des entéropathies chroniques du chien (Casamian-Sorrosal *et al.*, 2010 ; Willard *et al.*, 2002 ; Caulfield *et al.*, 2021). Ces études ont montré une différence entre les lésions duodénales et iléales, avec dans l'une des études, des animaux présentant des lésions exclusivement sur l'iléon. Les auteurs soulignent que le fait de retrouver plus de lésions dans l'iléon que dans le duodénum peut être dû au fait que la paroi plus fine de l'iléon offre la possibilité d'obtenir des biopsies de meilleure qualité (Casamian-Sorrosal *et al.*, 2010). En conclusion, malgré les difficultés techniques rencontrées à l'endoscopie, effectuer des biopsies de l'iléon semble indispensable. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour s'assurer des bonnes pratiques des biopsies par endoscopie notamment dans le diagnostic des entéropathies exsudatives.

2.8.1.3. Endoscopie : lésions macroscopiques et grille d'évaluation

L'endoscopie permet une visualisation de la muqueuse intestinale et d'éventuelles lésions macroscopiques. Si des lésions ont été localisées au préalable à l'échographie (stries hyperéchogènes évocatrices de lymphangiectasie par exemple), certains sites d'observation endoscopique et de prélèvements sont privilégiés.

Une grille d'évaluation macroscopique des lésions intestinales par endoscopie a été établie par la WSAVA (Washabau *et al.*, 2010 ; Annexe 2, Annexe 3). Cette grille permet une uniformisation de cet examen mais n'a pas une valeur diagnostique très élevée dans le cadre

des entéropathies exsudatives. Cependant, une étude (Salavati Schmitz *et al.*, 2019) a montré que le score duodéal endoscopique était corrélé négativement avec l'albuminémie. Une autre (Allenspach *et al.*, 2007) a montré que ce score était corrélé à un pronostic négatif et au score CIBDAI pour les entéropathies chroniques. Aucune corrélation de ce type n'a pu être faite pour l'iléon, toutefois cela peut être expliqué par le faible nombre de biopsies iléales réalisées par rapport aux biopsies duodénales dans ces études du fait de la difficulté d'accès à l'iléon.

2.8.1.4. Technique de réalisation de biopsies

2.8.1.4.1. Nombre de biopsies recommandé

La qualité des biopsies influence la valeur diagnostique de l'analyse histologique (Washabau *et al.*, 2010 ; Willard *et al.*, 2008). Pour augmenter les chances de trouver des lésions, il faut réaliser un certain nombre de biopsies, ce nombre dépendant avant tout de l'expérience de l'opérateur (Washabau *et al.*, 2010). Moins l'opérateur est expérimenté, plus le nombre de biopsies nécessaires augmente. Le risque est de ne prélever que l'extrémité des villosités et pas l'entièreté de la muqueuse, et d'ainsi manquer des lésions profondes (dilatation des cryptes par exemple). Les recommandations de la WSAVA sont de réaliser 13 (si elles sont de bonne qualité) à 28 (si elles sont de qualité marginale) biopsies pour le diagnostic (Washabau *et al.*, 2010). Cependant ces recommandations sont basées sur une étude qui ne s'intéressait qu'au duodénum et à l'estomac (Willard *et al.*, 2008). Une étude plus récente (Casamian-Sorrosal *et al.*, 2010) comparant les lésions présentes dans l'iléon et le duodénum a montré que 15 biopsies duodénales et 10 biopsies iléales seraient nécessaires à un bon diagnostic dans le cas d'entéropathies chroniques de l'intestin grêle chez le chien. Aucune étude spécifique aux entéropathies exsudatives n'a été menée sur ce sujet.

2.8.1.4.2. Recommandations techniques

Les biopsies sont en général réalisées avec une pince de plus gros diamètre possible (2,8 mm), notamment pour le duodénum qui a une paroi épaisse (Willard *et al.*, 2001).

Une fois la biopsie effectuée, le prélèvement doit être retiré des mors de la pince très délicatement avec une aiguille hypodermique, sans tirer ou déchirer le tissu pour éviter tout artefact. Il est ensuite recommandé de placer la biopsie sur une éponge non absorbante ou du papier d'acétate cellulose en orientant la face muqueuse vers le haut (cela permet de ne pas abîmer les villosités pour les biopsies d'intestin grêle). Cette étape ne doit pas durer trop longtemps afin que le prélèvement ne sèche pas. La fixation dans une solution de formol tamponné à 10% se fait soit en plaçant l'éponge ou le papier librement dans un pot, soit avec

une cassette d'histopathologie, ce qui évite au laborantin de devoir réorienter visuellement le prélèvement (Washabau *et al.*, 2010).

2.8.2. Histologie

2.8.2.1. Technique d'obtention des lames d'histologie

2.8.2.1.1. De la biopsie à la lame

Pour obtenir une lame d'histologie à partir des biopsies, plusieurs étapes sont requises :

- Réception du prélèvement fixé dans du formol.
- Déshydratation dans des bains d'alcool de degré croissant (de 50 à 100°). Le tissu déshydraté pourra alors recevoir de la paraffine (hydrophobe) et être coupé sans traumatisme des membranes cellulaires.
- Imprégnation dans du xylène, intermédiaire entre l'alcool et la paraffine.
- Inclusion en paraffine pendant 4h à 56 °C.
- Mise en bloc par refroidissement de la paraffine dans un petit moule
- Réalisation de coupes de 2 à 5 µm d'épaisseur au microtome et montage sur des lames.
- Déparaffinage par passage dans un solvant
- Réhydratation dans des bains d'alcool de degré décroissant afin de supprimer la paraffine intracellulaire et de permettre la coloration (communication orale : service d'anatomopathologie Biopole ENVA)

2.8.2.1.2. Coloration

La coloration se fait grâce à deux ou trois colorants.

Le premier colorant est l'hémalum, de couleur bleue, basique. Il colore en bleu les molécules dites « basophiles » telles que matériel génétique chargé négativement contenu dans les noyaux et les nucléoles.

Le deuxième colorant est l'éosine, de couleur rose, acide. Il colore en rose les molécules dites « acidophiles » comme les molécules composant les organites cytoplasmiques chargés positivement.

Le troisième colorant, uniquement utilisé en Europe, est le Safran, qui colore en orange les composants du tissu conjonctif tels que le collagène.

Cette étape est très importante car elle va permettre la mise en évidence d'éventuelles cellules inflammatoires ou de lésions microscopiques par l'anatomopathologiste. Cependant, les colorations présentent des variations, des différences sont observées selon les laboratoires, notamment au niveau de la balance entre l'hémalum et l'éosine, ce qui peut biaiser la lecture des pathologistes. (Willard *et al.*, 2010 ; Willard et Mansell, 2011)

2.8.2.2. Lésions microscopiques et grille d'évaluation

Une fois les lames colorées, l'anatomo-pathologiste effectue la lecture et identifie des lésions. Cette lecture est à la fois l'étape clef de voûte dans la recherche d'étiologie de la maladie et l'étape la plus compliquée.

L'identification des lésions est subjective et dépend du pathologiste (Willard *et al.*, 2002 ; Jergens *et al.*, 2016 ; Willard *et al.*, 2010). Par exemple des pathologistes diplômés ont posé un diagnostic de lymphome sur des lames de chiens sains (Willard *et al.*, 2002). Un autre exemple est celui d'une étude qui compare les analyses de différents pathologistes ; l'un des pathologistes diagnostiquait plus volontiers la lymphangiectasie que les autres ; de surcroît, les analyses étaient différentes selon le laboratoire d'où provenaient les lames (Willard *et al.*, 2010).

En 2008, une grille de notation des lésions inflammatoires histologiques pour les muqueuses de l'estomac, du duodénum et du colon a été établie par la WSAVA (Day *et al.*, 2008, Annexe 4).

Celle-ci comporte des critères architecturaux telles qu'une atrophie villositaire, des anomalies épithéliales, une dilatation des cryptes et des chylifères ou une fibrose, et des critères d'infiltrats cellulaires. Cette grille de notation ne comporte pas de critères pour l'iléon. L'iléon et le duodénum sont des segments qui se ressemblent sur le plan histologique donc la grille du duodénum est utilisée pour noter l'iléon, mais plusieurs auteurs suggèrent qu'il serait intéressant de compléter la grille de notation par des critères spécifiques à l'iléon.

Cette grille a grandement aidé à standardiser l'analyse histologique, mais elle manquait encore de clarté, notamment à propos des caractéristiques d'une muqueuse saine, si bien qu'en 2010, le groupe de standardisation publie un article avec des données très précises sur l'aspect des muqueuses gastro intestinales saines, grâce à une technique d'immunohistochimie (Washabau *et al.*, 2010). Malgré tout, plusieurs études plus récentes montrent qu'il y a toujours un faible accord entre les pathologistes pour l'évaluation des mêmes lames d'histologie (Jergens *et al.*, 2016 ; Jergens *et al.*, 2014 ; Willard *et al.*, 2010 ; Willard et Mansell, 2011). Finalement, le groupe de standardisation propose une grille simplifiée avec les 5 critères sur lesquels les pathologistes sont le plus en accord, ce qui permettrait une meilleure standardisation et l'affranchissement de certains biais (Jergens *et al.*, 2014). Cependant, cette grille ne comporte pas la lymphangiectasie parmi ses critères, ce qui paraît peu adapté à l'étude des entéropathies exsudatives.

Figure 8 : Grille de critères simplifiée par Jergens et son équipe en 2014.

<p>-Estomac :</p> <ul style="list-style-type: none">• fibrose muqueuse• atrophie et nidation des glandes• lymphocytes intra-épithéliaux• infiltrat lymphoplasmocytaire du chorion <p>-Duodénum :</p> <ul style="list-style-type: none">• atrophie des villosités• lésions épithéliales• modification des glandes• lymphocytes intra-épithéliaux• infiltrat lympho-plasmocytaire du chorion <p>-Colon :</p> <ul style="list-style-type: none">• lésions épithéliales• dilatation des glandes• fibrose muqueuse• infiltrat lymphoplasmocytaire du chorion• déplétion en cellules calciformes.
--

D'autres auteurs ont également tenté de remplacer la grille à 4 grades de gravité (normal, léger, modéré, marqué) par une grille binaire, avec une note de 0 pour un aspect sain ou légèrement modifié et une note de 1 pour un aspect modérément ou gravité atteint, car la limite entre deux notes consécutives est souvent floue (Willard *et al.*, 2010). Cependant il semble que la limite entre légèrement et modérément atteint soit particulièrement douteuse donc cette notation binaire n'a pas vraiment permis de s'affranchir des disparités inter-pathologistes.

Parmi les lésions proposées par la grille de la WSAVA, celles qu'on retrouve en majorité dans les études les plus récentes sur les entéropathies exsudatives sont :

- lésions architecturales : dilatation des cryptes, dilatation des chylifères, érosion des villosités.
- lésions d'infiltration cellulaire : infiltrats lymphocytaires épithéliaux et infiltrats lymphoplasmocytaires du chorion.

De nombreux auteurs ont cherché à décrire comment les lésions se répartissent selon les segments intestinaux, notamment pour appuyer l'importance d'effectuer des biopsies d'iléon malgré les difficultés rencontrées à l'endoscopie. Un article (Procoli *et al.*, 2013) étudiant les lésions dans le cadre des entéropathies chroniques canines montre que les

lésions de dilatation des cryptes et de dilatation des chylifères sont plus souvent retrouvées dans l'iléon que dans le duodénum, tandis que l'érosion des villosités et les lésions épithéliales sont plus souvent retrouvées dans les biopsies duodénales. Les infiltrats lymphocytaires épithéliaux et lymphoplasmocytaires muqueux étaient plus souvent détectés dans le duodénum, alors que les infiltrats éosinophiliques étaient plus souvent détectés dans l'iléon. Pour les infiltrats neutrophiliques, aucune différence n'était notée. Une autre étude (Casamian-Sorrosal *et al.*, 2010) a montré que seulement 27 % des animaux avaient les mêmes lésions entre le duodénum et l'iléon et seulement 10% avaient la même gravité de lésions. Les animaux inclus dans cette étude étaient des chiens avec des entéropathies de l'intestin grêle et du gros intestin ; il serait pertinent de compléter ces résultats avec des études restreintes à un type d'entéropathies. Enfin, l'article le plus récent (Caulfield *et al.*, 2021) comparant les lésions duodénales et iléales a montré que dans 15% des cas, un des segments était atteint et pas l'autre. Cette étude a été réalisée sur des chiens atteints d'entéropathies chroniques ou de néoplasie digestive.

2.8.2.3. Lien entre les lésions et les marqueurs pathologiques

L'enjeu principal du diagnostic histologique est de tenter de trouver une signification clinique et/ou biologique aux lésions microscopiques identifiées. Cependant, malgré la standardisation de l'évaluation de la gravité des lésions, de nombreux biais dans l'analyse histologique existent encore.

La muqueuse intestinale est un tissu complexe, elle est en contact avec le milieu extérieur (avec notamment un bol alimentaire et une flore bactérienne) qui change de composition en permanence. La muqueuse réagit à cet environnement, et, même à l'état physiologique, il peut y avoir une présence de cellules inflammatoires ou un recrutement de lymphocytes. Un chien sain peut présenter un infiltrat inflammatoire et une dilatation des vaisseaux lymphatiques au sein de sa muqueuse intestinale secondairement à la digestion. La structure du tissu à l'état physiologique n'est pas constante et il est donc impossible d'établir un modèle standard (Willard *et al.*, 2010). Malgré les nombreuses propositions des anatomo-pathologistes du groupe de standardisation il reste difficile pour leurs confrères de déterminer si un tissu est sain ou non, (Willard *et al.*, 2002) et *a fortiori*, de donner de manière objective une notation entre une lésion légère, modérée ou grave.

Une autre limite à cette analyse est son aspect ponctuel, focal et statique. À la vue d'une lésion, la question suivante se pose : s'agit-il d'une lésion focale sans conséquences pathologiques, s'agit-il de la lésion en cause de la maladie ou s'agit-il d'une conséquence d'un autre processus ? Par exemple, alors qu'une forme d'entéropathie exsudative due à une lymphangiectasie primaire était suspectée chez le Yorkshire, il a été montré *a posteriori* que ces chiens présentaient en fait d'autres lésions telles que des dilatations des cryptes et de

l'inflammation, donc la lymphangiectasie serait plutôt secondaire (Simmerson *et al.*, 2014). La question qui subsiste est de comprendre quel est le phénomène pathologique primaire en cause.

Plusieurs auteurs ont tenté de déceler des corrélations entre des paramètres cliniques ou paracliniques et les lésions histologiques. Une première étude (Willard *et al.*, 2010) a montré une association entre la lymphangiectasie et l'hypoalbuminémie.

Une autre étude menée sur des chiens atteints d'entéropathie chronique a montré plusieurs corrélations qui sont résumées dans ce tableau (Procoli *et al.*, 2013) :

Tableau 1 : Corrélations entre des lésions histologiques et différents marqueurs des entéropathies exsudatives mises en évidence par Procoli et son équipe en 2013

	score CCECAI	hypoalbuminémie	hypocobalaminémie
Distension des cryptes duodénale	corrélation		
Dilatation des chylifères iléaux	corrélation	corrélation	
Inflammation lymphoplasmocytaire iléale	corrélation		
Lymphocytes intraépithéliaux iléaux augmentés		corrélation	corrélation

Certaines formes d'entéropathies exsudatives sont associées à des modifications histologiques bien précises :

La forme présente chez le Yorkshire Terrier est associée à des modifications essentiellement architecturales (dilatation des chylifères et des cryptes, atrophie villositaire, fibrose de la muqueuse) et à une inflammation plutôt légère et neutrophilique (Simmerson *et al.*, 2014 ; Bota *et al.*, 2016).

La maladie des cryptes est une forme d'entéropathie exsudative dans laquelle les lésions histologiques sont exclusivement une dilatation des cryptes remplies de mucus, d'entérocytes nécrosés et/ou de cellules inflammatoires, plus souvent dans le duodénum. Cependant les articles qui étudient cette maladie sont des rapports de cas donc aucune corrélation n'a pu être faite (Willard *et al.*, 2000 ; Willard *et al.*, 2003). Toutefois, il a été démontré que la gravité des lésions des cryptes et de la lymphangiectasie sont corrélés à un marqueur biologique : le dosage fécal de l' α 1-antitrypsine (Heilmann *et al.*, 2016).

D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre le lien entre les lésions microscopiques et les marqueurs biologiques et cliniques, notamment des études spécifiques

aux entéropathies exsudatives, afin de donner du sens à l'examen histologique, qui reste un examen lourd et coûteux. Certains auteurs remettent en cause la systématisation du diagnostic histologique : ils proposent, chez des chiens peu gravement atteints cliniquement, de réaliser à la place des essais thérapeutiques, qui donnent parfois plus d'informations que l'analyse histologique (Willard et Mansell, 2011 ; Washabau *et al.*, 2010). Malgré tout l'analyse histologique reste incontournable lors de forme grave, ne serait-ce que pour exclure une néoplasie.

2.8.2.4. Lien entre les lésions histologiques et l'étiopathogénie

La lymphangiectasie et la dilatation des cryptes semblent représenter de véritables causes d'entéropathies exsudatives par une fuite dans la lumière intestinale respectivement de lymphes ou de mucus riches en protéines. Toutefois, il n'est pas possible d'être certain en observant ces lésions sur une biopsie qu'elles ne sont pas la conséquence d'un autre phénomène ou encore des lésions focales qui ne sont pas la cause des signes cliniques et biologiques.

Les mécanismes causant la perte de protéines lors de phénomènes inflammatoires ne sont pas encore bien compris. Les signes cliniques digestifs peuvent être expliqués par une réaction inflammatoire excessive au bol alimentaire ou à des bactéries non pathogènes qui entrent en contact avec la muqueuse intestinale. Mais pourquoi, à lésions histologiques équivalentes, certains chiens vont présenter une entéropathie légère et d'autres vont présenter une perte de protéines et des signes cliniques beaucoup plus graves ? Cette question reste en suspens (Craven et Washabau, 2019).

2.8.2.5. Techniques d'avenir

De nouvelles méthodes d'analyse histologique, plus poussées que la description lésionnelle qui est actuellement réalisée en routine, sont en développement.

2.8.2.5.1. Immunohistochimie

L'immunohistochimie est une technique basée sur l'utilisation d'anticorps spécifiques de certaines cellules ou molécules, reliés à des marqueurs fluorescents ou à une enzyme dont la réaction avec son substrat entraîne une coloration. Dès 1985, des chercheurs ont utilisé cette méthode pour étudier les modifications immunitaires intestinales présentes dans la lymphangiectasie primaire chez le chien (Suter *et al.*, 1985).

Plus récemment, des auteurs ont utilisé cette technique pour caractériser la lymphangiectasie grâce à des marqueurs spécifiques des cellules endothéliales des chylifères utilisés en médecine humaine pour l'étude de la maladie de Crohn. Ils ont observé de la lymphangiectasie dans des portions profondes de la muqueuse intestinale ; ils ont ainsi

conclu que de nombreuses lésions pouvaient ne pas être détectées au cours de l'analyse histologique de routine. En effet, les pathologistes ont tendance à se concentrer uniquement sur la lymphangiectasie des chylifères centro-villositaires. (Wennogle *et al.*, 2019). L'immunohistochimie est donc une technique d'avenir pour diagnostiquer des lésions subtiles et s'affranchir de certains biais causés par la subjectivité de l'interprétation des pathologistes.

La recherche de Lymphocytes T régulateurs dans la muqueuse intestinale par immunohistochimie pourrait apporter beaucoup d'informations que ce soit dans la démarche diagnostique ou dans l'étude de la pathogénie de la maladie. D'après les études déjà réalisées sur le sujet, la fréquence de ces cellules régulatrices est réduite dans la muqueuse des chiens atteints d'entéropathies chroniques inflammatoires dysimmunitaires (Junginger *et al.*, 2012 ; Volkmann *et al.*, 2014). Il serait intéressant d'étudier ces marqueurs dans le cas particulier des entéropathies exsudatives.

2.8.2.5.2. Informatique et intelligence artificielle.

Des techniques informatiques sont en développement, parmi lesquelles les analyses d'images (morphométrie) assistées par ordinateur (German *et al.*, 2001) et l'intelligence artificielle (« deep learning ») (Meroueh et Chen, 2022).

2.9. Pronostic et traitement des entéropathies exsudatives

2.9.1. Traitement

Le traitement des entéropathies chroniques est un véritable défi pour le clinicien, les essais thérapeutiques sont fréquents et la réponse de ces maladies au traitement est une façon de les classifier (Figure 6).

La toute première ligne de traitement est celle d'un d'antiparasitaire, notamment si l'épidémiologie est en faveur d'une telle cause (animal jeune, collectivités...). La deuxième ligne de traitement est un changement alimentaire, puis la mise en place d'antibiotiques, et enfin la dernière ligne est l'utilisation d'immunomodulateurs.

En ce qui concerne le traitement spécifique des entéropathies exsudatives, la gravité des signes cliniques ne permet souvent pas une telle approche étape par étape car le pronostic vital est en jeu, et des traitements lourds (immunosuppresseurs) sont souvent mis en place d'emblée.

Cependant, des données sont encore manquantes sur le traitement des entéropathies exsudatives pour trouver la combinaison de traitement la plus adaptée à l'état de l'animal, entre les glucocorticoïdes très utilisés en routine, les immunosuppresseurs de seconde ligne

qui sont de plus en plus en vogue mais parfois très coûteux, et la place du changement alimentaire et des antibiotiques dans la démarche thérapeutique.

2.9.1.1. Alimentation

Dans la plupart des entéropathies chroniques, la première étape de la prise en charge (ou la deuxième après élimination d'une origine parasitaire par coproscopie ou par une cure d'antiparasitaire) est de tenter un essai thérapeutique avec un changement alimentaire. En effet, les entéropathies répondant au changement alimentaire sont très fréquentes chez le chien (premier étage de la pyramide, Figure 6). Cependant, les entéropathies exsudatives représentent une exception car les animaux sont souvent atteints trop gravement pour voir si le changement alimentaire seul fait effet. Une étude (Okanishi *et al.*, 2014) a montré que le changement alimentaire mis en place en parallèle d'une corticothérapie pouvait améliorer la réponse clinique chez des chiens réfractaires au traitement immunosuppresseur utilisé seul : il est donc recommandé de toujours effectuer un changement alimentaire, et il peut être mis en place seul en première intention si le chien est peu gravement atteint (Dandrieux, 2016). Les entéropathies exsudatives répondant au changement alimentaire sont en général de bon pronostic ; une étude a montré que le score CCECAI d'animaux atteints d'entéropathie exsudative répondant à l'alimentation était significativement plus bas que celui de ceux n'y répondant pas (Nagata *et al.*, 2020).

De nombreux régimes alimentaires sont utilisés dans la prise en charge des entéropathies chroniques (hyperdigestible, hypo/allergénique, introduction de protéines naïves...), mais l'alimentation qui est préconisée dans le cadre des entéropathies exsudatives est un régime faible en matières grasses (gamme « low fat » ou « ultra low fat » de Royal Canin® par exemple). En effet, la lymphangiectasie est une cause fréquente d'entéropathie exsudative et il semblerait qu'un régime pauvre en graisse limite le recrutement de lymphocytes lors de la digestion (Peterson et Willard, 2003). Un tel traitement alimentaire pourrait fonctionner à lui seul pour contrôler la maladie chez le Yorkshire terrier (Rudinsky *et al.*, 2017), mais d'autres études doivent être faites pour apporter davantage de preuves. Cependant, il faut réussir à trouver un compromis entre l'intérêt des traitements alimentaires classiques des entéropathies chroniques limitant l'inflammation et le régime pauvre en graisse limitant la lymphangiectasie, les cas d'entéropathie exsudative étant souvent complexes et multi-lésionnels. Il peut devenir compliqué de conserver une ration équilibrée avec ces contraintes, c'est pourquoi la ration ménagère adaptée à chaque cas pourrait avoir un intérêt, mais les études disponibles sur le sujet contiennent un nombre limité d'animaux (Wennogle *et al.*, 2021), des études à plus grande échelle devront être menées dans le futur.

En hospitalisation, la mise en place d'une réalimentation précoce est importante : la réalimentation à l'aide d'une sonde nasogastrique est associée significativement à un pronostic positif et semble potentialiser les effets du traitement immunomodulateur (Economu *et al.*, 2021). Cette association peut s'expliquer par une régénération de la muqueuse via l'alimentation et un apport en vitamine D (l'hypovitaminose D souvent présente est associée à un pronostic négatif). Sur le long terme, en sortie d'hospitalisation, chez des animaux à l'appétit capricieux, la mise en place d'une sonde d'œsophagostomie pour donner l'aliment (et les éventuels médicaments) peut conduire à une vraie réussite thérapeutique mais cette technique est rarement réalisée en routine car elle nécessite une importante implication du propriétaire (Craven et Washabau, 2019).

2.9.1.2. Antibiothérapie

Il n'y a pas de publication sur l'utilisation des antibiotiques dans le traitement spécifique des entéropathies exsudatives, leur utilisation dans le traitement des entéropathies chroniques en général sera donc décrit.

Les antibiotiques utilisés sont le métronidazole à la dose de 10 mg/kg par voie orale deux fois par jours, l'oxytétracycline à la dose de 20 mg/kg trois fois par jour ou la tylozine à la dose de 10 à 15 mg/kg trois fois par jour. Le traitement dure généralement 4 à 6 semaines mais la durée optimale de traitement n'a jamais été étudiée. Il n'existe pas de preuve de l'efficacité de l'antibiothérapie mais elle est souvent mise en place « à l'aveugle » dans des formes graves d'entéropathies, typiquement dans des cas d'entéropathies exsudatives. Il arrive fréquemment qu'une absence de réponse soit observée même après deux semaines de traitement ou qu'une rechute ait lieu à l'arrêt de l'antibiotique ; cela remet en cause l'existence d'une véritable entité d'« entéropathies répondant aux antibiotiques » ou ARE, le deuxième étage de la pyramide (Figure 6) (Dandrieux, 2016).

Faire une recherche bactériologique sur les fèces pour cibler l'antibiothérapie peut être intéressant, L'observation histologique d'un infiltrat neutrophilique dans la muqueuse intestinale peut conforter sa mise en place (Jergens et Simpson, 2012) et des techniques plus avancées telles que l'immunofluorescence avec hybridation in situ pourraient aider à cibler l'antibiothérapie.

Cependant la possibilité d'infection intestinale est controversée, l'hypothèse de dysbioses entraînant une altération de la protection de la muqueuse et de la production de métabolites semble plus probable. De nombreuses recherches sont faites en médecine humaine et vétérinaire pour en découvrir plus sur le microbiome, son équilibre et son rôle dans la régulation du métabolome (Eissa *et al.*, 2019 ; Galler *et al.*, 2022).

En ce sens, l'utilisation de pro ou prébiotiques à la place ou en complément des antibiotiques semble intéressante (Rossi *et al.*, 2014, Lee *et al.*, 2022) mais peu de données sont encore disponibles à propos de ces traitements. Enfin, la transplantation fécale (réensemencement du tube digestif d'un chien en dysbiose par les fèces d'un chien avec un microbiome sain) semble être une technique d'avenir (Pilla *et Suchodolski*, 2019).

2.9.1.3. Traitement immunomodulateur

Le traitement immunomodulateur est le traitement de troisième ligne des entéropathies chroniques, donnant l'entité des « IRE », immunosuppressive responsive enteropathies, le troisième étage de la pyramide (Figure 6).

Pour la prise en charge spécifique des entéropathies exsudatives, l'étude la plus récente (Salavati Schmitz *et al.*, 2019) recommande de commencer par des corticostéroïdes et d'ajouter d'autres immunosuppresseurs (azathioprine, méthotrexate, chlorambucil) en cas d'échec de traitement, alors que jusqu'ici la tendance était plutôt de commencer par mettre en place tout l'arsenal de molécules disponibles et d'en enlever petit à petit selon une « step-down approach ».

Le traitement de choix reste encore un sujet de recherche, aucune recommandation n'est standardisée à ce jour.

Le moment de la mise en place du traitement immunomodulateur est un enjeu de taille : certains cliniciens sont réfractaires à commencer la corticothérapie avant de réaliser les biopsies, car ce traitement pourrait masquer d'éventuelles modifications histologiques (en cas d'inflammation notamment). Cependant, dans des formes graves, il paraît compliqué d'attendre avant de commencer le traitement. Le traitement immunomodulateur parfois mis en place est donc une autre limite au diagnostic histologique. Cette problématique limite également la réalisation d'études sur le traitement des entéropathies exsudatives pour des raisons éthiques.

2.9.1.4. Traitement des complications

Une supplémentation en calcium ou en vitamine B12 peut être réalisée en cas d'hypocalcémie ou d'hypocobalaminémie.

De plus, des traitements anti-thrombotiques sont souvent mis en place pour limiter le risque de thrombose qui peut conduire à la mort de l'animal. Ces traitements sont l'héparine (de haut ou de bas poids moléculaire), le clopidogrel, ou l'aspirine à faible dose ; aucune

recommandation n'est publiée à ce sujet (Allenspach et Iennarella-Servantez, 2021 ; Dixon *et al.*, 2021).

2.9.2. Pronostic

Les entéropathies exsudatives sont des maladies à pronostic sombre, la médiane de survie de l'étude la plus récente (Allenspach et Iennarella-Servantez, 2021) est de 1 à 28 mois, avec une survie de 50 %.

De nombreuses études (Allenspach *et al.*, 2007 ; Allenspach *et al.*, 2017 ; Allenspach et Iennarella-Servantez, 2021 ; Salavati Schmitz *et al.*, 2019 ; Gow *et al.*, 2011 ; Nakashima *et al.*, 2015) ont mis en évidence des indicateurs de pronostic négatif, qui sont les suivants :

- un poids faible, des vomissements chroniques
- le score CCEAI et un échec à le normaliser au suivi un mois après le diagnostic
- la valeur de l'albuminémie
- le score endoscopique duodénal (Allenspach *et al.*, 2007)
- une hypocobalaminémie, une hypovitaminose D (Gow *et al.*, 2011, Allenspach *et al.*, 2017), une hyperurémie (Nakashima *et al.*, 2015 ; Allenspach et Iennarella-Servantez, 2021)

Des facteurs pronostiques ont aussi été établis spécifiquement chez le Yorkshire terrier (prédictifs du décès dans les 4 mois) (Simmerson *et al.*, 2014) :

- un historique de vomissements
- une monocytose, une hypourémie, la valeur de l'hypoalbuminémie
- une atrophie villositaire à l'histologie

A la suite de cette synthèse bibliographique, il ressort que les entéropathies exsudatives sont une mosaïque de maladies qui constituent une entité cliniquement déterminée. Une étude rétrospective a donc été mise en place pour évaluer les différentes lésions présentes au sein de l'intestin grêle des chiens atteints d'entéropathie exsudative et leur signification étiopathologique.

Deuxième partie : étude rétrospective

1. Introduction

Les entéropathies exsudatives appartiennent à la grande famille des entéropathies chroniques canines. La réalisation de biopsies et leur analyse histologique sont essentielles pour le diagnostic de ces maladies. Les entéropathies chroniques canines au sens large et leur diagnostic histologique ont fait l'objet de nombreuses études ces dernières années mais peu concernent le cas particulier des entéropathies exsudatives.

2. Objectifs

Les deux principaux objectifs de ce travail sont d'étudier la répartition des lésions de l'intestin grêle chez les chiens présentant une entéropathie exsudative, et de trouver d'éventuelles corrélations entre les marqueurs biologiques et cliniques et la gravité de ces lésions.

2.1. Répartition des lésions au sein de l'intestin grêle, comparaison iléon et duodénum

Avec l'endoscopie, il est possible de réaliser des biopsies de l'intestin grêle proximal (duodénum, voire duodéno-jéjunum) et de l'intestin grêle distal (iléon, avec parfois des difficultés pour franchir la jonction iléo-caecale avec l'endoscope). Différents auteurs ont étudié la répartition des lésions entre ces segments chez les chiens atteints d'entéropathies chroniques, afin de mieux caractériser ces maladies et de proposer des bonnes pratiques de réalisation de biopsies. La plupart des études (Procoli *et al.*, 2013, Casamian-Sorrosal *et al.*, 2010, Caulfield *et al.*, 2021) concluent à une différence de répartition des lésions entre le duodénum et l'iléon.

Cependant ces études ont toutes été conduites sur les entéropathies chroniques au sens large. Notre étude est centrée sur la répartition des lésions au sein de l'intestin grêle dans le cas particulier des entéropathies exsudatives non néoplasiques et non infectieuses. L'objectif sous-jacent est de proposer des recommandations pratiques pour la réalisation des biopsies.

2.2. Corrélation entre les lésions histologiques et les données cliniques et paracliniques

Dans différentes études (Willard *et al.*, 2010, Procoli *et al.*, 2013), des corrélations entre les lésions histologiques et certaines données cliniques et paracliniques (notamment

l'albuminémie, la cobalaminémie et le score CCECAI) ont été démontrées. Il s'agit cependant d'études isolées et des données supplémentaires sont nécessaires pour confirmer les résultats et mieux comprendre la pathogénie des entéropathies exsudatives.

3. Matériels et méthodes

3.1. Recueil de données

Cette étude a inclus des chiens pris en charge au CHUVA. Les données ont été collectées grâce au logiciel de gestion de l'hôpital (CLOVIS) parmi les consultations menées par le Dr Freiche, qui a créé la consultation spécialisée de gastro-entérologie du CHUVA et possède une grande expérience des maladies digestives inflammatoires et tumorales des carnivores domestiques. Les cas ont été recrutés avec la valeur d'albuminémie et la mention d' « entéropathie exsudative » dans la conclusion. Les cas retenus se sont présentés au CHUVA entre 2014 et 2021.

3.1.1. Inclusion

Les chiens inclus présentaient tous une valeur basse d'albuminémie. Certaines analyses ont été réalisées au laboratoire de l'ENVA (BioPole), où les normes d'albuminémie sont de 28 - 43 g/L et d'autres dans le laboratoire IDEXX où elles étaient de 25 à 35 g/L . Il a été retenu d'inclure tous les chiens présentant une valeur d'albuminémie inférieure ou égale à 30 g/L). Le deuxième critère d'inclusion était un diagnostic d'entéropathie exsudative (avec exclusion rigoureuse des causes hépatiques et rénales) de cause non infectieuse et non néoplasique. Le troisième critère d'inclusion est d'avoir subi des biopsies intestinales par endoscopie.

3.1.2. Collecte des données

3.1.2.1. Signalement, anamnèse et commémoratifs

Les données suivantes ont été collectées en parcourant les dossiers informatiques des animaux :

- **Signalement**
 - âge au diagnostic
 - race
 - sexe
 - statut de stérilisation
- **Anamnèse**
 - vermifugation

- traitement antibiotique ou corticoïde pendant les 3 derniers mois
- durée des signes cliniques
- abattement/léthargie
- dys/anorexie
- perte de poids
- détail des troubles digestifs observés par le propriétaire
- fréquence des selles et des éventuels vomissements
- consistance des selles (score de diarrhée)
- présence de méléna, d'hématochézie ou de stéatorrhée
- observation de signes respiratoires, dermatologiques ou neurologiques

(Annexe 5)

3.1.2.2. Clinique

Les données suivantes ont été rapportées lors de l'examen clinique :

- score corporel (note sur 9)
- signes respiratoires (dyspnée)
- statut mental (abattement/léthargie)
- déshydratation (présence ou absence et pourcentage le cas échéant)
- palpation abdominale (tendue et/ou douloureuse, signe du flot)
- présence d'œdèmes périphériques

(Annexe 6, Annexe 7)

3.1.2.3. Paraclinique

Les données paracliniques suivantes ont été collectées :

- **Analyses sanguines**
 - Bilan biochimique (albuminémie, protéinémie, glycémie, urémie, créatininémie, PAL, ALAT)
 - Ionogramme (Sodium, Potassium, Chlore, Calcium ionisé, Magnésium ionisé)
 - Anomalies principales de l'hémogramme (lymphopénie, neutrophilie, anémie)
 - Dosages spécifiques du « bilan diarrhée » (vitamine B12, folates, lipase pancréatique canine, trypsinogène)

(Annexe 8, Annexe 9)

- **Échographie abdominale** (critères retenus d'après Kull *et al.*, 2001)
 - Présence de stries au sein de la muqueuse intestinale
 - Modification des nœuds lymphatiques mésentériques
 - Altération de la structure en couches de la paroi intestinale
 - Présence d'épanchement abdominal

(Annexe 10)

3.1.2.4. Score CCECAI

A l'issue de la collecte des données, le score CCECAI (canine chronic enteropathy activity index, Annexe 1) a été calculé pour chaque animal (Annexe 11).

3.1.2.5. Endoscopie

Une endoscopie par voie haute et basse a été réalisée sur chaque animal à l'aide d'un endoscope Olympus video endoscope CV 190 (Olympus®, France). Un score endoscopique selon la grille établie par la WSAVA (Annexes 2 et 3) a été établi pour chaque animal sur les différents segments du tractus intestinal rencontrés (œsophage, estomac, duodénum, iléon, cæcum, colon).

3.1.2.6. Histologie

Les analyses histologiques ont été réalisées soit au laboratoire d'histopathologie du BioPôle de l'ENVA, soit au laboratoire d'anatomo-pathologie vétérinaire du Sud-Ouest (LAPVSO, Toulouse). Dans les rapports, les lésions (nature et gravité) ont été classées selon la grille établie par la WSAVA (Annexe 4, Day et al., 2008).

Les lames histologiques ont été centralisées au BioPôle de l'ENVA. Une deuxième lecture y a été effectuée. A l'issue de cette deuxième lecture, une note finale a été attribuée pour chaque critère en faisant la moyenne des notes des deux lectures lorsque celles-ci différaient. (Annexe 12, Annexe 13)

3.2. Analyse des données

3.2.1. Concordance entre les lésions duodénales et iléales

Pour étudier la répartition des lésions entre le duodénum et l'iléon, un coefficient de concordance Kappa a été calculé en comparant le grade de chaque lésion dans le duodénum par rapport à l'iléon. Plus ce coefficient est élevé, plus la gravité des lésions est similaire entre le duodénum et l'iléon. L'interprétation du coefficient Kappa se fait selon la grille suivante :

Tableau 2 : Interprétation du coefficient de corrélation Kappa

Kappa	Concordance
< 0	Très mauvaise (Poor)
0-0.20	Mauvaise (Slight)
0.21-0.40	Passable (Fair)
0.41-0.60	Moyenne (Moderate)
0.61-0.80	Bonne (Substantial)
0.81-1.00	Très bonne (Almost perfect)

3.2.2. Corrélation entre les lésions et les données cliniques et paracliniques

Des coefficients de corrélation de Spearman (corrélation entre une série de valeurs quantitatives et une série de valeurs ordinales) ont été calculés. La série de valeurs ordinales était le grade histologique pour chaque lésion. Les valeurs quantitatives comparées étaient le score CCECAI et l'albuminémie. Le degré de significativité (p) a été calculé et le seuil de significativité des corrélations a été établi 0,05.

Par ailleurs des tests de Mann-Whitney (corrélation entre une variable binaire et une variable quantitative) ont été réalisés. Deux paramètres binaires (l'existence d'un traitement corticostéroïde dans les 3 mois précédents les biopsies et la présence d'une hypcobalaminémie) ont été confrontés à une variable quantitative : le score global histologique (la somme des scores de chaque lésion). Pour le traitement corticostéroïde, le test a également été réalisé en comparant les animaux sur la somme des lésions inflammatoires exclusivement.

4. Résultats

4.1. Description des animaux de l'échantillon

4.1.1. Epidémiologie

Trente-trois chiens ont été inclus dans l'étude.

Parmi eux, 18 femelles (52 %) et 16 mâles (48%), de races variées (dont 42 % de chiens de terrier, 27 % de chiens de berger, 6% de Rottweilers et 12% de Bouledogues Français). Quinze chiens (53 %) étaient stérilisés.

4.1.2. Clinique

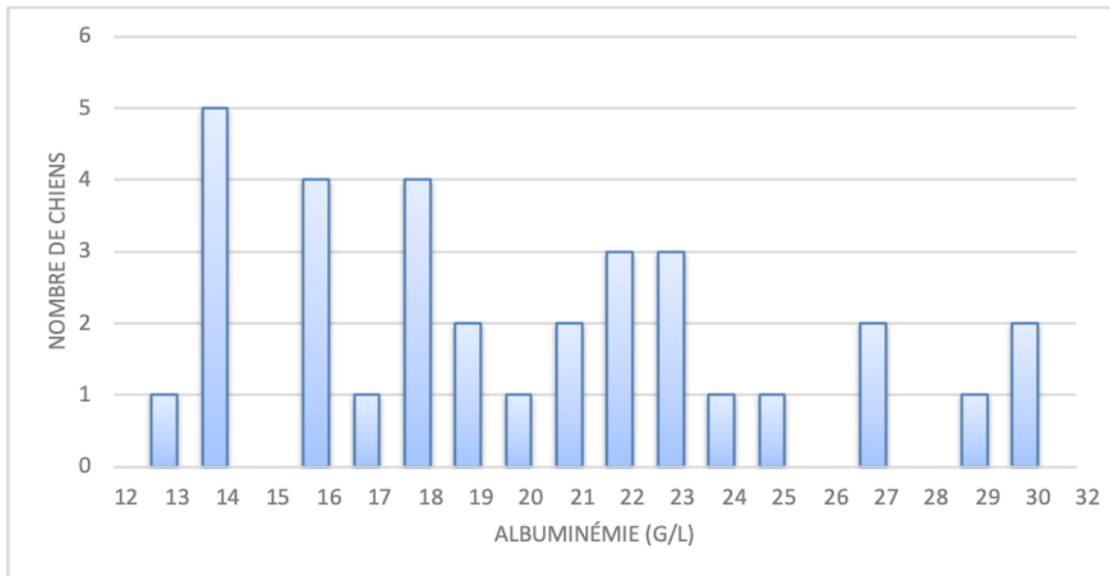
La médiane de la durée des signes cliniques était de 315 jours (79-595).

Un amaigrissement était noté chez 18 chiens (55 % des cas), une dysorexie chez 13 chiens (39 % des cas) et une anorexie chez 1 chien (3 % des cas). Des vomissements chroniques ou aigus étaient présents chez 8 chiens (27 % des cas). Une diarrhée était présente chez 27 chiens (dans 96 % des cas) et caractéristique d'une diarrhée de l'intestin grêle chez 21 chiens (90 % des cas). Une ascite a été mise en évidence avec un signe du flot positif chez 7 chiens (22 % des cas). Aucun œdème périphérique n'a été mis en évidence.

4.1.3. Biologie

Les valeurs d'hypoalbuminémie et le nombre de chiens concernés sont présentés dans la Figure 9. La médiane des valeurs d'hypoalbuminémie dans l'échantillon est de 19 g/L (16-23).

Figure 9 : Répartition des valeurs d'albuminémie dans l'échantillon

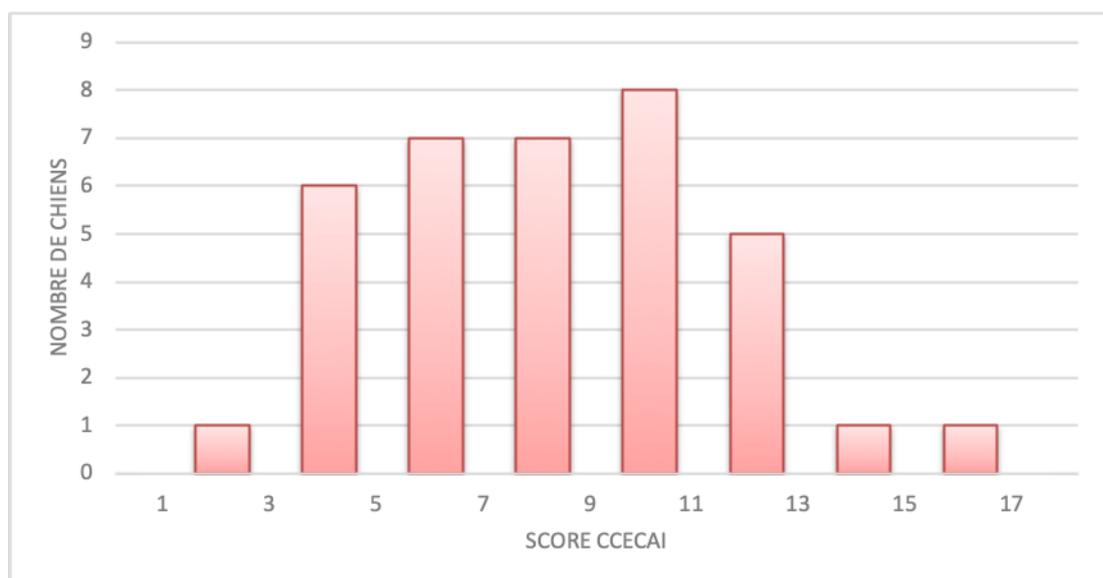


Une mesure de cobalaminémie a été réalisée chez 27 chiens ; Une valeur inférieure aux valeurs usuelles a été détectée chez 16 chiens (59 %).

4.1.3. Score CCECAI

Le score CCECAI a été calculé. La médiane était de 9 (7-11). La répartition des chiens selon le score est représentée dans la Figure 10.

Figure 10 : Répartition des valeurs de score CCECAI dans l'échantillon



4.1.4. Endoscopie

Au cours de l'endoscopie, l'iléon n'a pas pu être atteint mais il a pu être cathétérisé à l'aveugle dans 9 cas. Dans 4 cas les biopsies d'iléon n'ont pas pu être réalisées pour des raisons techniques.

4.1.5. Histologie

Toutes les biopsies retenues étaient de bonne ou d'excellente qualité.

Les lésions observées le plus fréquemment étaient :

- La lymphangiectasie (ou dilatation des chylifères), observée chez 25 chiens (73%) dans le duodénum et chez 16 chiens (53%) dans l'iléon.
- La dilatation des cryptes, observée chez 23 (68%) et 7 (23%) chiens respectivement dans le duodénum et l'iléon.
- L'inflammation lymphoplasmocytaire du chorion, observée chez 29 (85%) et 22 (73%) chiens respectivement dans le duodénum et l'iléon.

Les Figures 11, 12 et 13 sont des photographies de ces lésions caractéristiques observées lors de la lecture de lames.

Figure 11 : Photographie d'un infiltrat lymphoplasmocytaire du chorion et lymphocytaire de l'épithélium iléal (coloration HES, x100)

(service d'anatomopathologie BioPole EnvA)

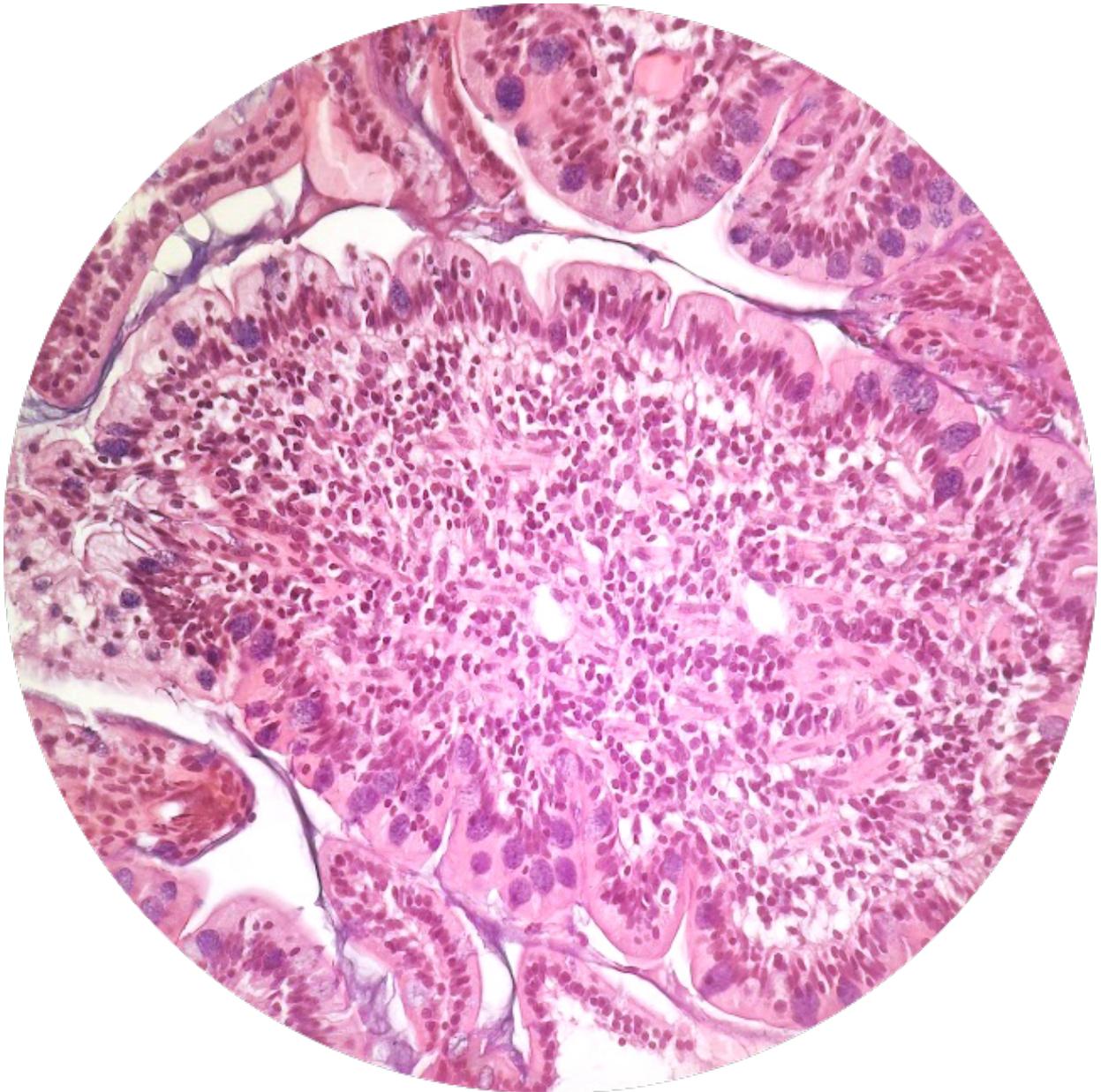


Figure 12 : Photographie d'une lymphangiectasie duodénale (coloration HES, x100)

(service d'anatomopathologie BioPole ENVA)

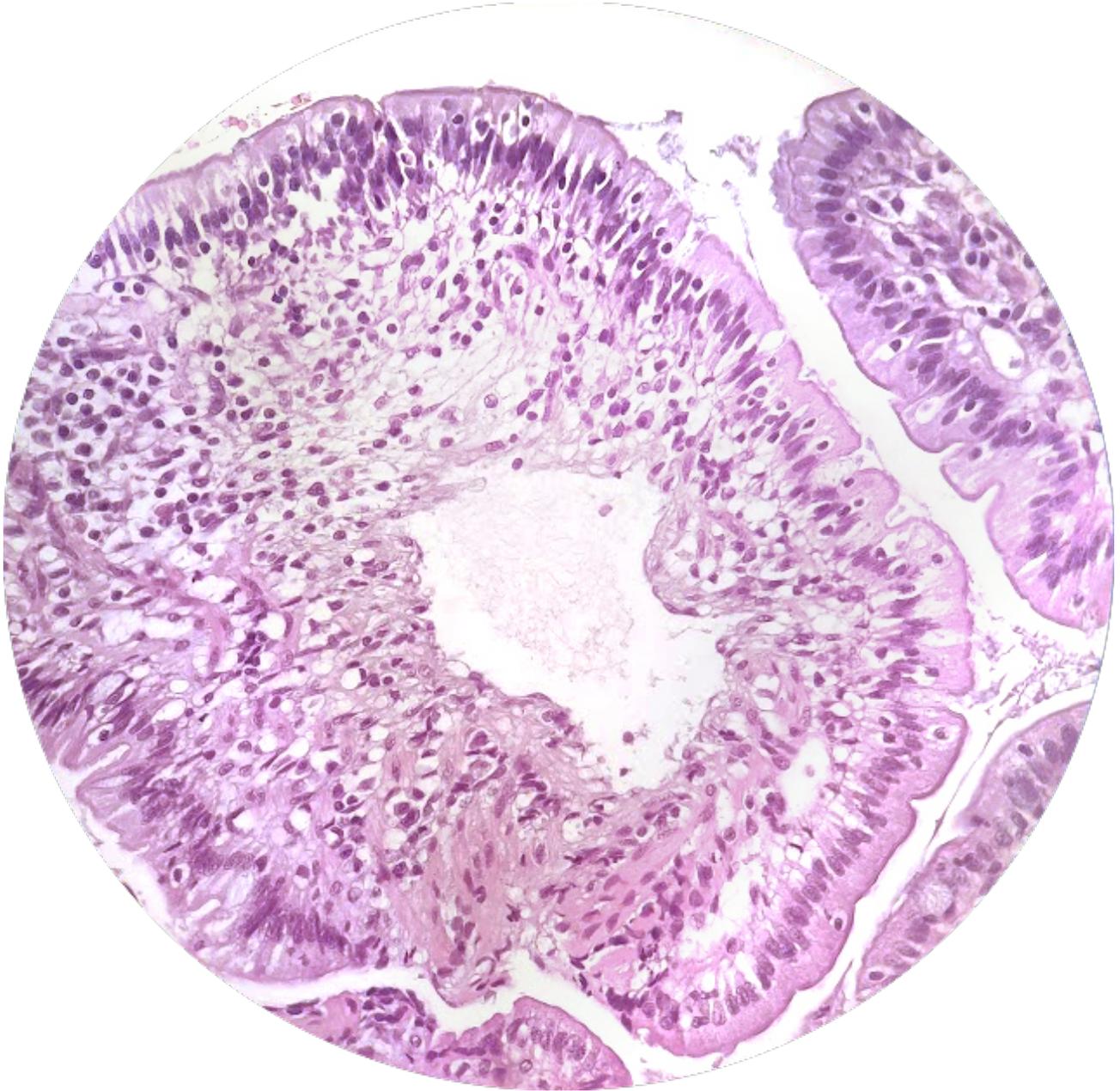
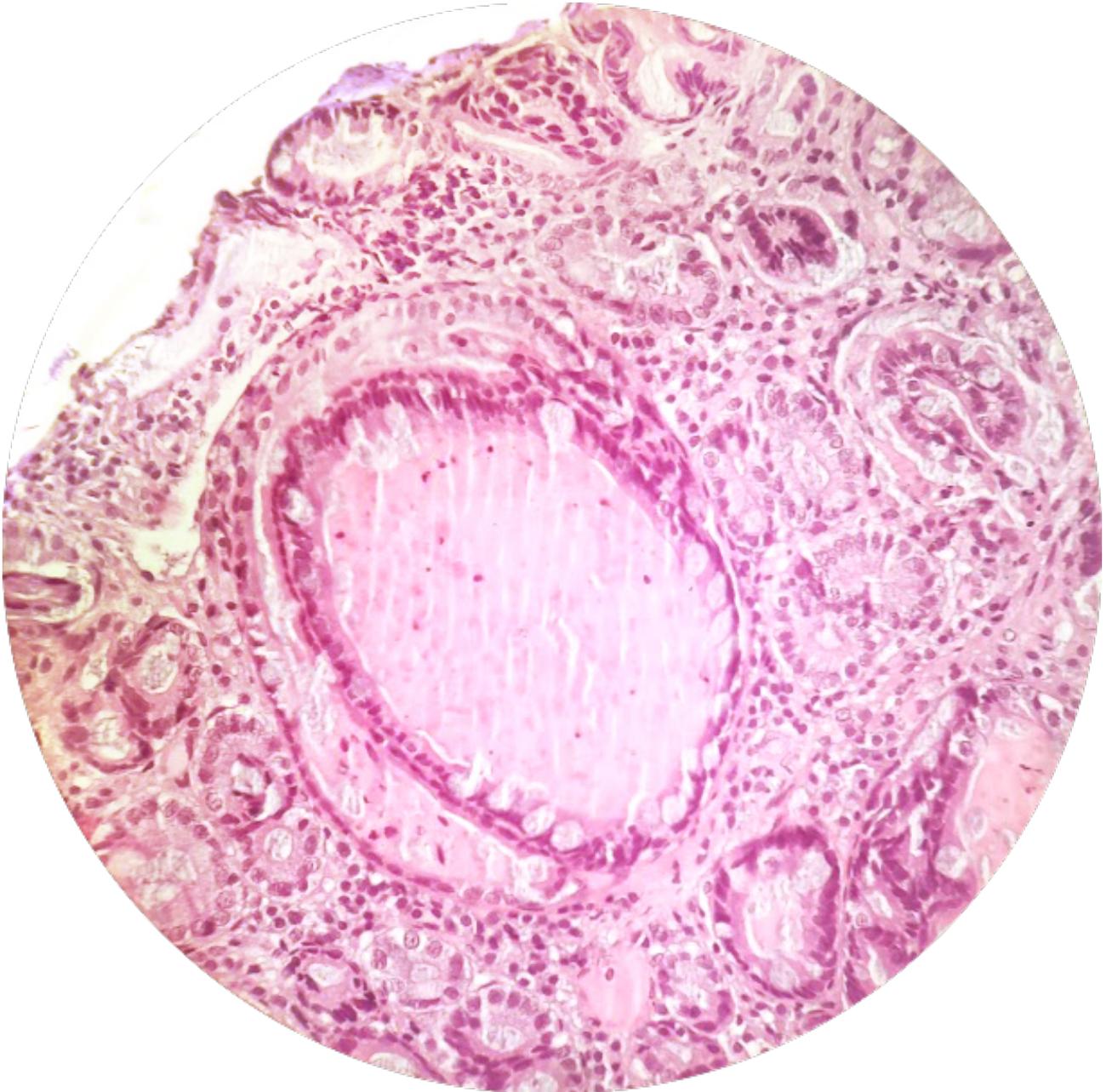


Figure 13 : Photographie d'une crypte iléale dilatée par du mucus (coloration HES, x100)

(service d'anatomopathologie BioPole ENVA)



4.2. Concordance entre les lésions duodénales et iléales

Les coefficients de concordance ont été calculés sur les 29 animaux pour lesquels des biopsies d'iléon et de duodénum étaient disponibles. Le niveau de concordance a été attribué selon les lésions observées et leur gravité dans le duodénum et l'iléon.

Tableau 3 : Concordance entre les lésions duodénales et iléales

lésion	coefficient Kappa	interprétation
Villosités	0,60	Concordance moyenne
Épithélium	0,67	Bonne concordance
Cryptes	0,39	Concordance passable
Lymphangiectasie	0,11	Mauvaise concordance
Fibrose	0,65	Bonne concordance
Lymphocytes épithéliaux	0,39	Concordance passable
Lymphocytes et plasmocytes de la <i>lamina propria</i>	0,45	Concordance moyenne
Éosinophiles de la <i>lamina propria</i>	0,62	Bonne concordance
Neutrophiles de la <i>lamina propria</i>	0,52	Concordance moyenne

On observe des taux de concordance parfois bas notamment pour la lymphangiectasie, la dilatation des cryptes et l'infiltrat lymphocytaire épithélial.

4.3. Corrélation entre les lésions et les marqueurs cliniques et paracliniques

4.3.1. Score CCECAI

Les valeurs des coefficients de corrélation de Spearman calculés pour la gravité de chaque lésion intestinale en fonction du score CCECAI ainsi que leurs degrés de signification respectifs ont été reportés dans les tableaux suivants

Tableau 4 : Corrélation entre les lésions duodénales et le score CCECAI

lésion duodénale	coefficient de corrélation	degré de signification (p)
Villosités	-0,12	0,50
Épithélium	-0,25	0,15
Cryptes	0,02	0,93
Lymphangiectasie	0,00	0,98
Fibrose	-0,47	0,47
Lymphocytes épithéliaux	-0,30	0,09
Lymphocytes et plasmocytes de la <i>lamina propria</i>	-0,18	0,31
Éosinophiles de la <i>lamina propria</i>	0,00	0,97
Neutrophiles de la <i>lamina propria</i>	-0,02	0,91

Aucune des lésions duodénales n'était corrélée significativement avec le score CCECAI.

Tableau 5 : Corrélation entre les lésions iléales et le score CCECAI

Lésion iléale	coefficient de corrélation	degré de signification (p)
Villosités	-0,04	0,85
Épithélium	-0,29	0,29
Cryptes	0,02	0,91
Lymphangiectasie	-0,34	0,07
Fibrose	-0,26	0,17
Lymphocytes épithéliaux	-0,17	0,37
Lymphocytes et plasmocytes de la <i>lamina propria</i>	-0,20	0,30
Éosinophiles de la <i>lamina propria</i>	-0,51	0,00
Neutrophiles de la <i>lamina propria</i>	-0,40	0,03

Aucune des lésions iléales n'était corrélée significativement avec le score CCECAI. Un degré de significativité inférieur à 0,05 a été retrouvé pour les éosinophiles et les neutrophiles de la lamina propria mais seules des lésions discrètes sont retrouvées pour ces deux critères.

4.3.2. Albuminémie

Les valeurs des coefficients de corrélation de Spearman calculés pour le score de gravité de chaque lésion intestinale en fonction du score CCECAI ainsi que leurs degrés de signification respectifs ont été reportés dans les tableaux suivants.

Tableau 6 : Corrélation entre les lésions duodénales et l'albuminémie

Lésion duodénale	Coefficient de corrélation	Degré de signification (p)
Villosités	-0,10	0,57
Épithélium	-0,11	0,54
Cryptes	-0,38	0,03
Lymphangiectasie	0,02	0,90
Fibrose	0,19	0,47
Lymphocytes épithéliaux	-0,13	0,28
Lymphocytes et plasmocytes de la <i>lamina propria</i>	-0,21	0,23
Éosinophiles de la <i>lamina propria</i>	-0,09	0,60
Neutrophiles de la <i>lamina propria</i>	-0,10	0,59

Aucune des lésions duodénales n'était corrélée significativement avec l'albuminémie.

Tableau 7 : Corrélation entre les lésions iléales et l'albuminémie

Lésion iléale	Coefficient de corrélation	Degré de signification (p)
Villosités	-0,08	0,68
Épithélium	-0,28	0,13
Cryptes	-0,26	0,16
Lymphangiectasie	-0,02	0,93
Fibrose	0,06	0,76
Lymphocytes épithéliaux	-0,13	0,49
Lymphocytes et plasmocytes de la <i>lamina propria</i>	-0,21	0,25
Éosinophiles de la <i>lamina propria</i>	-0,02	0,92
Neutrophiles de la <i>lamina propria</i>	-0,25	0,18

Aucune des lésions iléales n'était corrélée significativement avec l'albuminémie.

4.3.3. Hypocobalaminémie

Le score histologique global pour le duodénum n'était pas significativement différent chez les animaux présentant une hypocobalaminémie par rapport aux animaux présentant une valeur sérique de cobalamine normale ($p = 0,67$)

De même aucune différence significative n'a pu être démontrée pour le score histologique global iléal ($p = 0,20$).

4.3.4. Traitement corticostéroïde

Le score histologique global pour le duodénum n'était pas significativement différent chez les animaux qui avaient reçu un traitement corticostéroïde dans les 3 derniers mois par rapport aux autres ($p = 0,97$).

De même aucune différence significative n'a pu être démontrée pour le score histologique global iléal ($p = 0,37$).

Enfin, aucune différence significative n'a été démontrée pour le score restreint aux lésions inflammatoires ($p = 0,44$ pour le duodénum ; $p = 0,16$ pour l'iléon).

5. Discussion

5.1. Description des animaux de l'échantillon

Les prévalences de différentes races et groupes de races dans l'échantillon ont été comparées à celles des animaux présentés au ChuvA pendant la période d'étude (2014 à 2021) et des animaux inscrits au LOF en 2010. Ces différentes prévalences sont reportées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Prévalence des races présentes dans l'échantillon par rapport à celles parmi les chiens présentés au ChuvA et par rapport à celles parmi les chiens inscrits au LOF

Race	Prévalence dans l'étude	Prévalence au ChuvA (2014-2021)	Prévalence au LOF (2010)
Yorkshire Terriers	17%	4,2 %	3,1 %
Chiens de Terrier	42%	10,7%	10,5%
Chiens de Berger	27%	7,0%	7,2%
Bouledogues Français	12%	2,4%	2,1%
Rottweilers	6%	1,3%	0,9%

Les chiens de terrier et notamment les Yorkshire Terriers, les chiens de Berger, les Bouledogues Français et les Rottweilers étaient donc surreprésentés dans notre échantillon. Les études antérieures sur les entéropathies exsudatives canines montrent une prévalence importante des Yorkshire Terrier et des Bergers Allemands (Robin, 2007) et des Rottweilers (Peterson et Willard, 2003) mais pas des Bouledogues Français.

5.2. Concordance entre les lésions duodénales et iléales

Les résultats du calcul du coefficient de concordance montrent une mauvaise concordance entre le duodénum et l'iléon pour les lésions de lymphangiectasie, et une concordance passable pour les lésions de dilatation des cryptes et d'infiltrat lymphocytaire épithélial. Ces lésions n'étaient donc pas réparties de manière homogène au sein de l'intestin grêle. Certaines lésions n'auraient ainsi pas été identifiées si l'on n'avait réalisé des biopsies que d'un des deux segments. Ces résultats complètent ceux des études précédentes qui montraient des disparités entre les deux segments lors d'entéropathie chronique canine non exsudative (Cf 2.8.2.2. ; Procoli et al., 2013, Casamian-Sorrosal et al., 2010, Caulfield et al., 2021).

5.3. Corrélation entre les lésions et les marqueurs cliniques et paracliniques

Les deux seules corrélations mises en évidence sont entre les infiltrats inflammatoires neutrophilique et éosinophilique et le score CCEAI, cependant cette corrélation est négative et les lésions étaient toutes minimales, il a donc été décidé de ne pas interpréter ces résultats.

Aucune corrélation n'a donc été mise en évidence entre la gravité des lésions et les marqueurs (score CCEAI, albuminémie et hypocobalaminémie) dans cette étude, contrairement aux résultats précédents (Cf 2.8.2.3. ; Willard *et al.*, 2010, Procoli *et al.*, 2013, Tableau 1).

En raison de l'aspect rétrospectif de cette étude, la prise en charge de la maladie n'était pas identique chez les différents chiens de l'étude. Notamment, 15/32 chiens (48%) avaient reçu un traitement corticoïde dans les 3 mois précédant les biopsies. Ce traitement corticoïde a pu diminuer l'inflammation intestinale, et provoquer un biais analytique. Afin de vérifier la présence d'un biais, les scores histologiques (centrés notamment sur les paramètres inflammatoires) des chiens ayant reçu un tel traitement ont donc été comparés à ceux des autres non traités. Aucune différence significative n'a été objectivée ; le traitement corticostéroïde n'a pas eu d'impact significatif sur les lésions intestinales. L'utilité de ce traitement est donc probablement à discuter.

Le fait de n'avoir mis en évidence aucune corrélation dans notre échantillon peut être dû à un manque de puissance statistique en raison du faible nombre d'animaux inclus dans l'étude, et de la grande diversité des lésions en général d'importance minimale et légère malgré des signes cliniques importants. Ces résultats confortent le fait que les entéropathies exsudatives sont une entité clinique composée d'une mosaïque de présentations lésionnelles. Le point commun entre tous ces animaux est une perte digestive de protéines, mais l'analyse histologique ne semble pas suffisante pour décrypter les mécanismes en jeu.

5.3. Pertinence du diagnostic histologique et avenir sur l'étude des entéropathies exsudatives

L'objectif de cette thèse était d'étudier la répartition et l'importance des lésions de l'intestin grêle pour mieux comprendre la pathogénie des entéropathies exsudatives. Bien que l'analyse histologique fasse partie de la démarche diagnostique classique, ses résultats n'ont actuellement pas un grand impact sur la stratégie de prise en charge des animaux malades (sauf dans le cas de tumeurs). Il s'agit pourtant d'un examen coûteux et invasif. Tout l'enjeu de cette étude et des études précédentes sur lesquelles elle s'appuie est donc de valoriser l'intérêt d'un tel examen.

Grâce à la banque de données et d'échantillons que nous avons commencé à construire, nous allons maintenant pouvoir envisager de nouvelles perspectives et de nouvelles approches techniques, à l'échelle cellulaire voire même moléculaire. Parmi ces perspectives, il pourrait être intéressant d'étudier l'organisation du réseau lymphatique grâce à un marquage immunohistochimique des cellules endothéliales (Wennogle *et al.*, 2019) et de comprendre du rôle des lymphocytes régulateurs (Junginger *et al.*, 2012 ; Volkman *et al.*, 2014). Dans des études futures, avec la réalisation de prélèvements adaptés, il pourrait être intéressant d'utiliser la microscopie électronique, notamment pour étudier la structure des jonctions intercellulaires en (Ogawa *et al.*, 2018).

6. Limites de l'étude et avenir

6.1. Caractère rétrospectif et manque d'homogénéisation

La principale limite de cette étude est son caractère rétrospectif. Les conditions pré-analytiques ne sont pas homogènes. Dans ce travail, nous avons donc choisi de ne pas nous intéresser à l'aspect thérapeutique ; le manque d'homogénéisation (type de traitement, durée et dosage) limite fortement la réalisation de statistiques.

Le plus pertinent serait de réaliser une étude prospective, même si cela prendrait beaucoup de temps au vu de la faible prévalence de la maladie.

6.2. Taille de l'échantillon et puissance statistique

En raison de la faible taille de notre échantillon, nous avons choisi de nous limiter à quelques critères cliniques et paracliniques qui nous semblaient pertinents d'après les études précédentes (score de gravité clinique, albuminémie, cobalaminémie). Avec une taille d'échantillon plus importante, une étude plus vaste, multivariée, aurait pu être conduite et d'autres paramètres pris en compte.

Cette étude est aussi l'une des premières à s'intéresser aux lésions histologiques de l'intestin grêle exclusivement en ciblant spécifiquement les entéropathies exsudatives non néoplasiques. La faible taille de notre échantillon rend pour le moment les conclusions plus difficiles mais grâce à l'activité du CHUVA (un des seuls centres hospitaliers en France à proposer une consultation spécialisée en gastro-entérologie, avec un grand nombre de consultations de médecine interne chaque année), et peut-être bientôt grâce à une ou des études multicentriques, nous espérons rapidement affiner nos observations et mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de cette maladie.

6.3. Standardisation de l'analyse histologique

L'analyse histologique est par essence subjective car elle repose sur l'interprétation d'images par un pathologiste. Dans cette étude, nous avons tenté de limiter cet aspect subjectif, en réalisant une double lecture, selon des critères standardisés recommandés par les groupes d'experts. Un des défis de ces prochaines années sera de mettre en place des techniques d'analyse automatisée grâce à l'utilisation d'algorithmes spécifiques et de l'intelligence artificielle, un développement technologique en pleine expansion en médecine humaine qui ouvre de belles perspectives en médecine vétérinaire (German *et al.*, 2001, Meroueh et Chen, 2022).

Conclusion

Les entéropathies exsudatives canines sont des entités complexes, incluant des présentations cliniques et des lésions histologiques variables et hétérogènes. Cette étude confirme qu'il est indispensable de pratiquer une endoscopie par voie haute et par voie basse avec des biopsies iléales et duodénales afin d'être exhaustif dans le diagnostic. Cette étude n'apporte pas de nouvelles informations sur le lien entre les lésions histologiques et les manifestations cliniques et paracliniques de la maladie. Cela peut être dû à un manque de puissance statistique ou à un manque de précision de l'analyse histologique telle qu'elle a été réalisée dans cette étude. De nouvelles perspectives incluraient : l'inclusion d'un plus grand nombre d'animaux afin d'optimiser la puissance statistique, la réalisation d'études prospectives, l'utilisation de techniques de biologie cellulaire ou moléculaire.

En raison du caractère rétrospectif de l'étude, les aspects thérapeutique et pronostic n'ont pas été étudiés. Ainsi, il serait pertinent d'étudier la pathogénie de ces maladies ainsi que le suivi des lésions histologiques dans le temps au cours du traitement.

Les entéropathies exsudatives canines sont des maladies graves, à pronostic souvent réservé. Les cliniciens ont donc besoin de lignes directrices sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique adaptée aux différentes causes. La compréhension de l'étiopathogénie des différents sous-types d'entéropathies exsudatives est donc le principal axe sur lequel doit se baser la recherche future à ce sujet.

Liste des références bibliographiques

- ALLENSPACH K. (2010) Protein-Losing Enteropathies *In World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings. Geneva, June 2-5 2010*
- ALLENSPACH K., WIELAND B., GRÖNE A., GASCHEN F. (2007) Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. *J Vet Intern Med* 21(4), 700-708
- ALLENSPACH K., RIZZO J., JERGENS A.E., CHANG Y.M. (2017) Hypovitaminosis D is associated with negative outcome in dogs with protein losing enteropathy: a retrospective study of 43 cases. *BMC Vet Res* 13(1), 96
- ALLENSPACH K., MOCHEL J.P., DU Y., *et al.* (2019) Correlating Gastrointestinal Histopathologic Changes to Clinical Disease Activity in Dogs With Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *Vet Pathol* 56(3), 435-443
- ALLENSPACH K., IENNARELLA-SERVANTEZ C. (2021) Canine Protein Losing Enteropathies and Systemic Complications. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 51(1), 111-122
- BARONE R. (1997) Anatomie comparée des mammifères domestiques, Tome III, Splanchnologie I, Appareil digestif et appareil respiratoire. 3ème éd., Paris, Vigot Maloine, pp 291-576
- BASTAN I., RENDAHL A.K., SEELIG D., *et al.* (2018) Assessment of eosinophils in gastrointestinal inflammatory disease of dogs. *J Vet Intern Med* 32(6), 1911-1917
- BERGHOFF N., RUAUX C.G., STEINER J.M., WILLIAMS D.A. (2007) Gastroenteropathy in Norwegian Lundehunds. *Compend Contin Educ Vet* 29(8), 456-465, 468-470; quiz 470-471
- BOTA D., LECOINDRE A., POUJADE A., *et al.* (2016) Protein losing enteropathy in Yorkshire Terriers – Retrospective study in 31 dogs. *Revue Med Vet* 167, 2-9
- BREITSCHWERDT E.B., BARTA O., WALTMAN C., *et al.* (1983) Serum proteins in healthy Basenjis and Basenjis with chronic diarrhea. *Am J Vet Res* 44(2), 326-328
- BREITSCHWERDT E.B., MACLACHLAN N.J., ARGENZIO R.A., *et al.* (1991) Gastric Acid Secretion in Basenji Dogs With Immunoproliferative Enteropathy. *J Vet Intern Med* 5(1), 34-39
- CASAMIAN-SORROSAL D., WILLARD M.D., MURRAY J.K., *et al.* (2010) Comparison of histopathologic findings in biopsies from the duodenum and ileum of dogs with enteropathy. *J Vet Intern Med* 24(1), 80-83
- CAULFIELD S., PRIESTNALL S.L., KATHRANI A. (2021) Concordance of the Histopathologic Diagnosis of Concurrent Duodenal and Ileal Biopsy Specimens in Dogs. *Animals (Basel)* 11(10), 2938
- CHANDRA L., BORCHERDING D.C., KINGSBURY D., *et al.* (2019) Derivation of adult canine intestinal organoids for translational research in gastroenterology. *BMC Biol* 17(1), 33
- CRAVEN M.D., WASHABAU R.J. (2019) Comparative pathophysiology and management of protein-losing enteropathy. *J Vet Intern Med* 33(2), 383-402
- DANDRIEUX J.R.S. (2016) Inflammatory bowel disease versus chronic enteropathy in dogs: are they one and the same? *J Small Anim Pract* 57(11), 589-599
- DAY M.J., BILZER T., MANSELL J., *et al.* (2008) 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* 138 Suppl 1, S1-43
- DIJKSTRA M., KRAUS J.S., BOSJE J.T., DEN HERTOEG E. (2010) Protein-losing enteropathy in Rottweilers. *Tijdschr Diergeneeskde* 135(10), 406-412

- DIXON A., HALL E.J., ADAMANTOS S., *et al.* (2021) Hypercoagulability in dogs with chronic enteropathy and association with serum albumin concentration. *J Vet Intern Med* 35(2), 860-866
- DONNINI E.K., WALUGEMBE M., ROTHSCCHILD M.F., JERGENS A.E., ALLENSPACH K. (2021) An initial genome-wide investigation of protein-losing enteropathy in Gordon setters: Exploratory observations. *Can J Vet Res* 85(1), 51-60
- DOSSIN O., LAVOUÉ R. (2011) Protein-losing enteropathies in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 41(2), 399-418
- ECONOMU L., CHANG Y.-M., PRIESTNALL S.L., KATHRANI A. (2021) The effect of assisted enteral feeding on treatment outcome in dogs with inflammatory protein-losing enteropathy. *J Vet Intern Med* 35(3), 1297-1305
- EISSA N., KITTANA H., GOMES-NETO J.C., HUSSEIN H. (2019) Mucosal immunity and gut microbiota in dogs with chronic enteropathy. *Res Vet Sci* 122, 156-164
- GALLER A.I., KLAVINS K., BURGNER I.A. (2022a) A Preliminary Metabolomic Study of Yorkshire Terrier Enteropathy. *Metabolites* 12(3), 264
- GALLER A.I., SUCHODOLSKI J.S., STEINER J.M., *et al.* (2022b) Microbial dysbiosis and fecal metabolomic perturbations in Yorkshire Terriers with chronic enteropathy. *Sci Rep* 12(1), 12977
- GASCHEN L., KIRCHER P., STÜSSI A., *et al.* (2008a) Comparison of ultrasonographic findings with clinical activity index (CIBDAI) and diagnosis in dogs with chronic enteropathies. *Vet Radiol Ultrasound* 49(1), 56-64
- GASCHEN L., KIRCHER P., STÜSSI A., *et al.* (2008b) Comparison of ultrasonographic findings with clinical activity index (CIBDAI) and diagnosis in dogs with chronic enteropathies. *Vet Radiol Ultrasound* 49(1), 56-64
- GASCHEN L., GRANGER L.A., OUBRE O., *et al.* (2016) The effects of food intake and its fat composition on intestinal echogenicity in healthy dogs *Vet Radiol Ultrasound* 57(5), 546-550
- GERMAN A.J., HALL E.J., DAY M.J. (2001) Immune cell populations within the duodenal mucosa of dogs with enteropathies. *J Vet Intern Med* 15(1), 14-25
- NIU Y., WU Q., WANG Y., *et al.* (2021) Primary intestinal lymphangiectasia in children: Twelve years of experience in the diagnosis and management. *Asia Pac J Clin Nutr* 30(3), 358-364
- GOODWIN L.V., GOGGS R., CHAN D.L., ALLENSPACH K. (2011) Hypercoagulability in Dogs with Protein-Losing Enteropathy. *J Vet Intern Med* 25(2), 273-277
- GOW A.G., ELSE R., EVANS H., *et al.* (2011) Hypovitaminosis D in dogs with inflammatory bowel disease and hypoalbuminaemia. *J Small Anim Pract* 52(8), 411-418
- HEILMANN R.M., PARNELL N.K., GRÜTZNER N., *et al.* (2016) Serum and fecal canine α 1-proteinase inhibitor concentrations reflect the severity of intestinal crypt abscesses and/or lacteal dilation in dogs. *Vet J* 207, 131-139
- JERGENS A.E., SCHREINER C.A., FRANK D.E., *et al.* (2003) A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 17(3), 291-297
- JERGENS A.E., WILLARD M.D., ALLENSPACH K. (2016) Maximizing the diagnostic utility of endoscopic biopsy in dogs and cats with gastrointestinal disease. *Vet J* 214, 50-60
- JERGENS A.E., SIMPSON K.W. (2012) Inflammatory bowel disease in veterinary medicine. *Front Biosci* 4, 1404-1419
- JUNGINGER J., SCHWITTLICK U., LEMENSIECK F., NOLTE I., HEWICKER-TRAUTWEIN M. (2012) Immunohistochemical investigation of Foxp3 expression in the intestine in healthy and diseased dogs. *BMC Vet Res* 43(1), 23
- KANEKO J.J., BRUSS M.L., HARVEY J.W. (2008) Chap 14 : Gastrointestinal function. *In Clinical biochemistry of domestic animals*. 6ème. ed. St Louis, Elsevier, pp 413-457

- KATHRANI A. (2021) Dietary and Nutritional Approaches to the Management of Chronic Enteropathy in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 51(1), 123-136
- KIMMEL S.E., WADDELL L.S., MICHEL K.E. (2000) Hypomagnesemia and hypocalcemia associated with protein-losing enteropathy in Yorkshire terriers: five cases (1992-1998). *J Am Vet Med Assoc* 217(5), 703-706
- KLEINSCHMIDT S., MENESES F., NOLTE I., HEWICKER-TRAUTWEIN M. (2006) Retrospective study on the diagnostic value of full-thickness biopsies from the stomach and intestines of dogs with chronic gastrointestinal disease symptoms. *Vet Pathol* 43(6), 1000-1003
- KULL P.A., HESS R.S., CRAIG L.E., SAUNDERS H.M., WASHABAU R.J. (2001) Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic characteristics of intestinal lymphangiectasia in dogs: 17 cases (1996-1998). *J Am Vet Med Assoc* 219(2), 197-202
- LECOINDRE P., CHEVALLIER M., GUERRET S. (2010) Protein-losing enteropathy of non neoplastic origin in the dog: a retrospective study of 34 cases. *Schweiz Arch Tierheilkd* 152(3), 141-146
- LEE D., GOH T.W., KANG M.G., *et al.* (2022) Perspectives and advances in probiotics and the gut microbiome in companion animals. *J Anim Sci Technol* 64(2), 197-217
- LEIB M.S., LARSON M.M., GRANT D.C., *et al.* (2012) Diagnostic utility of abdominal ultrasonography in dogs with chronic diarrhea. *J Vet Intern Med* 26(6), 1288-1294
- LYNGBY J.G., SELTON R.K. (2016) Hypoadrenocorticism mimicking protein-losing enteropathy in 4 dogs. *Can Vet J* 57(7), 757-760
- MACLACHLAN N.J., BREITSCHWERDT E.B., CHAMBERS J.M., ARGENZIO R.A., DE BUYSSCHER E.V. (1988) Gastroenteritis of basenji dogs. *Vet Pathol* 25(1), 36-41
- MANZ A., ALLENSPACH K., KUMMER S., *et al.* (2021) Upregulation of signal transducer and activator of transcription 3 in dogs with chronic inflammatory enteropathies. *J Vet Intern Med* 35(3), 1288-1296
- MEROUEH C., CHEN Z.E. (2022) Artificial Intelligence in Anatomical Pathology: Building A Strong Foundation for Precision Medicine. *Hum Pathol*, S0046-8177(22)00181-2 doi: 10.1016/j.humpath.2022.07.008.
- MURRAY F.R., MORELL B., BIEDERMANN L., SCHREINER P. (2021) Protein-losing enteropathy as precursor of inflammatory bowel disease: a review of the literature. *BMJ Case Rep* 14(1), e238802
- NAGAHARA T., OHNO K., NAGAO I., *et al.* (2021) Changes in the coagulation parameters in dogs with protein-losing enteropathy between before and after treatment. *J Vet Med Sci* 83(8), 1295-1302
- NAGATA N., OHTA H., YOKOYAMA N., *et al.* (2020) Clinical characteristics of dogs with food-responsive protein-losing enteropathy. *J Vet Intern Med* 34(2), 659-668
- NAKASHIMA K., HIYOSHI S., OHNO K., *et al.* (2015) Prognostic factors in dogs with protein-losing enteropathy. *Vet J* 205(1), 28-32
- NISA K., OHTA H., YOKOYAMA N., *et al.* (2019) Effect of ultra low fat diet on regulatory T cells of dogs with intestinal lymphangiectasia secondary to chronic enteropathy: A pilot study. *JJVR* 67(3), 221-227
- OGAWA M., OSADA H., HASEGAWA A., *et al.* (2018) Effect of interleukin-1 β on occludin mRNA expression in the duodenal and colonic mucosa of dogs with inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 32(3), 1019-1025
- OHTA H., NAGATA N., YOKOYAMA N., *et al.* (2021) Prognostic value of small intestinal dilatation in dogs with protein-losing enteropathy. *J Vet Med Sci* 83(3), 378-384

- OKANISHI H., YOSHIOKA R., KAGAWA Y., WATARI T. (2014) The clinical efficacy of dietary fat restriction in treatment of dogs with intestinal lymphangiectasia. *J Vet Intern Med* 28(3), 809-817
- PAULIN M. (2019) Caractérisations clinique, paraclinique, histologique, immunohistochimique et clonalité lymphoïde comparées du lymphome T digestif de bas grade et de la maladie inflammatoire chronique idiopathique de l'intestin sur un panel prospectif de 44 chats (2016-2019) - Intérêt et concordance du modèle félin dans l'étude de la maladie lymphoproliférative indolente à lymphocytes T digestive humaine. Thèse de médecine vétérinaire. École Nationale Vétérinaire d'Alfort.
- PETERSON P.B., WILLARD M.D. (2003) Protein-losing enteropathies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 33(5), 1061-1082
- PILLA R., SUCHODOLSKI J.S. (2019) The Role of the Canine Gut Microbiome and Metabolome in Health and Gastrointestinal Disease. *Front Vet Sci* 6, 498
- PROCOLI F., MÖTSKÜLA P.F., KEYTE S.V., PRIESTNALL S., ALLENSPACH K. (2013) Comparison of histopathologic findings in duodenal and ileal endoscopic biopsies in dogs with chronic small intestinal enteropathies. *J Vet Intern Med* 27(2), 268-274
- REECE W.O., GOFF J.P., ERICKSON H.H. (2015a) Chap. 42 : Gastrointestinal motility. *In Dukes' Physiology of Domestic Animals*, 13ème. ed. Hoboken, Wiley-Blackwell, pp 467-483
- REECE W.O., GOFF J.P., ERICKSON H.H. (2015b) Chap. 43 : Secretory activities of the gastrointestinal tract. *In Dukes' Physiology of Domestic Animals*, 13ème. ed. Hoboken, Wiley-Blackwell, pp 484-501
- REECE W.O., GOFF J.P., ERICKSON H.H. (2015c) Chap. 44 : Digestion and absorption of nutrients. *In Dukes' Physiology of Domestic Animals*, 13ème. ed. Hoboken, Wiley-Blackwell, pp 502-521
- ROSS M.H., PAWLINA W. (2011) Chap. 17 : Digestive system II : Esophagus and gastrointestinal tract. *In Histology, a text and atlas*, 6ème. ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, pp 568-627
- ROSSI G., PENGO G., CALDIN M., *et al.* (2014) Comparison of Microbiological, Histological, and Immunomodulatory Parameters in Response to Treatment with Either Combination Therapy with Prednisone and Metronidazole or Probiotic VSL#3 Strains in Dogs with Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *PLoS One* 9(4), e94699
- RUDINSKY A.J., HOWARD J.P., BISHOP M.A., *et al.* (2017) Dietary management of presumptive protein-losing enteropathy in Yorkshire terriers. *J Small Anim Pract* 58(2), 103-108
- SALAVATI SCHMITZ S., GOW A., BOMMER N., MORRISON L., MELLANBY R. (2019) Diagnostic features, treatment, and outcome of dogs with inflammatory protein-losing enteropathy. *J Vet Intern Med* 33(5), 2005-2013
- SCHOEMAN J.P., GODDARD A., LEISEWITZ A.L. (2013) Biomarkers in canine parvovirus enteritis. *N Z Vet J* 61(4), 217-222
- SCOTT K.D., ZORAN D.L., MANSELL J., NORBY B., WILLARD M.D. (2011) Utility of endoscopic biopsies of the duodenum and ileum for diagnosis of inflammatory bowel disease and small cell lymphoma in cats. *J Vet Intern Med* 25(6), 1253-1257
- SIMMERSON S.M., ARMSTRONG P.J., WÜNSCHMANN A., *et al.* (2014) Clinical features, intestinal histopathology, and outcome in protein-losing enteropathy in Yorkshire Terrier dogs. *J Vet Intern Med* 28(2), 331-337
- SLOVAK J.E., WANG C., MORRISON J.A., *et al.* (2014) Endoscopic assessment of the duodenum in dogs with inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med* 28(5), 1442-1446
- SLOVAK J.E., WANG C., SUN Y., *et al.* (2015) Development and validation of an endoscopic activity score for canine inflammatory bowel disease. *Vet J* 203(3), 290-295

- SNEAD E.C.R. (2007) Large granular intestinal lymphosarcoma and leukemia in a dog. *Can Vet J* 48(8), 848-851
- STRODA K., WAKAMATSU N., GASCHEN L., KEARNEY M., GASCHEN F. (2012) Histopathological, clinical, endoscopic, and ultrasound features of dogs with chronic enteropathies and small intestinal crypt lesions. *J Vet Intern Med* 26, 767-768
- STURGEON C., FASANO A. (2016) Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers* 4(4), e1251384
- SU J., SMITH M.B., RERKNIMITR R., MORROW D. (1998) Small intestine bacterial overgrowth presenting as protein-losing enteropathy. *Dig Dis Sci* 43(3), 679-681
- SUTER M.M., PALMER D.G., SCHENK H. (1985) Primary intestinal lymphangiectasia in three dogs: a morphological and immunopathological investigation. *Vet Pathol* 22(2), 123-130
- SUTHERLAND-SMITH J., PENNINCK D.G., KEATING J.H., WEBSTER C.R.L. (2007) Ultrasonographic intestinal hyperechoic mucosal striations in dogs are associated with lacteal dilation. *Vet Radiol Ultrasound* 48(1), 51-57
- TRIPATHI A., LAMMERS K.M., GOLDBLUM S., *et al.* (2009) Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *PNAS* 106(39), 16799-16804
- VADEN S.L., HAMMERBERG B., DAVENPORT D.J., *et al.* (2000) Food hypersensitivity reactions in Soft Coated Wheaten Terriers with protein-losing enteropathy or protein-losing nephropathy or both: gastroscopic food sensitivity testing, dietary provocation, and fecal immunoglobulin E. *J Vet Intern Med* 14(1), 60-67
- VADEN S.L., LITTMAN M.P., CIANCIOLO R.E. (2013) Familial renal disease in soft-coated wheaten terriers. *J Vet Emerg Crit Care* 23(2), 174-183
- VOLKMANN M., HEPWORTH M.R., EBNER F., *et al.* (2014) Frequencies of regulatory T cells in the peripheral blood of dogs with primary immune-mediated thrombocytopenia and chronic enteropathy: a pilot study. *Vet J* 202(3), 630-633
- WASHABAU R.J., DAY M.J., WILLARD M.D., *et al.* (2010) Endoscopic, biopsy, and histopathologic guidelines for the evaluation of gastrointestinal inflammation in companion animals. *J Vet Intern Med* 24(1), 10-26
- WASHABAU R.J., DAY M. (2013) *Canine & feline Gastroenterology*. St Louis, Elsevier Saunders
- WENNOGLE S.A., PRIESTNALL S.L., SUÁREZ-BONNET A., SOONTARARAK S., WEBB C.B. (2019) Lymphatic endothelial cell immunohistochemical markers for evaluation of the intestinal lymphatic vasculature in dogs with chronic inflammatory enteropathy. *J Vet Intern Med* 33(4), 1669-1676
- WENNOGLE S.A., STOCKMAN J., WEBB C.B. (2021) Prospective evaluation of a change in dietary therapy in dogs with steroid-resistant protein-losing enteropathy. *J Small Anim Pract* 62(9), 756-764
- WHITEHEAD J., QUIMBY J., BAYLISS D. (2015) Seizures Associated With Hypocalcemia in a Yorkshire Terrier With Protein-Losing Enteropathy. *J Am Anim Hosp Assoc* 51(6), 380-384
- WILLARD M.D., HELMAN G., FRADKIN J.M., *et al.* (2000) Intestinal crypt lesions associated with protein-losing enteropathy in the dog. *J Vet Intern Med* 14(3), 298-307
- WILLARD M.D., LOVERING S.L., COHEN N.D., WEEKS B.R. (2001) Quality of tissue specimens obtained endoscopically from the duodenum of dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 219(4), 474-479
- WILLARD M.D., JERGENS A.E., DUNCAN R.B., *et al.* (2002) Interobserver variation among histopathologic evaluations of intestinal tissues from dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 220(8), 1177-1182

- WILLARD M.D., ZENGER E., MANSELL J.L. (2003) Protein-losing enteropathy associated with cystic mucoid changes in the intestinal crypts of two dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 39(2), 187-191
- WILLARD M.D., MANSELL J., FOSGATE G.T., *et al.* (2008) Effect of sample quality on the sensitivity of endoscopic biopsy for detecting gastric and duodenal lesions in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 22(5), 1084-1089
- WILLARD M.D., MOORE G.E., DENTON B.D., *et al.* (2010) Effect of tissue processing on assessment of endoscopic intestinal biopsies in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 24(1), 84-89
- WILLARD M., MANSELL J. (2011) Correlating clinical activity and histopathologic assessment of gastrointestinal lesion severity: current challenges. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 41(2), 457-463

Annexes

Annexe 1 : grille de notation du score CCECAI

Dossin et Lavoué, 2011, d'après Allenspach *et al.*, 2007.

Table 1 Clinical scoring for dogs with PLE		
Criteria	Scoring Chart	Results
Attitude/activity	0 Normal 1 Slightly decreased 2 Moderately decreased 3 Severely decreased	
Appetite	0 Normal 1 Slightly decreased 2 Moderately decreased 3 Severely decreased	
Weight loss	0 None 1 Mild (<5%) 2 Moderate (5%–10%) 3 Severe (>10%)	
Vomiting	0 None 1 Mild (1/wk) 2 Moderate (2–3/wk) 3 Severe (>3/wk)	
Stool consistency	0 Normal 1 Slightly soft feces 2 Very soft feces 3 Watery diarrhea	
Stool frequency	0 Normal 1 Slightly increased (2–3/d) or fecal blood mucus or both 2 Moderately increased (4–5/d) 3 Severely increased (>5/d)	
Serum albumin (lowest concentration at any time during the follow-up)	0 Serum albumin >2.0 g/dL 1 Serum albumin 1.5–1.9 g/dL 2 Serum albumin 1.2–1.4 g/dL 3 Serum albumin <1.2 g/dL	
Ascites/edema	0 None 1 Mild ascites or peripheral edema 2 Moderate ascites or peripheral edema 3 Severe ascites, pleural effusion and peripheral edema	
Pruritus	0 None 1 Occasional episodes of itching 2 Regular episode of itching but stops when the dog is asleep 3 Dog regularly wakes up because of itching	
Cobalamin (optional)	0 Normal range 1 Below normal range	
Total	<4 Insignificant disease <6 Mild disease <9 Moderate disease <12 Severe disease >12 Very severe disease	

Annexe 2 : grille d'évaluation de la muqueuse digestive à l'endoscopie voie haute

D'après Slovak *et al.*, 2015.

- **Œsophage :**
 - noter la présence de corps étranger, de masse, de sténose ou de hernie hiatale
 - noter de 0 à 3 la gravité des lésions suivantes :
 - hyperhémie
 - décoloration
 - friabilité
 - hémorragie
 - érosion/ulcération
 - contenu (mucus, bile, aliment)
 - dilatation
 - lésions du cardia

- **Estomac**
 - noter la présence de corps étranger, de masse, de polype ou de parasites
 - noter les sites des lésions et des biopsies (fundus, grande courbure, petite courbure, antre, pylore)
 - noter de 0 à 3 la gravité des lésions suivantes :
 - difficulté d'insufflation
 - hyperhémie
 - œdème
 - décoloration
 - friabilité
 - hémorragie
 - érosion/ulcération
 - contenu (mucus/bile/aliment)
 - dilatation
 - lésions du cardia
 - difficulté du passage du pylore

- **Duodénum/jéjunum**
 - noter la présence de corps étranger, de masse, de polype ou de parasites
 - noter la longueur parcourue et si la papille duodénale était visible
 - noter de 0 à 3 la gravité des lésions suivantes :
 - difficulté d'insufflation
 - hyperhémie
 - œdème
 - décoloration
 - friabilité
 - hémorragie
 - érosion/ulcération
 - contenu (mucus/bile/aliment)
 - dilatation lymphatique

Annexe 3 : grille d'évaluation de la muqueuse digestive à l'endoscopie voie basse

D'après Slovak *et al.*, 2015

- **Colon**

- noter la présence de corps étranger, de masse, de parasite(s)
- noter si la valve iléo colique, la valve caeco colique et le caecum ont pu être visualisées
- noter la distance parcourue en cas de non visualisation de la valve iléo-colique
- noter de 0 à 3 la sévérité des lésions suivantes :
 - hyperhémie
 - décoloration
 - friabilité
 - hémorragie
 - érosion/ulcération
 - invagination
 - sténose

- **Caecum**

- noter s'il a pu être examiné
- noter la présence de corps étranger, de masse, de parasite(s)
- noter de 0 à 3 la sévérité des lésions suivantes :
 - difficulté d'insufflation
 - hyperhémie
 - œdème
 - décoloration
 - friabilité
 - hémorragie
 - érosion/ulcération

- **Iléon**

- noter s'il a pu être examiné
- noter la présence de corps étranger, de masse, de parasite(s)
- noter si les biopsies ont été réalisées par visualisation directe ou à l'aveugle
- noter de 0 à 3 la sévérité des lésions suivantes :
 - difficulté d'insufflation
 - hyperhémie
 - œdème
 - décoloration
 - friabilité
 - hémorragie
 - érosion/ulcération
 - dilatation lymphatique

Annexe 4 : grille d'évaluation histologique de l'intestin grêle

D'après Day *et al.*, 2008

Chaque critère doit être noté de 1 à 3, selon les recommandations de l'article.

Modifications morphologiques		Modification des villosités
		Atteinte de l'épithélium
		Dilatation des cryptes
		Dilatation des chylifères (ou lymphangiectasie)
		Fibrose de la muqueuse
Inflammation	épithélium	Infiltrat lymphocytaire
	<i>lamina propria</i>	Infiltrat lymphoplasmocytaire
		Infiltrat éosinophilique

Annexe 5 : données épidémiologiques de l'échantillon

N° dossier	Animal	Propriétaire	Date de présentation	Date des biopsies	Temps entre présentation et biopsies (jours)	Age (ans)	Sexe (M/F)	S0/E1	Poids à la présentation (kg)	Race	Essai ration ménagère	Vermifugé	Corticoides pendant les 3 derniers mois	Antibiotiques pendant les 3 derniers mois
A17-14634	BANZAI	HULEUX	17/12/17	20/12/17	3	11,5	1	0	8,7	Jack Russel terrier	0	1	0	0
A14-13831	BELLA	ILLARINE	19/11/2013	01/04/2014	133	8,5	0	1	3,5	Yorkshire terrier	0	1	1	1
A16-4203	BONO	DEVILLADA	26/03/2016	26/04/2016	31	9,5	1	1	7,3	Jack Russel terrier	1	1	0	1
A11-8952	CHEWBACCA	THOUMINE	22/09/2020	24/09/2020	2	13	1	1	3,47	Yorkshire terrier	0	NA	1	1
A15-11762	CHLOE	REMLINGER	15/05/2020	15/07/2020	61	9	0	0	8,6	Bouledogue Français	0	1	1	1
A15-3607	DAPHNE	RENAUD RABIE	13/03/2015	17/03/2015	4	11,5	0	0	3,1	Yorkshire terrier	1	0	0	0
A21-935	DOLCE	CAILLEAU	15/09/2021	17/09/2021	2	12	0	0	8,6	Jack Russel terrier	0	1	0	0
A20-5792	EVER NICE DAY	DAVAL	09/06/2020	18/06/2020	9	4	0	0	9,8	Staffie	1	1	1	1
A19-9023	FANLAY	LENOIR	16/07/2019	06/02/2020	205	9	0	0	9,6	West highland white terrier	0	1	0	1
A20-13932	G'AZZARO	MAURY	7/12/2020	10/12/2020	3	8	1	0	8,9	Berger des Shetland	0	1	0	0
A21-1714	GABELLE	MALOTAUX	03/02/2021	07/03/2021	32	10	0	0	10	Cocker Spaniel	0	1	1	0
A18-7456	GALINE	CARDET	11/06/2018	22/06/2018	11	7	0	1	33	Berger Allemand	0	1	1	1
A17-8181	GIBBS	ROCCO	03/07/2017	20/07/2017	17	6	1	0	29	Labrador	0	1	0	1
A20-6155	GWENDY	HOUJI	15/06/2020	19/06/2020	4	9	0	1	14,2	Border collie	NA	NA	NA	NA
A13-5699	HEATHER	MAREYNAT	06/05/2013	06/06/2013	31	9	0	1	5	Yorkshire terrier	0	0	1	0
A13-10335	HIRO	TASSAN	6/9/18	18/9/18	12	6	1	1	29	Berger Allemand	0	1	0	0
A17-9884	HYOKO	LACCONA	08/09/2017	19/09/2017	11	5	1	1	25,9	Berger Allemand	0	1	0	0
A16-11995	IALKO	VIELLARD	3/10/2016	11/10/2016	8	3	1	1	33,8	Rottweiler	0	0	0	0
A20-10109	ICE_G	GAMEIRO	16/9/20	25/09/2020	9	7	1	1	12	Bouledogue Français	0	0	0	0
A18-9431	ICE_L	LECOURT	03/09/2018	11/09/2018	8	5	1	0	12,9	x Berger	1	0	0	1
A20-7652	IZIA	MERCIER	16/07/2020	22/07/2020	6	7,5	0	1	13,7	Terrier Irlandais	1	1	0	1
A21-18203	IZZY	DECLERCQ	29/12/2021	20/01/2022	22	8	0	0	17,8	Border Collie	0	NA	1	1
A17-508	JEPSIE	VANKOVIC	11/04/2017	31/01/2017	20	3	0	1	25	Rottweiler	0	1	1	1
A22-2793	JYNKA	DEQUEN	23/02/2022	03/03/2022	8	7	0	0	42,1	Bouvier Bernois	0	0	0	0
A21-4007	LOLA	BUCHER	17/03/2021	22/03/2021	5	13	0	0	6,6	Boston Terrier	1	1	1	1
A19-5603	LUFFY	DOS REIS	29/04/2019	7/5/19	8	4	1	1	7,1	Shiba Inu	0	0	0	0
A21-13988	MAKI	BOULEY	09/10/2021	21/10/2021	12	5	0	0	8,5	Bouledogue Français	0	1	1	1
A20-5939	MALIKO	LEROUX	16/06/2020	30/07/2020	44	3	1	1	33,3	Berger Allemand	1	1	1	0
A15-12799	MOJI	GUILLARD	31/10/2015	10/11/2015	10	7	0	1	6,9	Yorkshire terrier	0	0	1	0
A21-4742	NEO	BASSET	31/03/2021	06/04/2021	6	8	1	1	9,2	Bouledogue Français	0	0	1	1
A10-3399	PAKO	BELEDIN	10/03/2010	16/03/2010	6	11	1	0	29,3	Am Staff	0	0	0	0
A14-14323	VODKA	BELEDIN	27/11/2014	2/12/2014	5	5	1,00	0	8,3	Jack Russel terrier	0	1	1	1
A19-14645	YOLO	RIALLAND	02/12/2019	26/12/2019	24	5	1	0	19,6	Berger x basset	0	1	0	0
total					33	33	33	33	33	0	32	30	32	32
somme					23,39393939	7,560606	48,48%	15	15,26575758	0	7	20	15	16
moyenne/fréquence					9	7,5		45,45%	9,8		21,88%	66,67%	46,88%	50,00%
me diane					6	5			8,3					
quartile 1					22	9			25					
quartile 2														

Annexe 6 : données cliniques de l'échantillon (partie 1)

		/1	/9	/1	/1	/1	/1	/1	/1	/1	/1	/1	/1	/1	/1	/1
Animal	N° dossier	Durée aiguë=0/ chronique=1	Poids des SC au moment de la consult (jou Score corporel)	Amalgrissement	Etat Abattement	Léthargie	Prise de nourriture Dysorexie	Anorexie	Vomissements présents	rares	aigus	chroniques	fréquents (>3 /smn)			
BANZAI	A17-14634	1	15	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0			
BELA	A14-13831	1	480	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0			
BONO	A16-4203	1	270	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0			
CHEWBACCA	A11-8952	1	NA	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0			
CHLOE	A15-11762	1	1500	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0			
DAPHNE	A15-3507	1	7	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0			
DOLCE	A21-935	1	180	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0			
EVER NICE	A20-5792	1	395	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0			
FANLAY	A19-9023	1	NA	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0			
G'AZZARO	A20-13932	1	365	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0			
GABELLE	A21-1714	1	550	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0			
GALINE	A18-7456	1	2555	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
GIBBS	A17-8181	1	45	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0			
GWENDY	A20-6155	1	15	0	1	1	0	1	1	0	1	0	1			
HEATHER	A13-5699	1	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
HIRO	A13-10335	1	90	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0			
HYOKO	A17-9584	1	900	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
IALKO	A16-11995	1	180	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1			
ICE_G	A20-10109	1	910	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
ICE_L	A18-9431	1	365	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0			
IZIA	A20-7652	1	365	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0			
IZZY	A21-18203	1	550	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0			
JEPSIE	A17-508	1	30	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0			
JYNKA	A22-2793	1	330	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0			
LOLA	A21-4007	1	2000	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0			
LUFFY	A19-5503	1	1277	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
IMAKI	A21-13988	1	90	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0			
MALKO	A20-5939	1	1095	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
MOJJI	A15-12799	1	730	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
NEO	A21-4742	1	300	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
PAKO	A10-3399	1	120	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
VODKA	A14-14323	0	8	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0			
YOLO	A19-14645	0	7	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0			
total		33	32	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33			
somme			22	18	16	1	13	1	8	4	5	3	3			
moyenne/fréquence		93,94%	499,19	54,55%	48,48%	3,03%	39,39%	3,03%	24,24%	12,12%	15,15%	9,09%	9,09%			
médiane		1	315	1												
quartile 1			78,75													
quartile 2			595													

Annexe 7 : données cliniques de l'échantillon (partie 2)

	/1	/1	/5	/1	/1	/1	colique(0)/gré/1	Dehydratation	%	/1	Epanchement	/1	/1	/1	/1	Signes respi	Signes neuro
Selles	augm volume	augm fréquence	score diarrhée	miélena	hématochezie	stéatorrhée	colique/gré/1	Présente ?	Pourcentage	Signe du flot +	Oedèmes décollés	Tendue	Douloureuse	dyspnée/toux/détresse	Convulsions...		
diarrhée																	
Animal																	
BANZAI	0	1	5	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
BELLA	0	1	5	0	0	0	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BONO	NA	NA	5	0	0	0	NA	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
CHEWBACCA	NA	NA	NA	0	0	0	NA	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
CHLOE	1	1	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DAPHNE	0	0	0	0	0	0	NA	1	5	0	0	1	0	0	0	0	0
DOLCE	0	0	0	0	0	0	NA	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
EVER NICE	1	1	NA	0	1	0	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FANLAY	0	0	NA	0	0	0	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
G'AZZARO	1	0	5	0	0	0	1	1	6	0	0	0	0	0	1	0	0
GABELLE	1	NA	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GALINE	0	0	NA	0	0	0	NA	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
GIBBS	5	1	5	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
GWENDY	0	0	0	0	0	0	NA	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
HEATHER	0	0	0	0	0	0	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HIRO	1	0	5	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
HYOKO	1	0	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IALKO	1	1	4,5	0	0	0	0,5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
ICE_G	1	0	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ICE_L	1	NA	4	0	0	0	1	1	6	0	0	1	1	0	0	0	0
IZIA	1	NA	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IZZY	1	1	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
JEEPSIE	1	0	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
JYNKA	1	1	5	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
LOLA	1	1	5	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
LUFFY	1	0	5	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MAKI	NA	NA	NA	0	0	0	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MALIKO	1	0	5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MOJI	1	0	2	0	0	0	1	1	10	1	0	1	0	0	0	0	0
NEO	1	0	5	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PAKO	1	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VODKA	1	1	5	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
YOLO	1	1	5	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
total	28	27	28	33	33	33	24	33	33	33	33	33	33	33	33	33	33
somme	27	6	12	0	3	3	21,5	4	27	7	0	14	10	1	2	2	2
moyenne/fréq	96,43%	22,22%	44,44%	0,00%	9,09%	9,09%	89,58%	12,12%	0,82	21,21%	0,00%	42,42%	30,30%	3,03%	6,06%	6,06%	6,06%
médiane			3,80														
quartile 1			5						0								
quartile 2			5						0								

Annexe 8 : données biologiques de l'échantillon (partie 1)

		Biochimie														
Animal		0	29-37 g/L	0	60-81 g/L	0/1	ALAT augmenté	20-133	0/1	PAL augmenté	29-153	Creat augmentée	4,1-12	Urée anormale	0,2-0,6	0,8-1,2
BANZAI		Hypoalbuminémie	Albumine	PT anormales	PT	ALAT augmenté	ALAT (U/L)	PAL augmenté	PAL (U/L)	Creat augmentée	Creat (mg/L)	Urée anormale	Urée (g/L)	Glycémie (g/L)		
BELLA	A17-14634	1	14	1	40	1	172	0	32	0	5,5	1	0,112	1,15		
BONO	A14-13831	1	30,00	1	56	1	265	1	365	0	4	1	0,88	0,89		
CHEWBACCA	A16-4203	1	24	1	45	0	52	0	97	0	8	0	0,31	1,02		
CHLOE	A11-8952	1	13	1	30	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
DAPHNE	A15-11762	1	27	1	47	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
DOLCE	A15-3507	1	16	1	34	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
EVER NICE DAY	A21-935	0	30	1	58	1	1060	1	1262	0	5	0	0,39	1,03		
FANLAY	A20-5792	1	22	1	50	0	55	1 (cortico induite)	474	0	5	0	0,6	1,14		
G'AZZARO	A19-9023	1	18	1	42	0	22	0	129	0	5	0	0,34	1,94		
GABELLE	A20-13932	1	23	1	49	0	15	0	39	NA	NA	NA	NA	NA		
GALINE	A21-1714	0	29	1	57	0	50	0	126	NA	NA	NA	NA	NA		
GIBBS	A18-7456	1	21	1	43	0	100	0	65	NA	NA	NA	NA	1,21		
GWENDY	A17-8181	1	25	1	44	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
HEATHER	A20-6155	1	14	1	30	0	38	0	13	0	7,4	0	0,315	1,37		
HIRO	A13-5699	1	17	0	62	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
HYOKO	A13-10335	1	22	1	45	1	318	1	217	0	12	0	0,37	0,75		
IALKO	A17-9584	1	16	1	36	0	33	0	51	0	9	0	0,53	0,62		
ICE	A16-11995	1	19	1	36	0	31	1	219	1	16	0	0,31	0,94		
ICE L	A20-10109	1	21	1	40	1	250	0	111	0	7	0	0,26	0,99		
IZIA	A18-9431	1	23	1	58	0	32	1	187	0	7	0	0,38	0,72		
JEPSIE	A20-7652	1	27	1	40	0	40	0	83	0	5	0	0,39	1,03		
JYNKA	A21-18203	1	16	1	41	0	14,16	0	59,6	0	8,7	0	0,18	0,52		
LOLA	A17-508	1	23	1	44	0	32,4	0	100,4	0	11,8	0	0,58	1,15		
LUFFY	A22-2793	1	16	1	29	0	103	0	89	1	13	0	0,36	1,09		
MAKI	A21-4007	1	18	1	30	0	48	0	119	0	3	0	0,42	1,19		
MALKO	A19-5503	1	18	1	49	0	31	0	36	0	10	0	0,59	NA		
MOJI	A21-13988	1	22	1	44	1	709	0	62	0	7,6	0	0,421	1,02		
NEO	A20-5939	1	14	1	56	0	52	0	60	0	12	0	0,39	0,95		
PAKO	A15-12799	1	20	1	38	0	78	0	55	0	5,4	0	0,345	0		
VODKA	A21-4742	1	14	1	47	0	290	0	100	0	7,5	0	0,313	1,32		
YOLO	A10-3399	1	19	1	25	0	19	0	45	0	9	0	0,2	0		
	A14-14323	1	19	1	34	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
	A19-14645	1	14	1	35	0	16	0	10	0	8,2	0	0,3	0,89		
total		33	33	33	33	29	27	27	27	25	25	24	24	25		
somme		31	20,0909091	32	42,8484848	7	145,39111	5	155,7778	2	7,684	2	0,36275	0,9172		
moyenne/pourcentage		93,94%		96,97%		24,14%		18,52%		8,00%		8,33%		0,3525	1,02	
médiane		19	19	43	43	50	50	89	89	89	7,5	7,5	0,3075	0,75		
quartile 1		16	16	36	36	31,5	31,5	53	53	53	5	5	0,3975	0,75		
quartile 2		23	23	49	49	137,5	137,5	127,5	127,5	127,5	9	9	0,3975	1,15		

Annexe 9 : données biologiques de l'échantillon (partie 2)

	Ionogramme (mmol/L)			Autres			NFS			Autres			Autres		
	144-160 Sodium	3,9-5,3 Potassium	95-115 Chlore	1,12-1,42 Calcium ionisé	0,26-0,41 / 16-25 mg/L Magnésium ionisé	200-600 ng/L Vit B12	234-812 pg/mL Vit B12	4-13 ug/L Foliates	7,7-17 ng/mL ePLI	0-125 U/L	0-200 ug/L	4-25 ng/mL TLI	8,5-35 ug/L		
Animal	144-160	3,9-5,3	95-115	1,12-1,42	0,26-0,41 / 16-25 mg/L										
BANZAI	136	4	NA	0,87	0,34	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
BELLA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
BONO	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
CHEWBACCA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
CHLOE	145	5,6	NA	1,07	0,53	NA	NA	9,03	NA	NA	NA	NA	NA		
DAPHNE	150	4,1	NA	1,18	0,44	NA	NA	6,4	<25	>1000	NA	41	NA		
DOLCE	150	4,1	116	1,08	0,44	NA	NA	9,57	>300	NA	NA	24,4	NA		
EVER NICE DAY	128,3	4,3	NA	1,16	0,53	<150	6,14	28,1	NA	NA	NA	NA	NA		
FANLAY	138	5,9	113	1,18	0,42	NA	NA	94,5	NA	NA	NA	NA	NA		
G'AZZARO	147	4,7	NA	1,24	0,54	NA	NA	>24	<25	NA	NA	32,9	NA		
GABELE	147	4,8	112	1,22	0,48	NA	NA	>24	NA	NA	NA	NA	NA		
GALINE	141	4,5	NA	1,14	0,29	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
GIBBS	141	NA	NA	NA	NA	NA	NA	16,1	170	NA	NA	NA	NA		
GWENDY	144	3,2	121	1,06	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
HEATHER	135	NA	NA	1,08	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
HIRO	135	3,3	NA	NA	0,25	162	9	NA	NA	NA	17	NA	NA		
HYOKO	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7,63	NA		
I'ALKO	141	4,7	NA	0,8	0,35	NA	NA	7,17	NA	107	NA	16,5	NA		
ICE	140	3,99	NA	1,13	0,39	NA	NA	7,05	33,4	NA	NA	30	NA		
ICE L	144	4,6	NA	1,06	0,46	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
IZIA	NA	NA	NA	NA	NA	193	6	5,16	0	NA	11	NA	NA		
IZZY	147,8	5,5	NA	NA	0,7	NA	NA	24	NA	92	NA	>50	NA		
JEPFISIE	142	3,6	NA	1,17	0,43	NA	NA	7,51	NA	197	NA	40,6	NA		
JYNKA	144	4,5	128	0,89	0,26	0	NA	11,4	>300	NA	NA	25,5	NA		
LOLA	143	5,6	110	0,74	0,39	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
LUFFY	140	6,3	NA	0,98	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	9,55	NA		
IMAKI	135,3	3,7	106,1	1,09	NA	<150	8,72	>24	NA	3,82	NA	30	NA		
MALKO	139	4,8	NA	1,08	0,25	NA	NA	14,7	0	NA	NA	NA	NA		
MOJI	154	4,7	115	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
NEO	147	4	110	1,2	0,51	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
PAKO	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6,15	11,8	NA	144	NA	10,3	NA		
VODKA	NA	NA	NA	1,18	NA	NA	NA	22,8	NA	139	NA	19,4	NA		
YOLO	22	2,2	7	2,2	18	>1000 (compl)	8,72	22,8	NA	6	NA	13	NA		
total	142,290909	4,56318182	113,585714	1,072727273	0,42	88,75	7,202	11,7453846	54,33333333	113,80333333	12,5166667	25,31	NA		
somme	142,5	4,55	112	1,085	0,425	81	6,15	9,57	30,75	123	11	25,5	NA		
médiane	139,25	4	110	1,06	0,3425	0	6,14	7,17	7,025	95,75	10,275	16,6	NA		
quartile 1	146,5	4,8	114,5	1,1775	0,5025	169,75	8,72	14,7	79,225	142,75	14	32,9	NA		
quartile 2															

Annexe 10 : données échographiques de l'échantillon

N° dossier	Animal	Stries au sein de la muqueuse	Altération de la structure en couches	Modification des nœuds lymphatiques mésentériques	Epanchement abdominal
A17-14634	BANZAI	0	0	0	1
A14-13831	BELLA	0	0	0	0
A16-4203	BONO	0	0	1	1
A11-8952	CHEWBACCA	1	0	0	3
A15-11762	CHLOE	2	0	0	1
A15-3507	DAPHNE	0	0	0	1
A21-935	DOLCE	3	0	0	1
A20-5792	EVER NICE	0	0	2	0
A19-9023	FANLAY	0	0	1	0
A20-13932	G'AZZARO	0	0	2	0
A21-1714	GABELLE	2	0	0	0
A18-7456	GALINE	1	0	0	3
A17-8181	GIBBS	0	0	0	2,5
A20-6155	GWENDY	1	0	0	3
A13-5699	HEATHER	2	0	0	0
A13-10335	HIRO	0	0	0	3
A17-9584	HYOKO	1	0	1	1
A16-11995	IALKO	0	0	2	0
A20-10109	ICE_G	1	0	0	0
A18-9431	ICE_L	0	0	0	0
A20-7652	IZIA	0	0	0	0
A21-18203	IZZY	0	0	1	0
A17-508	JEEPSIE	0	0	0	0
A22-2793	JYNKA	0	0	0	0
A21-4007	LOLA	3	0	1	1
A19-5503	LUFFY	0	0	0	1
A21-13988	MAKI	3	0	0	1,5
A20-5939	MALKO	0	0	0	0
A15-12799	MOJI	1	0	1	3
A21-4742	NEO	3	0	1	0
A10-3399	PAKO	1	0	0	1,5
A14-14323	VODKA	0	0	0	1
A19-14645	YOLO	0	0	0	2
	médiane	0,00	0,00	0,00	1,00

Annexe 11 : score CCECAI dans l'échantillon

N° dossier	Animal	Anamnèse			Amalgissement 5%-10%			Fréquence des vomissements			Fréquence des selles			Troubles digestifs			Albuminémie 20-15-12 g/L			Ascites et oedemes périphériques			Prurits			hypoB12 200-600 ng/L			TOTAL	Importance
		Abattement	Dysorexie	/3	/3	/3	/3	/3	/3	/3	/3	/3	/3	/3	/3	/3	/3	/3	/3	/3	/3	/3	/3	/3	/3	/3	/3			
A17-14634	Animal	1	0	0	1	1	3	1	3	1	3	1	3	1	3	3	0	0	NA	10	Grave									
A14-13831	BANZAI	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	8	Moderée									
A14-4203	BELLA	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	10	Grave									
A11-8952	BONO	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	Moderée									
A15-11762	CHEWBACCA	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	Légère									
A15-3507	CHLOE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	Moderée									
A21-935	DAPHNE	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	Légère									
A20-5792	DOLCE	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	Grave									
A19-9023	EVERNICE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	Insignifiante									
A20-13932	FANLAY	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	Moderée									
A21-1714	G'AZZARO	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	Légère									
A18-7456	GABELLE	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	Légère									
A17-8181	GALINE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	Légère									
A20-6155	GIBBS	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	Grave									
A13-5689	GWENDY	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	Grave									
A13-5689	HEATHER	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	Légère									
A13-10335	HIRO	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	Très grave									
A17-9584	HYOKO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	Grave									
A16-11995	IALKO	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	Grave									
A20-10109	ICE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	Moderée									
A18-9431	ICE	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	Grave									
A20-7652	IZIA	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	Moderée									
A21-18203	IZZY	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	Moderée									
A17-508	JEEPSIE	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	Moderée									
A22-2793	JYNKA	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	Moderée									
A21-4007	LOLA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	Très grave									
A19-5503	LUFFY	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	Grave									
A21-13988	MAKI	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	Grave									
A20-5939	MALKO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	Légère									
A15-12799	MOJI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	Moderée									
A21-4742	NEO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	Grave									
A10-3399	PAKO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	Très grave									
A14-14323	VODKA	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	Grave									
A19-14645	YOLO	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	Grave									
médiane		1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00	1.00	3.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00	9.00	Grave										

Annexe 12 : score histologique duodénal de l'échantillon

DUODÉNUM	qualité	Modifications morphologiques (0, 1, 2, 3)					Inflammation (0, 1, 2, 3)	
		villosités	épithélium	cryptes	chylifères	fibrose	épithélium lymphocytes	lamina propria lymphocytes et plasmocytes
AZIA	2,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00
BANZAI	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
BELLA	2,00	0,00	0,00	0,00	3,00	0,00	0,00	2,50
BONO	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00	2,00
CHEWBACCA	2,00	1,50	0,00	1,50	1,50	0,00	0,00	1,50
CHLOE	0,00	1,50	2,00	1,00	0,00	0,00	1,50	2,00
DAPHNE	2,00	0,00	0,00	0,00	2,50	2,00	0,00	1,00
DOLCE	2,00	0,00	0,00	1,00	2,00	0,00	0,00	1,50
EVER NICE DAY	2,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00
FANLAY	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00
G'AZZARO	2,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,50	2,00
GABELLE	1,00	3,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00
GALINE	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
GIBBS	2,00	0,00	0,00	0,50	0,00	0,00	0,50	1,50
GWENDY	2,00	1,00	0,00	1,00	0,50	0,00	0,00	1,00
HEATHER	1,00	0,00	0,00	2,00	2,00	1,50	1,50	1,00
HIRO	2,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00
HYOKO	2,00	0,00	2,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00
IALKO	2,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00
ICE_G	2,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00
ICE_L	2,00	2,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	2,00
IODA	2,00	0,00	0,00	2,00	2,00	0,00	0,00	2,00
IZIA	2,00	0,50	1,00	1,00	0,50	0,00	1,50	2,00
IZZY	2,00	2,00	1,00	2,00	1,00	0,00	3,00	3,00
JEEPSIE	2,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00
JOEY	2,00	0,00	0,00	2,00	1,00	1,50	0,00	2,00
JYNKA	2,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00	2,00
LOLA	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
LUFFY	2,00	3,00	0,00	1,50	0,00	0,00	0,00	2,00

Annexe 13 : score histologique iléal de l'échantillon

ILÉON	Qualité (0, 1, 2, 3)	Modifications morphologiques (0, 1, 2, 3)					Inflammation (0, 1, 2, 3)			
		villosités	épithélium	cryptes	chylifères	fibrose	épithélium lymphocytes	lamina propria lympho + pla	éosinophiles	neutrophiles
AZIA	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
BANZAI	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
BELLA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
BONO	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00
CHEWBACCA	2,00	1,00	0,5	0,00	1,00	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00
CHLOE	0,00	2,00	2,00	0,00	2,50	0,00	2,00	1,50	0,00	1,00
DAPHNE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
DOLCE	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	2,00	0,00	0,00
EVER NICE DAY	2,00	1,50	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	2,00	0,00	1,00
FANLAY	2,00	0,00	0,00	0,00	2,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00
G'AZZARO	2,00	2,50	0,00	0,50	1,00	0,00	1,50	2,00	0,00	0,00
GABELLE	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00
GALINE	2,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00
GIBBS	2,00	0,00	0,00	0,50	0,00	0,00	0,50	2,00	0,00	0,00
GWENDY	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HEATHER	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
HIRO	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00
HYOKO	2,00	0,00	1,00	0,00	1,50	0,00	1,00	1,00	0,00	1,00
IALKO	2,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	2,00	0,00	0,00
ICE	2,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	1,50	1,50	0,00	0,00
ICE	2,00	3,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00	1,00	0,00	0,00
IODA	2,00	0,00	0,00	2,00	1,50	0,00	0,00	2,00	0,00	0,00
IZIA	2,00	0,00	0,00	0,00	0,50	0,00	1,00	1,00	0,00	0,00
IZZY	2,00	3,00	1,00	3,00	1,00	0,00	3,00	3,00	0,00	1,00
JEEPSIE	2,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
JOEY	2,00	0,00	0,00	2,00	0,00	1,50	0,00	2,00	0,00	0,00
JYNKA	2,00	0,00	0,00	0,00	1,50	0,00	0,00	2,00	1,00	0,00
LOLA	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
LUFFY	2,00	3,00	1,00	0,00	0,00	0,00	2,50	2,00	1,00	0,00
MAKI	2,00	1,50	0,00	0,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MALKO	2,00	1,00	2,00	1,00	1,00	0,00	2,50	1,50	1,00	1,00
MOJI	2,00	0,00	0,00	0,00	3,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
NEO	2,00	1,50	1,00	0,00	2,00	0,00	1,00	1,50	0,00	0,00
PAKO	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
VODKA	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
YOLO	2,00	0,00	0,00	2,00	2,00	0,00	0,00	3,00	0,00	0,00
médiane	2,00	0,00	0,00	0,00	0,75	0,00	0,25	1,00	0,00	0,00

LES ENTÉROPATHIES EXSUDATIVES CANINES : DISTRIBUTION ET IMPORTANCE DES LÉSIONS HISTOLOGIQUES AU SEIN DE L'INTESTIN GRÊLE : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR 33 CAS

AUTEUR : Fiona CLERC

RÉSUMÉ :

Objectifs : étudier la répartition des lésions au sein de l'intestin grêle et étudier leur association avec certains marqueurs cliniques et paracliniques chez les chiens atteints d'entéropathies exsudatives non infectieuses et non néoplasiques de l'intestin grêle.

Animaux : trente-trois chiens présentés au service de gastro-entérologie de l'École nationale vétérinaire d'Alfort entre 2014 et 2021, avec un diagnostic d'entéropathie exsudative et ayant subi des biopsies intestinales.

Méthodes : un test de concordance de Kappa a été réalisé pour évaluer la répartition des lésions entre le duodénum et l'iléon. Des coefficients de corrélation de Spearman et des tests de Mann-Whitney ont été réalisés pour évaluer la présence de corrélations entre les différentes lésions et leur gravité et des marqueurs cliniques et paracliniques (score CCECAI, albuminémie, cobalaminémie)

Résultats : une mauvaise concordance entre les lésions duodénales et iléales a été décelée pour la lymphangiectasie, la dilatation des cryptes et l'infiltrat lymphocytaire épithélial. Aucune corrélation entre ces lésions et des marqueurs cliniques et paracliniques n'a été mise en évidence

Conclusion et pertinence clinique : il est indispensable de réaliser des biopsies par voie haute et basse lors du diagnostic des entéropathies exsudatives afin d'atteindre le duodénum et l'iléon et d'être exhaustif. L'absence de mise en évidence de corrélation dans l'échantillon motive la nécessité de réaliser des études à plus grande échelle et à utiliser de nouvelles méthodes d'analyse plus pointues. La compréhension de l'étiopathogénie des entéropathies exsudatives sera primordiale dans les études à venir, cela permettra de donner des lignes directrices sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique adéquate.

MOTS CLÉS : ENTÉROPATHIES EXSUDATIVES, HISTOLOGIE, LYMPHANGIECTASIE, HYPOALBUMINÉMIE, INTESTIN GRÊLE

JURY :

Président : Pr Laurent Tiret

Directeur de thèse : Pr Grégory Jouvion

Examinatrice : Dr Nathalie Cordonnier-Lefort

Invitée : Dr Valérie Freiche-Legros

PROTEIN LOSING ENTEROPATHIES: DISTRIBUTION AND SEVERITY OF THE HISTOLOGICAL MODIFICATIONS WITHIN THE SMALL INTESTINE: A RETROSPECTIVE STUDY ON 33 CASES.

AUTHOR: Fiona CLERC

SUMMARY:

Purpose: to study the distribution of lesions within the small intestine and to study their association with certain clinical and paraclinical markers in dogs with non-infectious and non-neoplastic protein losing enteropathies of the small intestine.

Animals: thirty-three dogs presented to the gastroenterology department of the National Veterinary School of Alfort between 2014 and 2021, with a diagnosis of exudative enteropathy and having undergone intestinal biopsies.

Methods: a Kappa concordance test was performed to assess the distribution of lesions between the duodenum and the ileum. Spearman correlation coefficients and Mann-Whitney tests were performed to assess the presence of correlations between the different lesions and their severity and clinical and paraclinical markers (CCECAI score, albuminemia, cobalaminemia).

Results: poor concordance between duodenal and ileal lesions was found for lymphangiectasia, crypt distortion and epithelial lymphocytic infiltrate. No correlation between these lesions and clinical and paraclinical markers has been demonstrated.

Conclusion and clinical relevance: it is essential to perform upper and lower biopsies when diagnosing protein-losing enteropathy in order to reach the duodenum and ileum and to be exhaustive. The lack of evidence of correlation in the sample motivates the need to carry out studies on a larger scale and to use new and more advanced methods of analysis. Understanding the etiopathogenesis of protein-losing enteropathies is essential for future studies, hence it will be possible to provide guidelines on the appropriate diagnostic and therapeutic management.

KEYWORDS: PROTEIN LOSING ENTEROPATHY, HISTOPATHOLOGY, LYMPHAGIECTASIA, HYPOALBMINEMIA, SMALL INTESTINE

JURY:

Chairperson: Pr Laurent Tiret

Thesis Director: Pr Gregory Jouvion

Reviewer: Dr Nathalie Cordonnier-Lefort

Guest: Dr Valerie Freiche-Legros