



HAL
open science

Caractérisation cliniques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin du chien avec et sans perte de protéines

Arthur Herbreteau

► **To cite this version:**

Arthur Herbreteau. Caractérisation cliniques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin du chien avec et sans perte de protéines. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04413054

HAL Id: dumas-04413054

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04413054v1>

Submitted on 23 Jan 2024

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.

CARACTERISATION CLINIQUE DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN DU CHIEN AVEC ET SANS PERTE DE PROTEINES

THÈSE

pour l'obtention du diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

l'UFR de Médecine de l'Université de Nantes

le Lundi 6 Novembre par

Arthur, Théo, Philippe, José HERBRETEAU

Sous la direction de

Juan HERNANDEZ

Présidente du jury : Madame Catherine BELLOC, Professeur en maladie des animaux d'élevage à Oniris VetAgroBio Nantes, Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation

Membres du jury : Madame Amandine DRUT, Maître de conférences à Oniris VetAgroBio Nantes, Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation

Monsieur Juan HERNANDEZ, Professeur associé en médecine interne à Oniris VetAgroBio Nantes, Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation

CARACTERISATION CLINIQUE DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN DU CHIEN AVEC ET SANS PERTE DE PROTEINES

THÈSE

pour l'obtention du diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

l'UFR de Médecine de l'Université de Nantes

le Lundi 6 Novembre par

Arthur, Théo, Philippe, José HERBRETEAU

Sous la direction de

Juan HERNANDEZ

Présidente du jury : Madame Catherine BELLOC, Professeur en maladie des animaux d'élevage à Oniris VetAgroBio Nantes, Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation

Membres du jury : Madame Amandine DRUT, Maître de conférences à Oniris VetAgroBio Nantes, Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation

Monsieur Juan HERNANDEZ, Professeur associé en médecine interne à Oniris VetAgroBio Nantes, Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation

Département BPSA Biologie, Pathologie et Sciences de l'Aliment		
Responsable : Emmanuel JAFFRES – Adjointe : Frédérique NGUYEN		
Nutrition et Endocrinologie		
Pharmacologie et Toxicologie	Jean-Claude DESFONTIS (Pr) Yassine MALLEM (Pr) Hervé POULIQUEN (Pr)	Antoine ROSTANG (MC) Meg-Anne MORICEAU (CERC) Martine KAMMERER (PR émérite)
Physiologie fonctionnelle, cellulaire et moléculaire	Jean-Marie BACH (Pr) Lionel MARTIGNAT (Pr) Julie HERVE (MC HDR) Grégoire MIGNOT (MC)	Solenn GAUVAUD (CERC)
Histologie et anatomie pathologique	Marie-Anne COLLE (Pr) Jérôme ABADIE (MC)	Laetitia JAILLARDON (MC) Frédérique NGUYEN (MC)
Pathologie générale, microbiologie et immunologie		
Biochimie alimentaire industrielle	Carole PROST (Pr) Joëlle GRUA (MC)	Clément CATANEO (MC) Alix KHALIL (MC) Laurent LE THUAUT (MC)
Microbiotech	Hervé PREVOST (Pr) Géraldine BOUE (MC) Nabila HADDAD (MC) Emmanuel JAFFRES (MC)	Mathilde MOSSER (MC) Boris MISERY (MC) Raouf TAREB (MC) Quentin PRUVOST (CEC)
PACENV = VET1	Eléonore BOUGUYON (PRAG) Nicolas BROSSAUD (PRAG)	
Département SAESP Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique		
Responsable : Raphaël GUATTEO – Adjoint : Jean-Michel CAPPELIER		
Élevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie BAREILLE (Pr) François BEAUDEAU (Pr) Christine FOURICHON (Pr) Lucile MARTIN (Pr)	Juan Manuel ARIZA CHACON (MC) Ségoène CALVEZ (MC HDR) Aurélien MADOUASSE (MC) Nora NAVARRO-GONZALES (MC)
Infectiologie	Alain CHAUVIN (Pr) François MEURENS (Pr) Emmanuelle MOREAU (Pr) Nathalie RUVOEN-CLOUET (Pr)	Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC) Léa LOISEL (AERC) Kenny OBERLE (MC) Nadine RAVINET (MC)
Médecine des animaux d'élevage	Catherine BELLOC (Pr) Christophe CHARTIER (Pr) Raphaël GUATTEO (Pr) Anne RELUN (MC)	Sébastien ASSIE (MC) Isabelle BREYTON (MC) Mily LEBLANC MARIDOR (MC) Maud ROUAULT (AERC)
Hygiène et qualité des aliments	Jean-Michel CAPPELIER (Pr) Louis DELAUNAY (CERC) Bruno LE BIZEC (Pr) Marie-France PILET (Pr)	Fanny RENOIS-MEURENS (MC HDR) Sofia STRUBBIA (MC)

Département DSC Sciences cliniques		
Responsable : Catherine IBISCH – Adjoint : Marion FUSELLIER		
Anatomie comparée	Eric BETTI (MC) Claude GUINTARD (MC) Margarida RIBEIRO DA SILVA NEUNLIST (MC)	
Pathologie chirurgicale et anesthésiologie	Eric AGUADO (Pr) Olivier GAUTHIER (Pr) Eric GOYENVALLE (MC HDR)	Pierre MAITRE (MC) Caroline TESSIER (MC) Gwénola TOUZOT-JOURDE (MC) Claire DEFOURMSTRAUX (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Jacques GUILLOT (Pr) Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)	Sabrina VIEU (AERC)
Médecine interne, imagerie médicale et législation professionnelle vétérinaire	Anne COUROUCE (Pr) Jack-Yves DESCHAMPS (Pr) Françoise ROUX (Pr) Juan HERNANDEZ-RODRIGUEZ (Pr Ass) Nora BOUHSINA (MC)	Nicolas CHOUIN (MC) Amandine DRUT (MC) Marion FUSELLIER-TESSON (MC HDR) Catherine IBISCH (MC) Aurélia LEROUX (MC) Odile SENECAT (MC)
Biotechnologies et pathologie de la reproduction	Jean-François BRUYAS (Pr) François FIENI (Pr)	Djemil BENCHARIF (Pr) Lamia BRIAND (MC HDR)
Département GPA Génie des procédés alimentaires		
Responsable : Sébastien CURET-PLOQUIN – Adjointe : Vanessa JURY		
Lionel BOILLEREAUX (Pr) Sébastien CURET-PLOQUIN (Pr) Marie DE LAMBALLERIE (Pr) Francine FAYOLLE (Pr) Michel HAVET (Pr)	Alain LEBAIL (Pr) Olivier ROUAUD (Pr) Kévin CROUVISIER-URION (MC) Vanessa JURY (MC HDR) Emilie KORBEL (MC)	Jean-Yves MONTEAU (MC HDR) Eve-Anne NORWOOD (MC) Raphaël PORYLES (MC) Laurence POTTIER (MC) Cyril TOUBLANC (MC)
PAC-ING	Cyril Gaillard (PCEA)	
Département MSC Management, statistiques et communication		
Responsable : Samira ROUSSELIERE – Adjointe : Véronique CARIOU		
Mathématiques, statistiques, informatique	El Mostafa QANNARI (Pr émérite) Chantal THORIN (Pr Ag) Evelyne VIGNEAU (Pr)	Véronique CARIOU (Pr) Benjamin MAHIEU (MC) Michel SEMENOU (MC)
Economie, gestion, législation	Jean-Marc FERRANDI (Pr) Pascal BARILLOT (MC) Ibrahima BARRY (MC) Florence BEAUGRAND (MC)	Sibylle DUCHAINE (MC) Sonia MAHJOUB (MC) Samira ROUSSELIERE (MC) Christophe PAPINEAU (Ens. Cont.)
Langues et communication	Marc BRIDOU (PLPA) David GUYLER (Ens. Cont.) Nathalie GOODENOUGH (PCEA) Patricia JOSSE (Ens. Cont.)	Shaun MEEHAN (Ens. Cont.) Linda MORRIS (PCEA) Ian NICHOLSON (ENS. Cont.)

Pr Ag : Professeur Agrégé, Pr : Professeur, MC : Maître de Conférence, MCC : MC contractuel,
 PLPA : Professeur Lycée Professionnel Agricole, PCEA : Professeur Certifié Enseignement Agricole,
 HDR : Habilité à Diriger des Recherches, CERC : Chargé d'Enseignement et de Recherche Contractuel, Ens.
 Cont. : Enseignant Contractuel

La reproduction d'extraits de cette thèse est autorisée avec la mention de la source. Toute reproduction partielle doit être fidèle au texte utilisé. Cette thèse devra donc être citée comme suit :

HERBRETEAU A. (2023). Caractérisation clinique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin du chien avec et sans perte de protéines. Thèse de doctorat vétérinaire, Faculté de médecine, Nantes. Oniris VetAgroBio : École Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes-Atlantique. Pages 76

REMERCIEMENTS

Madame **Catherine BELLOC**,

Professeure à ONIRIS,

Pour me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et pour l'intérêt porté à mon travail alors même qu'il s'éloigne de votre domaine de prédilection habituel,

Mes remerciements les plus chaleureux et sincères.

Monsieur **Juan HERNANDEZ**,

Professeur associé à ONIRIS,

Pour m'avoir confié ce sujet vaste et passionnant, pour la pertinence de vos remarques et de vos conseils, vos relectures bienveillantes et attentives, et pour votre réactivité quand j'ai eu besoin de vous,

Mes remerciements les plus sincères et respectueux.

Madame **Amandine DRUT**,

Maître de conférences à ONIRIS,

Pour l'honneur que vous me faites en participant à ce jury de thèse, pour votre patience et votre compréhension face à mes péripéties logistiques et administratives,

Mes sincères et chaleureux remerciements.

Pour le temps que vous avez consacré tous les trois à la relecture et à l'évaluation de mon travail, à nouveau un grand merci.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	6
TABLE DES MATIÈRES	7
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES TABLEAUX	10
TABLE DES ANNEXES	11
LISTE DES ABREVIATIONS	12
AVANT-PROPOS	13
Etude bibliographique	14
<i>I. Le tube digestif du chien</i>	<i>15</i>
A. Estomac	15
a. Anatomie	15
b. Histologie fonctionnelle	16
c. Physiologie	18
B. Duodénum	18
a. Anatomie	18
b. Histologie fonctionnelle	20
c. Physiologie	21
C. Jéjuno-iléon	21
a. Anatomie	21
b. Histologie fonctionnelle	22
c. Physiologie	22
D. Côlon	22
a. Anatomie	22
b. Histologie	23
c. Physiologie	24
<i>II. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin du chien (MICI)</i>	<i>25</i>
A. Classifications des entéropathies chroniques et définition des MICI	25
B. Etiologie et pathogénie des MICI	27
a. Facteurs génétiques	27
b. Facteurs immunitaires	28
c. Dysbiose du microbiote intestinal	29
C. Aspects cliniques	30
a. Epidémiologie	30
i. Races	30
ii. Age	30
iii. Sexe	30
b. Signes cliniques	31
c. Scores cliniques d'activité de la maladie	31
d. Signes biologiques	32
D. Démarche diagnostique	36
a. Diagnostic différentiel	36
b. Examens d'orientations	36
i. Examens coprologiques, hématologiques, biochimiques	36
ii. Echographie abdominale	37
iii. Endoscopie digestive	38
c. Démarche diagnostique des MICI : un protocole d'exclusion	40

i.	Les changements alimentaires : exclusion des FRE.....	40
ii.	Les modulations du microbiote : exclusion des DP.....	42
iii.	Biopsie et histologie.....	43
E.	Particularités des entéropathies avec perte de protéines.....	44
a.	Démarche diagnostic.....	44
b.	Epidémiologie et mécanismes.....	45
F.	Traitement des MICI : une prise en charge multimodale.....	47
a.	L'alimentation.....	47
b.	Intervention sur le microbiote digestif.....	47
c.	Traitement immunosuppresseur.....	48
G.	Pronostic.....	49
Etude expérimentale.....		51
I.	<i>Questionnement scientifique</i>	52
II.	<i>Matériel et méthodes</i>	53
A.	Design de l'étude.....	53
B.	Population d'étude.....	54
a.	Critères d'inclusion.....	54
b.	Critères d'exclusion.....	54
c.	Constitution des groupes.....	54
C.	Recueil des données cliniques.....	55
a.	Epidémiologie.....	55
b.	Signes cliniques.....	55
c.	Scores cliniques.....	56
d.	Données biologiques.....	56
D.	Analyse statistique.....	57
a.	Données quantitatives.....	57
b.	Données qualitatives.....	57
c.	Analyse factorielle des correspondances multiples (AFCM).....	57
III.	<i>Résultats</i>	58
A.	Epidémiologie de la cohorte.....	58
a.	Races.....	58
b.	Agés.....	59
c.	Sexes.....	60
B.	Signes cliniques.....	60
C.	Scores cliniques.....	62
D.	Données biologiques.....	63
a.	Protéïnémies.....	63
b.	Bilan maldigestion malabsorption.....	63
c.	Calcémies.....	64
E.	Analyse Factorielle des Correspondances Multiples (AFCM).....	64
F.	Corrélation entre l'albuminémie et les scores cliniques CIBDAI et CCECAI.....	65
IV.	<i>Discussion</i>	67
A.	Limites de l'étude.....	67
a.	Constitution de la cohorte.....	67
b.	Collecte des données cliniques.....	67
B.	Résultats significatifs.....	68
a.	Epidémiologie de la cohorte.....	68
b.	Données cliniques.....	69
<i>Conclusion</i>		72
BIBLIOGRAPHIE.....		77

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Schéma de l'estomac du chien en coupe longitudinale (Evans, Miller 2013).....	15
Figure 2: Coupe histologique de la muqueuse du fundus gastrique, coloration HES, objectif x100 (Liebich 2019).....	17
Figure 3: Coupe histologique d'une glande fundique, coloration HES, objectif x1200 (Liebich 2019).....	17
Figure 4: Situation des viscères abdominaux du chien (Evans, Miller 2013).....	19
Figure 5: Schéma de la muqueuse duodénale du chien (Liebich 2019).....	21
Figure 6: Schéma de la muqueuse colique du chien (Liebich 2019).....	23
Figure 7: Coupe histologique d'une muqueuse colique avec une grande population de cellules caliciformes à mucus (*), coloration HES, objectif x1200 (Liebich 2019).....	24
Figure 8: Exemple de démarche diagnostic en cas d'entéropathies chroniques (Hernandez 2020).....	40
Figure 9 : Fréquences estimées des différentes entéropathies chroniques (Jergens, Heilmann 2022).....	45
Figure 10: Schéma détaillant divers mécanismes expliquant la perte de protéines au niveau de la muqueuse intestinale (Craven, Washabau 2019).....	46
Figure 11: Schéma de la conception de l'étude, protocole de la constitution de la cohorte de l'étude.....	53
Figure 12: Graphique des effectifs des races des groupes MICIspp et MIClapp.....	58
Figure 13: Diagramme en boîte des délais entre l'apparition des premiers signes cliniques et la réalisation d'une endoscopie digestive.....	59
Figure 14: Diagramme en boîte des délais entre l'apparition des premiers signes cliniques et la première consultation à Oniris VetAgroBio.....	59
Figure 15: Graphique de la répartition des sexes et statuts reproducteurs au sein des groupes MICIspp et MIClapp.....	60
Figure 16 : Graphique de répartition des individus des deux groupes étudiés.....	64
Figure 17 : Graphique de la répartition des items des scores cliniques.....	64
Figure 18: Graphique montrant la valeur du CCECAI en fonction de l'albuminémie. Droite de régression en bleu. ...	65
Figure 19 : Graphique montrant la valeur du score CIBDAI en fonction de l'albuminémie. Droite de régression en bleu.	65

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1: Exemples de causes d'inflammation intestinales chroniques chez le chien (Jergens, Simpson 2012)</i>	<i>26</i>
<i>Tableau 2: Indices cliniques en faveur d'une atteinte haute ou basse du tube digestif.....</i>	<i>31</i>
<i>Tableau 3: Grille de calcul des scores CIBDAI et CCECAI (Allenspach et al. 2007)</i>	<i>32</i>
<i>Tableau 4: Variations hématologiques pouvant être observées lors de MICI, valeurs de référence de LabOniris (Ridgway, Jergens 2001).....</i>	<i>33</i>
<i>Tableau 5: Anomalies observables à l'analyse biochimique plasmatique lors de MICI et d'entéropathies chroniques inflammatoires chez le chien (Lee et al. 2021; Kathrani, Sánchez-Vizcaíno, Hall 2019; Hanifeh et al. 2018), valeurs de référence de LabOniris</i>	<i>34</i>
<i>Tableau 6 : Diagnostic différentiel des diarrhées et vomissements chroniques du chien (Hernandez 2020; Ettinger 2017).....</i>	<i>36</i>
<i>Tableau 7: Paramètres échographiques et leur interprétations dans le cadre d'une entéropathie chronique (Ivasovic, Ruetten, Kook 2022; Gaschen et al. 2008).....</i>	<i>38</i>
<i>Tableau 8 : Monographie simplifiée des lésions du tube digestif (Allenspach et al. 2019)</i>	<i>44</i>
<i>Tableau 9: Causes d'hypoalbuminémie (Ettinger 2017)</i>	<i>45</i>
<i>Tableau 10 : Grille de calcul des scores CIBDAI et CCECAI, adaptée à la cohorte de l'étude</i>	<i>56</i>
<i>Tableau 11 : Effectifs des signes cliniques observés au sein des groupes MICIspp et MICIapp</i>	<i>61</i>
<i>Tableau 12 : Tableau de contingence des items des scores CIBDAI et CCECAI, p-value de ces items après un test Fisher entre les groupes MICIspp et MICIapp.....</i>	<i>62</i>
<i>Tableau 13: Comparaison des différents scores cliniques entre les groupes MICIspp et MICIapp (test de Wilcoxon)</i>	<i>62</i>
<i>Tableau 14: Effectifs des différents examens biologiques répertoriés dans les groupes MICIspp et MICIapp</i>	<i>63</i>
<i>Tableau 15 : Calcémies totales et ionisées répertoriées au sein des groupes MICIspp et MICIapp.....</i>	<i>64</i>

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Grille de score fécal utilisée au CHUV d'Oniris VetAgroBio

Annexe 2 : Feuilles de consultation spécifique de gastro-entérologie

Annexe 3 : Graphique de l'analyse des correspondances multiples (items, signes cliniques, individus)

LISTE DES ABREVIATIONS

AFCM	Analyse Factorielle des Correspondances Multiples
ARE	Antibiotic-Responsive Enteropathy
CCECAI	Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index
CIBDAI	Chronic Inflammatory Bowel Disease Activity Index
CRP	C-Reactive Protein
DI	Dysbiosis Index
DP	entéropathie secondaire à une Dysbiose Primaire
FRE	Food-Responsive Enteropathy
HMGB-1	High-Mobility Group Box 1
IBD	Inflammatory Bowel Disease
Ig	Immunoglobuline
IRE	Immunosuppressant-Responsive Enteropathy
MC	Maladie de Crohn
MICI	Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
MIClapp	MICI avec perte de protéines
MICIspp	MICI sans perte de protéines
MPO	Myéloperoxydase
NFS	Numération et Formule Sanguine
NRE	Non-Responsive Enteropathy
PLE	Protein-Losing Enteropathy
RCH	Recto-Colite Hémorragique
TLI	Trypsin-Like Immunoreactivity
TMF	Transplantation de Microbiote Fécal

AVANT-PROPOS

Les entéropathies inflammatoires chroniques (EIC) du chien sont caractérisées par des vomissements, diarrhées, pertes de poids et dysorexies évoluant depuis plus de 3 semaines et dont toutes causes connues sont écartées. Elles sont rétrospectivement classées en quatre entités selon la réponse clinique observée au traitement : les entéropathies sur fond de dysbiose primaire répondant aux modulations du microbiote (DP), celles répondant au changement alimentaire (FRE), celles répondant aux immunosuppresseurs (IRE) et celles qui ne répondent à aucun de ces traitements (NRE). La classification ainsi présentée repose essentiellement sur la réponse clinique observée aux différents traitements alors que le terme de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) implique d'ajouter à l'objectivation des IRE et NRE le critère histologique et de démontrer la présence de lésions inflammatoires du tractus digestif.

Bien que cette classification soit imparfaite, elle présente un intérêt clinique, a fortiori en l'absence de profil histologique permettant de les différencier. Notre sujet sera restreint exclusivement aux MICI. Leur diagnostic repose donc sur l'exclusion des causes extra-intestinales, mécaniques ou tumorales et, comme dit précédemment, sur l'absence de réponse aux traitements antibiotiques et aux essais de changements alimentaires. Il passe par la mise en évidence histologique d'une inflammation de la muqueuse du tube digestif et par la nécessité d'un traitement immunosuppresseur.

Des études se sont déjà appliquées à préciser avec plus ou moins de succès le diagnostic, le pronostic ou encore la physiopathogénie des MICI du chien, sans s'attarder outre mesure sur leur épidémiologie et leur description clinique précise. De plus, dans la plupart des recherches qui les concernent, les MICI échappent pour le moment à un autre prisme de classification pourtant inhérent aux entéropathies chroniques et qui se prête également à leur étude : celui de la perte de protéines. En effet, on remarque que certains chiens diagnostiqués avec une MICI présentent une fuite de protéines par voie digestive alors que d'autres non. Nous nous intéressons donc particulièrement à cette dichotomie séparant des MICI avec pertes de protéines (MICIapp) des MICI sans pertes de protéines (MICIspp). Après avoir fait un rappel sur l'anatomie du tube digestif du chien et après un état des lieux des connaissances sur les MICI, nous analyserons ici les différences cliniques qui séparent les MICIspp des MICIapp et leurs implications cliniques, à travers divers paramètres comme les scores CIBDAI et CCECAI.

Etude bibliographique

I. Le tube digestif du chien

Le système digestif du chien est composé d'un tube digestif, d'organes annexes non-glandulaires (dents, langue) et d'organes annexes glandulaires (glandes salivaires, foie, pancréas, glandes anales). Le tractus digestif est un ensemble d'organes cavitaires dans lequel circulent les aliments ingérés et où a lieu la digestion de ces aliments. Il se compose de la cavité buccale, du pharynx, de l'œsophage, de l'estomac, du duodénum, du jéjunum, de l'iléon, du caecum, du côlon, du rectum et enfin de l'anus. Nous nous attarderons plus particulièrement sur l'estomac, le duodénum, le jéjunum, l'iléon et le côlon, qui présentent d'ailleurs une structure histologique globale commune en 4 couches concentriques : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse.

L'essentiel des informations résumées dans ce chapitre sont tirées de ces ouvrages : Evans, Miller 2013 (*Anatomy of the Dog*) et Liebich 2019 (*Veterinary Histology of Domestic Mammals and Birds*).

A. Estomac

a. Anatomie

L'estomac est l'organe musculo-glandulaire au potentiel de distension le plus important du tube digestif, son volume variant de 0,5 à 8 L en fonction de la race. Situé dans la cavité abdominale, il fait le lien entre l'œsophage, qui aboutit sur l'estomac au niveau du cardia, et le duodénum, qui aboutit sur l'estomac au niveau du pylore. Ses parois sont divisées en une grande et une petite courbure et deux faces (pariétale et viscérale). Il se décompose en deux parties : le fundus (en cul-de-sac) et le corps. Il est situé caudo-médialement au foie, centré sur la coupole diaphragmatique, au contact du côlon transverse et d'anses intestinales grêles à travers le grand *omentum*.

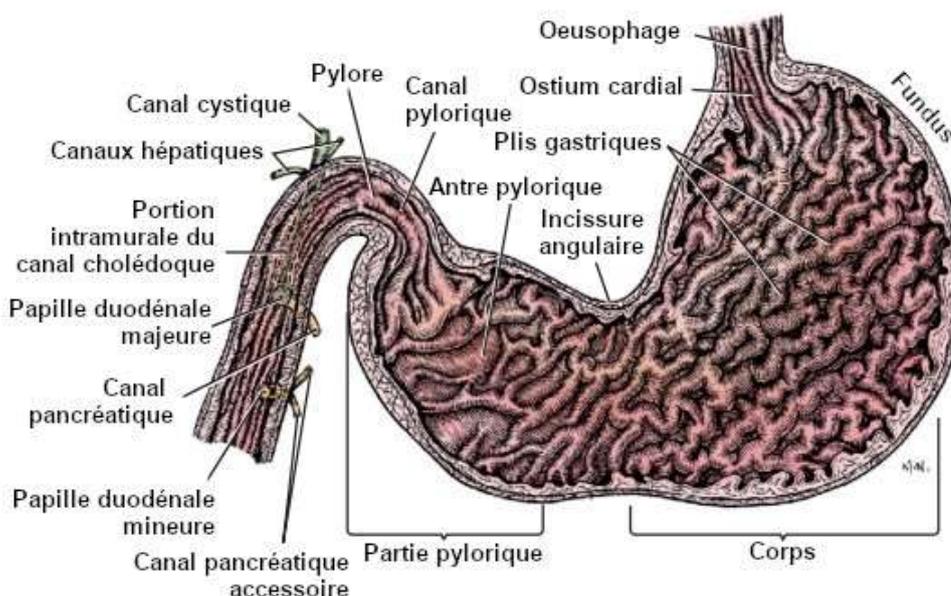


Figure 1: Schéma de l'estomac du chien en coupe longitudinale (Evans, Miller 2013)

L'estomac est fixé par le reste du tractus digestif auquel il est relié (l'œsophage et le duodénum) mais aussi par le ligament hépato-gastrique du grand *omentum*, reliant la petite courbure de l'estomac au foie, le ligament gastro-phrénique qui s'attache au diaphragme et enfin le grand *omentum* au niveau de sa grande courbure.

La vascularisation de l'estomac dépend de l'artère coeliaque. Elle se divise en artères gastriques gauches et droites, longeant la petite courbure de l'estomac, et en artères gastro-omentalles droite et gauche, qui longent la grande courbure. Ces artères pénètrent la séreuse puis se ramifient entre les plans musculaires au sein de la sous-muqueuse et du chorion. Les veines suivent le chemin des artères avant de retourner à la circulation porto-systémique. L'extrémité des vaisseaux lymphatiques se trouve au centre des cryptes. Ces vaisseaux de petite taille rejoignent ensuite les vaisseaux périglandulaires sous-muqueux et séreux avant de se déverser dans les nœuds lymphatiques loco-régionaux (gastrique, hépatique, splénique, pancréatico-duodénal).

Des fibres nerveuses amyéliniques orthosympathiques du plexus coeliaque et parasympathiques du nerf vague rejoignent le plexus d'Auerbach dans la musculature puis le plexus de Meissner au sein de la sous-muqueuse avant de terminer dans les glandes et l'épithélium de l'estomac. Cette innervation régit notamment le brassage du bol alimentaire, la sécrétion de certaines cellules et la vasomotricité de certains vaisseaux.

b. Histologie fonctionnelle

La paroi gastrique est divisée en une partie cardiaque, une partie pylorique et une partie du fundus et du corps. Elle est composée de 4 couches.

La muqueuse, couche la plus proche de la lumière du tractus digestif, est formée d'un épithélium reposant sur une membrane basale et s'invaginant pour former des cryptes composées de mucocytes prismatiques entre autres. Dans cet épithélium, on retrouve des glandes à la lumière étroite formées par des cellules principales (sécrétions séreuses), des cellules pariétales et des cellules argentaffines (ou entérochromaffines). Le chorion, ou *lamina propria*, est un tissu conjonctif sous-jacent riche en fibroblastes et en fibres de collagène de type I et III. On y retrouve une population de leucocytes pouvant se regrouper en follicules lymphoïde. Enfin la musculature muqueuse est principalement composée de cellules musculaires lisses.

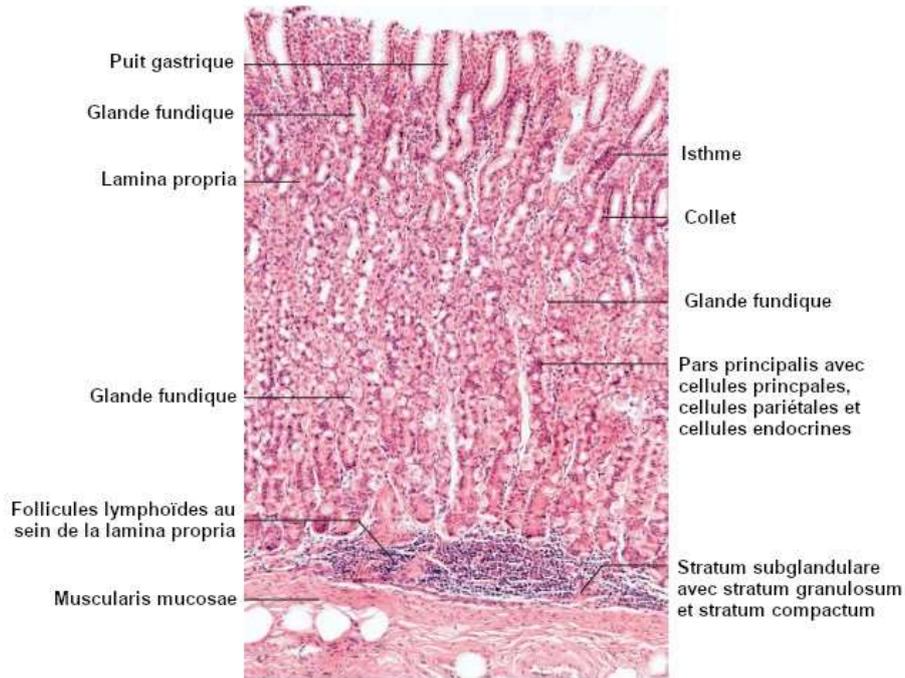


Figure 2: Coupe histologique de la muqueuse du fundus gastrique, coloration HES, objectif x100 (Liebich 2019)

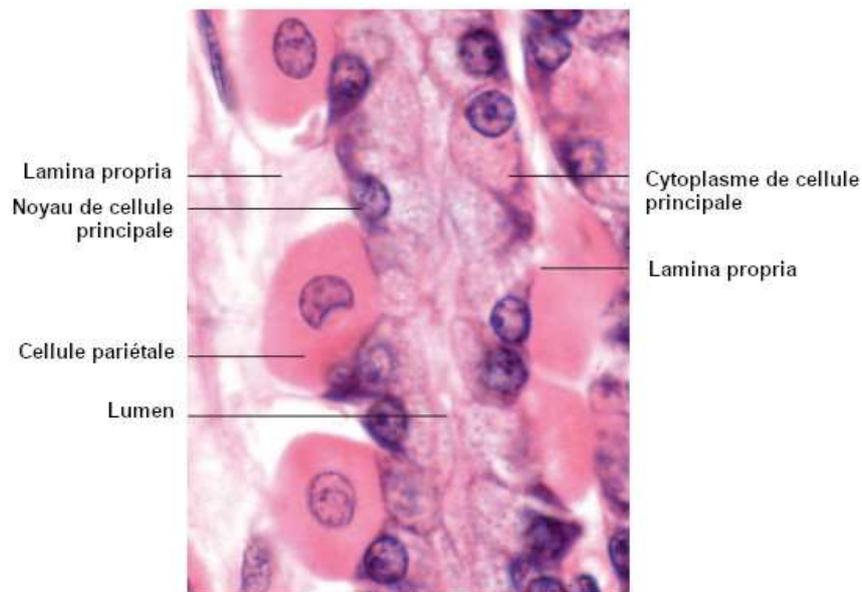


Figure 3: Coupe histologique d'une glande fundique, coloration HES, objectif x1200 (Liebich 2019)

La sous-muqueuse est un tissu conjonctif épais dans lequel on retrouve le plexus de Meissner, aussi nommé plexus sous-muqueux. Ces fibres nerveuses rejoignent les plexus d'Auerbach au sein de la musculature, puis des fibres sympathiques inhibitrices des phénomènes moteurs digestifs, et des fibres parasympathiques, responsables de l'activation des cellules sécrétantes, de la contraction des fibres musculaires lisses (brassage du bol alimentaire) et de la vasomotricité des vaisseaux entériques.

La musculature se structure en 3 plans de tissus musculaires lisses. La tunique interne oblique à la surface du sillon gastrique, le long de la petite courbure sur environ 2 cm de largeur. La tunique

moyenne circulaire forme les sphincters au niveau du cardia et du pylore. La tunique externe longitudinale recouvre quant à elle tout l'estomac et est un peu plus épaisse vers l'antra pylorique. La séreuse est une fine couche conjonctive élastique proche du péritoine viscéral, aussi appelé mésothéliome. Les cellules prismatiques de l'épithélium sont reliées entre elles par diverses jonctions (serrées, gap, desmosomes) leur permettant de jouer un rôle de barrière contre l'environnement extérieur.

L'estomac présente également une fonction glandulaire. En effet, les cellules pariétales produisent de l'acide chlorhydrique depuis les glandes fundiques, donnant au contenu de l'estomac son pH acide (2 à 3) qui permet de débiter la lyse des nutriments, de maintenir l'homéostasie du microbiote et d'accentuer le péristaltisme. Le pepsinogène sécrété par les cellules principales est activé en pepsine par l'acide chlorhydrique, permettant la lyse de nombreuses protéines. Le facteur intrinsèque nécessaire à l'assimilation de la vitamine B12 est également sécrété par ces cellules. Les cellules argentaffines sécrètent de la gastrine et de la sécrétine dans le sang et par voie paracrine. Enfin, les mucocytes sécrètent le mucus protecteur de la muqueuse digestive.

c. Physiologie

Sous contrôle de la gastrine, de la sécrétine et de mécanorécepteurs, l'estomac joue le rôle de réservoir digestif mais débute également la dégradation physico-chimique du bol alimentaire. Le suc gastrique, mélange d'acide chlorhydrique, de mucus et d'enzymes, transforme ce bol en chyme avant qu'il ne passe vers l'intestin, la durée d'une vidange gastrique étant en moyenne de moins de 2 heures. On retrouve dans l'estomac un microbiote bien moins riche que dans la suite du tube digestif.

B. Duodénum

a. Anatomie

Le duodénum est la première partie de l'intestin grêle. Il est dans le prolongement direct du pylore et se termine par la courbure duodéno-jéjunale. On le sépare en trois parties : le duodénum descendant, puis le transverse et enfin l'ascendant. Le canal pancréatique et le canal cholédoque aboutissent au niveau des papilles duodénales mineure et majeure dans la lumière du duodénum. Le duodénum a une forme de U : débutant en région dorsale droite au niveau du neuvième espace intercostal sous le cercle de l'hypochondre, il suit ensuite caudalement la paroi abdominale à droite, vers les lombes où l'on retrouve sa courbure caudale qui le fait bifurquer crânio-médialement et obliquement. Sa partie descendante est au contact du lobe droit du pancréas et séparée du côlon et du caecum par le grand *omentum*. Dans sa partie crâniale et terminale, le duodénum ascendant se place latéralement à la racine du mésentère, médialement au côlon descendant et juste ventralement au rein gauche.

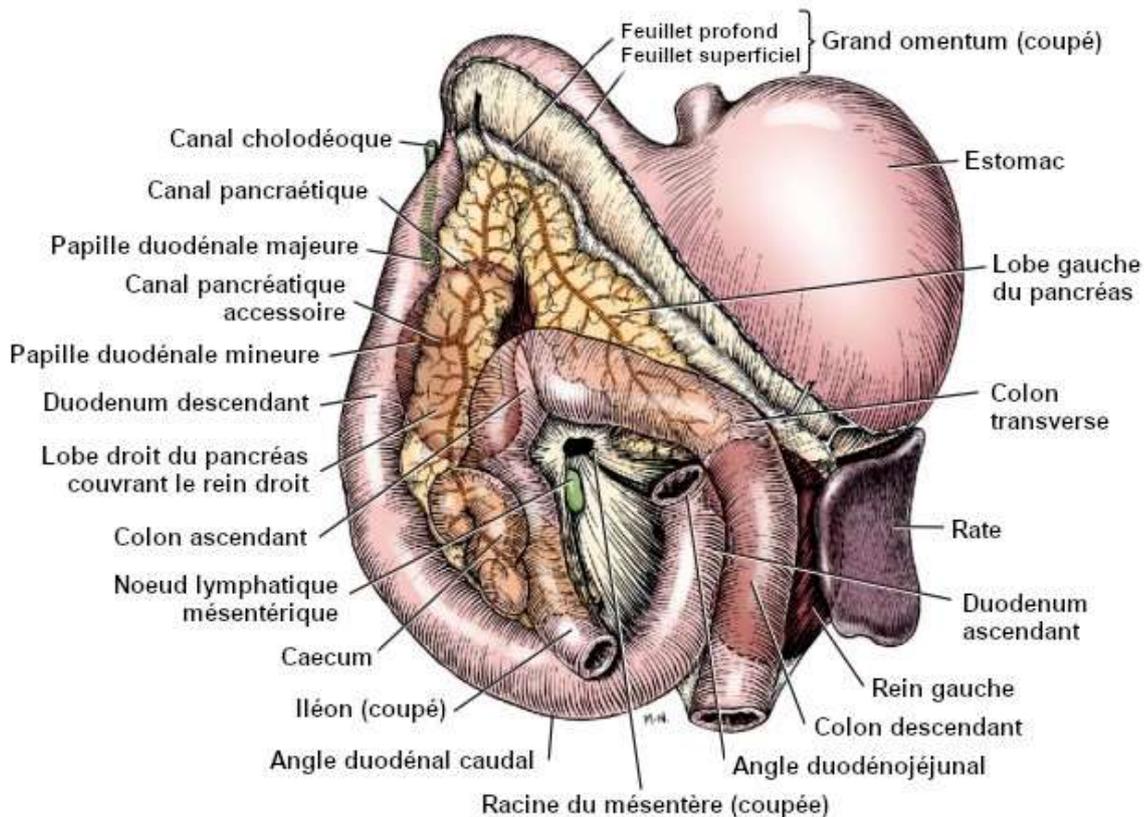


Figure 4: Situation des viscères abdominaux du chien (Evans, Miller 2013)

Les moyens de fixité du duodénum sont principalement des mésos qui relient les anses et les différentes parties du tube digestif et organes abdominaux entre eux, en plus de la continuité de celui-ci avec l'estomac et le jéjunum. Le duodénum est assez peu mobile dans la cavité abdominale.

Les artères pancréatico-duodénales crâiales et caudales courent le long du duodénum, dans le mésoduodénum, et plongent à plusieurs points dans la séreuse pour y former un réseau qui se ramifie ensuite de plus en plus en s'enfonçant dans la musculuse puis la sous-muqueuse et la muqueuse. Chaque couche présente ainsi un enchevêtrement de vaisseaux plus ou moins anastomosés, et chaque glande, nodule lymphatique ou villosité est entouré par un réseau de capillaires qui lui est propre. Les vaisseaux lymphatiques débutent dans leur portion terminale au niveau des canaux lactéaux des villosités intestinales. Ce sont des vaisseaux à la paroi mal définie, sans lame basale continue, donc très souvent fenestrés. Ils transportent les nutriments de fort poids moléculaires, notamment les lipides, qui ne passent alors pas tout de suite par le sang (Craven, Washabau 2019). S'y déplacent également la plupart des acteurs de l'immunité. Ils suivent le chemin inverse des vaisseaux sanguins, sortent de la séreuse dans le mésoduodénum et se réunissent en vaisseaux lymphatiques de taille plus importante, à la paroi mieux définie, drainés par les nœuds lymphatiques hépatiques, pancréatico-duodénaux et gastriques.

Le duodénum est innervé par le nerf vague et les nerfs splanchniques issus des plexus mésentériques crâiaux et coeliaques.

b. Histologie fonctionnelle

Le duodénum représente une immense surface d'échange entre l'organisme et le milieu extérieur du fait de la densité de ses villosités intestinales, de sa longueur et du nombre important de plis transversaux de la muqueuse. Sa structure physiologique consiste également en 4 feuillets concentriques.

La muqueuse du duodénum, bien que présentant une structure en plusieurs points similaires à celle de l'estomac, possède des particularités. L'épithélium prismatique simple s'invagine pour former des cryptes (glandes tubuleuses droites de Lieberkühn) mais également des villosités composées d'entérocytes dont la surface est augmentée par la présence de nombreuses microvillosités recouvertes d'une couche de mucopolysaccharides. On retrouve aussi dans ces villosités des cellules mucipares et caliciformes qui sécrètent du mucus. Les glandes de Lieberkühn sont composées de divers types cellulaires. A leur pôle basal, on retrouve des cellules de Paneth, riches en lysozymes, et des entérocytes à forte activité mitotique. Plus on s'approche du pôle apical de la glande, plus on retrouve des entérocytes classiques, des cellules mucipares et quelques cellules argentaffines. Le chorion du duodénum est très riche en leucocytes (lymphocytes, polynucléaires éosinophiles et macrophages). Ils se regroupent en follicules isolés ou bien regroupés, formant ainsi les plaques de Peyer. Au niveau de ces plaques, la structure de la muqueuse est très différente, marquée par l'absence de glandes et de villosités. Ces plaques sont un lieu capital des échanges entre la lumière digestive et l'organisme ; l'épithélium participe alors grandement aux transferts d'antigènes et d'anticorps. On retrouve également dans ce chorion des vaisseaux lymphatiques qui plongent vers le centre de chaque villosité : ce sont les canaux lactéaux. La musculaire muqueuse s'invagine elle aussi dans le chorion, jusqu'aux villosités où elle forme le muscle de Brücke, qui permet une vidange plus efficace des canaux lactéaux.

Les canaux lactéaux et les villosités forment des entités à la structure synergique spécifique. L'absence de jonction serrée entre les cellules apposées sur ce canal lactéal via une matrice extracellulaire et des filaments de collagène entraîne la formation de micro-valves entre les cellules voisines. Ces valves assurent un flux unidirectionnel même lorsque la pression oncotique du vaisseau lymphatique est inférieure à celle du milieu extérieur. La perméabilité de cette structure permet le passage de macro-nutriments de poids moléculaires importants mais également d'agents pathogènes, de cellules inflammatoires ou néoplasiques. Ainsi, la muqueuse digestive, particulièrement grêle, est une vraie zone d'échanges entre le milieu extérieur et l'organisme.

La sous-muqueuse du duodénum a une structure à nouveau similaire mais qui présente également des glandes de Brünner, tubulo-acineuses ramifiées, qui aboutissent dans la lumière intestinale. Comme pour l'estomac, la sous-muqueuse du duodénum est richement vascularisée et innervée.

La séreuse et la musculature du duodénum sont très semblables à celles de l'estomac, la musculature n'étant en revanche composée que de deux plans de fibres musculaires lisses, longitudinales superficielles et circulaires profondes.

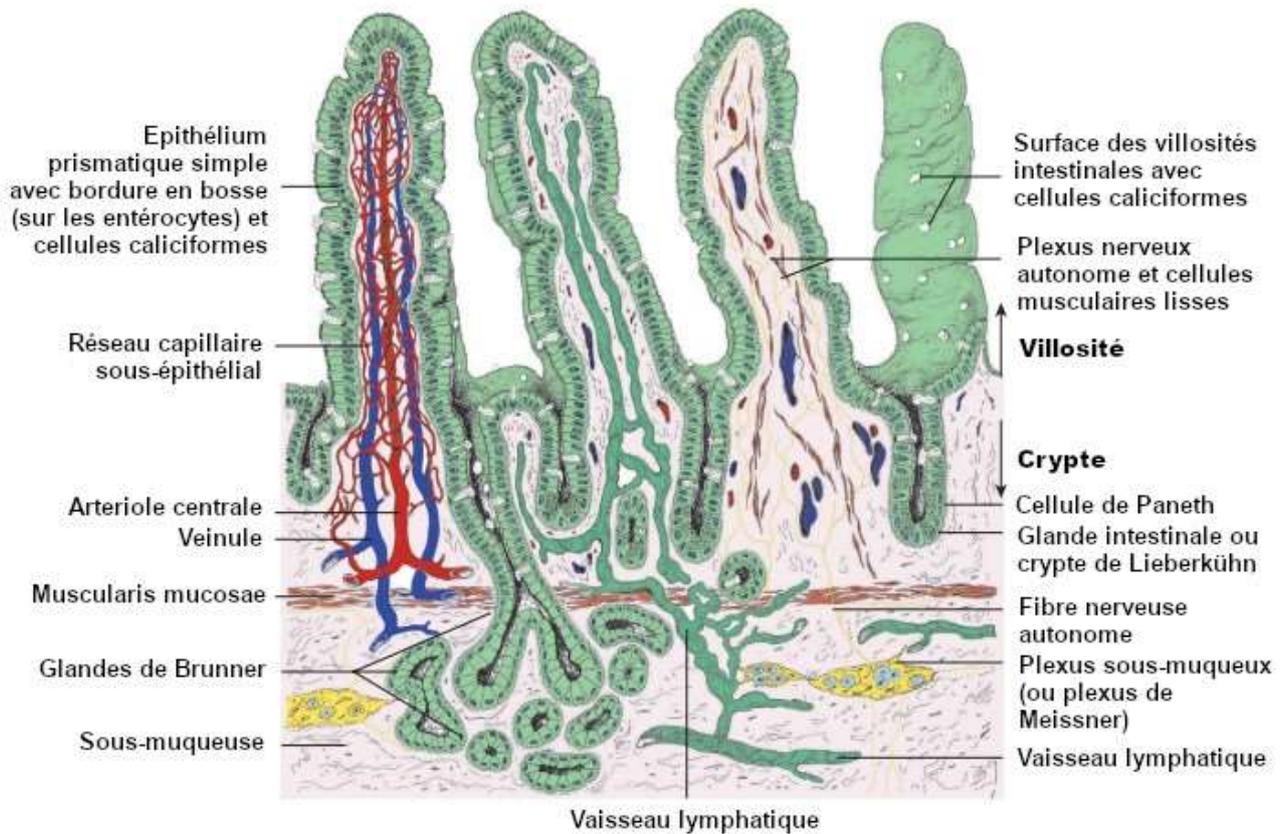


Figure 5: Schéma de la muqueuse duodénale du chien (Liebich 2019)

c. Physiologie

Le duodénum est le principal lieu de la digestion et de l'assimilation des nutriments du chyme après sa sortie de l'estomac. Son épithélium sécrète un mélange de mucus, d'eau, d'électrolytes et d'enzymes digestives (glucosidases, dipeptidases, aminopeptidases, ...). A cela s'ajoute les sécrétions des annexes digestives. Le foie produit de la bile composée de sels biliaires qui permettent la dissolution des graisses et l'absorption des lipides sous forme de micelles par endocytose. Le pancréas produit des sucs pancréatiques, dont les enzymes dégradent le chyme (lipases, amylases, trypsine, nucléase, phosphatase, ...). Les glucides complexes sont dégradés en glucides simples (glucose, fructose) et les protéines en acides aminés afin de pouvoir passer les entérocytes *via* des transporteurs spécifiques. Les lipides sont absorbés.

C. Jéjuno-iléon

a. Anatomie

Le jéjunum est la partie la plus longue et la plus libre du petit intestin. Sa paroi dans sa globalité est très proche de celle de l'iléon, bien que leurs muqueuses présentent quelques spécificités, et la distinction entre les deux est très floue anatomiquement. Leurs topographies et leurs rapports se

confondent et ils occupent la place restante de la cavité abdominale, ventralement au duodénum et au côlon. L'iléon est la dernière partie de l'intestin grêle, et sa naissance est assez arbitraire pour les raisons évoquées ci-dessus. Iléon et jéjunum présentent une partie concave nommée bord mésentérique, où s'insère le mésentère, et à l'opposé une partie convexe lisse, nommée bord antimésentérique ou bord libre.

Attachés par leur continuité avec le duodénum et le caecum, on ne retrouve ensuite que le mésentère pour fixer le jéjunum et l'iléon, faisant d'eux des organes très mobiles dans la cavité abdominale.

La vascularisation du jéjuno-iléon est très similaire à celle du duodénum, assurée ici par l'artère mésentérique crâniale et ses ramifications iléales et coliques. Le drainage lymphatique y est aussi équivalent, avec des drainages vers les nœuds lymphatiques jéjunaux et coliques. Par rapport au duodénum, le jéjuno-iléon est cependant bien moins irrigué. L'innervation du jéjuno-iléon est la même que celle du duodénum.

b. Histologie fonctionnelle

La structure du jéjuno-iléon est très semblable à celle du duodénum. On y retrouve néanmoins moins de plaques de Peyer, peu ou pas de glandes de Brünner et des canaux lactéaux plus petits. Le microbiote y est, comme pour le duodénum, riche, plus que dans l'estomac et moins que dans le côlon.

c. Physiologie

La digestion à proprement parler se prolonge dans le jéjunum et se termine dans l'iléon, aussi bien la dégradation chimique directe du chyme que l'absorption des macro et micro-nutriments. A ce titre, l'iléon est le lieu d'absorption de la vitamine B12 une fois celle-ci associée au facteur intrinsèque.

D. Côlon

a. Anatomie

Le côlon est la principale partie du gros intestin, même si elle est généralement peu développée chez les carnivores en comparaison avec les herbivores. Elle s'étend de la papille iléale jusqu'au rectum, sans que la distinction entre les deux soit évidente. Il est anatomiquement étudié en trois parties. Le côlon ascendant est plus fin et plus petit, il court du flanc droit jusqu'au foie, médialement au duodénum ascendant. Le côlon transverse traverse l'abdomen de la droite vers la gauche, caudalement à l'estomac et ventralement au pancréas. Le côlon descendant bifurque caudalement en suivant le flanc gauche jusqu'à la filière pelvienne, latéralement au duodénum ascendant.

Le côlon est fixé à la paroi lombaire par le mésocôlon ascendant en rejoignant la racine mésentérique et par le mésocôlon descendant qui rejoint le mésoduodénum ascendant et la face ventrale de l'aorte. La vascularisation du côlon est moins importante que celle du tube digestif grêle et ses vaisseaux lymphatiques sont drainés vers les nœuds lymphatiques coliques et mésentériques caudaux. Son innervation est similaire à celle du duodénum.

b. Histologie

La structure du côlon est similaire à celle du reste du tube digestif. La séreuse est recouverte par le péritoine viscéral en partie proximale mais par de l'adventice en partie terminale. La musculuse est fine, en deux plans de fibres, une couche longitudinale superficielle et discontinue, et une couche circulaire et plus profonde. La sous-muqueuse du côlon est proche de celle du duodénum, mais son tissu conjonctif est parsemé de follicules clos. La muqueuse colique est semblable à celle du duodénum mais plus épaisse. Les glandes de Lieberkühn plongent plus profondément dans la paroi et les cellules à mucus y sont très nombreuses. On ne retrouve plus de cellules de Paneth au fond des cryptes. Les follicules clos du chorion atteignent la sous-muqueuse mais ne se réunissent pas en plaque de Peyer. La muqueuse du côlon ne présente pas de villosité.

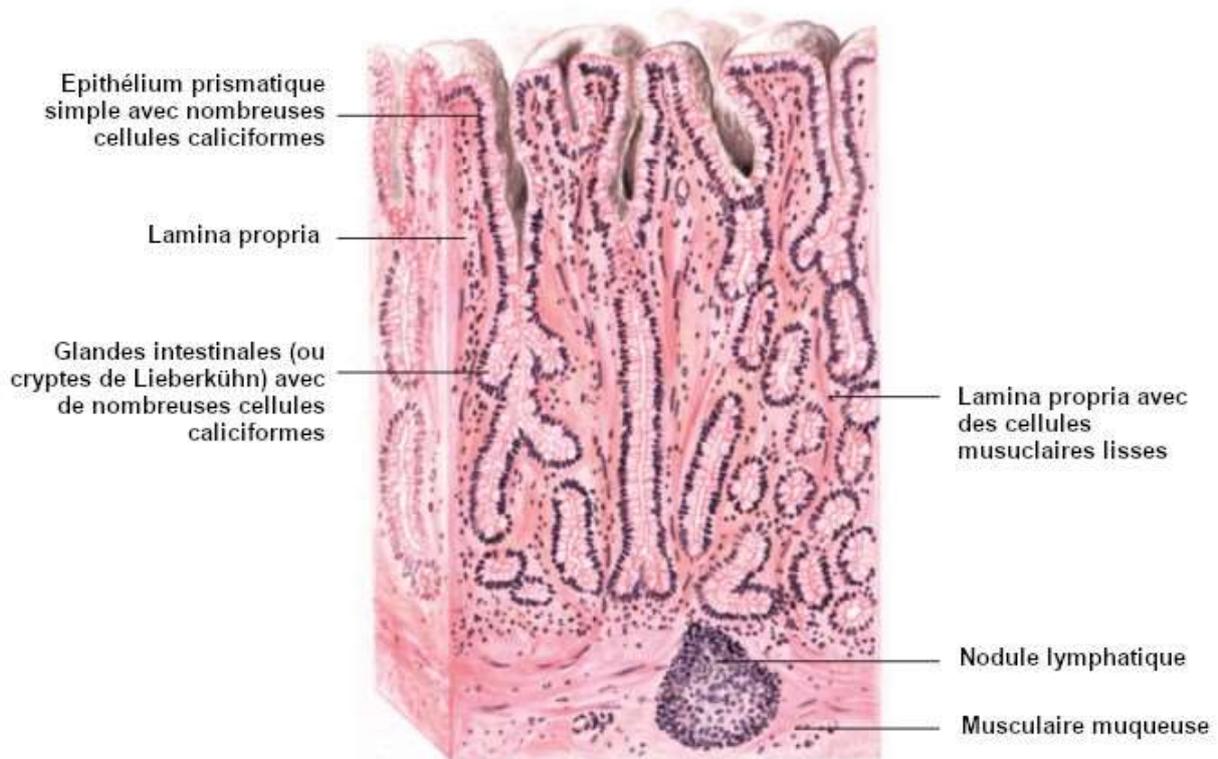


Figure 6: Schéma de la muqueuse colique du chien (Liebich 2019)



Figure 7: Coupe histologique d'une muqueuse colique avec une grande population de cellules caliciformes à mucus (*), coloration HES, objectif x1200 (Liebich 2019)

c. Physiologie

Les cellules à mucus jouent un rôle important dans la lubrification des selles. Le côlon n'est néanmoins plus vraiment un site de digestion mais plutôt de réabsorption d'eau, d'oligo-éléments (vitamines B et K) et d'électrolytes. C'est l'endroit où le microbiote est le plus riche du tube digestif, au même plan que le caecum qui est cependant plutôt une structure résiduelle chez les carnivores domestiques.

II. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin du chien (MICI)

L'objectif de cette partie est d'éclaircir la place des MICI du chien au sein des EIC et de faire une synthèse des connaissances actuelles à leur propos, notamment leurs répercussions cliniques et les contrastes entre MICI sans perte de protéines et avec perte de protéines.

A. Classifications des entéropathies chroniques et définition des MICI

Les entéropathies chroniques du chien se définissent comme des atteintes du tube digestif évoluant depuis au moins trois semaines, de manière continue ou cyclique. Les signes rencontrés sont divers, allant des vomissements à la diarrhée en passant par de la perte de poids, de l'hématémèse ou encore du méléna pour n'en citer que quelques-uns. Les causes de ces troubles peuvent être nombreuses : parasitisme, néoplasie, intolérance alimentaire, obstruction digestive, et même des affections extra-digestives comme l'insuffisance rénale par exemple (Ettinger 2017).

Une fois écartées les causes parasitaires, extra-digestives, néoplasiques, infectieuses et mécaniques de ces troubles digestifs, et si une inflammation de la muqueuse digestive est mise en évidence à l'analyse histologique des biopsies, alors nous entrons dans la catégorie des EIC du chien. La pathogénie de ces maladies est encore mal élucidée du fait de son caractère multifactoriel et complexe. L'analyse histologique a initialement montré ses limites dans leur définition, ne permettant pas de différencier des entités qui semblaient cliniquement différentes (Schreiner et al. 2008). Suspectées d'être à l'intersection entre des désordres du microbiotes, une réponse immunitaire incontrôlée et des prédispositions génétiques, ce grand groupe d'affections a connu plusieurs classifications, dont les plus récentes s'appuient sur la réponse des individus aux traitements mis en place (Dandrieux 2016). On distingue ainsi les EIC :

- Répondant au changement alimentaire (**FRE**, Food-Responsive Enteropathy)
- Répondant aux interventions directes sur le microbiote intestinal (**DP**, Dysbiose Primaire, anciennement ARE, Antibiotic-Responsive Enteropathy)
- Répondant aux traitements immunosuppresseurs (**IRE**, Immunosuppressant-Responsive Enteropathy)
- Ne répondant à aucun des traitements (**NRE**, Non-Responsive Enteropathy)

Tableau 1: Exemples de causes d'inflammation intestinales chroniques chez le chien (Jergens, Simpson 2012)

Infection chronique	
	<i>Giardia spp</i>
	<i>Tritrichomonas foetus</i>
	<i>Cryptosporidium spp</i>
	<i>Histoplasma spp</i>
	<i>Mycobacteria spp</i>
	Protothecose
	Pythiose
	Bactérie pathogène : <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Salmonella spp</i> , <i>E.coli</i> adhérent et invasifs (AIEC)
Entéropathie répondant aux modulations du microbiote (prébiotiques, probiotiques, transplantation de microbiote fécal, antibiotiques) => DP	
Allergies alimentaires => FRE	
Entéropathies ne répondant à aucun traitement ou aux immunosuppresseurs (NRE, IRE) => MICI	

Les MICI telles que nous les définissons et abordons dans cette étude regroupent les IRE et les NRE. En anglais, elles sont fréquemment désignées sous le terme d'Inflammatory Bowel Disease (IBD), que ce soit chez nos carnivores domestiques ou chez l'humain (Wennogle, Priestnall 2017). L'utilisation des acronymes MICI et IBD dans la littérature est toujours à appréhender avec prudence, les protocoles précis aboutissant à ces diagnostics d'exclusion n'étant pas toujours réalisés de la même façon. De même, cette dénomination des EIC particulières regroupe diverses maladies au sein de l'espèce humaine, comme la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) chez l'Homme, sans présumer d'une analogie parfaite dans les processus pathologiques impliqués, bien que des comparaisons soient parfois possibles.

Il existe des cas particuliers au sein de nos EIC qui échappent à cette classification : il s'agit des entéropathies propres à certaines races de chien, comme la colite histiocytaire du Boxer et du Bouledogue Français, l'intolérance au gluten du Setter Irlandais ou encore le syndrome diarrhéique avec perte de protéines du Chien Norvégien de Macareux (Garden et al. 2000; Jergens, Simpson 2012). Ces affections, bien que pouvant aussi être classifiées en fonction de leur réponse aux traitements, sont en réalité des entités différentes, mieux définies à la fois cliniquement et histologiquement.

Cette classification des EIC est depuis très récemment seulement abordée à travers le prisme de la perte de protéines par voie digestive. Cette approche sera décrite avec plus de précision plus loin dans ce manuscrit.

Les entéropathies chroniques du chien sont des atteintes du tube digestif évoluant depuis au moins trois semaines et entraînant des signes digestifs variés (diarrhée, vomissements, ...). Les EIC sont des entéropathies chroniques pour lesquelles les causes parasitaires, extra-digestives, néoplasiques, infectieuses et mécaniques ont été écartées et une inflammation est objectivée à l'analyse histologique de biopsies digestives. Elles sont classées en fonction de la réponse des animaux aux traitements : FRE, DP, IRE et NRE. Les MICI regroupent les IRE et les NRE.

B. Etiologie et pathogénie des MICI

Tout comme pour la MC et la RCH de l'humain, il est communément admis aujourd'hui que les MICI sont au croisement d'un triptyque de facteurs prédisposants : des facteurs environnementaux (le microbiote digestif notamment) viennent provoquer une réaction immunitaire disproportionnée chez un individu génétiquement prédisposé (Jergens, Heilmann 2022). Ce constat a pu être étayé au fur et à mesure de nombreuses observations cliniques et biologiques réalisées sur le terrain mais également grâce à un certain nombre de modèles animaux qui ont permis de préciser un peu plus la pathogénie de ces affections, bien qu'elle demeure à ce jour encore incomplètement élucidée.

a. Facteurs génétiques

Comme chez l'Homme, l'étude du génome du chien a été rendue possible par des techniques de séquençage à haut débit. La recherche de facteurs génétiques en lien avec les EIC se fait principalement par des études s'intéressant au polymorphisme nucléotidique ainsi que des études qui se concentrent sur l'hérédité d'allèles parentaux dans des lignées malades.

Le gène NOD2 est responsable de l'expression d'agents régulateurs de l'apoptose (Apaf-1, Ced-4, NF- κ B) ainsi que de récepteurs à certains antigènes microbiens, notamment au sein des monocytes. Il joue également un rôle dans le contrôle de la sécrétion de certaines cytokines inflammatoires et anti-inflammatoires et il est nécessaire à la production d'alpha-défensine (cryptidine) par les cellules de Paneth de l'intestin, jouant ainsi un rôle important dans la perméabilité intestinale. Des variants de ce gène par polymorphisme nucléotidique ayant été mis en évidence chez des humains atteints de la MC, une suractivation des mécanismes apoptotiques en lien avec la reconnaissance de certains antigènes du microbiote pourrait expliquer une partie de la physiopathologie de cette maladie chez l'Homme (Hugot et al. 2001). Chez le chien, la présence de ces variants a également été constatée chez de nombreux individus atteints d'EIC mais leur lien avec ces affections n'a pu être objectivé que dans la race Berger Allemand (Kathrani et al. 2014). Ces résultats permettent également de mettre en exergue la difficulté à isoler des facteurs génétiques responsables des EIC (et de ce fait des MICI) du fait notamment des interactions existantes entre gènes mais aussi des relations entre le profil antigénique du microbiote et sa reconnaissance par l'hôte. Chez le Berger Allemand toujours, des modifications du microbiote des individus atteints EIC (FRE et ARE particulièrement) ont été mises en relation avec une modification de l'expression de certains récepteurs de l'immunité innée au sein de la muqueuse intestinale (les récepteurs Toll-like, TLR), portés notamment par les cellules épithéliales et dendritiques. Ainsi, l'expression du TLR4 semble augmentée chez les individus malades alors que celle du TLR5 est diminuée par rapport à des sujets sains (Allenspach et al. 2010).

Des études plus récentes ont à nouveau souligné le rôle des variants alléliques des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires et des complexes majeurs d'histocompatibilité, à travers les TLR notamment, pour expliquer en partie la pathogénie des EIC et des MICI. Ces observations renforcent l'hypothèse étiologique d'un comportement particulier du système immunitaire du fait de prédispositions génétiques (Peiravan et al. 2016).

Des variations de la voie de signalisation de l'ubiquitine ligase E3 (avec des modifications des protéines NDFIP1 par exemple), agissant notamment sur les interleukines (IL)-4 et -5, ont aussi été

mises en cause dans l'installation d'une inflammation intestinale en lien avec une activation aberrante de certains lymphocytes (Ramon et al. 2011).

b. Facteurs immunitaires

Le système immunitaire, par son rôle dans la reconnaissance des antigènes microbiens et dans l'initiation d'une inflammation intestinale, est un pan important de l'étude de la physiopathogénie des CIE et des MICI, bien qu'il soit pour le moment difficile de déterminer si certaines de ses modifications sont des causes ou des conséquences de ces maladies.

Des modifications de l'expression de certaines molécules antimicrobiennes sécrétées dans le mucus ont été mises en évidence chez les chiens atteints de CIE. On retrouve une augmentation de l'expression des lactoferrines, de l'antileucoprotéinase (SLPI), et de protéines augmentant la perméabilité membranaire des bactéries (BPI) chez les chiens malades. Le rôle de ces variations dans le nombre de ces peptides antimicrobiens n'est cependant pas encore parfaitement élucidé (Nakazawa et al. 2019).

Bien que les immunoglobulines A présentes dans le mucus soient également une piste d'étude, leur rôle dans certaines entéropathies chroniques n'a été avancé que chez le Berger Allemand. En effet, bien que ces animaux présentent un nombre physiologique de plasmocytes IgA+ au sein de leur muqueuse digestive, une baisse du taux d'IgA fécale a été observée, pouvant laisser imaginer une modification de la sécrétion de ces molécules de la muqueuse vers la lumière intestinale (Lee et al. 2015).

La migration de leucocytes de la circulation systémique vers l'épithélium est une autre hypothèse de l'instauration d'une inflammation intestinale pérenne. Sur ce sujet, des récepteurs CX3CR1 de la fractalkine, responsables en partie de phénomènes de migration lymphocytaire, ont par exemple été retrouvés sur des lymphocytes et des monocytes alors que l'expression de la fractalkine semble plus importante au sein du duodénum des chiens diagnostiqués d'une MICI, du fait d'une expression par les cellules épithéliales intestinales (Maeda et al. 2012).

Bien que l'IL-22 soit reconnue comme un facteur important de l'homéostasie épithéliale intestinale du fait de ses propriétés antimicrobiennes et cicatrisantes et que sa diminution locale dans la muqueuse intestinale explique une partie de la physiopathogénie de la MC et de la RCH de l'humain, son importance dans les EIC et MICI du chien n'a pour le moment pas été démontrée. Par ailleurs, la sécrétion de l'IL-17, cytokine impliquée dans les mécanismes de contrôle des infections et produite par les lymphocytes T CD4+, semble être diminuée chez les animaux atteints d'EIC et de MICI (Schmitz et al. 2012).

Paradoxalement, l'activation du facteur de transcription NFkB, stimulée entre autres par l'IL-17, est à l'inverse largement augmentée dans les macrophages présents dans la *lamina propria*. L'activation marquée de NFkB, bien qu'inexpliquée ce jour, pourrait contribuer à l'apparition des MICI du fait de son rôle pro-inflammatoire par induction des gènes codant des cytokines et des chimiokines (Luckschander et al. 2010).

Bien d'autres facteurs immunitaires, qu'ils soient moléculaires ou cellulaires, effecteurs ou transmetteurs, sont suspectés de jouer un rôle conséquent dans la pathogénie des MICI, comme les

cellules de Paneth et les cellules dendritiques par exemple. Chez l'Homme, des anomalies structurelles dans les cellules de Paneth ont été mises en évidence lors de MC. Chez le chien, le rôle des cellules dendritiques et de nombreuses cytokines restent encore à déterminer précisément. Les difficultés d'étude du rôle précis du système immunitaire sont en partie liées à l'interaction permanente entre l'immunité innée, l'immunité acquise, les antigènes du microbiote intestinal et les lésions de la muqueuse. En effet, les anomalies de fonctionnement peuvent intervenir à chacun de ces étages en ayant à chaque fois pour conséquence une augmentation de la réaction inflammatoire et des troubles associés. De même, la grande variété des infiltrats inflammatoires observés (lymphoplasmocytaires, éosinophiliques, neutrophiliques,...) lors de MICI remet en question la pertinence des interprétations des variations immunitaires vis-à-vis de ces maladies considérées probablement à tort comme une seule et même entité homogène (Siel et al. 2022).

c. Dysbiose du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal désigne l'ensemble des bactéries, champignons, virus, protozoaires et archées vivant au sein de l'écosystème qu'est le tractus digestif (Barko et al. 2018). L'étude du microbiote repose pour le moment essentiellement sur le séquençage du gène 16S de l'ADN ribosomal réalisé sur des matières fécales, et porte donc particulièrement sur les bactéries. Une augmentation du nombre d'*Enterobacteriaceae* et une chute de la proportion de *Bacteroidales* et de *Clostridiales* sont rapportées chez les chiens atteints d'entéropathie chronique au sens large (Deng, Swanson 2015; Xenoulis et al. 2008; Minamoto et al. 2015). Des modifications des populations microbiennes intestinales ont été mises en évidence dans de nombreuses études chez les chiens atteints de MICI, avec notamment une diminution de la richesse et de la diversité du microbiote dans son ensemble. La proportion des phyla *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* et *Mycobacteria* est réduite et celle du phylum *Proteobacteria* est augmentée chez le chien atteint de MICI par rapport aux chiens sains (Suchodolski et al. 2010; Díaz-Regañón et al. 2023). Les *Neisseriaceae* sont plus nombreuses chez les chiens atteints de MICI que les chiens en FRE, et inversement pour les genres *Bilophila* et *Burkholderia* (Kalenyak et al. 2018).

Les causes directes de ces modifications du microbiote des chiens n'ont pas encore été rigoureusement mises en évidence. Néanmoins, les variations fonctionnelles du métabolisme et de la réponse immunitaire de l'hôte en cas de dysbiose jouent un rôle dans la physiopathogénie des MICI. Les rôles du microbiote ont été objectivés dans le développement de l'organisme. C'est le cas par exemple du système immunitaire, des études sur des souris axéniques ayant constaté une diminution du nombre de plaques de Peyer et du nombre de plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines (Ig) A chez les individus dépourvus de microbiote intestinal (Moreau et al. 1978). Des études génétiques fonctionnelles ont montré une augmentation du stress oxydatif via des marqueurs spécifiques chez des chiens atteints de MICI, en lien avec une modification qualitative du microbiote (Minamoto et al. 2015). Une quantité augmentée d'Ig A et G ont été retrouvées liées aux bactéries intestinales chez les chiens souffrant de MICI par rapport à des chiens sains, sans modification des quantités sériques de ces Ig, suggérant ainsi une stimulation locale du système immunitaire (Soontarak et al. 2019). L'étude des métabolites fécaux d'animaux présentant une MICI a montré des signes indirects de défaut de déconjugaison et de désulfatation du microbiote (réduction des acides biliaires secondaires,

élévation de l'acide 3-OH-sulphaté) pouvant aggraver la réponse inflammatoire de l'organisme (Duboc et al. 2013).

Outre les bactéries qui représentent déjà un champ d'étude considérable, peu d'informations sont pour le moment disponibles à propos des modifications des populations virales, fongiques et protozoaires chez les animaux en EIC et leurs liens avec les déséquilibres observés.

La physiopathogénie des MICI est encore mal connue. Ce sont des atteintes multifactorielles : des facteurs environnementaux viennent provoquer une réaction immunitaire disproportionnée chez un individu génétiquement prédisposé. La modification de divers gènes (comme NOD2) entraîne l'expression de cytokines pro-inflammatoires et des modifications de la barrière intestinale et du fonctionnement du système immunitaire. Des réactions exagérées de l'organisme à des antigènes bactériens ou alimentaires intensifient la réponse inflammatoire. La dysbiose est à la fois une cause et une conséquence aggravante de ces maladies : le microbiote interagit avec la barrière intestinale, modifie son intégrité et participe localement à la genèse de l'inflammation.

C. Aspects cliniques

a. Epidémiologie

i. Races

Les MICI peuvent toucher toutes les races de chiens mais leur prévalence parmi celles-ci reste difficile à estimer, les études sur les entéropathies chroniques ne discriminant que très peu les IRE et NRE du reste des entéropathies. Nous savons néanmoins que les race Labrador, Berger Allemand, Boxer, Braque de Weimar et Border Collie sont surreprésentées au sein des EIC (Wennogle, Priestnall 2017). Les races Boxer et Bouledogue Français présentent plus fréquemment des FRE et on retrouve également plus souvent la race Berger Allemand dans les groupes de FRE et ARE (Jergens, Simpson 2012).

ii. Age

Les MICI se déclarent généralement chez des chiens adultes, d'en moyenne 6 ans. Ce résultat diffère nettement des FRE qui apparaissent chez des animaux plus jeunes, de 3 à 4 ans en moyenne (Allenspach et al. 2007), et des DP, qui se déclarent chez des animaux de 2 ans en moyenne (Allenspach, Culverwell 2016). A notre connaissance, aucune étude n'a pour le moment été publiée concernant l'âge moyen des animaux atteints de MICIspp et MIClapp.

iii. Sexe

Il n'existe à notre connaissance aucune étude ayant montré une prédisposition des animaux à développer une entéropathie chronique inflammatoire en lien avec le sexe ou le statut reproducteur.

b. Signes cliniques

Les signes cliniques observées dans le cadre des MICI sont très peu spécifiques et communs à la plupart des entéropathies chroniques, notamment inflammatoires. On retrouve des troubles digestifs très fréquents comme la diarrhée et les vomissements, mais aussi de l'hyporexie, de l'abattement et de l'amaigrissement (Holmberg et al. 2022). Les chiens atteints de FRE montrent souvent des signes d'atteinte colique alors que les chiens souffrant de MICI ont plutôt des atteintes grêles (Allenspach et al. 2007). Les signes cliniques évocateurs d'une certaine localisation de l'atteinte digestive sont répertoriés dans le tableau 2, bien que la fiabilité de ces indicateurs soit à relativiser. Du prurit est sporadiquement rapporté chez les chiens atteints de MICI (Allenspach et al. 2007).

Tableau 2: Indices cliniques en faveur d'une atteinte haute ou basse du tube digestif

Signes cliniques	Atteinte du grêle	Atteinte colique
Consistance des selles	Liquide	En bouse
Fréquence de défécation	Normale à légèrement augmentée	Fortement augmentée
Volume des selles	Normal à augmenté	Diminué
Présence de mucus	Rare	Fréquente
Sang dans les selles	Méléna	Hématochézie
Présence de ténésme	Non	Fréquente
Epreinte	Non	Fréquente
Urgence à la défécation	Non	Fréquente
Vomissement	Possible	Possible
Perte de poids	Fréquente	Rare

En fonction de la sévérité des signes cliniques ou de l'atteinte digestive, les conséquences de désordres métaboliques et électrolytiques peuvent s'ajouter au tableau clinique initial. Ainsi, on peut observer de l'ascite, des épanchements ou encore des œdèmes en cas d'hypoalbuminémie lors de perte de protéines par voie digestive. Perte de poids et cachexie peuvent être rencontrées en cas d'hyporexie ou d'anorexie prolongée ou du fait d'une mauvaise assimilation des nutriments, la malabsorption pouvant être aggravée par une hypocobalaminémie. Des tremblements peuvent être observés en cas d'hypocalcémies ou d'hypomagnésémies. Enfin, des thrombo-embolies pulmonaires fatales ont également été rapportées (Craven, Washabau 2019), suggérant que des pertes de certains facteurs de la coagulation (antithrombine notamment) accompagnent les pertes d'albumine.

c. Scores cliniques d'activité de la maladie

Deux scores cliniques ont été publiés afin de caractériser l'activité des EIC, et notamment des MICI. Le Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index (CIBDAI), proposé en 2003 par Jergens et al., est composé de 6 items cliniques. Le Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index (CCECAI),

publié en 2007 par Allenspach et al. reprend ces 6 items et y ajoute 3 autres items à la fois cliniques et biologiques. Ces scores permettent d'estimer la gravité de la maladie et d'en faire un suivi clinique plus précis. Leur calcul est détaillé tableau 3. Le score CCECAI des FRE et ARE sont généralement plus faibles au diagnostic que celui des MICI, permettant d'étayer des suspicions cliniques (Allenspach, Culverwell 2016). Ces scores sont aussi un moyen d'homogénéiser les résultats d'études réalisées dans divers établissements et de comparer plus finement différentes cohortes. De même, ils sont utilisables dans le cadre d'entéropathies chroniques avec pertes de protéines.

Tableau 3: Grille de calcul des scores CIBDAI et CCECAI (Allenspach et al. 2007)

Score	Item	Score de l'item			
		0	1	2	3
C I B D A I C C E C A I	Etat général	Normal	Atteinte discrète	Atteinte modérée	Atteinte sévère
	Appétit	Normal	Hyporexie discrète	Hyporexie modérée	Anorexie
	Vomissements	Aucun	1 par semaine	2 à 3 par semaine	Au moins 4 par semaine
	Consistance des selles	Normale	Un peu molle	Très molles	Liquide
	Fréquence des selles	Max 2 fois par jour	3 fois par jour ou mucus/sang	4 ou 5 fois par jour	Au moins 6 fois par jour
	Perte de poids	Absence	1 - 5%	5 - 10 %	> 10 %
	Albumine	> 20 g/L	15 - 19,9 g/L	12 - 14,9 g/L	< 12 g/L
	Cedème/épanchement	Absence	Discret	Modéré	Sévère
	Prurit	Absence	Léger et ponctuel	Modéré et fréquent	Sévère, même la nuit

d. Signes biologiques

De nombreuses analyses sont réalisées dans le cadre du suivi de l'animal, de la démarche diagnostic ou encore afin de préciser le pronostic.

La numération et formule sanguine (NFS) ne montre généralement aucune anomalie spécifique des MICI.

Tableau 4: Variations hématologiques pouvant être observées lors de MICI, valeurs de référence de LabOniris (Ridgway, Jergens 2001)

Paramètre	Norme	Anomalie	Causes
Hématocrite	37-55%	Augmentation	Déshydratation par les vomissements ou les diarrhées
		Diminution (anémie normochrome normocytaire non régénérative)	Inflammation chronique par séquestration du fer par les macrophages et l'hepcidine
		Diminution (anémie hypochrome microcytaire régénérative)	Ulcération gastro-intestinale et micro-saignements
Leucocyte	6-17.10 ³ /mm ³	Augmentation	Inflammation chronique active
Lymphocyte	1-4,8.10 ³ /mm ³	Diminution	Recrutement intense dans la muqueuse intestinale
Eosinophile	0,1-1,2.10 ³ /mm ³	Augmentation	Allergie
Plaquette	200-500.10 ³ /mm ³	Diminution	Idiopathique

Dans le cadre d'un diagnostic de MICI nécessitant une exclusion rigoureuse des atteintes extra-digestives causant des troubles digestifs, l'analyse biochimique des animaux dont le diagnostic d'IRE ou de NRE est avancé ne présente que des anomalies peu spécifiques également.

Tableau 5: Anomalies observables à l'analyse biochimique plasmatique lors de MICI et d'entéropathies chroniques inflammatoires chez le chien (Lee et al. 2021; Kathrani, Sánchez-Vizcaino, Hall 2019; Hanifeh et al. 2018), valeurs de référence de LabOniris

Paramètre	Norme	Anomalie	Causes
Phosphatase alcaline (PAL) / alanine amino-transférase (ALAT)	PAL : <200 UI/L ALAT : <80 U/L	Augmentation	Inflammation chronique non spécifique, hépato-réactivité
Albumine	> 27 g/L et > PT/2	Diminution	Perte digestive, anorexie, malabsorption digestive
Globuline	≤ Albumine en g/L	Augmentation	Inflammation chronique par gammopathie polyclonale (Basenji), infection (histoplasme), déshydratation
Protéine totale (PT)	60-80 g/L	Diminution	Perte digestive, anorexie, malabsorption digestive
Urée	0,2-0,6 g/L	Augmentation	Saignements digestifs, régime hyperprotéique, augmentation du catabolisme protéique, cause pré-rénal, maladie rénale
Créatinine	0-12 mg/L	Diminution	Amyotrophie
Amylase	600-1000 U/L	Augmentation	Inflammation du tube digestif et/ou du pancréas
Cholestérol	0,8-1,8 g/L	Diminution	Malabsorption intestinale ou fuite lors d'entéropathie avec perte de protéines (PLE)
Potassium	3,8-5,2 mmol/L	Diminution	Perte digestive par vomissement, diarrhée, anorexie
Calcium	90-110 mg/L	Diminution	Malabsorption par l'intestin grêle et diminution de la protéine de transport (albumine)
Vitamine D (25(OH)D)		Diminution	Mécanisme inconnue corrélé à l'hypoalbuminémie, marqueur pronostique
Parathormone (PTH)	<150 pg/mL	Augmentation	Liée à la diminution de la Vitamine D
Protéine C-réactive		Augmentation	Inflammation
Trypsin-like immunoreactivity (TLI)	5-35µg/L	Diminution	Insuffisance pancréatique exocrine
Myéloperoxydase (MPO)		Augmentation	Activité phagocytaire augmentée
High-mobility group box 1 (HMGB1)		Augmentation	Inflammation chronique, nécrose cellulaire

Le dosage de la CRP (globuline alpha-2) est à interpréter avec prudence, les études menées jusqu'ici montrant des résultats très variables quant à la pertinence de son association à la sévérité ou au pronostic des EIC (Allenspach et al. 2007). Certains auteurs mettent en avant une corrélation entre le score CIBDAI et la concentration en CRP (Lee et al. 2021) là où d'autres la réfutent (Otoni et al. 2018).

La présence d'une hypoalbuminémie ou d'une hypocobalaminémie est associée chez de nombreux chiens à une réponse insatisfaisante aux traitements mis en place. Une hypocobalaminémie

est souvent présente en cas d'ARE ou d'insuffisance pancréatique exocrine, en parallèle d'une hyperfolatémie. Le bilan « maldigestion malabsorption » est souvent demandé en routine, la cobalamine jouant un rôle majeur dans le renouvellement de l'épithélium digestif et dans l'absorption des nutriments. Une augmentation de la folatémie ($> 12 \mu\text{g/L}$ d'après les normes de LabOniris) est un marqueur de dysbiose intestinale. Une hypocobalaminémie ($< 350 \text{ ng/L}$ d'après les normes de LabOniris) peut être secondaire à une chute de production du facteur intrinsèque nécessaire à son absorption au niveau de l'iléum, facteur normalement synthétisé par le pancréas (insuffisance pancréatique exocrine). Des lésions de l'iléum ou une dysbiose intestinales peuvent aussi entraîner une chute de la cobalaminémie, respectivement par défaut d'absorption ou de production. La vitamine B12 étant nécessaire au renouvellement des entérocytes, l'hypocobalaminémie tend à s'auto-entretenir (Ettinger 2017).

La calgranuline C et la calprotectine sont des marqueurs non-spécifiques de l'inflammation positivement corrélées aux scores CIBDAI et CCECAI mais dont le suivi est encore peu accessible en médecine vétérinaire en France (Otoni et al. 2018; Hanifeh et al. 2018). De même, la mesure de l'activité de la myéloperoxydase (MPO) par spectrophotométrie et le dosage par technique ELISA de la protéine High Mobility Group Box 1 (HMGB-1) dans les selles ont montré de bonnes corrélations avec la sévérité des lésions lors d'EIC (Lee et al. 2021; Hanifeh et al. 2018). Ces techniques sont néanmoins difficilement accessibles en milieu vétérinaire. Toujours parmi les marqueurs encore en développement, qui seront peut-être nos outils de demain, on retrouve également le dosage des immunoglobulines des muqueuses (Hernandez 2020).

Les MICI touchent des chiens adultes (en moyenne 6 ans). Aucune prédisposition de race et de sexe n'a été mise en avant pour le moment. Les signes cliniques sont divers : digestifs d'abord (diarrhée, vomissements) et souvent en faveur d'une atteinte grêle (perte de poids, méléna). En cas de perte de protéines par voie digestive, d'autres signes peuvent apparaître, en conséquence d'une hypoalbuminémie (œdèmes, ascites). Des scores cliniques ont été développés afin d'estimer la gravité de ces maladies et d'en faciliter le suivi : le CIBDAI est composé de 6 items cliniques et le CCECAI les reprend et y ajoute 3 items cliniques et biologiques. De nombreuses anomalies biologiques non-spécifiques peuvent être observées à l'analyse biochimique ou à la NFS, le suivi de la cobalaminémie présentant un intérêt particulier pour l'orientation diagnostique et thérapeutique.

D. Démarche diagnostique

a. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel des diarrhées et vomissements chroniques du chien est repris dans le tableau 6.

Tableau 6 : Diagnostic différentiel des diarrhées et vomissements chroniques du chien (Hernandez 2020; Ettinger 2017)

Catégorie	Maladie	Moyen d'exploration
Causes métaboliques	Maladie rénale avancée	Mesure des concentrations sanguines d'urée et de créatinine
	Insuffisance hépatique	Mesures des paramètres sanguins fonctionnels hépatiques (albumine, urée, cholestérol, acides biliaires, ...)
	Insuffisance pancréatique exocrine	Mesure de la Trypsine Like Immunoreactivity (TLI)
	Maladie d'Addison	Test de simulation à l'ACTH avec mesure du cortisol
	Hyperthyroïdie	Dosage sanguin de la T4t ou T4l
Parasitoses	Parasitoses digestives (Trichurose, giardiose, coccidiose, ...)	Analyses coprologiques + Traitement antiparasitaire large spectre (fenbendazole)
Entéropathies inflammatoires	Entéropathie répondant aux changements alimentaires	Changements alimentaires
	Entéropathie répondant aux modulations du microbiote	Métronidazole 12,5 mg/kg BID, probiotiques, transplantation de microbiote fécal
	Entéropathie répondant aux immunomodulateurs	Prednisolone, ciclosporine, ...
Entéropathies avec pertes de protéines	Lymphangiectasie, cryptite d'origine inflammatoire, tumorale ou infectieuse	Dosage sanguin de l'albuminémie, mesure fécale de l' α 1-PI, biopsies digestives
Entéropathie tumorale	Tumeur	Echographie, ponction, biopsie

b. Examens d'orientations

i. Examens coprologiques, hématologiques, biochimiques

Un recueil consciencieux des commémoratifs et de l'anamnèse ainsi qu'un examen clinique complet permettent d'écartier dans un premier temps certaines affections mécaniques et infectieuses (pas de pica rapporté et animal normotherme par exemple). L'examen coprologique en laboratoire par flottation, réalisé sur des prélèvements de selles fraîches prélevées une fois par jour pendant 3

jours, permet d'investiguer les causes parasitaires telle que la giardiose ou la cryptosporidiose entre autres. Une vermifugation large spectre comme un traitement au fenbendazole à 50 mg/kg une fois par jour pendant 5 jours permettent d'augmenter le niveau d'exclusion des causes parasitaires.

Les résultats de la NFS et de l'examen biochimique sanguin ne sont pas caractéristiques d'une MICI mais donnent un aperçu des comorbidités de l'animal et font progresser le protocole d'exclusion. On peut ainsi identifier une anémie non-régénérative ou régénérative en lien avec une inflammation chronique ou des hémorragies intestinales. Des thrombocytopénies et des états hypercoagulables ont été décrits (Ridgway, Jergens 2001; Dixon et al. 2021). Le dosage de l'urée et de la créatininémie permet d'exclure une insuffisance rénale chronique. L'insuffisance hépatique est explorée par le dosage de l'urée, de la glycémie, du cholestérol et des acides biliaires en pré et post prandiaux. Un ionogramme permet d'explorer une forme typique de maladie d'Addison : une hyponatrémie, une hyperkaliémie et un rapport sodium/potassium inférieur à 27 sont en faveur du diagnostic de maladie d'Addison. L'échographie des glandes surrénales vient étayer les investigations. Le test de stimulation à l'ACTH, avec dosage du cortisol et de l'aldostérone avant et après stimulation, permet le diagnostic de certitude de l'hypocorticisme sans en préciser l'origine (périphérique ou centrale). La mesure du trypsin-like immunoreactivity (TLI) permet d'explorer l'hypothèse d'insuffisance pancréatique exocrine. La mesure de la lipase spécifique canine est également utilisée (snap test ou dosage quantitatif) dans l'exploration des pancréatites chroniques ou aiguës.

La cobalaminémie et la folatémie permettent de suspecter une localisation préférentielle des lésions intestinales (duodénum *versus* iléon) et d'évaluer les répercussions mais ne permettent pas de différencier les différentes classes d'EIC (Allenspach, Culverwell 2016).

ii. Echographie abdominale

L'échographie est le premier examen d'imagerie envisagé lors d'atteinte digestive. Elle est réalisée si possible sur un animal à jeun et tondu en région abdominale et donne une bonne visualisation des organes les plus superficiels. Elle permet d'explorer la structure et le contenu d'une grande partie du tube digestif, et ainsi d'avancer dans le protocole d'exclusion en écartant des atteintes comme les corps étrangers, les intussusceptions ou encore les tumeurs digestives. Elle précède classiquement l'endoscopie, notamment car elle fournit des informations sur la localisation des éventuelles lésions et donc sur la faisabilité de biopsies par endoscopie.

Un résumé des principaux points d'intérêts échographiques de l'échographie abdominale et des anomalies et extrapolations associées est proposé dans le tableau 7.

Tableau 7: Paramètres échographiques et leur interprétations dans le cadre d'une entéropathie chronique (Ivasovic, Ruetten, Kook 2022; Gaschen et al. 2008)

Paramètre échographique	Norme	Anomalies et interprétations
Epaisseur de la muqueuse	Duodénum : 5 mm Jéjunum 3-4 mm Colon : 2 mm	• Augmentation : pas de lien avec l'intensité lésion histologique lors de MICI
		• Augmentation : pas de corrélation avec le CIBDAI
Echogénicité de la muqueuse	Hypoéchogène à anéchogène	• Absence de lésion lors d'une CIE : en faveur d'une FRE
		• Hyperéchogénicité et stries hyperéchogènes : forte suspicion lymphangiectasie
		• Ponctuations hyperéchogènes : suspicion de MICI
Epaisseur de la musculature	1 mm	• Epaisse : inflammation, infiltration néoplasique, animal gériatrique
Nœuds lymphatiques (mésentériques, jéjunaux, iliaques)	Structure lisse, homogène Jusqu'à 5 mm	• NL jéjunaux anormaux : pas de lien avec un diagnostic de CIE et pas de corrélation CIBDAI
		• Diagnostic de lymphome possible par biopsie
Fonctionnalité : motilité et péristaltisme	Péristaltisme observable	
Autres	Epanchements, œdème pancréatique	• Peu spécifique : MICI et PLE possibles
	Epaississement paroi de la vésicule biliaire	

iii. Endoscopie digestive

Dans le cadre des EIC, l'endoscopie est indiquée après avoir tenté les changements alimentaires et les stratégies de modulation du microbiote chez un animal stable. Lors de stade clinique avancé, l'exploration endoscopique peut être réalisée plus tôt dans la mesure où une anesthésie semble réalisable. Elle apporte des informations sur l'étendue et le type macroscopique des lésions. Ces modifications morphologiques pathologiques peuvent faire l'objet d'un score global proposé par la WSAVA International Gastrointestinal Standardization Group et al. 2010 et composé de différents items notés de 0 à 3 en fonction de l'intensité de l'atteinte. Ce score est à interpréter avec prudence, les lésions macroscopiques n'étant pas toujours corrélées aux lésions histologiques.

L'examen endoscopique est à réaliser sous anesthésie générale, par voie haute et basse afin d'atteindre la majorité des segments du tubes digestifs : estomac et duodénum par voie haute, côlon et iléon par voie basse. L'iléon peut être difficile à atteindre sur des animaux de taille imposante et le jéjunum n'est pas accessible par voie endoscopique. Une laparotomie et des prélèvements

transpariétaux peuvent être réalisés si les prélèvements du jéjunum et de l'iléon chez un grand chien semblent nécessaires, après localisation échographique des lésions par exemple. La biopsie de l'iléon fournit des informations complémentaires de celles du côlon et du duodénum (Casamian-Sorrosal et al. 2010). La laparotomie est néanmoins plus invasive que l'endoscopie. L'animal est mis à jeun avant l'endoscopie et subit des lavements colo-rectaux en amont de l'examen avec des agents émoullissants et osmolaires (sorbitol et citrate de sodium par exemple).

De nombreuses biopsies sont prélevées à chaque étage du tractus digestif, parfois à l'aveugle pour l'iléon en fonction de la race du chien, et envoyées pour examen histologique afin d'objectiver la présence d'une inflammation ou d'un processus tumoral tout en caractérisant les lésions microscopiques observées.

c. Démarche diagnostique des MICI : un protocole d'exclusion

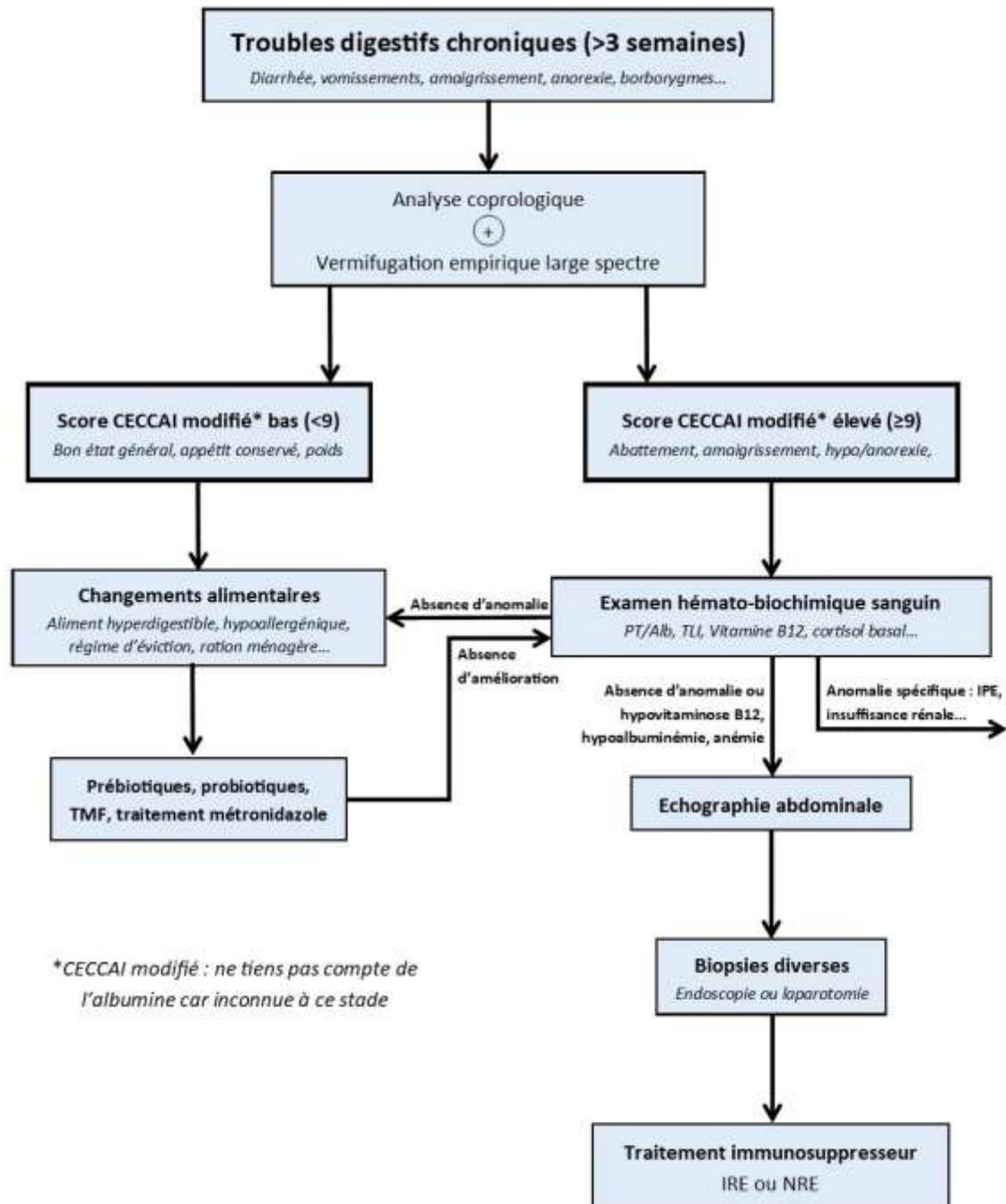


Figure 8: Exemple de démarche diagnostic en cas d'entéropathies chroniques (Hernandez 2020)

i. Les changements alimentaires : exclusion des FRE

Les FRE représentent en moyenne 40 à 60% des EIC, ces chiffres pouvant varier en fonction des études (Allenspach, Culverwell, Chan 2016; Allenspach et al. 2007; Dandrieux 2016). Les chiens atteints

de FRE déclarent en moyenne la maladie autour de l'âge de 3 ans, significativement plus jeunes que les chiens en IRE. De même, leur score CCECAI moyen est plus faible que celui des DP et IRE et leur albuminémie est plus élevée (Allenspach, Culverwell, 2016). Les entéropathies chroniques avec perte de protéines répondant au changement alimentaire ont été assez récemment décrites. Chez le Yorkshire Terrier, les trois quarts des animaux retrouvent une albuminémie normale et se stabilisent cliniquement avec un aliment adapté : Royal Canin Gastro-intestinal, Hill's i/d Low Fat, Purina HypoAllergénique, ration ménagère (Rudinsky et al. 2017). Le taux de rémission des FRE est de 66% avec un faible nombre de récurrences (Dandrieux, Mansfield 2019), la réponse au traitement étant attendue dans les deux semaines suivant la mise en place du nouvel aliment.

Si l'état clinique de l'animal le permet, l'essai de changement alimentaire peut être réalisé deux ou trois fois avant de progresser dans la démarche diagnostique. L'animal peut présenter une allergie à un composant particulier de son alimentation, une incapacité à digérer certaines substances ou une dysbiose entretenue par certains aliments ou composés. De nombreuses enseignes proposent des gammes d'aliments spécifiquement élaborées pour les chiens présentant des troubles digestifs chroniques (hypoallergénique, anallergénique, gastro-intestinal pauvre en lipides). L'objectif de ces aliments est de réduire la présence d'allergènes, notamment en proposant des protéines hydrolysées en peptides. La mise en place d'une ration ménagère peut également être proposée, sur la base d'aliments aux faibles teneurs en allergènes (viandes et poissons blancs, riz blanc très cuit, huiles végétales ou de poisson). Le régime ménager permet de varier le type de protéines et de glucides proposés à l'animal et d'augmenter la quantité d'acides gras insaturés (oméga 3) présents dans la ration. Un régime d'exclusion écartant successivement certains types d'aliments permet de cibler un composé problématique en fonction de l'évolution clinique de l'animal. La mise en place et l'observance d'une ration ménagère sont difficiles car c'est une alimentation chronophage et onéreuse, notamment chez un animal de grand format.

L'alimentation agit directement sur le microbiote par son rôle de substrat et de prébiotique (glucides complexes et acides gras non digestibles par l'animal). Elle joue un rôle immunomodulateur en diminuant le stress oxydatif et l'inflammation locale par ses interactions avec la barrière intestinale et en limitant la résorption de composés pro-inflammatoires. L'alimentation influe qualitativement sur le microbiote intestinal, favorisant certaines souches bactériennes comme les *Bifidobacteria spp* (Segarra et al. 2016; Isidori, Corbee 2022).

Aucune règle ne définit combien de changements alimentaires doivent être essayés avant de passer au stade suivant de la prise en charge. Des chiens peuvent être exclus *a priori* du groupe des FRE en passant aux étapes suivantes, soit parce que leur état clinique se dégrade, soit parce qu'un certain nombre d'essais alimentaires ont déjà été réalisés. Néanmoins, les changements alimentaires sont poursuivis durant les étapes de modulation du microbiote et pendant les traitements immunomodulateurs. Ainsi, il arrive qu'un chien réponde favorablement à la conjonction d'un traitement médical et d'une certaine alimentation, ou même au seul changement vers un aliment qui n'avait pas encore été essayé.

ii. Les modulations du microbiote : exclusion des DP

Les DP représentent une proportion variable des entéropathies chroniques, généralement admise autour des 15%. L'âge médian des chiens déclarant une DP est de 2 ans, plus jeune que les IRE. Les races de chien de grande taille y sont plus souvent représentées, le Berger Allemand notamment. Ces entéropathies ont la particularité de présenter un taux de récurrence élevé allant jusqu'à 100% dans les 6 à 12 mois après arrêt du traitement dans le cadre des ARE (Allenspach, Culverwell 2016). Le microbiote est un sujet d'étude récent et ses interactions avec l'organisme hôte ne sont pas encore toutes élucidées (immunité, homéostasie, digestion et assimilation, ...). Le Canine Microbiota Dysbiosis Index (DI) est un test utilisant une PCR quantitative pour quantifier les populations de 8 groupes bactériens au sein du microbiote intestinal. Le score qui en est issu est inférieur à 0 lors d'eubiose et supérieur à 2 lors de dysbiose marquée (AlShawaqfeh et al. 2017). L'utilisation de ce score a montré son intérêt dans la comparaison de chiens sains et de chiens atteints de CIE (Blake et al. 2019). Son utilisation en clinique reste néanmoins limitée pour le moment. En effet, un marqueur non-spécifique de dysbiose comme la cobalaminémie offre, en plus d'un argument en faveur d'une dysbiose, une orientation thérapeutique. Ce n'est pour le moment pas le cas du DI du fait de notre méconnaissance des leviers spécifiques pouvant agir sur une population bactérienne en particulier. L'étude des DP est encore limitée du fait de la prise de conscience récente autour des différents moyens d'interaction avec le microbiote digestif. Ainsi, de nombreuses données publiées l'ont été sur des ARE, prises en charge avec des traitements antibiotiques seulement.

Les prébiotiques et probiotiques permettent de favoriser une population bactérienne par apport d'un substrat qui lui est plus ou moins spécifique, par un avantage dans la compétition au sein de l'écosystème digestif. Ils peuvent également renforcer la barrière intestinale en augmentant l'expression des jonctions serrées et ont des effets indirects anti-inflammatoires en favorisant l'expression de certaines cytokines (Isidori, Corbee 2022). Les probiotiques dits multi-souches sont favorisés dans les traitements, permettant des améliorations des scores fécaux et cliniques. Des études montrent que les résultats de leur utilisation dans des populations d'animaux en FRE et ARE ne sont pour le moment pas concluants (Schmitz 2021). Néanmoins, un essai clinique randomisé en aveugle de Rossi et al. 2014 a comparé l'utilisation d'un probiotique multi-souches (VSL#3) à celle du traitement conventionnel prednisolone et métronidazole chez des chiens atteints de MICI. Cette étude montre une amélioration clinique et histologique chez les chiens des deux groupes, le groupe traité avec des probiotiques présentant en plus une augmentation de l'expression de l'ARNm des protéines de jonction, suggérant un effet bénéfique sur la barrière intestinale. L'utilisation de symbiotiques (association de prébiotiques et probiotiques) a été envisagée lors d'une étude randomisée en double aveugle par Sahoo et al. 2022 avec le symbiotique IgY chez des animaux souffrant de CIE. Son utilisation a montré une amélioration qualitative du microbiote intestinal et une diminution de marqueurs de l'inflammation comme la calprotectine et la CRP, sans apporter cependant d'améliorations cliniques ou histologiques significatives par rapport au groupe placebo.

Le métronidazole est l'antibiotique recommandé dans les protocoles de gestion des EIC. Il s'agit d'un nitroimidazole bactéricide des bactéries anaérobies possédant aussi un spectre antiprotozoaire sur *Giardia intestinalis*. Il est utilisé à la posologie de 10 à 15 mg/kg per os deux fois par jour pendant une durée variable d'un opérateur à l'autre, la durée du traitement n'ayant que peu d'influence sur le succès de celui-ci (Dandrieux, Mansfield 2019; Dandrieux 2016). Son utilisation est aujourd'hui controversée du fait des risques de développement de résistances bactériennes mais également du

fait des risques d'induction ou d'aggravation d'une dysbiose. D'autres antibiotiques sont parfois utilisés, la tylosine ayant montré une efficacité comparable à celle du métronidazole (Kilpinen et al. 2011). Le mécanisme en jeu dans l'utilisation des antibiotiques vis-à-vis de la prise en charge d'une DP est encore peu connu mais réside probablement dans la sélection de certaines souches bactériennes bénéfiques, ou dans l'élimination de souches bactériennes néfastes au profit du développement ultérieur de souches bénéfiques au sein de la niche écologique libérée.

La transplantation de microbiote fécal est une méthode plus invasive d'action sur le microbiote d'un individu. Ayant montré de bons résultats chez l'Homme dans le cadre des infections à *Clostridioides difficile* et d'autres entéropathies chroniques, son utilisation chez le chien tend à croître (Makielski et al. 2019). Les protocoles sont encore divers d'un praticien à l'autre et manquent pour le moment d'homogénéisation, certains vétérinaires utilisant les selles d'un unique chien sain comme donneur et d'autres utilisant un mélange de selles de plusieurs chiens sains. L'opération peut être répétée plusieurs fois et a pour objectif de rétablir le microbiote d'un animal malade avec celui d'un animal sain, rétablissant ainsi une interaction fonctionnelle physiologique avec l'hôte (Isidori, Corbee 2022).

iii. Biopsie et histologie

Le prélèvement de biopsie de la muqueuse du tractus digestif et son analyse histologique est une étape avancée du protocole de prise en charge des EIC. Cette étape n'est pas forcément atteinte dans le cadre des FRE ou des DP, en fonction de la réponse des animaux aux traitements. Elle est particulièrement indiquée dans le contexte d'EIC comme les MICI, souvent réfractaires aux traitements ou nécessitant une prise en charge multimodale complexe. Elle permet d'écarter l'hypothèse d'un processus tumoral et d'objectiver les lésions intestinales. Le premier constat lésionnel effectué permet de préciser la prise en charge et peut servir de point de comparaison avec des endoscopies réalisées ultérieurement au cours du suivi. Différents types de forceps à biopsie existent et aucune étude ne les différencie à notre connaissance significativement du point de vue de la qualité des biopsies prélevées en médecine vétérinaire. Une biopsie prenant une part à la fois large et profonde du tissu concerné sera jugée de qualité, d'autant plus si les tissus la composant n'ont pas été lésés ou écrasés. Les biopsies iléales sont riches de renseignement étant donné la faible épaisseur de la muqueuse à cet étage du tube digestif (Casamian-Sorrosal et al. 2010). Le tissu collecté est à immergé immédiatement dans du formol à 10% ou de formaldéhyde à 4% et doit être envoyé au laboratoire avec une feuille complète d'informations détaillées sur l'animal et sa maladie. La qualité des biopsies conditionne la qualité de l'analyse histologique.

Une classification permet de répartir les biopsies en trois catégories représentatives de leur qualité : suffisante, limite et insuffisante. Cette répartition prend en compte l'épaisseur de la muqueuse prélevée et le nombre de villosités présentes sur le prélèvement (Willard et al. 2000). A cela s'ajoute le nombre de biopsies réalisées par étage du tractus digestif. Au moins 6 biopsies de bonne qualité par localisation sont généralement recommandées, ce qui signifie jusqu'à 10 à 12 pour le duodénum et le côlon ou en cas d'artéfacts de prélèvement. L'analyse précise de ces biopsies est réalisée par un vétérinaire anatomopathologiste qui va suivre, dans une certaine mesure et avec le prisme de sa subjectivité, la classification et les scores définis par la WSAVA International Gastrointestinal Standardization Group et al. 2010. Plusieurs études se sont employées à simplifier ce modèle afin de

faciliter son utilisation et de la rendre moins dépendante du pathologiste qui l'utilise. Allenspach et al. 2019 propose la grille de lecture la plus récente inspirée de la classification de la WSAVA. Cette grille, présentée dans le tableau 8, a l'avantage d'être corrélée à l'activité clinique des MICI et d'harmoniser les lectures des pathologistes.

Tableau 8 : Monographie simplifiée des lésions du tube digestif (Allenspach et al. 2019)

	Critères morphologiques	Critères d'infiltration
Estomac	Fibrose de la muqueuse (atrophie et insolation glandulaire)	Lymphocyte intra épithélial
		Infiltration de la lamina propria : <ul style="list-style-type: none"> • Lymphocytaire/plasmocytaire • Eosinophilique • Neutrophilique
Duodénum et iléon	Perte des villosités	Infiltration de la lamina propria :
	Dégradation de la surface épithéliale	• Lymphocytaire/plasmocytaire
	Dilatation cryptique	• Eosinophilique
	Dilatation lactéale	• Neutrophilique
Côlon	Dégradation de la surface épithéliale	Infiltration de la lamina propria :
	Nombre de cellules à mucus	• Lymphocytaire/plasmocytaire
	Dilatation cryptique	• Eosinophilique
	Fibrose de la muqueuse	• Neutrophilique

Le diagnostic des MICI repose sur la mise en évidence d'une atteinte digestive chronique et l'exclusion des causes non-inflammatoires de troubles digestifs (infectieuses, parasitaires, néoplasiques, mécaniques, métaboliques) à travers le recueil des commémoratifs, l'anamnèse, l'examen clinique, des analyses coprologiques et sanguines et des examens d'imagerie médicale. Une inflammation de la muqueuse digestive est objectivée à l'examen histologique de biopsies digestives. Des essais alimentaires sont à réaliser afin d'exclure une FRE. Si les signes persistent après une modulation du microbiote par des prébiotiques et probiotiques, des TMF et un traitement au métronidazole, alors une DP est également exclue. Les MICI regroupent les IRE et les NRE.

E. Particularités des entéropathies avec perte de protéines

a. Démarche diagnostic

L'observation d'une hypoalbuminémie (< 27 g/L, valeur usuelle de LabOniris) doit systématiquement mener à en rechercher la cause, tant les conséquences de cette anomalie biologique peuvent être graves. Associée à un contexte d'EIC, l'hypoalbuminémie permet de suspecter une entéropathie avec perte de protéines. Cette localisation de la perte est difficile à mettre en évidence de façon directe : le dosage de l'inhibiteur de l' α 1-protéinase (marqueur de pertes protéiques digestives) existe chez le chien mais est peu réalisable en pratique car il n'est pas disponible en France et sa réalisation à l'étranger nécessite l'envoi de selles congelées. De plus, sa corrélation avec le taux d'albumine sanguin n'a pas été prouvé jusqu'ici. Localiser le site des pertes revient alors

à éliminer les autres causes de fuites protéiques, d'excès de consommation ou de défaut de production. Le diagnostic différentiel de l'hypoalbuminémie est résumé dans le tableau 9.

Tableau 9: Causes d'hypoalbuminémie (Ettinger 2017)

HYPOALBUMINEMIE	Maladie
DIGESTIF	Défaut d'apport, dénutrition, anorexie
	Fuite intestinale de protéines
RENAL	Glomérulopathie avec perte de protéines
CUTANE	Brûlure
HEPATIQUE	Insuffisance hépatique
Autre	Hémorragies, 3e secteur

Les MIClapp appartiennent à cette catégorie d'entéropathie, mais toutes les EIC existent dans une version avec perte de protéines. Ainsi, la nouvelle classification et répartition proposée de ces affections est maintenant celle détaillée figure 9.

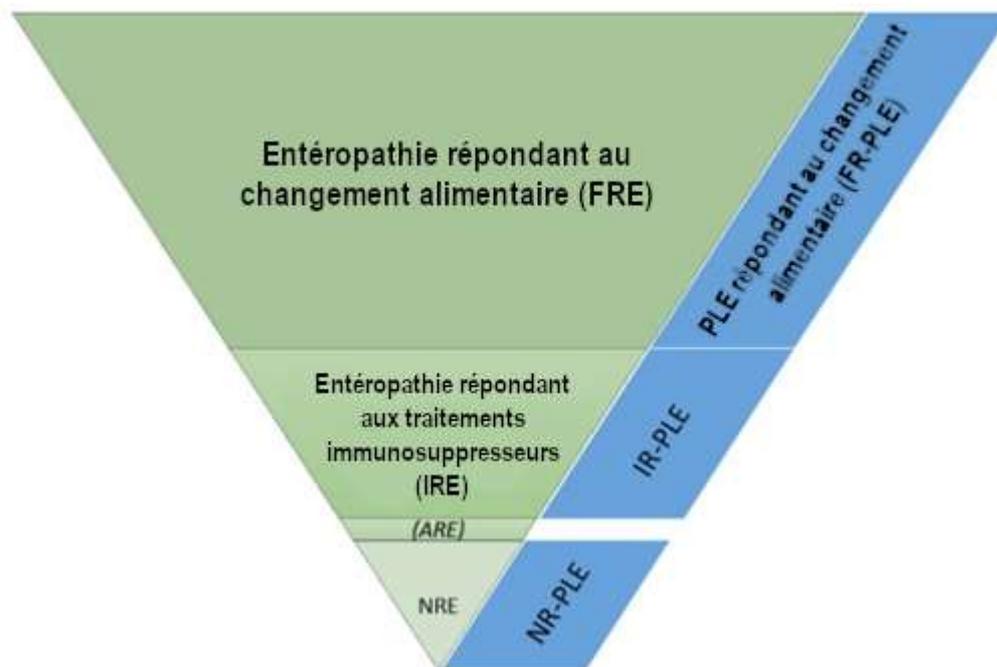


Figure 9 : Fréquences estimées des différentes entéropathies chroniques (Jergens, Heilmann 2022)

b. Epidémiologie et mécanismes

Les races Yorkshire Terrier, le Border Collie, le Berger Allemand et le Rottweiler sont plus fréquemment retrouvées au sein de ces affections, avec une moyenne d'âge à l'apparition de la maladie assez élevée (7 à 8 ans environ) pour le Yorkshire Terrier (Bota et al. 2016). Les signes cliniques recensés sont ceux d'une EIC classique, avec néanmoins plus souvent une distension abdominale, de l'ascite, des dyspnées et du prurit ainsi qu'une perte de poids plus rapide. Le principal risque de ces maladies est également la thrombo-embolie (Ridgway, Jergens 2001).

Divers mécanismes sont suspectés d'expliquer la perte de protéines au niveau digestif (Dossin, Lavoué 2011). On retrouve par exemple les obstructions lymphatiques, une augmentation de la perméabilité des vaisseaux lymphatiques par relargages de facteurs inflammatoires cellulaires et moléculaires et une altération de la structure de la muqueuse. Ils sont détaillés figure 10. L'albumine est une protéine plasmatique de faible poids moléculaire (66-69 kDa). Elle permet le transport de composés organiques insolubles (bilirubine, acides gras) et de cations (calcium, magnésium, zinc, cuivre). Elle joue un rôle majeur dans la régulation de la pression oncotique du fait de sa petite taille et de son abondance dans le sang (35 à 50% de la masse des protéines du sang). Elle est la première protéine à fuir au sein de la lumière du tube digestif et l'hypoalbuminémie est souvent la première variation observée au sein des protéines sériques (Ettinger 2017).

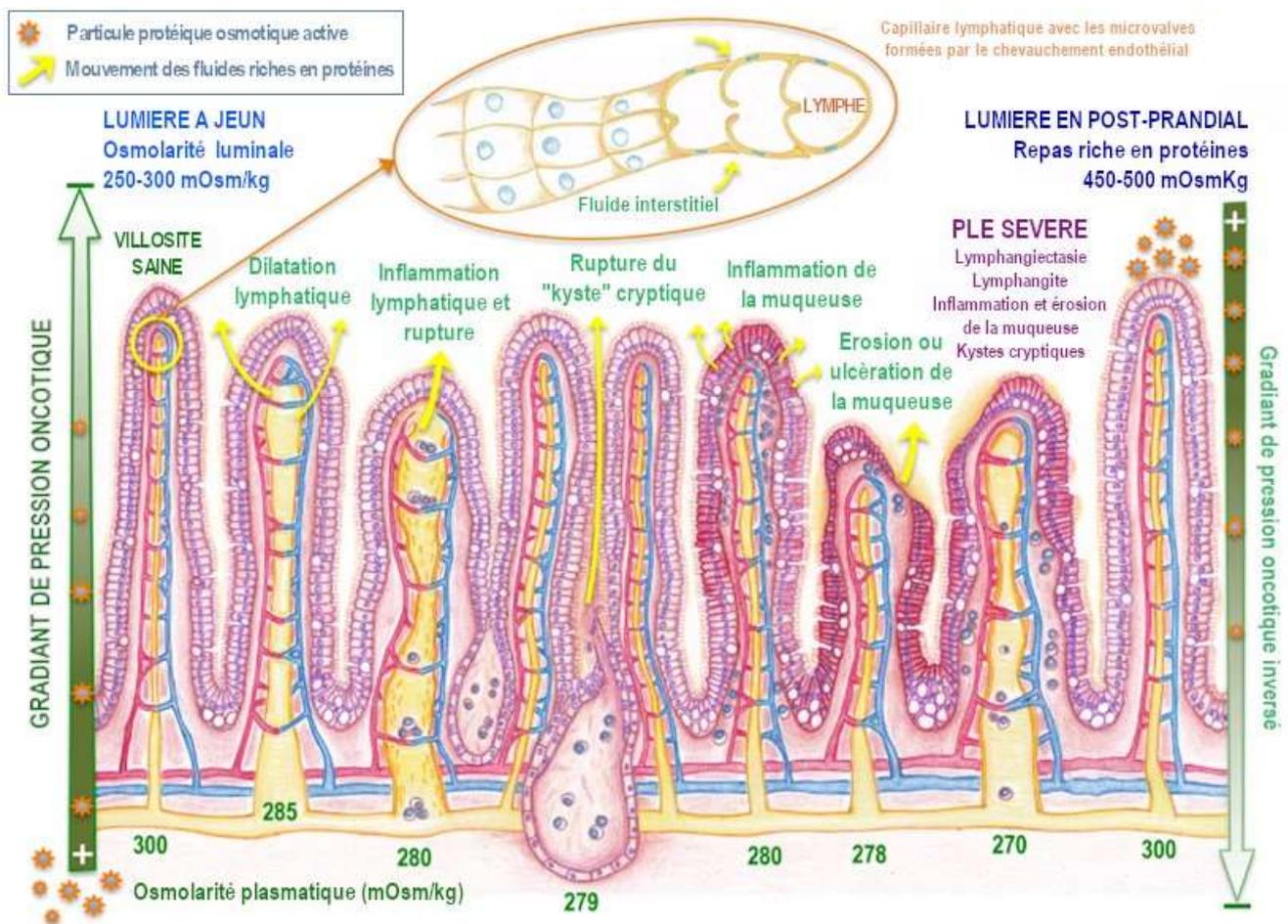


Figure 10: Schéma détaillant divers mécanismes expliquant la perte de protéines au niveau de la muqueuse intestinale (Craven, Washabau 2019)

Les MICI peuvent s'accompagner ou non d'une perte de protéines par voie digestive (MIClapp et MICIspp), objectivée par la présence d'une hypoalbuminémie (< 27 g/L, normes de LabOniris). La localisation de ces pertes digestives passe par l'exclusion des autres causes de pertes protéiques ou des causes d'insuffisance de production. Certaines races sont plus représentées au sein des MIClapp, comme le Yorkshire Terrier, le Border Collie, le Berger Allemand et le Rottweiler. La moyenne d'âge d'apparition de la maladie est d'environ 7 ans. La perte de protéine par voie digestive est imputable à une atteinte de l'intégrité de la muqueuse et à des modifications des vaisseaux lymphatiques localement.

F. Traitement des MICI : une prise en charge multimodale

a. L'alimentation

Les FRE étant l'entité la plus fréquente, à la fois parmi les entéropathies chroniques au sens large (environ 40%) mais également parmi les entéropathies chroniques inflammatoires (environ 66%), l'adaptation de l'alimentation et la recherche d'une ration qui améliore l'état clinique de l'animal est un pilier majeur du traitement de ces maladies (Volkman et al. 2017). De nombreux animaux ne répondant pas totalement aux changements alimentaires s'en trouvent tout de même améliorés. L'alimentation peut en effet être adaptée en réponse aux examens complémentaires réalisés. La part des lipides dans la ration d'un animal dont les biopsies digestives ont mis en évidence une lymphangiectasie peut être diminuée, l'absorption digestive des graisses nécessitant le passage de celles-ci dans le réseau lymphatique digestif. Une alimentation riche en protéines tend à rétablir un gradient de pression oncotique intestinale physiologique chez un chien présentant une perte de protéines par voie digestive. Un chien peut présenter une perte de protéines par voie digestive et des lésions de lymphangiectasie, l'aliment préconisé est alors riche en protéines et pauvre en lipides. L'objectif est de trouver l'aliment le plus adapté au tableau clinique global de l'animal.

Par ailleurs, certains animaux peuvent se voir proposer deux types d'alimentations différentes au début de leur prise en charge, puis, faute de réponse adéquate, passer aux étapes de modulation du microbiote et enfin des traitements immunomodulateurs. Ces cas considérés comme des MICI *stricto sensu* peuvent pourtant se révéler être des FRE au fil de leur prise en charge, lors d'un changement alimentaire vers un aliment qui n'avait pas encore été essayé et qui entraîne une résolution de leurs signes cliniques. Ainsi, quel que soit le type exact de l'entéropathie prise en charge, la recherche d'une alimentation plus adaptée reste un levier majeur du traitement de ces maladies (Makielski et al. 2019).

b. Intervention sur le microbiote digestif

L'utilisation de probiotiques multi-souches dans le traitement des MICI semble pertinente du fait, entre autre, de l'induction d'une augmentation de l'expression des protéines associées aux jonctions serrées entre les cellules de la muqueuse intestinales (White et al. 2017) et d'une diminution

des infiltrats inflammatoires à cellules T CD3+ (Rossi et al. 2014). Elle permet également le rééquilibrage du microbiote digestif (augmentation du nombre de *Bacteroides spp* et de *Clostridium spp*), notamment au sein de la couche de mucus proche de la muqueuse intestinale. L'utilisation du probiotique multi-souches VLS#3 (contenant 8 souches bactériennes) diminue la sévérité des scores cliniques et histologiques, réduit localement l'inflammation (diminution de la calprotectine fécale et de la CRP) et participe à la restauration de l'intégrité de la muqueuse digestive (Sahoo et al. 2022; Rossi et al. 2014), suggérant un rôle important des probiotiques, a minima en traitement complémentaire.

Le métronidazole (antibactérien et antiparasitaire de la famille des nitro-imidazolés) est le principal antibiotique recommandé dans la prise en charge des entéropathies chroniques. A celui-ci s'ajoute la tylosine (macrolide bactériostatique à large spectre), avec un niveau de preuve pour le moment moindre (Makielski et al. 2019). Un traitement au métronidazole et à la prednisone n'a pas montré d'intérêt dans la prise en charge spécifique des MICI comparé à un traitement à la prednisone seulement (Jergens et al. 2010).

La transplantation de microbiote fécal a montré des résultats intéressants en médecine humaine et dans une certaine mesure chez le chien. La TMF, associée à un traitement standard (fluidothérapie, antiémétique, protecteurs gastriques, antibiotiques), permet une résolution plus rapide des signes cliniques et une durée d'hospitalisation plus courte des chiots atteints de parvovirose en comparaison avec des chiots ne recevant que le traitement standard (Pereira et al. 2018). Une étude de NIINA et al. 2021 réalisée sur 9 chiens atteints de MICI a montré une amélioration qualitative de leur microbiote intestinal et une diminution significative de leur score CIBDAI à la suite de la TMF. Collier et al. 2022 a comparé un traitement de MICI classique (prednisone et alimentation hypoallergénique) associé à une TMF au traitement classique seul chez 13 chiens atteints de MICI et répartis en deux groupes. Cette étude montre une diminution significative du score CCECAI dans les deux groupes au cours du traitement, mais aucune différence significative entre les scores CCECAI des deux groupes. La TMF peut être réalisée par voie haute via une sonde naso-duodénale ou par endoscopie, ou par voie basse après des lavements ou à nouveau par endoscopie. La TMF par voie basse a montré une meilleure efficacité chez l'humain sans que cette observation n'ait pour le moment été objectivée chez le chien (Chaitman et al. 2016). La réalisation de la TMF peut nécessiter une sédation ou une anesthésie en fonction de la méthode et de la voie d'administration choisies (voie basse ou endoscopie notamment). Sa réalisation devient alors plus difficile dans le cas d'individus très amaigris, en hypoalbuminémie, dont le pronostic vital est péjoré lors anesthésie.

c. Traitement immunosuppresseur

La prise en charge des MICI passe presque systématiquement par un traitement immunomodulateur. La corticothérapie est un des premiers leviers d'action utilisés, notamment à travers la prednisolone et le budésonide. A ce jour, aucune différence n'a été mise en évidence entre l'efficacité de ces deux molécules (Dye et al. 2013). En cas de réponse insatisfaisante à la corticothérapie, d'autres traitements immunomodulateurs sont envisagés, comme la ciclosporine ou encore des synergies de molécules comme l'association chlorambucil et prednisolone ou azathioprine et prednisolone. Environ 20% des chiens atteints d'EIC répondent aux traitements immunomodulateurs, avec parmi eux jusqu'à 65% de rémission selon certaines études. En cas

d'absence de réponse en deux semaines, l'animal peut être considéré comme NRE, a minima temporairement le temps d'explorer d'autres médicaments et aliments (Allenspach, Culverwell 2016; Dandrieux, Mansfield 2019).

Une étude menée sur 14 animaux souffrant de MICI ne répondant pas aux corticostéroïdes a évalué l'utilisation de la ciclosporine administrée à la dose de 5 mg/kg *per os* une fois par jour pendant 10 semaines (Allenspach et al. 2006). Il en ressort une amélioration significative du score du CIBDAI et une diminution de l'infiltration lymphocytaire suggérant que la ciclosporine est une alternative thérapeutique envisageable.

Du fait de son utilisation dans le traitement de certaines néoplasies du chat, le recours au chlorambucil, un agent alkylant cytostatique, a été envisagé chez le chien dans le cadre des MICIapp. De même, inspirée de son utilisation en médecine humaine dans les traitements de la MC et de la RCH, l'administration d'azathioprine a également été employée chez le chien. Ces deux molécules ont été utilisées en combinaison avec la corticothérapie et la comparaison de leur efficacité a été réalisée par Dandrieux et al. 2013 sur des populations d'animaux en PLE. Parmi les 13 animaux du groupe recevant le traitement prednisolone (2 mg/kg *per os* une fois par jour) et azathioprine (2 mg/kg *per os* une fois par jour), la médiane de survie était de 30 jours. La médiane de survie n'a pas été atteinte parmi les 14 animaux ayant reçu le traitement prednisolone (1 à 2 mg/kg *per os* une fois par jour) et chlorambucil (4 à 6 mg/m² de surface corporelle, *per os* une fois par jour). De plus, les animaux recevant l'association prednisolone et chlorambucil ont montré une augmentation de leur albuminémie et un gain de poids.

La prise en charge des MICI repose sur trois leviers. L'alimentation, par son rôle prébiotique et en fonction de sa teneur en allergène, est un pilier important du traitement. Divers types d'aliments ont été conçus à cette fin (faibles en lipides, protéines hydrolysées en peptides). L'utilisation de probiotiques multi-souches et la réalisation de TMF permettent de diminuer la sévérité clinique de la maladie et l'inflammation locale. Enfin, divers traitements immunomodulateurs diminuent l'expression clinique des MICI (prednisolone, ciclosporine, association prednisolone et chlorambucil) et permettent parfois une rémission (IRE).

G. Pronostic

Les entéropathies chroniques inflammatoires représentent un enjeu particulier du point de vue du pronostic de ces maladies et de la communication avec les propriétaires. En effet, prédire l'évolution de la maladie et ses chances de rémission est particulièrement difficile et il est important de faire comprendre aux propriétaires que la prise en charge risque de nécessiter de la rigueur de leur part et cela durant toute la vie de l'animal. Le pronostic des MICI à proprement parler a pour le moment peu été étudié à notre connaissance, alors que nous disposons désormais d'un peu de recul quant à celui des EIC dans leur globalité et des entéropathies chroniques avec pertes de protéines.

Ainsi, dans le cadre d'une EIC, l'association entre un CIBDAI élevé et un pronostic réservé, notamment au long cours, est avérée. Néanmoins, cette corrélation au pronostic est encore plus pertinente avec le CCECAI, un score supérieur à 8 (Allenspach et al. 2007; Kathrani, Sánchez-Vizcaíno

2019) étant associé à un pronostic très réservé. Le choix d'utiliser l'albumine plutôt que la cobalaminémie pour réaliser ce score s'est appuyé sur la disponibilité de ces mesures en clinique conventionnelle. La cobalaminémie est un paramètre néanmoins tout à fait valable dans l'estimation du pronostic et de la sévérité de la maladie (pronostic réservé pour une cobalaminémie < 200 ng/L, Volkmann et al. 2017). Le score endoscopique du duodénum est également un facteur pronostic utilisable, néanmoins le score histologique observé sur des biopsies réalisées sur des chiens atteints d'EIC ne semble pas corrélé au pronostic de cette affection bien que des études de plus grande ampleur soit nécessaires (Allenspach et al. 2007). Une hypocalcémie, une hypovitaminose D et un hématoците bas sont aussi des facteurs pronostics négatifs (Volkmann et al. 2017).

Un score endoscopique du duodénum haut, des scores CIBDAI et CCECAI élevés, une perte de poids marquée, l'hypovitaminose D et l'hypocobalaminémie sont des facteurs pronostics défavorables avérés lors de PLE (Allenspach, Culverwell 2016; Nakashima et al. 2015).

Le pronostic des FRE est plus favorable que celui des ARE ou des MICI. La plupart des chiens en rémission de FRE pouvant même reprendre par la suite leur régime alimentaire initial. La proportion de chiens souffrant d'une NRE parmi les chiens atteints d'entéropathie chronique au sens large oscille selon les études entre 5% et 20%. Ces chiens présentant également une dégradation clinique difficile à freiner, ils sont plus souvent sujets à être euthanasiés (Allenspach et al. 2007; Holmberg et al. 2022).

Peu d'informations sont pour le moment disponibles à propos du pronostic des MICI. Dans le cadre d'une EIC, des scores CIBDAI ou CCECAI élevés (>8), une hypoalbuminémie et une hypocobalaminémie sont des facteurs pronostics négatifs importants. Dans une moindre mesure, l'hypocalcémie, l'hypovitaminose D et un hématoците bas sont également des facteurs pronostics négatifs.

Etude expérimentale

I. Questionnement scientifique

Bien que nos connaissances sur les EIC se précisent d'année en année, une grande partie de leur pathogénie reste à élucider. Ce constat est *a fortiori* vrai pour les MICI, dont la physiopathogénie et l'étiologie sont encore très incomplètement comprises, notamment car l'étude de ces maladies sous-entend une sélection très rigoureuse des individus malades.

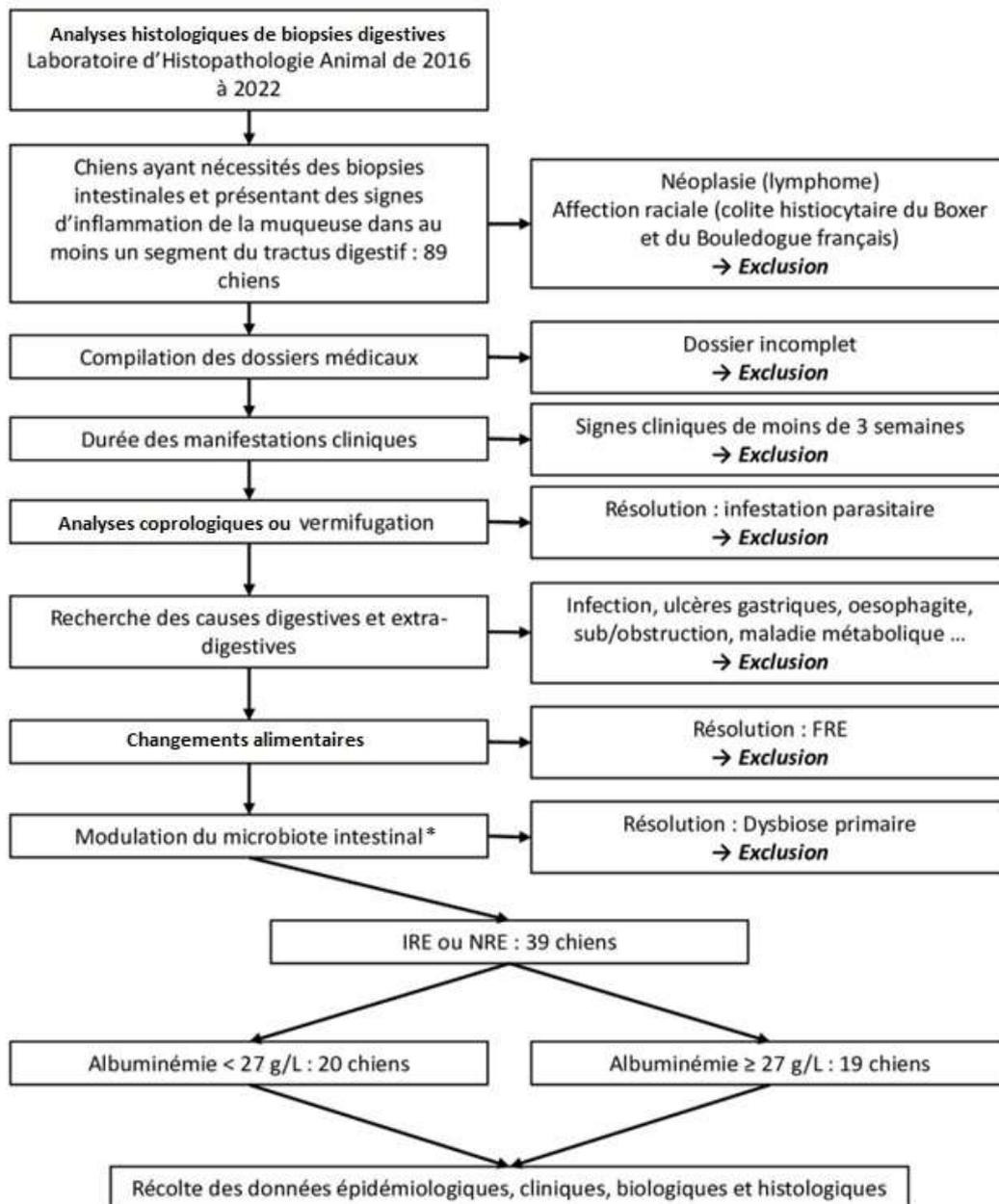
Déjà rendue complexe par leur origine multifactorielle, l'étude des MICI doit également être confrontée à une autre dimension importante de l'expression clinique de certaines de ces maladies : la perte de protéines par voie digestive. L'hypoalbuminémie étant une observation biologique qui péjore le pronostic tant les rôles de l'albumine sont variés et importants (pression oncotique ou transports des hormones et de principes actifs par exemple), une meilleure connaissance de l'expression clinique des MICIapp est d'une importance médicale majeure dans la détection et la prise en charge précoce des animaux malades.

Le terme MICI a souvent été utilisé à l'excès pour décrire des entéropathies chroniques difficiles à caractériser et réfractaires aux différentes tentatives thérapeutiques. De plus en plus, la prudence et la rigueur sont de mises dans son utilisation et les études qui discriminent efficacement les MICI (NRE et IRE) des autres EIC (FRE et DP par exemple) sont encore peu nombreuses. Plus rares encore sont les études qui abordent des MICI bien définies tout en les observant à l'aune de la perte de protéines par voie digestive. Chaque cohorte d'étude créée sur le sujet est alors une nouvelle occasion d'enquêter sur l'épidémiologie, les signes et conséquences cliniques et biologiques de ces MICI sans et avec perte de protéines. Empiriquement, nous supposons classiquement que les MICI avec perte de protéines (MICIapp) sont plus graves cliniquement que les MICI sans perte de protéines (MICIspp). Nous nous attacherons donc ici à les comparer du point de vue épidémiologique, clinique et dans une moindre mesure biologique. Les animaux atteints ont-ils un profil en particulier ? Existe-t-il des éléments accessibles au clinicien (signes et scores cliniques) qui permettraient de suspecter une MICIapp et de justifier la réalisation d'examen complémentaires ?

II. Matériel et méthodes

A. Design de l'étude

Cette étude rétrospective a été réalisée en utilisant la base de données du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire (CHUV) d'Oniris VetAgroBio Nantes (Nantes, France). Les individus de notre cohorte ont été sélectionnés en suivant un protocole d'exclusion détaillé figure 11. Les animaux inclus dans l'étude ont été reçus au CHUV entre Septembre 2016 et Juin 2022.



* : prébiotiques, probiotiques, TMF, métronidazole

Figure 11: Schéma de la conception de l'étude, protocole de la constitution de la cohorte de l'étude

B. Population d'étude

a. Critères d'inclusion

La création de notre cohorte a commencé en recherchant les animaux ayant nécessité une endoscopie digestive avec prélèvements de biopsies de muqueuse et dont les résultats mettaient en évidence une inflammation de la muqueuse du tractus digestif. Des mots clefs comme « chien », « inflammation ou entérite ou colite ou iléite ou gastrite » ou encore « intestin ou digestive » ont été utilisés dans l'onglet « Recherche » de la base de données 4D du Laboratoire d'Histopathologie Animal (LHA) d'Oniris VetAgroBio. Les dossiers des animaux ainsi obtenus ont été compilés depuis la base de données CLOVIS du CHUV d'Oniris VetAgroBio (comptes-rendus de consultation et examens complémentaires).

b. Critères d'exclusion

Les dossiers incomplets, les chiens malades depuis moins de 3 semaines et les animaux répondant à une vermifugation ont d'abord été exclus de l'étude. Sur la base des résultats de numérations-formules sanguines et d'analyses biochimiques complètes, les animaux présentant une cause extra-digestive de troubles digestifs (cause métabolique ou infectieuse par exemple) ont été exclus également. Suite à une échographie abdominale et une endoscopie digestive, les animaux dont la maladie relève d'une obstruction ou de sub-obstruction digestive, des ulcères gastriques ou duodénaux, ou encore des malformations du tractus digestif ont aussi été exclus. Parmi les animaux restants, ceux qui ont répondu à un changement alimentaire (régime d'éviction ménager ou hypoallergénique) dans les 10 premiers jours de son instauration ou qui ont répondu à des traitements modulateurs du microbiote digestif (pré- et pro-biotiques, transplantation de microbiote fécale, métronidazole 12.5 mg/kg deux fois par jour) ont été exclus de l'étude.

Les chiens présentant une hypoalbuminémie secondaire à une insuffisance hépatique ou à des fuites protéiques rénales ont aussi été exclus.

c. Constitution des groupes

L'albuminémie des chiens sélectionnés a été le critère déterminant de la dichotomie entre nos deux groupes d'animaux. La valeur la plus basse d'albuminémie répertoriée pour un animal a été utilisée pour le classer soit dans le groupe MIClapp si celle-ci est inférieure strictement à 27 g/L, ou dans le groupe MICIspp si cette valeur est supérieure ou égale à 27 g/L.

C. Recueil des données cliniques

Les animaux accueillis au CHUV d'Oniris VetAgroBio sont d'abord reçus en consultation par des étudiants qui ont accès à des feuilles de consultation en résumant le déroulé, de la prise des commémoratifs et de l'anamnèse à l'examen clinique.

Des feuilles de consultation spécifiques (annexe 2) sont utilisées pour les consultations de gastro-entérologie. Elles permettent de recueillir de manière détaillée et organisée les commémoratifs, l'anamnèse et les paramètres cliniques : historique de l'alimentation et de ses effets sur la consistance des selles, signes digestifs et leur évolution (selles, renvois, ...), scores fécaux, examens complémentaires réalisés, traitements mis en place et leurs effets, ...

a. Epidémiologie

La race, le sexe, le statut reproducteur et l'âge des animaux à l'apparition des signes cliniques de leur MICI ont été extraits des dossiers.

L'âge des animaux a été relevé à des étapes charnières : lors de leur première consultation vétérinaire concernant leur entéropathie, lors de leur première consultation au CHUV d'Oniris VetAgroBio à propos de cette entéropathie, et lors de la biopsie digestive de la démarche diagnostique des MICI. A partir de ces valeurs, les délais entre l'apparition des signes cliniques et la première consultation vétérinaire, la première consultation à Oniris VetAgroBio et l'endoscopie digestive, ont été calculés.

b. Signes cliniques

Les signes cliniques présentés par un animal durant l'ensemble de son suivi ont été compilés (tableau 12). L'apparition d'un signe clinique une seule fois durant ce suivi suffit à ce qu'il soit répertorié. Les premiers signes cliniques apparus chez chaque individu ont également été recensés.

La sévérité et la fréquence de certains signes cliniques servant à calculer les scores CIBDAI et CCECAI ont également été relevés (atteinte de l'état général, vomissements, fréquence et consistance des selles, ...). L'évaluation de ces items, en partie adaptée à notre étude et notamment à son caractère rétrospectif (utilisation de comptes-rendus non spécifiques), est présentée dans le tableau 10. L'appréciation de chaque item est explicite lorsqu'une feuille de consultation spécifique a été utilisée (score déjà inscrit) et implicite sinon (extrapolée de la sémantique employée, tableau 10).

La perte de poids maximale observée a été répertoriée pour chaque animal. Elle est exprimée en pourcentage du poids avant la déclaration des signes cliniques.

Tableau 10 : Grille de calcul des scores CIBDAI et CCECAI, adaptée à la cohorte de l'étude

Score	Item	Score de l'item		
		1	2	3
C I B D A I	Etat général	Atteinte discrète	Atteinte modérée	Atteinte sévère
	Appétit	Hyporexie discrète	Hyporexie modérée	Anorexie
	Vomissements	1 par semaine	2 à 3 par semaine	Au moins 4 par semaine
		"ponctuellement" "de temps en temps"	"fréquemment" "souvent"	"tous les jours"
	Consistance des selles	"molle"	"boueuse", "presque liquide"	"liquide", "aqueuse"
		Score fécal 3 à 4/7	Score fécal 5 et 6/7	Score fécal 7/7
	Fréquence des selles	Jusqu'à 3 fois par jour	4 ou 5 fois par jour	Au moins 6 fois par jour
		ou mucus/sang		
	Perte de poids	1 - 5%	5 - 10 %	> 10 %
	Albumine	18,1 - 23 g/L	15,1 - 18 g/L	< 15 g/L
Œdème/épanchement	Discret	Modéré	Sévère	
Prurit	Léger et ponctuel	Modéré et fréquent	Sévère, même la nuit	

c. Scores cliniques

Les scores fécaux ont été explicitement expliqués aux propriétaires (annexe 1) puis rapportés sur les feuilles de consultation spécifiques. Lorsque la consultation se déroule sans feuille spécifique, le score fécal est soit tout de même renseigné soit interprété *a posteriori* en fonction de la sémantique employée pour décrire les selles (tableau 10).

L'indice de condition corporelle (ICC) a systématiquement été rapporté à chaque consultation.

Les scores CIBDAI et CCECAI ont été calculés préalablement lorsqu'une feuille de consultation spécifique a été utilisée. Dans le cas contraire, ils ont été calculés *a posteriori* en fonction de la relecture des différents items qui les composent, détaillés dans le tableau 1 également. Le CCECAI modifié (CCECAI sans l'item albumine) a été calculé *a posteriori* pour cette étude.

d. Données biologiques

Les valeurs d'albuminémie, de protéinémie totale, de folatémie, de cobalaminémie et de calcémie ont été recueillies. La globulinémie des animaux a été calculée par soustraction de l'albuminémie à la protéinémie totale.

D. Analyse statistique

Les données de notre étude ont été analysées à l'aide du logiciel R Studio® sous la version 2022.07.2 Build 576.

a. Données quantitatives

Les données quantitatives de cette étude sont : l'albuminémie, la protéinémie totale, la globulinémie, la folatémie, la cobalaminémie, la calcémie, l'âge, les délais et la perte de poids. La normalité de la distribution de ces variables a été testée en considérant les résultats des tests de Shapiro-Wilk en parallèle de graphiques quantile-quantile et de graphiques de densité.

L'âge et l'ensemble de délais calculés ne suivent pas une distribution normale. L'analyse de cette partie non paramétrique des données a été réalisée avec le test de Wilcoxon.

Les scores CIBDAI, CCECAI et CCECAI modifié ont été envisagés comme des variables qualitatives et quantitatives. Leur analyse en tant que variables quantitatives non paramétriques s'est avérée plus pertinente et a donc été également réalisée via le test de Wilcoxon.

L'ensemble des données biologiques analysées suit une distribution normale. L'analyse de ce groupe de variables a été réalisée avec des t-test.

Les valeurs de calcémie ionisée et de calcémie totale répertoriées étant peu nombreuses (tableau 6), aucune analyse statistique n'a été réalisée sur ces données.

b. Données qualitatives

L'ensemble des signes cliniques répertoriés et les réponses aux traitements sont des données qualitatives. Leur comparaison a été réalisée via un test du χ^2 .

Les items servant à calculer les scores CIBDAI et CCECAI, le score fécal et l'ICC sont des variables ordinales dont la comparaison a reposé sur un test non paramétrique de Fisher-exact.

L'ensemble des tests statistiques réalisés (sur les données quantitatives et qualitatives) nécessitent une p-value de 0,05 ou moins pour conclure à un résultat statistiquement significatif.

c. Analyse factorielle des correspondances multiples (AFCM)

Une AFCM a été réalisée afin d'explorer et de croiser les variables des deux groupes dans leur ensemble. Cette méthode est descriptive et ne renvoie pas à un test d'hypothèse.

III. Résultats

A. Epidémiologie de la cohorte

La cohorte de notre étude rassemble 39 chiens. Le groupe MICIspp compte 19 chiens et le groupe MIClapp en compte 20. Parmi les 19 chiens du groupe MICIspp, 5 d'entre eux ont été suivis avec des feuilles de consultation spécifiques. Chez les 20 animaux MIClapp, 4 d'entre eux ont été reçus avec ces feuilles.

a. Races

Notre cohorte est composée de 25 races de chien différentes (figure 12). Parmi celles-ci, le Yorkshire Terrier et le Berger Allemand sont les plus représentées (respectivement 15% et 13% des animaux). Aucune différence statistique significative n'a été mise en évidence dans la répartition des races entre les groupes MICIspp et MIClapp (Fischer exact, p-value = 0,5).

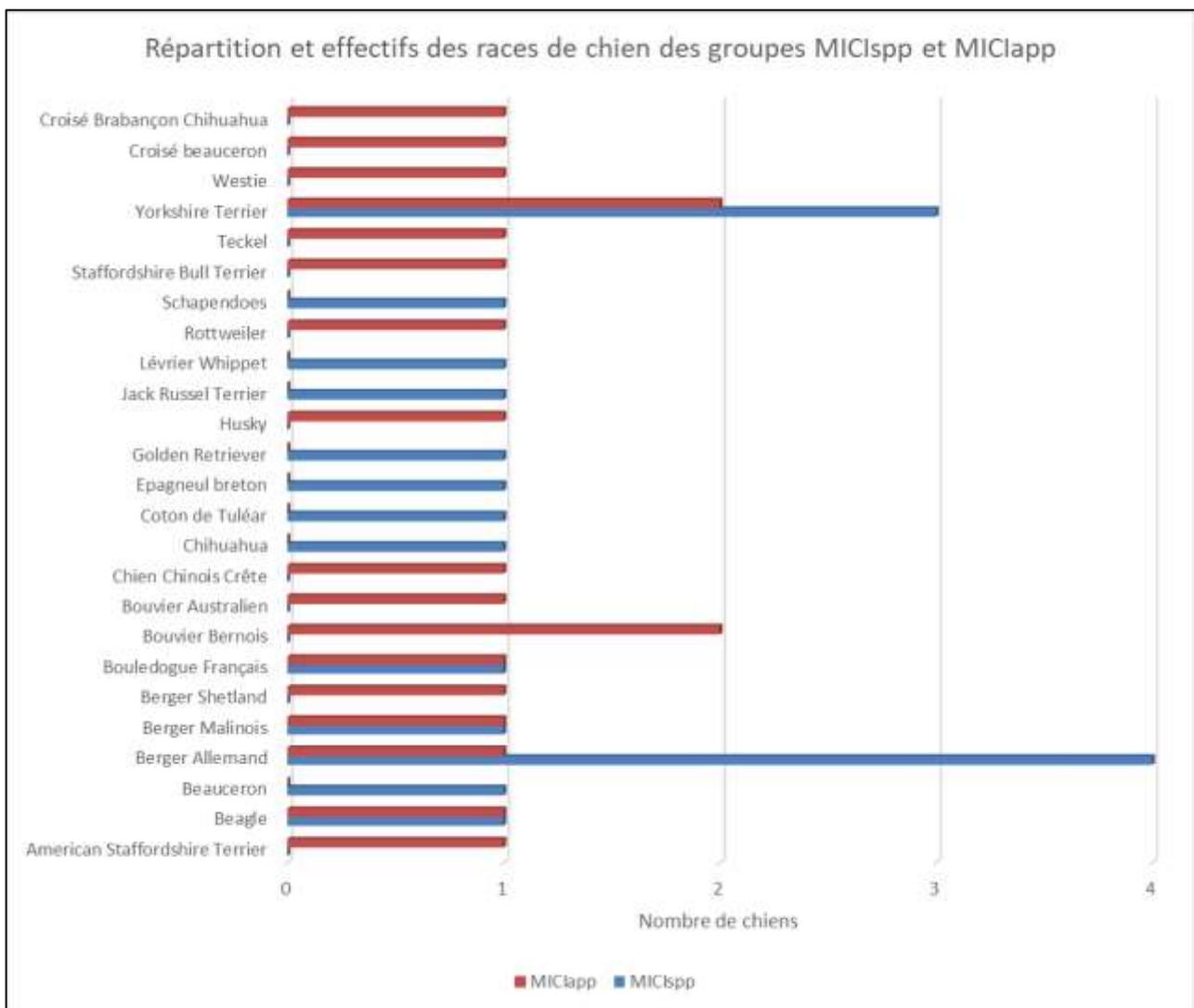


Figure 12: Graphique des effectifs des races des groupes MICIspp et MIClapp

b. Ages

L'âge moyen auquel les chiens du groupe MICIspp déclarent pour la première fois des signes de la maladie est de 47 mois (médiane = 38 ; intervalle : 2-146), soit 3 ans et 11 mois. Pour le groupe MIClapp, cet âge est de 65 mois (médiane = 56 ; intervalle : 21-139), soit 5 ans et 5 mois. L'âge moyen des animaux de la cohorte est de 56 mois (médiane = 55 ; intervalle : 2-146), soit 4 ans et 7 mois. Aucune différence statistique significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes concernant l'âge d'apparition des premiers signes cliniques (Wilcoxon, p-value = 0,1).

Le délai entre l'apparition de ces signes et la première consultation vétérinaire est en moyenne de 3 mois (médiane = 0, intervalle : 0-47) pour le groupe MICIspp et de 0,5 mois (médiane = 0, intervalle : 0-2) pour le groupe MIClapp. Il n'est pas significativement différent entre les deux groupes (Wilcoxon, p-value = 0.6564). Le délai moyen entre l'apparition des signes et la première consultation à Oniris VetAgroBio est de 23 mois (médiane = 12 ; intervalle : 1-79) pour le groupe MICIspp et de 4 mois (médiane = 2 ; intervalle : 0-37) pour le groupe MIClapp. Cette différence est significative (Wilcoxon, p-value = 0,0001). Le délai entre l'apparition des signes et la première endoscopie digestive est de 25 mois (médiane 19, intervalle 2-79) pour le groupe MICIspp et de 6 mois (médiane = 2,5 ; intervalle : 0-37) pour le groupe MIClapp. Ce délai significativement différent entre nos deux groupes (Wilcoxon, p-value = 0,0003).

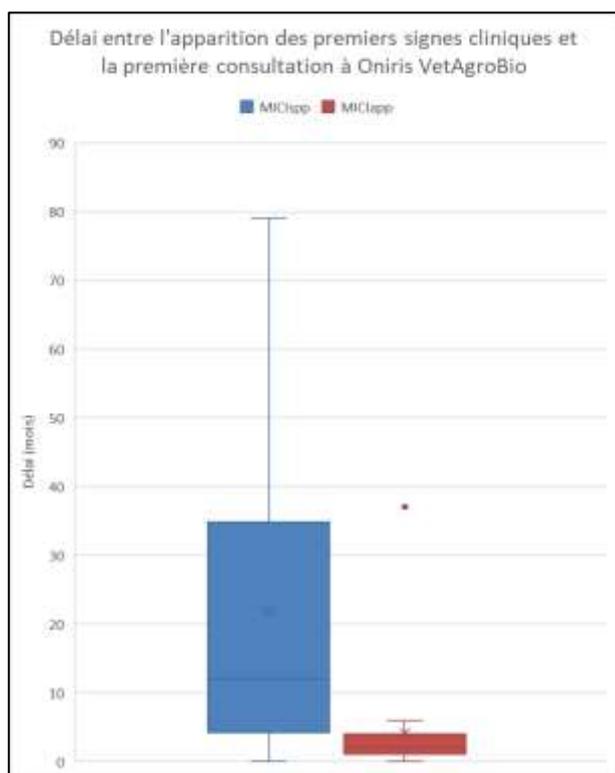


Figure 14: Diagramme en boîte des délais entre l'apparition des premiers signes cliniques et la première consultation à Oniris VetAgroBio

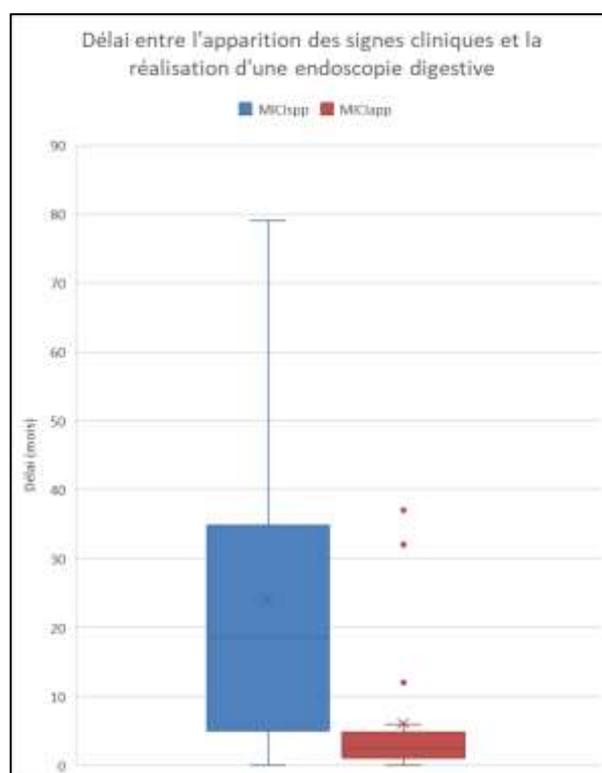


Figure 13: Diagramme en boîte des délais entre l'apparition des premiers signes cliniques et la réalisation d'une endoscopie digestive

c. Sexes

La cohorte compte 24 mâles (6 castrés, 18 entiers) et 15 femelles (8 stérilisées, 7 entières), avec un sex-ratio de 62%, sans différence statistique significative dans la répartition des sexes (χ^2 , p-value = 0,15). On retrouve 15 chiens et 4 chiennes dans le groupe MICIspp alors que le groupe MIClapp est constitué de 9 mâles et 11 femelles. Cette répartition est significativement différente (Fisher exact, p-value = 0,048). Dans le groupe MICIspp, il y a 10 mâles entiers, 5 mâles castrés, 3 femelles entières et 1 femelle stérilisée, alors que le groupe MIClapp compte 6 mâles entiers, 1 mâle castré, 7 femelles stérilisées et 4 femelles entières. Cette répartition des statuts reproducteurs n'est pas statistiquement différente entre les deux groupes (Fisher exact, p-value = 0,057).

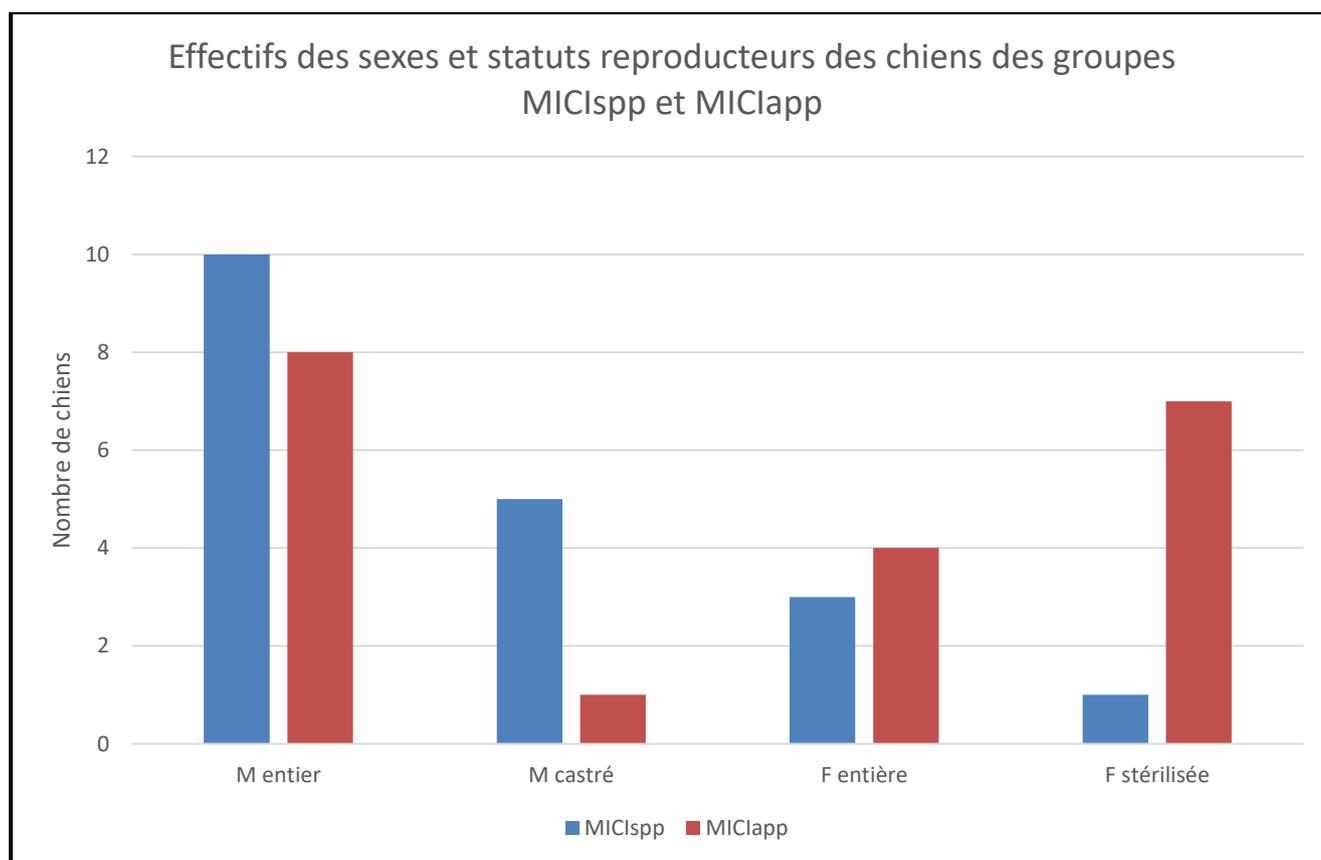


Figure 15: Graphique de la répartition des sexes et statuts reproducteurs au sein des groupes MICIspp et MIClapp

B. Signes cliniques

Au sein du groupe MICIspp, 12 chiens ont présenté de la diarrhée comme premier signe clinique, 6 ont d'abord présenté des vomissements et un chien a débuté l'expression de la maladie par la position de la prière. Dans le groupe MIClapp, 16 chiens ont eu de la diarrhée en premier lieu, 2 des vomissements, 1 chien a commencé par maigrir et 1 autre a d'abord eu une distension abdominale. Il n'y a pas de différence statistique significative entre les deux groupes si l'on s'intéresse uniquement

aux diarrhées (χ^2 , p-value = 0,4166) et aux vomissements (χ^2 , p-value = 0,2036) comme premier signe clinique.

Aucune différence statistique significative n'a été observée entre les groupes MICIspp et MIClapp concernant les signes cliniques répertoriés (tableau 11).

Tableau 11 : Effectifs des signes cliniques observés au sein des groupes MICIspp et MIClapp

	MICIspp	MIClapp	Chi ² , p-value
Diarrhée	15	19	0,3079
Méléna	4	1	0,3079
Hématochézie	6	3	0,3964
Selles mucoïdes	3	3	1
Flatulences	5	3	0,6326
Borborygmes	5	3	0,6326
Ténesme, épreinte	3	1	0,5605
Vomissements	10	5	0,1488
Hématémèse	2	2	1
Halitose	1	2	1
Hyporexie	13	11	0,5948
Amaigrissement	10	16	0,081
Cachexie	2	4	0,7072
Œdèmes	0	1	1
Posture de la prière	2	1	0,9631
Distension abdominale	1	6	0,1108
Abattement	10	12	0,888
Asthénie, fatigabilité	4	5	1

La perte de poids moyenne exprimée en pourcentage du poids avant les premiers signes cliniques des animaux du groupe MICIspp est de 8,23% (écart-type 8,76). Cette valeur est de 9,9% pour le groupe MIClapp (écart-type 8,84). Aucune différence statistique significative n'existe entre les deux groupes de l'étude quant à cette variable (t-test, p-value = 0,56).

C. Scores cliniques

Tableau 12 : Tableau de contingence des items des scores CIBDAI et CCECAI, p-value de ces items après un test Fisher entre les groupes MICIspp et MIClapp

	Item	MICIspp						MIClapp						Fisher, p-value	
		0	1	2	3	Moy	Med	0	1	2	3	Moy	Med		
C C E C A I	C	Etat général	8	6	3	2	0,947	1	4	11	5	0	1,05	1	0,1789
	I	Appétit	7	9	1	2	0,895	1	8	7	4	1	0,9	1	0,5681
	B	Vomissements	8	4	2	5	1,211	1	12	3	3	2	0,75	0	0,5516
	D	Consistance selles	4	3	2	10	1,947	3	0	1	4	15	2,7	3	0,0955
	A	Fréquence selles	15	0	0	4	0,632	0	13	1	3	3	0,8	0	0,2794
	I	Perte poids	8	1	5	5	1,368	2	4	5	1	10	1,85	2,5	0,0499
		Albuminémie	19	0	0	0	0	0	4	9	5	2	1,25	1	1.163167e-05
		Œdème, ascite	19	0	0	0	0	0	8	8	1	3	0,95	1	7.730597e-05
		Prurit	15	3	1	0	0,263	0	16	4	0	0	0,2	0	1

Seuls les items albuminémie et œdème/ascite présentent une différence statistiquement significative entre les deux groupes étudiés. Les autres items ne sont pas significativement différents entre les groupes MICIspp et MIClapp (tableau 12).

Tableau 13: Comparaison des différents scores cliniques entre les groupes MICIspp et MIClapp (test de Wilcoxon)

		CIBDAI	CCECAI	CCECAI modifié	Score fécal	ICC
MICIspp	Moyenne	7	7,4	7,4	5,105	4,052
	Médiane	8	8	8	6	4
	Min	3	3	3	2	2
	Max	12	12	12	7	6
MIClapp	Moyenne	8,05	10,5	9,25	6,85	3,578
	Médiane	8,5	11,5	10	7	4
	Min	4	4	4	5	1
	Max	15	16	15	7	6
Wilcoxon: p-value		0,3082	0,007368	0,08167	0,00217	0,3065

Le score CIBDAI et l'ICC ne sont pas significativement différents entre les groupes MICIspp et MIClapp (Wilcoxon, respectivement p-value = 0,3082 et p-value = 0,3065). Il en va de même pour le CCECAI modifié (Wilcoxon, p-value = 0,0817). Le score CCECAI moyen est de 7,26 pour le groupe MICIspp et 10,45 pour le groupe MIClapp. Cette différence est statistiquement significative (Wilcoxon, p-value = 0,0074). De même pour le score fécal (Wilcoxon, p-value 0,0022) qui est en moyenne de 5,1 pour le groupe MICIspp et de 6,85 pour le groupe MIClapp.

D. Données biologiques

Les effectifs des examens réalisés sur les différents animaux de chaque groupe sont détaillés dans le tableau 14.

Tableau 14: Effectifs des différents examens biologiques répertoriés dans les groupes MICIspp et MIClapp

	MICIspp	MIClapp	Total
ALB et PT	19	20	39
B12	11	15	26
Folates	9	10	19
Calcium total	1	2	3
Calcium ionisé	0	5	5

a. Protéinémies

La répartition des chiens de la cohorte en deux groupes s'est appuyée sur leurs valeurs d'albuminémie. L'albuminémie moyenne du groupe MICIspp est de 32,8 g/L (écart-type = 3,9) et elle est de 18,3 g/L (écart-type = 3) pour le groupe MIClapp.

La protéinémie totale moyenne du groupe MICIspp est de 63,25 g/L (écart-type = 8,5). Pour le groupe MIClapp, cette moyenne est de 38,9 g/L (écart-type = 8,3). La différence de protéinémie totale entre les groupes MICIspp et MIClapp est statistiquement significative (t-test, p-value < 0,0001).

Le taux sanguin de globulines du groupe MICIspp est en moyenne de 30,4 g/L (écart-type = 6,2). Ce taux est en moyenne de 20,7 g/L (écart-type = 6,7) pour le groupe MIClapp. La globulinémie présente une différence statistiquement significative entre les groupes MICIspp et MIClapp (t-test, p-value = 0,0002).

b. Bilan maldigestion malabsorption

La cobalaminémie moyenne du groupe MICIspp est de 456 ng/L (médiane : 397 ; intervalle : 150-973). Elle est de 343,5 ng/L (médiane : 304 ; intervalle : 150-885) pour le groupe MIClapp. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes étudiés (t-test, p-value = 0,2459).

La folatémie moyenne du groupe MICIspp est de 15,34 µg/L (médiane : 9 ; intervalle : 2-35). La folatémie moyenne du groupe MIClapp est de 10,66 µg/L (médiane : 11 ; intervalle : 3-18). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes étudiés (t-test, p-value = 0,319).

c. Calcémies

Les valeurs de calcémies totales et ionisées récoltées au sein de la cohorte sont renseignées dans le tableau 15.

Tableau 15 : Calcémies totales et ionisées répertoriées au sein des groupes MICIspp et MIClapp

	MICIspp	MIClapp
Calcémie ionisée (1,2-1,45 mmol/L)		1,2
		1,05
		1,14
		1,14
		0,79
Calcémie totale (90-110 mg/L)	50	98
		81

E. Analyse Factorielle des Correspondances Multiples (AFCM)

L'AFCM est une méthode d'analyse de données, complémentaire aux tests de Fisher vis-à-vis de l'exploration des liens entre nos variables qualitatives (items de nos scores CIBDAI et CCECAI) et nos individus. A partir de nos tableaux de contingence, items et individus sont répartis sur un graphique en deux dimensions. Chaque dimension explique une partie de la variance totale de nos données et est associée à un pourcentage. Si une dimension est importante pour expliquer la structure globale de nos données, alors son pourcentage est élevé, et inversement.

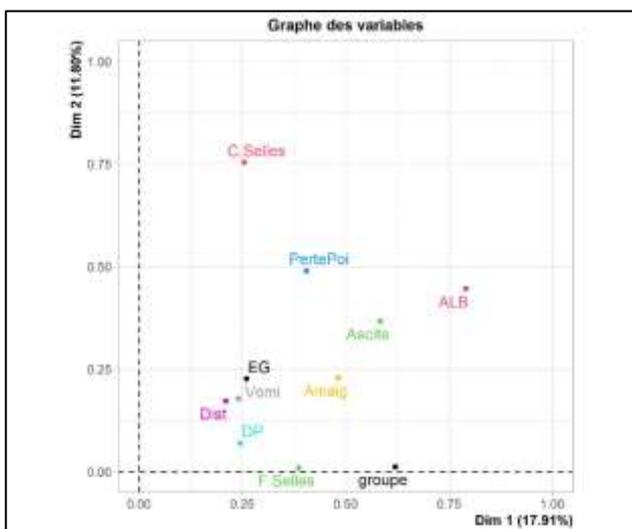


Figure 17 : Graphique de la répartition des items des scores cliniques

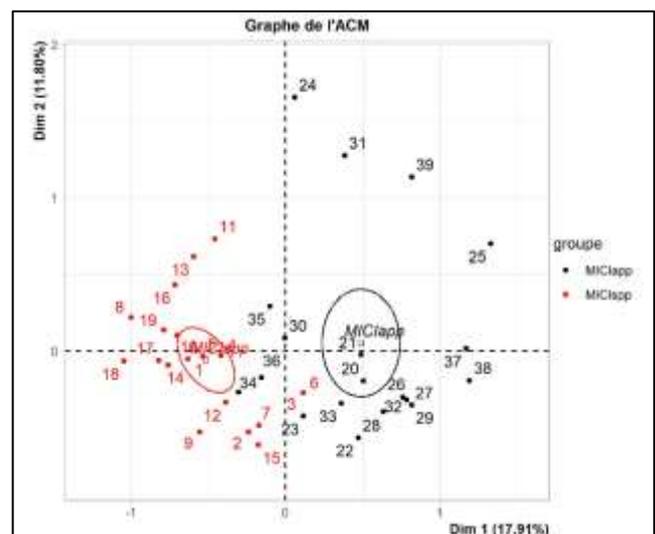


Figure 16 : Graphique de répartition des individus des deux groupes étudiés

La dimension 1 présente un pourcentage de 17,91% et la dimension 2 un pourcentage de 11,80%. Ces valeurs sont très inférieures à celles que l'on attendrait d'une AFCM appliquée à une cohorte de plusieurs centaines d'animaux (supérieures à 50% au moins), néanmoins elles sont correctes étant donné la faible taille de notre échantillon. Les ellipses de confiance des groupes MICIspp et MIClapp ne se croisent pas, ce qui tend à montrer une différence significative dans la répartition des deux groupes selon ces deux dimensions (figure 16). Les deux groupes s'opposent notamment autour de la dimension 1, le groupe MICIspp négativement et le groupe MIClapp positivement.

Un groupe de 4 individus se démarque des autres (24, 25, 31, 39). Ils se situent positivement par rapport aux deux dimensions et, en croisant les items et les individus (annexe 3), on remarque qu'ils sont associés spatialement avec les items « Consistance des selles 2 », « Albumine 2 » et « Ascite 3 » ainsi qu'au signe clinique « Distension abdominale ».

On remarque également la continuité graphique existant entre les groupes MICIspp et MIClapp, malgré la disjonction de leurs ellipses. On retrouve 5 individus de chaque groupe (MICIspp : 2, 3, 6, 7, 15 ; MIClapp : 23, 30, 34, 35, 36) au sein de ce continuum.

F. Corrélation entre l'albuminémie et les scores cliniques CIBDAI et CCECAI

La distribution globale des valeurs d'albuminémie n'est pas considérée comme normale (Shapiro-Wilk, p-value = 0,0073 et observation des graphiques quantile-quantile et densité). Comme cela a déjà été mentionné précédemment, il en va de même pour la distribution des scores CIBDAI et CCECAI. La corrélation effectuée passe alors par un test de Spearman. Cette corrélation est statistiquement significative dans le cadre de la corrélation albuminémie et CCECAI (p-value = 0,00047) mais pas pour l'albuminémie et le CIBDAI (p-value = 0,14).

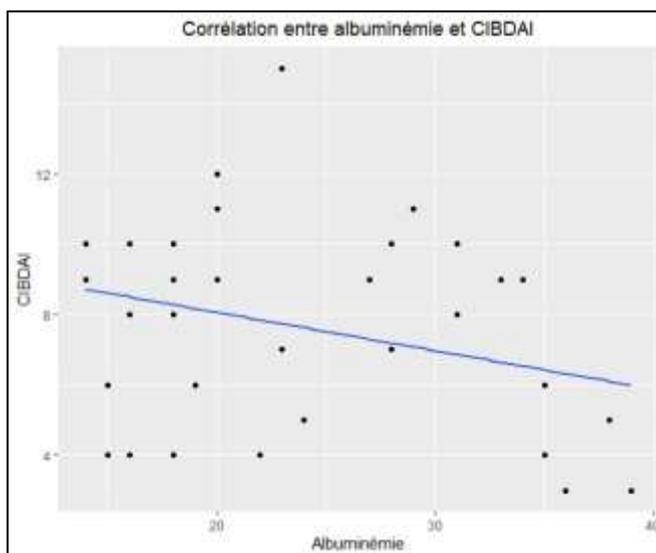


Figure 19 : Graphique montrant la valeur du score CIBDAI en fonction de l'albuminémie. Droite de régression en bleu.

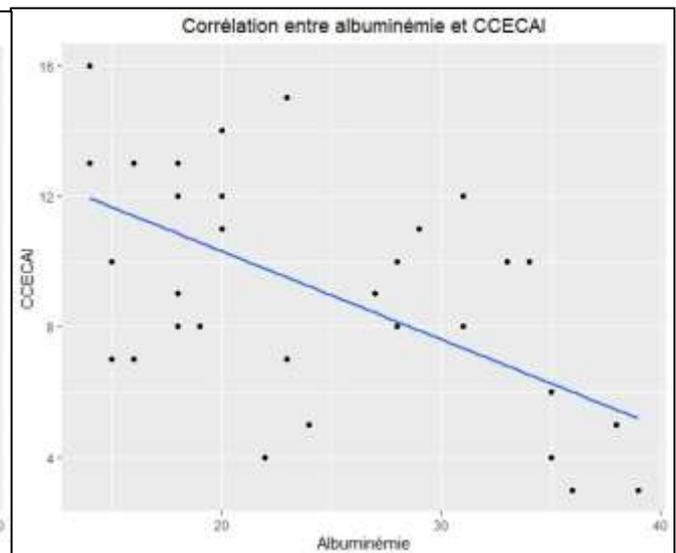


Figure 18: Graphique montrant la valeur du CCECAI en fonction de l'albuminémie. Droite de régression en bleu.

Le coefficient de corrélation de la régression linéaire entre score CCECAI et albuminémie est de -0,567. Le score CCECAI est donc inversement proportionnel à l'albuminémie.

La cohorte de l'étude est composée de 39 chiens. Le groupe MICIspp rassemble 19 chiens (10 mâles entiers, 5 mâles castrés, 3 femelles entières, 1 femelle stérilisée) et le groupe MIClapp 20 chiens (6 mâles entiers, 1 mâle castré, 4 femelles entières et 7 femelles stérilisées). La cohorte présente 25 races dont les plus fréquentes sont les races Berger Allemand (13%) et Yorkshire Terrier (15%). L'âge moyen des animaux du groupe MICIspp est de 3 ans et 11 mois, contre 5 ans et 5 mois pour le groupe MIClapp. Des différences significatives sont observées entre nos deux groupes MICIspp et MIClapp au niveau des délais entre l'apparition des premiers signes cliniques et la présentation au CHUV d'Oniris VetAgroBio. Il en va de même pour le délai d'apparition entre les premiers signes cliniques et les premiers signes et la réalisation d'une endoscopie digestive. Le score fécal, le score CCECAI, l'albuminémie, la protéinémie, la globulinémie et l'item œdèmes/ascite sont significativement différents entre les deux groupes.

IV. Discussion

A. Limites de l'étude

a. Constitution de la cohorte

Le recrutement d'une cohorte de manière rétrospective sur un seul et même site de collecte des données (CHUV d'Oniris VetAgroBio) ne permet pas de garantir le caractère représentatif de nos groupes d'étude par rapport à l'ensemble des chiens atteints de MICI. Le faible nombre d'individus réunis (39) ne permet pas non plus de garantir une représentativité de la cohorte et limite la puissance statistique de l'étude. Néanmoins, la taille de notre cohorte est raisonnable une fois considérée dans le contexte d'une maladie peu fréquente et surtout rarement diagnostiquée en suivant un protocole aussi rigoureux. Le nombre d'animaux appartenant à notre cohorte se situe dans le même ordre de grandeur que dans les autres études sur ce même sujet (Jergens et al. 2010; Wennogle, Priestnall 2017).

La conception de l'étude a été suivie le plus rigoureusement possible, de nombreux animaux présentant potentiellement une MICI mais aux dossiers incomplets ayant été exclus par souci de rigueur. Cependant, du fait de l'ancienneté de certains dossiers et des limitations propres à une étude clinique sur le terrain (état de santé des animaux, moyens financiers des propriétaires, diversité des intervenants), certaines valeurs biologiques ou certains signes cliniques peuvent parfois faire défaut et réduisent la puissance statistique de notre cohorte et la précision de nos données. Certaines données n'ont pas toujours été transmises par les vétérinaires traitants ou pas toujours enregistrées une fois transmises.

La lecture des prélèvements histologiques des animaux de notre cohorte a été réalisée par plusieurs pathologistes et aucune relecture des lames histologiques n'a eu lieu lors de cette étude, l'évaluation des prélèvements n'est donc pas homogène.

Il faut également noter que peu d'animaux ont reçu une transplantation de microbiote fécal (9/19 pour le groupe MICIsp et seulement 1/20 pour le groupe MICIapp), ainsi le protocole d'inclusion dans l'étude présente une fragilité quant à l'exclusion des animaux en dysbiose primaire. Cette absence de TMF chez certains animaux peut s'expliquer par un refus des propriétaires de réaliser cette intervention ou par la présentation des animaux au CHUV avant que cette pratique ne soit démocratisée (avant 2020 notamment).

b. Collecte des données cliniques

Les feuilles spécifiques des consultations de gastro-entérologie sont un atout considérable dans le cadre de la récolte des informations, *a fortiori* pour une étude rétrospective. Cependant, seulement un quart des animaux de la cohorte ont été reçus avec ces feuilles de consultation spécifique. En effet, l'utilisation de ces documents a été instaurée assez tardivement (après 2020) et

certaines animaux ont été reçus initialement pour des motifs de consultation qui ne relevaient pas nécessairement de la gastro-entérologie. De ce fait, de nombreux scores cliniques et items ont été recalculés durant l'étude, en s'appuyant parfois uniquement sur la sémantique employée par le rédacteur du compte-rendu. C'est un biais important de la récolte des données.

L'évaluation des animaux a été initialement réalisée par une très grande diversité d'intervenants (aussi bien étudiants qu'encadrants). L'évaluation des scores, de leurs items et l'appréciation des signes cliniques présentés par les animaux ont fait l'objet d'une relecture simultanée par 4 relecteurs.

Pour des raisons pratiques liées à la diversité des évaluateurs, aux contrastes de niveau de suivi de chaque individu et au caractère parfois cyclique et inconstant des signes présentés par certains animaux, le choix a été fait de répertorier les scores cliniques des individus à leur présentation à Oniris VetAgroBio, sans que ce moment ne représente le même état d'avancement de la maladie pour chaque individu. L'étude porte donc sur un bilan général des MICI des individus étudiés lors de leur présentation au CHUV d'Oniris VetAgroBio plutôt que sur la cinétique de ces affections pour chaque animal au sein de la cohorte. Sans être un biais à proprement parler, les résultats sont à interpréter à l'aune de cette approche.

Bien que la plupart des résultats biologiques essentiels soient au complet (albuminémie, protéinémie totale), les examens complémentaires réalisés d'un animal à l'autre peuvent être disparates, notamment quand ceux-ci ne sont pas inclus dans le design de l'étude. Ainsi, l'analyse statistique de la cobalaminiémie et de la folatémie est possible mais plus fragile du fait d'un plus faible nombre de valeurs disponibles (respectivement 26 et 19 valeurs). L'analyse statistique rigoureuse de la calcémie est rendue impossible par le trop faible nombre d'analyses réalisées (8 valeurs).

B. Résultats significatifs

a. Epidémiologie de la cohorte

La répartition MICI_{sp} et MICI_{app} de notre cohorte de 39 chiens est presque symétrique (19 chiens MICI_{sp} et 20 chiens MICI_{app}). Ce résultat peut sembler étonnant, les MICI_{app} semblant empiriquement moins fréquentes. Les premières études au sujet des EIC montraient en effet une répartition différente, c'est le cas de celle de Jergens et al. 2010 par exemple, où 35% des animaux présentaient une hypoalbuminémie. Par la suite cependant, des ratios similaires approchant les 50 % ont été observés au sein des populations de chiens atteints de MICI (Volkman et al. 2017; Wennogle, Priestnall 2017). Néanmoins, ce ratio est à nuancer par le cadre de ces études. Des études menées dans des centres universitaires vétérinaires ou au sein d'hôpitaux vétérinaires sont sujets à un biais de sélection des cas, de nombreux animaux étant référés par des confrères. Connaître le nombre d'animaux de la cohorte qui ont été référés à Oniris VetAgroBio pour leur maladie permettrait de statuer un peu mieux sur la présence ou non d'un biais de sélection et sur la réelle proportion de chiens avec perte de protéines parmi les chiens atteints MICI.

La présence d'autant d'animaux dans le groupe MICI_{app} peut aussi être une conséquence de la promptitude avec laquelle les cliniques réfèrent ces animaux vers des hôpitaux. Notre étude montre

en effet ici une différence nette et significative dans les délais entre l'apparition des signes cliniques des MICI et la présentation des animaux au CHUV d'Oniris VetAgroBio (23 mois pour le groupe MICIspp et 4 mois pour le groupe MIClapp). On retrouve une différence similaire dans le délai entre l'apparition des premiers signes cliniques et la première endoscopie digestive (25 mois pour le groupe MICIspp et 6 mois pour le groupe MIClapp). Ces différences pourraient s'expliquer par une évolution clinique plus rapide des MIClapp. La cinétique d'évolution des MIClapp est un point qui n'a pas été abordé dans notre étude. Une meilleure documentation de cette rapidité d'évolution clinique permettrait également de donner aux cliniciens d'autres indices cliniques prédictifs de la perte de protéine.

L'âge moyen des chiens de notre cohorte est de 4 ans, sans différence significative entre les deux groupes. Malgré un sex-ratio de 62%, il n'y a pas non plus de différence significative entre le nombre de mâles et de femelles au sein de la cohorte. Néanmoins, on observe une surreprésentation significative des mâles dans le groupe MICIspp et des femelles dans le groupe MIClapp, alors même qu'aucune étude n'a jusqu'ici rapporté une quelconque prédisposition des femelles à perdre des protéines par voie digestive. Cette tendance a cependant déjà été observée dans divers articles (Bota et al. 2016; Hernandez 2020; Equilino et al. 2015).

Parmi les 25 races dénombrées dans notre cohorte, le Yorkshire Terrier et le Berger Allemand sont les plus représentées, notamment au sein du groupe MICIspp. Craven et Washabau en 2019 ont pourtant montré une tendance du Yorkshire Terrier à développer une PLE. Néanmoins, ce sont fréquemment des FRE, et il est probable que ces chiens aient été exclus de notre étude en amont. On peut aussi émettre l'hypothèse que l'alimentation adaptée aux chiens Yorkshire Terriers de notre cohorte n'a pas encore été trouvée et qu'il faut continuer les changements alimentaires. Certaines races souvent évoquées dans la littérature sur le sujet sont absentes de notre étude, c'est le cas du Labrador Retriever par exemple (Wennogle, Priestnall, Webb 2017). L'absence de certaines races pourtant représentées dans les cohortes d'autres études sur le sujet peut être une conséquence du manque de représentativité de notre échantillon, du fait de sa taille ou de la localisation de sa sélection.

b. Données cliniques

Bien qu'aucune différence significative n'ait pu être mise en évidence dans cette étude entre les signes cliniques présentés par le groupe MICIspp et MIClapp, il est tout de même intéressant de noter qu'au moins deux fois plus d'individus présentent du méléna, de l'hématochézie ou des vomissements dans le groupe MICIspp (respectivement 20%, 30% et 30%) par rapport au groupe MIClapp (respectivement 5%, 15% et 10%). A l'inverse, 50% des chiens du groupe MICIspp présentent un amaigrissement, contre 80% pour le groupe MIClapp, et 30% des animaux du groupe MIClapp présentent une distension abdominale, contre 5% pour le groupe MICIspp. Une partie de ces résultats semble inattendue car nous avons tendance à attribuer le tableau clinique le plus grave aux animaux présentant une perte de protéines. L'amaigrissement et la distension abdominale observés plus souvent dans le groupe MIClapp sont cependant peu surprenants, même si l'amaigrissement n'est pas un signe discriminant dans notre étude, de même pour le pourcentage de perte de poids. Une taille de cohorte plus importante est nécessaire afin de renforcer la robustesse de notre analyse statistique et d'affiner et objectiver la présence de signes pouvant discriminer nos deux groupes de chiens. Ces résultats sont difficiles à envisager en regard d'autres données, la plupart des études sur le sujet ne

développant que très peu la dimension clinique de ces maladies (Wennogle, Priestnall 2017; Allenspach, Culverwell 2016). Une étude de 2022 sur les entéropathies au sens large, ayant tout de même différencié les différents types d'atteintes répertoriées, rapportait les incidences suivantes à propos des IRE : 83% de vomissements, 70% de diarrhée, 66% de perte de poids, 87% de prurit et 3% d'hématochézie (Holmberg et al. 2022). On note une cohérence dans nos ordres de grandeur à propos des diarrhées et de la perte de poids, mais nos résultats divergent quant à la fréquence des vomissements et du prurit notamment.

La gravité clinique des MICIspp et MIClapp a été comparée avec des résultats significatifs uniquement avec le CCECAI et le score fécal. Une diarrhée liquide, aqueuse, profuse, et persistante de score 7/7 pourrait orienter plus tôt dans la prise en charge vers une MIClapp, suggérant de réaliser plus précocement une prise de sang afin d'explorer cette hypothèse et permettant au besoin de référer plus rapidement l'animal pour une endoscopie ou d'adapter plus finement et plus tôt l'alimentation. Ainsi, la présentation systématique d'une grille de score fécal aux propriétaires dans le cadre des consultations de gastro-entérologie semble pertinente. Le score fécal est, à notre connaissance, assez peu rapporté au sein des études sur le sujet.

Le score CIBDAI n'est pas significativement différent entre nos groupes MICIspp et MIClapp. Etant donnée la faible différence dans les moyennes observées entre nos deux groupes (score CIBDAI de 7 pour le groupe MICIspp et 8,05 pour le groupe MIClapp) la puissance de notre étude concernant ce score n'est que de 20%. La taille de notre cohorte n'est donc pas suffisante pour détecter une différence significative entre les scores CIBDAI de chacun de nos groupes, ni pour certifier qu'aucune différence n'existe entre les deux. Une cohorte de taille plus conséquente pourrait mettre en lumière d'autres résultats.

Par ailleurs, le CCECAI est significativement augmenté dans le groupe MIClapp (moyenne de 10,5) par rapport au groupe MICIspp (moyenne de 7,4), notamment du fait de la double intervention de l'albumine : une fois en tant qu'item à part entière, et une deuxième fois indirectement avec l'item œdème/ascite. Le CCECAI est un score intéressant dans le contexte d'un suivi clinique, car il représente assez fidèlement l'activité de la maladie (Allenspach et al. 2007). Néanmoins, l'intervention majeure de l'albumine dans son indexation le rend également peut indicatif au sein de notre dichotomie vis-à-vis de la prédiction de la perte de protéines. Les deux groupes étant définis *via* l'albuminémie, un score CCECAI significativement différent est attendu de façon évidente. Le CCECAI modifié, sans l'item albumine, s'apparente à une première évaluation de la maladie, avant que des prises de sang pour mesurer l'albuminémie n'aient été réalisées. Dans notre étude, le CCECAI modifié ne semble pas être un facteur prédictif satisfaisant de la perte de protéines. Nous avons néanmoins montré qu'un score d'œdème/ascite différent de 0 est un bon indicateur d'une MIClapp. Ainsi la présence d'œdème ou d'ascite dans un contexte de diarrhée chronique permet de justifier de plus amples explorations (albuminémie notamment). Une meilleure connaissance des différences cliniques entre MICIspp et MIClapp pourrait mener à une amélioration du score CIBDAI pour en faire un score clinique prédictif de la perte de protéines. A ce titre, la conception et l'utilisation de scores comme le score fécal semble être une piste de recherche intéressante. Par ailleurs, la diminution du taux de globulines chez les animaux MIClapp peut représenter un facteur de risque théorique qu'il serait intéressant d'investiguer, en recensant les comorbidités des individus par exemple, infectieuses notamment.

Aucune différence dans les cobalaminémies et folatémies moyennes de nos deux groupes n'a été mise en évidence dans notre étude. Ce résultat est concordant avec les autres études déjà

publiées, reprises entre autre par Jergens et Heilmann en 2022. Ainsi, le suivi de ces paramètres ne permet pas de prédire l'évolution d'une MICI vers une MIClapp. Les animaux pour lesquels une MICI a été diagnostiquée étant passés par un protocole d'exclusion mettant notamment en avant des changements alimentaires et des interventions diverses sur le microbiote, il pourrait être envisagé de répertorier le degré de réponse aux traitements de ces individus afin de déterminer si ce paramètre pourrait être spécifique d'une MIClapp. Cela permettrait de mettre en place des explorations et des suivis spécifiques (poids, albuminémie, œdèmes, ascite, ...) plus tôt au cours du protocole diagnostique.

L'AFCM montre une population de 4 individus qui se démarquent au sein du groupe MIClapp, *a priori* en lien avec l'intensité des signes cliniques associés à l'hypoalbuminémie (ascite, œdèmes). Ce résultat peut présager d'une nécessité de rechercher une sous-stratification de cette population, en lien par exemple avec des facteurs cliniques qui n'ont pas été étudiés ici comme la cinétique d'évolution de la maladie par exemple, ou encore des considérations biologiques, histologiques ou thérapeutiques. De plus, l'AFCM met en avant une proximité importante entre certains individus de nos deux groupes, suggérant que les éléments cliniques étudiés sont insuffisants pour les différencier efficacement. Ces résultats sont à nuancer, la robustesse de l'AFCM étant diminuée par la faible taille de notre cohorte.

Conclusion

Du point de vue épidémiologique, notre étude a montré que les délais entre l'apparition des signes cliniques et la présentation au CHUV Oniris VetAgroBio et l'endoscopie sont significativement plus faibles au sein du groupe MIClapp. Ces animaux sont référés plus rapidement en centre hospitalier et leur protocole diagnostique est accéléré vers l'endoscopie digestive et la biopsie, potentiellement en conséquence d'une dégradation clinique plus rapide, la cinétique de ces maladies étant un sujet qui reste à explorer.

Nous avons montré que le score CCECAI et l'item œdème/ascite de ce score sont significativement augmentés dans le groupe MIClapp par rapport au groupe MICIspp. Le score fécal est également significativement plus élevé dans les cas de MIClapp. Ainsi, un score fécal très élevé (proche de 7/7, diarrhée liquide profuse) et la présence d'œdèmes ou d'ascite sont des éléments anamnestic-cliniques qui justifient d'entreprendre de plus amples examens afin d'explorer l'hypothèse de MIClapp. L'observation d'une perte de poids particulièrement fréquente dans le groupe MIClapp (16/20) suggère également d'explorer cette hypothèse, même si cet élément ne permet pas à lui seul de différencier nos deux groupes. La protéinémie totale et la globulinémie sont plus faibles dans le groupe MIClapp que dans le groupe MICIspp et on ne note aucune différence dans la cobalaminémie des animaux de chaque groupe. L'augmentation de la taille de la cohorte observée permettrait d'augmenter notre puissance statistique et d'affiner notre étude de ces signes d'alerte.

Le score du CCECAI, significativement plus élevé pour le groupe MIClapp, est utile pour quantifier l'activité de ces maladies. Néanmoins, la dichotomie utilisée le rend peu pertinent pour comparer nos deux groupes car l'hypoalbuminémie du groupe MIClapp fait déjà partie des prérequis de notre étude et intervient à deux niveaux dans ce score. Le score CIBDAI et le score du CCECAI modifié, dans l'hypothèse où l'albuminémie ne serait pas encore connue, ne permettent pas de différencier MIClapp et MICIspp dans notre étude, ils ne sont donc pas des scores prédictifs de la perte de protéine. La comparaison clinique et la stratification des MICIspp et MIClapp passeront sûrement par de nouvelles études plus exhaustives, s'intéressant également à la cinétique clinique de la maladie. Le développement de nouveaux scores cliniques pourrait nous permettre d'affiner notre démarche diagnostique et notre compréhension des différentes entités cliniques qui composent les MICI, peut être au-delà du simple spectre de la perte de protéines. L'utilisation de l'intelligence artificielle à travers des applications de monitoring à domicile permettrait d'optimiser le suivi de nos patients, de faciliter l'analyse de leurs données et d'investir plus efficacement les propriétaires dans la démarche diagnostique et thérapeutique. La prise en charge de ces maladies serait aussi grandement améliorée par la précocité de leur dépistage, ce qui sera peut-être rendu possible via des pistes d'étude pour le moment peu disponibles en clinique classique comme des marqueurs génomiques ou encore l'analyse de la calprotectine fécale. Le croisement des données cliniques, thérapeutiques et histologiques sera nécessaire à terme pour parfaire la prise en charge de nos patients.

Annexes

Annexe 1 : Grille de score fécal utilisée au CHUV d'Oniris VetAgroBio

SCORE 1		Selles très dures et sèches, souvent expulsées sous forme de billes séparées ; difficiles à expulser ; absence de résidus au sol lorsqu'on les ramasse.
Score idéal SCORE 2		Selles fermes mais pas dures ; aspect segmenté, souple ; absence ou peu de résidus au sol lorsqu'on les ramasse.
SCORE 3		Selles en forme de rondin ; peu ou aucune segmentation visible ; surface humide ; laissent des résidus au sol mais conservent leur forme lorsqu'on les ramasse.
SCORE 4		Selles très humides, détrempées ; en forme de rondin ; laissent des résidus au sol et se déforment lorsqu'on les ramasse.
SCORE 5		Selles très humides, mais ayant encore une forme ; en tas plutôt qu'en rondins séparés ; laissent des résidus au sol et se déforment lorsqu'on les ramasse.
SCORE 6		Selles ayant une certaine texture, mais sans forme réelle ; aspect d'une bouse de vache ou d'un tas ; laissent des résidus au sol lorsqu'on les ramasse.
SCORE 7		Selles aqueuses ; sans texture ; flaques.

Annexe 2 : Feuilles de consultation spécifique de gastro-entérologie



SERVICE DE MEDECINE

CONSULTATION GASTRO-ENTEROLOGIE		Étudiants	
Date	Motif de consultation <small>libre ou à compléter et de préférence écrit</small>		
Consultant			
NOM du propriétaire Adresse Tel.		NOM du Vétérinaire Adresse Tel.	
CHIEN <input type="checkbox"/> CHAT <input type="checkbox"/>	Race		N° identification <small>si connu</small>
Mâle <input type="checkbox"/> Femelle <input type="checkbox"/>	Robe		Age
Fréquence des chaleurs et date des dernières :		POIDS <small>si connu</small>	
PREVENTION			
Vaccinations		Antiparasitaires	
Intercos		Extérieurs	
ANTECEDENTS MEDICAUX ET CHIRURGICAUX			
Date	Malade	Traitement	
HISTORIQUE ALIMENTAIRE			
Dates <small>debut fin période</small>	Marquation	Quantité <small>journalière</small>	Nombre de repas/jour
Appétence		Score fécal <small>pendant cette période</small>	
MODE ET CADRE DE VIE			
En intérieur strict <input type="checkbox"/>		Accès à l'extérieur <input type="checkbox"/>	
Autres animaux <small>cohabite-t-il ?</small>		Cadre de vie <small>ville, campagne, montagne</small>	

ANAMNESE				
Instabilité d'évolution des signes	Aiguë <input type="checkbox"/> <small>Préciser date d'apparition</small>	Chronique cyclique <input type="checkbox"/> <small>Préciser ancienneté, fréquence des crises, évolution des crises</small>	Chronique constant <input type="checkbox"/> <small>Préciser ancienneté</small>	Chronique avec aggravation <input type="checkbox"/> <small>Préciser ancienneté et aspect évolutif</small>
Etat général	Etat général? <small>bon, satisfaisant, défectueux, déficient, mauvais, grave, très mauvais</small>			
Appétit	Appétit <small>Normal, défectueux, augmenté, quantitatif</small> Prise de boissons <small>normal, altérée, augmentée, quantitative</small> Comportement alimentaire aberrant Difficultés à la prise alimentaire <small>liées à la prise alimentaire</small>			
Vomissements Régurgitation	Présence de renvois <small>Préciser ancienneté, durée, la fréquence, le contenu, les aspects évolutifs, qualitatifs</small>			Régurgitation <input type="checkbox"/> Vomissement <input type="checkbox"/>
Consistance des selles	Score fécal <small>selon la grille FORT, Préciser votre échelle et son ancienneté à l'échelle</small> Forme et taille des selles Couleur des selles <small>Préciser la couleur</small> Sang en nature <small>Mélange à la selles, en bloc, au fil de la défécation</small> Graies			
Fréquence des défécations	Fréquence de défécation Difficultés à déféquer Urgence à la défécation			
Evolution de	Evolution post-traitement et évolutif			
Autres signes	Léchage des surfaces ou de la peau <small>Préciser la fréquence</small> Prurit <small>Continu ou ? Préciser localisation pendant la journée / Régulier y compris pendant la nuit</small> Machonnement Position de la prière Gonflement <small>des abdomens, du thorax, du péritoine, du ventre</small> Ballonnements Eructations Rorborgmes Autres Faijances			
Résultats de laboratoires	NFS <small>si connus</small>	Protéines totales et albumine	Vitamine B12	Histologie <small>si connue</small>
Autres				
Traitements essayés				
Molécules Spécifiques	Dose	Date et durée	Efficacité observée	

EXAMEN CLINIQUE		Noter les anomalies
ETAT GENERAL	normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/>	
NŒUDS LYMPHATIQUES	normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/>	
MUQUEUSES	normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/>	
TEGUMENT	normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/>	Cœdème : perçu par le propriétaire <input type="checkbox"/> visible à distance <input type="checkbox"/> décelé à la palpation <input type="checkbox"/> signe du godet <input type="checkbox"/> répartition de l'œdème : Indice de condition corporelle : /9 Autre anomalie :
MUSCLES	normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/>	Score amyotrophie :
SQUELETTE	normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/>	
CARDIAQUE	normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/>	
RESPIRATOIRE	normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/>	
PALPATION ABDOMINALE	normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/>	Distension abdominale : organomégalie/masse <input type="checkbox"/> graisse <input type="checkbox"/> liquide <input type="checkbox"/> Tests épanchement : signe du flot <input type="checkbox"/> signe du glaçon <input type="checkbox"/> Anses intestinales (préciser si diffus ou focal) : épaisies <input type="checkbox"/> rigides <input type="checkbox"/> glissantes <input type="checkbox"/> consistance selles palpées : Autre anomalie :
GENITO-URINAIRE	normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/>	
YEUX	normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/>	
OREILLES	normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/>	
SYSTEME NERVEUX	normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/>	
TOUCHER RECTAL	absence <input type="checkbox"/> présence <input type="checkbox"/>	Consistance et couleur selles : Masse/organomégalie ? Muqueuses lisses/irrégulières ?
PALPATION CERVICALE	normal <input type="checkbox"/> anormal <input type="checkbox"/>	
TEMPERATURE		

BILAN ANAMNÉSTIQUE ET CLINIQUE

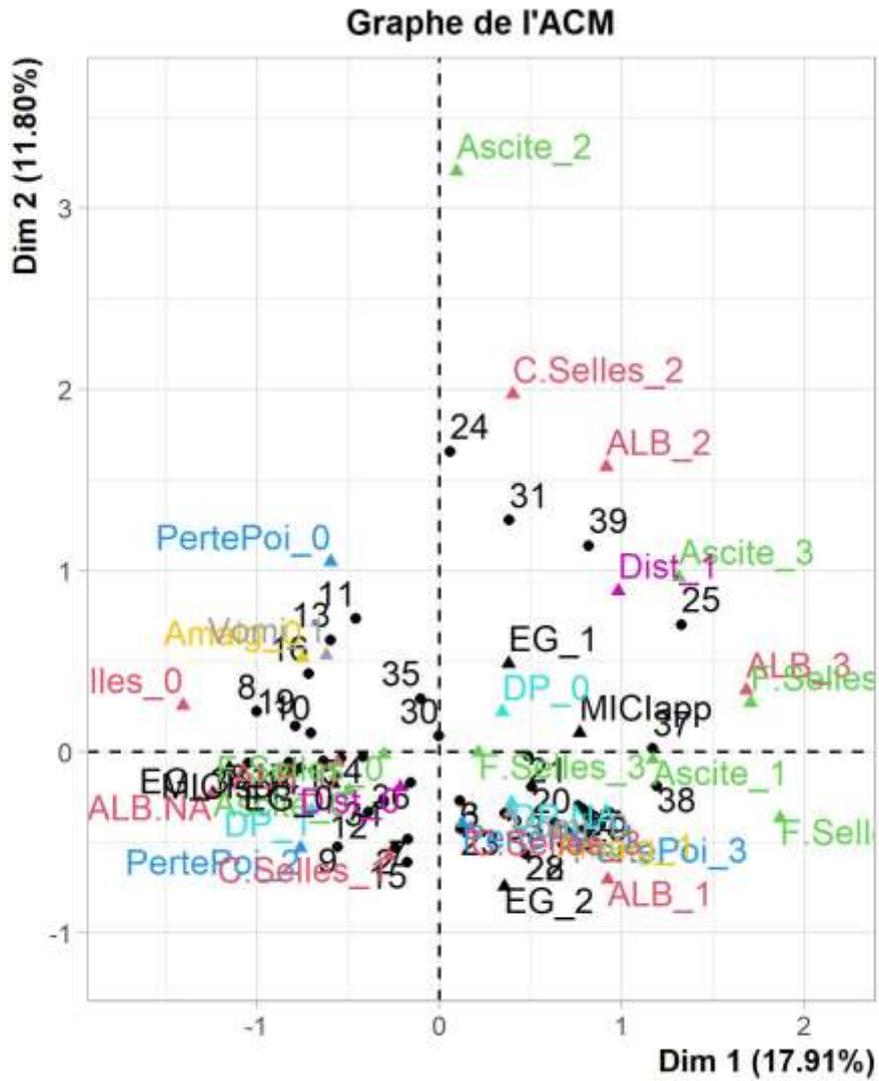
LOCALISATION ANAMNÉSTIQUE ET CLINIQUE DU SEGMENT DIGESTIF ATTEINT

HYPOTHÈSES DIAGNOSTIQUES HIÉRARCHISÉES

EXPLORATION JUSTIFIÉE

TRAITEMENTS PROPOSÉS

Annexe 3 : Graphique de l'analyse des correspondances multiples (items, signes cliniques, individus)



BIBLIOGRAPHIE

ALLENSPACH, K., CULVERWELL, C. et CHAN, D., 2016. Long-term outcome in dogs with chronic enteropathies: 203 cases. *Veterinary Record*. 2016. Vol. 178, n° 15, pp. 368-368.

DOI 10.1136/vr.103557.

ALLENSPACH, K., HOUSE, A., SMITH, K., MCNEILL, F. M., HENDRICKS, A., ELSON-RIGGINS, J., RIDDLE, A., STEINER, J. M., WERLING, D., GARDEN, O. A., CATCHPOLE, B. et SUCHODOLSKI, J. S., 2010. Evaluation of mucosal bacteria and histopathology, clinical disease activity and expression of Toll-like receptors in German shepherd dogs with chronic enteropathies. *Veterinary Microbiology*. 15 décembre 2010. Vol. 146, n° 3-4, pp. 326-335. DOI 10.1016/j.vetmic.2010.05.025.

ALLENSPACH, K., RÜFENACHT, S., SAUTER, S., GRÖNE, A., STEFFAN, J., STREHLAU, G. et GASCHEN, F., 2006. Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Cyclosporine Treatment of Dogs with Steroid-Refractory Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2006. Vol. 20, n° 2, pp. 239-244. DOI 10.1111/j.1939-1676.2006.tb02852.x.

ALLENSPACH, K., WIELAND, B., GRÖNE, A. et GASCHEN, F., 2007. Chronic Enteropathies in Dogs: Evaluation of Risk Factors for Negative Outcome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. juillet 2007. Vol. 21, n° 4, pp. 700-708. DOI 10.1111/j.1939-1676.2007.tb03011.x.

ALLENSPACH, Karin A., MOCHEL, Jonathan P., DU, Yingzhou, PRIESTNALL, Simon L., MOORE, Frances, SLAYTER, Michael, RODRIGUES, Aline, ACKERMANN, Mark, KROCKENBERGER, Mark, MANSELL, Joanne, WSAVA GI STANDARDIZATION WORKING GROUP, LUCKSCHANDER, Nicole, WANG, Chong, SUCHODOLSKI, Jan, BERGHOF, Nora et JERGENS, Albert E., 2019. Correlating Gastrointestinal Histopathologic Changes to Clinical Disease Activity in Dogs With Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *Veterinary Pathology*. mai 2019. Vol. 56, n° 3, pp. 435-443.

DOI 10.1177/0300985818813090.

ALSHAWAQFEH, M. K., WAJID, B., MINAMOTO, Y., MARKEL, M., LIDBURY, J. A., STEINER, J. M., SERPEDIN, E. et SUCHODOLSKI, J. S., 2017. A dysbiosis index to assess microbial changes in fecal samples of dogs with chronic inflammatory enteropathy. *FEMS microbiology ecology*. 1 novembre 2017. Vol. 93, n° 11. DOI 10.1093/femsec/fix136.

BARKO, P.C., MCMICHAEL, M.A., SWANSON, K.S. et WILLIAMS, D.A., 2018. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2018. Vol. 32, n° 1, pp. 9-25.

DOI 10.1111/jvim.14875.

BLAKE, Amanda B., GUARD, Blake C., HONNEFFER, Julia B., LIDBURY, Jonathan A., STEINER, Jörg M. et SUCHODOLSKI, Jan S., 2019. Altered microbiota, fecal lactate, and fecal bile acids in dogs with gastrointestinal disease. *PLoS ONE*. 31 octobre 2019. Vol. 14, n° 10, pp. e0224454.

DOI 10.1371/journal.pone.0224454.

BOTA, D, LECOINDRE, A, POUJADE, A, CHEVALIER, M, LECOINDRE, P, BAPTISTA, F, GOMES, E et HERNANDEZ, J, 2016. Protein losing enteropathy in Yorkshire Terriers – Retrospective study in 31 dogs. *Revue Méd. Vét.* 2016.

- CASAMIAN-SORROSAL, D., WILLARD, M.d., MURRAY, J.k., HALL, E.j., TAYLOR, S.s. et DAY, M.j., 2010. Comparison of Histopathologic Findings in Biopsies from the Duodenum and Ileum of Dogs with Enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2010. Vol. 24, n° 1, pp. 80-83. DOI 10.1111/j.1939-1676.2009.0427.x.
- CHAITMAN, Jennifer, JERGENS, Albert E, GASCHEN, Frederic, GARCIA-MAZCORRO, Jose F, MARKS, Stanley L, MARROQUIN-CARDONA, Alicia G, RICHTER, Keith, ROSSI, Giacomo, SUCHODOLSKI, Jan S et WEESE, J Scott, 2016. Commentary on key aspects of fecal microbiota transplantation in small animal practice. *Veterinary Medicine : Research and Reports*. 31 mai 2016. Vol. 7, pp. 71-74. DOI 10.2147/VMRR.S105238.
- COLLIER, Allison J., GOMEZ, Diego E., MONTEITH, Gabrielle, PLATTNER, Brandon L., VERBRUGGHE, Adronie, WEBB, Jinelle, WEESE, J. Scott et BLOIS, Shauna L., 2022. Investigating fecal microbial transplant as a novel therapy in dogs with inflammatory bowel disease: A preliminary study. *PLoS ONE*. 18 octobre 2022. Vol. 17, n° 10, pp. e0276295. DOI 10.1371/journal.pone.0276295.
- CRAVEN, Melanie D. et WASHABAU, Robert J., 2019. Comparative pathophysiology and management of protein-losing enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mars 2019. Vol. 33, n° 2, pp. 383-402. DOI 10.1111/jvim.15406.
- DANDRIEUX, J. R. S., 2016. Inflammatory bowel disease versus chronic enteropathy in dogs: are they one and the same? *Journal of Small Animal Practice*. 2016. Vol. 57, n° 11, pp. 589-599. DOI 10.1111/jsap.12588.
- DANDRIEUX, Julien R. S., NOBLE, Peter-John M., SCASE, Timothy J., CRIPPS, Peter J. et GERMAN, Alexander J., 2013. Comparison of a chlorambucil-prednisolone combination with an azathioprine-prednisolone combination for treatment of chronic enteropathy with concurrent protein-losing enteropathy in dogs: 27 cases (2007-2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 juin 2013. Vol. 242, n° 12, pp. 1705-1714. DOI 10.2460/javma.242.12.1705.
- DANDRIEUX, Julien Rodolphe Samuel et MANSFIELD, Caroline Sarah, 2019. Chronic Enteropathy In Canines: Prevalence, Impact And Management Strategies. *Veterinary Medicine : Research and Reports*. 6 décembre 2019. Vol. 10, pp. 203-214. DOI 10.2147/VMRR.S162774.
- DENG, Ping et SWANSON, Kelly S., 2015. Gut microbiota of humans, dogs and cats: current knowledge and future opportunities and challenges. *The British Journal of Nutrition*. janvier 2015. Vol. 113 Suppl, pp. S6-17. DOI 10.1017/S0007114514002943.
- DÍAZ-REGAÑÓN, David, GARCÍA-SANCHO, Mercedes, VILLAESCUSA, Alejandra, SAINZ, Ángel, AGULLA, Beatriz, REYES-PRIETO, Mariana, RODRÍGUEZ-BERTOS, Antonio et RODRÍGUEZ-FRANCO, Fernando, 2023. Characterization of the Fecal and Mucosa-Associated Microbiota in Dogs with Chronic Inflammatory Enteropathy. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*. 17 janvier 2023. Vol. 13, n° 3, pp. 326. DOI 10.3390/ani13030326.
- DIXON, Amy, HALL, Edward J., ADAMANTOS, Sophie, KATHRANI, Aarti, MCGRATH, Ciara et BLACK, Vicki, 2021. Hypercoagulability in dogs with chronic enteropathy and association with serum albumin concentration. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2021. Vol. 35, n° 2, pp. 860-866. DOI 10.1111/jvim.16044.

DOSSIN, Olivier et LAVOUÉ, Rachel, 2011. Protein-Losing Enteropathies in Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 mars 2011. Vol. 41, n° 2, pp. 399-418. DOI 10.1016/j.cvsm.2011.02.002.

DUBOC, Henri, RAJCA, Sylvie, RAINTEAU, Dominique, BENAROUS, David, MAUBERT, Marie-Anne, QUERVAIN, Elodie, THOMAS, Ginette, BARBU, Véronique, HUMBERT, Lydie, DESPRAS, Guillaume, BRIDONNEAU, Chantal, DUMETZ, Fabien, GRILL, Jean-Pierre, MASLIAH, Joëlle, BEAUGERIE, Laurent, COSNES, Jacques, CHAZOUILLÈRES, Olivier, POUPON, Raoul, WOLF, Claude, MALLET, Jean-Maurice, LANGELLA, Philippe, TRUGNAN, Germain, SOKOL, Harry et SEKSIK, Philippe, 2013. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut*. avril 2013. Vol. 62, n° 4, pp. 531-539. DOI 10.1136/gutjnl-2012-302578.

DYE, T.I., DIEHL, K.j., WHEELER, S.I. et WESTFALL, D.s., 2013. Randomized, Controlled Trial of Budesonide and Prednisone for the Treatment of Idiopathic Inflammatory Bowel Disease in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2013. Vol. 27, n° 6, pp. 1385-1391. DOI 10.1111/jvim.12195.

EQUILINO, Mirjam, THÉODOLOZ, Vincent, GORGAS, Daniela, DOHERR, Marcus G., HEILMANN, Romy M., SUCHODOLSKI, Jan S., STEINER, Jörg M. et DVM, Iwan A. Burgener, 2015. Evaluation of serum biochemical marker concentrations and survival time in dogs with protein-losing enteropathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 janvier 2015. Vol. 246, n° 1, pp. 91-99. DOI 10.2460/javma.246.1.91.

ETTINGER, Stephen, 2017. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 12-19-2016. 2017. Vol. 1, pp. 619-622.

EVANS, Howard E. et MILLER, Malcolm E., 2013. *Miller's anatomy of the dog*. Fourth edition. St. Louis, Missouri : Elsevier. ISBN 978-1-4377-0812-7. SF767.D6 M54 2013

GARDEN, Oliver A., PIDDUCK, Heather, LAKHANI, Ken H., WALKER, Dawn, WOOD, James L. N. et BATT, Roger M., 2000. Inheritance of gluten-sensitive enteropathy in Irish Setters. *American Journal of Veterinary Research*. 1 avril 2000. Vol. 61, n° 4, pp. 462-468. DOI 10.2460/ajvr.2000.61.462.

HANIFEH, Mohsen, SANKARI, Satu, RAJAMÄKI, Minna M., SYRJÄ, Pernilla, KILPINEN, Susanne, SUCHODOLSKI, Jan S., HEILMANN, Romy M., GUADIANO, Phillip, LIDBURY, Jonathan, STEINER, Jörg M. et SPILLMANN, Thomas, 2018. S100A12 concentrations and myeloperoxidase activities are increased in the intestinal mucosa of dogs with chronic enteropathies. *BMC Veterinary Research*. 4 avril 2018. Vol. 14, pp. 125. DOI 10.1186/s12917-018-1441-0.

HERNANDEZ, Juan, 2020. *Expression des récepteurs Toll-Like dans la muqueuse intestinale et évaluation de l'immunoréactivité antimicrobienne chez les chiens atteints de Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin* [en ligne]. These de doctorat. Nantes, Ecole nationale vétérinaire. [Consulté le 20 juillet 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.theses.fr/2020ONIR138F>

HOLMBERG, Johanna, PELANDER, Lena, LJUNGVALL, Ingrid, HARLOS, Caroline, SPILLMANN, Thomas et HÄGGSTRÖM, Jens, 2022. Chronic Enteropathy in Dogs—Epidemiologic Aspects and Clinical Characteristics of Dogs Presenting at Two Swedish Animal Hospitals. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*. 9 juin 2022. Vol. 12, n° 12, pp. 1507. DOI 10.3390/ani12121507.

HUGOT, Jean-Pierre, CHAMAILLARD, Mathias, ZOUALI, Habib, LESAGE, Suzanne, CÉZARD, Jean-Pierre, BELAICHE, Jacques, ALMER, Sven, TYSK, Curt, O'MORAIN, Colm A., GASSULL, Miquel, BINDER,

- Vibeke, FINKEL, Yigael, CORTOT, Antoine, MODIGLIANI, Robert, LAURENT-PUIG, Pierre, GOWER-ROUSSEAU, Corine, MACRY, Jeanne, COLOMBEL, Jean-Frédéric, SAHBATOU, Mourad et THOMAS, Gilles, 2001. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. mai 2001. Vol. 411, n° 6837, pp. 599-603. DOI 10.1038/35079107.
- ISIDORI, Marco, CORBEE, Ronald Jan et TRABALZA-MARINUCCI, Massimo, 2022. Nonpharmacological Treatment Strategies for the Management of Canine Chronic Inflammatory Enteropathy—A Narrative Review. *Veterinary Sciences*. 20 janvier 2022. Vol. 9, n° 2, pp. 37. DOI 10.3390/vetsci9020037.
- JERGENS, A.e., CRANDELL, J., MORRISON, J.a., DEITZ, K., PRESSEL, M., ACKERMANN, M., SUCHODOLSKI, J.s., STEINER, J.m. et EVANS, R., 2010. Comparison of Oral Prednisone and Prednisone Combined with Metronidazole for Induction Therapy of Canine Inflammatory Bowel Disease: A Randomized-Controlled Trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2010. Vol. 24, n° 2, pp. 269-277. DOI 10.1111/j.1939-1676.2009.0447.x.
- JERGENS, Albert E. et HEILMANN, Romy M., 2022. Canine chronic enteropathy—Current state-of-the-art and emerging concepts. *Frontiers in Veterinary Science* [en ligne]. 2022. Vol. 9. [Consulté le 15 juillet 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2022.923013>
- JERGENS, Albert E, SCHREINER, C Alan, FRANK, Dagmar E, NIYO, Yosiya, AHRENS, Franklin E, ECKERSALL, P D, BENSON, Tammy J et EVANS, Richard, [sans date]. A Scoring Index for Disease Activity in Canine Inflammatory Bowel Disease. . pp. 7.
- JERGENS, Albert E. et SIMPSON, Kenneth W., 2012. Inflammatory bowel disease in veterinary medicine. *Frontiers in Bioscience (Elite Edition)*. 1 janvier 2012. Vol. 4, n° 4, pp. 1404-1419. DOI 10.2741/470.
- KALENYAK, Katja, ISAIHA, Anitha, HEILMANN, Romy M, SUCHODOLSKI, Jan S et BURGNER, Iwan A, 2018. Comparison of the intestinal mucosal microbiota in dogs diagnosed with idiopathic inflammatory bowel disease and dogs with food-responsive diarrhea before and after treatment. *FEMS Microbiology Ecology*. 1 février 2018. Vol. 94, n° 2, pp. fix173. DOI 10.1093/femsec/fix173.
- KATHRANI, A., LEE, H., WHITE, C., CATCHPOLE, B., MURPHY, A., GERMAN, A., WERLING, D. et ALLENSPACH, K., 2014. Association between nucleotide oligomerisation domain two (Nod2) gene polymorphisms and canine inflammatory bowel disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 15 septembre 2014. Vol. 161, n° 1-2, pp. 32-41. DOI 10.1016/j.vetimm.2014.06.003.
- KATHRANI, Aarti, SÁNCHEZ-VIZCAÍNO, Fernando et HALL, Edward J., 2019. Association of chronic enteropathy activity index, blood urea concentration, and risk of death in dogs with protein-losing enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mars 2019. Vol. 33, n° 2, pp. 536-543. DOI 10.1111/jvim.15448.
- KILPINEN, Susanne, SPILLMANN, Thomas, SYRJÄ, Pernilla, SKRZYPCZAK, Teresa, LOUHELAINEN, Maria et WESTERMARCK, Elias, 2011. Effect of tylosin on dogs with suspected tylosin-responsive diarrhea: a placebo-controlled, randomized, double-blinded, prospective clinical trial. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 14 avril 2011. Vol. 53, n° 1, pp. 26. DOI 10.1186/1751-0147-53-26.

LEE, A., KATHRANI, A., PRIESTNALL, S. L., SMITH, K., WERLING, D. et ALLENSPACH, K., 2015. Lack of correlation between mucosal immunoglobulin A-positive plasma cell numbers and TLR5 genotypes in German shepherd dogs with idiopathic chronic enteropathy. *Journal of Comparative Pathology*. 2015. Vol. 152, n° 2-3, pp. 201-205. DOI 10.1016/j.jcpa.2015.01.002.

LEE, Jong-Hwan, KIM, Hong-Suk, LEE, Dohee, YUN, Taesik, KOO, Yoonhoi, CHAE, Yeon, KANG, Ji-Houn, KANG, Byeong-Teck, YANG, Mhan-Pyo et KIM, Hakhyun, 2021. Clinical signs, duodenal histopathological grades, and serum high-mobility group box 1 concentrations in dogs with inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2021. Vol. 35, n° 5, pp. 2205-2214. DOI 10.1111/jvim.16258.

LIEBICH, Hans-Georg, 2019. *Veterinary histology of domestic mammals and birds: textbook and colour atlas*. 5th edition. Sheffield : 5m Publishing. ISBN 978-1-78918-009-1.

LUCKSCHANDER, Nicole, HALL, Jean A., GASCHEN, Frédéric, FORSTER, Ursula, WENZLOW, Nanny, HERMANN, Pascal, ALLENSPACH, Karin, DOBBELAERE, Dirk, BURGNER, Iwan A. et WELLE, Monika, 2010. Activation of nuclear factor-kappaB in dogs with chronic enteropathies. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 15 février 2010. Vol. 133, n° 2-4, pp. 228-236. DOI 10.1016/j.vetimm.2009.08.014.

MAEDA, Shingo, OHNO, Koichi, NAKAMURA, Kenji, UCHIDA, Kazuyuki, NAKASHIMA, Ko, FUKUSHIMA, Kenjiro, NAKAJIMA, Mayumi, GOTO-KOSHINO, Yuko, FUJINO, Yasuhito et TSUJIMOTO, Hajime, 2012. Increased expression of fractalkine and its receptor CX3CR1 in canine inflammatory bowel disease and their possible role in recruitment of intraepithelial lymphocytes. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 15 août 2012. Vol. 148, n° 3-4, pp. 226-235. DOI 10.1016/j.vetimm.2012.04.021.

MAKIELSKI, Kelly, CULLEN, Jonah, O'CONNOR, Annette et JERGENS, Albert E., 2019. Narrative review of therapies for chronic enteropathies in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2019. Vol. 33, n° 1, pp. 11-22. DOI 10.1111/jvim.15345.

MINAMOTO, Yasushi, OTONI, Cristiane C, STEELMAN, Samantha M, BÜYÜKLEBLEBICI, Olga, STEINER, Jörg M, JERGENS, Albert E et SUCHODOLSKI, Jan S, 2015. Alteration of the fecal microbiota and serum metabolite profiles in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 7 janvier 2015. Vol. 6, n° 1, pp. 33-47. DOI 10.1080/19490976.2014.997612.

MOREAU, M. C., DUCLUZEAU, R., GUY-GRAND, D. et MULLER, M. C., 1978. Increase in the population of duodenal immunoglobulin A plasmocytes in axenic mice associated with different living or dead bacterial strains of intestinal origin. *Infection and Immunity*. août 1978. Vol. 21, n° 2, pp. 532-539. DOI 10.1128/iai.21.2.532-539.1978.

NAKASHIMA, K., HIYOSHI, S., OHNO, K., UCHIDA, K., GOTO-KOSHINO, Y., MAEDA, S., MIZUTANI, N., TAKEUCHI, A. et TSUJIMOTO, H., 2015. Prognostic factors in dogs with protein-losing enteropathy. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. juillet 2015. Vol. 205, n° 1, pp. 28-32. DOI 10.1016/j.tvjl.2015.05.001.

NAKAZAWA, M., MAEDA, S., OMORI, M., KAJI, K., YOKOYAMA, N., NAKAGAWA, T., CHAMBERS, J. K., UCHIDA, K., OHNO, K., YONEZAWA, T. et MATSUKI, N., 2019. Duodenal expression of antimicrobial peptides in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease and intestinal lymphoma. *The Veterinary Journal*. 1 juillet 2019. Vol. 249, pp. 47-52. DOI 10.1016/j.tvjl.2019.05.006.

NIINA, Ayaka, KIBE, Ryoko, SUZUKI, Ryohei, YUCHI, Yunosuke, TESHIMA, Takahiro, MATSUMOTO, Hirotaka, KATAOKA, Yasushi et KOYAMA, Hidekazu, 2021. Fecal microbiota transplantation as a new treatment for canine inflammatory bowel disease. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*. 2021. Vol. 40, n° 2, pp. 98-104. DOI 10.12938/bmfh.2020-049.

OTONI, Cristiane C., HEILMANN, Romy M., GARCÍA-SANCHO, Mercedes, SAINZ, Angel, ACKERMANN, Mark R., SUCHODOLSKI, Jan S., STEINER, Jörg M. et JERGENS, Albert E., 2018. Serologic and fecal markers to predict response to induction therapy in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2018. Vol. 32, n° 3, pp. 999-1008. DOI 10.1111/jvim.15123.

PEIRAVAN, Atiyeh, ALLENSPACH, Karin, BOAG, Alisdair M., SOUTTER, Francesca, HOLDER, Angela, CATCHPOLE, Brian, KENNEDY, Lorna J., WERLING, Dirk et PROCOLI, Fabio, 2016. Single nucleotide polymorphisms in major histocompatibility class II haplotypes are associated with potential resistance to inflammatory bowel disease in German shepherd dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. décembre 2016. Vol. 182, pp. 101-105. DOI 10.1016/j.vetimm.2016.10.012.

PEREIRA, Giorgio Q., GOMES, Lucas A., SANTOS, Iago S., ALFIERI, Alice F., WEESE, J. S. et COSTA, Marcio C., 2018. Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mars 2018. Vol. 32, n° 2, pp. 707-711. DOI 10.1111/jvim.15072.

RAMON, H. E., RILING, C. R., BRADFIELD, J., YANG, B., HAKONARSON, H. et OLIVER, P. M., 2011. The ubiquitin ligase adaptor Ndfip1 regulates T cell-mediated gastrointestinal inflammation and inflammatory bowel disease susceptibility. *Mucosal Immunology*. 1 mai 2011. Vol. 4, n° 3, pp. 314-324. DOI 10.1038/mi.2010.69.

RIDGWAY, J., JERGENS, A. E. et NIYO, Y., 2001. Possible causal association of idiopathic inflammatory bowel disease with thrombocytopenia in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2001. Vol. 37, n° 1, pp. 65-74. DOI 10.5326/15473317-37-1-65.

ROSSI, Giacomo, PENGO, Graziano, CALDIN, Marco, PALUMBO PICCIONELLO, Angela, STEINER, Jörg M., COHEN, Noah D., JERGENS, Albert E. et SUCHODOLSKI, Jan S., 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*. 2014. Vol. 9, n° 4, pp. e94699. DOI 10.1371/journal.pone.0094699.

RUDINSKY, A. J., HOWARD, J. P., BISHOP, M. A., SHERDING, R. G., PARKER, V. J. et GILOR, C., 2017. Dietary management of presumptive protein-losing enteropathy in Yorkshire terriers. *Journal of Small Animal Practice*. 2017. Vol. 58, n° 2, pp. 103-108. DOI 10.1111/jsap.12625.

SAHOO, Dipak Kumar, ALLENSPACH, Karin, MOCHEL, Jonathan P., PARKER, Valerie, RUDINSKY, Adam Joseph, WINSTON, Jenessa A., BOURGOIS-MOCHEL, Agnes, ACKERMANN, Mark, HEILMANN, Romy M., KÖLLER, Gabor, YUAN, Lingnan, STEWART, Tracey, MORGAN, Shannon, SCHEUNEMANN, Kaitlyn R, IENNARELLA-SERVANTEZ, Chelsea A., GABRIEL, Vojtech, ZDYRSKI, Christopher, PILLA, Rachel, SUCHODOLSKI, Jan S et JERGENS, Albert E., 2022. Synbiotic-IgY Therapy Modulates the Mucosal Microbiome and Inflammatory Indices in Dogs with Chronic Inflammatory Enteropathy: A

Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Veterinary Sciences*. 30 décembre 2022. Vol. 10, n° 1, pp. 25. DOI 10.3390/vetsci10010025.

SCHMITZ, Silke, GARDEN, Oliver A., WERLING, Dirk et ALLENSPACH, Karin, 2012. Gene expression of selected signature cytokines of T cell subsets in duodenal tissues of dogs with and without inflammatory bowel disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 15 mars 2012. Vol. 146, n° 1, pp. 87-91. DOI 10.1016/j.vetimm.2012.01.013.

SCHMITZ, Silke Salavati, 2021. Value of Probiotics in Canine and Feline Gastroenterology. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. janvier 2021. Vol. 51, n° 1, pp. 171-217. DOI 10.1016/j.cvsm.2020.09.011.

SCHREINER, N.m.s., GASCHEN, F., GRÖNE, A., SAUTER, S.n. et ALLENSPACH, K., 2008. Clinical Signs, Histology, and CD3-Positive Cells before and after Treatment of Dogs with Chronic Enteropathies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2008. Vol. 22, n° 5, pp. 1079-1083. DOI 10.1111/j.1939-1676.2008.0153.x.

SEGARRA, Sergi, MARTÍNEZ-SUBIELA, Silvia, CERDÀ-CUÉLLAR, Marta, MARTÍNEZ-PUIG, Daniel, MUÑOZ-PRIETO, Alberto, RODRÍGUEZ-FRANCO, Fernando, RODRÍGUEZ-BERTOS, Antonio, ALLENSPACH, Karin, VELASCO, Alfonso et CERÓN, José, 2016. Oral chondroitin sulfate and prebiotics for the treatment of canine Inflammatory Bowel Disease: a randomized, controlled clinical trial. *BMC veterinary research*. 10 mars 2016. Vol. 12, pp. 49. DOI 10.1186/s12917-016-0676-x.

SIEL, Daniela, BELTRÁN, Caroll J., MARTÍNEZ, Eduard, PINO, Macarena, VARGAS, Nazla, SALINAS, Alexandra, PÉREZ, Oliver, PEREIRA, Ismael et RAMÍREZ-TOLOZA, Galia, 2022. Elucidating the Role of Innate and Adaptive Immune Responses in the Pathogenesis of Canine Chronic Inflammatory Enteropathy-A Search for Potential Biomarkers. *Animals: an open access journal from MDPI*. 27 juin 2022. Vol. 12, n° 13, pp. 1645. DOI 10.3390/ani12131645.

SOONTARARAK, Sirikul, CHOW, Lyndah, JOHNSON, Valerie, COY, Jonathan, WEBB, Craig, WENNOGLE, Sara et DOW, Steven, 2019. Humoral immune responses against gut bacteria in dogs with inflammatory bowel disease. *PLoS ONE*. 1 août 2019. Vol. 14, n° 8, pp. e0220522. DOI 10.1371/journal.pone.0220522.

SUCHODOLSKI, Jan S., XENOULIS, Panagiotis G., PADDOCK, Casey G., STEINER, Jörg M. et JERGENS, Albert E., 2010. Molecular analysis of the bacterial microbiota in duodenal biopsies from dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Veterinary Microbiology*. 19 mai 2010. Vol. 142, n° 3-4, pp. 394-400. DOI 10.1016/j.vetmic.2009.11.002.

THE WSAVA INTERNATIONAL GASTROINTESTINAL STANDARDIZATION GROUP, WASHABAU, R.J., DAY, M.J., WILLARD, M.D., HALL, E.J., JERGENS, A.E., MANSELL, J., MINAMI, T. et BILZER, T.W., 2010. Endoscopic, Biopsy, and Histopathologic Guidelines for the Evaluation of Gastrointestinal Inflammation in Companion Animals. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. janvier 2010. Vol. 24, n° 1, pp. 10-26. DOI 10.1111/j.1939-1676.2009.0443.x.

VOLKMANN, M., STEINER, J.m., FOSGATE, G.t., ZENTEK, J., HARTMANN, S. et KOHN, B., 2017. Chronic Diarrhea in Dogs – Retrospective Study in 136 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2017. Vol. 31, n° 4, pp. 1043-1055. DOI 10.1111/jvim.14739.

- WENNOGLE, S.A., PRIESTNALL, S.L. et WEBB, C.B., 2017. Histopathologic Characteristics of Intestinal Biopsy Samples from Dogs With Chronic Inflammatory Enteropathy With and Without Hypoalbuminemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2017. Vol. 31, n° 2, pp. 371-376. DOI 10.1111/jvim.14669.
- WHITE, Robin, ATHERLY, Todd, GUARD, Blake, ROSSI, Giacomo, WANG, Chong, MOSHER, Curtis, WEBB, Craig, HILL, Steve, ACKERMANN, Mark, SCIABARRA, Peter, ALLENSPACH, Karin, SUCHODOLSKI, Jan et JERGENS, Albert E., 2017. Randomized, controlled trial evaluating the effect of multi-strain probiotic on the mucosal microbiota in canine idiopathic inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 3 septembre 2017. Vol. 8, n° 5, pp. 451-466. DOI 10.1080/19490976.2017.1334754.
- WILLARD, M.d., HELMAN, G., FRADKIN, J.m., BECKER, T., BROWN, R.m., LEWIS, B.c. et WEEKS, B.r., 2000. Intestinal Crypt Lesions Associated with Protein-Losing Enteropathy in the Dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2000. Vol. 14, n° 3, pp. 298-307. DOI 10.1111/j.1939-1676.2000.tb01170.x.
- XENOULIS, Panagiotis G., PALCULICT, Blake, ALLENSPACH, Karin, STEINER, Jörg M., VAN HOUSE, Angela M. et SUCHODOLSKI, Jan S., 2008. Molecular-phylogenetic characterization of microbial communities imbalances in the small intestine of dogs with inflammatory bowel disease. *FEMS microbiology ecology*. décembre 2008. Vol. 66, n° 3, pp. 579-589. DOI 10.1111/j.1574-6941.2008.00556.x.

Arthur, Théo, Philippe, José HERBRETEAU

**CARACTERISATION CLINIQUE DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE
L'INTESTIN DU CHIEN AVEC ET SANS PERTE DE PROTEINES**

**CLINICAL CHARACTERIZATION OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES IN DOGS, WITH
AND WITHOUT PROTEIN LOSS**

Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire : Nantes, le 23 octobre 2023

RÉSUMÉ

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) du chien sont des affections complexes d'origine multifactorielle et à la physiopathogénie encore mal connue. Elles représentent une sous-catégorie des entéropathies inflammatoires chroniques. Au sein même des MICI, deux groupes d'animaux semblent se distinguer selon la présence ou non de pertes de protéines. Cette étude rétrospective vise à affiner notre connaissance clinique des MICI : le tableau clinique des animaux atteints de MICI avec perte de protéines est-il différent de celui des animaux atteints de MICI sans perte de protéines ? Les scores cliniques utilisés lors d'entéropathies chroniques sont-ils pertinents dans l'appréhension de ce diptyque ?

Les signes cliniques répertoriés au sein de notre cohorte ne semblent pas différencier les deux groupes étudiés. Le score du CCECAI et le score fécal sont cependant significativement plus élevés dans le groupe perdant des protéines. Les animaux de ce groupe présentent non seulement une albuminémie basse mais il en va de même pour leur protéinémie totale et leur globulinémie. De plus, les animaux avec perte de protéines sont référés plus précocement en centre hospitalier et la biopsie digestive est réalisée plus tôt, potentiellement en conséquence d'une évolution clinique plus rapide. Cette étude contribue à une meilleure compréhension clinique des MICI avec et sans perte de protéines, bien que limitée par la taille de la cohorte et la binarité de sa conception (normo ou hypo albuminémie). Le développement de nouveaux scores cliniques ainsi que la conception et la démocratisation de nouveaux outils (marqueurs génomiques, calprotectine fécale, intelligence artificielle, ...) sont des pistes d'amélioration de la prédiction de la perte de protéine et de la prise en charge de nos patients.

MOTS CLÉS

- **Maladie inflammatoire intestinale**
- **Chien**
- **Protéine**
- **Epidémiologie**
- **Comparaison clinique**

DATE DE SOUTENANCE : 6 Novembre 2023