



HAL
open science

Mise en place et importance du microbiote intestinal chez le nouveau-né carnivore domestique

Louise Thorel

► **To cite this version:**

Louise Thorel. Mise en place et importance du microbiote intestinal chez le nouveau-né carnivore domestique. Médecine vétérinaire et santé animale. 2023. dumas-04415033

HAL Id: dumas-04415033

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04415033v1>

Submitted on 24 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

Année 2023

**MISE EN PLACE ET IMPORTANCE DU MICROBIOTE
INTESTINAL CHEZ LE NOUVEAU-NÉ CARNIVORE
DOMESTIQUE**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

la Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 23 novembre 2023

par

Louise, Agathe, Marie, Capucine THOREL

sous la direction de

Anne-Claire LAGRÉE

JURY

Président du jury :	M. Henri-Jean BOULOUIS	Professeur émérite à l'EnvA
Directrice de thèse :	Mme Anne-Claire LAGRÉE	Maître de Conférences à l'EnvA
Examineur :	M. Alain FONTBONNE	Professeur à l'EnvA

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



Version juillet 2023

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

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

Liste des Maîtres de conférences et Ingénieurs de recherche DMV

M	Arné	Pascal	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barassin	Isabelle	Maître de conférences	DPASP
Mme	Barbarino	Alix	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Benckroun	Ghita	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Bertoni	Lelia	Maître de conférences	DEPEC
M	Bolnot	Francois	Maître de conférences	DPASP
Mme	Canonne-Guilbert	Morgane	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Chevallier	Lucie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Cochet-Faivre	Noëlle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Cordonnier-Lefort	Nathalie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Coudry	Virginie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Crepeaux	Guillemette	Maître de conférences	DSBP
M	Crozet	Guillaume	Maître de conférences	DPASP
Mme	De Paula Reis	Alline	Maître de conférences	DPASP
M	Delsart	Maxime	Maître de conférences	DPASP
Mme	Denis	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Deshuillers	Pierre	Maître de conférences	DSBP
M	Gauthier	Michel	Maître de conférences associé	DPASP
Mme	Guérin	Virginie	Maître de conférences	DSBP
Mme	Guétin-Poirier	Valentine	Maître de conférences	DPASP
Mme	Jacquet	Sandrine	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Kurtz	Maxime	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Lagrée	Anne-Claire	Maître de conférences	DSBP
Mme	Le Dudal	Marine	Ingénieur de recherche (DMV)	DSBP
Mme	Legrand	Chantal	Maître de conférences associé	DSBP
M	Mammeri	Mohamed	Maître de conférences	DSBP
Mme	Manguin	Estelle	Maître de conférences	DEPEC
Mme	Maignac	Genevieve	Maître de conférences	DSBP
Mme	Marotto	Stéphanie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Maurice	Emeline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Mespoules-Rivière	Céline	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Miimet	Narjès	Maître de conférences	DPASP
M	Mortier	Jérémy	Maître de conférences associé	DEPEC
M	Nudelmann	Nicolas	Maître de conférences	DEPEC
M	Pignon	Charly	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
M	Polack	Bruno	Maître de conférences	DSBP
Mme	Quéré	Émilie	Ingénieur de recherche (DMV)	DEPEC
Mme	Ravary-Plumioën	Bérangère	Ingénieur de recherche (DMV)	DPASP
M	Reyes-Gomez	Edouard	Maître de conférences	DSBP
Mme	Rose	Hélène	Maître de conférences associé	DSBP
M	Tanquerel	Ludovic	Maître de conférences	DEPEC

Remerciements

À mon directeur de jury, M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur émérite à l'ENVA :

Quel honneur de vous avoir comme directeur de jury. Merci d'avoir répondu présent pour soutenir avec moi ce travail de thèse. Hommages respectueux.

À ma directrice de thèse, Mme. LAGRÉE Anne-Claire, Maître de conférences à l'ENVA :

Merci infiniment pour votre implication sans faille, votre patience et vos encouragements. Vous avez été d'une aide précieuse. Je ne pouvais souhaiter meilleur accompagnement dans ce travail. Vous m'avez inspiré ce sujet par une remarque au cours d'un de vos TD, vous avez soutenu ce projet et m'avez permis de découvrir un sujet passionnant. MERCI !

À mon examinateur, M. FONTBONNE Alain, Professeur à l'ENVA :

Pour avoir accepté d'être l'examineur de cette thèse. Pour votre professionnalisme et votre pédagogie tout au long de mes études. Sincères remerciements.

À mes parents :

Mille merci ne suffiront pas pour toute la gratitude et l'amour que j'ai pour vous. Vous m'avez offert la meilleure enfance possible, vous m'avez comblée d'amour, vous avez fait tout ce qui était en votre pouvoir pour me permettre de réussir. Cette réussite est la vôtre, je n'y serais jamais arrivée sans votre soutien. Votre mission est accomplie ; vous m'avez rendue la plus heureuse. Vous êtes la prunelle de mes yeux, je vous aime de tout mon cœur et pour toujours.

Maman : Tu as toujours su trouver les mots pour m'apaiser, tu t'es toujours sacrifiée pour mon bonheur. Merci pour ta patience, pour ton amour pour ton courage et pour ton soutien des premiers exercices d'écriture à la dernière épreuve du concours et même jusqu'aux conseils précieux pour ma vie d'adulte. Tu m'as toujours inspirée, je t'aime à la folie, je t'aime passionnément.

Papa : Merci pour ton amour discret mais si fort. Merci d'avoir toujours soutenu mon rêve et de m'avoir permis de le réaliser. Je suis fière d'être ton portrait craché et fière de t'avoir pour père.

À mon grand frère Alexandre :

Merci mon frère chéri d'avoir toujours été là pour moi. Je sais que j'ai pour la vie un grand frère attentif qui veille sur moi et sur qui je peux compter. Tu m'as toujours soutenue, tu m'as toujours poussée à donner le meilleur de moi-même, il faut dire que tu es un bel exemple. Je serai toujours là pour soigner tes bobos et te rassurer. Je t'aime très fort.

À ma grande sœur Alice :

Merci d'avoir été et de toujours être le plus beau des modèles. Merci d'avoir toujours été « Alice ma sœur » que j'aime tant. Merci d'avoir toujours été là pour moi sans jugement. J'ai beaucoup de chance d'avoir une sœur aussi incroyable que toi : généreuse ; drôle ; téméraire ; ambitieuse. Tu as toujours su me montrer la voie, toujours cru en moi, toujours su trouver les bons mots dans chaque étape de ma vie. Je t'aime du plus profond de mon cœur.

À Dorian :

Tu auras été là pour l'année de la thèse et mes premiers pas de vétérinaire. Merci pour ton soutien, ton aide, ta patience, ta bienveillance. Merci de m'avoir écouté pendant des heures parler de mes animaux et de tous mes problèmes de jeune véto. Merci pour tous tes mots apaisants et pour toutes tes attentions. Merci d'être une si belle personne, je suis très chanceuse de t'avoir dans ma vie. Tu me remplis de joie un peu plus chaque jour. Je t'aime.

Table des matières

Table des matières	1
Liste de figures	3
Liste des tableaux.....	5
Liste des abréviations	6
Introduction	7
Rappels.....	9
1. Anatomie du tube digestif chez le chien.....	9
2. Anatomie du tube digestif chez le chat.....	12
3. Histologie de l'intestin	12
A. L'intestin grêle	13
B. Le gros intestin	14
4. Rôle du microbiote intestinal	15
A. Production d'acides gras à chaîne courte	15
B. Synthèses vitaminiques	15
C. Dégradation de composés et production de métabolites	15
5. Méthodes d'étude du microbiote intestinal	16
6. Le microbiote des carnivores domestiques sains et le concept de dysbiose.....	18
A. Le microbiote intestinal chez les carnivores domestiques sains	18
a) Le phylum des Firmicutes	20
b) Le phylum des Bacteroidetes	20
c) Le phylum des Fusobacteria	20
d) Le phylum des Proteobacteria.....	20
e) Le phylum des Actinobacteria	21
B. Le phénomène de dysbiose de la flore bactérienne intestinale	22
Première partie : Les facteurs prénatals influençant la mise en place du microbiote intestinal du nouveau-né carnivore domestique.	25
1. L'environnement pré-natal.....	25
2. Le microbiote maternel et son importance pour la viabilité du fœtus.....	27
3. La voie de mise-bas	28
4. L'influence de la race.....	30
Deuxième partie : Les facteurs post-natals influençant la mise en place du microbiote intestinal du nouveau-né carnivore domestique.	33
1. L'importance de la prise de colostrum puis du lait maternel dans la mise en place du microbiote intestinal du nouveau-né.	34
A. La prise de colostrum.....	34
B. L'alimentation lactée	36
a) La transmission de la flore bactérienne de la mère aux petits par la lactation et l'influence du régime alimentaire de la mère sur la composition microbienne du lait maternel	36
b) Le rôle des oligosaccharides présents dans le lait maternel dans la mise en place de la flore intestinale du nouveau-né.	38

2.Le sevrage et le régime alimentaire durant la vie impactent le microbiote intestinal	41
3.L'exposition à l'environnement	43
4.Les traitements médicamenteux	45
A.Le traitement antibiotique	45
B.Autres médicaments	48
Troisième partie : L'implication du microbiote intestinal dans la vie néonatale puis dans la vie de l'animal adulte	49
1.L'implication de la mise en place du microbiote intestinal précoce dans le développement du système immunitaire intestinal et dans la survie néonatale.	50
A.La mise en place du système immunitaire	50
B.La mortalité néonatale.....	51
2.L'implication de la mise en place du microbiote intestinal précoce dans le développement de maladies digestives.	53
A.Diarrhées aiguës	54
B.Entéropathie chronique idiopathique	55
3.L'implication de la mise en place du microbiote intestinal précoce dans le développement de maladies extra-digestives	57
A.L'obésité	57
B.La dermatite atopique	59
Quatrième partie : Les moyens de restaurer ou de renforcer la flore microbienne intestinale du nouveau-né.....	61
1.La technique de transplantation fécale.....	61
2.L'utilisation de prébiotiques et probiotiques	63
A.Les probiotiques	63
B.Les prébiotiques	65
C.Les symbiotiques	66
3.La complémentation alimentaire par du colostrum bovin.....	67
Conclusion	69
Liste des références bibliographiques	71
Annexe 1.....	79
Annexe 2.....	82
Annexe 3 :.....	83
Annexe 4.....	84

Liste de figures

Figure 1 : Coupe longitudinale de la jonction iléo-colique montrant l'orifice caeco-colique chez le chien (A) [Evans et De Lahunta, 2016] et chez le chat (B) [Thrall, 2007].	10
Figure 2 : Anatomie du tube digestif du chien en vue ventrale. Relation du duodénum et du côlon avec la racine du mésentère. [Evans et De Lahunta, 2016]	11
Figure 3 : Vues radiographiques ventro-dorsales de l'abdomen d'un chien (A) et d'un chat (B) après l'administration d'une suspension de baryum. 1 : résidus de baryum dans l'estomac ; 2 : jéjunum ; 2' : fundus ; 2'' : pylore ; 3(A) : iléon ; 3(B) : duodénum descendant ; 4(A) : caecum ; 4(B) : jéjunum ; 5 : côlon ascendant ; 6 : côlon transverse ; 7 : côlon descendant ; 8 : rectum ; L : gauche ; R : droite [Singh, 2017].	11
Figure 4 : Structure de la paroi digestive [Beaugerie et Sokol, 2014].	12
Figure 5 : Aspect histologique de la paroi digestive [Beaugerie et Sokol, 2014].	13
Figure 6 : Structure histologique des valvules de la muqueuse intestinale [Mansour, 2015-2016].	14
Figure 7 : Détail de la structure histologique de l'intestin grêle et du gros intestin [Mansour, 2015-2016].	15
Figure 8 : Pourcentage de copie d'ARNr 16S pour chaque lignée de bactéries en fonction de la localisation au sein du tube digestif chez le chien [Suchodolski et al., 2008].	21
Figure 9 : Approche thérapeutique de la dysbiose intestinale [Ziese et Suchodolski, 2021].	23
Figure 10 : Gain de poids relatif entre les chiots présentant des bactéries dans le méconium au cinquième jour post-natal et des chiots dont le méconium est considéré stérile (cela ne signifie pas que le méconium est réellement stérile mais que les chercheurs n'ont pas réussi à mettre en évidence de bactéries et que les résultats pourraient être différents avec d'autres techniques moléculaires) [Kajdic et al., 2021].	29
Figure 11 : Taux de croissance en pourcentage de chiots à deux, trois et quatre jours post-natal en fonction du type de mise bas (césarienne prévue, césarienne d'urgence et voie basse) [Kajdic et al., 2021].	30
Figure 12 : Les facteurs influençant la mise en place du microbiote intestinal et leurs conséquences sur la santé de l'hôte.	33
Figure 13 : Différences de composition du microbiote chez des chiots âgés de sept semaines avec leur mère au moment de la mise bas et sept semaines post-partum et avec une autre mère au moment de la mise bas et sept semaines post-partum [Vilson et al., 2018].	37
Figure 14 : Abondance relative des différents phyla de bactéries dans les fèces de chiennes gestantes depuis 42 jours, au moment de la mise bas puis 7 semaines post-partum et chez des chiots de 7 semaines, 12-13 mois puis 15-18 mois [Vilson et al., 2018].	37
Figure 15 : Mécanisme d'action des oligosaccharides pour prévenir de la colonisation du tube digestif par des agents pathogènes chez l'Homme [Le Doare et al., 2018].	39
Figure 16 : Abondances relatives des oligosaccharides (6'SL, 2'FL, 3'SL, 300100b, 300000c, 420100) présents dans le lait de chiennes nourries avec deux régimes différents [Wrigglesworth et al., 2020].	40
Figure 17 : Quantité des principaux oligosaccharides présents dans le lait au fur et à mesure des jours de lactation chez cinq races de chiens différentes (AH : Alaskan Husky ; AH-GP : Alaskan Husky German Pointer ; AH-EP : Alaskan Husky English Pointer ; LR : Labrador Retriever, SCH : Schnauzer) [Macias Rostami et al., 2014].	40
Figure 18 : Les facteurs environnementaux influençant la diversité et la variabilité inter-individuelle de la composition du microbiote intestinal chez l'Homme en fonction du lieu de vie urbanisé (USA) ou rural (Papouasie Nouvelle Guinée) [Martinez et al., 2015].	44
Figure 19 : Indice de Shannon-concernant la diversité microbienne évalué au moment de l'établissement du traitement, quatorze jours après le début du traitement puis 28 jours après la mise en place du traitement par la tylosine chez cinq chiens [Suchodolski et al., 2009].	46
Figure 20 : Indice de Shannon-concernant la diversité microbienne évalué au moment de l'établissement du traitement, quatorze jours après le début du traitement puis 28 jours après la mise en place du traitement par la tylosine chez cinq chiens. [Suchodolski et al., 2009].	46

<u>Figure 21 : Effets d'un changement de régime et de l'utilisation d'un traitement antibiotique au métronidazole sur le microbiote intestinal de chiens sains. La zone grise indique l'intervalle de référence et l'indice de dysbiose s'appuie sur les réactions en chaîne de la polymérase quantitative et sur l'abondance de la bactérie Clostridium hiranonis. C.hiranonis est une bactérie bénéfique permettant de convertir les acides biliaires dans le tube digestif du chien. [Ziese et Suchodolski (2021)]</u>	47
<u>Figure 22 : Les facteurs influençant la mise en place du microbiote intestinal chez le nouveau-né durant la gestation jusqu'au statut de chiots et chatons [modifié d'après Yao et al., 2021]</u>	49
<u>Figure 23 : Composition bactérienne des fèces de nouveau-nés chiots sains au premier jour puis au huitième jour post-partum : a) Abondance relative des différents phyla de bactéries dans les fèces en pourcentages ; b) Diversité alpha évaluée par l'indice de Shannon, en effet l'indice de Shannon est un des indices qui permet de calculer l'alpha diversité. Ici, les deux populations de chiots âgés de 1 jour ou de 8 jour présente une diversité alpha équivalente. f ; c) Diversité bêta, les deux populations de chiots présentent une diversité bêta équivalente puisque les points se mélangent sans former deux zones distinctes. [Tal et al., 2021]</u>	52
<u>Figure 24 : Composition bactérienne des fèces de nouveau-nés chiots atteints du FPS au premier jour puis au huitième jour post-partum : a) Abondance relative des différents phyla de bactéries dans les fèces en pourcentages ; b) Diversité alpha évaluée par l'indice de Shannon. Ici, les deux populations de chiots présentent une diversité alpha (individuelle) significativement différente ; c) Diversité bêta. Ici les deux populations de chiots présentent une diversité bêta (de groupe) différente, puisque les points formes deux zones distinctes ; une bleue et une rouge. [Tal et al., 2021]</u>	53
<u>Figure 25 : Différences d'abondance relative des principales bactéries présentes dans le tube digestif chez des chiens sains et chez des chiens atteints de diarrhée hémorragique aiguë (DHA), les résultats ont été obtenus par séquençage du gène de l'ARNr 16S [Suchodolski et Simpson, 2013]</u>	54
<u>Figure 26 : Composition du microbiote intestinal caractérisée par les phyla principaux chez des chiens sains (Sains) et des chiens atteints de dermatite atopique canine (DAC) au premier jour puis après trente jours [Rostaher et al., 2022]</u>	60
<u>Figure 27 : Durée de résolution de la diarrhée chez les chiots survivants atteints de la parvovirose traités classiquement ou avec l'ajout d'une transplantation fécale (TMF) [Pereira et al., 2018]</u>	62
<u>Figure 28 : Les effets sur le score moyen des fèces (qualité des fèces en consistance) d'une supplémentation alimentaire quotidienne avec 0,5 grammes de poudre de colostrum bovin chez des chiots par rapport à une alimentation avec 0,5 grammes de lait écrémé en poudre [Giffard et al., 2004]</u>	67
<u>Figure 29 : Pourcentage de stabilité microbienne au niveau intestinal chez des chatons supplémentés avec ou sans colostrum bovin. Les zones noires correspondent à la population microbienne avant l'application d'un événement bouleversant dans la vie de l'animal et les zones blanches après l'évènement. [Gore et al., 2021]</u>	68

Liste des tableaux

<u>Tableau 1 : Métabolites dérivés du microbiote intestinal ainsi que leurs effets sur la santé de l'hôte [Suchodolski et Simpson, 2013]</u>	16
<u>Tableau 2 : Résumé de l'évolution des principaux phyla et genres bactériens du microbiote fécal sur la période de la naissance à l'âge adulte. [Garrigues et al.,2022]</u>	19
<u>Tableau 3 : Les genres de bactéries présents au sein du placenta et du méconium des chiots nouveau-nés et dans la cavité buccale et le vagin des chiennes ayant mis bas. [modifié selon Zakosek Pipan et al., 2020 et Rota et al., 2021]</u>	26
<u>Tableau 4 : Bactéries présentes au sein du colostrum et du lait (les pourcentages ont été obtenus avec les 12 échantillons de l'étude) [Del Carro et al., 2022]</u>	35
<u>Tableau 5 : Evolution des principaux phyla de bactéries présents dans le tube digestif de la naissance à l'âge adulte chez le chien [Guarrigues et al., 2022]</u>	42

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

aEPEC : Escherichia coli entéro-pathogène atypique

AGCC : Acides gras à chaîne courte

ARNr 16S : Acide Ribonucléique ribosomique constituant la petite sous-unité 16S

Cellule NK : Cellule natural killer

Cellule Th : Lymphocyte T helper (ou lymphocyte T auxiliaire)

DAC : Dermatite Atopique Canine

DHA : Diarrhée hémorragique aigüe

FOS : Fructo-oligosaccharide

FPS : Fading Puppy Syndrome

IL : Interleukine

ILC : Cellule innée lymphoïde

LPS : Lipopolysaccharide

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale

MOS : Mannan-oligosaccharide

NGS : Séquençage de nouvelle génération

PCR : Polymerase Chain Reaction

TMF : Transplantation du Microbiote Fécal

Introduction

Depuis sa naissance, chaque être vivant vit en symbiose, dans une relation gagnant/gagnant, avec des microbes qui vivent dans le corps. Le microbiote est un écosystème complexe et propre à chacun composé de micro-organismes non pathogènes, commensaux, de bactéries principalement et en proportion plus faible, d'archées, de champignons et de virus. Il existe de nombreux microbiotes de composition variable et propre à chaque région de l'organisme : cutané, vaginal, intestinal notamment. Ces microbes sont sélectionnés dès la naissance, il s'agit d'une coévolution entre eux et le corps.

La présence de micro-organismes au sein de l'intestin est l'objet d'études et de recherches depuis plus d'un siècle, à commencer par les travaux de Louis Pasteur. Cependant, les moyens techniques étaient jusqu'à maintenant très limités puisqu'une minorité d'espèces de bactéries sont cultivables *in vitro*. Ainsi, l'invention du séquençage haut débit du matériel génétique a permis l'identification des bactéries et la connaissance de leur rôle au sein des intestins.

Le microbiote intestinal, autrefois appelé flore intestinale, est le plus « peuplé » d'entre eux avec 10 à 10 000 milliards de micro-organismes par millilitre dans le côlon de l'Homme soit environ deux kilogrammes par individu. Chez le chien, la flore intestinale compte pas moins de 100 000 milliards de micro-organismes et plusieurs milliards chez le chat.

Les micro-organismes du microbiote intestinal se nourrissent de nutriments que le corps n'est pas capable d'assimiler, ils nous protègent contre les micro-organismes néfastes de l'environnement en jouant un rôle barrière, stimulent en permanence le système immunitaire et interagissent avec les cellules et les tissus.

Le microbiote d'un individu évolue continuellement au cours de la vie, selon son âge, les facteurs extérieurs tels que l'alimentation ou l'environnement de vie, l'exposition au stress. En temps normal, le microbiote se trouve en eubiose, c'est à dire en équilibre, mais certains éléments comme la prise de médicaments ou un changement dans le régime alimentaire peuvent chambouler cet équilibre réduisant ainsi la diversité des bactéries bonnes pour l'organisme au profit de bactéries nuisibles et opportunistes. Ces dysbioses peuvent conduire à l'apparition de maladies plus ou moins chroniques. Cette thèse bibliographique se concentrera sur le microbiote intestinal, sa mise en place et son influence sur la santé des nouveau-nés carnivores domestiques.

Dans cette thèse, après des rappels sur l'anatomie et l'histologie du tube digestif chez les carnivores et sur le microbiote digestif, nous nous demanderons comment cette flore microbienne indispensable au bon fonctionnement de l'organisme se met en place *in utero* et pendant la naissance par transmission par la mère et l'impact du type de mise bas. Puis nous nous intéresserons aux différents facteurs influençant le devenir du microbiote après la naissance. Enfin, nous évaluerons l'impact du développement et de la mise en place de cette symbiose à l'âge adulte ainsi que les moyens de rééquilibration de la flore.

Rappels

1. Anatomie du tube digestif chez le chien

L'intestin des carnivores domestiques est remarquable par sa brièveté et notamment par le faible volume du gros intestin. L'intestin grêle s'abouche à la sortie de l'estomac et est composé de trois parties distinctes : le duodénum, le jéjunum et l'iléon, dont les longueurs respectives varient beaucoup d'une espèce à une autre. L'intestin grêle est prolongé par le gros intestin constitué du caecum, auquel fait suite le côlon lui-même en trois segments : le côlon ascendant, transverse et descendant, puis vient le rectum (Bourdelle et Bressou, 1953).

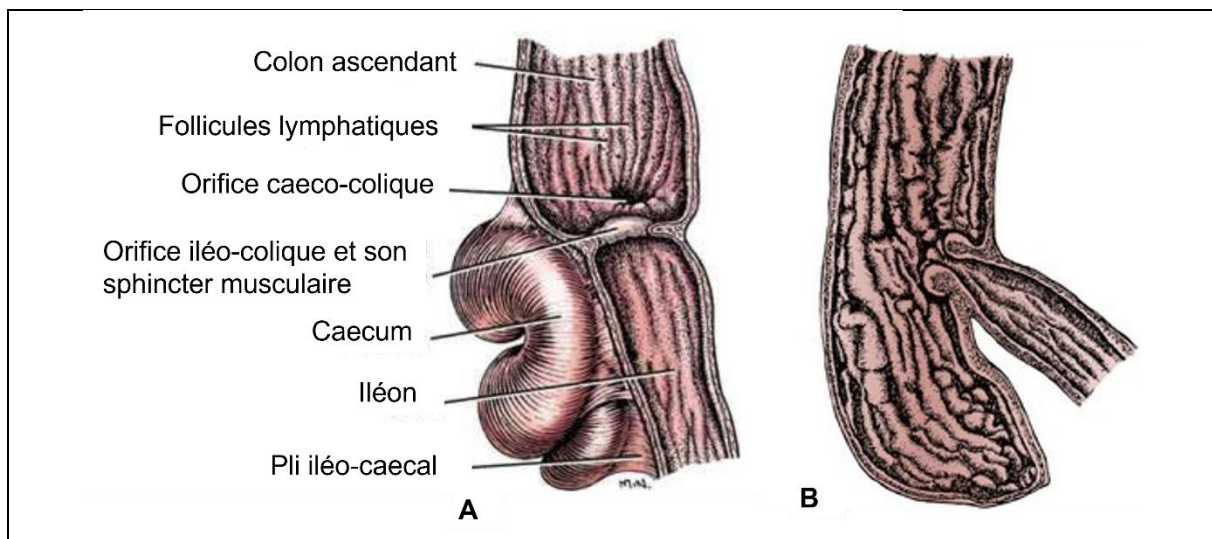
La longueur totale de l'intestin du chien est de deux à sept mètres et varie énormément selon la race et donc la taille de l'individu. L'intestin grêle représente 85 % de l'intestin total et mesure entre un mètre soixante-dix et six mètres (quatre mètres en moyenne) avec une capacité moyenne de 1,6 litre. Le gros intestin représente, quant à lui, 15 % de l'intestin avec une longueur de 0,30 à 1 mètre et une capacité de 0,7 litre. La capacité volumique du colon est donc plus conséquente que celle de l'intestin grêle (Bourdelle et Bressou, 1953 ; Barone, 1976).

Le **duodénum** est la première portion de l'intestin grêle, il mesure 20 à 60 centimètres chez le chien et est composé d'une partie crâniale et transverse brèves puis de la partie descendante qui est, elle, relativement longue. La **partie crâniale** présente à son origine une ampoule duodénale en regard de la neuvième côte à droite et se situe entre le pylore et la courbure crâniale du duodénum, ventralement au pancréas. Le duodénum descendant est à peu près rectiligne et mesure 12 à 15 centimètres en moyenne. Il se situe entre la paroi du flanc droit et le grand omentum qui le sépare du caecum, du côlon ascendant et du jéjunum. Le mésoduodénum est le mésentère qui attache une partie du duodénum à la paroi abdominale dorsale du corps. La **partie transverse** du duodénum est située caudalement au caecum entre la cinquième et la sixième vertèbre lombaire et constitue une large courbure à concavité crâniale. A ce niveau le mésoduodénum est moins ample. La **partie ascendante** mesure entre 6 et 8 centimètres et se place médialement au côlon descendant. Le mésoduodénum de la partie ascendante attaché au mésocôlon du côlon descendant est appelé le pli duodéno-colique (Barone, 1976, Adams, 1986 et Evans et De Lahunta, 2013).

Ensuite vient la **courbure duodéno-jéjunale** située en regard du pôle crânial du rein gauche qui s'ouvre sur le **jéjuno-iléon**. Le jéjuno-iléon est entièrement enveloppé par le grand omentum et représente la majeure partie de l'intestin grêle avec le jéjunum comme portion la plus longue. L'**iléon** est bref et revient de la région pré-pubienne en direction crânio-dorsale à droite et s'ouvre pour former la portion initiale du côlon au niveau de la papille iléo-colique avec un muscle circulaire appelé sphincter iléal (Barone, 1976, Adams, 1986 et Evans et De Lahunta, 2013).

Le **caecum** est un diverticule représentant la première portion du côlon ascendant, il est long de cinq à six centimètres en moyenne et large d'un à deux centimètres, tordu en spirale irrégulière et se situe au niveau du flanc droit au regard de la troisième ou quatrième vertèbre lombaire. L'**orifice caeco-colique**, situé à côté de la papille iléale, est large de huit à dix millimètres et est pourvu d'un sphincter comme illustré dans la figure 1 (Barone, 1976, Adams, 1986 et Evans et De Lahunta, 2013).

Figure 1 : Coupe longitudinale de la jonction iléo-colique montrant l'orifice caeco-colique chez le chien (A) [Evans et De Lahunta, 2016] et chez le chat (B) [Thrall, 2007].



Le **côlon** mesure environ 25 à 60 centimètres de long et son diamètre se trouve entre deux et trois centimètres en moyenne. Le **côlon ascendant** est très court et passe dans la portion droite de la cavité abdominale en regard des deux premières vertèbres lombaires. Le **côlon transverse** dessine une courbe régulière à concavité caudale courte en contournant la racine du mésentère. Le **côlon descendant** représente la partie la plus longue du côlon et se situe à gauche dans l'abdomen. En entrant dans le canal pelvien, le côlon descendant devient le rectum (Barone, 1976, Adams, 1986 et Evans et De Lahunta, 2013).

Le **rectum** mesure en moyenne entre quatre et six centimètres de longueur et est large de trois centimètres environ. Il se localise de l'entrée du bassin jusqu'à la quatrième vertèbre coccygienne (Barone, 1976, Adams, 1986 et Evans et De Lahunta, 2013).

Le **canal anal** est la partie terminale du gros intestin et mesure entre dix et douze centimètres en regard de la quatrième vertèbre coccygienne. Il est entouré des muscles sphinctériens : le sphincter interne composé de fibres musculaires lisses et le sphincter externe constitué de fibres striées (Barone, 1976, Adams, 1986 et Evans et De Lahunta, 2013).

Les figures 2 et 3 illustrent l'anatomie de la cavité abdominale chez le chien et permettent de mieux visualiser la localisation et l'organisation des différents segments de l'intestin grêle et du côlon.

Figure 2 : Anatomie du tube digestif du chien en vue ventrale. Relation du duodénum et du côlon avec la racine du mésentère. [Evans et De Lahunta, 2016]

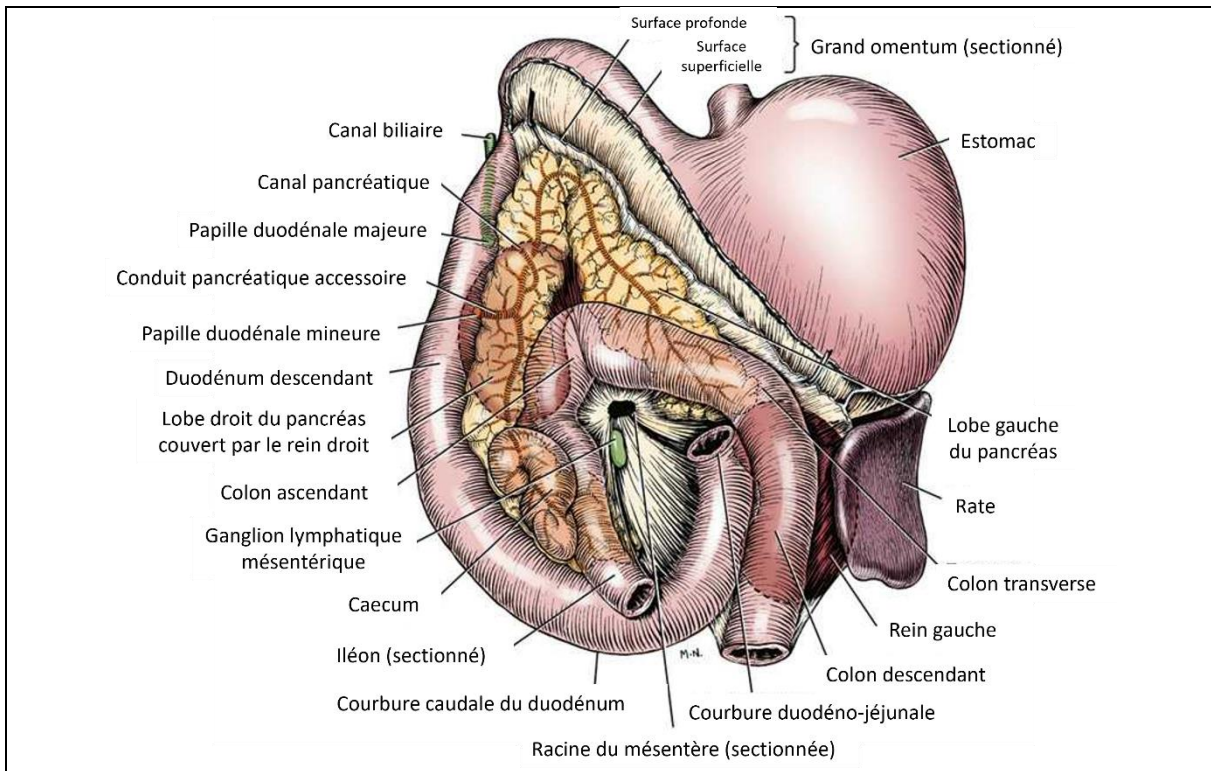
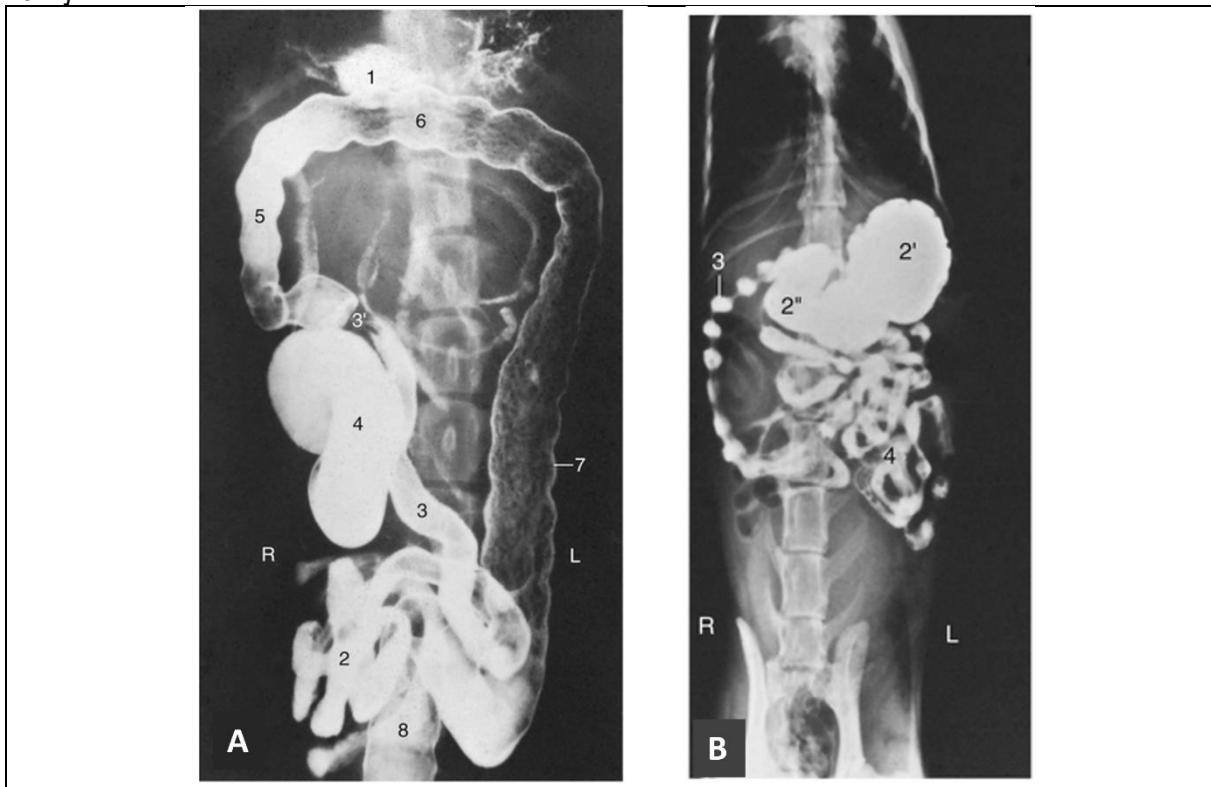


Figure 3 : Vues radiographiques ventro-dorsales de l'abdomen d'un chien (A) et d'un chat (B) après l'administration d'une suspension de baryum. 1 : résidus de baryum dans l'estomac ; 2 : jéjunum ; 2' : fundus ; 2'' : pylore ; 3(A) : iléon ; 3(B) : duodénum descendant ; 4(A) : caecum ; 4(B) : jéjunum ; 5 : côlon ascendant ; 6 : côlon transverse ; 7 : côlon descendant ; 8 : rectum ; L : gauche ; R : droite [Singh, 2017].



2. Anatomie du tube digestif chez le chat

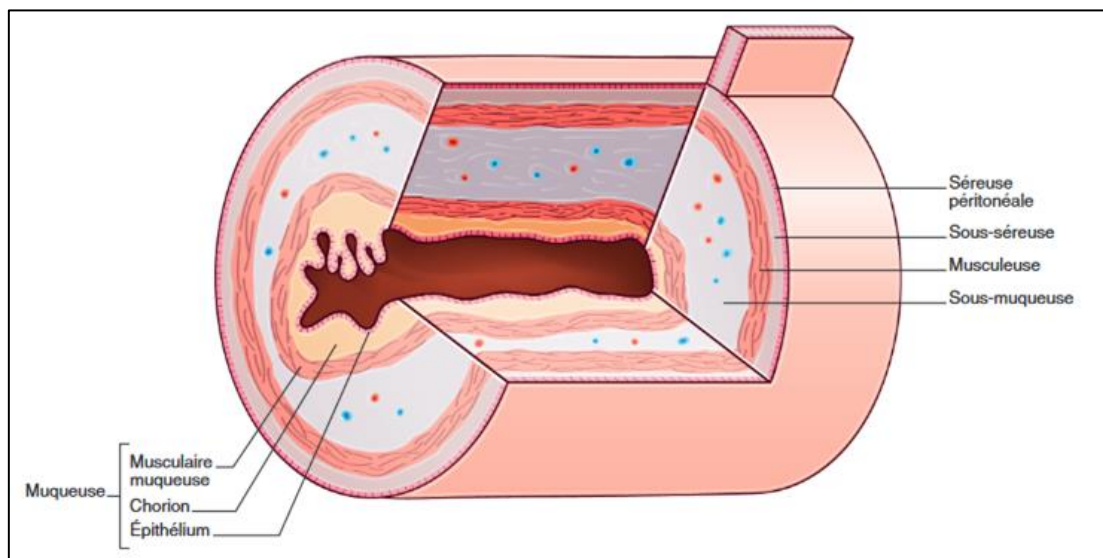
La disposition de l'intestin du chat est relativement identique à la disposition de celui du chien bien que les dimensions ne varient que très peu entre les différentes races de chats. L'intestin grêle mesure entre 1 et 1,5 mètre pour une capacité moyenne de 120 millilitres et le gros intestin est long de 20 à 40 centimètres pour une capacité de 130 millilitres.

Le **duodénum** mesure environ douze centimètres et le conduit pancréatique accessoire est absent chez un chat sur quatre. Le calibre du **jéjuno-iléon** augmente massivement dans sa deuxième moitié. Le **caecum** est plus petit et plus simple que celui du chien et présente une forme de virgule de deux à trois centimètres. Le pli caeco-colique est absent, l'orifice caeco-colique est très large et dépourvu de sphincter et la papille iléale fait une forte saillie dans le côlon contrairement à celle du chien. La figure 1 illustre la conformation intérieure du caecum du chat et permet de visualiser cette papille. Le **côlon** a un diamètre plus important que celui de l'intestin grêle comme le suggère sa capacité volumique supérieure à celle de l'intestin grêle pour une longueur bien moins conséquente. Les parties ascendantes et transverses sont encore plus courtes que chez le chien et rejoignent la partie descendante du côlon en formant une simple boucle (Barone, 1976 et Mc Clure *et al.*, 1973). Les figures 3 illustre l'anatomie du tube digestif du chat grâce à un cliché radiographique et permet la comparaison avec le tube digestif du chien.

3. Histologie de l'intestin

A partir de l'œsophage, la paroi du tube digestif comporte quatre tuniques concentriques qui sont de l'intérieur vers l'extérieur : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la tunique externe (adventice et séreuse) comme illustré dans la figure 4.

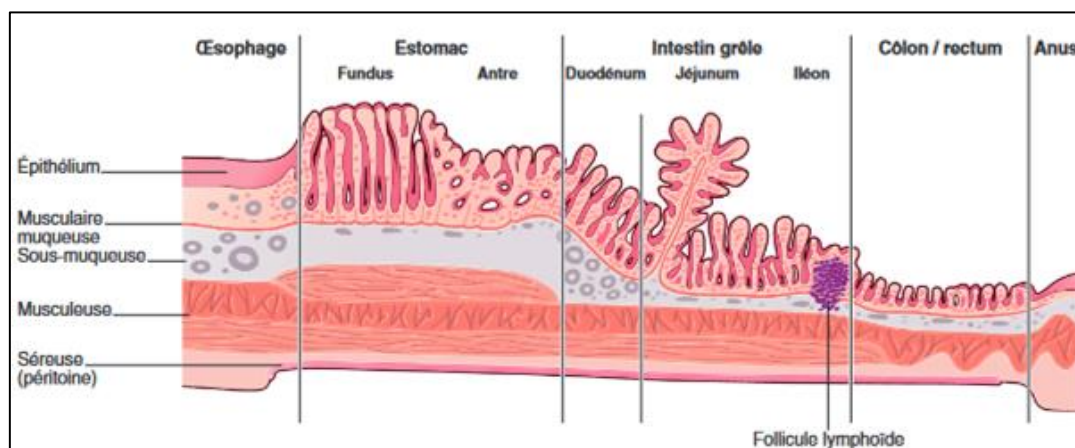
Figure 4 : Structure de la paroi digestive [Beaugerie et Sokol, 2014]



A. L'intestin grêle

Anatomiquement, l'intestin grêle forme un tube long subdivisé en trois parties : le duodénum, le jéjunum et l'iléon. Sur le plan histologique cependant, les trois régions présentent la même constitution structurale avec quelques particularités qui les distinguent. La figure 5 est un schéma permettant de constater la configuration histologique des différentes couches de la paroi digestive en fonction de la localisation sur le trajet du tube digestif.

Figure 5 : Aspect histologique de la paroi digestive [Beaugerie et Sokol, 2014]



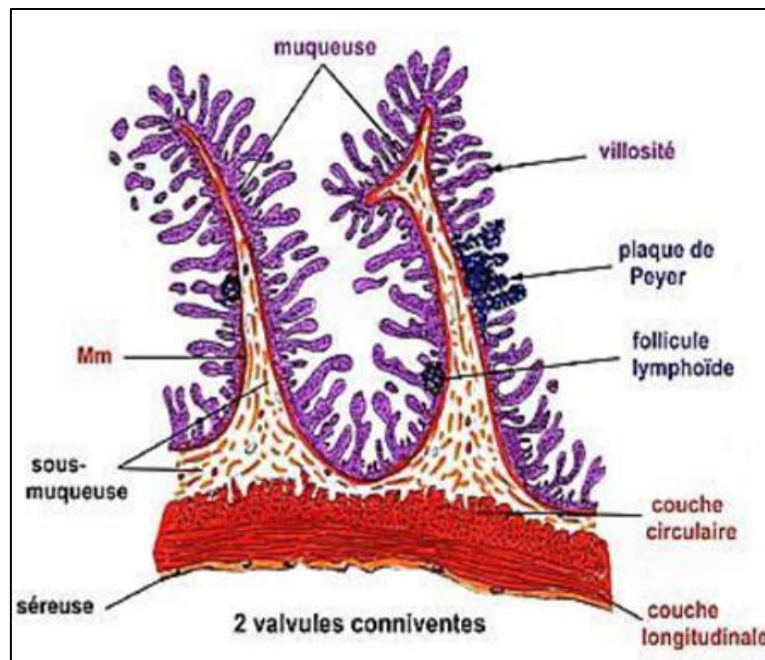
La muqueuse comporte un **épithélium** dont le type dépend du segment concerné. Juste en dessous, séparé de l'épithélium par une lame basale, se trouve le **chorion** qui est composé de tissu conjonctif lâche, vascularisé et innervé, riche en cellules immunitaires formant le tissu lymphoïde associé aux muqueuses et pourvu des glandes exocrines de structure variable selon les segments (plaques de Peyer au niveau de l'iléon). La muqueuse se termine par la **musculaire muqueuse** formée de cellules musculaires lisses qui se contractent rythmiquement (six fois par minute). Comme le montre la figure 6, la muqueuse de l'intestin grêle présente une surface très importante grâce à la longueur de l'intestin, aux valvules et aux cryptes qui sont des replis circulaires de la sous-muqueuse, aux villosités formées de l'épithélium et aux microvillosités au pôle apical des cellules absorbantes. Cette surface optimisée permet une meilleure absorption au niveau intestinal (Beaugerie *et al.*, 2014 et Mansour 2015-2016).

La sous muqueuse est constituée de tissu conjonctif où se trouvent le plexus nerveux sous muqueux de Meissner qui innerve la muqueuse. Dans certains segments, elle comporte des follicules lymphoïdes ou des glandes exocrines comme les glandes de Brünner dans le duodénum, particulièrement à proximité du pylore. Les glandes de Brünner fabriquent un mucus à pH alcalin et sont localisées au sein de la paroi digestive sur le schéma de la figure 7 (Beaugerie *et al.*, 2014 et Mansour 2015-2016).

La musculature est formée de cellules musculaires lisses. Elle est constituée de deux couches, qui se différencient par la disposition des cellules : une couche interne avec des cellules à disposition circulaire et une couche externe longitudinale. Entre ces deux couches, se trouve le plexus nerveux myentérique d'Auerbach qui innerve la musculature, il est d'ailleurs visible sur l'illustration de la figure 9. La couche circulaire permet la fragmentation des matières et la couche longitudinale assure le péristaltisme (Beaugerie *et al.*, 2014 et Mansour 2015-2016).

La tunique externe est une adventice formée de tissu conjonctif vascularisé et innervé riche en adipocytes. La partie la plus externe, la **séreuse**, correspond au péritoine et comporte un **mésothélium** reposant sur une couche conjonctive (Beaugerie *et al.*, 2014 et Mansour 2015-2016).

Figure 6 : Structure histologique des valvules de la muqueuse intestinale [Mansour, 2015-2016]



B. Le gros intestin

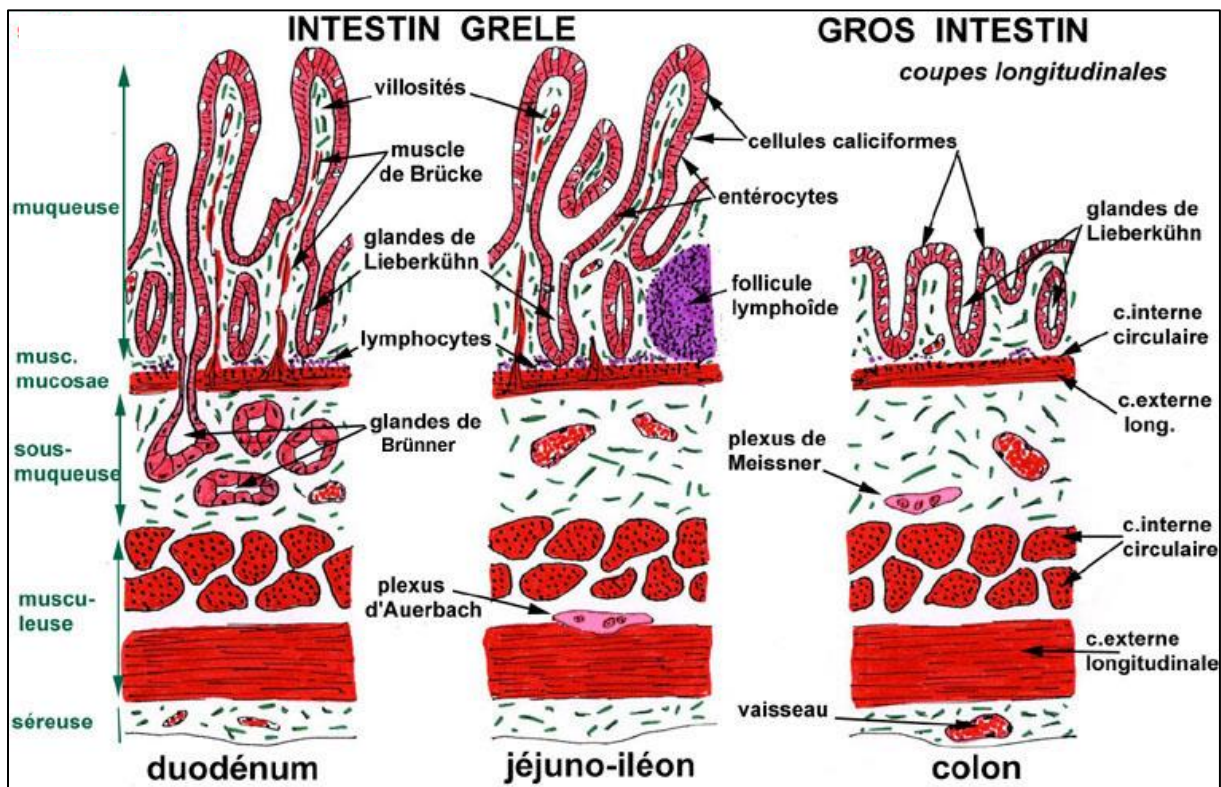
Le gros intestin a pour principale fonction d'absorber l'eau du bol alimentaire. D'autre part, des bactéries de la fermentation et de la putréfaction sont présentes et permettent la production de vitamines B12 et K notamment.

La muqueuse du gros intestin ne dispose pas de villosités, uniquement des cryptes qui sont indispensables pour la production de mucus par les cellules caliciformes impliqué dans la progression des fèces. La différence de structure entre l'intestin grêle et le côlon est d'ailleurs appréciable sur le schéma de la figure 7. Le chorion du gros intestin présente de très nombreux follicules lymphoïdes dispersés qui empiètent sur la musculature (Beaugerie *et al.*, 2014 et Mansour 2015-2016).

La sous muqueuse présente la même structure que celle de l'intestin grêle (Beaugerie *et al.*, 2014 et Mansour 2015-2016).

La musculature présente un renforcement sphinctérien qui correspond au renforcement de la couche circulaire interne. Il s'agit de la valvule iléo-caecale à l'origine du gros intestin, elle constitue le départ des contractions de péristaltisme et permet d'empêcher les reflux des matières dans le grêle. Un autre sphincter lisse se trouve à l'extrémité inférieure du rectum (Beaugerie *et al.*, 2014 et Mansour 2015-2016).

Figure 7 : Détail de la structure histologique de l'intestin grêle et du gros intestin [Mansour, 2015-2016]



4. Rôle du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal joue un rôle important dans le maintien de la santé globale du tractus gastro-intestinal de l'hôte. Ses fonctions comprennent la défense contre les agents pathogènes intestinaux non-résidents, l'aide au développement d'un épithélium et d'un système immunitaire sains, et la fourniture de nutriments à l'hôte par le biais d'activités fermentaires et métaboliques. Après la colonisation initiale du tractus intestinal *in utero* ou peu après la naissance, la communauté microbienne évolue vers la population adulte typique sur plusieurs mois. La population bactérienne commensale fournit à l'hôte une résistance à la colonisation en permettant aux microbes commensaux de supplanter les autres micro-organismes pour la gestion des ressources vitales. Ce système peut échouer si les agents pathogènes prennent le dessus et se multiplient provoquant ainsi un déséquilibre appelé dysbiose (Blake et Suchodolski, 2016).

A. Production d'acides gras à chaîne courte

Le microbiote intestinal fournit des nutriments à l'hôte et les glucides complexes traversent généralement l'intestin grêle sans être dirigés par l'hôte pour atteindre le gros intestin. Ces glucides, tels que les grands polysaccharides ou les oligosaccharides, ne sont pas digestibles par les enzymes de l'hôte. Là, la fermentation microbienne crée des acides gras à chaîne courte (AGCC) bénéfiques (acétate, propionate et butyrate), qui fournissent de l'énergie aux cellules endothéliales et régulent la motilité intestinale (Suchodolski *et al.*, 2011). Les bifidobactéries et les lactobacilles sont les principales bactéries utilisatrices de ces glucides

permettant la production d'AGCC (Recard-Conort, 2015). Il s'agit d'un mécanisme de défense primordial contre les bactéries adhérentes. En outre, les acides gras à chaîne courte induisent l'activation des cellules T régulatrices, qui sont anti-inflammatoires (Suchodolski *et al.*, 2011a). De surcroît, les acides gras interviennent dans l'absorption des nutriments, la nutrition de cellules et exercent un rôle trophique majeur sur les cellules intestinales. Ainsi, ils favorisent l'absorption d'ions comme le fer, le calcium et le magnésium. L'acétate et le propionate peuvent passer dans la circulation sanguine puis être métabolisés dans le foie pour le propionate et dans les muscles pour l'acétate. Parmi les bactéries productrices d'acides gras à chaîne courte se trouvent *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium halii* et *Ruminococcus bromii* chez l'Homme (Blake et Suchodolski, 2016).

B. Synthèses vitaminiques

Le microbiote intestinal est composé de certaines bactéries capables de synthétiser des vitamines telles que la vitamine K, la vitamine B1, la vitamine B2, la vitamine B5, la vitamine B8, la vitamine B9 et la vitamine B12 (Recard-Conort, 2015). Le lait maternel contient l'ensemble des vitamines nécessaires puisque le nourrisson ne dispose pas d'un microbiote stable et a besoin d'apports fiables de ces vitamines. En effet, le lait contribue aux apports vitaminiques journaliers recommandés que sont 20 % de vitamine A, 70 % de vitamine B2 et 90 % de vitamine B12 (Recard-Conort, 2015, Bélier, 2021).

C. Dégradation de composés et production de métabolites

Le tableau 1 répertorie les différentes activités métaboliques réalisées par le microbiote intestinal et leurs effets sur la santé de l'hôte. Certaines bactéries fabriquent du propionate capable de se fixer aux acides biliaires formant ainsi un complexe insoluble. La formation de ce complexe inhibe le cycle de production d'acides biliaires et favorise l'élimination des acides biliaires dans les selles (Recard-Conort, 2015). Une partie des complexes arrivant au côlon sont ensuite déconjugués par déhydroxylation pour devenir des acides biliaires secondaires. Lors de cette déconjugaison, de la taurine est libérée et facilite ainsi l'absorption des lipides au niveau du tractus digestif qui est très importante pour le métabolisme du foie (Suchodolski et Simpson, 2013).

Tableau 1 : Métabolites dérivés du microbiote intestinal ainsi que leurs effets sur la santé de l'hôte [Suchodolski et Simpson, 2013]

Produits du métabolisme	Activité métabolique du microbiote intestinal	Effets sur la santé de l'hôte
Propionate, acétate, butyrate	Fermentation du carbohydrate	Anti-inflammatoire, source d'énergie pour les entérocytes, régulation de la motilité intestinale
Acide rétinolique (vitamine A dérivée)	Synthèse vitaminique	Important pour la formation de lymphocytes T périphériques régulatrices
Vitamines K2, B12, biotine et folate	Synthèse vitaminique	Co-facteurs important pour certaines voies métaboliques
Céramide	Dégradation de sphingomyéline induite par la sphingomyélinase alcaline	Implication dans l'apoptose et dans la prévention de la tumorigenèse des cellules épithéliales intestinales
Décarboxylase oxalyl CoA	Dégradation de l'oxalate	Une diminution du taux de decarboxylase oxalyl CoA augmente le risque d'urolithiases à oxalate de calcium
Ammoniaque	Décarboxylation et désamination des acides aminés	Une augmentation de l'ammoniaque entraîne un risque d'encéphalopathie
D-lactate	Fermentation du carbohydrate	Entraîne un risque d'encéphalopathie

5. Méthodes d'étude du microbiote intestinal

La technologie du séquençage de nouvelle génération (NGS) a fait progresser la compréhension du microbiote humain et animal en permettant la découverte de micro-organismes non cultivables et la caractérisation de leur fonction. Plus précisément, les analyses NGS permettent de déterminer l'abondance relative et les profils fonctionnels prédictifs des bactéries présentes, ainsi que de comprendre l'hétérogénéité intra-espèce et intra-population. En effet, le questionnement sur les bactéries composant le microbiote intestinal, notamment, est très récent puisque jusqu'à maintenant les conditions de culture et les techniques n'étaient pas concluantes. Les principales méthodes de séquençage de nouvelle génération sont le séquençage du gène de l'ARNr 16S et le séquençage métagénomique shotgun (Cassard-Doulier, 2018 et Wensel *et al.*, 2022).

Le séquençage d'amplicons ou **séquençage de l'ARN 16S** est l'une des méthodes NGS les plus couramment utilisées pour l'identification et la caractérisation des bactéries dans près de 90 % des cas. Cette technique consiste à amplifier une région de l'ADN bactérien par PCR puis de la séquencer. Le plus souvent, la cible de cette amplification est le gène de l'ARN ribosomique (ARNr) 16S provenant de la petite sous-unité ribosomale spécifique aux procaryotes (Emile, 2015 ; Cassard-Doulicier, 2018 et Wensel *et al.*, 2022). La particularité du gène ARNr 16S est qu'il est hautement conservé parmi les bactéries mais contient des régions hypervariables qui permettent de différencier les différentes bactéries. Ainsi, les amorces PCR se lient aux régions conservées permettant ainsi l'amplification des zones variables. Cependant, pour des raisons financières, seules quelques régions variables sont amplifiées. Les résultats de ces techniques sont encore parfois faussés et entraînent des surreprésentations de certains taxons bactériens puisqu'aucune région hypervariable ne définit avec certitude chaque bactérie. Aujourd'hui, les scientifiques ont parfois recours au séquençage NGS du gène ARNr 16S complet ce qui rend possible l'identification par phyla, classes, ordres, familles, genres et même par espèces. Les résultats de ce séquençage sont exprimés en unités taxonomiques opérationnelles (OTU) qui correspondent à des groupes de séquences basés sur la distance. Une autre approche analytique non fondée sur la distance consiste à l'appariement de nucléotides pour obtenir des variants de séquence d'amplicon. Ces variants de séquence d'amplicons divisent les génomes uniques en plusieurs groupes car les cellules bactériennes possèdent plus d'une copie du gène ARNr et les séquences nucléotidiques de ces copies diffèrent souvent. Cette approche est, cependant, beaucoup moins souvent utilisée (Emile, 2015 ; Cassard-Doulicier, 2018 et Wensel *et al.*, 2022).

Contrairement à l'analyse par séquençage des régions de l'ARNr 16S, la méthode de **séquençage métagénomique shotgun** autrement appelée whole genome sequencing, ne se focalise pas sur une partie de l'ADN extrait mais sur l'ensemble de l'ADN d'un échantillon donné. En effet, après l'extraction, l'ADN est fragmenté de manière aléatoire, avec des indicateurs liés aux extrémités de chaque segment. Les séquences obtenues sont nettoyées puis alignées sur une base de données de référence afin d'identifier les taxons et le potentiel fonctionnel. Le séquençage de l'ARNr 16S offre une résolution et une sensibilité moindre pour la détection des changements au niveau des espèces et des souches par rapport à la méthode shotgun (Wensel *et al.*, 2022).

Une autre technique d'analyse du microbiote s'intéresse à l'ensemble des métabolites, appelé métabolome, directement produits par l'écosystème bactérien. La **métabolomique** permet de dégager des voies métaboliques fonctionnelles et ainsi des fonctions du microbiote. Le métabolome est constitué de toutes les substances chimiques de poids moléculaire inférieur à 2 000 daltons et est, d'ailleurs considéré comme la représentation la plus proche du phénotype. Par conséquent, la métabolomique permet d'obtenir des informations sur les processus cellulaires en réponse à certains stimuli ou interactions. La spectrométrie de masse est souvent utilisée pour l'analyse métabolomique en raison, notamment, de sa bonne sensibilité et de sa capacité à détecter et à quantifier une grande diversité de molécules dans des échantillons biologiques. Cependant, la plupart des analyses sont réalisées sur des échantillons de fèces, ce qui ne permet pas encore de différencier les métabolites produits par le microbiote de ceux produits par l'hôte.

6. Le microbiote des carnivores domestiques sains et le concept de dysbiose

A. Le microbiote intestinal chez les carnivores domestiques sains

Le microbiote intestinal est composé de procaryotes (bactéries, archées), d'eucaryotes, de champignons mais les bactéries sont largement majoritaires. Les phyla prédominants dans le tractus gastro-intestinal des chats et chiens en bonne santé sont ***Firmicutes*¹, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* et *Actinobacteria*** d'après une étude très récente de Ziese et Suchodolski (2021). Les principaux phyla accompagnés des principaux genres de bactéries composant le microbiote intestinal des carnivores domestiques ainsi que leurs fonctions sont répertoriés dans le tableau 2 provenant de l'étude de Garrigues *et al.*, réalisée en 2022. Cependant, chaque animal présente un microbiote individuel unique caractérisé par des proportions d'espèces et de souches de bactéries qui lui sont propres.

¹ Les noms des phylums utilisés dans ce manuscrit sont ceux encore couramment utilisés par la communauté scientifique. Néanmoins, ces noms ont été récemment modifiés en 2021 : *Bacillota* au lieu de *Firmicutes*, *Bacteroidota* au lieu de *Bacteroidetes*, *Pseudomonadota* au lieu de *Proteobacteria*, *Actinomycetota* au lieu de *Actinobacteria*, *Fusobacteriota* au lieu de *Fusobacteria*.

Tableau 2 : Résumé de l'évolution des principaux phyla et genres bactériens du microbiote fécal sur la période de la naissance à l'âge adulte. [Garrigues et al., 2022]

Phylum	Genres principaux	Fonctions connues au sein de l'intestin
Firmicutes	<i>Clostridium</i>	Production de divers métabolites (vitamines, acides gras saturés, acides biliaires secondaires) par la fermentation des hydrates de carbone. Les <i>Lactobacilli</i> peuvent fermenter le lait, les oligosaccharides et produire de l'acétate et du lactate. D'autres <i>Firmicutes</i> (<i>Faecalibacterium</i> , <i>Eubacterium</i> ...) utiliseront ces métabolites pour produire du butyrate, servant d'énergie aux entérocytes, apportant une protection anti-inflammatoire ou limitant la colonisation par des agents pathogènes, comme les salmonelles. <i>Clostridium perfringens</i> et <i>Staphylococcus aureus</i> sont, quant à eux, des pathogènes stricts.
	<i>Lactobacillus</i>	
	<i>Streptococcus</i>	
	<i>Faecalibacterium</i>	
	<i>Staphylococcus</i>	
	<i>Ruminococcus</i>	
	<i>Eubacterium</i>	
Bacteroidetes	<i>Bacteroides</i>	Activités similaires à celles des <i>Firmicutes</i> , avec consommation de fibres alimentaires et de polysaccharides complexes pour produire des métabolites (acides biliaires, butyrate, vitamines, acides gras saturés). Ils aident les hôtes à gagner de l'énergie à partir de sources de glucides non utilisables. Elles sont connues pour réduire le niveau d'oxygène intestinal et favoriser la croissance des bactéries anaérobies strictes.
	<i>Flavobacterium</i>	
	<i>Prevotella</i>	
Fusobacteria	<i>Fusobacterium</i>	Les <i>fusobactéries</i> ont une faible capacité de fermentation. Elles sont plus abondantes chez les chiens obèses et moins abondantes chez les chiens souffrant de diarrhée aigue. En outre, certaines <i>Fusobactéries</i> sont capables de dégrader les protéines et les acides aminés et de produire des AGCC, ce qui suggère qu'elles sont impliquées dans la dégradation de la viande. Cependant, les fonctions de <i>Fusobacteria</i> restent encore mal connues chez les carnivores domestiques.
	<i>Streptobacillus</i>	
Actinobacteria	<i>Bifidobacterium</i>	Les actinobactéries les plus connues sont les <i>Bifidobacterium</i> qui permettent la fermentations homo ou hétérolactiques et ainsi la dégradation du lait et des oligosaccharides pour produire du lactate et de l'acétate. Une plus grande abondance d'actinobactéries a été observée chez les chiens obèses adultes, certainement en raison de leur rôle dans la production d'AGCC énergétiques.
	<i>Corynebacterium</i>	
Proteobacteria	<i>Escherichia</i>	Les protéobactéries jouent de nombreux rôles dans le métabolisme des protéines, des glucides et des vitamines, mais en tant que membres aérobies facultatifs de l'intestin grêle, leur principale utilité semble être le maintien de l'anaérobiose. De nombreuses protéobactéries, telles que <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> et <i>Helicobacter</i> peuvent induire une dysbiose et des troubles inflammatoires.
	<i>Helicobacter</i>	
	<i>Campylobacter</i>	
	<i>Proteus</i>	

a) Le phylum des Firmicutes

D'après les études de Ritchie *et al.* en 2010 et celle de Handl *et al.* en 2011, le phylum Firmicutes représente la majorité des séquences bactériennes chez les chiens comme chez les chats et semble être le phylum le plus diversifié. Parmi les Firmicutes, le genre *Clostridium*, présentant certaines espèces néfastes, serait dominant avec plus de 65 % des séquences (Handl *et al.*, 2011). Ces résultats vont dans le même sens que l'étude précédemment réalisée par Suchodolski *et al.*, en 2008 qui a permis d'identifier les populations bactériennes peuplant les différentes parties du tube digestif. En effet, *Clostridiales* est l'ordre de bactéries le plus diversifié, il est de plus le plus abondant au sein du duodénum et du jéjunum et est un constituant primordial au sein de l'iléon et du colon. L'une de leurs principales fonctions est la production de butyrate qui est utilisé au niveau du colon pour rendre l'épithélium hypoxique (Guarrigues *et al.*, 2022).

Le genre *Enterococcus* chez le chat ou le chien semble lié à la résistance aux antibiotiques et notamment *Enterococcus faecium*. *Eubacterium* est observé chez les chats en bonne santé de tout âge (Ziese et Suchodolski, 2021). *Faecalibacterium* est tout aussi important pour la santé des intestins et ne semble pas évoluer avec l'âge jusqu'à seize semaines. *Faecalibacterium* augmente ensuite jusqu'aux cinq ans et subit une diminution après dix ans d'âge chez le chat. (Hooda *et al.*, 2013 et Ziese et Suchodolski, 2021),

b) Le phylum des Bacteroidetes

La plupart des *Bacteroidetes* sont des anaérobies obligatoires et sont donc un biomarqueur de la maturité du tube digestif, quand l'oxygène présent a été consommé par les premières bactéries. Les genres les plus abondantes de ce phylum sont *Bacteroides* et *Prevotella* (Handl *et al.*, 2013). Les *Bacteroidetes* sont, dans un premier temps, très anecdotiques dans l'intestin grêle puis de plus en plus présentes pour devenir les bactéries les plus abondantes au sein de l'iléon et du colon. Par ailleurs, les bactéries *Bacteroides* utilisent le carbohydrate présent dans les croquettes, sont source de nitrogène et de carbone et permettent la digestion des carbohydrates chez le chien (Ziese et Suchodolski, 2021).

c) Le phylum des Fusobacteria

Ce phylum représente 20 % de l'abondance relative totale du microbiote intestinal (Suchodolski *et al.*, 2008). Il s'agit du genre le plus présent dans l'iléon et un composant majeur du colon. D'ailleurs, le genre *Fusobacterium* ne facilite pas la digestion des protéines brutes mais influence la prise alimentaire, l'énergie et les protéines présentes dans les fèces ainsi que le taux d'isobutyrate. Il est présent chez les carnivores domestiques en bonne santé et leur taux augmente quand le taux de protéines dans l'alimentation augmente. Il a la capacité de dégrader les protéines en acides aminés et en peptides (Ziese et Suchodolski, 2021).

d) Le phylum des Proteobacteria

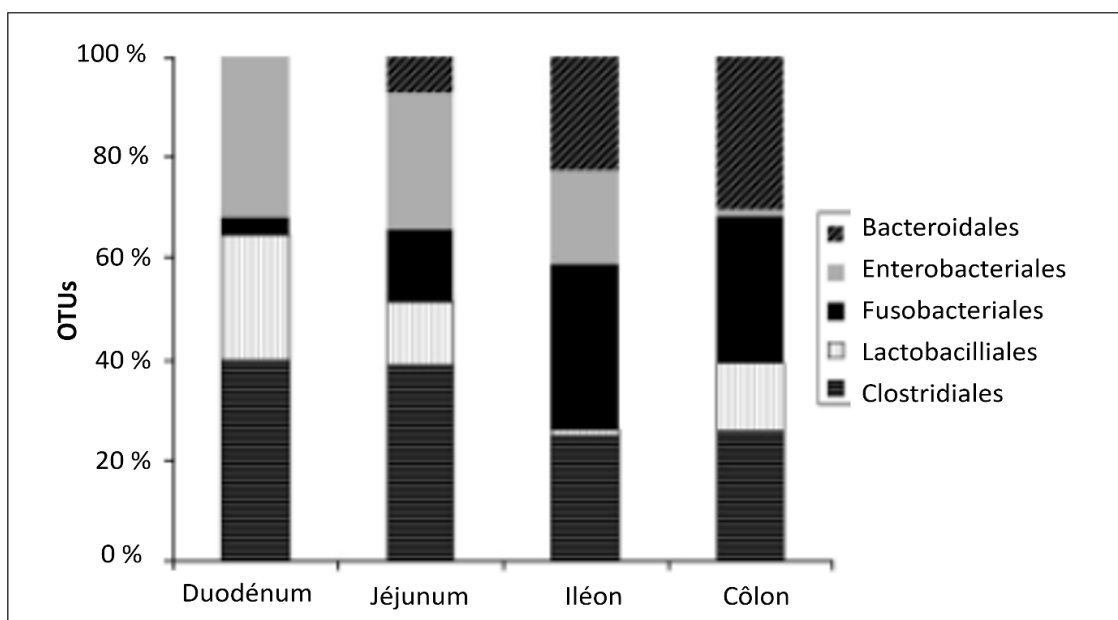
Les Protéobactéries sont importantes au sein du duodénum (32 %) mais très faiblement représentée dans le côlon (1,4 %) (Ziese et Suchodolski, 2021). Les Protéobactéries incluent des agents pathogènes tels que *Escherichia coli*, *Salmonella* et *Campylobacter* qui sont souvent à l'origine d'une dysbiose chez l'hôte. Cependant, leur présence permet de maintenir un environnement anaérobie au sein du tube digestif (Guarrigues *et al.*, 2022).

e) Le phylum des Actinobacteria

Il s'agit du phylum le moins abondant en représentant quatre pourcents du microbiote intestinal du chien. Un genre important de ce phylum est *Bifidobacterium* qui est présent en abondance dans le duodénum, le jéjunum et principalement dans le côlon.

Cependant, chez les chiens et les chats, la communauté de bactéries présente dans le duodénum et le jéjunum montre une variabilité individuelle très élevée. Le chat présente une abondance de bactéries plus marquée et particulièrement de bactéries anaérobies (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Eubacterium* spp. etc) contrairement au microbiote du chien (Suchodolski, 2011a). L'abondance des phyla dominants tels que les *Bacteroidetes*, les *Protéobactéries*, les *Actinobactéries*, les *Fusobactéries* varie en fonction des études, cela peut certainement s'expliquer par les différentes méthodes utilisées pour l'extraction, l'amplification et les conditions de stockage des échantillons (Handl *et al.*, 2011). De manière plus globale, les bactéries aérobies prédominent dans l'intestin grêle, tandis que les anaérobies et les anaérobies facultatives prospèrent dans le gros intestin (Suchodolski *et al.*, 2008 et Ritchie *et al.*, 2010). Les bactéries anaérobies du gros intestin dépendent de la fermentation des substances non digestibles, le gros intestin contient la flore la plus abondante avec environ 10^{11} cellules bactériennes par gramme de contenu intestinal, et la plus diversifiée avec dix phyla identifiés (Garcia-Mazcorro et Minamoto, 2013). La figure 8 permet de visualiser la variabilité et la diversité de lignées de bactéries tout au long du tube digestif chez le chien (Suchodolski *et al.*, 2008).

Figure 8 : Pourcentage de copie d'ARNr 16S pour chaque lignée de bactéries en fonction de la localisation au sein du tube digestif chez le chien [Suchodolski *et al.*, 2008]

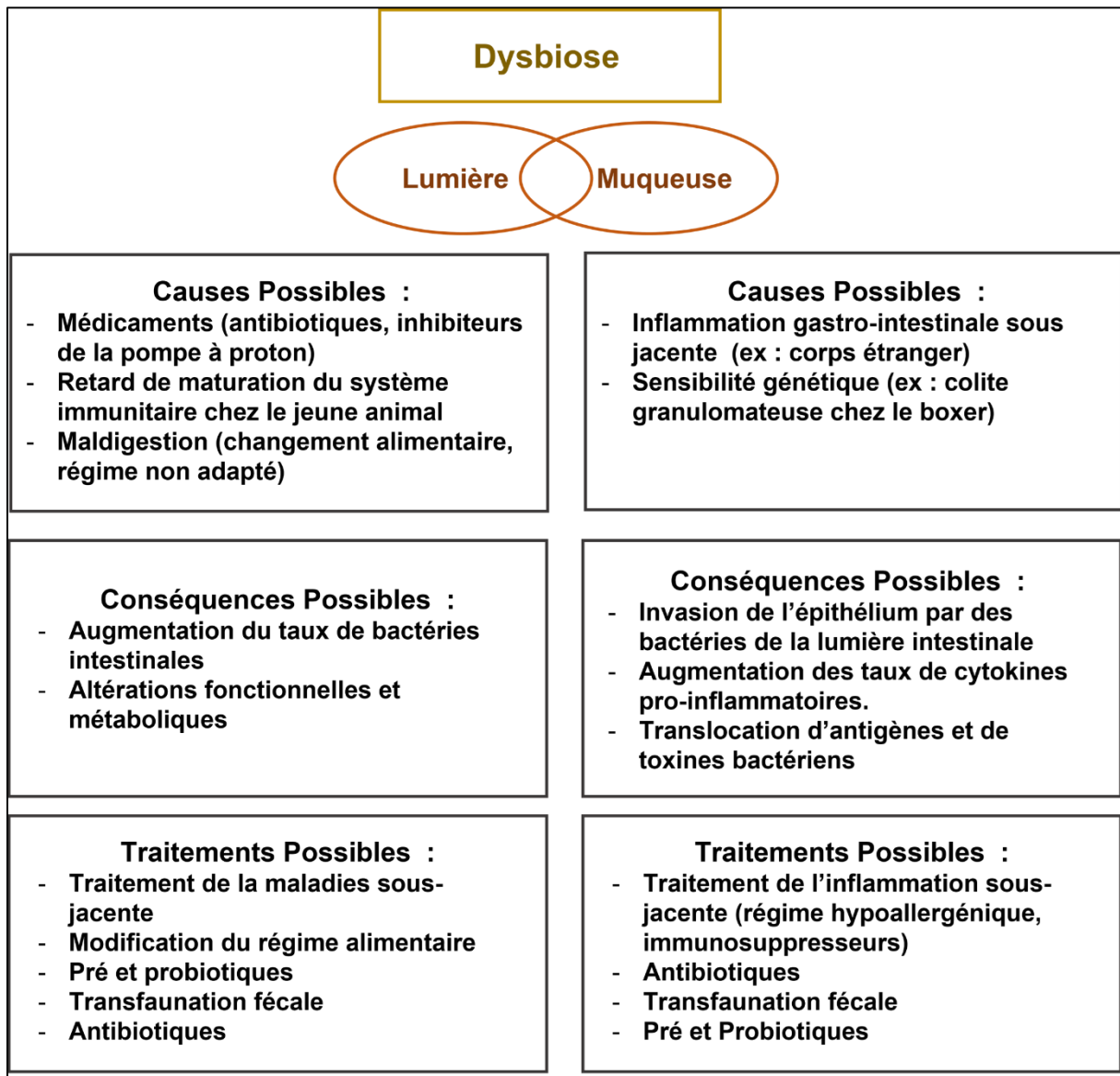


B. Le phénomène de dysbiose de la flore bactérienne intestinale

La physiopathologie des différents types de dysbiose peut conduire à une approche thérapeutique plus rationnelle. La dysbiose peut se manifester par des modifications des espèces ou des quantités de bactéries lumineuses ou adhérentes à la muqueuse, ainsi que par une altération de la fonction du microbiote, entraînant une modification des voies métaboliques microbiennes par rapport à un état sain. Les raisons pour lesquelles une dysbiose se développe sont diverses, et les conséquences de la dysbiose peuvent être variées (Ziese et Suchodoski, 2021).

Les altérations du microbiote peuvent provoquer une perturbation de la barrière intestinale, entraînant une plus grande susceptibilité à la translocation d'agents pathogènes, de toxines ou d'antigènes mortels. En outre, le système immunitaire peut être affecté, ce qui favorise les processus pro-inflammatoires. Les niveaux de métabolites bactériens peuvent soit augmenter soit diminuer et, selon leur rôle physiologique, cela peut affecter la santé de l'hôte. La localisation de la dysbiose est un élément important pour comprendre le spectre complet des schémas de dysbiose conduisant à des signes gastro-intestinaux. Les altérations des bactéries intestinales peuvent se produire dans le microbiote luminal ou dans le microbiote adhérent à la muqueuse. La perturbation de la couche de mucus, qui peut être causée par une inflammation intestinale, est une voie clef dans la pathogenèse de la dysbiose adhérent à la muqueuse. Une dysbiose qui se limite principalement à la lumière intestinale est observée chez les patients souffrant de maldigestion, après un traitement antibiotique ou chez ceux présentant un retard dans la maturation de leur microbiome et de leur système immunitaire. La plupart des chats et chiens souffrant de maladies gastro-intestinales présentent une dysbiose intestinale concomitante. Cependant, il est difficile de déterminer si la dysbiose cause la maladie gastro-intestinale ou si la maladie cause la dysbiose (Ziese et Suchodoski, 2021). Le figure 9 résume les causes, les conséquences et les perspectives de traitements des deux différents types de dysbioses (Ziese et Suchodoski, 2021).

Figure 9 : Approche thérapeutique de la dysbiose intestinale [Ziese et Suchodolski, 2021]



Première partie : Les facteurs prénatals influençant la mise en place du microbiote intestinal du nouveau-né carnivore domestique.

Les scientifiques ont longtemps affirmé qu'à la naissance d'un individu, homme ou animal, l'intestin était stérile. Cependant, des études plus récentes mettent à mal cette affirmation. Il semblerait que chaque individu dispose d'un microbiote intestinal primaire qui subira ensuite des transformations dès le moment de la naissance. Ainsi, différentes populations de micro-organismes s'implantent progressivement au cours de la première étape de maturation de la flore digestive (Mothes, 2015).

1. L'environnement pré-natal

Si les scientifiques ont longtemps affirmé que le placenta et le liquide amniotique étaient considérés comme stériles et que les bactéries n'intervenaient que durant la naissance ou dans la période post-natale, certaines études rapportent aujourd'hui l'existence d'une communauté bactérienne dans le placenta et le liquide amniotique. Cette flore dans le placenta et dans le liquide amniotique, découverte grâce à des techniques de séquençage modernes, suggère que la colonisation microbienne du tractus gastro-intestinal du nouveau-né commence *in utero* (Goericke-Pesch *et al.*, 2018 et Zakosek Pipan et Mrkun, 2020).

Dans l'étude de Rota *et al.* réalisée en 2021, des analyses bactériologiques ont été réalisées sur des prélèvements d'utérus, de liquide amniotique et de méconium de fœtus nés par césarienne programmée ou d'urgence (sans contamination vaginale). Seuls les premiers chiots sortis ont fait l'objet de prélèvements pour limiter les risques de contamination par la procédure chirurgicale. Le prélèvement de placenta a été réalisé au niveau de la paroi utérine pour moins de contamination chez 15 femelles de toutes races ayant subi une césarienne après une gestation sans complication et dont la césarienne a été déclenchée lorsque le taux de progestérone descendait en dessous de 2 ng/mL. Ces recherches ont permis de mettre en évidence, la présence de bactéries du phylum *Proteobacteria* comme le genre *Acinetobacter* (*A. baumannii*) qui a été isolé principalement dans le méconium et parfois dans l'utérus et le liquide amniotique ainsi que du phylum *Firmicutes* représenté par les genres *Staphylococcus* (*S. aureus*) et *Bacillus* ponctuellement isolé dans le méconium et dans l'utérus. Dans de futures expériences, il faudrait analyser les communautés de bactéries présentes sur la peau et dans l'abdomen pour savoir s'il s'agit d'une contamination lors de la césarienne. Le sujet est crucial notamment concernant *A. baumannii* puisqu'il s'agit d'une bactérie qui vit dans différents environnements, qui a accumulé de nombreuses résistances et qui est connue pour être un pathogène nosocomial n'ayant pas été isolée dans l'utérus ou le liquide amniotique au cours d'autres études (Zakosek Pipan *et al.*, 2020 et Rota *et al.*, 2021). En effet, seules les bactéries du genre *Staphylococcus* ont aussi été retrouvées dans les prélèvements de placenta et de méconium dans l'étude de Zakosek Pipan *et al.* en 2020.

Par ailleurs, des études récentes ont permis d'établir que l'endomètre possède son propre microbiote qui est bien différent de celui présent au niveau du vagin. Le microbiote de l'endomètre est stable au fil du cycle d'œstrus avec une dominance des phyla *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* et *Bacteroidetes*. La muqueuse vaginale de la mère est, quant à elle, peuplée des phyla *Protéobactéries* (dont les genres *Neisseria* et *Haemophilus*) et *Firmicutes* (avec le genre *Enterococcus*) uniquement durant la période de gestation. Cet écosystème vaginal est fluctuant avec le cycle d'œstrus et très différent hors période de gestation avec une préférence pour le phylum *Firmicute* (genres *Lactobacillus*, *Staphylococcus* et *Streptococcus*). Ainsi, la flore de l'endomètre est différente de la flore présente au niveau du vagin ; elle est plus diversifiée et ne fluctue pas avec la période du cycle d'œstrus au contraire de la flore vaginale plus riche en microbes, influencée par la période du cycle et modifiée entre le début et la fin de la grossesse (Guard *et al.*, 2017). Cela permet de supposer que l'endomètre possède son propre microbiote et qu'aucune contamination bactérienne remontant du vagin à l'endomètre n'est à l'origine de cette flore. L'ensemble des bactéries citées dans ce paragraphe sont regroupées dans le tableau 3 en fonction de leur localisation par genre avec la précision du phylum auxquelles elles appartiennent.

Tableau 3 : Les genres de bactéries présents au sein du placenta et du méconium des chiots nouveau-nés et dans la cavité buccale et le vagin des chiennes ayant mis bas. [modifié selon Zakosek Pipan *et al.*, 2020 et Rota *et al.*, 2021]

Genres	Phylum	Placenta	Me-conium	Cavité buccale	Vagin	Endomètre
<i>Pseudomonas</i>	Protéobactérie	X	X			X
<i>Neisseria</i>		X	X	X	X	
<i>Haemophilus</i>					X	
<i>Acinetobacter</i>			X			X
<i>Bacillus</i>	Firmicute	X	X			X
<i>Enterococcus</i>					X	
<i>Staphylococcus</i>		X			X	X
<i>Streptococcus</i>		X	X	X		
<i>Actinomyces</i>	Actinobactérie		X	X		

Ainsi, il a été possible de mettre en évidence des bactéries dans l'endomètre, dans le placenta et le liquide amniotique sans contamination vaginale ainsi que dans le méconium prélevé immédiatement après la réanimation sans possibilité de colonisation par le milieu et avant la prise de colostrum. Effectivement, ces études semblent démontrer que le placenta est peuplé de deux grands phyla de bactéries ; les Firmicutes (avec les genres *Staphylococcus*, *Streptococcus* et *Bacillus*) et les Protéobactéries (avec les genres *Pseudomonas* et *Neisseria*) (Zakosek Pipan *et al.*, 2020, Rota *et al.*, 2021). Cela permet fortement de suspecter l'existence d'un développement de la flore bactérienne du nouveau-né dans l'utérus durant la gestation. Le sujet reste encore flou chez les carnivores domestiques comme chez les humains (Perez-Munoz *et al.*, 2017) et d'autres expériences doivent être menées pour mieux comprendre le moment et le mécanisme de colonisation bactérienne *in utero* (Rota *et al.* 2021). A ce jour, aucune étude ne s'est encore intéressée au microbiote *in utero* chez le chat.

2. Le microbiote maternel et son importance pour la viabilité du fœtus

Le microbiote maternel prépare le nouveau-né à affronter les agressions bactériennes successives à la naissance et influence son système immunitaire jusqu'à l'âge adulte (Mothes, 2015).

Durant la gestation, le corps de la femelle traverse de grands bouleversements physiologiques pour supporter la croissance et le développement du fœtus. Les hormones, le métabolisme, le système cardiovasculaire et le système immunitaire font face à de nombreux changements durant cette période (Zakosek Pipan et Mrkun, 2020 et Guard *et al.*, 2017). La gestation est aussi considérée comme un état pro-inflammatoire qui coïncide avec de nombreuses adaptations au niveau du microbiote intestinal. En effet, alors que le phylum *Fusobacteria* et les phyla *Bacteroidetes* et *Firmicutes* co-dominent dans le tube digestif des chiens sains en temps normal, ce sont les phyla *Firmicutes* (principalement *Lactobacillus*) et *Proteobacteria* qui dominent chez la chienne gestante (Guard *et al.*, 2017, Vilson *et al.*, 2018 et Zakosek Pipan et Mrkun, 2020). Chez les humains, il a été démontré que le microbiote intestinal varie énormément entre le premier et le troisième trimestre de gestation avec une préférence pour les phyla *Actinobacteria* et *Proteobacteria* (Koren *et al.*, 2012 et Fettweis *et al.*, 2019). Ces changements ont pour but de favoriser la prise de poids et le développement d'une capacité de résistance à l'insuline qui sont nécessaires pour la nutrition du fœtus (Guard *et al.*, 2017, Vilson *et al.*, 2018 et Zakosek Pipan et Mrkun 2020)

Concernant le microbiote buccal du chien, celui-ci est dominé par les phyla *Actinobacteria* (dont les genres *Lactobacillus* et *Staphylococcus*) et *Firmicutes* (dont les genres *Actinomyces*, *Leucobacter*, *Pseudoclavibacter* et *Propionibacterium*). Cette population bactérienne est proche de celle présente dans le tube digestif des chiens sains mais est très différente de celle présente dans la cavité buccale de l'Homme. D'ailleurs, au contraire de chez l'être humain, les streptocoques ne sont pas présents puisque les glucides simples et les sucres dont ils se nourrissent ne sont, d'ordinaire, pas présents dans l'alimentation des chiens. Chez les carnivores domestiques, le microbiote buccal est lui aussi modifié chez les femelles gestantes (Vilson *et al.*, 2018 et Zakosek Pipan et Mrkun, 2020). Les bactéries présentes dans la cavité buccale des chiennes gestantes sont présentées dans le tableau 3. Des études ont prouvé que chez les humains l'équilibre de la flore bactérienne orale d'une femme enceinte est très important puisqu'il a été démontré qu'un taux de bactéries pathogènes plus élevé augmente les risques pour le fœtus (Zakosek Pipan et Mrkun, 2020). Or, les femmes enceintes à certains stades de gestation présentent une flore buccale comparable à celle d'une personne atteinte par une maladie parodontale. Ces changements sont certainement dus aux hormones puisqu'il est déjà connu que les œstrogènes favorisent les infections à *Candida* (Fujiwara *et al.*, 2017). Ainsi, le maintien de l'homéostasie de cette flore est primordial pour éviter des problèmes de retard de croissance du fœtus, de vulvovaginite et de naissance prématurée par rupture de la membrane fœtale. Cependant, l'importance du microbiote maternel pour la santé du fœtus reste encore à investiguer chez nos animaux de compagnie (Koren *et al.*, 2012 et Vilson *et al.*, 2018).

Une fois le microbiote maternel modifié pour répondre au besoin du fœtus, les micro-organismes doivent être transmis de la mère aux petits *in utero*. En effet, des souris femelles gestantes se sont vues administrer par voie orale du lait inoculé par *Enterococcus faecium* et cette bactérie a été retrouvée dans le méconium des petits nés de mères ayant bu le lait et pas chez les petits de mères n'ayant pas reçu le lait (Jimenez *et al.* 2008). De plus, les recherches de Schulfer *et al.* en 2017 ont renforcé l'idée de transmission verticale du microbiote maternel aux petits en prouvant que des souris *germ-free* inoculées avec un microbiote intestinal déséquilibré par l'utilisation d'antibiotiques (pénicilline) le transmettent à leurs petits avec un fort taux de ressemblances.

Une étude réalisée par Guard *et al.* en 2017 montre qu'il existe de fortes similitudes entre la flore de la cavité buccale de la mère et celle du placenta du fœtus. Cela suggère un passage de bactéries de la cavité buccale vers le placenta via la circulation sanguine. D'ailleurs, la translocation bactérienne, via la dissémination dans la circulation sanguine, est connue pour être renforcée pendant la grossesse (Guard *et al.*, 2017). Une autre hypothèse pouvant expliquer la transmission de la flore maternelle aux petits consiste au transport des bactéries de la lumière intestinale maternelle vers le placenta via les cellules dendritiques maternelles. Il est aussi envisageable que les bactéries remontent du vagin directement vers le placenta (Zakosek Pipan et Mrkun., 2020).

Finalement, les différents microbiotes de la mère, vaginal, buccal et celui de l'endomètre, sont modifiés lors de la gestation afin de permettre la transmission des micro-organismes bénéfiques et indispensables aux fœtus. En effet, nous avons constaté dans la partie précédente que le fœtus dispose de son microbiote *in utero* constitué de Firmicutes et de Protéobactéries principalement. Or, les études de Vilson *et al.*, 2018, de Zakosek Pipan et Mrkun, 2020 et celle de Guard *et al.*, 2017 affirment que la flore intestinale ainsi que le microbiote présent dans l'endomètre de la chienne gestante sont composés principalement de Firmicutes et de Protéobactéries. Ainsi, ce microbiote serait transmis de la mère au petit comme le sous-entend l'étude de Jimenez *et al.* en 2008. Les *Lactobacilli* présents dans la cavité buccale et dans la flore intestinale interviendraient plus tard lors de la transmission au nouveau-né par le lait maternel permettant alors sa digestion. D'autres études devront être menées pour savoir s'il en va de même pour les chats.

3. La voie de mise-bas

Le microbiote intestinal du nouveau-né a un rôle dans le maintien de la santé durant toute sa vie, en réduisant le risque de beaucoup de maladies : maladies gastrointestinales – entérocolique nécrosante ; maladies respiratoires - asthme ; réduction de la réponse inflammatoire et prévention des allergies (Kajdic *et al.* 2021). Il semblerait de plus que le microbiote du nouveau-né soit influencé par le type de naissance : mise-bas naturelle par voie basse ; césarienne programmée ou césarienne en urgence (Seri, 2011).

Une étude de Kajdic *et al.* parue en 2021 s'est intéressée à l'impact du type de mise-bas sur le microbiote des chiots nouveau-nés. Les prélèvements de méconium ont été réalisés immédiatement après la première prise de colostrum et les mères n'ont pas eu le droit de lécher leurs petits entre la naissance et la première tétée. Cette étude a d'abord permis de montrer que les chiots nés par voie basse présentent un microbiote intestinal principalement constitué de bactéries du vagin de la mère. Ce qui n'est pas le cas de ceux nés par césarienne. Ces résultats sont en adéquation avec ceux, précédemment obtenus pour les humains par Seri en 2011. De surcroît, les chiots nés par césarienne ont une plus faible diversité de bactéries que ceux nés par voie vaginale (Guard *et al.*, 2017 et Zakosek Pipan *et al.*, 2020). Quel que soit le type de mise bas, les bactéries les plus isolées dans le méconium prélevé 24 heures après la naissance sont les phyla *Firmicute* (*Streptococcus* spp. et *Bacillus*), *Actinobacteria* (*Actinomyces* (*A. canis*)) et *Proteobacteria* (*Neisseria* (*N. zoodegmatis*), *Acinetobacter* et *Pseudomonas*). Cependant, la colonisation par les genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides* est, quant à elle, plus fréquente chez les nouveau-nés nés par voie vaginale que chez ceux nés par césarienne. Or, la forte abondance de *Bifidobacterium* chez les chiots ou les chatons est nécessaire au développement et à la maturation du système immunitaire ainsi qu'à la bonne digestion du lait maternel, ce qui suggère que ceux nés par césarienne peuvent présenter des troubles précoces de l'immunité et un taux de survie moindre (Guard *et al.*, 2017 et Zakosek Pipan *et al.*, 2020).

De surcroît, l'étude de Kajdic *et al.* montre que les chiots nés par voie vaginale bénéficient d'une meilleure transmission du microbiote maternel notamment vaginal et donc d'une meilleure protection immunitaire contre les pathogènes et une meilleure absorption des nutriments par les intestins. Cela se traduit par un gain de poids entre le deuxième et le quatrième jour de vie plus conséquent que celui des chiots nés par césarienne et un meilleur taux de survie comme l'illustrent les figures 10 et 11 (Kajdic *et al.* 2021).

Figure 10 : Gain de poids relatif entre les chiots présentant des bactéries dans le méconium au cinquième jour post-natal et des chiots dont le méconium est considéré stérile (cela ne signifie pas que le méconium est réellement stérile mais que les chercheurs n'ont pas réussi à mettre en évidence de bactéries et que les résultats pourraient être différents avec d'autres techniques moléculaires) [Kajdic *et al.*, 2021]

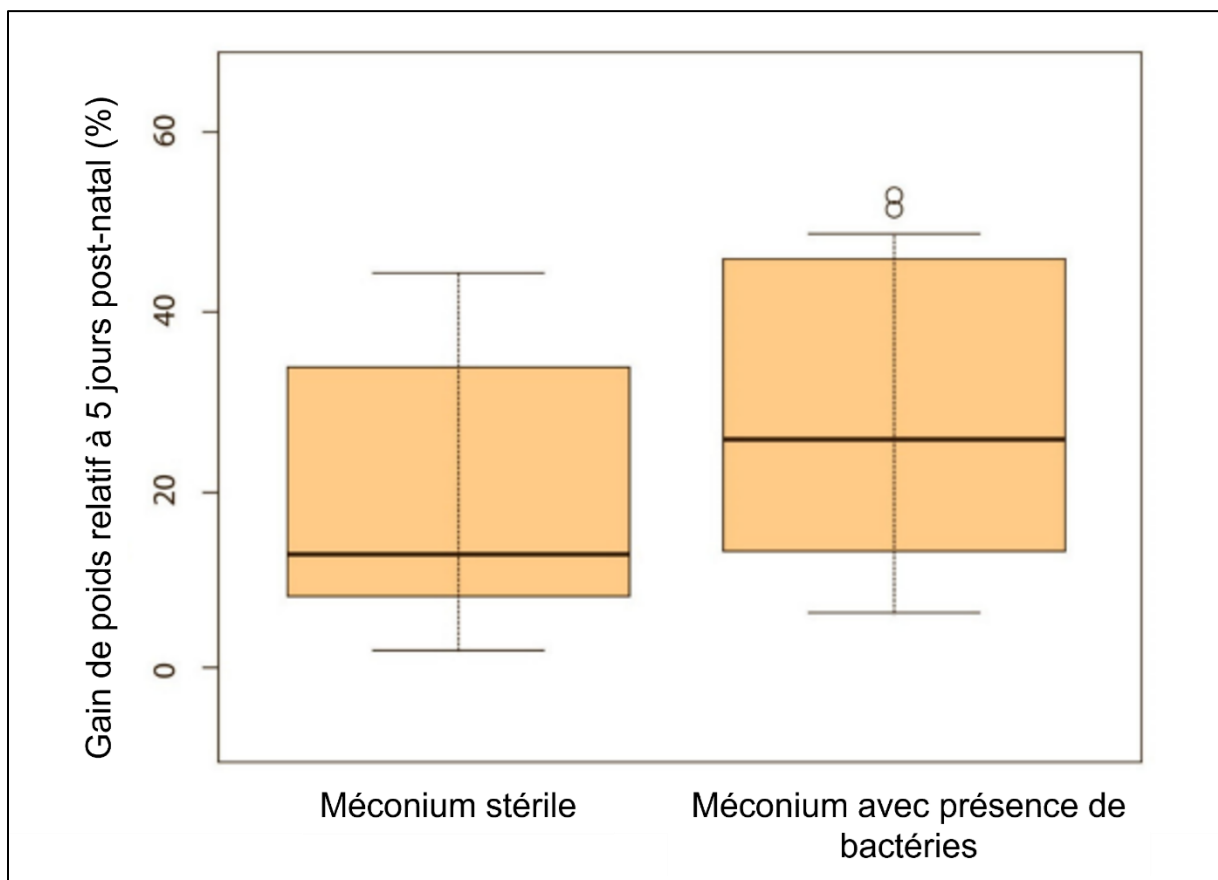
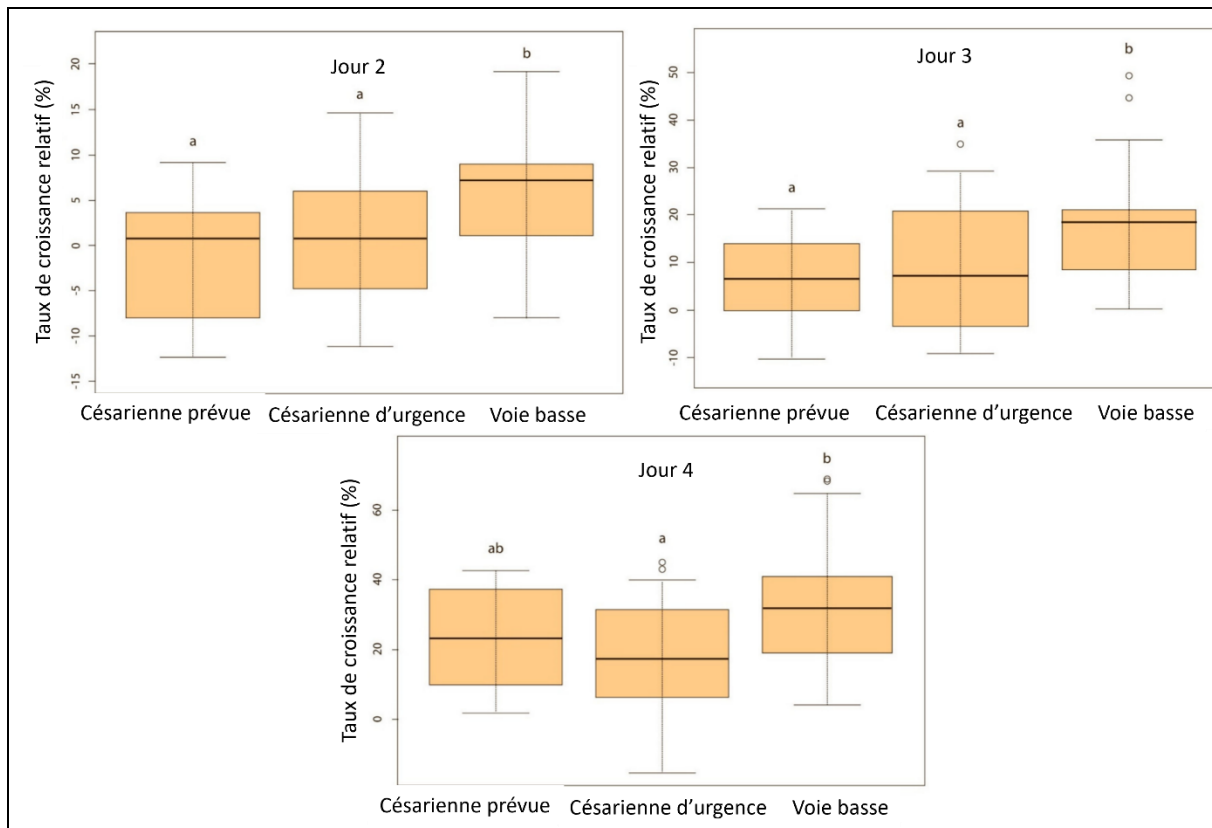


Figure 11 : Taux de croissance en pourcentage de chiots à deux, trois et quatre jours post-natal en fonction du type de mise bas (césarienne prévue, césarienne d'urgence et voie basse) [Kajdic et al., 2021]



Ainsi, le type de naissance influence la composition du microbiote intestinal du nouveau-né et influence la prise de poids dans les premiers jours de vie ainsi que la survie. De surcroît, la voie de mise bas impacte aussi la composition du colostrum, nous abordons d'ailleurs ce sujet dans la partie suivante. Une nouvelle fois, les informations nous manquent concernant l'impact de la mise bas sur le microbiote des chatons et de nouvelles études pourraient déterminer s'il en va de même pour les félins.

4. L'influence de la race

Certaines études ont permis de mettre en évidence une différence significative dans le microbiote intestinal entre les chiots de petites et de grandes races mais seulement après 42 jours d'âge (Gauguier et al., 2021). En effet, les races canines et félines offrent un panel impressionnant de morphologies. Ainsi, chaque morphologie, chaque type de croissance et chaque métabolisme justifie un microbiote adapté à chaque individu. Cela est d'autant plus important que certaines races se voient attirées à des activités physiques particulières comme les chiens de travail. Le mode de vie et les besoins diffèrent et justifient un régime alimentaire après le sevrage et un microbiote intestinal adaptés à chaque individu (Guard et al., 2017). De la même manière, une étude de Middleton et al., réalisée en 2017 a montré que les chiens adultes de petite taille, pourtant nourris avec la même nourriture et vivant dans les mêmes conditions que les gros chiens, présentent une population bactérienne intestinale différente.

Quelques genres bactériens diffèrent, il s'agit de la présence plus importante de *Bacteroides* et *Faecalibacterium* chez les petits chiens, contrairement au genre *Lactobacillus* que l'on retrouve plutôt chez les grands chiens.

Ainsi, le microbiote intestinal d'un individu est effectivement influencé par la race et le type d'activité de l'animal. Cependant, ces modifications de la flore n'interviendront que bien après la naissance.

L'analyse de ces différentes études menées entre 2008 et 2022, nous permet de conclure que, contrairement aux idées reçues, le fœtus dispose de son propre microbiote intestinal *in utero* qui lui est transmis par la mère durant la gestation et est influencé par le régime alimentaire de cette dernière. La flore intestinale est ensuite complétée à la naissance. Le type de naissance a un impact sur la composition de cette flore et sur la survie du petit au contraire de la race qui n'intervient que bien plus tardivement. Les taxons de bactéries concernés sont principalement les Firmicutes et les Protéobactéries. Tout cela concerne le chiot et beaucoup d'informations restent manquantes concernant le chaton.

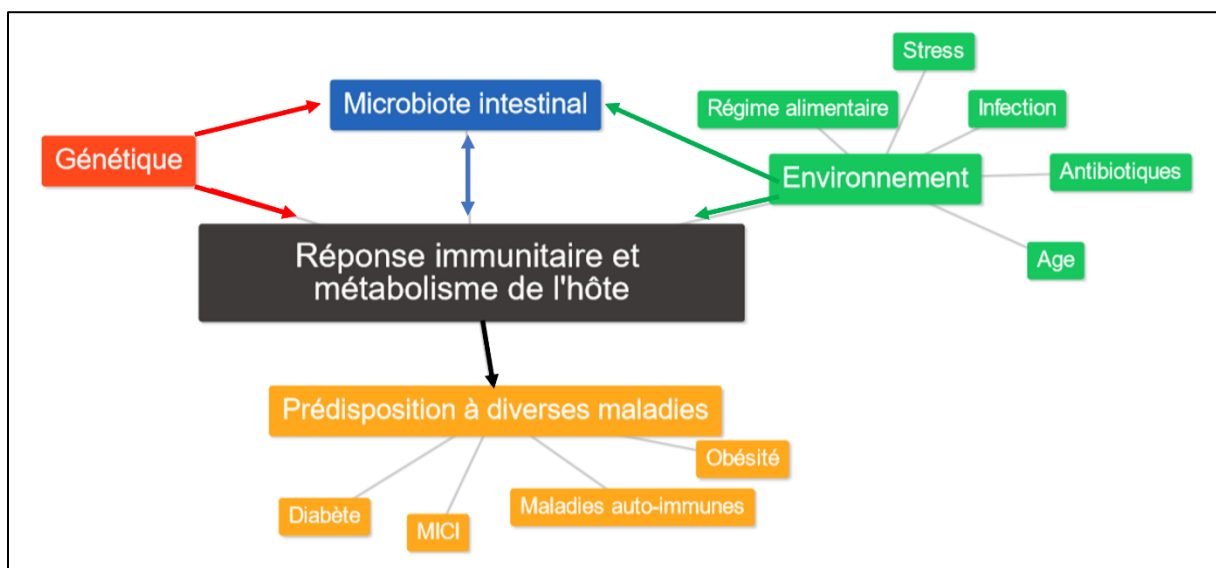
Deuxième partie : Les facteurs post-nataux influençant la mise en place du microbiote intestinal du nouveau-né carnivore domestique.

Rapidement après la naissance, le nouveau-né est confronté à des bactéries au sein de son environnement et au travers de son alimentation. La majorité des modifications du microbiote intestinal ont lieu au cours de la période entre la naissance et le sevrage puis jusqu'à son développement complet pendant les premiers mois et années de vie (Mothes, 2015).

La mise en place du microbiote durant la première période de la vie se découpe en plusieurs étapes. La première étape consiste à la mise en place des espèces pionnières. Ces espèces sont généralement peu spécifiques, forment des réseaux trophiques simples et leur multiplication est rapide, ce qui leur permet de rapidement coloniser le tube digestif. Vient ensuite la phase de diversification des différentes populations microbiennes. La croissance de ces bactéries est souvent lente leur permettant ainsi la création de réseaux trophiques plus complexes. La présence de ces nouvelles bactéries rend possible une meilleure exploitation des ressources disponibles dans l'environnement. Enfin, le microbiote atteint son stade de maturité appelé climax ; équilibre dynamique entre les différentes espèces. De très nombreuses chaînes trophiques complexes et entrecroisées permettent un rendement maximal quant à l'exploitation des nutriments du milieu (Mothes, 2015).

La figure 12 permet de visualiser que la mise en place du microbiote et de ses nombreux réseaux trophiques est influencée par de nombreux paramètres liés principalement à l'environnement comme l'alimentation, le lieu de vie, l'administration de médicaments ou encore de l'âge et donc des activités de l'individu.

Figure 12 : Les facteurs influençant la mise en place du microbiote intestinal et leurs conséquences sur la santé de l'hôte.



1. L'importance de la prise de colostrum puis du lait maternel dans la mise en place du microbiote intestinal du nouveau-né.

Chez les mammifères, la prise de colostrum est responsable de la transmission du système immunitaire inné de la mère au petit. Par la suite, l'alimentation avant le sevrage est presque exclusivement lactée. Ainsi, la flore lactique est beaucoup plus abondante chez le jeune chiot ou chaton que chez l'adulte. En parallèle, la tétée permet de compléter la transmission du microbiote maternel engendrée par l'ingestion du colostrum et du lait à l'aide des bactéries présentes sur la surface cutanée des mamelles (Kajdic *et al.*, 2021).

A. La prise de colostrum

La survie des chiots et des chatons durant les premières semaines de vie est particulièrement impactée par la prise de colostrum. Chez les mammifères, le colostrum correspond aux premières sécrétions lactées des glandes mammaires dans les 48 heures post-partum. Il constitue la première nourriture pour le nouveau-né et est riche en peptides anti-microbiens, en nutriments et en immunoglobulines. Ses principaux rôles sont de fournir les composants nutritionnels nécessaires, de renforcer l'immunité et d'équilibrer la flore intestinale du petit. Tous ces éléments sont nécessaires au bon développement et à la survie du nouveau-né (Chastant-Maillard *et al.*, 2017). Chez les humains et les souris, il a été montré que pendant la lactation, des cellules des tissus intestinaux lymphoïdes voyagent jusqu'à la glande mammaire grâce à la circulation lymphatique et sanguine et permettent le transfert du microbiote intestinal à celui du colostrum et du lait maternel qui pourra être transmis aux nouveau-nés (Fernandez *et al.*, 2013). De surcroît, la composition nutritionnelle et microbienne du colostrum peut être modifiée par le stress, le type de mise-bas, le régime alimentaire de la mère et l'environnement (Kajdic *et al.* 2021).

Les bactéries les plus retrouvées dans le colostrum sont *Staphylococcus*, *Kocuria* et *Lactobacillus* (*L. lacti*) selon Kajdic *et al.* en 2021 et *Staphylococcus* (*S. pseudintermedius*), *Enterococcus*, *Escherichia* (*E. coli*) et *Proteus* (*P. mirabilis*) selon l'étude de Del Carro *et al.* en 2022. Ces variations peuvent s'expliquer par les différences de conditions de prélèvements puisque dans l'étude de Kajdic *et al.*, le colostrum a été prélevé sur les mamelles désinfectées alors que dans l'étude de Del Carro *et al.*, les échantillons ont été réalisés sans désinfection préalable et permettent donc de mettre en évidence la présence du microbiote cutané. L'étude de Del Carro *et al.* permet de constater que la transmission du microbiote maternel est ainsi également assurée par la tétée et donc par la flore cutanée du mamelon qui semble être composée principalement de *Staphylococcus* (*S. pseudintermedius*), *Enterococcus*, *Escherichia* (*E. coli*) et *Proteus* (*P. mirabilis*). L'approche de Del Carro *et al.* prend donc en compte la flore cutanée et celle des canaux des mamelons transmise lors de la tétée, mais est donc moins précise concernant la composition exacte du microbiote colostrale.

Par ailleurs, le colostrum des femelles ayant mis bas naturellement ou par césarienne programmée est plus riche en *Staphylococcus*, *Kocuria* et *Enterococcus* que le colostrum des chiennes ayant subi une césarienne en urgence. De plus, il est possible de constater que la variabilité du microbiote retrouvé dans le colostrum dépend également de la voie de mise bas. En effet, le colostrum des chiennes ayant subi une césarienne d'urgence présente une population bactérienne 35 % moins diversifiée que celles des chiennes ayant mis bas naturellement ou par césarienne programmée (Kajdic *et al.*, 2021). La différence de population bactérienne entre le colostrum des chiennes ayant mis bas par césarienne programmée et

celles ayant subi une césarienne d'urgence est certainement liée au fait que les chiennes admises en urgence sont souvent épuisées et stressées (Kajdic *et al.* 2021).

Ainsi, la prise de colostrum permet principalement la transmission de bactéries *Firmicutes* (*Enterococcus*, *Staphylococcus* et *Lactobacillus*) et *Protéobactéries* (*Escherichia* et *Proteus*) qui sont des composants naturels du microbiote intestinal chez le chien sain (Suchodolski *et al.*, 2008). Le tableau 4 regroupe les genres de bactéries présentes dans le colostrum puis dans le lait maternel, les pourcentages correspondent à ceux obtenus dans l'étude de Del Carro *et al.* (2022) réalisées sur 12 chiennes. L'abondance de *Staphylococcus* et de *Lactobacillus*, qui sont des bactéries aéro-anaérobies facultatives, apparaît normale dans le colostrum puisqu'elles permettent la métabolisation du lactate présent dans le colostrum et le lait. Ces bactéries aéro-anaérobies facultatives vont ainsi pouvoir coloniser le tube digestif et participer à la mise en place d'un environnement anaérobie propice à l'installation d'autres bactéries anaérobies grâce à leur utilisation de l'oxygène (Kajdic *et al.* 2021).

Tableau 4 : Bactéries présentes au sein du colostrum et du lait (les pourcentages ont été obtenus avec les 12 échantillons de l'étude) [Del Carro *et al.*, 2022]

Phyla	Genres	Echantillons de Colostrum n=12	Echantillon de Lait n=12
Firmicutes	<i>Staphylococcus</i>	45%	45%
	<i>Enterococcus</i>	75%	75%
Protéobactéries	<i>Pseudomonas</i>	8%	0%
	<i>Proteus</i>	50%	33,30%
	<i>Enterobacter</i>	8%	8%
	<i>Klebsiella</i>	8%	8%
	<i>Escherichia</i>	50%	17%
	<i>Psychrobacter</i>	8%	0%

En revanche, les chiots nés par césarienne présentent les mêmes bactéries que celles présentes dans le colostrum dans seulement 53,8 % des naissances (55,5 % des césariennes programmées et 25 % des césariennes d'urgence) (Kajdic *et al.*, 2021). Cela permet de fortement supposer que le microbiote de la mère est transmis verticalement par le colostrum et que ce n'est pas seulement la tétée des mamelles qui est à l'origine de la colonisation. L'importance de la prise du colostrum prend alors tous son sens et permet de compléter la transmission du microbiote maternel après le passage par le vagin d'autant plus si le petit est né par césarienne (Kajdic *et al.* 2021). Le colostrum du groupe de mise-bas par voie vaginale est composé d'un plus grand nombre de bactéries anaérobies (68,9 %) comparé au groupe de césariennes (57,5 %), mais il reste difficile de savoir si cela résulte du passage par le vagin ou par la prise de colostrum. De plus, le colostrum des chiennes ayant subi une césarienne est plus riche en bactéries de l'environnement (Kajdic *et al.*, 2021).

Ainsi, la prise de colostrum constitue le relai de la mise bas dans la transmission du microbiote maternel à la portée, principalement concernant les bactéries bénéfiques et indispensables à la digestion et au développement du petit ; *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. Le type de délivrance est d'ailleurs très impactant sur la composition du colostrum. Grâce à la transmission des bactéries contenues dans le colostrum et celles présentes sur le mamelon de la mère, le petit développe un microbiote intestinal autonome et viable immédiatement après la naissance (Del Carro *et al.*, 2022).

B. L'alimentation lactée

Le lait maternel s'est adapté à l'évolution des mammifères afin de transmettre par la nutrition les éléments nécessaires à la croissance et au développement du nouveau-né de la naissance au sevrage et constitue le relai du colostrum dans cette transmission. Le lait maternel contient essentiellement des macronutriments tels que de l'eau, des vitamines, des minéraux, des acides gras et des acides aminés qui sont nécessaires au maintien de la vie du nouveau-né. La constitution du lait varie en fonction du stade de développement du petit, des besoins de la mère, de la niche environnementale et des stratégies de reproduction (Macias Rostami *et al.*, 2014 et Le Doare *et al.*, 2018).

a) La transmission de la flore bactérienne de la mère aux petits par la lactation et l'influence du régime alimentaire de la mère sur la composition microbienne du lait maternel

Les micro-organismes qui peuplent le tube digestif des nouveau-nés mammifères dérivent de la population microbienne maternelle et sont transmis d'abord par le colostrum puis entretenus par le lait maternel. De plus, le régime alimentaire de la mère, en apportant différentes protéines, peut influencer la composition du microbiote présent dans le lait maternel (Perez *et al.*, 2007 et Warren *et al.*, 2019). Chez l'Homme, une étude d'Agrawal *et al.*, réalisée en 2021, démontre que la lactation est un événement protecteur quant à l'apparition de maladies digestives à l'âge adulte.

L'étude menée par Warren *et al.* en 2019 a permis de mettre en évidence le microbiote présent dans le lait et le caecum de souris adultes et de leurs petits. Ainsi, ce sont les phyla *Firmicutes*, *Proteobacteria* et de façon plus anecdotique *Actinobacteria*, qui dominent le microbiote présent dans le lait maternel lors du pic de lactation à environ 14 jours après la mise bas. Les bactéries composant le microbiote du lait maternel sont d'ailleurs répertoriées dans le tableau 4. Dans le caecum de la mère ou dans celui des petits, on retrouve les phyla *Bacteroidetes* et *Firmicutes* (*Lactobacillus*) en quantité abondantes. Il semble donc que le lait transmette principalement les Firmicutes. D'ailleurs, le genre *Lactobacillus* est commun dans le microbiote fécal et dans celui du lait chez toutes les espèces puisqu'il inhibe le développement de bactéries pathogènes dans le lait et permet la bonne digestion du lait par le nouveau-né (Warren *et al.*, 2019). *Lactobacillus* augmente durant la lactation chez les femelles et est en abondance chez les chiots de sept semaines pour permettre la bonne digestion du lait notamment (Vilson *et al.*, 2018). Puis entre sept semaines et 18 mois, les taux de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* diminuent (Vilson *et al.*, 2018). En effet, l'alimentation se diversifie peu à peu pour renoncer au lait maternel. Ainsi, le taux de bactéries permettant la digestion du lait diminue au profit d'autres bactéries.

Les flores intestinales des chiots nouveau-nés d'une même portée présentent plus de similarités entre elles qu'avec le microbiote de chiots d'autres portées (Vilson *et al.*, 2018). De plus, chez l'Homme comme chez le chien, il n'y a pas plus de ressemblance entre le microbiote intestinal du bébé et le microbiote intestinal de la mère qu'avec la flore digestive d'une autre mère au moment de la naissance (Le Doare *et al.*, 2018 et Vilson *et al.*, 2018). Les figures 13 et 14 permettent de constater qu'à l'âge de sept semaines le microbiote des chiots évolue et ressemble plus à celui de leur mère qu'à celui d'une autre femelle sans lien (Vilson *et al.*, 2018). Cela s'explique très certainement par le fait que la chienne lèche ses petits et ingère leurs fèces modifiant ainsi son microbiote intestinal et celui de ses petits (Del Carro *et al.*, 2022).

Figure 13 : Différences de composition du microbiote chez des chiots âgés de sept semaines avec leur mère au moment de la mise bas et sept semaines post-partum et avec une autre mère au moment de la mise bas et sept semaines post-partum [Vilson et al., 2018]

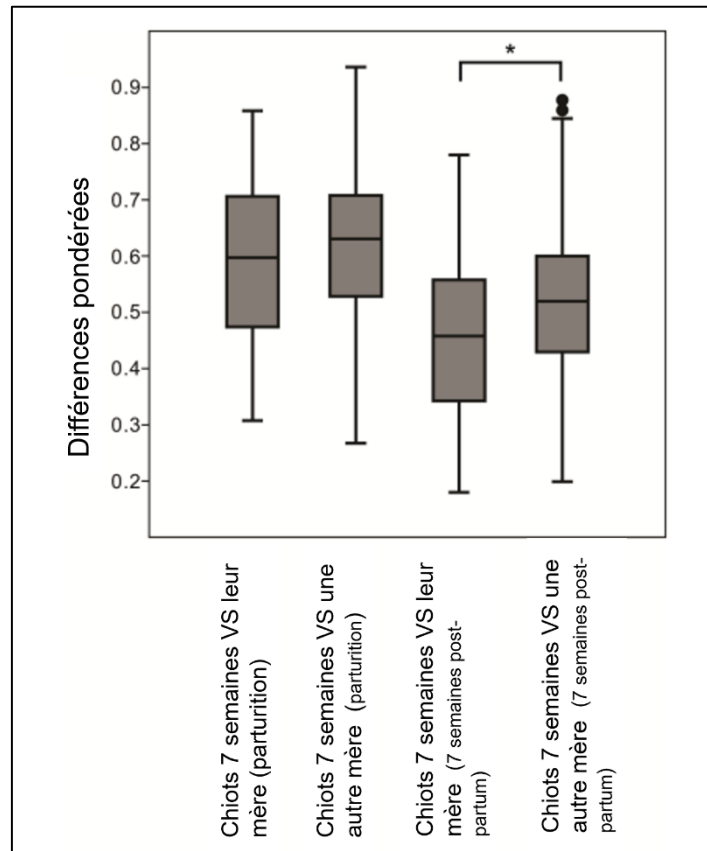
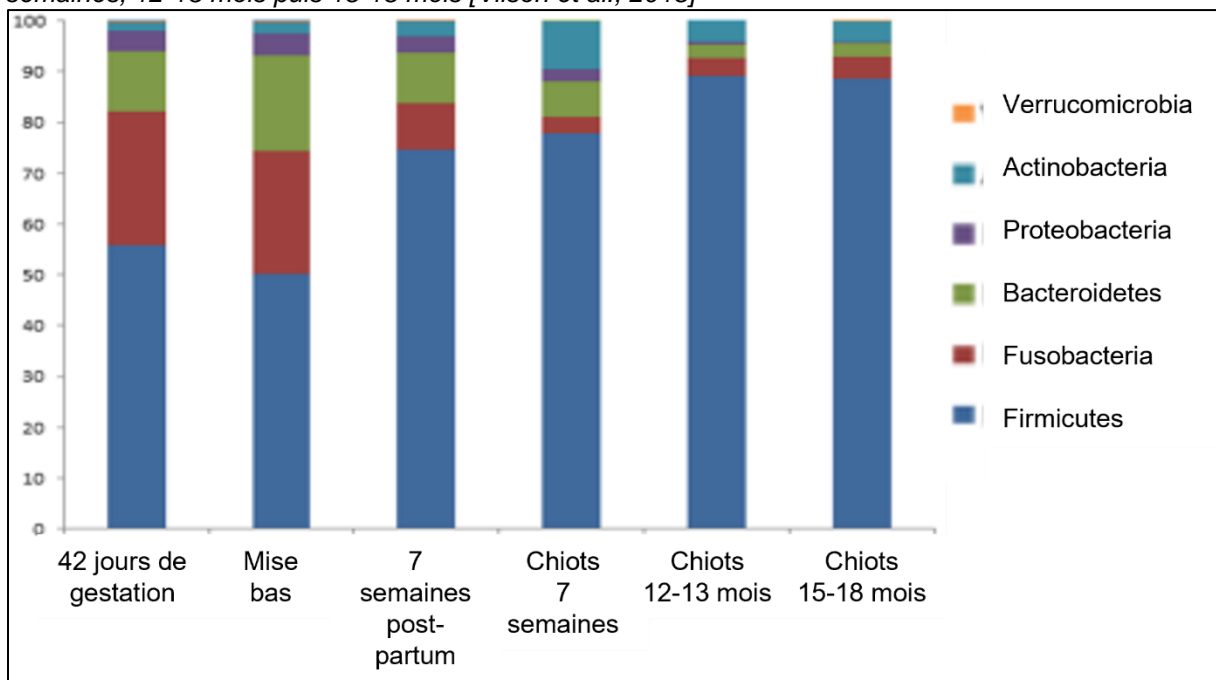


Figure 14 : Abondance relative des différents phyla de bactéries dans les fèces de chiennes gestantes depuis 42 jours, au moment de la mise bas puis 7 semaines post-partum et chez des chiots de 7 semaines, 12-13 mois puis 15-18 mois [Vilson et al., 2018]



En parallèle, la mise en place d'un régime riche en protéines impacte la présence des phyla *Verrucomicrobiota* et *Firmicutes* mais pas *Bacteroidetes* et *Proteobacteria* dans le lait. Quant à *Clostridium*, ce genre est significativement impacté par le régime alimentaire de la mère. En effet, un régime pauvre en protéines entraînerait une augmentation du taux de Clostridies dans le lait maternel, et une diminution des *Lactobacillus*, cependant aucune différence n'a pu être mise en évidence dans le microbiote du caecum des nouveau-nés (Warren *et al.*, 2019). Ainsi, la modification du régime alimentaire au travers d'un enrichissement en protéines apparaît comme un moyen de sélection et de multiplication de certaines bactéries plus ou moins bénéfiques dans le tube digestif et dans le lait (Warren *et al.*, 2019). D'autres études pourraient permettre de mieux comprendre les mécanismes et pourraient apparaître comme une solution à la sélection de bactéries bénéfiques.

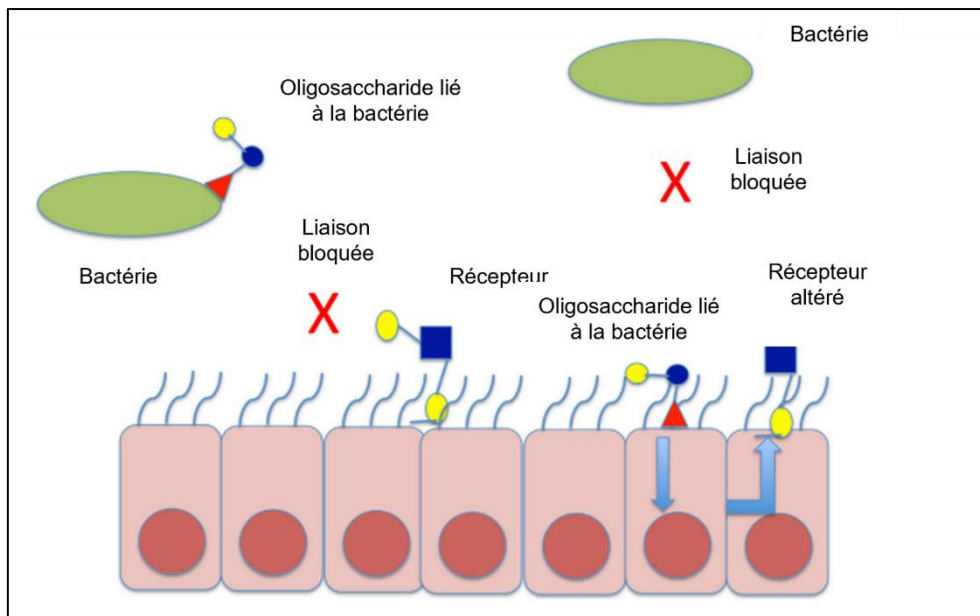
Le lait maternel continue la transmission du microbiote maternel initiée par la prise de colostrum et permet principalement de fournir les petits en *Lactobacillus*, bactérie particulièrement bénéfique pour les nouveau-nés. La modulation du régime alimentaire de la femelle allaitante apparaît comme une solution pour assurer la transmission des bonnes bactéries aux petits. Comme souvent, les chats n'ont pas encore donné lieu à des recherches sur ce sujet et il est encore impossible d'affirmer qu'il en est de même pour les chatons.

b) Le rôle des oligosaccharides présents dans le lait maternel dans la mise en place de la flore intestinale du nouveau-né.

Le lait maternel contient des oligosaccharides, ces derniers favorisent le développement d'un microbiote intestinal bénéfique, empêchent la prolifération des bactéries pathogènes, renforcent l'action de la barrière intestinale et participent au développement du système immunitaire. Les oligosaccharides présents dans le lait maternel constituent une première protection en contribuant au développement des bactéries commensales bénéfiques. Ils stimulent pour cela la croissance et l'activité métabolique de certaines bactéries favorables telles que les *Bifidobactéries*. Leur proportion est donc largement supérieure à celle des bactéries pathogènes opportunistes. Certains, comme les lactosamine-lactose agissent comme des prébiotiques et leur effet perdure après la période de lactation. Ils constituent aussi une deuxième protection ressemblant à un système de leurre anti-microbien qui cible les micro-organismes pathogènes (virus, bactéries et leurs toxines). Les oligosaccharides bloquent le système d'ancrage à la muqueuse intestinale des agents pathogènes qui, à défaut d'avoir pu rentrer dans l'organisme, se retrouvent éliminés dans les selles (Le Doare *et al.*, 2018 et Neslé, 2019).

La figure 15 illustre le mode d'action des oligosaccharides présents dans le lait contre la colonisation par des agents pathogènes chez l'Homme. Les oligosaccharides peuvent se lier directement dans la lumière intestinale, entraînant ainsi un changement de conformation de la bactérie et empêchant la liaison avec les récepteurs cellulaires. Les oligosaccharides peuvent aussi se lier directement aux cellules épithéliales intestinales entraînant, alors, une modification de l'expression des récepteurs qui empêchera aussi la liaison des agents pathogènes (Le Doare *et al.*, 2018).

Figure 15 : Mécanisme d'action des oligosaccharides pour prévenir de la colonisation du tube digestif par des agents pathogènes chez l'Homme [Le Doare et al., 2018]

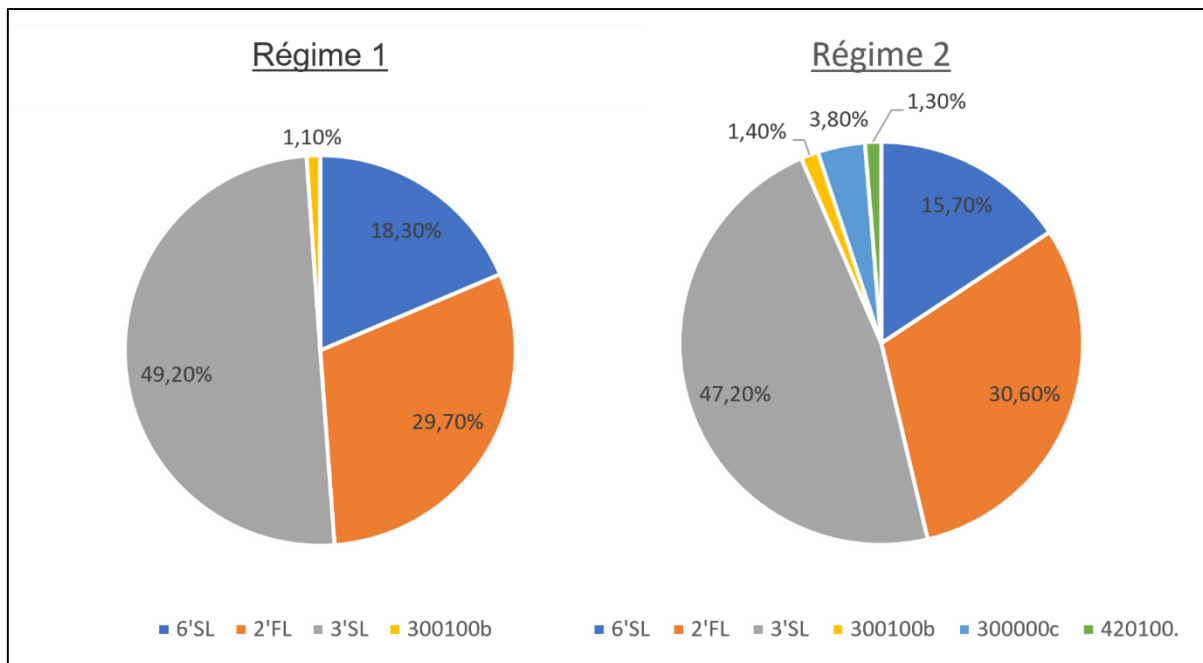


Leur action ne doit pas être confondue avec celle des fructo-oligosaccharides et des galactosaccharides qui sont des probiotiques qui stimulent la croissance de toutes les bactéries, à la fois bénéfiques et pathogènes sans sélection (Nestlé, 2019).

Une étude réalisée par Wrigglesworth *et al.* en 2020 s'est intéressée à la composition du lait maternel chez les chiens et les chats et son importance chez le nouveau-né carnivore. Cinquante-cinq oligosaccharides différents ont été identifiés dans le lait canin et trente-trois dans le lait félin.

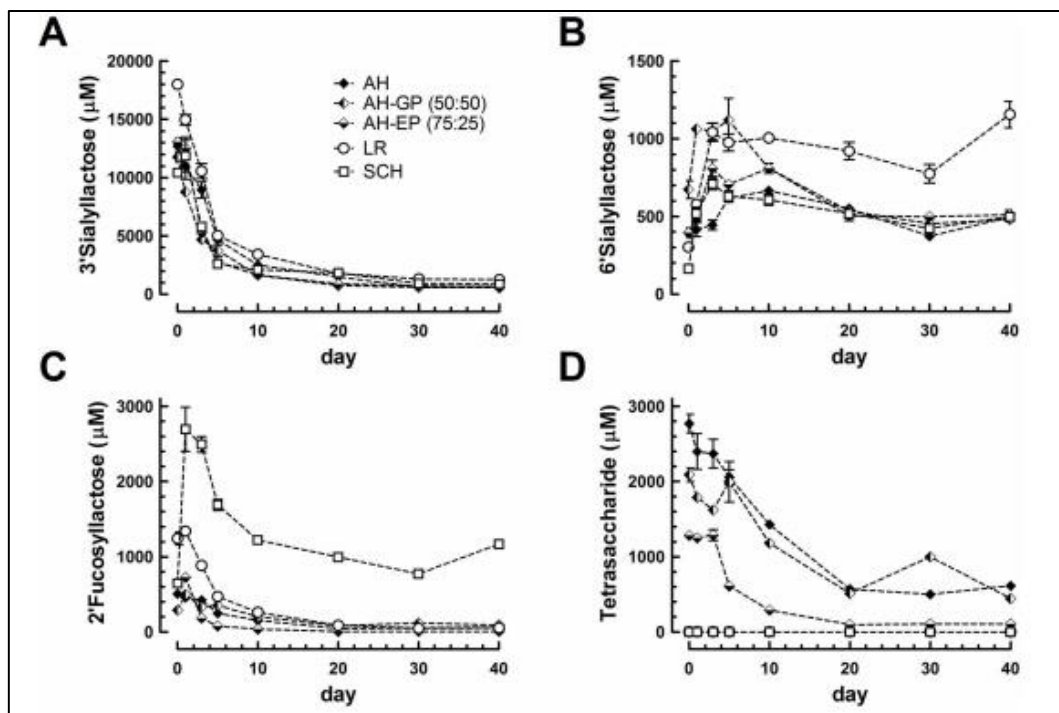
Chez le chien, comme le montre la figure 16, seulement trois types d'oligosaccharides sont prédominants et représentent 90 % de la population du lait, il s'agit de 3' sialyllactose (3'SL), 2' frucosyllactose (2'FL) et 6' sialyllactose (6'SL). Ces résultats confirment ceux précédemment obtenus par l'étude de Rostami *et al.* en 2014 pendant les cinq premiers jours de lactation. Chez les rats, la quantité de 3'SL et 6'SL augmente dans les premiers jours de lactation (Warren *et al.*, 2019) alors que chez les chiens le taux de 3'SL est haut dès le début de la lactation (Wrigglesworth *et al.*, 2020).

Figure 16 : Abondances relatives des oligosaccharides (6'SL, 2'FL, 3'SL, 300100b, 300000c, 420100) présents dans le lait de chiennes nourries avec deux régimes différents [Wrigglesworth et al., 2020]



Les taux d'oligosaccharides connaissent une diminution lente et constante après les cinq premiers jours de lactation, et ce, chez toutes les races de chiens étudiées (Rostami et al., 2014). Cela concerne les différents oligosaccharides prédominants dans le lait de chien comme démontré par les graphiques de la figure 17.

Figure 17 : Quantité des principaux oligosaccharides présents dans le lait au fur et à mesure des jours de lactation chez cinq races de chiens différentes (AH : Alaskan Husky ; AH-GP : Alaskan Husky German Pointer ; AH-EP : Alaskan Husky English Pointer ; LR : Labrador Retriever, SCH : Schnauzer) [Macias Rostami et al., 2014]



Chez les humains, les oligosaccharides lacto-N-neotetraose (LNnT) et 2'FL sont connus pour modifier le microbiote intestinal du nouveau-né et notamment d'augmenter la proportion du genre *Bidobacterium*. Ce genre est associé positivement à un microbiote intestinal sain. De surcroit, 2'FL inhibe le développement de *Campylobacter jejuni*, responsable de diarrhée chez les jeunes carnivores. En effet, *C. jejuni* est retrouvé en faible quantité chez les animaux souffrant d'obésité, de diabète et de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). Cependant, les recherches concernant l'impact des composants du lait maternel sur le microbiote des nouveau-nés carnivores domestiques sont très peu nombreuses voire inexistantes (Macias Rostami *et al.*, 2014).

Ainsi, le colostrum initie la transmission du microbiote intestinal maternel aux nouveau-nés post-partum, le relai est ensuite pris par le lait maternel. L'accent est mis sur les bactéries permettant la bonne digestion du lait ; il s'agit de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. En parallèle de cette transmission bactérienne, le lait procure des oligosaccharides qui favorisent la croissance des bactéries bénéfiques et inhibent la prolifération des bactéries pathogènes.

2. Le sevrage et le régime alimentaire durant la vie impactent le microbiote intestinal

Durant les premières années de vie, la composition et l'équilibre du microbiote intestinal d'un individu sont particulièrement impactés par l'alimentation en association avec l'âge. L'introduction progressive de nouveaux types d'aliments influence la diversification ainsi que la maturation du microbiote (Mothes, 2015). Le sevrage chez le chien et le chat est décrit comme la transition progressive de l'alimentation juvénile à base de lait vers une alimentation de croissance solide, qui a généralement lieu vers l'âge de trois semaines et se termine vers l'âge de huit semaines lors de la séparation du petit et de sa mère (Guarrigues *et al.*, 2022). Il est possible d'influencer la sélection de certains types de micro-organismes avec le choix de l'alimentation. Le régime alimentaire met à disposition certains types de nutriments qui sont plus ou moins nécessaires à la vie du microbiote intestinal. Si l'Homme a un régime omnivore et une flore intestinale très diversifiée qui lui permet de s'adapter à de très nombreux et différents aliments, les carnivores domestiques se nourrissent pour la plupart d'un aliment unique tout au long de leur vie. Leur flore intestinale est donc conçue de sorte à ne digérer que cet aliment et est moins adaptable aux changements alimentaires que celle de l'Homme. Ainsi, un changement soudain de nourriture peut occasionner, chez eux, une rupture brutale de la relation entre les bactéries du microbiote intestinal. Pendant le temps d'adaptation de la flore à cette nouvelle alimentation, le déséquilibre favorise souvent l'implantation de bactéries opportunistes pathogènes et l'animal peut être victime de diarrhées plus ou moins intenses (Mothes, 2015).

Chez les chiots, au cours des premiers jours post-partum, ce sont les *Firmicutes*, et notamment le genre *Clostridium*, qui dominent le microbiote du tractus digestif à 60 % (Guard *et al.*, 2017). La colonisation du tractus digestif se poursuit par les bactéries consommatrices de l'oxygène présentes dans le tube digestif. Une fois l'oxygène consommé, ce sont les bactéries anaérobies strictes ou facultatives telles que les phyla *Proteobacteria* et les *Bacteroidetes* qui s'implantent. Cependant, même si la population globale des *Firmicutes* diminue, c'est par exemple le cas des *Clostridium*, l'abondance de *Lactobacillus*, qui font partie du phylum des Firmicutes, est multipliée par cent. Cette augmentation est en lien avec l'alimentation lactée du chiot pendant la période néonatale (Buddington, 2003 et Guarrigues *et al.*, 2022). Alors que le phylum *Bacteroidetes* représentait moins d'un pourcent au cours des deux premiers jours de vie, il représente par la suite 37 % au cours de la troisième semaine et continue d'augmenter jusqu'à l'âge adulte (Buddington, 2003 et Guard *et al.*, 2017). Le phylum

Bacteroidetes est prédominé par le genre *Bacteroides* qui permet la dégradation des polysaccharides présents dans l'alimentation industrielle sèche. Les *Fusobacteria* augmentent aussi après le sevrage et les *Firmicutes* restent le phylum le plus abondant même s'il y a eu des modifications dans les espèces bactériennes les plus présentes (Guard *et al.*, 2017). Le tableau 5 résume l'évolution des différents phyla de bactéries du microbiote intestinal au cours de la vie entre la naissance et l'âge adulte.

Tableau 5 : Evolution des principaux phyla de bactéries présents dans le tube digestif de la naissance à l'âge adulte chez le chien [Guarrigues *et al.*, 2022]

Phylum	Genre	Espèce	0-2 jours	2-21 jours	21-56 jours	Adultes
Firmicutes						
Firmicutes	<i>Clostridium</i>	<i>C. difficile</i> / <i>C. perfringens</i>				
	<i>Lactobacillus</i>					
	<i>Faecalibacterium</i>					
Bacteroidetes						
Fusobacteria						
Proteobacteria	<i>Escherichia</i>	<i>E. coli</i>				
Actinobacteria						
Actinobacteria	<i>Bifidobacterium</i>					
Evenements clefs			Colonisation par les bactéries aérobies	Ingestion de lait	Ingestion d'aliments solides	Stabilisation de la flore digestive

L'âge associé à l'alimentation influence le type de microbiote puisque *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sont les plus présents chez les chatons et les jeunes de 18 semaines et que par la suite ce sont *Bacteroides*, *Prevotella* qui dominent à l'âge de 42 semaines (Deusch *et al.*, 2014) ainsi que *Clostridium* (Masuoka *et al.*, 2017). *Lactobacillus* est présent en abondance chez les jeunes chats comme chez les chiots nouvellement nourris avec des croquettes mais ce taux s'effondre avec l'âge grandissant des petits puisque l'alimentation lactée disparaît progressivement de leur régime alimentaire (Birmingham *et al.*, 2018). Les entérobactéries sont plus présentes avant le sevrage et en fin de vie de l'animal. Ce sont des bactéries pathogènes opportunistes la plupart du temps qui peuvent expliquer la prévalence des diarrhées chez les très jeunes et très vieux animaux. Les *Enterococci* sont, par ailleurs, importantes pour la santé du tube digestif des félins notamment par leur rôle dans la production d'acide lactique (Masuoka *et al.*, 2017). Une fois que les changements du microbiote induits par le nouveau régime alimentaire se stabilisent, la composition du microbiote intestinal se stabilise. Ainsi la richesse en espèces bactériennes des fèces des chiots a augmenté entre l'âge de deux jours et 52 semaines (Guard *et al.*, 2018) mais plus aucun changement majeur n'est visualisé entre trois mois et douze ans (Wilson *et al.*, 2018).

L'étude de Bermingham *et al.*, en 2018, observe quant à elle l'impact du régime alimentaire, croquettes ou pâtée, associé à l'âge, sur le microbiote intestinal chez les jeunes chats (huit semaines à cinq ans). Chez les jeunes chats nourris avec des croquettes, les *Firmicutes* dont *Peptostreptococcaceae* étaient les plus présents dans les selles (22,5 %) alors que chez les chats plus vieux nourris avec la même alimentation il s'agissait du phylum *Bacteroidetes* et plus particulièrement du genre *Prevotella* (29,7 %). Ces modifications du microbiote intestinal sont visualisables dans le tableau 5.

Ainsi, la composition du microbiote est modulée à la fois par l'âge et par le régime alimentaire chez les chats et les chiens et peut avoir des conséquences sur la santé de l'animal. C'est la raison pour laquelle chaque propriétaire doit se montrer attentif à l'alimentation de son animal et les vétérinaires doivent recommander l'adaptation du régime alimentaire en fonction de l'âge et des besoins (Bermingham *et al.*, 2018).

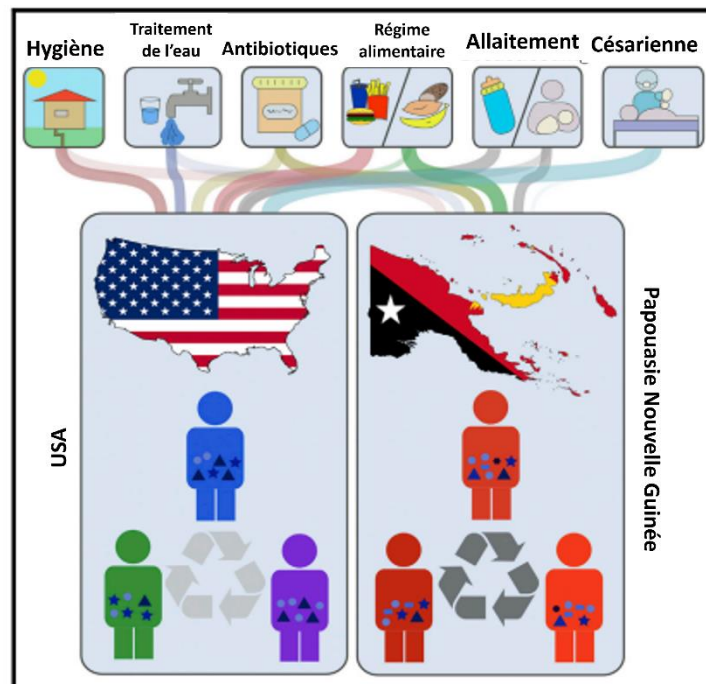
3. L'exposition à l'environnement

L'urbanisation et le régime alimentaire occidental pourraient sembler plus aseptisés que ceux trouvés dans les régions plus rurales. Néanmoins, les maladies inflammatoires chez l'Homme sont influencées par l'environnement bactériologique de l'hôte qui est moins diversifié dans un environnement urbain plus aseptisé. Les chiens présentent désormais la même hausse de maladies inflammatoires que les humains. Cela n'est pas étonnant puisque les chiens présentent un taux de similarité génomique très élevé avec les humains (95 %), plus élevé que celui partagé entre les souris et les humains (90 %). Les chiens sont exposés au même environnement que leur propriétaire ce qui explique certainement le développement des mêmes maladies comme la dermatite atopique ou les allergies alimentaires (Hakanen *et al.*, 2018).

Chez l'Homme, le lieu de vie au sein duquel un enfant grandit et évolue impacte durablement la flore fécale. Une étude de Dicksved *et al.* en 2007 a montré que les enfants élevés dans un contexte urbanisé avec un usage réduit des antibiotiques et une alimentation biologique et le plus souvent conservée par des ferments comme *Lactobacilli* possèdent une flore bactérienne intestinale plus diversifiée individuellement que celle des enfants ayant grandi dans des fermes en contact avec des animaux et ayant consommé des produits laitiers sans pasteurisation. Ce constat est confirmé par une étude de Martinez *et al.*, en 2015 qui affirme que le microbiote fécal des habitants de Papouasie Nouvelle Guinée dispose d'une population bactérienne plus variée que les habitants des Etats-Unis mais que la variabilité inter-individuelle est plus importante chez les Américains. La plupart des bactéries sont présentes dans les deux populations, c'est l'abondance de chaque genre bactérien qui fluctue. Ces résultats paradoxaux sont plus facilement compréhensibles grâce à l'illustration de la figure 18. Ainsi, il existe un réel impact du lieu de vie sur la composition du microbiote mais les facteurs à l'origine de ces variations n'ont pas encore été totalement établis. Il pourrait s'agir du régime alimentaire, des conditions d'hygiène, de l'utilisation d'antibiotiques et des voies d'accouchement (Martinez *et al.*, 2015).

De plus, une étude de Fujimura *et al.* s'est focalisée sur l'impact du contact de poussières allergènes d'une maison dans laquelle vit un chien sur le microbiote intestinal de souris. Cela a permis de montrer que le contact avec cette poussière contaminée entraîne une augmentation du taux de *Lactobacillus johnsonii* dans le microbiote intestinal des souris, suggérant que le microbiote intestinal s'adapte à l'environnement permettant ainsi la réduction de réactions allergiques dans ce cas (Fujimura *et al.*, 2014).

Figure 18 : Les facteurs environnementaux influençant la diversité et la variabilité inter-individuelle de la composition du microbiote intestinal chez l'Homme en fonction du lieu de vie urbanisé (USA) ou rural (Papouasie Nouvelle Guinée) [Martinez et al., 2015]



En ce qui concerne les animaux et plus particulièrement les carnivores domestiques, l'étude de Vilson *et al.*, parue en 2018, s'est intéressée à l'impact de l'environnement sur le microbiote fécal des chiens. L'environnement de vie influence le microbiote fécal chez le chien, puisqu'on observe une diversité bactériologique du microbiote plus importante chez les chiens ayant vécu durant les premières années de leur vie dans une grande ville que ceux ayant grandi dans une petite ville ou à la campagne. Cette différence n'était pas visible à sept semaines d'âge quand les chiots étaient tous ensemble dans le même lieu de vie, ce qui confirme que l'environnement de vie a un impact sur la composition du microbiote (Vilson *et al.*, 2018). Ainsi, les chiens vivant dans des grandes villes sont souvent exposés à de nombreux environnements différents et lors des balades en laisse rencontrent beaucoup d'autres chiens et développent donc des microbiotes intestinaux différents et variés. Cela est d'autant plus vrai que les chiens des villes sont plus à même de voyager comparés à ceux vivant à la campagne. De surcroît, le style de vie plus aseptisé en ville pour les humains ne s'applique pas à leurs chiens qui continuent de lécher le sol ou toutes autres surfaces regorgeant de bactéries.

De surcroît, une étude réalisée en 2017 par Wipler *et al.* en République Tchèque a étudié les similarités entre le microbiote intestinal d'un propriétaire et de son chien ou chat. En effet, les propriétaires rapportaient dormir avec leur animal, passer du temps avec lui ensemble sur le canapé et mettre leur visage en contact avec l'animal. Cela a permis de mettre en évidence le partage de certaines bactéries avec principalement les phyla *Firmicute* (*Streptococcus intermedius* et *Enterococcus faecalis*) et *Proteobacteria* (*Escherichia coli* et *Acinetobacter Iwoffii*). Ces résultats suggèrent un transfert entre l'humain et l'animal et donc un impact de l'environnement sur le microbiote intestinal des carnivores domestiques.

Ainsi, l'environnement de vie semble avoir un impact non négligeable sur le microbiote des animaux et paradoxalement le milieu urbain apparaît comme plus favorable que l'environnement rural à une diversité du microbiote chez le chien. Bien que ces études n'aient pas été réalisées directement sur des jeunes chiots ou chatons, il est très probable que les

mêmes transferts horizontaux aient lieu indépendamment de l'âge, d'autant plus que les petits sont plus sensibles aux changements survenant au cours de leur développement.

4. Les traitements médicamenteux

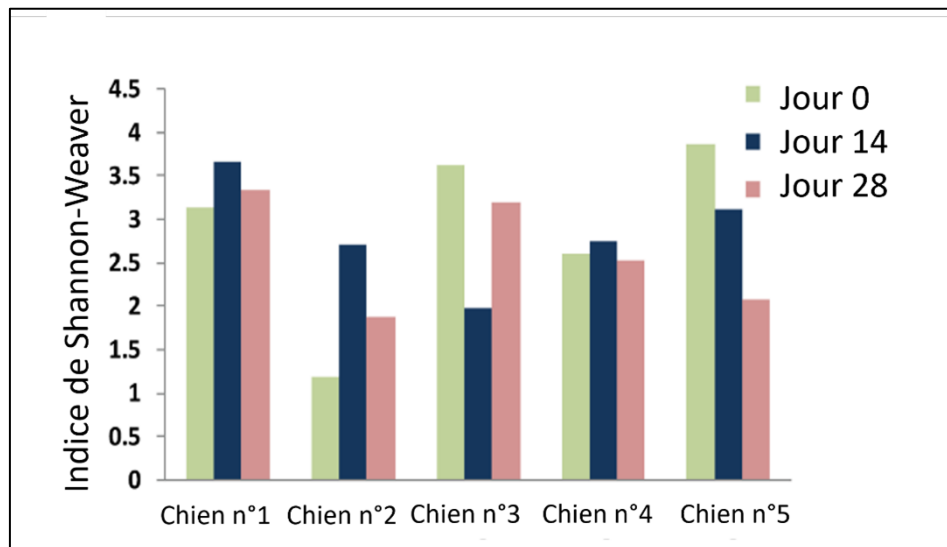
La composition de l'écosystème microbien du tube digestif a un impact sur la santé de chaque individu. Le microbiote intestinal joue un rôle clef dans la mise en place du système immunitaire de l'hôte, fournit des nutriments qui ne peuvent pas être apportés par la nourriture et permet de résister à l'invasion par des agents pathogènes. Cependant, un désordre ou une invasion par des pathogènes peuvent entraîner la mise en place de maladies gastro-intestinales. Une intervention médicale peut alors conduire à une altération de cette flore (Mothes, 2015).

A. Le traitement antibiotique

Les traitements médicamenteux impactent le microbiote intestinal, c'est le cas notamment des antibiotiques. En effet, les antibiotiques ont une action directe sur les bactéries et ont pour but de les détruire ou d'inhiber leur développement. Cependant, les antibiotiques ne ciblent pas un seul type de bactérie mais toutes les bactéries couvertes par leur spectre d'action. Lors d'antibiothérapie par voie orale et particulièrement lors de l'utilisation d'un antibiotique à large spectre, la flore intestinale est remaniée, ce qui explique l'apparition de troubles digestifs lors de ce type de traitement au long cours (Mothes, 2015).

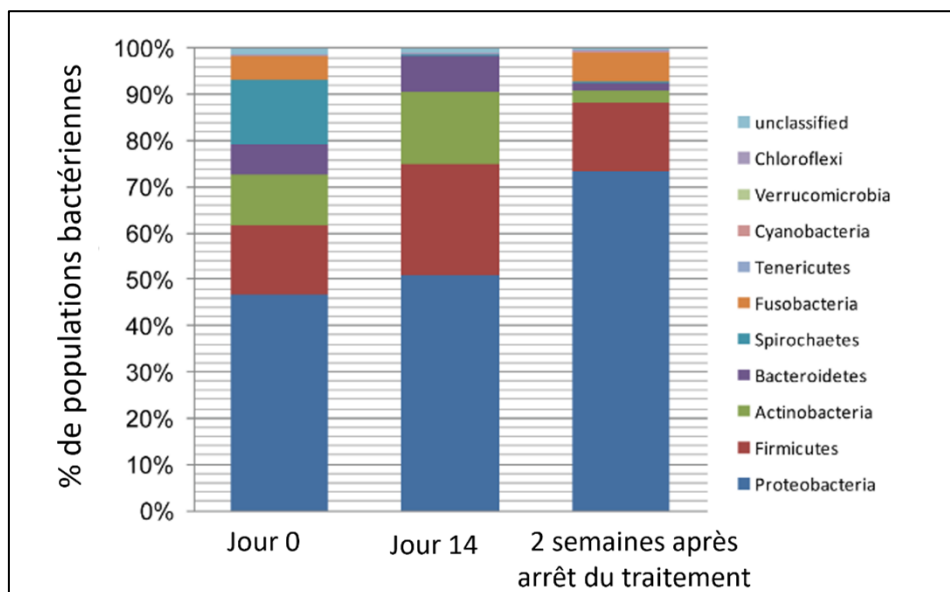
La tylosine est un antibiotique membre de la classe des macrolides ayant pour spectre d'activité les bactéries à Gram positif et est classiquement utilisée pour le traitement des entéropathies chroniques chez les animaux de compagnie. Aucun effet secondaire n'a été rapporté après la prise de tylosine, aucune perte de poids ou de changement dans le score corporel (Suchodolski *et al.*, 2009 ; Mothes, 2015). Cependant son utilisation entraîne une chute progressive de la diversité bactérienne, dans la majorité des cas, à en croire les résultats de l'indice de Shannon présentés dans le graphique de la figure 19. L'annexe 4 constitue un complément d'information sur l'indice de Shannon. La tylosine a bien un effet sur le microbiote intestinal. Effectivement, pendant le traitement, les taux des phyla *Fusobacteria* et *Bacteroidetes* baissent et les proportions de *Proteobacteria* et plus précisément de *Pasteurella* augmentent. De surcroît, la population d'*Escherichia coli* flambe après l'arrêt du traitement alors que d'autres taxons comme *Streptomyetaceae* (phylum *Actinobacteria*) et *Prevotellaceae* (phylum *Bacteroidetes*) ne réussissent pas à rétablir leur population après l'arrêt du traitement (Suchodolski *et al.*, 2009).

Figure 19 : Indice de Shannon-concernant la diversité microbienne évalué au moment de l'établissement du traitement, quatorze jours après le début du traitement puis 28 jours après la mise en place du traitement par la tylosine chez cinq chiens [Suchodolski et al., 2009]



Il apparaît donc que les antibiotiques, comme la tylosine, altèrent la composition du microbiote intestinal chez les humains et les animaux de compagnie en diminuant la richesse et la diversité des taxons allant même parfois jusqu'à favoriser l'apparition de dysbioses causant, notamment, des maladies inflammatoires des intestins. Certains micro-organismes retrouveront leur équilibre en quelques jours ou quelques semaines après l'arrêt de l'antibiothérapie, cependant, certaines populations sont impactées à plus long terme (Suchodolski et al., 2009). Les phyla de bactéries impactés sont visibles dans le graphique de la figure 20 qui montre la persistance de modification de populations de bactéries au sein du microbiote intestinal, deux semaines après l'arrêt du traitement à la tylosine. D'autres résultats encore plus détaillés concernant les effets du traitement à la tylosine sur chaque bactérie est disponible dans l'annexe 2.

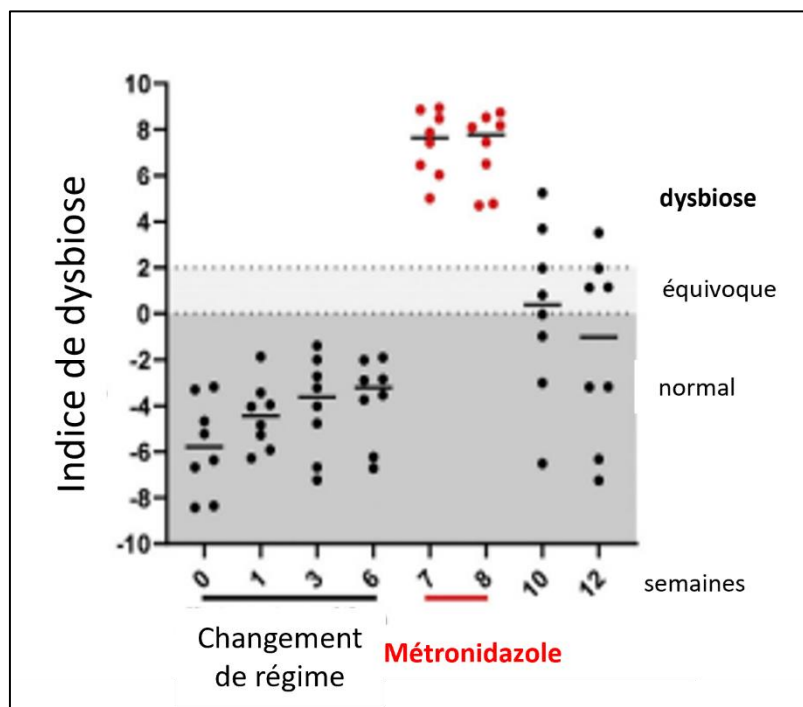
Figure 20 : Indice de Shannon-concernant la diversité microbienne évalué au moment de l'établissement du traitement, quatorze jours après le début du traitement puis 28 jours après la mise en place du traitement par la tylosine chez cinq chiens. [Suchodolski et al., 2009]



Le métronidazole est un antibiotique de la famille des nitroimidazolés qui cible les bactéries anaérobies. Son utilisation entraîne, de la même manière, une augmentation des *Escherichia coli* qui sont aéro-anaérobie facultatives et une réduction des bactéries anaérobies bénéfiques chez les chiens telles que *Bifidobacterium* ou *Lactobacillus*. En effet, chez les chiens sains recevant un traitement à base de métronidazole, la composition microbienne de leur microbiote diffère significativement après deux semaines d'administration alors que le changement de régime alimentaire n'entraîne que des changements mineurs comme illustré dans la figure 21. Chez les chiens atteints de diarrhée aiguë, l'utilisation du métronidazole ne semble pas conseillée puisqu'elle favorise une dysbiose durable et aggravée ne répondant pas au traitement (Pilla *et al.*, 2020).

Par ailleurs, l'utilisation d'amoxicilline associée à de l'acide clavulanique, de la famille des pénicillines, antibiotique à large spectre ciblant les bactéries Gram positif et négatif, est très courante en médecine vétérinaire. Cependant, il entraîne, par son acidité, une diminution de l'abondance des espèces bactériennes bénéfiques chez le chien et favorise notamment une augmentation durable des *E. coli* résistants (Gram négatif) chez le chat (Ziese et Suchodolski 2021). Leur utilisation est donc à relativiser dans le cas de diarrhée puisqu'une dysbiose est déjà présente et peut être aggravée par l'utilisation de ces antibiotiques. Les effets à court et long terme d'une antibiothérapie à l'amoxicilline et l'acide clavulanique sur les chatons en croissance, présentant une atteinte respiratoire, ont été évalué dans l'étude de Stavroulaki *et al.*, réalisée en 2021. Ces recherches ont permis de mettre en évidence que l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique a un impact sur le microbiote intestinal avec notamment une abondance d'Enterobactéries beaucoup plus marquée chez les chatons traités que ceux non traités. De surcroît, ces changements perdurent après l'arrêt du traitement pour les bactéries du phylum des Protéobactéries qui reste élevé encore pendant un à deux mois après l'arrêt d'un traitement.

Figure 21 : Effets d'un changement de régime et de l'utilisation d'un traitement antibiotique au métronidazole sur le microbiote intestinal de chiens sains. La zone grise indique l'intervalle de référence et l'indice de dysbiose s'appuie sur les réactions en chaîne de la polymérase quantitative et sur l'abondance de la bactérie *Clostridium hiranonis*. *C.hiranonis* est une bactérie bénéfique permettant de convertir les acides biliaires dans le tube digestif du chien. [Ziese et Suchodolski (2021)]



Ainsi, en raison de ces effets négatifs, les antibiotiques ne doivent pas être utilisées comme traitement de routine chez les patients atteints de maladies gastro-intestinales, mais doivent être envisagés dans les cas chroniques pour qui le traitement diététique et anti-inflammatoire de première intention a échoué. Se pose alors la question des individus en bas âge présentant un microbiote immature et instable. Un traitement antibiotique entraînerait des modifications délétères pour le jeune animal avec la possible implantation de bactéries pathogènes profitant de ce déséquilibre. Une antibiothérapie pourrait alors être la porte d'entrée à une infection nosocomiale. Les études sur les animaux de compagnie n'ont pas encore permis de démontrer l'impact sur les nouveau-nés.

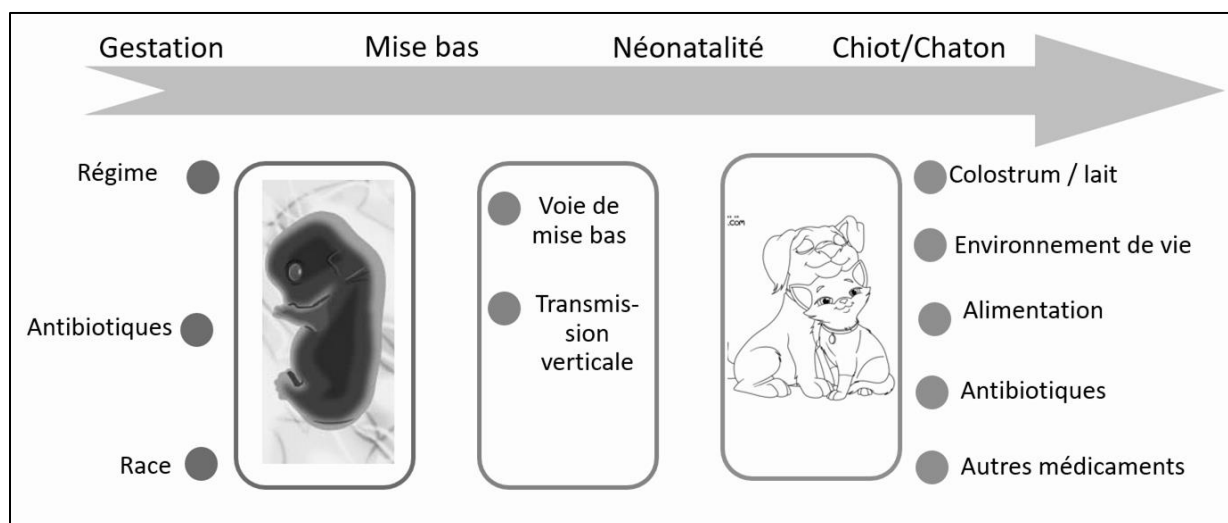
B. Autres médicaments

L'utilisation de médicaments peut chambouler le microbiote intestinal. C'est le cas, notamment, des anti-acides (Garcia-Mazcorro et Minamoto, 2013). En effet, l'acidité gastrique est à l'origine de la sélection de certaines espèces bactériennes et la prise de médicament permettant de lutter contre cette acidité comme les inhibiteurs de la pompe à protons par exemple peuvent induire une prolifération de certaines bactéries présentes dans le tube digestif : l'estomac ; le duodénum ainsi que le côlon (Garcia-Mazcorro et Minamoto, 2013 ; Laroche, 2022). Ce désordre de la flore intestinale n'entraîne, cependant, pas forcément de symptômes digestifs (Garcia-Mazcorro et Minamoto, 2013).

Troisième partie : L'implication du microbiote intestinal dans la vie néonatale puis dans la vie de l'animal adulte

La communauté scientifique est sujette à une récente prise de conscience quant à l'importance de la première période de vie des chiots et des chatons notamment concernant la nutrition durant la gestation et la croissance précoce et sur leur impact pour la survie néo-natale et le développement de maladies chroniques à l'âge adulte (Gaillard *et al.*, 2022). En effet, des recherches sur les humains ont prouvé que les premiers mille jours de vie, qui comprennent la gestation et les deux premières années de vie, sont primordiaux dans la mise en place et le développement de maladies au cours de la vie (Linner *et al.*, 2020). Les éléments influençant la mise en place du microbiote dans les premières années de vie sont résumés dans la figure 22. De nombreuses études se sont concentrées sur les facteurs de risques dans la vie d'adulte des chiens et des chats mais celles s'intéressant aux nouveau-nés sont encore très rares (Gaillard *et al.*, 2022).

Figure 22 : Les facteurs influençant la mise en place du microbiote intestinal chez le nouveau-né durant la gestation jusqu'au statut de chiots et chatons [modifié d'après Yao *et al.*, 2021]



1. L'implication de la mise en place du microbiote intestinal précoce dans le développement du système immunitaire intestinal et dans la survie néonatale.

A. La mise en place du système immunitaire

La colonisation par des bactéries commensales du tube digestif des mammifères permettrait le développement du système immunitaire humoral et cellulaire des muqueuses intestinales durant la vie néonatale d'un individu. Cette interaction entre les microorganismes entériques et le système immunitaire des muqueuses intestinales permet le maintien d'un état inflammatoire physiologique, l'activation des tissus lymphoïdes tout au long de la vie de l'animal et l'augmentation des anticorps antimicrobiens circulants. Les bactéries Gram négatif, le plus souvent pathogènes opportunistes, présentent des lipopolysaccharides (LPS) à la surface de leur paroi. Les LPS sont des composants bactériens inflammatoires antigéniques qui provoquent la production de médiateurs pro-inflammatoires comme les cytokines par les macrophages présents dans l'intestin. Une inflammation locale entraîne la perméabilisation de la paroi de l'intestin permettant le passage de LPS et ainsi la mise en place d'une réaction immunitaire inflammatoire dans les tissus voisins. Ce mécanisme est à l'origine de la mise en place de la réaction inflammatoire primaire chez le nouveau-né. Une carence en bactéries au début de la vie entraîne, alors, des défauts immunologiques qui peuvent perdurer à l'âge adulte (Schmitz et Suchodolski, 2016 ; Al Nabhani et Eberl, 2020). De plus amples informations concernant le système immunitaire inné sont disponibles dans l'annexe 3.

Certains animaux sont élevés sans microbiote, comme les souris *germ-free*, ils sont appelés animaux axéniques. Les besoins énergétiques de ces animaux sont 20 à 30% supérieurs à ceux d'un animal normal, de plus, la motricité de leur tube digestif est ralentie, la différenciation des cellules de leur paroi intestinale est inachevée et le réseau sanguin ainsi que les cellules immunitaires locales sont moins denses que chez les animaux pourvus d'une flore intestinale. De surcroît, chez les souris axéniques, les organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse et thymus) et secondaires (la rate, les nœuds lymphatiques et le tissu lymphoïde associé à l'intestin autrement appelé le GALT dont les plaques de Peyer) permettant la réponse immunitaire sont défectueux. Les plaques de Peyer sont immatures et les lymphocytes sont en nombre restreint, la rate et les nœuds lymphatiques présentent, eux aussi, des anomalies de fonctionnement (Suchodolski *et al.*, 2016). Plus précisément, on observe chez les animaux axéniques une diminution de la fréquence des sous-ensembles de cellules T CD4+ et CD8+ intestinales ainsi que de lymphocytes intra-épithéliaux. L'impact du microbiote est confirmé par la réapparition des fonctions normales des organes lymphoïdes après réensemencement par un microbiote diversifié. Une mono-colonisation ne permet que de rétablir partiellement les populations de cellules T CD4+ et CD8+ (Gensollen *et al.*, 2016). Néanmoins, les bactéries filamenteuses segmentées (bactéries commensales du tube digestif, Gram positif apparentées au genre *Clostridium*) ont, à elles seules, des effets sur le système immunitaire comparables à ceux obtenus par une colonisation complète du microbiote intestinal (Cebra en 1999). Elles jouent un rôle clef dans les réponses des cellules Th intestinales et dans l'induction de la sécrétion d'immunoglobulines A (Crabbé, 1968 et Gensollen *et al.*, 2016). D'autres populations bactériennes ont été associées au développement de sous-ensembles d'effecteurs T spécifiques, tels que les cellules Th17 qui permettent le maintien de l'intégrité de la barrière muqueuse intestinale, une augmentation des cellules T CD8+ ainsi que des cellules NK, ce qui n'est pas présent chez les souris *germ-free* (Gensollen *et al.*, 2016).

D'autres recherches réalisées par Al Nabhani et Eberl en 2020 appuient les résultats précédemment obtenus et mettent en évidence l'existence d'une « fenêtre d'opportunité » qui correspond à la période allant de la naissance au sevrage durant laquelle le développement du microbiote intestinal module le système immunitaire. L'« empreinte du système immunitaire » est définie comme la susceptibilité accrue à l'inflammation acquise par un individu non exposé au microbiote ou exposé à un microbiote dysbiotique durant la fenêtre d'opportunité. Ainsi, le microbiote colonisateur modifie l'hématopoïèse, les métabolites bactériens, tels que les peptidoglycanes et acides gras saturés, augmentent la myélopoïèse et la production de neutrophiles, de macrophages et de cellules dendritiques chez les nouveau-nés et les adultes, tandis que les souris *germ-free* présentent une hématopoïèse réduite. De surcroît, les endotoxines (LPS) affectent la maturation des cellules lymphoïdes B durant la fenêtre d'opportunité (Deshmukh *et al.*, 2014 ; Al Kabhani et Eberl, 2020).

Ainsi, l'étude des animaux axéniques a permis de montrer un lien entre la colonisation par un microbiote intestinal commensal et la mise en place d'un système immunitaire performant au niveau du tractus digestif permettant une plus forte résistance à des bactéries pathogènes.

B. La mortalité néonatale

Le *fading puppy syndrome* (FPS) correspond à la situation où l'état de santé d'un chiot décline jusqu'à la mort dans les premières semaines de vie, sans raison apparente et sans signes cliniques avant-coureurs. Ce syndrome concerne jusqu'à 30 % des portées et apparaît dans les cinq premiers jours de vie mais peut parfois se produire dans les trois premières semaines de vie (Tal *et al.*, 2021). La présentation clinique du FPS n'est pas spécifique, il est donc difficile d'aboutir à un diagnostic et de mettre en place un traitement, ce qui entraîne la mort dans presque 100 % des cas. Après la dystocie, les infections bactériennes sont la plus grande cause de mortalité néonatale et pourraient être les principales étiologies du FPS par transmission d'agents pathogènes de la mère aux petits la plupart du temps (Tal *et al.*, 2021).

Une étude réalisée sur des chiots (Tal *et al.*, 2021) a mis en évidence que le FPS est associé à une dysbiose de la flore rectale précoce. En effet, les chiots développant un FPS ont un taux plus élevé de *Pasteurella* (phylum *Proteobacteria*), qui est une bactérie pathogène, et des quantités moins importantes de *Clostridium* et *Enterococcus* (phylum *Firmicute*), comparé aux chiots en bonne santé. Vingt-deux chiots sur 165 dans 12 des 25 portées (soit 13 %) ont développé un syndrome du fading puppy avec un taux de mortalité de 100 %. L'étude n'a montré aucun lien entre le FPS et l'âge des chiennes, la race, la saison de mise-bas, l'utilisation d'un kennel, la taille de la portée et le sexe des chiots. Chez les chiots développant un FPS, le taux de *Streptococcus* (phylum *Firmicute*) était beaucoup plus bas au premier jour qu'au huitième jour et le ratio *Proteobacteria/Firmicutes* était beaucoup plus important au huitième jour chez les chiots FPS que chez les chiots en bonne santé. Il semblerait donc que l'augmentation des *Firmicutes* pathogènes opportunistes tels que les *Streptocoques* associés à la diminution du taux global de *Firmicutes* exerce un effet pathogène (Tal *et al.*, 2021).

Si le premier jour, la diversité alpha ne varie pas entre les chiots développant un fading puppy syndrome et les chiots en bonne santé, la diversité bêta montre de très nombreuses disparités entre les deux groupes. La notion de diversité alpha et bêta est expliquée dans l'annexe 4. Ainsi, il semble que la flore fécale soit impliquée dans le pronostic de survie des chiots et tout particulièrement la diversité bêta au premier jour post-partum (Tal *et al.*, 2021). La variabilité du microbiote digestif chez les chiots atteints de FPS, évaluée par l'indice de

Shannon ou encore par la diversité alpha et bêta, est résumée dans les graphiques des figures 23 et 24.

L'acquisition d'un microbiote intestinal durant les premières semaines de vie apparaît primordiale pour la survie des chiots nouveau-nés. Une étude parue en mars 2022 réalisée par Münnich, démontre l'existence d'un syndrome de « *fading kitten* » dont la cause principale est l'infection bactérienne à *Staphylococcus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* et *Pasteurella*. Cependant, aucune étude réalisée à ce jour, ne montre l'implication direct du microbiote intestinal dans ce syndrome félin (Münnich, 2022).

Figure 23 : Composition bactérienne des fèces de nouveau-nés chiots sains au premier jour puis au huitième jour post-partum : a) Abondance relative des différents phyla de bactéries dans les fèces en pourcentages ; b) Diversité alpha évaluée par l'indice de Shannon, en effet l'indice de Shannon est un des indices qui permet de calculer l'alpha diversité. Ici, les deux populations de chiots âgés de 1 jour ou de 8 jour présente une diversité alpha équivalente. f ; c) Diversité bêta, les deux populations de chiots présentent une diversité bêta équivalente puisque les points se mélangent sans former deux zones distinctes. [Tal et al., 2021]

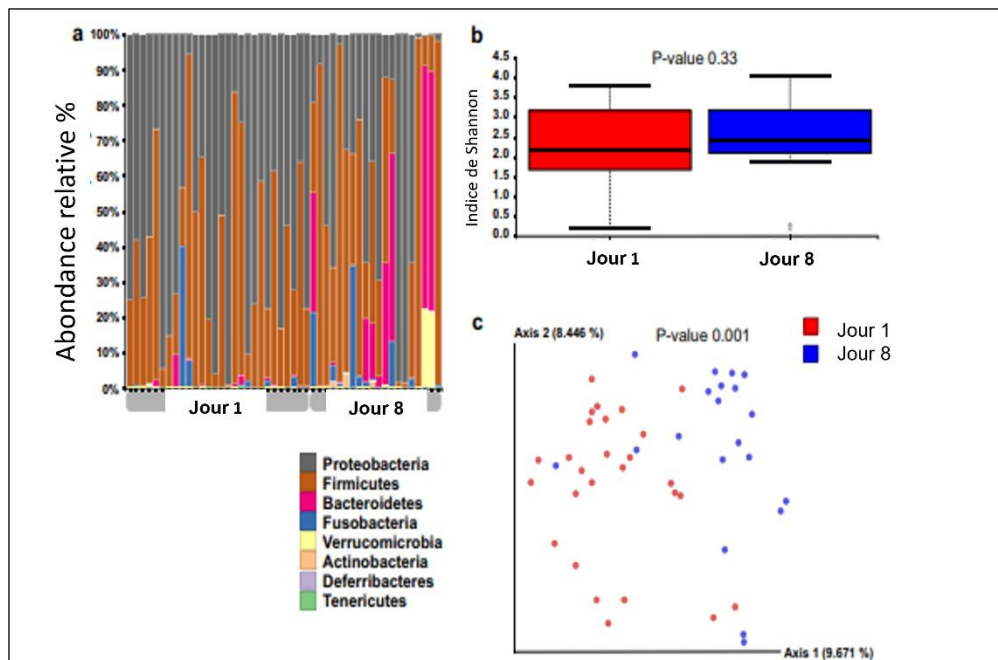
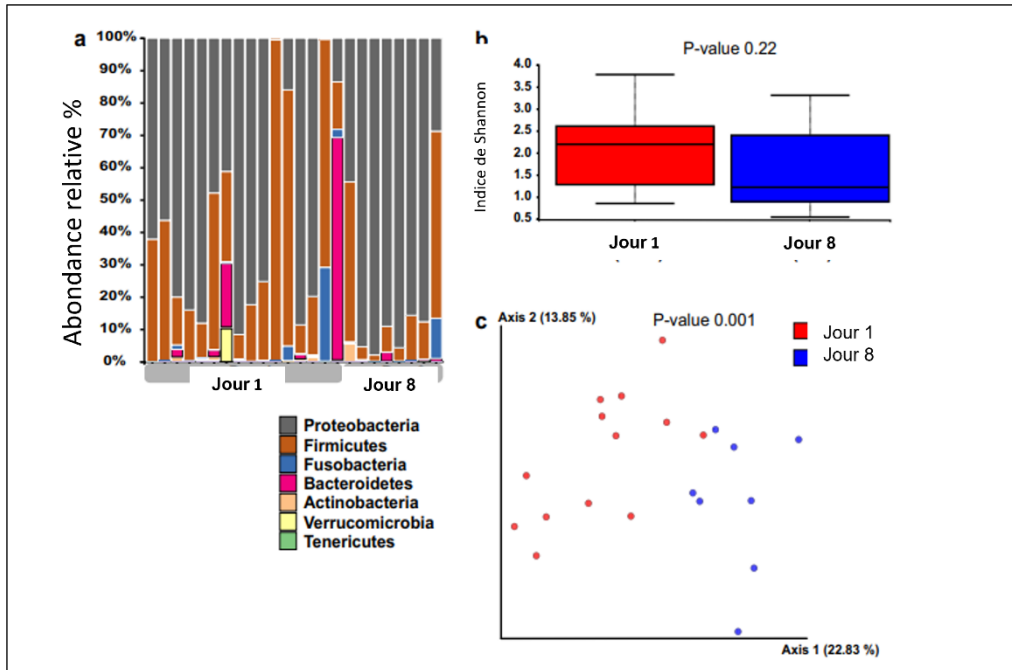


Figure 24 : Composition bactérienne des fèces de nouveau-nés chiots atteints du FPS au premier jour puis au huitième jour post-partum : a) Abondance relative des différents phyla de bactéries dans les fèces en pourcentages ; b) Diversité alpha évaluée par l'indice de Shannon. Ici, les deux populations de chiots présentent une diversité alpha (individuelle) significativement différente ; c) Diversité bêta. Ici les deux populations de chiots présentent une diversité bêta (de groupe) différente, puisque les points forment deux zones distinctes ; une bleue et une rouge. [Tal et al., 2021]



Ainsi, il est désormais évident que la mise en place du microbiote chez le nouveau-né carnivore domestique permet la mise en place d'un système immunitaire précoce indispensable à la survie des petits dans les premières jours ou semaines de vie. Ce système immunitaire ainsi mis en place impactera durablement la vie de l'animal, c'est d'ailleurs ce que nous allons démontrer dans la partie suivante.

2. L'implication de la mise en place du microbiote intestinal précoce dans le développement de maladies digestives.

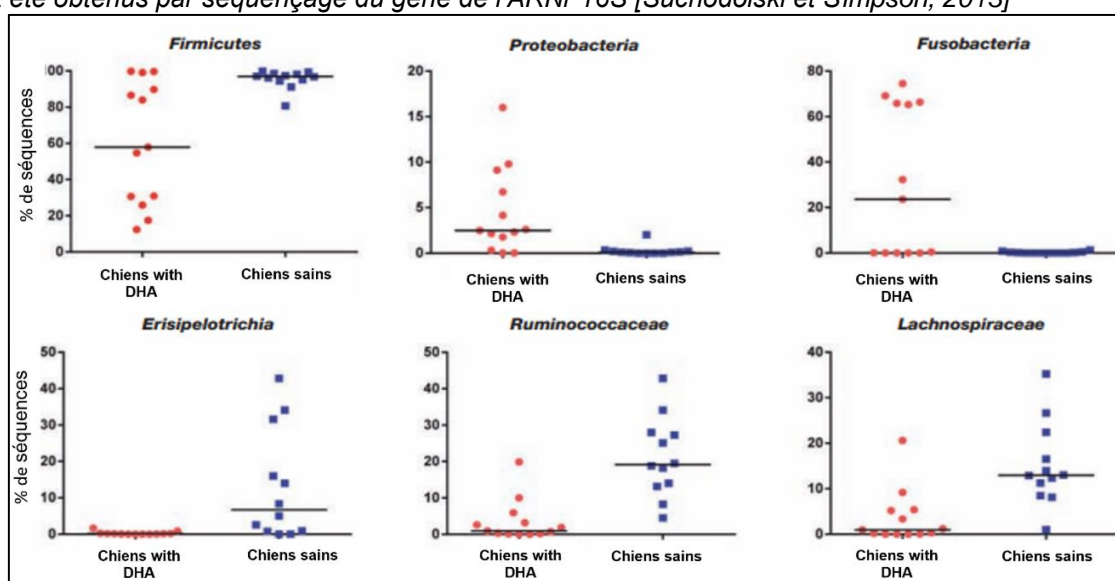
Beaucoup de chiens et de chats sont touchés par des maladies digestives qui impactent fortement leur santé et leur bien-être. Certaines de ces maladies sont difficiles à traiter et représentent un vrai challenge. La période de croissance, cruciale pour la santé et le développement du jeune, est également une fenêtre critique pour la colonisation du microbiote. Pendant cette période, le microbiote intestinal est encore plus sensible aux perturbateurs potentiels évoqués précédemment et les changements de la composition du microbiote survenant durant cette période de maturation peuvent induire des troubles de la santé plus tard au cours de la vie. Ainsi, une meilleure compréhension des facteurs de risques présents dans les premiers moments de vie permettrait de réduire les risques d'apparition de maladies à l'âge adulte (Gaillard et al., 2022 et Garrigues et al., 2022).

A. Diarrhées aigües

La diarrhée est caractérisée par une ou plusieurs des trois anomalies suivantes : une émission plus fréquente de selles, une augmentation du volume fécal quotidien, et une consistance molle à liquide. C'est un symptôme digestif extrêmement fréquent en clientèle canine traduisant une dysfonction intestinale. Les principaux agents pathogènes responsables de diarrhées chez le chat et le chien sont des *Protéobactéries* (*Salmonella* spp., *Escherichia coli* et *Campylobacter jejuni*) et des *Firmicutes* (*Clostridium perfringens* entérotoxigènes) (Benchekroun, 2021). Les diarrhées sont le plus souvent accompagnées de dysbioses qui apparaissent lorsque les populations de bactéries présentes dans les intestins sont déséquilibrées. Les dysbioses primaires sont décrites comme une altération du microbiote sans cause identifiable, cependant elles restent rares et difficilement objectivables. Les dysbioses sont le plus souvent détectées chez les individus présentant des diarrhées aigües ou chroniques même s'il reste difficile à déterminer s'il s'agit de la cause ou de la conséquence (Mothes, 2015).

Les chiens atteints de diarrhée aigüe ou de diarrhée hémorragique aigüe présentent des profils de dysbiose similaires. Cependant, les chiens atteints de diarrhée hémorragique ont une altération plus importante de leur profil microbien. Dans tous les cas de diarrhées aigües, une diminution du nombre d'*Actinobactéries* et de *Firmicutes* (certains membres du phylum comme *Ruminococcus*, *Faecalibacterium* et *Turicibacter* uniquement) est constatée. A contrario, le nombre de *Protéobactéries* dont *Escherichia coli* et *Sutterella* (classe des beta-protéobactéries) et de *Clostridium perfringens* augmente en cas de diarrhée (Suchodolski et al., 2012 ; Suchodolski et Simpson, 2013 ; Ziese et Suchodolski, 2021). Bien que *C. perfringens* soit une bactérie *Firmicute* commensale retrouvée chez les individus sains, cette bactérie est présente en surcroissance chez les animaux atteints de diarrhée aigüe plus ou moins hémorragique. La présence de l'entérotoxine peut être testée via un test immuno-enzymatique, cependant, les animaux obtenant un test négatif ou positif ne présentent pas de différences significatives dans les paramètres cliniques ou dans les paramètres du laboratoire (Suchodolski et al., 2012). L'ensemble de ces variations au sein des populations de bactéries sont présentées dans les graphiques de la figure 25. Les résultats indiquent une dysbiose prononcée chez les chiens atteints de diarrhée hémorragique aigüe avec une diminution des populations de bactéries bénéfiques (Suchodolski et Simpson, 2013).

Figure 25 : Différences d'abondance relative des principales bactéries présentes dans le tube digestif chez des chiens sains et chez des chiens atteints de diarrhée hémorragique aigüe (DHA), les résultats ont été obtenus par séquençage du gène de l'ARNr 16S [Suchodolski et Simpson, 2013]



En ce qui concerne l'influence de la mise en place du microbiote intestinal chez le nouveau-né dans l'apparition de diarrhée au cours de la vie, une étude réalisée par Watson *et al.*, en 2019 a étudié l'impact d'une dysbiose induite chez des chatons par l'apparition d'une diarrhée causée par *Escherichia coli* entéro-pathogène atypique (aEPEC). En effet, deux groupes de chatons, un groupe ayant été traité avec des antibiotiques et l'autre non traité, ont été expérimentalement infectés par des souches d'aEPEC. En absence de perturbation préalable par des antibiotiques, les chatons sont restés cliniquement asymptomatiques alors que les autres chatons, préalablement traités avec des antibiotiques, ont rapidement montré des scores fécaux et des pertes d'eau en faveur d'une diarrhée aiguë. Ces observations suggèrent qu'un dérèglement du microbiote digestif induit par l'utilisation précoce d'antibiotiques chez les chatons, dans ce cas précis, permettait à la souche aEPEC d'attaquer les parois intestinales augmentant leur perméabilité aux bactéries et diminuant leur capacité d'absorption d'eau.

Quant aux chiots et au risque de développement d'une parvovirose, les conclusions sont moins évidentes. La parvovirose est une infection virale qui touche principalement les jeunes chiens dans les six premiers mois de vie et qui entraîne de violentes diarrhées aiguës parfois hémorragiques ainsi que des vomissements. Une étude de Park *et al.*, datant de 2019, a comparé le microbiote présent dans les matières fécales de jeunes chiots entre quatre et douze semaines d'âge sains ou atteints par le parvovirus. Les chiots atteints de parvovirose présentent une diversité alpha et une richesse d'espèces bactériennes moindre par rapport aux chiots sains. Les chiots malades disposent d'une population de *Lactobacillus* et *Prevotella* amoindries associées à une abondance d'*Enterobactéries*. Cependant, chez les chiots si une dysbiose est évidente lors de parvovirose, le rôle joué par ces différentes bactéries reste flou.

Ainsi, il apparaît que les diarrhées aiguës sont dues à une dysbiose de la flore intestinale initiale dans les premiers moments de vie permettant la prolifération de bactéries pathogènes opportunistes chez le chaton et probablement chez le chiot au cours de leur vie.

B. Entéropathie chronique idiopathique

Les entéropathies sont liées à une activation inappropriée du système immunitaire dans le tube digestif et des facteurs génétiques ou environnementaux comme l'alimentation ou l'âge semblent impliqués dans leur survenue. Elles se caractérisent par la persistance de vomissements, de diarrhées, d'une perte de poids et d'une dysorexie. Elles se distinguent en trois formes différentes diagnostiquées par une démarche d'exclusion. Il s'agit des diarrhées dues à des intolérances à l'alimentation, des diarrhées d'origine bactérienne répondant aux antibiotiques et la maladie inflammatoire intestinale dite idiopathique (Honneffer, 2014 et Roche, 2020). Environ 72 % à 79 % des chiens et 76 % des chats atteints d'entéropathie chronique souffrent d'une dysbiose, il est pourtant difficile de savoir si cette dysbiose est une cause ou une conséquence (Suchodolski *et al.*, 2016).

L'entéropathie chronique idiopathique autrement appelée maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) est due à une inflammation de la muqueuse intestinale sans cause définie. Certaines races de chien comme le Berger Allemand, le Boxer, le Rottweiler ou le Border Collie notamment, sont prédisposées à cette maladie. La pathogénie des MICI n'est pas bien comprise, mais plusieurs hypothèses établissent un lien entre la dysbiose microbienne intestinale, la réponse immunitaire inflammatoire intestinale et la prédisposition génétique comme facteurs influençant le développement des MICI, d'autant plus que cette maladie montre de nombreux points communs avec la maladie de Crohn chez l'Homme (Packey et Sartor, 2009). Le plus souvent elle est déclenchée par des parasites ou une intolérance alimentaire. Il s'agit parfois d'une hyperactivité du système immunitaire de

l'organisme au niveau digestif. En effet, la rupture de la barrière présente au niveau de la muqueuse intestinale exposant le système immunitaire aux antigènes intraluminaux pourrait être une cause de MICI (Roche, 2020). Chez l'Homme, cette maladie est caractérisée par une diminution du phylum *Firmicute* (*Faecalibacterium prausnitzii* ainsi que *Clostridium*) et par une augmentation des phyla *Protéobacteria* dont les entérobactéries et *Fusobacteria* (Suchodolski *et al.*, 2016). Ce n'est qu'après avoir écarté les autres causes d'inflammations telles que les causes bactériennes, alimentaires ou parasitaires qu'il est possible de poser le diagnostic de MICI (Roche, 2020). Cependant, si la flore du duodénum montre de très nombreuses dissimilarités entre les chiens sains et ceux atteints d'une MICI ce n'est pas le cas du microbiote fécal. En effet, l'intestin grêle, et plus précisément le duodénum, constitue le lieu privilégié d'inflammation du tube digestif chez le chien, le côlon est, quant à lui, peu impacté par cette maladie. Les signes cliniques correspondant à la maladie inflammatoire chronique des intestins chez les carnivores domestiques sont la perte de poids, les vomissements, les diarrhées avec parfois présence de sang ou de mucus et l'augmentation ou la diminution de l'appétit. La chronicité est établie si ces symptômes évoluent depuis plus de trois semaines (Roche, 2020).

Cependant, il existe à ce jour peu de ressources scientifiques concernant l'implication des premiers moments de vie dans l'apparition d'entéropathies chroniques à l'âge adulte chez les carnivores domestiques. Chez les humains, il est désormais établi qu'une composition anormale du microbiote intestinal dans la période post-natale est associée à un risque plus élevé de développer, plus tard, des maladies à médiation immune comme des allergies ou de l'asthme ou encore des maladies chroniques comme le syndrome du côlon irritable (Indrio *et al.*, 2017). En effet, une expérience sur des souris *germ-free* réalisée par Schulfer *et al.* en 2017 a montré que l'inoculation d'une flore intestinale modifiée par une utilisation à long terme d'antibiotiques à des femelles souris gestantes *germ-free* entraînait une transmission du microbiote et un risque accru de développer une colite chez les petits. Cela a été confirmé par une étude d'Agrawal *et al.* en 2021, qui stipule que l'utilisation d'antibiotiques chez les bébés dans les premiers moments de vie est un facteur de risque de développement d'une MICI au cours de la vie.

En parallèle, les chiots atteints de parvovirus durant leurs premiers mois de vie (médiane de douze semaines) sont plus à risque de présenter une entéropathie chronique à l'âge adulte (Kilian *et al.*, 2018). Les raisons qui pourraient expliquer la prédisposition de ces individus à l'apparition d'entéropathies chroniques à l'âge adulte sont l'infection par le parvovirus elle-même engendrant la destruction de l'épithélium de la crypte intestinale ou le traitement par l'utilisation d'antibiotiques (Kilian *et al.*, 2018). En effet, la destruction de la barrière intestinale permet l'entrée de bactéries dans la circulation et nuit au développement physiologique. De plus, l'antibiothérapie, comme montrée précédemment, entraîne une profonde altération du microbiote du tube digestif à long terme (Kilian *et al.*, 2018). Cependant, une étude plus récente réalisée en 2022 par Sato-Takada *et al.*, a montré que l'impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal au long terme n'était pas aussi évident, puisque les résultats obtenus avec le traitement de la parvovirose par l'utilisation de l'ampicilline ou de la gentamicine n'ont pas montré d'altération permanente de la flore digestive au-delà de deux semaines chez les chiots de l'expérience. En parallèle, l'utilisation d'anti acides comme le métopramide dans la prise en charge des chiots atteints de parvovirose implique, selon les résultats de cette étude, une plus grande persistance des signes cliniques d'entéropathie au cours de l'hospitalisation et pourrait aussi expliquer un dérèglement au long terme de la flore bactérienne du tube digestif. Cependant, que ce soit pour les antibiotiques ou pour les anti-acides, cette étude possède un biais non négligeable puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective et que les chercheurs n'ont aucun contrôle sur les traitements et sur la raison de leur mise en place. Il est facilement envisageable qu'un animal dans un moins bon état de santé nécessite l'utilisation de plus d'anti acides et d'antibiotiques mais que ce soit uniquement son très mauvais état qui justifie la persistance des signes cliniques (Sato-Takada *et al.*, 2022).

La vaccination des femelles gestantes, l'alimentation solide donnée aux petits pendant les six premiers mois et la note d'état corporelle des petits seraient, aussi, des facteurs de risque d'entéropathie chronique à l'âge adulte, d'autres études restent alors nécessaires pour répondre à ces suppositions. Cependant, aucune recherche ne concerne à ce jour les chatons (Gaillard *et al.*, 2022).

Ainsi, le questionnement sur l'ordre d'apparition de la dysbiose et de la maladie inflammatoire chronique de l'intestin reste en suspens. Cependant, la MICI est indéniablement positivement associée avec un déséquilibre de la flore intestinale en période post-natale due au développement de maladie aiguë, à l'utilisation de médicaments ou encore à une mauvaise prise du colostrum. Ces résultats sont encore très récents et restent flous. De nouvelles études devraient être réalisées pour mieux comprendre l'impact des premiers moments de vie des chiots et des chatons sur le développement de maladies intestinales chroniques.

3. L'implication de la mise en place du microbiote intestinal précoce dans le développement de maladies extra-digestives

A. L'obésité

L'obésité est définie comme une accumulation excessive de tissu adipeux dans le corps pouvant nuire à la santé globale de l'individu. L'obésité commence à partir de 20 % au-delà du poids optimal selon la race, l'activité et l'âge de l'animal ; avant ce seuil, il s'agit du stade de surpoids. Elle résulte d'un déséquilibre prolongé entre l'apport en énergie et les dépenses énergétiques souvent associé à la stérilisation et à une faible activité physique. S'il est connu que l'obésité entraîne de nombreux effets néfastes sur la santé et représente un facteur de risque pour de nombreuses maladies telles que des altérations orthopédiques, cardiovasculaires, respiratoires, des troubles métaboliques (résistance à l'insuline et hyperlipidémie) et des troubles immunologiques, il a été découvert plus récemment que l'obésité provoque des modifications du microbiote intestinal (Ridaura *et al.*, 2013). L'obésité impacte donc la qualité de vie et diminue l'espérance de vie de l'individu. Cela est d'autant plus alarmant que 24 à 44 % des chiens et 25 à 57 % des chats de compagnie sont aujourd'hui obèses ou en surpoids (Fischer *et al.*, 2017).

Néanmoins, il est difficile de dire si la dysbiose entraîne l'obésité ou si l'obésité implique la dysbiose. Les individus obèses possèdent une communauté microbienne moins diversifiée que les animaux minces à en croire un indice de Shannon plus faible. (Park *et al.* 2019, Bermudez Sanchez *et al.*, 2020). La dysbiose décrite pourrait être à l'origine d'un défaut de production de métabolites dans le côlon et impacterait la santé gastrointestinale de l'hôte (Bermudez Sanchez *et al.*, 2020). De surcroît, le transfert de la flore fécale d'un humain obèse à une souris *germ-free* est lié à un fort gain de poids. Cela laisse supposer que le microbiote intestinal impacte la physiologie et le métabolisme de l'hôte (Ridaura *et al.*, 2013).

Chez les chiens obèses, il est possible d'observer une augmentation de l'abondance du phylum *Firmicutes*, la baisse du phylum *Bacteroidetes* ainsi qu'un ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* élevé, qui sont autant de marqueurs d'obésité couramment utilisés pour les humains et les chiens (Ridaura *et al.*, 2013). Si le nombre de *Firmicutes* augmente chez les chiens obèses, il s'agit d'*Actinobacteria* chez les chats obèses (Pallotto *et al.*, 2018). Or ces groupes de bactéries sont, tous deux, impliqués dans la fermentation des glucides non

digestibles. En effet, l'étude de Turnbaugh *et al.* réalisée en 2008 a prouvé que les souris obèses présentent un microbiote caecal enrichi en marqueurs génétiques codant pour des enzymes impliquées dans la dégradation des polysaccharides et dans le métabolisme des glucides simples. Il est alors possible de supposer que l'implication du microbiote dans le développement de l'obésité réside dans l'augmentation de la fermentation des glucides qui entraîne la production d'acides gras à chaîne courte utilisés comme source d'énergie par l'hôte (Hand *et al.*, 2013). Ainsi, les animaux obèses présentent une abondance marquée de certaines bactéries du tube digestif qui sont plus efficaces pour extraire l'énergie de l'alimentation que celles présentes chez les animaux minces. Cela concerne particulièrement les groupes de bactéries efficaces dans le métabolisme des lipides et des glucides (Ridaura *et al.*, 2013).

Mais alors, la mise en place du microbiote durant la gestation et dans les premiers moments de vie influence-t-elle l'apparition d'obésité chez le jeune et l'adulte ? Selon l'étude d'Ajslev *et al.* datant de 2011, chez les humains, le statut d'obésité de la mère est un facteur influençant positivement l'apparition d'un surpoids chez l'enfant à l'âge d'un et trois ans. Cela peut s'expliquer par la transmission de la flore intestinale modifiée par le surpoids de la mère au petit lors de la naissance (Ajslev *et al.*, 2011). Cette étude démontre aussi que l'utilisation d'antibiotiques dans les six premiers mois de vie influence négativement le microbiote des enfants nés de mère non obèse, mais permet une amélioration de la flore intestinale chez les enfants de mère obèse (Ajslev *et al.*, 2011). De surcroît, si nous avons déjà montré que le type de mise bas influence la composition du microbiote intestinal du nouveau-né, l'étude de Tun *et al.* datant de 2018 démontre qu'associée à la note d'état corporel de la mère, la voie de mise bas a aussi un impact sur l'apparition de surpoids chez l'enfant. Ainsi, les enfants nés par voie vaginale d'une mère obèse avaient trois fois plus de risque de développer un surpoids à l'âge d'un ou trois ans que ceux nés par voie naturelle d'une mère de poids normal. Les enfants nés par césarienne d'une mère en surpoids avaient, quant à eux, cinq fois plus de risque (Tun *et al.*, 2018). En effet, les nouveau-nés nés par césarienne ou par voie basse provenant de mères obèses présentent une plus forte abondance de *Firmicutes* et particulièrement de la famille des *Lachnospiraceae* dans leur microbiote intestinal, le taux de *Firmicutes* dépasse celui des *Bacteroidetes* et le taux de bactéries *Bifidobacterium* diminue (Kalliomäki *et al.*, 2008). Cela contribue à une plus grande récolte d'énergie à partir des acides gras à chaîne courte produits par les *Firmicutes* (Tun *et al.*, 2018 et Bosco *et al.*, 2023). Dans le phylum *Bacteroidetes*, *Bacteroides fragilis* présente une association positive avec l'apparition d'obésité chez l'enfant (Bosco *et al.*, 2023). De plus, les enfants nés par césarienne qui disposent, comme montré dans la première partie, d'une diversité microbienne moindre, présentent plus de chances de développer de l'obésité. Cela suggère donc un lien étroit entre la mise en place précoce du microbiote intestinal et l'apparition d'obésité chez les nouveau-nés humains (Tun *et al.*, 2018).

Bien qu'une relation entre le microbiote intestinal et l'obésité ait été mise en valeur chez le chien et le chat, le rôle que joue le microbiote dans le développement de l'obésité n'est pas encore clair. Cependant, certaines études concernant les humains ont montré que la mise en place précoce du microbiote intestinal au moment de la gestation puis d'accouchement impacte significativement l'apparition d'obésité chez le jeune. Les études concernant les chiens et les chats sont encore absentes à ce jour mais il sera intéressant d'aboutir aux mêmes découvertes qui permettraient, alors, une prévention beaucoup plus précoce de l'apparition d'obésité chez nos animaux de compagnie de plus en plus sujets à cette maladie.

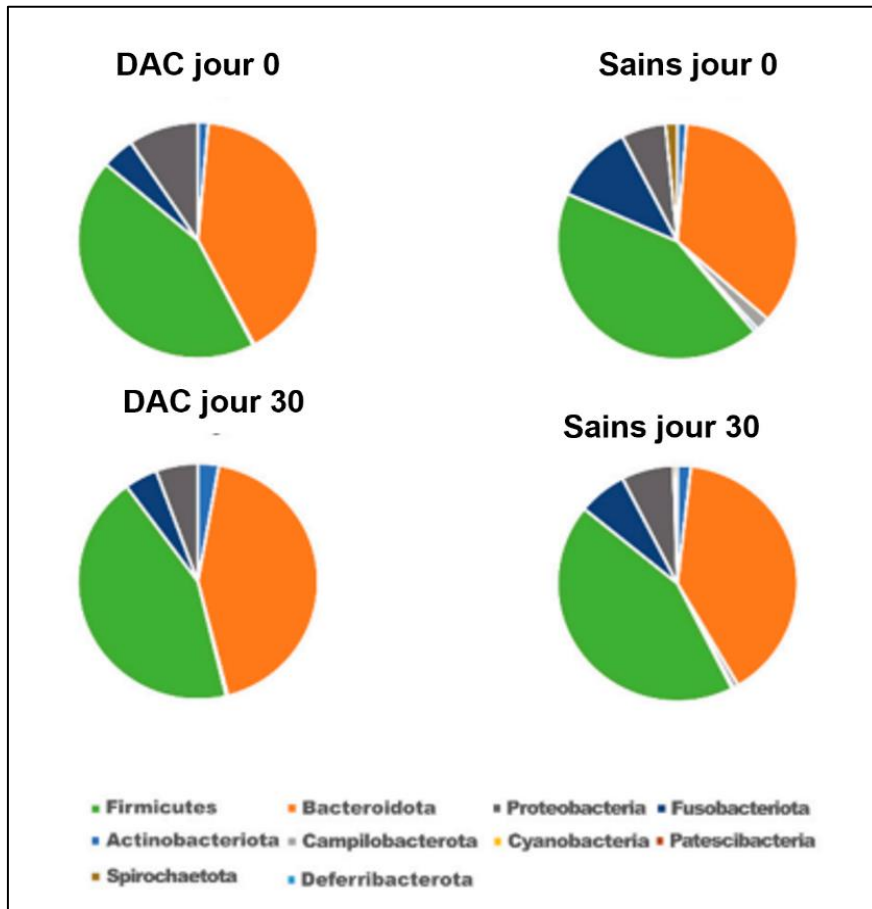
B. La dermatite atopique

La dermatite atopique touche près de dix pourcents des chiens à travers le monde. Il s'agit d'une maladie inflammatoire caractérisée par l'apparition d'un prurit allergique au niveau de la peau le plus souvent due à la présence d'anticorps IgE dirigés contre les allergènes environnementaux ainsi qu'un dysfonctionnement de la barrière et de la flore bactérienne cutanée (Rostaher *et al.*, 2022). Onze races telles que le West Highland white terrier, le Jack Russel terrier, le Shar Peï, le Bouledogue français ou encore le Boxer sont prédisposées.

Les facteurs environnementaux connus prédisposant les humains à la dermatite atopique se retrouvent chez les chiens atteints de cette maladie. En effet, il s'agit d'une exposition accrue à des polluants, une taille de famille réduite, une charge microbienne réduite, et une moindre exposition aux infections à un jeune âge dans un environnement plus urbanisé et soumis à des changements dans les habitudes alimentaires (Craig *et al.*, 2016). Ainsi, les chiens ayant accès à l'extérieur et étant en contact avec des animaux de ferme sont moins touchés par la dermatite atopique canine (DAC) (Rodriguez-Campos *et al.*, 2020). S'il est déjà connu qu'une dysbiose du microbiote cutané est impliquée dans le développement de la DAC, il semblerait que même si les mécanismes exacts de la flore du tube digestif sur la DAC commencent seulement à être étudiés, qu'il existe un lien étroit entre le microbiote intestinal et l'apparition d'une dermatite atopique (Craig *et al.*, 2016). La dermatite atopique, comme beaucoup d'autres maladies affectant la peau, est considérée comme une manifestation de problèmes intestinaux ne déclenchant pas forcément de troubles gastro-intestinaux. D'ailleurs, les personnes souffrant d'acné ou même de dermatite séborrhéique montrent des perturbations de la flore intestinale (Craig *et al.*, 2016).

L'étude réalisée en 2016 par Craig *et al.* montre que l'altération de la barrière de la muqueuse des intestins est un facteur de risque pour les allergies alimentaires chez le chien et que les maladies digestives comme la MICI ou l'entéropathie sensible aux antibiotiques sont très souvent associées à des problèmes de peau. Les mécanismes permettant la communication entre le tractus digestif et la peau sont encore mal connus mais le lien est assez concret. Chez l'Homme, certaines entérotoxines bactériennes modulent la perméabilité de la paroi intestinale. Or, nous avons déjà montré dans les parties précédentes que l'alimentation, en influençant le microbiote intestinal, semble être un facteur modulant l'apparition ou non d'une DAC. En effet, une étude de Nodtvedt *et al.* en 2007 a montré que l'administration d'un régime non industriel à des chiennes venant de mettre bas et commençant leur lactation réduisait l'apparition de DAC chez leurs nouveau-nés. De plus, une autre étude très récente réalisée par Rostaher *et al.* en 2022 a étudié les différences concrètes de composition du microbiote intestinal chez des chiens allergiques et chez des chiens sains comme illustré dans la figure 26. Il a été démontré que les chiens atteints de la dermatite atopique canine présentent une diversité alpha bien inférieure à celle des autres chiens. Ainsi, chez les chiens allergiques on observe une diminution du nombre de taxons bactériens et une augmentation des quantités de certaines bactéries appartenant aux phyla *Proteobacteria* (*Conchiformimibius*); *Firmicutes* (*Catenibacterium* et *Ruminococcus*) et *Bacteroidetes* (*Megamonas*).

Figure 26 : Composition du microbiote intestinal caractérisée par les phyla principaux chez des chiens sains (Sains) et des chiens atteints de dermatite atopique canine (DAC) au premier jour puis après trente jours [Rostaher et al., 2022]



Ainsi, la dermatite atopique est positivement associée aux variations de compositions du microbiote intestinal chez l'Homme comme chez le chien. De plus, l'utilisation d'un régime alimentaire adapté, de pro et prébiotiques permettrait de résoudre la dysbiose intestinale et donc de guérir l'animal de la dermatite atopique. Ces différentes techniques seront abordées dans la partie suivante. L'alimentation de la mère et donc son microbiote intestinal influence très précocement l'apparition ou non d'une dermatite atopique chez ses petits. Les ressources concernant le chat sont absentes et ne nous permettent pas de conclure. Pour autant, la dermatite est moins présente dans la population féline.

Ainsi, la mise en place du microbiote intestinale chez le nouveau-né carnivore domestique est liée à l'apparition de maladies digestives et extra-digestives. Le type de mise bas, le régime alimentaire de la mère ou encore l'utilisation précoce d'antibiotiques sont autant de facteurs favorisant l'apparition de diarrhées, d'entéropathies chroniques, d'obésité ou encore de dermatite atopique chez l'Homme et le chien. D'autres recherches devraient permettre d'éclaircir les mécanismes et pourront s'intéresser aux chats, qui reste encore une fois, en retrait dans la recherche sur le microbiote digestif.

Quatrième partie : Les moyens de restaurer ou de renforcer la flore microbienne intestinale du nouveau-né.

1. La technique de transplantation fécale

La transplantation de microbiote fécal (TMF), autrement appelée greffe fécale, transfusion fécale, bactériothérapie fécale ou transfaunation, est un traitement encore en cours d'exploration qui pourrait permettre de soigner une maladie chronique comme la diarrhée chronique chez le chien en rétablissant une flore intestinale équilibrée et fonctionnelle. Elle consiste à prélever de la matière fécale chez un donneur sain pour l'implanter directement dans le tube digestif d'un receveur, dont le microbiote est en dysbiose, permettant ainsi son réensemencement (Mothes, 2015). Cette technique a été utilisée très tôt en médecine humaine en Chine, dès le IV^{ème} siècle (Mothes, 2015). Cette technique est préconisée chez les humains lors d'infection récurrente par *Clostridioides difficile* qui constitue à ce jour l'unique indication et est peu retrouvée en médecine vétérinaire, essentiellement chez les équidés (Roche, 2020).

Même si la transplantation fécale s'est encore peu illustrée en médecine vétérinaire, elle pourrait être utilisée lors de troubles gastro-intestinaux réfractaires aux traitements. Elle représente aussi une alternative intéressante à l'utilisation de traitements corticoïdes qui entraînent de nombreux effets secondaires parfois très délétères (Mothes, 2015 ; Roche, 2020).

Il convient dans un premier temps de choisir un donneur. Celui-ci doit être un adulte âgé d'un à sept ans idéalement, en bonne santé sans antécédents de diarrhées, vomissements ou tout autre trouble gastro-intestinal datant de moins de six mois. Il doit aussi être à jour dans ses traitements antiparasitaires et de préférence consommer une alimentation industrielle pour limiter au maximum la transmission de parasites au receveur. Pour optimiser les chances de réussite de la transfaunation, le donneur sera idéalement un animal vivant dans un environnement similaire, de la même race ou au moins du même format que le receveur (Willard *et al.*, 2000 ; Mothes, 2015). Ensuite, il faut procéder au recueil du don. Idéalement, le don doit être recueilli lors de la défécation spontanée avant que les selles ne touchent le sol et ne soient contaminées par les bactéries présentes dans l'environnement. Puis une dilution avec un isotonique est réalisée ; environ quatre volumes de diluant pour un volume de selles. La solution obtenue peut alors être administrée par voie digestive haute via une sonde naso-duodénale ou par voie digestive basse par un lavement colique sous coloscopie. Une administration par voie orale, bien que moins bien accueillie par les propriétaires, peut aussi être envisagée (Mothes, 2015).

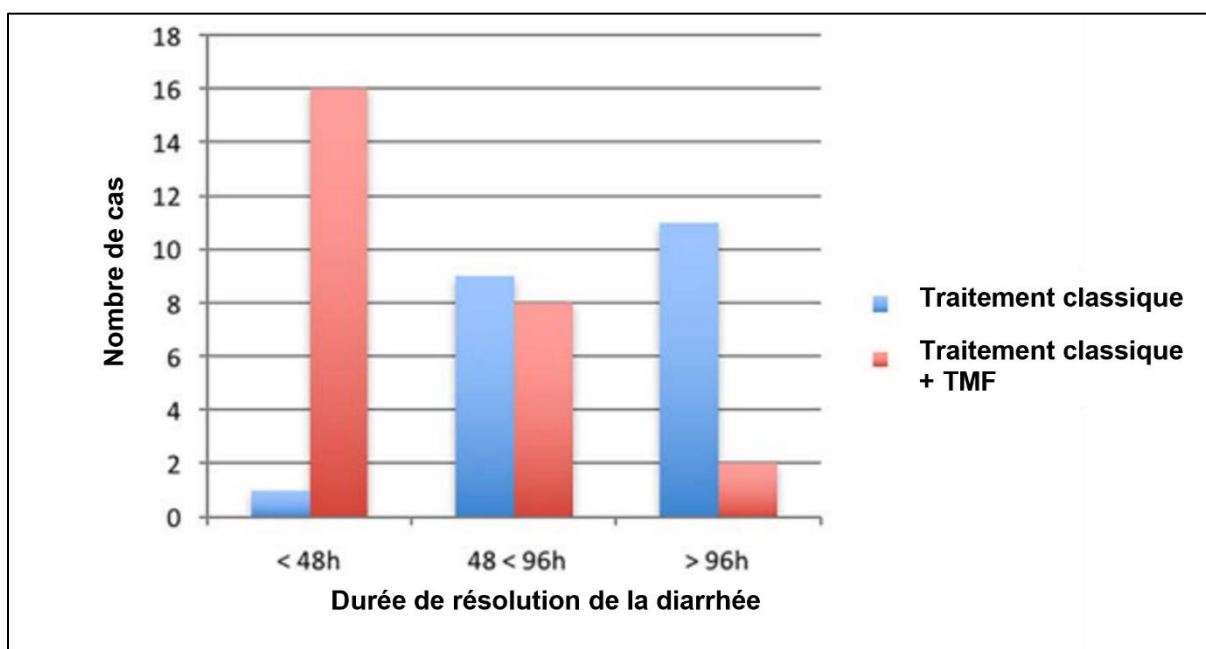
La transplantation fécale pourrait-elle, alors, permettre une meilleure survie des nouveau-nés ? En effet, au moment du sevrage, vers six ou huit semaines, les chiots développent fréquemment des diarrhées certainement dues à un microbiote intestinal immature et instable, permettant l'entrée de pathogènes opportunistes. Des changements aberrants dans la composition du microbiote gastro-intestinal ont été associés à diverses maladies diarrhéiques (Roche, 2020).

Le sevrage chez le chiot entraîne des changements au niveau du microbiote intestinal, cela peut entraîner le développement de diarrhée de sevrage causant une diminution du gain

de poids et une augmentation des risques de mortalité. L'étude de Burton *et al.* (2016) cherche donc à évaluer le transfert de microbiote fécal comme moyen pragmatique et efficace d'accélérer la transition de la flore bactérienne intestinale vers sa composition adulte et d'évaluer le potentiel de la transplantation fécale en tant que traitement ou mesure préventive de la diarrhée post-sevrage chez les chiots. Les chiots de l'expérimentation ont reçu un transfert de microbiote fécal préparé à partir des fèces de la mère durant le sevrage. Les fèces de la chienne contiennent *Fusobacterium* spp., *Prevotella copri*, et *Bacteroides* spp.. Les fèces des chiots ayant subi un transfert de microbiote maternel fécal ont permis d'identifier *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Anaerobiospirillum* et *Prevotella copri* alors que les chiots non traités présentaient *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp. ; *Anaerobiospirillum* spp. et *Sutterella* sp.. Les deux groupes de chiots montrent la même population du microbiote intestinal à l'exception de *Prevotella copri* qui fait partie des quatre isolats les plus courant chez la mère et chez les chiots implantés ce qui reflète un certain degré de transfert de la mère au petit. Par ailleurs, il semblerait que le transfert de matière fécale n'ait pas eu d'impact ni positif, ni négatif sur la diarrhée. Au cours des premiers mois après le sevrage, le développement et l'établissement microbiens intestinaux sont caractérisés par une variabilité interindividuelle marquée (Burton *et al.*, 2016).

Cependant, plus récemment, une étude de Pereira *et al.*, réalisée en 2018 sur des chiots atteints de parvovirose, a permis de montrer que la TMF permet d'améliorer leur guérison et leur survie. En effet, tous les chiots de l'étude étaient atteints de la parvovirose, certains ont reçu le traitement classique constitué d'antibiotiques et d'anti-acides et d'autres ont reçu, en plus du traitement classique, une TMF. Il s'est avéré que le traitement associé à une TMF réduisait le taux de mortalité, avec 21,2 % de décès chez les chiots transplantés et 36,4 % de mortalité pour les chiots traités classiquement. Les survivants ayant reçu la transplantation fécale présentaient, de plus, une amélioration des signes cliniques de diarrhée dans les 48 heures alors que c'était rarement le cas chez les chiots non transplantés comme il est possible de le constater dans la figure 27.

Figure 27 : Durée de résolution de la diarrhée chez les chiots survivants atteints de la parvovirose traités classiquement ou avec l'ajout d'une transplantation fécale (TMF) [Pereira *et al.*, 2018]



Ainsi, d'après ces études, le traitement par transfert de microbiote fécal maternel ne permet pas aux chiots d'obtenir un microbiote stable et donc d'éviter les diarrhées de sevrage mais permettrait une guérison plus rapide et un taux de survie plus élevé. Il semble cependant qu'attendre 12 semaines pour que les chiots soient plus matures permet de réduire le stress global et favorise la santé gastro-intestinale. La transplantation fécale reste très intéressante et montre de très bons résultats sur des adultes atteints de maladies dues à des dérèglements de la flore microbienne et particulièrement en médecine vétérinaire rurale où elle est très couramment utilisée chez les bovins.

2. L'utilisation de prébiotiques et probiotiques

A. Les probiotiques

L'utilisation presque systématique des antibiotiques dans les dernières années a entraîné l'apparition de résistances bactériennes et a donc permis une prise de conscience générale. Afin, de trouver une alternative à l'utilisation d'antibiotiques lors de troubles digestifs, les probiotiques ont fait leur apparition sur le marché des médicaments vétérinaires (Recart-Conort, 2015).

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, ingérés en quantité adéquate, permettent de rétablir l'eubiose, c'est-à-dire l'équilibre de la flore intestinale de l'organisme et de bénéficier à sa santé. Il s'agit essentiellement de bactéries (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*...), mais aussi de levures (*Saccharomyces*) qui peuvent être naturellement présentes dans les aliments ou se présenter sous forme de compléments alimentaires. Ils doivent aussi remplir un cahier des charges : survivre à l'acidité gastrique afin d'atteindre les intestins et notamment le côlon ; être actifs contre les agents pathogènes en jouant le rôle de barrière intestinale et optimiser le système immunitaire intestinal tout en ne représentant pas une menace pour l'organisme. De surcroît, ils ne doivent pas être des agents cancérogènes, toxiques, pathogènes ou encore mutagènes (Recart-Conort, 2015 ; Roche, 2020).

Le mécanisme des probiotiques est spécifique à chaque souche, ce qui signifie que chaque souche bactérienne a des effets individuels sur l'hôte tels que : l'inhibition des agents pathogènes, la modulation immunitaire et l'amélioration de la barrière intestinale. Certains probiotiques peuvent contribuer à la normalisation du microbiote, cependant, les probiotiques n'ont qu'un impact mineur sur la composition globale du microbiote intestinal lors de maladies digestives. Les probiotiques ne sont pas, à ce jour, en mesure de prévenir les dysbioses causées par l'utilisation d'antibiotiques (Redfern *et al.*, 2017).

La réduction de la perméabilité de l'intestin par la production de mucus, la stimulation de la sécrétion d'IgA, la diminution du pH luminal et la production d'acides gras à courtes chaînes sont autant de bienfaits proposés par les probiotiques. Ils permettent aussi de moduler la balance cytokines pro-inflammatoire IL-6 et anti-inflammatoires IL-10 afin de permettre l'implantation des bactéries commensales et d'empêcher celle des bactéries opportunistes pathogènes (Recart-Conort, 2015). D'autres études ont permis de montrer que l'administration de probiotiques pouvait avoir des effets immunomodulateurs marqués chez les chiens et les chats. En effet, lorsque des chats adultes en bonne santé ont reçu le probiotique *Lactobacillus acidophilus* DSM132241 pendant quatre semaines et demie, le nombre de *Lactobacillus* dans les fèces a augmenté et les concentrations d'endotoxines plasmatiques ont diminué ainsi que le nombre de *Clostridium* spp. et *Enterococcus faecalis* présent dans les fèces des chats (Marshall-Jones *et al.*, 2006). De plus, le pH de la matière fécale a lui aussi subi une diminution ce qui laisse supposer que l'environnement colique est sélectif et en faveur de la population de *Lactobacillus* qui sont bénéfiques. En effet, ces bactéries ont des effets systémiques et

immunomodulateurs tels qu'une capacité phagocytaire des granulocytes périphériques accrue (Marshall-Jones *et al.*, 2006).

Une étude *in vitro* plus récente a révélé que le probiotique *Lactobacillus acidophilus* LAB20 présentait une forte capacité d'adhésion au mucus et à l'épithélium du tube digestif. De plus, ce probiotique atténue la sécrétion par les entérocytes de cytokine inflammatoire IL 8 induite par le lipopolysaccharide, démontrant ainsi ses propriétés anti-inflammatoires. LAB 20 renforce aussi la barrière intestinale en augmentant la résistance électrique transépithéliale des entérocytes (Kainulainen *et al.*, 2015). Le mélange probiotique VSL#3 (complément alimentaire contenant huit souches microbiotiques de trois genres différents ; quatre *Lactobacillus*, trois *Bifidobacterium* et une *Streptococcus*) a également induit des réponses immunitaires chez des chiens atteints de maladies inflammatoires de l'intestin, en diminuant l'infiltration des cellules T CD3+ et en augmentant les marqueurs des cellules T régulatrices (Rossi *et al.*, 2014).

Une question se pose alors : les probiotiques représentent-ils un moyen concret de lutter contre la mortalité néonatale ? Pour commencer, une étude menée par Vilson *et al.* en 2018 a permis de montrer que le lait de chien contenant des *Lactobacilli* est, de fait, un probiotique naturel. En effet, chez les humains et les souris, il a été montré que pendant la lactation, des cellules des tissus intestinaux lymphoïdes voyagent jusqu'à la glande mammaire grâce à la circulation lymphatique et sanguine et permettent le transfert du microbiote maternel aux nouveau-nés grâce au lait. C'est pourquoi, des probiotiques ont été donnés à la mère dans l'optique d'être transmis aux petits. Cependant, aucune différence significative entre les chiots ayant reçu du lait de mère traitée aux probiotiques et les chiots ayant bu du lait normal n'a pu être mise en évidence (Vilson *et al.*, 2018). De plus, le microbiote intestinal des chiennes et chiots n'est pas affecté par la prise de probiotique composé de *Lactobacilli*. Les probiotiques ont, tout de même, permis une augmentation de la réponse à la vaccination avec la production d'IgA indiquant un effet positif sur le système immunitaire (Vilson *et al.*, 2018). D'autres études vont dans ce sens, il semblerait que les probiotiques, notamment la supplémentation avec *Lactobacillus fermentum* CCM 7421 pendant 7 jours, permettent effectivement de lutter contre les diarrhées chroniques en corrigeant les désordres biochimiques (augmentation des protéines totales, de l'albumine et régulation du cholestérol) sans avoir d'impact sur le microbiote en lui-même (Willard *et al.*, 2000). Pour confirmer ce propos, l'étude de Benyacoub *et al.* datant de 2003 étudie l'administration de bactéries lactiques probiotiques *Enterococcus faecium* SF68 à des chiots, pendant 20 semaines, du sevrage à l'âge d'un an. Cela a entraîné une augmentation de la concentration fécale d'IgA, une amélioration de la réponse immunitaire au vaccin contre la maladie de Carré (augmentation des IgA et IgG spécifiques de la maladie de Carré) et une augmentation de la proportion de cellules B matures. Cette étude a donc permis de montrer que l'administration de probiotiques par voie orale a une action sur le système immunitaire. Aucune action directe sur le microbiote intestinal n'a donc été mise en évidence (Benyacoub *et al.*, 2003).

Par conséquent, la modification de la composition du microbiote par l'utilisation de probiotiques peut avoir des effets indirects sur la santé des animaux en influençant la fonction immunitaire. Les études futures devraient examiner l'utilisation des probiotiques comme des agents thérapeutiques pour la gestion des maladies gastro-intestinales chez les chiens et les chats et plus particulièrement chez les nouveau-nés.

B. Les prébiotiques

Les prébiotiques sont des molécules qui permettent la croissance et l'activité métabolique des bactéries commensales qui résident naturellement et de façon pérenne dans l'intestin de l'hôte (principalement les espèces *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*). Il s'agit de substances alimentaires non digestibles, telles que les oligosaccharides ou les polysaccharides à courte chaîne, utilisées comme substrat par les bactéries intestinales (Roche, 2020).

Les fructooligosaccharides (FOS) sont composés d'oligomères de sucrose associés à des fructoses. Quand les FOS atteignent le côlon, ils servent de substrat pour certaines bactéries uniquement. Cela permet d'inciter certaines populations de bactéries à proliférer au détriment d'autres. Ainsi, l'utilisation de ce type de prébiotiques a permis de sélectionner les populations retrouvées dans les selles : *Bifidobacterium* spp. et *Lactobacillus* spp. ainsi que *Clostridium* spp. et *Bacteroides* spp. dans une moindre mesure. *E. coli*, quant à elle, n'a pas été favorisée par les prébiotiques (Garcia-Mazcorro *et al.*, 2011). Une étude plus récente concernant aussi l'utilisation des FOS en tant que prébiotiques administrés pendant seize jours chez des chats et des chiens a permis de constater une plus faible abondance de *Gammaproteobacteria* (entre autres *E. coli*) et une plus grande abondance de *Veillonellaceae* chez les chats tandis que les *Staphylococcaceae* présentaient une plus forte concentration pendant l'administration chez le chien (Garcia-Mazcorro *et al.*, 2017). Cependant ces différences ne sont pas suffisantes pour séparer les communautés bactériennes et ne permettent pas de faire une approche prédictive du métagénome bactérien fécal. Un deuxième essai a été réalisé avec une dose plus conséquente de prébiotiques (solution contenant 3,1 % de prébiotiques au lieu de 0,45 %) et a permis de révéler une faible abondance de *Dorea* et une plus faible abondance de *Megamonas* (famille *Veillonellaceae*) (Garcia-Mazcorro *et al.*, 2017). Mais encore une fois, ces changements ne sont pas suffisants pour séparer les communautés bactériennes. Cela permet de constater, tout de même, des modèles de variation des communautés bactériennes fécales hautement individualisés chez le chat et le chien de compagnie.

De surcroît, il semblerait que les chats recevant des prébiotiques composés de FOS développent une population plus abondante de *Lactobacilli* et de *Bacteroides* et une quantité diminuée de *E. coli* au niveau du duodénum que les chats se nourrissant de nourriture non complétement. De plus, si à ces FOS sont ajoutés des oligosaccharides, les chats complémentés présentent une population de *Bifidobacterium* plus abondante associée à une forte concentration de butyrates. Concernant les chiens, une complémentation par des FOS entraîne la hausse des populations de *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* (Willard *et al.*, 2000). Malheureusement, les études n'ont montré aucune différence dans l'évolution du microbiote après la complémentation avec des oligosaccharides entre des chats sains et des chats atteints de maladies inflammatoires des intestins (Willard *et al.*, 2000).

Ainsi, l'utilisation de prébiotiques permet de sélectionner l'accroissement de populations bactériennes favorables pour l'organisme. Les effets des prébiotiques seuls n'ont pas été testés sur les jeunes chiots et chatons mais ils pourraient représenter une solution pour lutter contre la morti-natalité.

C. Les symbiotiques

Un symbiotique est « le mélange composé de microorganismes vivants et de substances alimentaires utilisées de manière sélective par les microorganismes hôtes avec un effet bénéfique sur la santé de l'hôte. » (Définition 2019 de l'Association Scientifique Internationale pour les probiotiques et les prébiotiques). En d'autres termes, il s'agit de l'association d'un probiotique et d'un prébiotique pour induire un effet synergique en combinant des bactéries comme des *Lactobacilles* à du lactose qui favorise leur croissance et leur action. L'association d'un probiotique composé de 5×10^9 UFC (unités formant colonies) et de FOS occasionne une large augmentation des espèces présentes dans le tube digestif sans changement dans les phyla bactériens (Willard *et al.*, 2000).

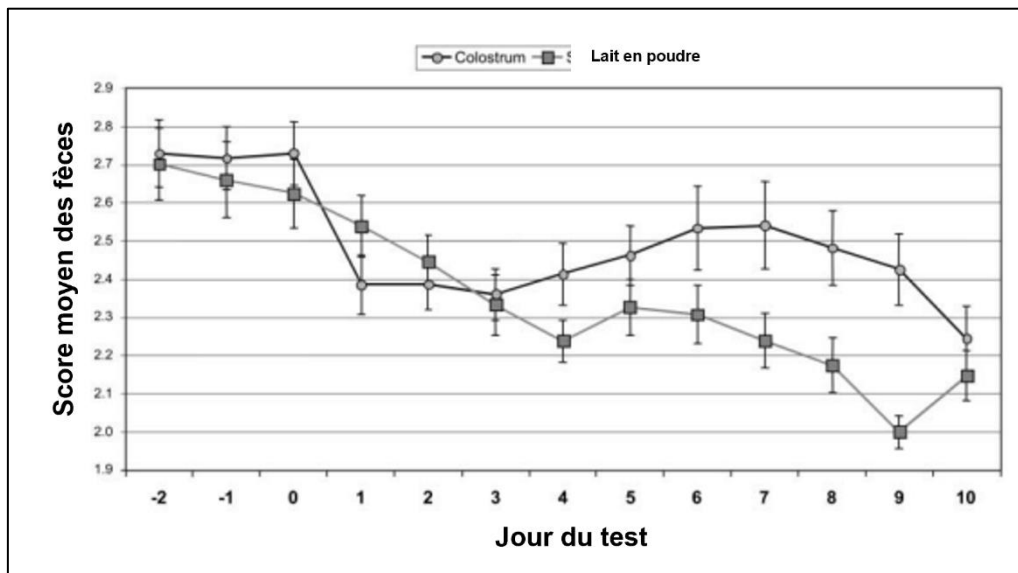
Une étude de Alonge *et al.* réalisée en 2020 s'est intéressée à l'impact des symbiotiques sur la composition du colostrum. En effet, la complémentation de la nourriture de chiennes gestantes avec un symbiotique composé de souches d'*Enterococcus faecium* et de *Lactobacillus acidophilus* associées à des mannan-oligosaccharides (MOS) et des FOS a permis de constater une augmentation des taux d'IgG et d'IgM dans le colostrum. Le résultat était d'autant plus important chez les femelles complémentées durant les quatre dernières semaines de gestation par rapport à celles complémentées durant les deux dernières semaines de gestation uniquement. Cependant, le taux d'IgA était significativement plus important chez les femelles complémentées à deux ou quatre semaines avant la parturition par rapport à celles non complémentées ou complémentées uniquement la dernière semaine. Une autre étude réalisée par Melandri *et al.*, en 2020 permet de compléter les résultats obtenus par Alonge *et al.* Effectivement, cette étude se concentre sur l'apparition de maladies gastro-intestinales chez des nouveau-nés ayant bu du colostrum de chiennes complémentées en symbiotiques. Le symbiotique utilisé dans ces recherches est le même que celui de l'étude d'Alonge *et al.* Ainsi, certaines femelles gestantes n'ont pas été complémentées, d'autres ont été complémentées durant la dernière semaine de gestation ou durant les quatre dernières semaines. Les chiots issus des femelles non complémentées sont atteints d'un premier épisode d'entéropathie dans 74,2 % des cas soit 30 % plus touchés par cette maladie que ceux issus de femelles complémentées. Cela est d'autant plus vrai pour les chiots ayant bu le colostrum des femelles complémentées durant les quatre dernières semaines de gestation ; 16 % atteints contre 40 % chez ceux ayant reçu le colostrum des chiennes uniquement complémentées durant la dernière semaine. En ce qui concerne l'apparition d'un deuxième épisode d'entéropathie les chiots nourris au colostrum complémenté sont moins touchés par les troubles digestifs.

Ainsi, l'utilisation de symbiotiques durant la gestation permettrait non seulement de garantir une meilleure qualité du colostrum mais aussi et surtout une meilleure protection des petits face aux troubles digestifs malheureusement très fréquents en période de post-partum et parfois même mortels. Si l'impact direct sur le microbiote intestinal des petits n'a pas été mis en évidence dans ces études, il est aisé de supposer que la transmission d'immunoglobulines par le colostrum en plus grande quantité lors de supplémentation en symbiotique permet la mise en place plus efficace de l'immunité innée chez les chiots. Cette immunité protège alors les petits des infections et permet le maintien d'un microbiote intestinal stable et efficace (Alonge *et al.*, 2020 et Melandri *et al.*, 2020).

3. La complémentation alimentaire par du colostrum bovin

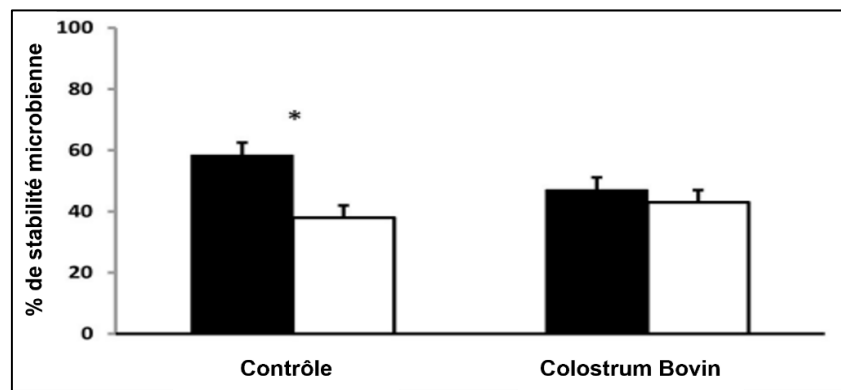
Les chiots et les chatons bénéficient du colostrum de leur mère mais pour diverses raisons comme un défaut d'accès à la lactation, une mauvaise qualité du colostrum par exemple, une dysbiose est vite arrivée et peut causer des diarrhées. C'est pourquoi certains scientifiques ont eu l'idée de compléter les nouveau-nés carnivores domestiques avec du colostrum bovin connu pour être riche en composants bioactifs tels que des nutriments, des facteurs de croissance, des immunoglobulines ou des facteurs de l'immunité. Ainsi, une étude de 2004 réalisée par Giffard *et al.*, montre que la supplémentation de l'alimentation de chiots nouveau-nés avec du colostrum bovin permettrait une amélioration de la qualité des fèces dans les neuf premiers jours post-partum comme illustré dans la figure 28.

Figure 28 : Les effets sur le score moyen des fèces (qualité des fèces en consistance) d'une supplémentation alimentaire quotidienne avec 0,5 grammes de poudre de colostrum bovin chez des chiots par rapport à une alimentation avec 0,5 grammes de lait écrémé en poudre [Giffard *et al.*, 2004]



Cependant, cette étude ne fait que constater la hausse de qualité de fèces sans investiguer le mécanisme à son origine. D'autre part, l'étude de Gore *et al.* réalisée en 2021 apporte des réponses et démontre que la complémentation de l'alimentation d'un chaton nouveau-né avec du colostrum bovin permettrait d'assurer la stabilité du microbiote intestinal. En effet, s'il est connu que le colostrum permet le développement du système immunitaire et de la flore intestinale par transmission passive d'anticorps et de bactéries maternelles aux nouveau-nés, cette étude a prouvé que les chatons sevrés recevant une alimentation complétementée avec 0,1 % de colostrum bovin présentaient une meilleure stabilité intestinale. L'expérience consistait à l'application d'un stress sur les chatons (un changement d'environnement) et a révélé que ceux ayant été complétementés avec du colostrum bovin ne présentaient pas de variations au niveau de la flore intestinale. La figure 29 permet de bien visualiser la stabilité du microbiote intestinal permise par la complémentation en colostrum bovin lors d'événements stressants chez les chatons.

Figure 29 : Pourcentage de stabilité microbienne au niveau intestinal chez des chatons supplémentés avec ou sans colostrum bovin. Les zones noires correspondent à la population microbienne avant l'application d'un événement bouleversant dans la vie de l'animal et les zones blanches après l'évènement. [Gore et al., 2021]



Ainsi, la supplémentation des chiots ou des chatons à l'aide de colostrum de bovin semble apparaître comme une solution pour le renforcement des nouveau-nés face aux problèmes digestifs récurrents et souvent mortels dont ils sont victimes.

La diarrhée représente la principale cause de mortalité néonatale. La transplantation du microbiote fécal, l'utilisation de probiotiques, de prébiotiques ou encore de symbiotiques, ainsi que la supplémentation de l'alimentation avec du colostrum bovin apparaissent comme autant de pistes qui pourraient permettre de réduire l'incidence des pathologies diarrhéiques chez les nouveau-nés carnivores domestiques.

Conclusion

Le microbiote intestinal fait de nos jours l'objet de nombreuses recherches et apparait désormais comme un élément capital pour la bonne santé globale d'un individu. Ce travail de thèse s'est concentré sur la mise en place et l'importance du microbiote digestif chez les nouveau-nés carnivores domestiques.

La mise en place de ce microbiote digestif commence dès le moment de gestation, en effet, il a été récemment démontré que le liquide amniotique et l'endomètre ne sont pas stériles et que le fœtus dispose de son propre microbiote avant la naissance. Le microbiote et le corps de la mère sont très bouleversés au cours de la gestation pour permettre de favoriser les bactéries nécessaires au bon développement du petit. La transmission du microbiote maternel se poursuit par la mise-bas qui lorsqu'elle est naturelle permet au petit de bénéficier de la flore vaginale de la mère. Ainsi, la qualité du microbiote maternel permet d'assurer la viabilité du descendant par transmission in utero et lors de la mise-bas. La génétique de la race ne semble impacter le microbiote que bien plus tard au cours de la vie de l'individu.

Une fois les petits nés, la transmission continue par l'intermédiaire du colostrum puis du lait maternel dont la composition en bactéries dépend aussi du type de mise bas. Le colostrum et le lait apportent aux petits les nutriments et le microbiote nécessaire à leur bon développement et sont d'autant plus important quand les petits sont nés par césarienne. Puis, vient le temps du sevrage, le régime alimentaire prend alors le relais et influence considérablement la composition du microbiote intestinal jusqu'à une stabilisation à l'âge adulte. L'environnement ainsi que l'administration d'antibiotiques influencent, eux aussi, la flore digestive des petits en faisant varier la diversité de bactéries qui la composent.

Toutes ces variations de composition du microbiote intestinal du nouveau-né carnivore domestique engendrent des conséquences au cours de la vie de l'animal. En effet, le développement précoce du microbiote intestinal permet la mise en place du système immunitaire inné, influence le taux de survie des petits et participe à l'apparition de maladies digestives telles que les diarrhées aiguës ou les entéropathies chroniques ou extra-digestives comme l'obésité et la dermatite atopique qui peuvent se déclencher même à l'âge adulte.

Cependant, des découvertes récentes constituent des pistes de traitements concernant les dysbioses digestives. En effet, la transplantation fécale, les pré/pro et symbiotiques ainsi que les complémentations alimentaires assureraient le rétablissement de la flore commensale digestive altérée durant les premiers moments de vie.

Toutefois, les études sur le microbiote intestinal des chatons et des chats restent encore très rares et ce travail de thèse apporte finalement peu d'éléments les concernant. De surcroit, ce travail pourra, prochainement, être complété avec des études concernant le lien entre le microbiote intestinal et le diabète ou encore l'apparition de cancer puisque des découvertes très récentes semblent aller dans ce sens chez les humains. Il semble donc que le microbiote intestinal n'ait pas encore dévoilé tous ses secrets.

Liste des références bibliographiques

- ADAMS, D.R. (1986) Canine anatomy, a systemic study. Ames Iowa, State University Press.
- AGRAWAL, M., SABINO, J., FRIAS-GOMES, C., *et al.* (2021) Early life exposures and the risk of inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analyses. *EClinicalMedicine* vol. 36, p. 100884. [<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100884>]
- AJSLEV, T.A., ANDERSEN, C.S., GAMBORG, M., *et al.* (2011) Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *International Journal of Obesity* vol. 35, n° 4, p. 522-529. [<https://doi.org/10.1038/ijo.2011.27>]
- AL NABHANI, Z., EBERL, G. (2020) Imprinting of the immune system by the microbiota early in life. *Mucosal Immunology* vol. 13, n° 2, p. 183-189. [<https://doi.org/10.1038/s41385-020-0257-y>]
- ALONGE, S., AIUDI, G.G., LACALANDRA, G.M., *et al.* (2020) Pre- and Probiotics to Increase the Immune Power of Colostrum in Dogs. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 7, p. 570414. [<https://doi.org/10.3389/fvets.2020.570414>]
- BARONE, R. (1976) Anatomie comparée des mammifères domestiques - Tome troisième -Splanchnologie I - Appareil digestif – Appareil respiratoire, 2ème éd. Paris, Vigot.
- BEAUGERIE, L., SOKOL, H. (2014) Histologie digestive. Les fondamentaux de la pathologie digestive. Issy-les-Moulineaux, Elsevier-Masson.
- BÉLIER, S. (2021) Les Vitamines Généralités – Vitamines liposolubles – Vitamines hydrosolubles – Cas cliniques., Polycopié. Maisons-Alfort, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort., UP de Biologie.
- BENCHEKROUN, G. (2021) Diarrhée., Polycopié. Maisons-Alfort, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort., UP de Médecine Interne.
- BENYACOUB, J., CAVADINI, C., SAUTHIER, T., *et al.* (2003) Supplementation of Food with Enterococcus faecium (SF68) Stimulates Immune Functions in Young Dogs. *The Journal of Nutrition* vol. 133, n° 4, p. 1158-1162. [<https://doi.org/10.1093/jn/133.4.1158>]
- BERMINGHAM, E.N., YOUNG, W., BUTOWSKI, C.F., *et al.* (2018) The Fecal Microbiota in the Domestic Cat (*Felis catus*) Is Influenced by Interactions Between Age and Diet; A Five Year Longitudinal Study. *Frontiers in Microbiology* vol. 9, p. 1231. [<https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01231>]
- BERMUDEZ SANCHEZ, S., PILLA, R., SARAWICHITR, B., *et al.* (2020) Fecal microbiota in client-owned obese dogs changes after weight loss with a high-fiber-high-protein diet. *PeerJ* vol. 8, p. e9706. [<https://doi.org/10.7717/peerj.9706>]
- BLAKE, A.B., SUCHODOLSKI, J.S. (2016) Importance of gut microbiota for the health and disease of dogs and cats. *Animal Frontiers* vol. 6, n° 3, p. 37-42. [<https://doi.org/10.2527/af.2016-0032>]
- BOSCO, A., LOI, M., PINNA, G., *et al.* (2023) Childhood Obesity and the Cryptic Language of the Microbiota: Metabolomics' Upgrading. *Metabolites* vol. 13, n° 3, p. 414. [<https://doi.org/10.3390/metabo13030414>]
- BOURDELLE, E., BRESSOU, C. (1953) Anatomie régionale des animaux domestiques IV Carnivores chien et chat. Paris, Baillière et fils.
- BUDDINGTON, R.K. (2003) Postnatal changes in bacterial populations in the gastrointestinal tract of dogs. *American Journal of Veterinary Research* vol. 64, n° 5, p. 646-651. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.2003.64.646>]
- BURTON, E.N., O'CONNOR, E., ERICSSON, A.C., *et al.* (2016) Evaluation of Fecal Microbiota Transfer as Treatment for Postweaning Diarrhea in Research-Colony Puppies. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* vol. 55, n° 5, p. 582-587.
- CASSARD-DOULCIER, A.M. (2018) Microbiote intestinale fonctions et méthodes d'analyses. Lyon, 83e journée scientifique de l'AFEF Medical Education. In Youtube. [<https://www.youtube.com/watch?v=8VkJtLgmV5Q>] (consulté le 06/05/2023).

- CEBRA, J.J. (1999) Influences of microbiota on intestinal immune system development. *The American Journal of Clinical Nutrition* vol. 69, n° 5, p. 1046S-1051S. [<https://doi.org/10.1093/ajcn/69.5.1046s>]
- CHASTANT-MAILLARD, S., AGGOUNI, C., ALBARET, A., *et al.* (2017) Canine and feline colostrum. *Reproduction in Domestic Animals* vol. 52, n° S2, p. 148-152. [<https://doi.org/10.1111/rda.12830>]
- CRABBÉ, P.A., BAZIN, H., EYSEN, H., *et al.* (1968) The normal microbial flora as a major stimulus for proliferation of plasma cells synthesizing IgA in the gut. *International Archives of Allergy and Applied Immunology* n° 34, p. 362-375.
- CRAIG, J.M. (2016) Atopic dermatitis and the intestinal microbiota in humans and dogs. *Veterinary Medicine and Science* vol. 2, n° 2, p. 95-105. [<https://doi.org/10.1002/vms2.24>]
- DEL CARRO, A., CORRÒ, M., BERTERO, A., *et al.* (2022) The evolution of dam-litter microbial flora from birth to 60 days of age. *BMC Veterinary Research* vol. 18, n° 1, p. 95. [<https://doi.org/10.1186/s12917-022-03199-3>]
- DESHMUKH, H.S., LIU, Y., MENKITI, O.R., *et al.* (2014) The microbiota regulates neutrophil homeostasis and host resistance to *Escherichia coli* K1 sepsis in neonatal mice. *Nature Medicine* vol. 20, n° 5, p. 524-530. [<https://doi.org/10.1038/nm.3542>]
- DEUSCH, O., O'FLYNN, C., COLYER, A., *et al.* (2014) Deep Illumina-Based Shotgun Sequencing Reveals Dietary Effects on the Structure and Function of the Fecal Microbiome of Growing Kittens. *PLoS One* vol. 9, n° 7, p. e101021. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101021>]
- DICKSVED, J., FLÖISTRUP, H., BERGSTRÖM, A., *et al.* (2007) Molecular Fingerprinting of the Fecal Microbiota of Children Raised According to Different Lifestyles. *Applied and Environmental Microbiology* vol. 73, n° 7, p. 2284-2289. [<https://doi.org/10.1128/AEM.02223-06>]
- EMILE, C. (2015) PCR et séquençage du gène ARN 16S : applications en bactériologie. *Biomis Biologie Médicale Spécialisée* n° 18. [<https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2015/12/18-Focus-PCR-et-ARN-16S-Biomnis.pdf>] (consulté le 06/05/2023).
- EVANS, H.E., DE LAHUNTA, A. (2016) Guide to the dissection of the dog. Saint Louis, Saunders Elsevier.
- EVANS, H.E., DE LAHUNTA, A. (2013) Anatomy of the dog., 4ème éd. Saint Louis, Saunders Elsevier.
- FERNÁNDEZ, L., LANGA, S., MARTÍN, V., *et al.* (2013) The microbiota of human milk in healthy women. *Cellular & Molecular Biology* n° 59, p. 31-42. [<https://doi.org/10.1170/T945>]
- FETTWEIS, J.M., SERRANO, M.G., BROOKS, J.P., *et al.* (2019) The vaginal microbiome and preterm birth. *Nature Medicine* vol. 25, n° 6, p. 1012-1021. [<https://doi.org/10.1038/s41591-019-0450-2>]
- FISCHER, M.M., KESSLER, A.M., KIEFFER, D.A., *et al.* (2017) Effects of obesity, energy restriction and neutering on the faecal microbiota of cats. *British Journal of Nutrition* vol. 118, n° 7, p. 513-524. [<https://doi.org/10.1017/S0007114517002379>]
- FUJIMURA, K.E., DEMOOR, T., RAUCH, M., *et al.* (2014) House dust exposure mediates gut microbiome *Lactobacillus* enrichment and airway immune defense against allergens and virus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences* vol. 111, n° 2, p. 805-810. [<https://doi.org/10.1073/pnas.1310750111>]
- FUJIWARA, N., TSURUDA, K., IWAMOTO, Y., *et al.* (2017) Significant increase of oral bacteria in the early pregnancy period in Japanese women. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry* vol. 8, n° 1, p. e12189. [<https://doi.org/10.1111/jicd.12189>]
- GAILLARD, V., CHASTANT, S., ENGLAND, G., *et al.* (2022) Environmental risk factors in puppies and kittens for developing chronic disorders in adulthood: A call for research on developmental programming. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 9, p. 944821. [<https://doi.org/10.3389/fvets.2022.944821>]
- GARCIA-MAZCORRO, J., MINAMOTO, Y. (2013) Gastrointestinal microorganisms in cats and dogs: a brief review. *Archivos de Medicina Veterinaria* vol. 45, n° 2, p. 111-124. [<https://doi.org/10.4067/S0301-732X2013000200002>]
- GARCIA-MAZCORRO, J.F., BARCENAS-WALLS, J.R., SUCHODOLSKI, J.S., *et al.* (2017) Molecular assessment of the fecal microbiota in healthy cats and dogs before and during supplementation with

- fructo-oligosaccharides (FOS) and inulin using high-throughput 454-pyrosequencing. *PeerJ* vol. 5, p. e3184. [<https://doi.org/10.7717/peerj.3184>]
- GARCIA-MAZCORRO, J.F., LANERIE, D.J., DOWD, S.E., *et al.* (2011) Effect of a multi-species synbiotic formulation on fecal bacterial microbiota of healthy cats and dogs as evaluated by pyrosequencing. *FEMS Microbiology Ecology* vol. 78, n° 3, p. 542-554. [<https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2011.01185.x>]
- GARRIGUES, Q., APPER, E., CHASTANT, S., *et al.* (2022) Gut microbiota development in the growing dog: A dynamic process influenced by maternal, environmental and host factors. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 9, p. 964649. [<https://doi.org/10.3389/fvets.2022.964649>]
- GENSOLLEN, T., IYER, S.S., KASPER, D.L., *et al.* (2016) How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* vol. 352, n° 6285, p. 539-544. [<https://doi.org/10.1126/science.aad9378>]
- GIFFARD, C.J., SEINO, M.M., MARKWELL, P.J., *et al.* (2004) Benefits of Bovine Colostrum on Fecal Quality in Recently Weaned Puppies. *The Journal of Nutrition* vol. 134, n° 8, p. 2126S-2127S. [<https://doi.org/10.1093/jn/134.8.2126S>]
- GOERICKE-PESCH, S., FUX, V., PRENGER-BERNINGHOFF, E., *et al.* (2018) Bacteriological findings in the canine uterus during Caesarean section performed due to dystocia and their correlation to puppy mortality at the time of parturition. *Reproduction in Domestic Animals* vol. 53, n° 4, p. 889-894. [<https://doi.org/10.1111/rda.13181>]
- GOMEZ DE AGÜERO, M., GANAL-VONARBURG, S.C., FUHRER, T., *et al.* (2016) The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science* vol. 351, n° 6279, p. 1296-1302. [<https://doi.org/10.1126/science.aad2571>]
- GORE, A.M., SATYARAJ, E., LABUDA, J., *et al.* (2021) Supplementation of Diets With Bovine Colostrum Influences Immune and Gut Function in Kittens. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 8, p. 675712. [<https://doi.org/10.3389/fvets.2021.675712>]
- GUARD, B.C., MILA, H., STEINER, J.M., *et al.* (2017) Characterization of the fecal microbiome during neonatal and early pediatric development in puppies. *PLoS One* vol. 12, n° 4, p. e0175718. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175718>]
- GURUNG, M., LI, Z., YOU, H., *et al.* (2020) Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine* vol. 51, p. 102590. [<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>]
- HAKANEN, E., LEHTIMÄKI, J., SALMELA, E., *et al.* (2018) Urban environment predisposes dogs and their owners to allergic symptoms. *Scientific Reports* vol. 8, n° 1, p. 1585. [<https://doi.org/10.1038/s41598-018-19953-3>]
- HAND, D., WALLIS, C., COLYER, A., *et al.* (2013) Pyrosequencing the Canine Faecal Microbiota: Breadth and Depth of Biodiversity. *PLoS One* vol. 8, n° 1, p. e53115. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053115>]
- HANDL, S., DOWD, S.E., GARCIA-MAZCORRO, J.F., *et al.* (2011) Massive parallel 16S rRNA gene pyrosequencing reveals highly diverse fecal bacterial and fungal communities in healthy dogs and cats: Fecal microbiota in dogs and cats using pyrosequencing. *FEMS Microbiology Ecology* vol. 76, n° 2, p. 301-310. [<https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2011.01058.x>]
- HONNEFFER, J.B. (2014) Microbiota alterations in acute and chronic gastrointestinal inflammation of cats and dogs. *World Journal of Gastroenterology* vol. 20, n° 44, p. 16489. [<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i44.16489>]
- HOODA, S., VESTER BOLER, B.M., KERR, K.R., *et al.* (2013) The gut microbiome of kittens is affected by dietary protein:carbohydrate ratio and associated with blood metabolite and hormone concentrations. *British Journal of Nutrition* vol. 109, n° 9, p. 1637-1646. [<https://doi.org/10.1017/S0007114512003479>]
- INDRIO, F., MARTINI, S., FRANCAVILLA, R., *et al.* (2017) Epigenetic Matters: The Link between Early Nutrition, Microbiome, and Long-term Health Development. *Frontiers in Pediatrics* vol. 5, p. 178. [<https://doi.org/10.3389/fped.2017.00178>]

- JIA, J., FRANTZ, N., KHOO, C., *et al.* (2010) Investigation of the faecal microbiota associated with canine chronic diarrhoea. *FEMS Microbiology Ecology* vol. 71, n° 2, p. 304-312. [<https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2009.00812.x>]
- JIMÉNEZ, E., MARÍN, M.L., MARTÍN, R., *et al.* (2008) Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Research in Microbiology* vol. 159, n° 3, p. 187-193. [<https://doi.org/10.1016/j.resmic.2007.12.007>]
- KAINULAINEN, V., TANG, Y., SPILLMANN, T., *et al.* (2015) The canine isolate *Lactobacillus acidophilus* LAB20 adheres to intestinal epithelium and attenuates LPS-induced IL-8 secretion of enterocytes in vitro. *BMC Microbiology* vol. 15, n° 1, p. 4. [<https://doi.org/10.1186/s12866-014-0337-9>]
- KAJDIČ, L., PLAVEC, T., ZDOVC, I., *et al.* (2021) Impact of Type of Parturition on Colostrum Microbiota Composition and Puppy Survival. *Animals* vol. 11, n° 7, p. 1897. [<https://doi.org/10.3390/ani11071897>]
- KALLIOMÄKI, M., CARMEN COLLADO, M., SALMINEN, S., *et al.* (2008) Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *The American Journal of Clinical Nutrition* vol. 87, n° 3, p. 534-538. [<https://doi.org/10.1093/ajcn/87.3.534>]
- KILIAN, E., SUCHODOLSKI, J.S., HARTMANN, K., *et al.* (2018) Long-term effects of canine parvovirus infection in dogs. *PLoS One* vol. 13, n° 3, p. e0192198. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192198>]
- KOREN, O., GOODRICH, J.K., CULLENDER, T.C., *et al.* (2012) Host Remodeling of the Gut Microbiome and Metabolic Changes during Pregnancy. *Cell* vol. 150, n° 3, p. 470-480. [<https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.008>]
- LAROCHE, M.-L. (2022) Perturbation du microbiote intestinal par les médicaments. *Actualités Pharmaceutiques* vol. 61, n° 613, p. 43-44. [<https://doi.org/10.1016/j.actpha.2021.12.026>]
- LE DOARE, K., HOLDER, B., BASSETT, A., *et al.* (2018) Mother's Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity. *Frontiers in Immunology* vol. 9, p. 361. [<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00361>]
- LINNÉR, A., ALMGREN, M. (2020) Epigenetic programming—The important first 1000 days. *Acta Paediatrica* vol. 109, n° 3, p. 443-452. [<https://doi.org/10.1111/apa.15050>]
- LUBBS, D.C., VESTER, B.M., FASTINGER, N.D., *et al.* (2009) Dietary protein concentration affects intestinal microbiota of adult cats: a study using DGGE and qPCR to evaluate differences in microbial populations in the feline gastrointestinal tract. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* vol. 93, n° 1, p. 113-121. [<https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2007.00788.x>]
- MACEDO, H.T., RENTAS, M.F., VENDRAMINI, T.H.A., *et al.* (2022) Weight-loss in obese dogs promotes important shifts in fecal microbiota profile to the extent of resembling microbiota of lean dogs. *Animal Microbiome* vol. 4, n° 1, p. 6. [<https://doi.org/10.1186/s42523-021-00160-x>]
- MACIAS ROSTAMI, S., BÉNET, T., SPEARS, J., *et al.* (2014) Milk Oligosaccharides over Time of Lactation from Different Dog Breeds. *PLoS One* vol. 9, n° 6, p. e99824. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099824>]
- MANSOUR-DJAALAB, H. (2015-2016) Histologie de l'appareil digestif et de ses glandes annexes. République Algérienne démocratique et populaire, Université de Constantine, Institut des sciences vétérinaires.
- MARSHALL-JONES, Z.V., BAILLON, M.-L.A., CROFT, J.M., *et al.* (2006) Effects of *Lactobacillus acidophilus* DSM13241 as a probiotic in healthy adult cats. *American Journal of Veterinary Research* vol. 67, n° 6, p. 1005-1012. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.67.6.1005>]
- MARTÍNEZ, I., STEGEN, J.C., MALDONADO-GÓMEZ, M.X., *et al.* (2015) The Gut Microbiota of Rural Papua New Guineans: Composition, Diversity Patterns, and Ecological Processes. *Cell Reports* vol. 11, n° 4, p. 527-538. [<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.03.049>]
- MASUOKA, H., SHIMADA, K., KIYOSUE-YASUDA, T., *et al.* (2017) Transition of the intestinal microbiota of dogs with age. *Bioscience of Microbiota, Food and Health* vol. 36, n° 1, p. 27-31. [<https://doi.org/10.12938/bmfh.BMFH-2016-021>]
- MC CLURE, R.C., DALLMAN, M.J., GARETT, P.D. (1973) *Cat anatomy an atlas, text and dissection guide.* Philadelphia, Lea & Febiger.

- MELANDRI, M., AIUDI, G.G., CAIRA, M., *et al.* (2020) A Biotic Support During Pregnancy to Strengthen the Gastrointestinal Performance in Puppies. *Frontiers in Veterinary Science* vol. 7, p. 417. [<https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00417>]
- MIDDLETON, R.P., LACROIX, S., SCOTT-BOYER, M.-P., *et al.* (2017) Metabolic Differences between Dogs of Different Body Sizes. *Journal of Nutrition and Metabolism* vol. 2017, p. 1-11. [<https://doi.org/10.1155/2017/4535710>]
- MOTHES, N. (2015) Place de la transplantation de microbiote fécal dans le traitement des diarrhées chroniques du chien., Thèse de médecine vétérinaire. Nantes, Ecole nationale vétérinaire, agroalimentaire et de l'alimentation Nantes Atlantique - ONIRIS.
- MÜNNICH, A. (2022) Fading kitten syndrome : factors predisposing to 'faders' and treatment options. *Journal of Feline Medicine and Surgery* n° 24, p. 243-256. [<https://doi.org/10.1177/1098612X221079710>]
- NESTLÉ HEALTH SCIENCE FRANCE S.A.S (2019) Les HMO, les oligosaccharides du lait maternel bénéfiques pour le système immunitaire des nourrissons. [<https://www.nestlehealthscience.fr/sites/default/files/202202/LEAFLET%20HMO%202020%2001%2002FRBD.pdf>] (consulté le 17/02/2023).
- NØDTVEDT, A., BERGVALL, K., SALLANDER, M., *et al.* (2007) A case–control study of risk factors for canine atopic dermatitis among Boxer, Bullterrier and West Highland white terrier dogs in Sweden. *Veterinary Dermatology* vol. 18, n° 5, p. 309-315. [<https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2007.00617.x>]
- PACKEY, C.D., SARTOR, R.B. (2009) Commensal bacteria, traditional and opportunistic pathogens, dysbiosis and bacterial killing in inflammatory bowel diseases: *Current Opinion in Infectious Diseases* vol. 22, n° 3, p. 292-301. [<https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e32832a8a5d>]
- PALLOTTO, M.R., DE GODOY, M.R.C., HOLSCHER, H.D., *et al.* (2018) Effects of weight loss with a moderate-protein, high-fiber diet on body composition, voluntary physical activity, and fecal microbiota of obese cats. *American Journal of Veterinary Research* vol. 79, n° 2, p. 181-190. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.79.2.181>]
- PARK, J.S., GUEVARRA, R.B., KIM, B.-R., *et al.* (2019) Intestinal Microbial Dysbiosis in Beagles Naturally Infected with Canine Parvovirus. *Journal of Microbiology and Biotechnology* vol. 29, n° 9, p. 1391-1400. [<https://doi.org/10.4014/jmb.1901.01047>]
- PEREIRA, G.Q., GOMES, L.A., SANTOS, I.S., *et al.* (2018) Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 32, n° 2, p. 707-711. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15072>]
- PEREZ, P.F., DORÉ, J., LECLERC, M., *et al.* (2007) Bacterial Imprinting of the Neonatal Immune System: Lessons From Maternal Cells? *Pediatrics* vol. 119, n° 3, p. e724-e732. [<https://doi.org/10.1542/peds.2006-1649>]
- PEREZ-MUÑOZ, M.E., ARRIETA, M.-C., RAMER-TAIT, A.E., *et al.* (2017) A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome* vol. 5, n° 1, p. 48. [<https://doi.org/10.1186/s40168-017-0268-4>]
- PHUNGVIVATNIKUL, T., ALEXANDER, C., DO, S., *et al.* (2021) Effects of dietary macronutrient profile on apparent total tract macronutrient digestibility and fecal microbiota, fermentative metabolites, and bile acids of female dogs after spay surgery. *Journal of Animal Science* vol. 99, n° 9, p. skab225. [<https://doi.org/10.1093/jas/skab225>]
- PILLA, R., GASCHEN, F.P., BARR, J.W., *et al.* (2020) Effects of metronidazole on the fecal microbiome and metabolome in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* vol. 34, n° 5, p. 1853-1866. [<https://doi.org/10.1111/jvim.15871>]
- PILLA, R., SUCHODOLSKI, J.S. (2021) The Gut Microbiome of Dogs and Cats, and the Influence of Diet. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol. 51, n° 3, p. 605-621. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2021.01.002>]
- RECART-CONORT, A. (2015) Prébiotiques et probiotiques en gastroentérologie des carnivores domestiques : état des preuves., Thèse de médecine vétérinaire. Maisons-Alfort, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.

- REDFERN, A., SUCHODOLSKI, J., JERGENS, A. (2017) Role of the gastrointestinal microbiota in small animal health and disease. *Veterinary Record* vol. 181, n° 14, p. 370-370. [<https://doi.org/10.1136/vr.103826>]
- RIDAURA, V.K., FAITH, J.J., REY, F.E., *et al.* (2013) Gut Microbiota from Twins Discordant for Obesity Modulate Metabolism in Mice. *Science* vol. 341, n° 6150, p. 1241214. [<https://doi.org/10.1126/science.1241214>]
- RITCHIE, L.E., BURKE, K.F., GARCIA-MAZCORRO, J.F., *et al.* (2010) Characterization of fecal microbiota in cats using universal 16S rRNA gene and group-specific primers for *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* spp. *Veterinary Microbiology* vol. 144, n° 1-2, p. 140-146. [<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.12.045>]
- RODRIGUEZ-CAMPOS, S., ROSTAHER, A., ZWICKL, L., *et al.* (2020) Impact of the early-life skin microbiota on the development of canine atopic dermatitis in a high-risk breed birth cohort. *Scientific Reports* vol. 10, n° 1, p. 1044. [<https://doi.org/10.1038/s41598-020-57798-x>]
- ROSSI, G., PENGO, G., CALDIN, M., *et al.* (2014) Comparison of Microbiological, Histological, and Immunomodulatory Parameters in Response to Treatment with Either Combination Therapy with Prednisone and Metronidazole or Probiotic VSL#3 Strains in Dogs with Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *PLoS One* vol. 9, n° 4, p. e94699. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094699>]
- ROSTAHER, A., MORSY, Y., FAVROT, C., *et al.* (2022) Comparison of the Gut Microbiome between Atopic and Healthy Dogs—Preliminary Data. *Animals* vol. 12, n° 18, p. 2377. [<https://doi.org/10.3390/ani12182377>]
- ROTA, A., DEL CARRO, A., BERTERO, A. (2021) Does Bacteria Colonization of Canine Newborns Start in the Uterus? *Animals* vol. 11, n° 5, p. 1415. [<https://doi.org/10.3390/ani11051415>]
- SATO-TAKADA, K., FLEMMING, A.M., VOORDOUW, M.J., *et al.* (2022) Parvovirus enteritis and other risk factors associated with persistent gastrointestinal signs in dogs later in life: a retrospective cohort study. *BMC Veterinary Research* vol. 18, n° 1, p. 96. [<https://doi.org/10.1186/s12917-022-03187-7>]
- SCHMITZ, S., SUCHODOLSKI, J. (2016) Understanding the canine intestinal microbiota and its modification by pro-, pre- and synbiotics – what is the evidence? *Veterinary Medicine and Science* vol. 2, n° 2, p. 71-94. [<https://doi.org/10.1002/vms3.17>]
- SCHULFER, A.F., BATTAGLIA, T., ALVAREZ, Y., *et al.* (2017) Intergenerational transfer of antibiotic-perturbed microbiota enhances colitis in susceptible mice. *Nature Microbiology* vol. 3, n° 2, p. 234-242. [<https://doi.org/10.1038/s41564-017-0075-5>]
- SERI, I. (2011) Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Yearbook of Neonatal and Perinatal Medicine* vol. 2011, p. 15-16. [<https://doi.org/10.1016/j.ynpm.2011.07.096>]
- SIMPSON, K.W., DOGAN, B., RISHNIW, M., *et al.* (2006) Adherent and Invasive *Escherichia coli* Is Associated with Granulomatous Colitis in Boxer Dogs. *Infection and Immunity* vol. 74, n° 8, p. 4778-4792. [<https://doi.org/10.1128/IAI.00067-06>]
- SINGH, B. (2017) Dyce, Sack, and Wensing's textbook of veterinary anatomy., 5ème éd. Saint Louis, Saunders Elsevier.
- STAVROULAKI, E.M., SUCHODOLSKI, J.S., PILLA, R., *et al.* (2021) Short- and long-term effects of amoxicillin/clavulanic acid or doxycycline on the gastrointestinal microbiome of growing cats. *PLoS One* vol. 16, n° 12, p. e0253031. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253031>]
- SUCHODOLSKI, J., SIMPSON, K. (2013) Canine gastrointestinal microbiome in health and disease. *Veterinary Focus* vol. 23, n° 2, p. 22-28.
- SUCHODOLSKI, J.S. (2016) Diagnosis and interpretation of intestinal dysbiosis in dogs and cats. *The Veterinary Journal* vol. 215, p. 30-37. [<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.04.011>]
- SUCHODOLSKI, J.S. (2011a) Companion animals symposium: Microbes and gastrointestinal health of dogs and cats. *Journal of Animal Science* vol. 89, n° 5, p. 1520-1530. [<https://doi.org/10.2527/jas.2010-3377>]

- SUCHODOLSKI, J.S. (2011b) Intestinal Microbiota of Dogs and Cats: a Bigger World than We Thought. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol. 41, n° 2, p. 261-272. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.12.006>]
- SUCHODOLSKI, J.S., CAMACHO, J., STEINER, J.M. (2008) Analysis of bacterial diversity in the canine duodenum, jejunum, ileum, and colon by comparative 16S rRNA gene analysis: Molecular analysis of canine intestinal microbial community. *FEMS Microbiology Ecology* vol. 66, n° 3, p. 567-578. [<https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2008.00521.x>]
- SUCHODOLSKI, J.S., DOWD, S.E., WESTERMARCK, E., *et al.* (2009) The effect of the macrolide antibiotic tylosin on microbial diversity in the canine small intestine as demonstrated by massive parallel 16S rRNA gene sequencing. *BMC Microbiology* vol. 9, n° 1, p. 210. [<https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-210>]
- SUCHODOLSKI, J.S., MARKEL, M.E., GARCIA-MAZCORRO, J.F., *et al.* (2012) The Fecal Microbiome in Dogs with Acute Diarrhea and Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *PLoS One* vol. 7, n° 12, p. e51907. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051907>]
- SWANSON, K.S., DOWD, S.E., SUCHODOLSKI, J.S., *et al.* (2011) Phylogenetic and gene-centric metagenomics of the canine intestinal microbiome reveals similarities with humans and mice. *The ISME Journal* vol. 5, n° 4, p. 639-649. [<https://doi.org/10.1038/ismej.2010.162>]
- TAL, S., TIKHONOV, E., AROCH, I., *et al.* (2021) Developmental intestinal microbiome alterations in canine fading puppy syndrome: a prospective observational study. *npj Biofilms and Microbiomes* vol. 7, n° 1, p. 52. [<https://doi.org/10.1038/s41522-021-00222-7>]
- TAMBURINI, S., SHEN, N., WU, H.C., *et al.* (2016) The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nature Medicine* vol. 22, n° 7, p. 713-722. [<https://doi.org/10.1038/nm.4142>]
- TANAKA, H., NAKAYAMA, M., TAKASE, K. (2002) Histiocytic Ulcerative Colitis in a French bulldog. *Journal of Veterinary Medical Science* vol. 65, n° 3, p. 431-433.
- THRALL, D.E. (2007) Textbook of veterinary diagnostic radiology, 5ème éd. Philadelphia, Saunders Elsevier.
- TUN, H.M., BRIDGMAN, S.L., CHARI, R., *et al.* (2018) Roles of Birth Mode and Infant Gut Microbiota in Intergenerational Transmission of Overweight and Obesity From Mother to Offspring. *JAMA Pediatrics* vol. 172, n° 4, p. 368. [<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.5535>]
- TURNBAUGH, P.J., BÄCKHED, F., FULTON, L., *et al.* (2008) Diet-Induced Obesity Is Linked to Marked but Reversible Alterations in the Mouse Distal Gut Microbiome. *Cell Host & Microbe* vol. 3, n° 4, p. 213-223. [<https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.02.015>]
- VILSON, Å., RAMADAN, Z., LI, Q., *et al.* (2018) Disentangling factors that shape the gut microbiota in German Shepherd dogs. *PLoS One* vol. 13, n° 3, p. e0193507. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193507>]
- WARREN, M., HALLOWELL, H., HIGGINS, K., *et al.* (2019) Maternal Dietary Protein Intake Influences Milk and Offspring Gut Microbial Diversity in a Rat (*Rattus norvegicus*) Model. *Nutrients* vol. 11, n° 9, p. 2257. [<https://doi.org/10.3390/nu11092257>]
- WATSON, V.E., JACOB, M.E., BRUNO-BÁRCENA, J.M., *et al.* (2019) Influence of the intestinal microbiota on disease susceptibility in kittens with experimentally-induced carriage of atypical enteropathogenic *Escherichia coli*. *Veterinary Microbiology* vol. 231, p. 197-206. [<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.03.020>]
- WENSEL, C.R., PLUZNICK, J.L., SALZBERG, S.L., *et al.* (2022) Next-generation sequencing: insights to advance clinical investigations of the microbiome. *Journal of Clinical Investigation* vol. 132, n° 7, p. e154944. [<https://doi.org/10.1172/JCI154944>]
- WILLARD, M.D., SIMPSON, R.B., COHEN, N.D., *et al.* (2000) Effects of dietary fructooligosaccharide on selected bacterial populations in feces of dogs. *American Journal of Veterinary Research* vol. 61, n° 7, p. 820-825. [<https://doi.org/10.2460/ajvr.2000.61.820>]
- WIPLER, J., CERMAKOVA, Z., HANZALEK, T., *et al.* (2017) Sharing bacterial microbiota between owners and their pets (dogs, cats). *Clinical Microbiology and Infectious Diseases* vol. 23, n° 2, p. 48-57.

- WRIGGLESWORTH, D.J., GOONATILLEKE, E., HAYDOCK, R., *et al.* (2020) High-throughput glycomic analyses reveal unique oligosaccharide profiles of canine and feline milk samples. *PLoS One* vol. 15, n° 12, p. e0243323. [<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243323>]
- YALLAPRAGADA, S.G., NASH, C.B., ROBINSON, D.T. (2015) Early-Life Exposure to Antibiotics, Alterations in the Intestinal Microbiome, and Risk of Metabolic Disease in Children and Adults. *Pediatric Annals* vol. 44, n° 11. [<https://doi.org/10.3928/00904481-20151112-09>]
- YAO, Y., CAI, X., YE, Y., *et al.* (2021) The Role of Microbiota in Infant Health: From Early Life to Adulthood. *Frontiers in Immunology* vol. 12, p. 708472. [<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708472>]
- ZACHAR, Z., SAVAGE, D.C. (1979) Microbial interference and colonization of the murine gastrointestinal tract by *Listeria monocytogenes*. *Infection and Immunity* vol. 23, n° 1, p. 168-174. [<https://doi.org/10.1128/iai.23.1.168-174.1979>]
- ZAKOŠEK PIPAN, M., KAJDIČ, L., KALIN, A., *et al.* (2020) Do newborn puppies have their own microbiota at birth? Influence of type of birth on newborn puppy microbiota. *Theriogenology* vol. 152, p. 18-28. [<https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.04.014>]
- ZAKOŠEK PIPAN, M., MRKUN, J. (2020) Maternal microbiome during pregnancy and their impact on the canine microbiome in neonates: a review. *Veterinarska Stanica* vol. 51, n° 6, p. 593-604. [<https://doi.org/10.46419/vs.51.6.10>]
- ZIESE, A.-L., SUCHODOLSKI, J.S. (2021) Impact of Changes in Gastrointestinal Microbiota in Canine and Feline Digestive Diseases. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* vol. 51, n° 1, p. 155-169. [<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.09.004>]

Annexe 1

Ensemble des genres de bactéries citées dans le texte, classées par ordre alphabétique et associées à leur phylum et leurs principales caractéristiques. En vert le phylum *Proteobacteria*, en bleu *Actinobacteria*, en rouge *Firmicute*, en jaune *Bacteroidetes* et en blanc *Fusobacteria* et *Mollicute*. Le code couleur est respecté dans ce document.

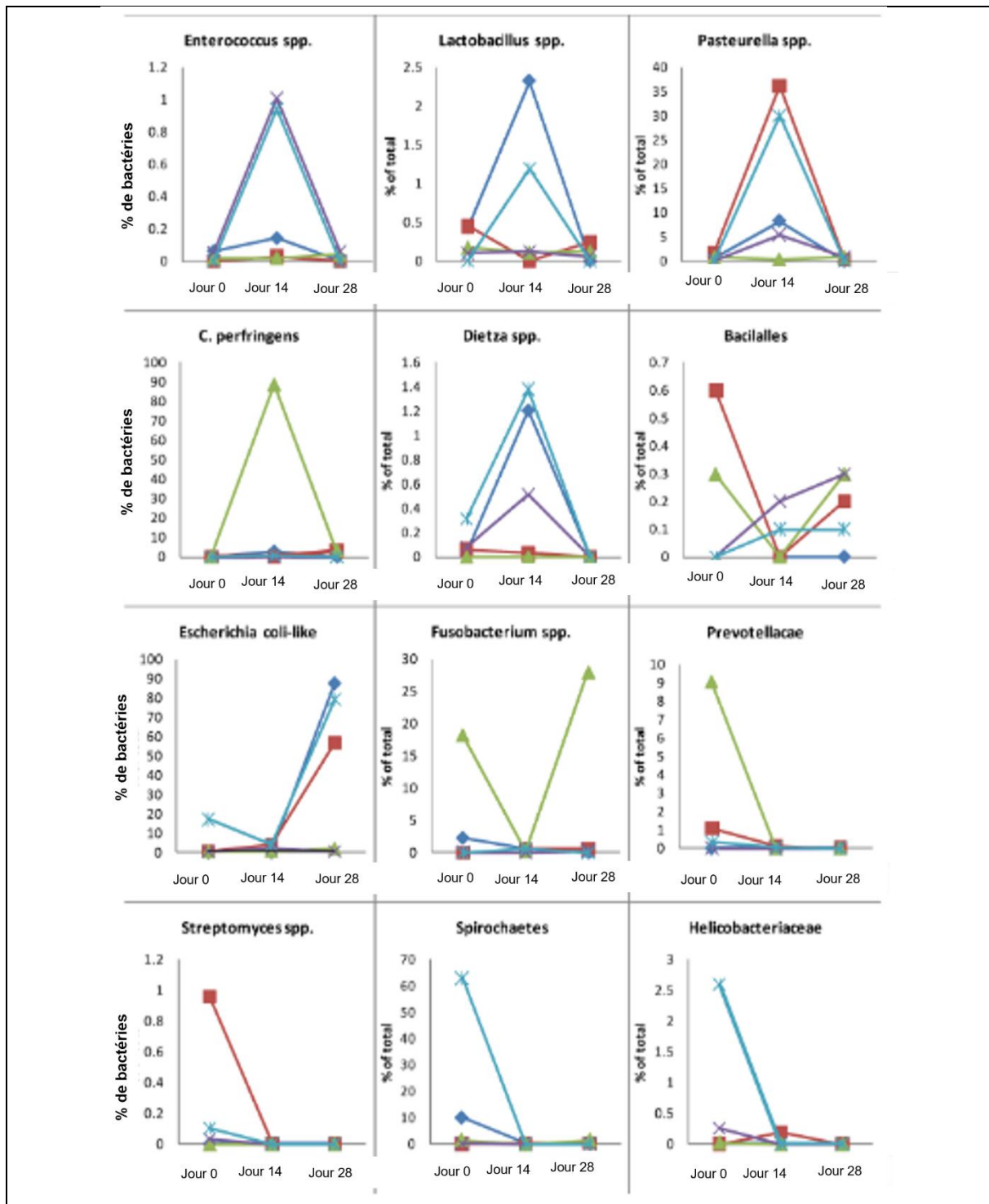
GENRE	PHYLUM	CARACTERISTIQUES
<i>Acinetobacter</i>	Proteobacteria	Coque
		Gram négatif
		Aérobic strict
<i>Actinomyces</i>	Actinobacteria	Bacille
		Gram positif
		Anaérobic
<i>Bacillus</i>	Firmicutes	Bacille
		Gram positif
		Aérobic ou aéro-anaérobic facultative
<i>Bacteroides</i>	Bacteroidetes	Bacille
		Gram négatif
		Anaérobic
<i>Bifidobacterium</i>	Actinobacteria	Bacille
		Gram positif
		Anaérobic
<i>Campylobacter</i>	Proteobacteria	Bacille
		Gram négatif
		Aérobic
<i>Clostridium</i>	Firmicutes	Bacille
		Gram positif
		Anaérobic stricte
<i>Dorea</i>	Firmicutes	Bacille
		Gram positif
		Anaérobic stricte
<i>Enterobacter</i>	Proteobacteria	Bacille
		Gram négatif
		Anaérobic facultative
<i>Enterococcus</i>	Firmicutes	Coque
		Gram positif
		Anaérobic facultative
<i>Escherichia</i>	Proteobacteria	Bacille
		Gram négatif
		Aéro-anaérobic facultatif
<i>Eubacterium</i>	Firmicutes	Bacille
		Gram positif
		Anaérobic stricte

GENRE	PHYLUM	CARACTERISTIQUES
<i>Faecalibacterium</i>	Firmicutes	Bacille
		Gram positif
		Anaérobie
<i>Fusobacterium</i>	Fusobacteria	Bacille
		Gram négatif
		Anaérobie
<i>Haemophilus</i>	Proteobacteria	Bacille
		Gram négatif
		Aéro-anaérobie facultatif
<i>Helicobacter</i>	Proteobacteria	Bacille
		Gram négatif
		Aérobie
<i>Klebsiella</i>	Proteobacteria	Bacille
		Gram négatif
		Anaérobie facultatif
<i>Kocuria</i>	Actinobacteria	Coque
		Gram positif
		Anaérobie
<i>Lactobacillus</i>	Firmicutes	Bacille
		Gram positif
		Anaérobie
<i>Leucobacter</i>	Actinobacteria	Bacille
		Gram positif
		Aérobie
<i>Megamonas</i>	Firmicutes	Bacille
		Gram positif
		Anaérobie
<i>Mycoplasma</i>	Mollicutes	Coque
		Gram négatif
		Anaérobie facultative
<i>Neisseria</i>	Protéobacteria	Coque
		Gram Négatif
		Aérobie stricte
<i>Pasteurella</i>	Protéobacteria	Bacille
		Gram négatif
		Aéro-anaérobie facultatif
<i>Prevotella</i>	Bacteroidetes	Bacille
		Gram négatif
		Anaérobie
<i>Propionibacterium</i>	Actinobacteria	Bacille
		Gram positif
		Anaérobie

GENRE	PHYLUM	CARACTERISTIQUES
<i>Proteus</i>	Proteobacteria	Bacille
		Gram négatif
		Aéro-anaérobie facultatif
<i>Pseudoclavibacter</i>	Actinobacteria	Bacille
		Gram positif
		Aérobie
<i>Pseudomonas</i>	Proteobacteria	Bacille
		Gram négatif
		Aérobie stricte
<i>Psychrobacter</i>	Proteobacteria	Bacille
		Gram négatif
		Aérobie stricte
<i>Salmonella</i>	Proteobacteria	Bacille
		Gram négatif
		Aéro-anaérobie facultatif
<i>Staphylococcus</i>	Firmicutes	Coque
		Gram positif
		Aéro-anaérobie facultatif
<i>Streptococcus</i>	Firmicutes	Coque
		Gram positif
		Aéro-anaérobie facultatif

Annexe 2

Réponses de certains groupes de bactéries du microbiote intestinale à un traitement à la tylosine. Chaque chien constituant l'échantillon est représenté par un symbole unique dans chaque graphique (chien A : carré rouge, chien B : croix bleue claire, chien C : triangle vert, chien D : croix mauve, chien E : diamant bleu foncé) [Suchodolski et al., 2009]



Annexe 3 :

Immunité innée :

L'immunité innée est une réponse immédiate qui survient chez tous les individus en l'absence d'immunisation préalable ; elle constitue la première barrière de défense vis-à-vis de divers agents pathogènes et assure un rôle de sentinelle vis-à-vis de l'apparition de tumeurs.

Cellules natural killer (NK) : lymphocytes du système immunitaire inné capables de tuer des cellules tumorales ou des cellules infectées. Elles sécrètent aussi des cytokines qui orientent la réponse immunitaire adaptative.

Les cellules innées lymphoïdes (ILC) forment une famille d'effecteurs de la réponse innée dépourvus de récepteurs spécifiques aux antigènes.

- ILC de type 1 : cellules NK
- ILC de type 2 (exemple : les cellules Th2) : productrices IL-4 (interleukine 4) , IL-5 et IL-13, interviennent dans la réponse innée de la muqueuse intestinale aux parasites intestinaux et participent à l'exacerbation de réactions inflammatoires et allergiques des voies respiratoires.
- ILC type 3 (exemple : les cellules Th17) : expression du facteur de transcription ROR γ (impliqué dans les réponses inflammatoires) et production des interleukines IL-17 et IL-22. Permet l'induction du tissu lymphoïde.

Leucocytes innés : cellules NK, mastocytes, éosinophiles, basophiles et cellules phagocytaires comprenant les macrophages, neutrophiles, cellules dendritiques et fonctionnent dans le système immunitaire en identifiant et en éliminant les pathogènes qui pourraient provoquer une infection.

Interleukine : groupe de cytokines qui sont des messagers solubles qui assurent la communication entre les cellules du système immunitaire.

Annexe 4

La diversité alpha désigne le nombre d'espèces présentes dans un milieu donné, d'une aire particulière, d'une communauté ou d'un écosystème, généralement exprimée en richesse spécifique du site. Elle peut être mesurée en comptant le nombre de taxons au sein de l'écosystème. Cette diversité compare chaque échantillon.

$$S_{total} = S_{obs} + (n - 1/n) \times k$$

- n = nombre d'échantillons
- k = nombre d'espèces présentes dans une unité d'échantillons

La diversité bêta est une mesure de la biodiversité qui consiste à comparer la diversité des espèces entre écosystèmes ou le long de gradients environnementaux. Cela suppose de comparer le nombre de taxons qui sont uniques à chacun des écosystèmes. Une grande diversité bêta est le signe d'une grande hétérogénéité spatiale dans la répartition des espèces. Elle quantifie le renouvellement des espèces dans l'espace. Cette diversité compare des groupes d'individus.

L'indice de Shannon indique la diversité spécifique d'une communauté microbienne en fonction du nombre d'espèces et du nombre d'individus par espèce. On le qualifie d'indice de biodiversité. C'est l'indice le plus fréquemment utilisé notamment pour calculer l'alpha diversité.

$$H' = - \sum_{i=1}^s p_i \log_2(p_i)$$

S : richesse spécifique de l'échantillon et nombre total d'espèces dans l'écosystème étudié.

p_i : fréquence relative de l'espèce i dans la communauté

H' augmente lorsque la proportion des espèces rares est élevée et celle des espèces abondantes est faible. H' tend vers l'infini dans un écosystème naturel et H' est maximal lorsque chaque individu de l'écosystème appartient à une espèce différente.

MISE EN PLACE ET IMPORTANCE DU MICROBIOTE INTESTINAL CHEZ LE NOUVEAU-NÉ CARNIVORE DOMESTIQUE

AUTEUR : Louise THOREL

RÉSUMÉ :

Le microbiote intestinal fait de nos jours l'objet de nombreuses recherches et apparaît désormais comme un élément capital pour la bonne santé globale d'un individu. Ce travail de thèse bibliographique s'est concentré sur la mise en place et l'importance du microbiote digestif chez les nouveau-nés carnivores domestiques.

La mise en place de ce microbiote digestif commence dès la période de gestation. En effet, il a été récemment démontré que le liquide amniotique et l'endomètre ne sont pas stériles et que le fœtus dispose de son propre microbiote avant la naissance. Le microbiote et le corps de la mère sont très bouleversés au cours de la gestation pour permettre de favoriser les bactéries nécessaires au bon développement des petits. La transmission du microbiote maternel se poursuit par la mise-bas qui lorsqu'elle est naturelle permet au petit de bénéficier de la flore vaginale de la mère. Ainsi, la qualité du microbiote maternel permet d'assurer la viabilité du descendant par transmission in utero et lors de la mise-bas. La génétique de la race ne semble impacter le microbiote que bien plus tard au cours de la vie de l'individu.

Une fois les petits nés, la transmission continue par l'intermédiaire du colostrum puis du lait maternel dont la composition en bactéries dépend aussi du type de mise bas. Le colostrum et le lait apportent aux petits les nutriments et le microbiote nécessaire à leur bon développement et sont d'autant plus important quand les petits sont nés par césarienne. Puis, vient le temps du sevrage, le régime alimentaire prend alors le relai et influence considérablement la composition du microbiote intestinal jusqu'à une stabilisation à l'âge adulte. L'environnement ainsi que l'administration d'antibiotiques influencent, eux aussi, la flore digestive des petits en faisant varier la diversité de bactéries qui la composent.

Toutes ces variations de composition du microbiote intestinal du nouveau-né carnivore domestique engendrent des conséquences au cours de la vie de l'animal. En effet, le développement précoce du microbiote intestinal permet la mise en place du système immunitaire inné, influence le taux de survie des petits et participe à l'apparition de maladies digestives telles que les diarrhées aiguës ou les entéropathies chroniques ou extra-digestives comme l'obésité et la dermatite atopique qui peuvent se déclencher même à l'âge adulte.

Cependant, des découvertes récentes constituent des pistes de traitements concernant les dysbioses digestives. En effet, la transplantation fécale, les pré/pro et symbiotiques ainsi que les complémentations alimentaires assureraient le rétablissement de la flore commensale digestive altérée durant les premiers moments de vie.

MOTS CLÉS :

MICROBIOTE INTESTINAL, FLORE BACTERIENNE INTESTINALE, FLORE VAGINALE, DYSBIOSE, CHIOT, CHATON, CHIEN, CHAT, COLOSTRUM, CÉSARIENNE, TRANSMISSION BACTÉRIENNE

JURY :

Président : Pr BOULOUIS Henri-Jean

Directrice de thèse : Dr LAGRÉE Anne-Claire

Examinateur : Pr FONTBONNE Alain

ESTABLISHMENT AND IMPORTANCE OF THE INTESTINAL MICROBIOTA IN NEWBORN DOMESTIC CARNIVORES

AUTHOR: Louise THOREL

SUMMARY:

The intestinal microbiota is currently the subject of a great deal of research and is now considered to be a key factor in an individual's overall health. This thesis focused on the development and importance of the digestive microbiota in newborn domestic carnivores.

The development of this digestive microbiota begins during the gestation period. It has recently been shown that amniotic fluid and the endometrium are not sterile and that the fetus has its own microbiota before birth. The mother's microbiota and body undergo considerable upheaval during gestation in order to encourage the bacteria necessary for the proper development of the offspring. The transmission of the mother's microbiota continues during parturition, which, when natural, enables the baby to benefit from the mother's vaginal flora. In this way, the quality of the maternal microbiota ensures the viability of the offspring through transmission in utero and during parturition. Breed genetics do not seem to have an impact on the microbiota until much later in the individual's life.

Once the babies are born, transmission continues via colostrum and then breast milk, the bacterial composition of which also depends on the type of birth. Colostrum and milk provide babies with the nutrients and microbiota they need to develop properly and are all the more important when babies are born by caesarean section. Then comes the time of weaning, when the diet takes over and considerably influences the composition of the intestinal microbiota until it stabilizes in adulthood. The environment and the administration of antibiotics also influence the digestive flora of the young by varying the diversity of bacteria that make it up.

All these variations in the composition of the intestinal microbiota of newborn domestic carnivores have consequences throughout the animal's life. Indeed, the early development of the intestinal microbiota enables the innate immune system to be set up, influences the survival rate of the young and contributes to the onset of digestive diseases such as acute diarrhea or chronic enteropathies, or extra-digestive diseases such as obesity and atopic dermatitis, which can be triggered even in adulthood.

However, recent discoveries offer new avenues of treatment for digestive dysbiosis. Indeed, fecal transplants, pre/pro and symbiotics, as well as dietary supplements, are thought to restore the commensal digestive flora that was altered during the first moments of life.

KEYWORDS:

MICROBIOTA, INTESTINAL MICROBIOTA, INTESTINAL BACTERIAL FLORA, VAGINAL FLORA, DYSBIOSIS, PUPPY, KITTEN, DOG, CAT, COLOSTRUM, CESAREAN SECTION, BACTERIAL TRANSMISSION.

JURY:

Chairperson: Pr BOULOUIS Henri-Jean

Thesis Director: Dr LAGRÉE Anne-Claire

Reviewer: Pr FONTBONNE Alain