



HAL
open science

Rôle du microbiote dans la pathogénie du complexe cystite idiopathique féline - obstruction urétrale chez le chat

Sauvanne Dominici

► **To cite this version:**

Sauvanne Dominici. Rôle du microbiote dans la pathogénie du complexe cystite idiopathique féline - obstruction urétrale chez le chat. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04682328

HAL Id: dumas-04682328

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04682328v1>

Submitted on 30 Aug 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.

Oniris - Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation

Année 2024 – Thèse n° 22

**ROLE DU MICROBIOTE
DANS LA PATHOGÉNIE DU COMPLEXE
CYSTITES IDIOPATHIQUES FELINES /
OBSTRUCTION URETRALE
CHEZ LE CHAT**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant
la Faculté de Médecine de Nantes
le 01/07/2024

par

Sauvanne DOMINICI

Sous la direction de

Jack-Yves DESCHAMPS

Président du jury :

Madame Marie-Aimée PERROUIN-VERBE, Professeur des Universités -
Praticien Hospitalier Service d'Urologie au CHU de Nantes

Membres du jury :

Madame Françoise ROUX, Professeur en Urgences - Soins Intensifs à ONIRIS

Monsieur Jack-Yves DESCHAMPS, Professeur en Urgences - Soins Intensifs à ONIRIS

Oniris - Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation

Année 2024 – Thèse n° 22

**ROLE DU MICROBIOTE
DANS LA PATHOGENIE DU COMPLEXE
CYSTITES IDIOPATHIQUES FELINES /
OBSTRUCTION URETRALE
CHEZ LE CHAT**

THÈSE

pour obtenir le diplôme d'État de

DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant
la Faculté de Médecine de Nantes
le 01/07/2024

par

Sauvanne DOMINICI

Sous la direction de

Jack-Yves DESCHAMPS

Président du jury :

Madame Marie-Aimée PERROUIN-VERBE, Professeur des Universités -
Praticien Hospitalier Service d'Urologie au CHU de Nantes

Membres du jury :

Madame Françoise ROUX, Professeur en Urgences - Soins Intensifs à ONIRIS

Monsieur Jack-Yves DESCHAMPS, Professeur en Urgences - Soins Intensifs à ONIRIS

Liste des membres du corps enseignant



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

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

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

La reproduction d'extraits de cette thèse est autorisée avec mention de la source. Toute reproduction partielle doit être fidèle au texte utilisé. Cette thèse devra donc être citée en incluant les éléments bibliographiques suivants :

- Nom et prénoms de l'auteur : Sauvanne Dominici
- Année de soutenance : 2024
- Titre de la thèse : Role du microbiote dans la pathogénie du complexe Cystite Idiopathique Féline / Obstruction Urétrale chez le chat
- Intitulé du diplôme : Thèse de doctorat vétérinaire
- Université de soutenance : Faculté de Médecine de Nantes
- Ecole de soutenance : Oniris : Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de L'alimentation Nantes Atlantique
- Nombre de pages : 115 p

REMERCIEMENTS

A Madame Marie-Aimée PERROUIN-VERBE,
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier Service d'Urologie au CHU de Nantes
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse,
Hommages respectueux.

A Monsieur Jack-Yves DESCHAMPS,
Professeur à ONIRIS
Pour avoir accepté de m'encadrer pour la réalisation de cette thèse et pour m'avoir proposé ce
sujet qui a su me passionner tout au long de ces mois de rédaction.
Remerciements sincères.

A Madame Françoise ROUX,
Professeure à ONIRIS
Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse,
Sincères remerciements.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
TABLE DES MATIERES	6
LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX.....	10
LISTE DES ABREVIATIONS	12
INTRODUCTION.....	13
PREMIERE PARTIE : DEFINITIONS DES TERMES ET ETAT DES CONNAISSANCES	
AUTOUR DE L'ETUDE DU MICROBIOME	15
I. Le microbiome et ses composantes	15
A. Définitions	15
1. Microbiote	15
2. Métabolome	15
3. Microbiome.....	16
4. Eubiose et dysbiose	16
B. Microbiote et santé	17
1. Microbiote	17
a) Notion d'holobionte	17
b) Eubiose et dysbiose	18
c) Pistes thérapeutiques et microbiote	18
d) Le microbiome et ses enjeux	19
2. Métabolome	19
a) Enjeux étiologiques et diagnostiques du métabolome	19
b) Enjeux thérapeutiques	20
c) Limites de l'étude du métabolome	20
II. Techniques d'amplification, identification et quantification du microbiome	21
A. Principales techniques d'identification et de quantification du microbiote bactérien	21
1. Méthodes culture-dépendantes	22
a) Culture classique	22
b) Expanded quantitative urine culture (EQUC)	23
2. Méthodes non culture-dépendantes/techniques moléculaires.....	23
a) Fluorescence <i>in situ</i> hybridization (FISH)	23
b) Polymerase Chain reaction (PCR).....	25
c) Matrix assisted laser desorption ionization time-of-flight (MALDI-TOF)	27
d) Séquençage	28
(1) Séquençage du gène codant pour l'ARNr 16S	28
(2) 454 pyrosequencing	29
(3) Shotgun pyrosequencing	31
B. Interprétation des résultats sur la notion de diversité du microbiote	32
1. Diversité alpha	32
2. Diversité bêta	33
C. Techniques d'étude du microbiome viral ou virome	33
D. Techniques d'étude du métabolome	34

DEUXIEME PARTIE : MODÉLISATION D'UN LIEN ENTRE DYSBIOSE ET OBSTRUCTION URETRALE FÉLINE À PARTIR D'EXEMPLES DE MALADIES HUMAINES.....	37
I. Le complexe cystite idiopathique féline – obstruction urétrale féline	37
A. La cystite idiopathique féline	37
B. L'obstruction urétrale féline	38
1. Définition et présentation clinique	38
2. Diagnostic	39
3. Traitement et pronostic	40
II. Importance et implications du microbiome intestinal dans la pathogénie du complexe cystite idiopathique féline-obstruction urétrale féline	41
A. Caractérisation et comparaison des microbiotes intestinaux humains et félins	41
1. Caractérisation du microbiote intestinal chez l'Homme	41
a) Composition bactérienne du microbiote intestinal humain	41
b) Composition fongique du microbiote intestinal humain	44
c) Utilisation de prélèvements fécaux pour caractériser le microbiote intestinal chez l'Homme.....	44
2. Caractérisation du microbiote intestinal chez le chat.....	45
a) Comparaison des microbiotes intestinaux humains et félins et composition bactérienne du microbiote intestinal félin	45
b) Composition fongique du microbiote intestinal félin	47
c) Utilisation de prélèvements fécaux pour caractériser le microbiote intestinal chez nos carnivores domestiques	48
B. Modélisation étiopathogénique du cas des OUFs à partir des avancées de la médecine sur les maladies digestives humaines : exemple de la maladie de Crohn.....	48
1. Qu'est-ce que la maladie de Crohn ?	48
2. Implication du microbiome dans l'étiopathogénie de la maladie de Crohn : eubiose ou dysbiose?	50
3. Modélisation du cas des CIF-OUFs à partir de la maladie de Crohn	52
a) La maladie de Crohn chez l'Homme, un modèle idéal pour le complexe cystite idiopathique féline - obstruction urétrale féline.....	52
b) Déductions applicables au complexe CIF-OUF de cette modélisation.....	53
c) Le modèle de la maladie de Crohn, un modèle critiquable	54
III. Importance et implications du microbiote urinaire dans la pathogénie du complexe cystite idiopathique féline-obstruction urétrale féline	55
A. Caractérisation des microbiotes urinaires humains et félins.....	55
1. Révélation tardive de l'existence d'un microbiote urinaire	55
2. Caractérisation du microbiote urinaire chez l'Homme	55
3. Techniques de prélèvement en vue de la caractérisation du microbiote urinaire vésical chez l'Homme.....	57
4. Caractérisation du microbiote urinaire chez le chat.....	59
B. Modélisation étiopathogénique du cas des OUFs à partir des avancées de la médecine sur les maladies urinaires humaines	60
1. Comparaison de la CIF et des OUFs à la cystite interstitielle humaine	60
a) La cystite interstitielle de la femme	60
b) Implication du microbiome dans l'étiopathogénie de la cystite interstitielle	62
(1) L'hypothèse de la dysbiose urinaire	62

(a)	La piste de l'altération du microbiote urinaire chez les patients atteints de cystite interstitielle	62
(b)	L'étude de l'hypothèse de la dysbiose des autres pans du microbiome, une recherche encore à ses balbutiements	63
(c)	L'urine des patients atteints de cystite interstitielle est-elle en dysbiose?	64
(2)	La piste de la dysbiose intestinale, une piste prometteuse pour la compréhension et la gestion de la cystite interstitielle	64
c)	Modélisation du cas du complexe CIF-OUF à partir de la CIH : un modèle robuste permettant d'avancer de nouvelles hypothèses dans l'étude des CIFs et OUFs	66
(1)	La cystite interstitielle humaine, un modèle idéal pour le complexe cystite idiopathique féline - obstruction urétrale féline	66
(2)	Déductions applicables au complexe CIF-OUF de cette modélisation	67
(3)	Limites du modèle de la cystite interstitielle humaine	67
2.	Modélisation des OUFs à partir de l'uropathie obstructive urétrale acquise chez l'Homme	68
a)	Les uropathies obstructives urétrales ou rétentions urinaires	68
b)	Implication du microbiome dans l'étiopathogénie des uropathies obstructives ...	69
(1)	La dysbiose urinaire au cœur de l'étiopathogénie des uropathies obstructives ?	69
(2)	Autres pistes de dysbiose associées à la cause du syndrome d'uropathie obstructive acquise et non traumatique	70
(a)	Dysbioses dans le cadre de l'origine néoplasique des uropathies obstructives .	70
(i)	Hypothèse d'une dysbiose uro-génitale dans le cadre de l'hyperplasie bénigne de la prostate et du cancer de la prostate	70
(a)	Dysbiose uro-génitale et l'hyperplasie bénigne de la prostate	70
(b)	Dysbiose uro-génitale et cancer de la prostate	71
(ii)	La piste d'une dysbiose intestinale à l'étude dans le cadre du cancer de la prostate	73
(a)	Dysbiose intestinale et hyperplasie bénigne de la prostate	73
(b)	Dysbiose intestinale et cancer de la prostate	74
(b)	Urolithiase et dysbiose chez l'Homme	75
(i)	Nature et impact d'une dysbiose urinaire dans la pathogénie des urolithiases	75
(ii)	Nature et impact d'une dysbiose intestinale dans la pathogénie des urolithiases	75
(a)	<i>Oxalobacter formigenes</i> , un coupable supposé idéal.....	75
(b)	Urolithiase et dysbiose intestinale, une association bien plus complexe	76
c)	Comparaison de la rétention urinaire aiguë chez l'Homme aux obstructions urétrales félines.....	77
(1)	L'uropathie obstructive humaine, un modèle d'étude du complexe cystite idiopathique féline - obstruction urétrale féline	77
(2)	Déductions applicables au complexe CIF-OUF	78
(3)	Limites du modèle	78
3.	Conclusion sur cette modélisation	79

TROISIEME PARTIE : PISTES THERAPEUTIQUES POUR LA PRISE EN CHARGE DU COMPLEXE CIF-OUF CHEZ LE CHAT	81
I. Environnement	81
A. Importance de la gestion des stress dans la prise en charge du complexe CIF-OUF	81
B. Pollutions environnementales et maladie urinaire du chat	82
C. Importance de la prise en compte des xénobiotiques et de la première phase de vie des chats domestiques dans l'apparition de maladies inflammatoires telles que le complexe CIF-OUF	83
D. Importance du mode de vie des chats malades dans la prise en charge du complexe CIF-OUF	84
II. Gestion nutritionnelle	84
A. Importance de la nutrition dans l'homéostasie du microbiome et la santé de l'hôte	84
B. Macronutriments	86
1. Les protéines et leur impact sur le microbiome et la santé de l'hôte.....	86
2. Implication des lipides dans la santé de l'hôte et de son microbiome.....	88
3. Impact des glucides sur l'homéostasie du microbiote intestinal et sur la santé de l'hôte	89
a) Des connaissances réduites sur l'importance des glucides digestibles sur la santé digestive du chat	89
b) Les glucides non digestibles ou fibres, molécules à l'impact majeur sur l'homéostasie du microbiote et sur la santé des patients	90
4. Polyphénols et autres composés alimentaires, un rôle non négligeable dans l'homéostasie du microbiote	91
III. Modulations du microbiome	92
A. Prébiotiques, probiotiques et post-biotiques	93
B. Transplantation de microbiome	95
1. Transplantation de matière fécale (TMF)	95
2. Transplantation de microbiome urinaire (TMU)	96
IV. Gestion hormonale.....	97
CONCLUSION.....	99
BIBLIOGRAPHIE.....	100

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

- **Figure 1** : *Schéma de synthèse des définitions des termes* 20
- **Figure 2** : *Approche thérapeutique suggérée par les limites relatives de l'étude du microbiote, microbiome et métabolome* 24
- **Figure 3** : *Galerie biochimique d'identification bactérienne après incubation* 25
- **Figure 4** : *Schématisation du concept de l'hybridation par fluorescence in situ* 27
- **Figure 5** : *Schématisation du concept de polymerase chain reaction* 29
- **Figure 6** : *Exemples de spectres d'identification bactérienne par la technique de MALDI-TOF* 30
- **Figure 7** : *Acide ribonucléique 16S et ses 9 régions hyper variables associées aux amorces utilisées par la technique de séquençage 16S rARN* 31
- **Figure 8** : *Schématisation du concept de la technique de pyroséquençage 454* 33
- **Figure 9** : *Schématisation du concept de séquençage shotgun* 34
- **Figure 10** : *Composition taxonomique du microbiote intestinal bactérien de l'Homme* 46
- **Figure 11** : *Composition taxonomique du microbiote intestinal bactérien du chat* 50
- **Figure 12** : *Schématisation de l'évolution d'une coupe d'intestin d'un état sain vers un état de maladie chronique de la maladie de Crohn* 52
- **Figure 13** : *Graphique représentant l'augmentation (en rouge) ou la diminution (en bleu) de l'abondance relative des genres bactériens impactés par la présence d'une maladie de Crohn* 54
- **Figure 14** : *Graphiques représentant l'abondance relative des différents phyla (a) et genres (b) dans l'urine de chats en bonne santé* 62
- **Figure 15** : *Lésions de la paroi vésicale objectivées lors de cystite interstitielle humaine en comparaison d'une paroi vésicale saine* 64
- **Figure 16** : *Comparaison des abondances relatives des phyla identifiés chez les patients atteints de CIH (en vert) par rapport à ceux identifiés chez les sujets sains (en bleu)* 68
- **Figure 17** : *Caractérisation et abondance relative des phyla (A), classes (B), ordres (C), familles (D) et genres (E) bactériens présents au sein du prostate cancéreuse selon la localisation entre le tissu tumoral (T), péri-tumoral (PT) et non tumoral (NT)* 75
- **Figure 18** : *Altération de l'abondance relative de genres bactériens intestinaux lors d'apparition d'HBP (augmentation de l'abondance en vert et diminution en violet) puis lors de traitement au finastéride (modification dans le sens des flèches oranges)* 76
- **Figure 19** : *Altération de l'abondance relative de genres bactériens intestinaux lors d'apparition de cancer de la prostate (augmentation de l'abondance en vert et diminution en violet)* 77
- **Figure 20** : *Impact de l'alimentation sur la santé de l'hôte au travers de la sélection du microbiome digestif* 88
- **Figure 21** : *Impact de la source protéique sur la sélection du microbiome et ses effets sur la santé de l'hôte* 90
- **Figure 22** : *Impact de la source lipidique entre acides gras saturés ou insaturés sur la sélection du microbiome et ses effets sur la santé de l'hôte* 92
- **Figure 23** : *Nature et enjeux des modulateurs du microbiote "doux" : prébiotiques, probiotiques, psychobiotiques et post-biotiques* 97

- **Figure 24 : Les stéroïdes sexuels sécrétés lors de stress chronique induisent une altération du microbiome digestif** 100

- **Tableau I : Tableau comparatif des différentes techniques d'étude des microbiomes** 39
- **Tableau II : Tableau récapitulatif des caractéristiques communes de la maladie de Crohn et du complexe CIF-OUF** 56
- **Tableau III : Tableau récapitulatif des divergences entre la maladie de Crohn et le complexe CIF-OUF** 57
- **Tableau IV : Tableau exhaustif des genres bactérien identifiés dans l'urine de femmes en bonne santé selon leur classe d'âge** 60
- **Tableau V : Tableau comparatif des méthodes de prélèvement d'urine** 61
- **Tableau VI : Tableau récapitulatif des caractéristiques communes au complexe CIF-OUF et à la CIH** 69
- **Tableau VII : Tableau récapitulatif des caractéristiques communes aux UOs et au complexe CIF-OUF** 80
- **Tableau VIII : Tableau récapitulatif des divergences entre UOs et complexe CIF-OUF** 82

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ABAU = atteinte du bas appareil urinaire
ABS = acides biliaires secondaires
ACTH = hormone adrénocorticotrope
ADN = acide désoxyribonucléique
AFSSA = Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
ARN = acide ribonucléique
ARNr = acide ribonucléique ribosomal
BKV = virus BK
CIF = cystite idiopathique féline
CIH = cystite interstitiel humaine
CPS = chromogenic peptide substrates
CRFK = cellules rénales félines de Crandell
DIPP = deficient in interstitial cystitis pelvic pain
EBV = virus Epstein-Barr
ECG = électrocardiogramme
EQUC = expanded quantitative urinary culture
Etc = *et cætera*
FISH = fluorescence in situ hybridization
GABA = acide gamma-aminobutyrique
GAG = glycosaminoglycanes
HBP = hyperplasie bénigne de la prostate
IgA = immunoglobuline de type A
IIPP = increased in interstitial cystitis pelvic pain
IL- = interleukine de type
IRM = imagerie par résonance magnétique
ISFM = International Society of Feline Medicine
ITU = infection du tractus urinaire
IV = intraveineuse
JCV = virus JC
MALDI-TOF = matrix assisted laser desorption ionization time-of-flight
MC = maladie de Crohn
MID = maladie inflammatoire digestive
MS = spectrométrie de masse
OMS = Organisation Mondiale de la Santé
OUF = obstruction urétrale féline
PCR = polymérase chain reaction
qPCR = polymérase chain reaction quantitative
rARN = acide ribonucléique ribosomal
RMN = résonance magnétique nucléaire
RT-PCR = retrotranscription polymérase chain reaction
SUF = syndrome urologique félin
TMF = transplantation de microbiote fécal
TMU = transplantation de microbiome urinaire
UO = uropathie obstructive
VIH = virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

Les affections du bas appareil urinaire (ABAU) représentent une part majeure de la pathologie féline avec environ 13% des affections du chat [1]. Parmi ces ABAU 54% à 64% sont des cystites idiopathiques félines (CIF) dont l'une des complications cliniques est l'obstruction urétrale (OUF) qui survient dans 59% des cas [2].

L'obstruction urétrale féline (OUF) fait partie des urgences vétérinaires couramment rencontrées. Il s'agit d'une urgence vitale puisque, sans soins, la mort survient dans la plupart des cas en quelques jours. La mortalité fait suite aux complications de l'obstruction urétrale que sont l'insuffisance rénale aiguë post-rénale et l'hyperkaliémie sévère provoquées par l'impossibilité d'évacuer les urines.

L'OUF, contrairement à la CIF, est une affection d'évolution aiguë. Le motif d'appel est en général une dysurie souvent accompagnée d'une strangurie associées à une dégradation de l'état général caractérisée par un abattement et une anorexie avec parfois des vomissements. Lors de l'admission, en plus de ces signes, sont observés un globe vésical plus ou moins douloureux. De manière plus inconstante sont rapportés : une tachypnée, une bradycardie, une hypothermie voire un choc cardiogénique dans les cas les plus extrêmes [3].

Les individus les plus prédisposés à cette affection sont des mâles, castrés et en surpoids [2]. Ils sont plus souvent sous alimentation sèche avec un mode de vie mixte et sont généralement moins actifs et plus anxieux que leurs congénères. La plupart des chats atteints d'OUF déclarent leur première obstruction entre 1 et 7 ans [2,4]. La question de la prédisposition de certaines races reste controversée : certaines études décrivent les chats Persans comme étant prédisposés [2-4]. L'influence du stress chez ces chats est encore souvent difficile à évaluer par les propriétaires. Il a été cependant noté dans une étude que 40% des cas d'OUF avaient connu un élément stressant clairement identifié dans les 3 mois précédant l'obstruction urétrale [2]. En revanche, les relations intra-spécifiques au sein du foyer et les stress hormonaux, sont des facteurs de stress qui restent majoritairement imperceptibles aux yeux des propriétaires et donc difficiles à objectiver.

La gestion en urgence de cette affection passe en priorité par la levée de l'obstruction par le biais d'un sondage urétral sous anesthésie générale ou simple sédation selon l'état du patient. Ce sondage peut être précédé d'une cystocentèse décompressive bien que son utilisation soit également controversée dans la littérature [5]. Le sondage urétral présente un taux de réussite plus important en termes de diminution du risque de récurrence lorsqu'il est laissé en place pour une durée de 44 heures [5]. S'ajoutent aux recommandations de prise en charge une perfusion de solutés isotoniques dès la levée de l'obstruction et l'administration d'analgésie (opioïdes ou anti-inflammatoires non stéroïdiens) notamment. L'utilisation de myorelaxants tels que les alpha1-adrénergiques (phénoxybenzamine, prazosine, alfuzosine, acépromazine), les benzodiazépines (diazépam), le dantrolène ou encore le phloroglucinol, est à ce jour controversée et leur utilisation en pratique est donc très variée [3,5]. Quant aux antibiotiques, ils traitaient historiquement la forte probabilité d'infection urinaire ascendante favorisée par le cathétérisme urétral. Cette pratique fait dorénavant controverse face à l'évolution des politiques de prescription raisonnée des antibiotiques dans le cadre des plans EcoAntibio [6] puis EcoAntibio 2 [7] et enfin EcoAntibio 3 [8]. Ceci s'inscrit dans un contexte où certaines études ne mettent en évidence de bactériurie significative que dans un tiers des cas après 48h de sondage. Cette étude ne différencie pas la bactériurie asymptomatique d'une réelle infection du tractus urinaire (ITU) [9]. En moyenne l'hospitalisation de ce genre de patient dure 3,5 jours lorsque la gestion médicale seule suffit [2,3]. Il est cependant parfois nécessaire, lors de nouvelle obstruction notamment, d'avoir recours à une gestion chirurgicale soit une urétrostomie (périnéale le plus couramment mais aussi antépubienne ou transpubienne) sans compter qu'il s'avère parfois nécessaire de gérer d'éventuelles comorbidités associées [2,5]. En fin de compte la gestion des OUFs est une réelle urgence vitale pour l'animal et représente une charge financière non négligeable pour ses propriétaires.

Selon les différentes études, la mortalité des OUF avoisine 6,5% [5] à 8,5% [3] au cours de l'épisode obstructif. La mortalité peut s'élever jusqu'à 12,5% au cours du temps lors d'une récurrence obstructive qui finit par avoir raison de ces chats (37,5%). La mortalité compte également les euthanasies pour persistance de signes d'ABAU malgré tous les efforts mis en place [2]. En effet, bien que lors de la gestion en urgence, l'OUF ait un taux de mortalité plutôt modéré, la principale

problématique est la récurrence. Cette dernière survient effectivement à hauteur de 22% dans les 6 mois selon certains auteurs qui incluent uniquement les épisodes obstructifs purs [3]. D'autres études en revanche élèvent ce pourcentage à 62% sur 2 ans dont 80% dans les 6 mois, en considérant les épisodes de cystite comme des récurrences [2]. Le pronostic est donc foncièrement bon à court terme mais est assombri par la récurrence des épisodes tant obstructifs que non-obstructifs de CIF.

Quant à l'étiologie de ces OUFs, seuls les éléments obstructifs ont pu être identifiés. Il s'agit alors de lithiases urinaires (12%), de bouchons muqueux (59%) ou encore d'obstruction purement idiopathique (29%) [4]. L'étiologie exacte de chacune de ces obstructions et leur physiopathologie restent à ce jour inconnues. Il en va de même en ce qui concerne la CIF : "Research over the last 30 years has failed to find a consistent cause for the inflammation in these cases." [4].

Depuis près de deux décennies maintenant, l'étude des microbiotes, ensembles de micro-organismes symbiotiques des différents appareils de l'hôte, émerge et permet d'apporter de nombreuses clés dans la compréhension et la prise en charge de pathologies qualifiées jusque-là d'"idiopathiques", comme la CIF et les OUFs. Ainsi, pouvons-nous nous poser la question : "Existe-t-il une composante découlant d'un déséquilibre du microbiote dans la pathogénie du complexe CIF-OUF? Auquel cas, de quelle nature est-elle? Et enfin, quelles perspectives thérapeutiques et préventives pouvons-nous envisager afin de prendre en charge une éventuelle dysbiose ?".

C'est donc à ces questions que nous allons tâcher de répondre au cours de cette thèse. Tout d'abord, nous aborderons dans une première partie d'une part la complexité des définitions entourant le sujet du microbiote ainsi que ses enjeux, et d'autre part ses modalités d'études. Une deuxième partie s'atèlera à élaborer des modèles pathologiques humaines du complexe CIF-OUF pour nous permettre de répondre à la question de l'existence et de l'importance d'une dysbiose dans la pathogénie du complexe CIF-OUF. Pour ce faire nous utiliseront dans un premier temps une maladie digestive : la Maladie de Crohn (MC). Dans un second temps nous modéliserons le complexe CIF-OUF à l'aide de maladies urinaires telles que la Cystite Interstitielle Humaine (CIH) ainsi que les Uropathies Obstructives (UOs). Une troisième et dernière partie sera consacrée, à la lumière des précédentes modélisations, à l'élaboration de différentes pistes préventives et thérapeutiques pouvant se présenter comme de nouvelles solutions pour prendre en charge efficacement et durablement les chats souffrant du complexe CIF-OUF.

PREMIÈRE PARTIE : DÉFINITIONS DES TERMES ET ÉTAT DES CONNAISSANCES AUTOUR DE L'ÉTUDE DU MICROBIOME

I. LE MICROBIOME ET SES COMPOSANTES

A. DÉFINITIONS

1. Microbiote

Le “microbiote” est une notion qui a émergé il y a une vingtaine d’années dans le domaine de la santé. D’abord en santé humaine dans le but d’explorer cette éventuelle cause de maladies et dans le but d’explorer de nouvelles pistes thérapeutiques. Le microbiote est donc aujourd’hui l’objet de très nombreuses recherches.

L’étude du microbiote ne se cantonne pas qu’au domaine médical et trouve des applications dans d’autres domaines tels que l’agriculture, l’écologie et l’agroalimentaire [10].

La diversité des domaines d’application de cette notion associée à ses nombreuses promesses entraîne un nombre colossal de recherches. Cependant ces études manquent de standardisation du fait de l’absence jusqu’en 2020 de consensus quant à la définition du terme “microbiote”. Ceci motive donc en 2020 la rédaction d’un consensus mené par le Microbiome Support Project en 2019 et regroupant les résultats d’un *workshop* et d’une enquête mondiale sur le sujet qui a permis de répondre à cette problématique.

Ce consensus définit alors le microbiote comme l’ensemble des microorganismes (archées, bactéries, champignons, levures, protistes) d’un écosystème [10,11]. Cette définition est cohérente avec l’étymologie du mot. En effet, en grec le terme “*micro*” (μικρος) désigne quelque chose de petit, tandis que le terme “*biote*” dérive de “*biota*” (βίωτος) qui désigne les organismes d’un écosystème [10,12]. Les différents systèmes du corps (digestif, cutané, urinaire, etc) sont autant d’écosystèmes avec leur microbiote spécifique.

L’étude du microbiote donne ainsi lieu à la mise en évidence d’une communauté stable d’un individu sain à l’autre. En effet, il a été observé qu’il est possible de caractériser une communauté microbienne que l’on va retrouver de manière significative dans des environnements similaires et spécifiques (ex : tube digestif) en association étroite avec le génotype de l’hôte [10].

Le microbiote est en perpétuelle interaction avec l’hôte mais également avec lui-même. Les échanges se font *via* des voies de communication intra- et interspécifiques telles que le quorum sensing [13] permettant la coopération en particulier au sein de biofilms, les transferts directs d’électrons (*via* des pili conducteurs ou des protéines de transports membranaires) en particulier dans les systèmes anaérobies [14] ou encore des communication indirectes par le biais de molécules volatiles [15]. Ces interactions se font par le biais des métabolites [16] de ce microbiote ce qui introduit une nouvelle notion : le métabolome.

2. Métabolome

Le métabolome correspond à l’ensemble des métabolites produits par le microbiote d’un milieu biotique [11]. En grec la racine “*metabol*” (“μεταβολή”) signifie “transformer/transformation” [12]. Le suffixe “-ome”, quant à lui, n’appartient pas au grec ancien - bien qu’il en découle indirectement - puisqu’il a plutôt été introduit dans la dénomination scientifique contemporaine. Ce suffixe a pour vocation de désigner une idée holistique plus ou moins abstraite selon le contexte [17]. Ici, ce suffixe englobe de manière exhaustive tous les métabolites d’un milieu biotique.

Le métabolome, est un outil clé de l’interaction intra- et interspécifique du microbiote [16]. C’est également la clé de voûte qui lie le microbiote et l’hôte [18]. En effet, certains métabolites sont reconnus par les immunoglobulines de type A (IgA), eux-mêmes pour partie sélectionnés par des lymphocytes T (Foxp3+) permettant à l’hôte de sélectionner son microbiote [19,20]. Cette reconnaissance par l’hôte de son microbiote et surtout de son métabolome va induire une réponse anti- ou au contraire pro-inflammatoire. Certains métabolites, au sein du tube digestif notamment, vont donc avoir une action d’activation de l’inflammasome induisant alors la production

d'interleukine 18 et de peptides antimicrobiens par les cellules entériques [18]. Au contraire, d'autres métabolites peuvent l'inflammasome inhiber en excès et causer alors une dysbiose. Ce mécanisme est notamment décrit dans le cas d'infection à *Clostridium difficile* chez l'Homme [21].

D'autres métabolites interviennent dans le bon fonctionnement du système immunitaire de l'hôte. En effet, ceux-ci se trouvent être un substrat essentiel au métabolisme des cellules de l'immunité en particulier pour les lymphocytes T régulateurs et les macrophages [18].

Enfin, la nature de ces métabolites est variée. En effet, on trouve parmi eux des acides gras à chaînes courtes ainsi qu'à chaînes longues, des acides aminés, des acides biliaires, des vitamines ou encore des polysaccharides. Ces molécules sont pour la plupart libres (métabolites sécrétés) mais elles peuvent être également liées, incluant certains composants bactériens cellulaires comme par exemple des protéines de membrane [22]. Chacune de ces molécules se trouve donc substrat ou produit dans le fonctionnement de l'ensemble du système [23].

3. Microbiome

Le microbiome correspond à l'ensemble des microorganismes qui interagissent *via* leurs métabolites au sein d'une niche écologique spécifique [10].

Ce terme dérive du grec ancien dans une étymologie très proche de celle du "microbiote" avec la désignation de petits éléments ("micro") ainsi que le terme "bio" qui s'apparente à la vie [12]. Le suffixe "-ome" indique là encore la notion d'ensemble [17], englobant de manière exhaustive tout ce qui touche au microbiote, c'est-à-dire les micro-organismes mais aussi leurs métabolites.

Le microbiome inclut tous les microorganismes du microbiote auxquels s'ajoutent toutes les molécules produites par ces microorganismes (métabolites, acides nucléiques, protéines), ainsi que celles produites par l'hôte et l'environnement, de même que les phages, virus, les reliques d'ADN et les conditions environnementales [10,11].

4. Eubiose et dysbiose

Les dysbioses correspondent à différents états de microbiote qui ont pour point commun de favoriser l'apparition de maladies [18]. Nous ne pouvons pas identifier ni caractériser un microbiote précis comme universellement sain ou pathogène. Bien qu'une communauté stable, soit identifiée pour la majeure partie des systèmes connus, il existe de nombreuses façons d'être en dysbiose [10].

Le consensus de 2020 décrit la dysbiose comme une altération de la composition du microbiote avec une diminution de la diversité et de la richesse de celui-ci aboutissant à une modification du métabolisme de ce microbiote en dysbiose. Celui-ci présente alors un effet en cascade sur le système immunitaire de l'hôte, offrant ainsi une opportunité de développement excessif à des agents pathogènes opportunistes [10].

Une dysbiose est à différencier du pathobiome, c'est-à-dire l'ensemble des agents pathogènes d'un environnement biotique [10]. Ces deux éléments sont étroitement liés puisque la perte de diversité du microbiote représentée par la dysbiose permet le développement excessif des populations de micro-organismes appartenant au pathobiome entraînant l'apparition de maladies. Mais la présence d'un pathobiome excessif n'est pas nécessaire au développement de maladies puisque ces dernières ne sont pas toutes liées à des agents "pathogènes" en tant que tels. En effet, le seul déséquilibre du microbiome suffit à altérer la réponse immunitaire de l'hôte et ainsi son état de santé tout en favorisant davantage encore le déséquilibre induit.

La dysbiose vient donc avec son contraire : l'eubiose. L'eubiose correspond à des un microbiote équilibré associé à ce que l'on considère comme un microbiome sain. Le microbiome sain, contrairement au microbiome en dysbiose, présente souvent une forte similarité d'un hôte à un autre. Toutefois, ce microbiote sain est un système en constante évolution. Ainsi l'eubiose d'hier, d'aujourd'hui et de demain, sont autant d'identités évoluant dans un micro-écosystème dynamique et interactif prompt au changement [10].

A l'issue de cette partie concernant le retour à la base de notre sujet, c'est à dire aux définitions de ce qui entoure l'étude du microbiote, nous pouvons proposer le schéma de synthèse suivant : (Figure 1).

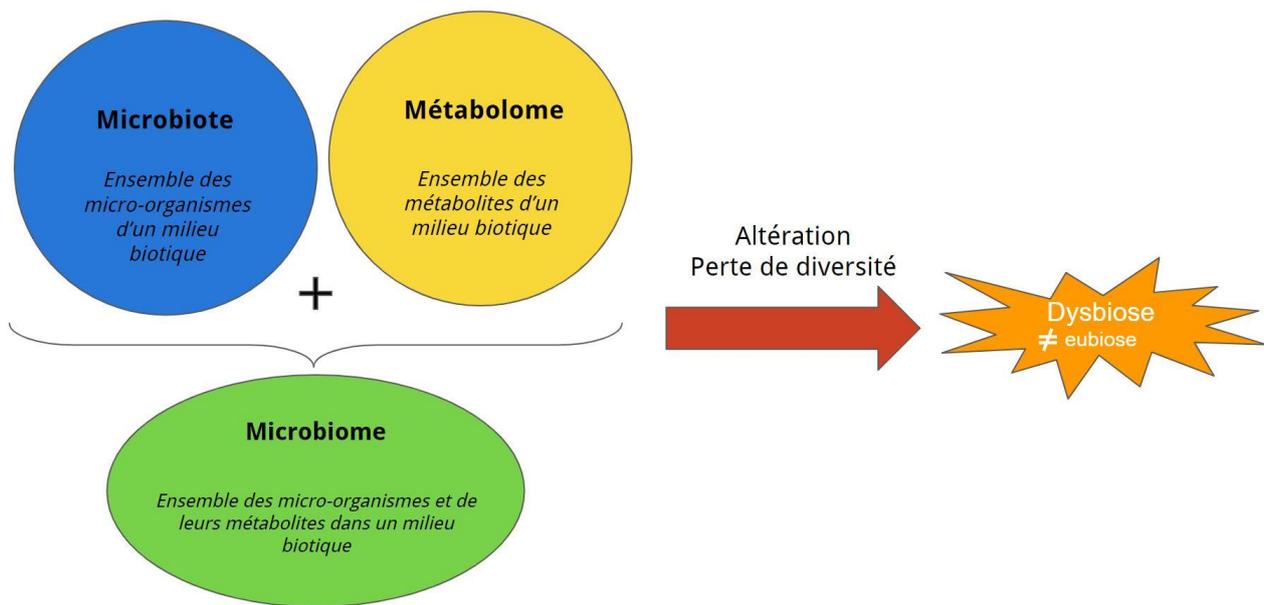


Figure 1 : **Schéma de synthèse des définitions des termes**

B. Microbiote et santé

1. Microbiote et microbiome

a) Notion d'holobionte

La découverte de l'importance de ce monde microscopique dans le bon fonctionnement de son hôte ouvre sur la notion d'"holobionte". L'holobionte est une unité fonctionnelle constituée d'un organisme pluricellulaire, que nous allons considérer comme l'hôte, et de l'ensemble des microorganismes qui lui sont associés (archées, bactéries, virus, champignons, protistes) avec leurs métabolites, c'est-à-dire le microbiome. Le déséquilibre du microbiome entraîne une détérioration de l'état de santé de l'hôte [10]. Il est donc crucial d'étudier les interactions hôte-microbiote pour mieux appréhender les problèmes de santé de l'hôte. Cette démarche entre davantage dans la tendance qui envisage une médecine personnalisée, adaptée non plus seulement à un individu, mais à un individu accompagné de l'ensemble de ses microorganismes. Cette idée est sous-tendue par la notion de co-évolution. C'est un équilibre en constante évolution. Il s'agit donc d'une extension du concept OneHealth à l'échelle de l'individu.

Un microbiote peut interférer avec d'autres systèmes et d'autres microbiotes. Par exemple, il a été mis en évidence que le microbiote du tube digestif pouvait agir sur le foie. Cet axe est appelé "gut-liver axis" [24]. En modifiant artificiellement le microbiote notamment par l'administration d'antibiotiques, cela induit une modification du fonctionnement hépatique en altérant l'activité de transcription hépatique *via* l'action inhibitrice de leurs métabolites sur les histones déacétylases [24,25]. À l'échelle de l'organisme, ceci a impliqué une diminution des capacités de détoxification et par ce biais une action hépatotoxique. Ainsi, le microbiote agit non seulement sur l'homéostasie de son milieu biotique mais également sur le fonctionnement d'autres organes de l'hôte [24].

Le microbiote intestinal agit également sur le système nerveux central, c'est ce que l'on appelle le "gut-brain axis" [25,26]. En effet, il a été démontré que le microbiote intestinal est capable de synthétiser la plupart des neurotransmetteurs, ainsi, il influence notre réponse au stress et nos comportements ce qui peut induire de la dépression et de l'anxiété chez les individus en dysbiose. Le microbiote intestinal est également impliqué dans de multiples maladies neurologiques et neurodégénératives telles que l'autisme, la maladie de Parkinson ou la maladie

d'Alzheimer [25]. Cette voie d'interaction est une voie à double sens puisque des modifications au niveau du système nerveux central peuvent aussi entraîner des modifications du microbiome [25].

Une autre voie d'interaction est celle qui lie le microbiote (notamment intestinal) au système immunitaire. En effet, les métabolites produits par le microbiote sont des éléments importants du métabolisme de certaines cellules du système immunitaire (lymphocytes T régulateurs et macrophages). De plus, ils sont capables d'activer ou au contraire d'inhiber l'inflammasome et jouent donc sur l'activation ou non de ce système. Cette voie est, elle aussi, à double sens puisque c'est le système immunitaire qui sélectionne le microbiote *via* les IgA et la production de peptides antimicrobiens [18–20].

Le microbiote intestinal interagit également avec le système respiratoire qui possède lui aussi son propre microbiote, de même que le système urinaire ou encore avec la peau [16,27]. Chacun de ces systèmes interagit notamment en modulant la réponse immunitaire de l'autre système. Par exemple, une dysbiose intestinale peut entraîner l'apparition de maladies respiratoires telles que l'asthme, ou encore des dermatites atopiques au niveau cutané [27]. Là encore, c'est une interaction à double sens.

b) Eubiose et dysbiose

Dans le but de déterminer le moment adéquat pour mettre en place des traitements pour juguler une éventuelle dysbiose, il est important en premier lieu de réussir à identifier la limite subtile qui sépare une eubiose d'une dysbiose [23].

La composition du microbiote intestinal est variable au cours de la vie de l'individu selon son âge, son alimentation mais également les traitements reçus, dont les antibiotiques notamment [16,18]. En effet, les traitements antibiotiques impactent de façon significative notre microbiote que soit lors d'exposition directe ou indirecte par voie alimentaire résiduelle notamment [18]. Ainsi il a été démontré que des modulations significatives du microbiote intestinal étaient observées lors d'administration quotidienne d'antibiotiques chez des souris, même avec des doses très faibles d'antibiotiques comme ce que l'on peut rencontrer dans le cas d'une exposition alimentaire résiduelle. Les souris témoins ne montraient en revanche aucune altération de leur microbiote intestinal. Bien que le microbiote des souris traitées retrouve son état initial dès l'arrêt de l'exposition, les conséquences sur le métabolisme de l'hôte perdurent [28].

Un autre facteur important de variation du microbiote intestinal est le stade physiologique de l'individu. En effet, selon que l'individu est immature sexuellement, en phase pubertaire ou à maturité sexuelle, ou encore en cours de gestation ou subissant tous types de variations hormonales (stérilisation chimique ou chirurgicale, ménopause, andropause, ...) des variations importantes de la composition du microbiote intestinal mais aussi urinaire ont été démontrés [25,29,30].

Enfin les expériences vécues et plus particulièrement les phases de stress influencent fortement et durablement la composition du microbiote par le biais des stéroïdes sécrétés lors des épisodes de stress. Leur action sur la composition du microbiote est donc d'autant plus importante que le stress est chronique et intense [25].

Non seulement le microbiote varie au cours de la vie d'un individu mais il varie aussi au cours de la journée. Effectivement, il a été mis en évidence que le microbiote évolue dans sa composition selon le rythme circadien auquel est soumis leur hôte [24]. Ce qui complexifie davantage encore l'identification de l'eubiose au sein même d'une journée.

Ainsi, de nombreux facteurs de variations compliquent l'institution d'une limite claire entre eubiose et dysbiose. Ils compliquent par la même occasion l'identification d'une dysbiose qu'elle soit déjà clairement pathogène ou encore dans un stade d'évolution précoce.

c) Pistes thérapeutiques et microbiote

Des pistes thérapeutiques ont donc été développées ou sont encore en développement pour corriger des dysbioses. En effet, les méthodes de transfert de microbiotes telles que la transplantation de matière fécale (TMF) ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement de la colite à *Clostridium difficile* chez l'Homme. Cependant, l'objectif est désormais d'étendre leur utilisation. En effet, chez l'Homme la pratique des TMF n'est actuellement autorisées que dans le

traitement des infections à *Clostridium difficile* et leur utilisation reste encore marginale chez l'animal [23].

En ce qui concerne les probiotiques et prébiotiques leur efficacité laisse malheureusement encore à désirer. En conséquence, en 2017, l'Administration de l'Alimentation et du Médicament des États-Unis ne recommandait leur utilisation dans le traitement d'aucune maladie. Une explication possible de cette efficacité insuffisante repose sans doute sur la grande variabilité interindividuelle des microbiotes en dysbiose. En revanche la TMF, autre modulateur du microbiote, a fait ses preuves et est particulièrement efficace dans le traitement de pathologies dont l'origine est une dysbiose.

Cependant cette méthode présente des risques, notamment en matière de transferts d'agents potentiellement pathogènes [23]. Pour en vulgariser l'image nous pouvons considérer l'exemple qui suit : il ne serait pas question de soigner un patient de la peste en lui administrant par la même occasion le choléra.

d) Le microbiome et ses enjeux

Le microbiome offre une approche plus complète avec un potentiel médical non négligeable. En effet, il nous permet d'espérer trouver une cause à certaines maladies jusque là considérée comme idiopathiques, des diagnostics précoces ainsi que des possibilités thérapeutiques.

Néanmoins son étude reste pour le moment limitée. En effet, à l'heure actuelle les études se focalisent essentiellement sur la partie bactérienne du microbiome. Cependant, le monde fongique de même que le métabolome occupent une place de plus en plus importantes dans les études. Quelques études s'intéressent également au monde viral dans le cas de maladies précises telles que les OUFs [31].

Malgré tout, l'étude de ces domaines du microbiome (fongique, viral, métabolomique, etc) sont encore en minorité - bien que tendant à s'accroître - ce qui rend la connaissance du microbiome encore incomplète.

Il est à noter que les études utilisent très souvent le terme "microbiome" de manière abusive, puisqu'on ne parle en réalité que d'une fraction de celui-ci : le règne bactérien. De la même manière, les thérapeutiques développées ne s'appliquent là encore qu'à cette même fraction du microbiome, sans forcément tenir compte d'éventuelles interactions avec les autres composants de ce dernier. Cette approche partielle permettrait d'expliquer l'efficacité parfois partielle de ces thérapeutiques comme c'est le cas pour les pré- et probiotiques.

2. Métabolome

Le métabolome présente des enjeux similaires à ceux du microbiote : étiologiques, diagnostiques et thérapeutiques. Cependant ces enjeux et ces découvertes prometteuses viennent bien entendu avec leurs limites.

a) Enjeux étiologiques et diagnostiques du métabolome

Le microbiote nous a montré ses limites quant à la possibilité de l'utiliser à des fins étiologiques et diagnostiques. En effet, bien qu'il soit relativement aisé de mettre en évidence une dysbiose, celle-ci n'en reste pas moins peu voire pas spécifique de la maladie présentée ou recherchée [23].

A contrario, le métabolome se veut plus spécifique d'une maladie donnée. En effet, plusieurs dysbioses peuvent aboutir à la formation d'un même métabolome pathologique induisant une dérégulation des interactions hôte-microbiote altérant ainsi mutuellement la santé de l'un et de l'autre [23].

De cette façon, il paraît envisageable d'identifier un métabolome pathogène associé à certaines maladies et qu'il leur soit spécifique. Ainsi, ceci nous permettrait d'apporter une étiologie et donc un schéma pathogénique à de multiples maladies dont l'étiologie est encore inconnue à ce jour, comme c'est le cas pour la cystite "idiopathique" féline et l'obstruction urétrale féline.

Le fait d'identifier un métabolome pathologique spécifique de ces maladies permettrait donc également de développer des tests visant à le mettre en évidence dans un cadre diagnostique. Un

diagnostic précis et précoce et non plus d'exclusion [2] permettrait alors d'assurer une prise en charge plus précoce et surtout ciblée.

b) Enjeux thérapeutiques

Agir sur le métabolome directement au lieu d'agir sur le microbiote permet de s'affranchir d'un mode d'action indirect souvent peu efficace. En effet, il a été démontré que les thérapeutiques visant la modification du microbiote, en particulier les pré- et probiotiques, se trouvaient finalement assez peu efficaces [23]. L'explication de cette faible efficacité, se trouve dans le fait qu'il existe moult microbiotes en dysbiose. Ainsi, une thérapie généraliste finit régulièrement par n'agir que sur un seul type de dysbiose, souvent minoritaire qui plus est. D'autre part, ces médicaments ne prennent en compte que l'équilibre bactériologique et non les autres microorganismes du microbiome ni leurs interactions, d'où une réponse partielle. Pour autant, des dysbioses différentes peuvent tout à fait aboutir à un même métabolome pathologique. Or c'est ce dernier qui engendre l'ensemble des interactions entre les différents règnes biologiques du microbiome. Ainsi, développer des thérapeutiques qui corrigent le métabolome permettrait de s'affranchir de la limite imposée par la très grande variabilité du microbiome ainsi que de l'identification encore partielle de celui-ci [23].

Il est également possible d'identifier des métabolites pro-inflammatoires, ou au contraire, anti-inflammatoires. Ceci représente donc une piste prometteuse à explorer vis-à-vis de toutes les maladies faisant intervenir une inflammation chronique comme c'est le cas pour la cystite idiopathique féline qui nous intéresse ici, mais également pour bien d'autres maladies que ce soit en médecine vétérinaire ou humaine.

Cette nouvelle famille de médicaments vient s'inscrire à la suite des probiotiques et des prébiotiques et introduit le nom "post-biotique", en lien avec son point d'intervention situé en aval dans la chaîne de fonctionnement du microbiome [16,23].

L'intervention thérapeutique sur le métabolome ne modifie pas uniquement les interactions entre le microbiote et l'hôte mais également au sein du microbiote. Ainsi, bien que l'idée première laisse supposer que l'on règle uniquement une conséquence de la dysbiose sans corriger la dysbiose elle-même, la modification artificielle du métabolome agit également sur la sélection du microbiote. En effet, il a été démontré que l'infection à *Clostridium difficile* chez l'Homme pouvait être partiellement mais significativement jugulée *via* l'administration d'un métabolite qui s'inscrit dans la famille des acides biliaires secondaires [32]. Un deuxième exemple montre que l'ajout d'histamine et de spermine contribue à l'altération pathologique du microbiote en inhibant la production d'interleukine 18 (IL-18) et de peptide antimicrobien. A l'inverse, l'ajout de taurine dans ce milieu en dysbiose permet un retour du microbiote à un état sain [21]. Ainsi, nous avons la preuve qu'agir sur le métabolome permet non seulement de traiter les voies métaboliques pathogènes pour l'hôte et d'apporter ainsi une guérison clinique mais également de rétablir un microbiote sain. Cependant, dans la plupart des cas, cette thérapie métabolomique n'a montré qu'un rôle d'amorçage vis-à-vis du retour à l'eubiose, montrant ainsi la limite de ce que l'on peut attendre de la gestion thérapeutique du métabolome.

c) Limites de l'étude du métabolome

Bien que le métabolome apporte de belles perspectives d'un point de vue diagnostic ainsi que thérapeutique, celui-ci présente néanmoins des limites.

Tout d'abord, le problème est d'identifier clairement un métabolome sain versus un métabolome pathologique. En effet, le métabolisme de l'hôte, tout comme celui de son microbiote suit un rythme circadien [24]. Ainsi, le métabolome d'un système biotique est variable au cours de la journée ce qui implique quelques complications dans l'identification précise d'un métabolome tant pathologique que sain.

D'autre part, bien que l'idée de régler le problème de déséquilibre du métabolome soit très séduisante, celle-ci ne permet pas (dans la majeure partie des cas) à elle seule de régler la dysbiose qui est à l'origine de ce déséquilibre, ni son éventuelle cause. Elle présente seulement un rôle d'amorçage. Ainsi, cette promesse thérapeutique semble être une première approche intéressante notamment au niveau médical au sens pratique du terme puisqu'elle permet de gérer

la crise inflammatoire. Cependant, cette thérapeutique à elle seule ne permet pas – en général - de gérer sur le long terme les récurrences potentielles liées à la dysbiose toujours présente.

Ainsi, bien que l'action médicale métabolomique soit prometteuse sur une gestion à court terme des différentes maladies - inflammatoires chroniques notamment -, elle semble nécessiter une association avec une thérapeutique ayant pour but de régler malgré tout la dysbiose présente. De ce fait, il semblerait à l'avenir que ce genre de médicament doive être couplé à d'autres thérapeutiques agissant directement sur le microbiote, comme par exemple l'alimentation et les modulateurs du microbiote (pré-, probiotiques, TMF) (Figure 2). Cette association se verra donc spécifique à chaque individu selon la dysbiose présentée, ce qui s'inscrit dans la tendance actuelle d'une médecine de plus en plus personnalisée [23].

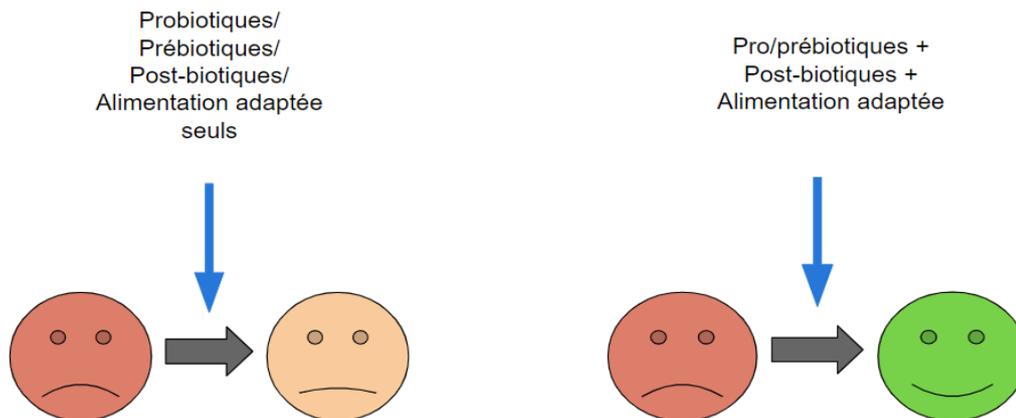


Figure 2 : **Approche thérapeutique suggérée par les limites relatives de l'étude du microbiote, microbiome et métabolome.**

II. Techniques d'amplification, identification et quantification

A. Principales techniques d'identification et de quantification du microbiote bactérien

Les méthodes d'analyse du microbiote notamment bactérien sont particulièrement nombreuses. Certaines ont une importance historique tandis que d'autres sont devenues indispensables pour obtenir des données dans des milieux très spécifiques (milieu urinaire par exemple), le tout en un temps record avec des moyens financiers divers. Nous aborderons ainsi dans un premier temps les méthodes de cultures "classiques" et améliorées. Par la suite, nous aborderons des méthodes non culture-dépendantes dont des analyses ayant recours au séquençage telles que la technique du séquençage du gène de l'acide ribonucléique ribosomal (ARNr) 16S et le séquençage shotgun ainsi que des techniques faisant appel à de la spectrométrie de masse et à de la fluorescence *in situ*.

1. Méthodes culture dépendantes

a) Culture classique

La culture que nous qualifierons par la suite de “classique” se décompose en deux grandes étapes : une première étape de culture/isolement puis une seconde d'identification phénotypique et biochimique [33].

En premier lieu se trouve l'étape de culture. Différents milieux de culture sont ensemencés à partir d'un prélèvement donné. Ces milieux de cultures sont très variés et sont donc à choisir en amont selon les espèces recherchées. Les milieux les plus couramment utilisés sont des milieux solides gélosés avec notamment des géloses au sang (frais ou cuit), des géloses « Chromogenic peptide substrates » (CPS), des milieux sélectifs tels que les milieux Chapman, Drigalski ou Löwenstein-Jensen et bien d'autres. Il existe également des milieux liquides, mais ceux-ci sont moins répandus du fait de la difficulté d'isolement bactérien *a posteriori*. S'ensuit une phase d'incubation qui généralement 18 heures à 24 heures. Ce temps est suffisant, à 37°C, pour que la plupart des populations bactériennes les plus couramment recherchées poussent. Il peut être significativement rallongé selon les souches bactériennes recherchées et les conditions d'incubation. Cette incubation peut être réalisée en milieu aérobie ou au contraire anaérobie [33].

Vient alors la phase d'identification. L'identification passe par la combinaison de plusieurs éléments dont le milieu de culture sur lequel les colonies bactériennes ont poussé, la quantité de colonies (comptage quantitatif ou semi-quantitatif) mais également l'aspect macroscopique des colonies en présence : leur taille, leur forme, leur couleur, l'aspect de leur bordure ainsi que la présence d'éventuel halo d'hémolyse sur une gélose au sang. S'ajoutent à ces caractéristiques phénotypiques des caractéristiques biochimiques. Celles-ci peuvent provenir de tests rapides comme des tests coagulase, oxygénase ou encore catalase. Elles peuvent également découler de l'ensemencement de galeries biochimiques spécifiquement choisies en amont en fonction de ce que l'on recherche. L'étape d'identification représente souvent un délai supplémentaire d'incubation de 24h à moins d'avoir recours à certains automates qui permettent d'avoir le résultat de la galerie biochimique en quelques heures seulement [33]. Un exemple de galerie après incubation est présenté ci-dessous (Figure 3).



Figure 3 : **Galerie biochimique d'identification bactérienne après incubation** [33]

Bien qu'assez aisée à réaliser et surtout peu coûteuse, cette méthode représente un budget temps considérable. Elle est par ailleurs bien moins sensible et spécifique que nombre d'autres techniques. Ainsi il est courant de ne pas aboutir à un résultat à l'issue de ces deux étapes que sont la culture et l'identification [33–35]. En effet, 99% des souches bactériennes connues ne se développent pas lorsqu'on utilise des méthodes de culture standards telles que décrites ci-dessus [34]. En ce qui concerne les bactéries parvenant à se développer dans ces conditions, l'étape d'identification phénotypique et biochimique n'est malgré tout pas toujours concluante [33,36]. Il faut alors, soit renouveler cette étape avec des galeries biochimiques plus larges ou alors avoir recours à des techniques d'identification moléculaires telles que le séquençage du gène de l'ARNr 16S par exemple [33]. Ainsi ces étapes supplémentaires ajoutent encore un délai à une analyse qui demande déjà un temps considérable ; ce qui peut être critique dans certaines situations. Enfin, bien que cette technique puisse malgré tout être intéressante lors

de la recherche d'un très petit nombre de souches bactériennes, sa mise en pratique devient bien plus laborieuse lors d'étude de tout un microbiote. S'ajoute à cela la diversité des besoins de chacune des souches et de leur temps de croissance, ce qui peut fausser les résultats dans le cas où le substrat et/ou les conditions d'incubation seraient plus en faveur d'une ou plusieurs souches en comparaison d'autres souches bactériennes.

b) Expanded quantitative urine culture (EQUC)

Pendant de nombreuses années, les scientifiques ont affirmé que l'urine était stérile. En effet, les techniques de cultures bactériennes présentées dans le paragraphe précédent ne révèlent en général que très peu voire aucune population bactérienne sur des échantillons d'urines prélevés sur des individus sains. Ainsi, une nouvelle technique de culture appelée "Expanded Quantitative Urine Culture" (EQUC) a été élaborée dans le but d'étudier les bactéries présentes dans la vessie [37]. Cette technique est bien plus intéressante que la technique de culture bactérienne classique vis-à-vis des prélèvements urinaires car elle se base sur l'utilisation de plus grands volumes d'échantillons, des substrats de culture variés, des conditions de culture diverses en termes de température mais aussi de conditions atmosphériques, et enfin un temps d'incubation plus long [29,34]. Ainsi les bactéries qui ne se développent pas dans des conditions de culture "classiques" se développent *via* la technique EQUC et peuvent être par la suite identifiées - identification phénotypique ou par spectrométrie de masse telle que MALDI-TOF-MS - grâce à cette technique de culture [37,38]. On remarque dans l'étude de Evann E. Hilt, *Urine is not sterile* [37], que 92% des bactéries mises en évidence par la technique EQUC ne se développent pas dans les conditions de culture classique.

En revanche, un biais possible de cette technique est la potentielle surreprésentation de certaines espèces bactériennes à qui cette technique fournit un substrat adéquat, favorisant ainsi leur croissance. Inversement, il persiste malgré tout certaines espèces bactériennes récalcitrantes qu'il n'est pas possible de mettre en évidence *via* cette technique. Il faudra donc compléter les résultats de cette méthode avec une analyse moléculaire afin d'avoir un résultat le plus exhaustif possible [29]. Finalement, un avantage de cette technique est qu'elle détecte uniquement des bactéries avec un métabolisme actif, donc vivantes et non d'éventuels reliquats d'ADN comme cela peut-être le cas avec la technique 16S rARN. Ainsi il y existe un réel intérêt à comparer les deux familles de techniques pour aboutir au résultat le plus exhaustif possible [38].

2. Méthodes non culture-dépendantes ou techniques moléculaires

Ces techniques se sont développées de manière exponentielle au cours des 20 dernières années, en particulier dans le domaine de l'étude du microbiote intestinal de l'Homme mais également de nos animaux domestiques. Elles ont ainsi relégué les anciennes méthodes culture-dépendantes au plan "historique", devenant alors les techniques de choix en matière d'étude des microbiotes [35].

Parmi ces techniques se trouvent les techniques de Fluorescence *In Situ* Hybridization (FISH), de Polymerase Chain Reaction (PCR), de Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation Time-Of-Flight (MALDI-TOF), ainsi que les techniques de séquençage avec notamment les techniques de séquençage du gène de l'ARNr 16S, de séquençage shotgun ou encore de pyroséquençage 454.

a) Fluorescence in situ hybridization (FISH)

La technique de Fluorescence *In Situ* Hybridization (FISH) a pour objectif la détection, la localisation et la quantification d'une séquence ADN ou ARN cible [35,36,39-41].

L'échantillon est déposé sur une lamelle de verre où il est exposé à une sonde. Cette sonde est une séquence d'ADN associée à une molécule fluorescente. Ainsi, lorsque la sonde spécifique d'une séquence complémentaire cible s'y fixe, la fluorescence va pouvoir indiquer la présence ainsi que la localisation de la séquence cible. La lecture se fait par le biais d'un microscope à fluorescence ou microscope confocal [39,41].

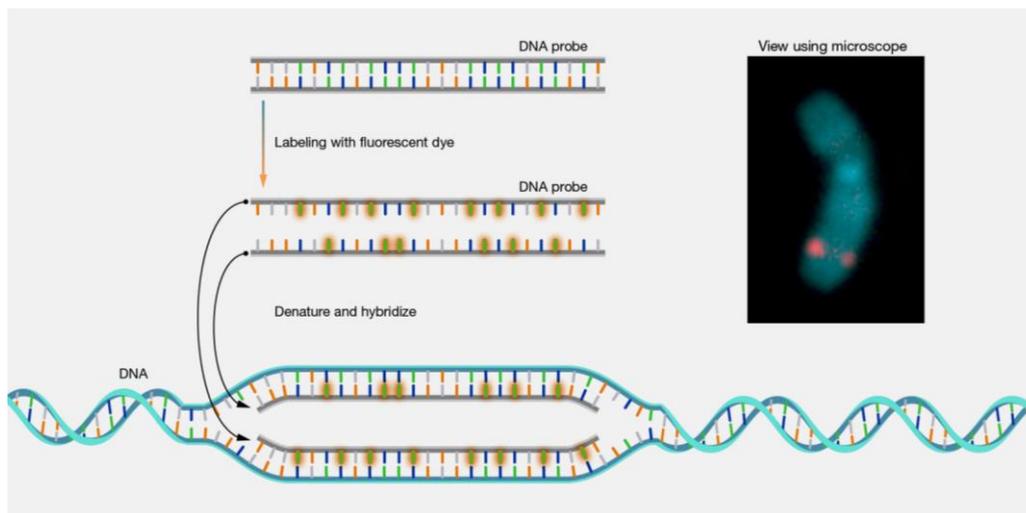


Figure 4 : Schématisation du concept de l'hybridation par fluorescence *in situ* [39]

Son utilisation dans le cadre de l'étude du microbiote est finalement assez peu répandue. Son utilisation principale est la localisation d'un gène ou d'une séquence d'acides nucléiques dans leur environnement tissulaire, cellulaire, au sein d'un génome, ou bien au sein d'un chromosome intact. La FISH a été utilisée à grande échelle pour la première fois dans le cadre du *Human Genome Project* dans les années 2000 [39]. Elle est depuis devenue un véritable « gold standard » en matière de recherche d'aberrations génomiques, de réarrangements chromosomiques, tout particulièrement dans des processus cellulaires malins ou plus généralement pathologiques [41].

Pour ce qui est de son utilisation dans le domaine du microbiote, elle est encore restreinte à la détection, la localisation et la quantification des différentes populations bactériennes au sein du microbiote. Il est également possible d'aller jusqu'à l'identification au niveau du genre voire de l'espèce bactérienne en utilisant des sondes spécifiques du groupe bactérien. Ces sondes sont façonnées pour être en association avec un code de fluorescence construit. Actuellement nous sommes capables de coder jusqu'à 1001 types de fluorescence différents, ce qui permet d'identifier différentes séquences au sein d'un même échantillon. La technique FISH permet entre autres de s'affranchir des méthodes culture-dépendantes du point de vue de l'isolement et de l'identification des micro-organismes en présence [41].

Bien que cette technique présente des champs d'application et des performances inégalées par d'autres techniques, elle présente de nombreux inconvénients. Tout d'abord, cette technique est particulièrement laborieuse à mettre en place car elle nécessite de nombreuses manipulations dont des étapes de fixation et de rinçage multiples qui demandent à la fois du temps et un personnel expérimenté [35,40,41]. S'ajoute à ceci le problème du choix des sondes. En effet, bien que de nombreuses sondes soient commercialisées, les laboratoires sont souvent contraints de concevoir eux-mêmes leurs sondes. Ces sondes représentent un coût élevé qu'il faut ajouter à celui des techniciens [35,40,41]. Cela va sans parler du problème de standardisation que cela entraîne. Ainsi d'un laboratoire à l'autre, non seulement existe-t-il une variation des sondes utilisées, mais également une diversité de protocoles appliqués. En effet, la cinétique de l'hybridation dans des échantillons cytologiques n'étant pas connue, contrairement à la cinétique *in vitro*, cela complique la comparaison des résultats d'analyse entre eux. Pour cela il faudrait arriver à la saturation d'hybridation, or cela demande à ce que l'on laisse plus de temps de réaction ; ce qui implique une perte de temps considérable. Finalement, s'il est souhaité que ces analyses soient reproductibles et sensibles, alors il faut augmenter le temps de réaction [41]. L'ensemble de ces éléments font de cette technique une méthode intéressante mais encore difficilement applicable à des études menées à grande échelle.

Depuis maintenant plusieurs années, la technique FISH est à l'essai dans un couplage avec une technique microfluidique [40,41]. Celle-ci consiste à reproduire la technique FISH à l'échelle du micro- voire du nanolitre. Ceci permet de répondre à de nombreux enjeux avec notamment la possibilité d'automatiser le processus et donc de rendre cette technique bien moins laborieuse et plus facile à standardiser. La diminution drastique des volumes utilisés permet également de réduire la quantité de sondes nécessaires et donc par la même occasion le coût associé.

L'ajout de la microfluidique à la FISH rend par ailleurs cette méthode plus sensible que sa version initiale. La cinétique étant accélérée, le temps incombant à cette méthode est grandement diminué ; à tel point qu'il devient envisageable de concurrencer les techniques hauts débits telles que le séquençage du gène de l'ARNr 16S ou encore le shotgun sequencing. Cette optimisation de la FISH est encore à l'étude à l'heure actuelle mais reste malgré tout très prometteuse. Elle a le potentiel de devenir une technique beaucoup plus répandue dans le domaine laborantin et de la recherche [40,41].

b) Polymerase Chain Reaction (PCR)

La « Polymerase Chain Reaction » (PCR), qui en français devient Amplification en Chaîne par Polymérase, est une technique de répliation de séquences d'ADN ciblées *in vitro* [42].

Une séquence donnée au sein d'un échantillon est ciblée par le biais d'amorces spécifiques. Ces amorces sont des chaînes oligo-nucléotidiques qui vont permettre la répliation de la séquence sur laquelle elles se fixent de manière spécifique.

Chaque cycle se déroule en trois étapes successives. Une première étape consiste en la dénaturation de la double hélice d'ADN. Une fois l'ADN dénaturé, les amorces viennent, au cours d'une seconde étape, se fixer sur leur séquence cible. Ces dernières viennent délimiter la séquence à répliquer. Vient alors la troisième étape, étape de polymérisation, où une polymérase vient synthétiser la séquence complémentaire. Cette polymérase est capable d'agir dans des conditions de température élevée (jusqu'à 94°C avec une activité optimale à 72°C), c'est la TAQ-Polymérase. Ainsi un premier cycle vient de se dérouler. Ces mêmes étapes vont être répétées entre 20 et 50 fois jusqu'à obtenir une quantité suffisante de la séquence cible, à hauteur de plusieurs millions voire milliards d'amplicons [42,43]. Nous trouverons ci-dessous un schéma du déroulement d'une PCR (Figure 5).

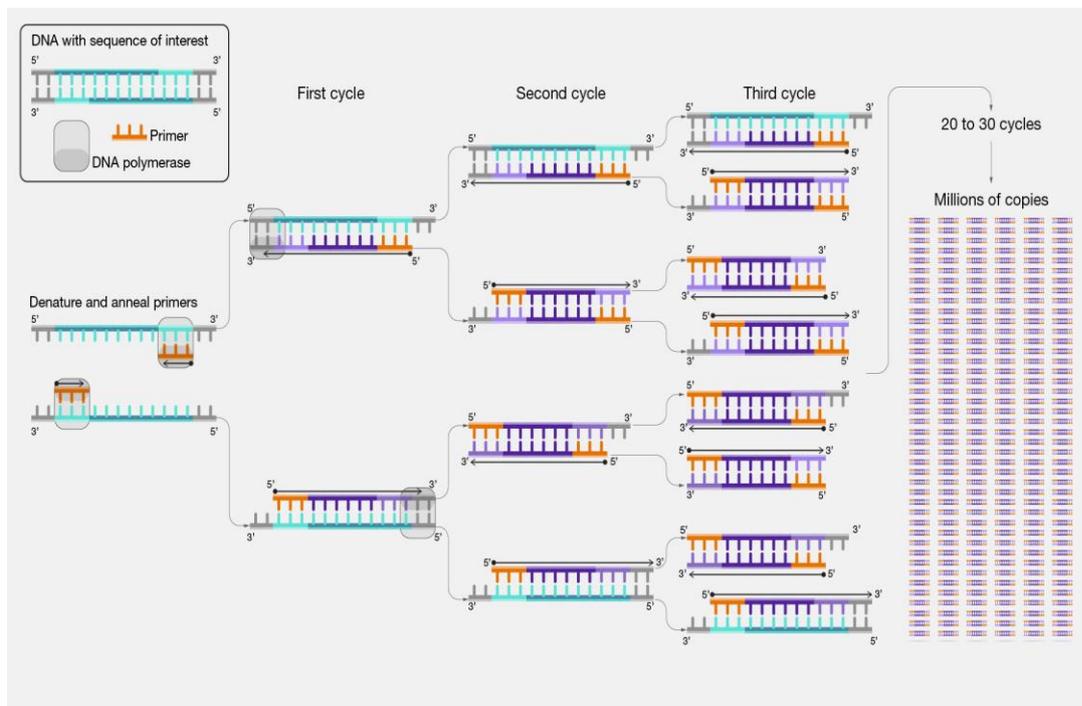


Figure 5 : **Schématisation du concept de polymérase chain reaction** [43]

Cette technique peut également être appliquée à un échantillon d'ARN. Il sera alors simplement nécessaire d'ajouter une première étape de rétrotranscription avant de lancer les cycles de PCR, on parle alors de RT-PCR.

L'intérêt d'une telle technique est en particulier de fournir une quantité d'échantillon suffisante pour réaliser des analyses supplémentaires et notamment des analyses d'identification de microorganismes dans le cas de l'analyse de microbiote.

Parmi les dérivés de cette technique se trouve la PCR en temps réel ou PCR quantitative (qPCR). Elle permet non seulement de détecter, mais également, comme son nom l'indique, de quantifier la séquence cible tout au long du déroulement des cycles. C'est un marquage fluorescent activé à chaque nouvelle séquence synthétisée qui est mesuré et qui donne ainsi la quantité de fragments amplifiés en temps réel [44].

Ainsi tandis que la PCR simple et la RT-PCR cherchent simplement à obtenir une quantité suffisante d'échantillon pour réaliser davantage d'analyses, la qPCR a pour objectif de détecter et directement quantifier une séquence ADN ou ARN cible.

L'intérêt de ces techniques d'amplification par rapport à des techniques culture-dépendantes est tout d'abord leur rapidité. En effet, une PCR simple dure seulement une dizaine de minutes, contre plusieurs jours pour ce qui est des cultures. D'autre part, la PCR et ses dérivés permettent l'amplification de tout micro-organisme, y compris les micro-organismes réfractaires à la culture, représentant ainsi la seule technique d'amplification permettant d'amplifier ces espèces. Enfin, en plus des précédents avantages mentionnés, elle est également reproductible. En résumé, la PCR et ses dérivés sont des techniques à la fois sensibles, reproductibles et rapides. Sans oublier qu'en général cette technique permet de faire fi d'une éventuelle initialisation de traitement antibiotique dans le cas de recherche bactérienne [45].

Bien entendu, cette méthode vient avec son lot d'inconvénients. La limite majeure que l'on retrouve dans l'utilisation de cette méthode est le risque de contamination. En effet, lors de PCR large spectre comme c'est le cas dans l'étude des microbiomes, l'amplification n'est pas spécifique et donc tout contaminant environnemental s'accordant avec les amorces subira lui aussi une amplification. Cela implique donc de travailler avec la plus grande rigueur pour la mise en pratique de cette méthode mais également de poser un regard critique sur les résultats de séquençage ou de détection qui en découlent [45]. Le choix des amorces est également critique en termes de sensibilité et une PCR large spectre sera en général moins sensible qu'une PCR ciblée. Par ailleurs, la polymérisation induit parfois son lot d'erreurs, comme par exemple des délétions ou des insertions de nucléotides, voire même la création de séquences chimères. Ainsi, une partie des

amplicons ne sont en réalité que des erreurs induites au cours de la polymérisation [46–48]. Il est donc nécessaire de faire une interprétation fine des résultats obtenus suite à ce type d'amplification.

Enfin, pour ce qui est de la détection des amplicons, la détection par PCR quantitative est plus sensible qu'une PCR classique associée à une détection sur gel [45].

c) Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation Time-Of-Flight (MALDI-TOF)

La technique dite de « Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation Time-Of-Flight » plus couramment désignée comme technique MALDI-TOF fait partie des techniques couramment utilisées dans l'étude des microbiotes. On l'emploie en routine dans le cadre de l'identification de micro-organismes bactériens ou fongiques depuis les années 2000 [49], mais elle existe depuis les années 1970 [50].

Cette technique fait appel au concept de spectrométrie de masse. Dans ce contexte, chaque échantillon déposé dans une matrice, subit une ionisation suite à l'action d'un laser UV. Les ions sont alors mis en mouvement sous l'action d'un champ électrique et leur déplacement va alors être fonction de leur masse et de leur charge. L'analyseur va donc séparer chaque ion selon ces caractéristiques. Ils vont ensuite traverser plusieurs grilles avant d'atteindre le tube de vol où l'automate va déterminer le temps de vol ("time of flight") avant l'arrivée de chaque ion sur le détecteur; les ions les plus légers étant les plus rapides. Ce temps de vol va donc permettre de calculer la masse de chaque ion. L'automate obtient donc les caractéristiques précédemment citées de chaque ion et forme, avec la somme des caractéristiques de tous les autres ions de l'échantillon, un spectre spécifique de cet échantillon. Ce spectre, comparé à une vaste banque de données, permet l'identification du contenu du prélèvement [51]. Vous trouverez ci-dessous un exemple de spectre obtenu *via* cette méthode (Figure 6).

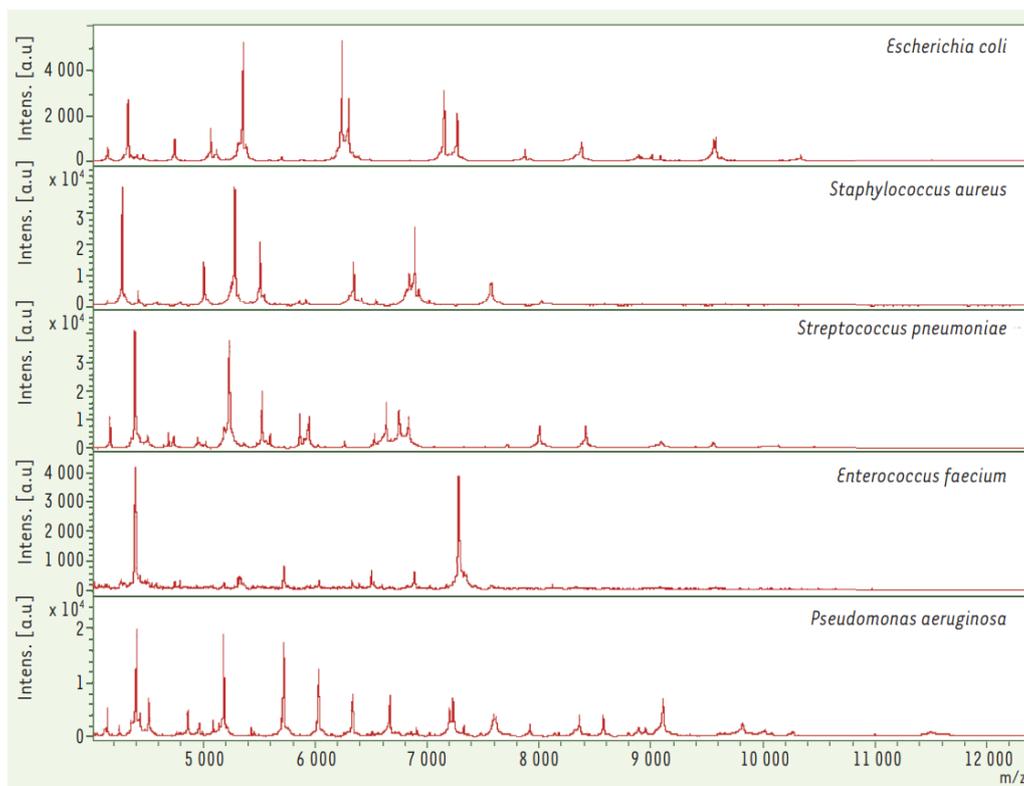


Figure 6 : **Exemples de spectres d'identification bactérienne par la technique de MALDI-TOF** [51]

L'ensemble du procédé décrit ci-dessus est particulièrement rapide. En effet, il donne un résultat en quelques minutes seulement. De plus, ce résultat s'avère particulièrement précis avec

un niveau de précision dépassant parfois les compétences de l'analyse du gène codant l'ARNr 16S qui peine parfois à obtenir une identification atteignant le niveau de l'espèce [51].

Cette technique est par ailleurs bien moins coûteuse que les techniques de séquençage et est également plus accessible du point de vue de son utilisation [51].

Enfin, point majeur vis-à-vis du sujet qui nous occupe aujourd'hui, cette technique est utilisable sur des échantillons exigeants tels que les échantillons urinaires, et ce avec une grande exhaustivité [51].

Il existe bien-sûr des limites à l'utilisation de telles méthodes. En effet, l'article de Bizzini *et al.* publié en 2010 [49] montre qu'il existe malgré tout quelques inexacitudes en comparaison des techniques d'analyses phénotypiques. L'auteur les explique par un manque d'exhaustivité de la base de données de l'époque à laquelle se réfère l'automate [49]. Depuis cette étude, cette base de données s'est largement étoffée avec l'usage et s'est ainsi débarrassée en grande partie de ces inexacitudes.

Il est néanmoins possible d'avoir recours à une phase de préparation afin d'améliorer la précision. Celle-ci relève d'une phase préalable d'extraction protéique [49]. Cette étape représente une légère perte de temps mais laisse à la technique de MALDI-TOF son titre de méthode la plus rapide en comparaison des méthodes historiques. Elle lui octroie par ailleurs très grande précision.

Ainsi, par bien des manières, la technique de MALDI-TOF supplante ses concurrentes culture-dépendantes [49,50]. Toutefois, il subsiste une notion de complémentarité vis-à-vis de ces techniques puisqu'elles permettent également une amplification parfois nécessaire à la réalisation de l'identification qu'apporte le MALDI-TOF [37]. En cas d'utilisation d'une méthode d'amplification culture-dépendante, il est important de bien considérer le milieu de culture puisqu'il peut influencer le spectre analysé par l'automate, notamment par le biais des peptides qui le composent [51]. La phase préalable d'amplification peut également être réalisée par PCR.

d) Séquençage

(1) Séquençage du gène codant pour l'ARNr 16S

La technique la plus classiquement utilisée à l'heure actuelle est le séquençage du gène codant pour l'ARN ribosomal 16S [38]. Le principe de cette méthode est de séquencer un unique gène cible plutôt qu'un génome complet. Le gène codant pour cet ARN ribosomal 16S est particulièrement intéressant car il s'agit d'un gène extrêmement conservé au sein du règne des procaryotes. Ce gène contient par ailleurs plusieurs régions variables à hypervariables intercalées entre des régions très conservées [38,52]. Ces régions (hyper-) variables désignées régions V1 à V9 sont des régions suffisamment discriminantes pour permettre l'identification de la famille et même de l'espèce en présence [38].

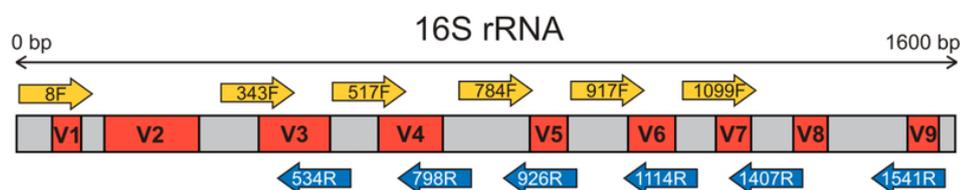


Figure 7 : **Acide ribonucléique 16S et ses 9 régions hyper variables associées aux amorces utilisées par la technique de séquençage 16S rARN** [53]

Le séquençage ciblé du gène codant pour cet ARN ribosomal permet ainsi d'identifier et de quantifier chaque espèce d'un échantillon et de construire ainsi un arbre phylogénétique.

Ce séquençage passe par une première phase de préparation de l'échantillon consistant en l'extraction d'acides nucléiques. Cette extraction repose sur l'utilisation de billes magnétiques qui se lient spécifiquement à l'ADN, ce qui permet de réduire au minimum les contaminations notamment protéiques. Cette préparation permet ainsi d'obtenir des acides nucléiques de très haute qualité qui donneront alors de meilleurs résultats lors du séquençage.

Il arrive parfois qu'une étape de PCR soit nécessaire lorsque la quantité d'acides nucléiques de l'échantillon est insuffisante pour le bon déroulement de l'analyse. Ajoutant alors son lot d'avantages et d'inconvénients cités précédemment.

Le séquençage ainsi obtenu est comparé à une base de données qui est de nos jours absolument gigantesque, puisque composées de millions de séquences auxquelles peuvent être comparés les nouveaux séquençages.

Ce séquençage a donc pour avantage d'être plutôt rapide à mettre en place, mais il présente surtout le meilleur compromis entre accessibilité (technique et financière) et précision en matière de détection et d'identification de bactéries. Si nous la comparons aux techniques culture-dépendantes, elle permet de détecter même les bactéries qui restent récalcitrantes à la méthode EQUIC [29].

En revanche, cela reste une méthode coûteuse, qu'il n'est pas forcément aisé de manipuler pour tout un chacun et encore peu disponible par rapport à d'autres outils aux objectifs similaires comme la spectrométrie de masse MALDI-TOF [51]. D'autre part, l'un de ses principaux inconvénients est qu'elle se base uniquement sur la présence d'acides nucléiques et donc que la viabilité métabolique de la bactérie n'est pas prise en compte [29]. Ainsi se présente un net intérêt de comparer les résultats de plusieurs techniques. Par exemple dans le cas des prélèvements d'urines il est intéressant d'établir une comparaison entre la technique de séquençage 16S rARN et la méthode EQUIC afin d'obtenir le résultat le plus exhaustif possible [38].

La métagénomique ciblée que représente l'analyse 16S peine parfois à aboutir à une identification au niveau de l'espèce. Ceci contraint alors, pour plus de précision, à renouveler les analyses en s'intéressant à d'autres séquences très conservées possédant également des régions hypervariables comme la séquence 23S par exemple. Cette répétition de la technique impose dès lors un coût supplémentaire temporel mais également - et essentiellement - pécuniaire [51].

Enfin, si nous comparons cette technique à une technique de séquençage shotgun décrite ci-après, l'analyse du microbiote basée sur le séquençage du gène codant pour l'ARNr 16S reste malgré tout moins performante. En effet, elle se cantonne aux espèces procaryotes possédant cette fameuse séquence d'ADN, donc les virus ainsi que de nombreux champignons ne peuvent être recensés [54]. D'autre part, avec un nombre de lectures suffisants la métagénomique ciblée ne détecte finalement que 31% des genres et 50% des phyla que détecte la technique de séquençage shotgun [55].

Pour conclure, cette technique est très dépendante du choix des amorces 16S puisqu'il existe des biais importants de détection et d'identification d'espèces associés au choix des amorces [55].

(2) 454 pyrosequencing

La technique de pyroséquençage 454 est une méthode de séquençage qui fait appel à une synthèse d'acides nucléiques. Cette synthèse donne lieu à l'émission d'un signal lumineux qui est ensuite interprété en un code génétique.

Le pyroséquençage 454 nécessite une première étape de PCR sur l'échantillon récolté. Celle-ci va notamment avoir pour objectif de sélectionner et amplifier les acides nucléiques d'intérêt comme par exemple la séquence du gène codant pour l'ARNr 16S qui permet de cibler les bactéries de l'échantillon comme expliqué au paragraphe précédent. Les amplicons ainsi obtenus sont alors répartis sur des plaques présentant un grand nombre de puits - de l'ordre du million [35,48,56-58].

Vient alors l'étape de pyroséquençage *stricto sensu*. En effet, chaque puits contient le matériel nécessaire pour synthétiser des acides nucléiques (amorces et polymérases). Le grand nombre de puits permet d'obtenir une séquence par puits et ces séquences sont lestées par une minuscule bille qui servira au cours des rinçages à venir à retenir la séquence d'intérêt au sein du puits. Ainsi, la synthèse se fait avec les enzymes présentes dans chaque puits. Des bases azotées sont ajoutées une à une pour réaliser la synthèse du brin complémentaire à la séquence lestée au fond du puits. L'ajout d'une base azotée au brin complémentaire de la séquence échantillonnée induit la libération d'un signal lumineux. Ce signal est induit par le biais d'une chaîne de réactions entre le pyrophosphate libéré par la synthèse de l'acide nucléique et une enzyme : la luciférase. Le signal lumineux est alors capté par une caméra qui enregistre le flux de lumière alors généré. Son intensité dépend du nombre de nucléotides ajoutés à la séquence en cours d'élongation. Suite à

l'ajout d'une base azotée, une étape d'élimination est réalisée afin d'épurer la solution de tout nucléotide qui n'a pas été utilisé immédiatement au cours de la synthèse du brin complémentaire. Cette phase d'élimination peut alors être réalisée par le biais d'un rinçage - d'où l'importance d'avoir lesté les séquences cibles au préalable - ou par traitement enzymatique *via* l'apyrase [35,48,56–58].

Le schéma ci-dessous reprend les étapes de pyroséquençage *stricto sensu* (Figure 8).

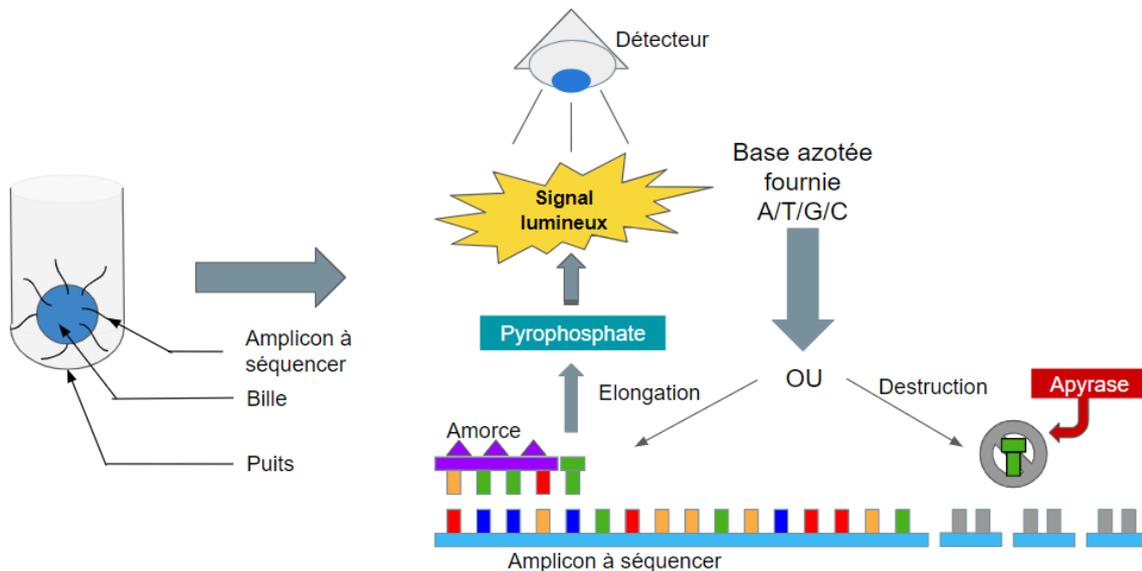


Figure 8 : **Schématisation du concept de la technique de pyroséquençage 454**

Cet ensemble d'informations lumineuses est appelé "flowgram" en anglais et correspond au spectre spécifique de la séquence d'ADN ou d'ARN synthétisée. Ce "flowgram" est ensuite interprété et comparé à une banque de données afin d'aboutir à l'identification de la séquence en présence et plus précisément à l'identification de la souche bactérienne à laquelle elle appartient [48,57].

L'avantage majeur de cette technique est sa rapidité d'exécution [35]. C'est également une technique automatisée, ce qui la rend peu laborieuse. Elle est également très sensible et permet de réaliser des analyses précises sur un très grand nombre d'échantillons, le tout en un temps record. De plus, cette technique permet, de la même façon que les autres méthodes moléculaires, de s'affranchir des méthodes culture-dépendantes et leurs inconvénients.

En revanche, le pyroséquençage 454 vient également avec ses limites. Tout d'abord, de la même manière que les autres techniques nécessitant une synthèse d'acides nucléiques, l'un des principaux problèmes rencontrés par cette méthode est le choix des amorces. En effet, ces amorces sont des amorces universelles donc, bien qu'adaptées au plus grand nombre, elles ne sont pas adaptées à l'intégralité des séquences présentes dans un échantillon donné [35]. D'autre part, c'est une technique extrêmement coûteuse. Ainsi, dans bon nombre d'études y ayant recours, le nombre d'échantillons y est assez faible, ce qui implique une puissance statistique moindre et donc des résultats qu'il faut parfois interpréter avec précaution [35,56]. Une autre limite du pyroséquençage est l'étape préalable de PCR. En effet, de la même manière que d'autres techniques y ayant recours, cette étape présente ses propres limites. Parmi ces limites, nous retrouvons le problème du choix d'amorces, les défauts de polymérisation avec tous les phénomènes de délétions, substitutions et créations de séquences chimères; sans oublier que cette technique est particulièrement sensible aux contaminations environnementales [46,47,56]. Ces limites sont un point commun que partagent la PCR et la phase de pyroséquençage au sens strict [46–48].

Afin de s'affranchir de ces marges d'erreurs connues et communes aux deux étapes que comprend cette méthode d'analyse, des algorithmes ont été créés [46,48]. Ces algorithmes, tels que "PyroNoise", "Perseus" ou encore "AmpliconNoise", permettent de s'affranchir des erreurs

respectivement du pyroséquençage pur, de la PCR et d'une combinaison partielle des deux. Ainsi combinés, ces algorithmes permettent de s'approcher au plus près du réel [46,48].

(3) Shotgun sequencing

Parmi les multiples techniques moléculaires permettant l'identification du microbiome se trouve celle du séquençage shotgun ou "shotgun sequencing" en anglais.

Cette technique consiste à réduire le génome en petits fragments qui sont ensuite séquencés indépendamment les uns des autres. Ils sont alors assemblés en repérant les séquences qui se recoupent pour aboutir à un séquençage complet de ce génome comme nous pouvons le voir illustré dans la figure suivante (Figure 9)[59].

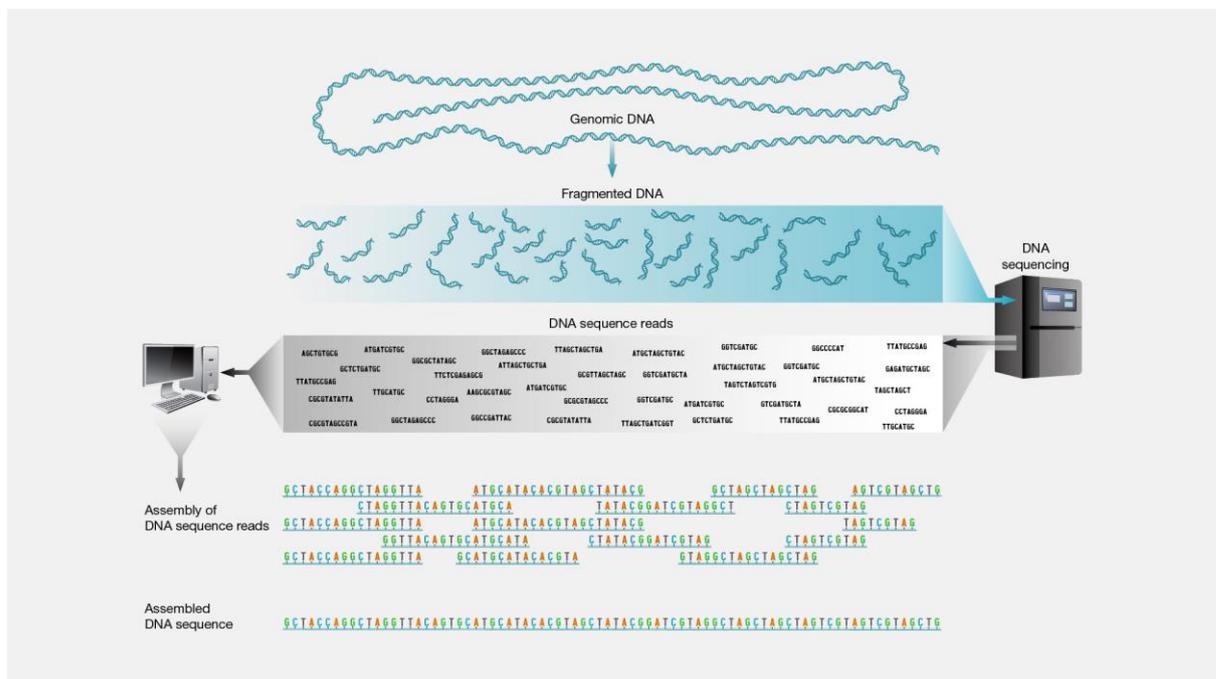


Figure 9 : **Schématisation du concept de séquençage shotgun** [59]

Le séquençage shotgun a pour principal avantage qu'elle permet non seulement l'identification très précise des espèces en présence mais également qu'elle identifie les gènes fonctionnels et donc renseigne sur le rôle de chaque espèce au sein du microbiome [55]. C'est par ailleurs de loin la technique la plus exhaustive disponible à ce jour. Du moins à condition d'implémenter un nombre colossal de lectures, ce qui va déterminer la robustesse de l'étude. Plus ce nombre est grand, plus la résolution de cette technique s'en trouve améliorée [55].

Ainsi, pour un très grand nombre de lectures (>500 000), la technique de séquençage shotgun est de très loin supérieure, en exhaustivité, à la technique de séquençage se basant sur le séquençage du gène codant pour l'ARNr 16S [55]. Des études antérieures ne montraient pas cette différence entre les 2 techniques mais implémentaient jusqu'à 100 fois moins de cycles de lecture [55]. Le séquençage shotgun se démarque notamment par sa sensibilité aux taxa les moins représentés qui ne sont généralement pas détectés par la métagénomique ciblée. Or il a été montré que ces taxa minoritaires possèdent une importance biologique significative au sein du microbiome. Ceci les rend non négligeables et donc représente un point de clivage important entre la technique de séquençage shotgun et le séquençage du gène codant pour l'ARNr 16S [55].

En revanche l'élément limitant de l'utilisation de cette technique qui semble s'imposer en tant que *gold standard* dans l'analyse des microbiomes est son accessibilité. En effet, cet outillage est peu disponible, particulièrement onéreux, et implémenter un nombre aussi colossal de lectures implique également un temps d'analyse plus long que nombre de techniques concurrentes.

Enfin, bien que cette technique soit majoritairement décrite et classée au sein de cette thèse comme une technique d'identification du microbiote, elle permet également d'identifier

d'autres éléments du microbiome tels que des virus. Elle renseigne également en partie sur le métabolome. Cette utilisation reste malgré tout encore peu répandue dans le domaine viral, métabolomique et fongique, d'où la classification choisie ici.

B. Interprétation des résultats via les indices de diversité du microbiote

Les différentes techniques décrites ci-dessus fournissent des données vis-à-vis de la composition du microbiote. Elles permettent d'identifier les espèces présentes dans un échantillon ainsi que la quantité de chaque espèce au sein de cet échantillon.

Or, ce qui nous intéresse particulièrement au-delà de la composition du microbiote, c'est d'évaluer sa santé en le comparant à d'autres échantillons considérés sains. Cette évaluation passe notamment par l'évaluation de la diversité du microbiote.

Pour ce faire il existe de nombreux indices de diversités regroupés en 2 familles : les diversités α (alpha) et β (bêta). Ces familles d'indices ont été définies en 1960 par RH Whittaker [60].

1. Diversité α

La diversité α est une famille d'indices permettant d'évaluer la diversité au sein d'un même échantillon ou au sein d'une même zone si l'on se rapporte à la définition écologique donnée par RH Whittaker [60,61].

Il existe donc de multiples indices dont par exemple la **richesse spécifique** qui permet de donner le nombre d'espèces présentes au sein de l'échantillon. Il est toutefois important de passer au préalable par une étape de raréfaction qui va permettre de ramener chaque échantillon à un nombre N d'individus pour éviter le biais causé par une différence de taille d'échantillon [62]. La richesse spécifique apporte cependant une notion de nombre d'espèces sans en donner l'abondance relative.

L'**uniformité** (=evenness) va apporter cette notion de quantification relative au sein de l'échantillon. En effet, c'est elle qui va décrire la représentation des différentes espèces selon le nombre total d'espèces [63].

L'**indice de Shannon** (encore appelé Shannon-Weaver) va apporter un complément à ces deux précédents indices puisque son indice "H" va prendre en compte à la fois la richesse et l'abondance relative de chaque espèce. Ainsi plus la valeur de H est élevée, plus la diversité est importante. Au contraire H vaudra 0 lorsque le prélèvement ne présente qu'une unique espèce [61,63].

L'**indice d'équitabilité de Pielou** vient compléter le précédent indice en décrivant la répartition des individus au sein des espèces représentées. En effet, cet indice tendra vers 0 dans le cas d'une très forte prédominance d'une espèce, ou au contraire vers 1 lors d'équipartition des individus entre toutes les espèces de l'échantillon [61].

Ce dernier est à ne pas confondre avec l'**indice de Simpson** qui, quant à lui, mesure la probabilité que 2 individus tirés au hasard appartiennent à la même espèce. Cet indice va donc être fortement impacté par les espèces prédominantes et *a contrario* très peu impacté par les espèces rares. Il donne donc plus de poids aux espèces prédominantes [61].

Arrive enfin la **diversité de Faith phylogénétique** qui, pour sa part, va calculer et donner la somme des longueurs des branches de l'arbre phylogénétique connectant l'ensemble des espèces identifiées au sein d'un échantillon. Une somme importante indique donc une diversité d'espèces importante avec des espèces éloignées d'un point de vue phylogénétique [63].

Ces quelques indices sont les plus couramment utilisés dans l'étude du microbiote mais il en existe bien entendu bien d'autres. D'autre part, les indices inclus dans le terme de diversité α vont permettre d'établir les caractéristiques d'un échantillon de microbiote, en déterminant son niveau de richesse et de diversité ou au contraire en dégageant une prédominance de certaines espèces.

2. Diversité β

En ce qui concerne la diversité β , il s'agit d'une famille d'indices qui permettent de mesurer la diversité en comparant des échantillons deux à deux. Elle donne donc une information quant au niveau de similarité ou au contraire de dissimilarité entre 2 échantillons [60,61]. Cette information va en particulier nous intéresser afin d'établir, par exemple, un niveau de différence entre un microbiote considéré comme sain et un microbiote potentiellement en dysbiose.

L'un des indices de diversité β les plus utilisés dans la littérature pour la comparaison de microbiotes est l'**indice de dissimilarité de Bray Curtis**. Celui-ci consiste à comparer l'abondance relative de chaque espèce et de comparer ces valeurs entre chaque échantillon [63]. Toutefois cet indice ne nous renseigne pas sur l'existence d'une communauté d'espèces entre ces échantillons.

L'**indice de Jaccard** va pouvoir répondre à cette problématique. En effet, cet indice permet de comparer la similarité en faisant le rapport du nombre d'espèces communes aux deux échantillons sur la somme du nombre d'espèces propres à chaque échantillon. Ainsi plus la valeur de cet indice est proche de 1 plus la communauté d'espèces entre les deux échantillons est grande, la valeur 1 indiquant une identité parfaite de la composition du microbiote [61].

Le second indice le plus cité dans les études de composition de microbiotes est l'**indice Unifrac**. Cet indice a pour objectif de comparer les longueurs de branches de l'arbre phylogénétique et d'en donner la longueur commune aux deux échantillons. Cet indice se décompose lui-même en deux sous-indices : **Unifrac pondéré** et **Unifrac non pondéré**. En effet, l'indice dit "pondéré" donne une valeur où le calcul inclut la longueur commune des branches de l'arbre phylogénétique pondérée par l'abondance de chaque espèce représentée dans cet arbre. Cet indice permet donc de donner un poids supplémentaire aux espèces les plus représentées vis-à-vis de leur communauté ou au contraire de leur dissimilarités. La version non pondérée de cet indice, au contraire, tend à donner un poids identique à chaque espèce, qu'elle soit fortement représentée ou non, dans le calcul de l'indice [63].

C. Techniques d'étude du microbiome viral

Le virome, c'est-à-dire de l'ensemble des virus d'un milieu biotique, est un domaine du microbiome moins étudié que le règne bactérien. Néanmoins, celui-ci recèle également de multiples techniques d'étude qui ont évolué au fil des années.

Tout d'abord, un incontournable de la recherche virale est la sérologie avec notamment la recherche d'anticorps spécifiques de virus connus. Cette sérologie fait appel à différentes techniques d'identification telles que la technique ELISA ou encore l'immunofluorescence qui comptent parmi les plus couramment utilisées. Cette technique est utilisée depuis plus de 50 ans [31] et l'est encore de nos jours, que ce soit dans le domaine de la recherche ou dans la pratique de la médecine humaine comme vétérinaire.

L'identification des virus d'un échantillon à l'aide d'un microscope électronique à transmission constitue une deuxième approche de l'étude du virome. En effet, dans l'étude du virome urinaire des chats présentant des OUFs de 1960 [31], un picornavirus *a priori* impliqué dans la pathogénie des OUFs est identifié par cette méthode, en association avec une sérologie. L'inconvénient principal de cette méthode est son caractère fastidieux et qui constitue donc un budget temps important.

Dans cette même étude, les auteurs isolent chez les patients inoculés ce même virus appelé « Virus Manx », en utilisant une troisième méthode qu'est la technique de culture cellulaire avec une lignée de cellules spécifiques : les cellules rénales félines de Crandell (CRFK). Les lésions cellulaires associées à la présence de ce virus sont spécifiques et leur mise en évidence permet l'identification du virus [31]. Là encore, c'est une technique laborieuse et chronophage.

Ces deux dernières méthodes sont devenues moins courantes au fil des années au profit d'une technique actuellement très utilisée dans l'étude du virome mais aussi dans de nombreux autres domaines : la PCR et l'un de ses principaux dérivés la RT-PCR. Cette technique nécessite une préparation de l'échantillon pour extraire les acides nucléiques avant de passer à la phase d'amplification. Dans le cas de la RT-PCR, il est également nécessaire d'ajouter une étape de rétrotranscription comme décrit au paragraphe correspondant. Des amorces spécifiques de virus connus sont sélectionnées, comme par exemple des amorces spécifiques de virus pathogènes du

chat dans l'étude [64] sur le virome intestinal de chats présentant de la diarrhée et une entérite. Une fois la phase d'amplification terminée les amplicons sont séparés par le biais d'une électrophorèse puis purifiés avant d'être séquencés avec des techniques telles que le séquençage shotgun par exemple. Les séquences ainsi obtenues sont alors comparées à l'aide de logiciels spécifiques (exemples : BLAST, FASTA) [64]. Bien que cette technique soit très intéressante car très sensible et également spécifique - à condition que le choix de l'amorce soit tout aussi spécifique - il reste néanmoins l'inconvénient qu'elle nécessite que l'on connaisse déjà bien le virus recherché, jusqu'à son séquençage. Elle ne peut donc rechercher que ce que nous connaissons déjà et surtout ce que nous lui demandons de chercher. Ainsi le côté exhaustif impliqué par le suffixe "-ome" du mot "virome" ne peut être parfaitement satisfait à l'heure actuelle.

Une approche plus globale de ce virome est l'approche métagénomique. En effet, bien que cette approche reste basée sur la PCR, celle-ci fait appel à des kits d'amplification beaucoup plus larges qui englobent par exemple l'entièreté du génome ou du transcriptome. Il y a une première phase de préparation de l'échantillon où l'ADN et l'ARN sont séparés en faisant subir à la moitié de l'échantillon un traitement ADNase de façon à ne garder que l'ARN. Ainsi chaque moitié d'échantillon va subir respectivement une amplification aléatoire avec un kit d'amplification de tout le transcriptome ou de tout le génome. Les amplicons sont ensuite purifiés puis séquencés à l'aide d'outils tels que la NovaSeq6000 ou encore la NextSeq500 [65]. Ainsi l'ensemble du virome peut-être ainsi identifié de même que l'ensemble du microbiote.

D. Techniques d'étude du métabolome

Pour l'étude du métabolome, il existe là encore de nombreuses techniques. Deux techniques ressortent néanmoins car ce sont les plus utilisées dans ce domaine : la spectrométrie par résonance magnétique nucléaire (RMN) et la spectrométrie de masse (MS). Chacune de ses deux techniques présente ses propres avantages mais aussi inconvénients selon le milieu d'étude.

La RMN consiste à appliquer des pulsations énergétiques précises et d'enregistrer les fréquences de transition de certains atomes ou formations atomiques d'une molécule donnée. Chaque fréquence de transition est spécifique du noyau concerné et de l'environnement direct de celui-ci. Elle permet de nous renseigner sur la structure, la conformation, l'existence d'éventuels isomères et ainsi la nature de chaque molécule, y compris au sein d'un milieu moléculaire complexe. Une seconde utilisation de cette méthode est également l'utilisation en vue de quantifier chaque molécule présente. Son principal avantage est de ne pas nécessiter de préparation de l'échantillon avant analyse. Par ailleurs, elle est capable de fournir des résultats y compris lors d'application à des milieux moléculaires complexes, c'est-à-dire dans des milieux où se trouve une quantité importante de molécules différentes. Elle va finalement être la technique la plus complète du point de vue de la quantité et qualité d'information délivrée sur un échantillon donné. Ce sont autant d'arguments qui rendent la RMN une technique clé pour l'étude du métabolome. Cette technique étant non-destructrice vis-à-vis des échantillons, ceux-ci restent utilisables par la suite pour subir d'autres analyses. C'est une technique qui est, en plus de ça, rapide à réaliser, de par l'absence de préparation mais aussi dans son déroulement puisque les spectres sont disponibles après seulement quelques minutes d'acquisition [66,67]. Néanmoins cette technique est coûteuse et n'est donc pas nécessairement la technique la plus accessible sur le marché.

En ce qui concerne la MS, celle-ci consiste à séparer les différentes molécules selon leur ratio masse/charge comme précédemment expliqué dans le paragraphe concernant la technique de MALDI-TOF. Elle permet donc, elle aussi, d'identifier et de quantifier les molécules en présence dans un échantillon donné. Son principal avantage par rapport à la RMN est qu'elle est plus sensible. Son utilisation ne se limite pas à la métabolomique puisque, couplée à une méthode de pyrolyse préalable notamment, elle est capable d'identifier un grand nombre de micro-organismes. En effet, elle est même capable de mettre en évidence des modifications au niveau du génome, comme par exemple dans le cas de *Staphylococcus aureus* résistants ou au contraire sensibles à des antibiotiques tels que la méthicilline [68]. C'est une technique qui est également rapide à mettre en place. En revanche, elle présente l'inconvénient d'être moins efficace en ce qui concerne la quantification. D'autre part, lorsqu'on est face à des milieux d'études complexes, en particulier dans l'étude du métabolome dans un objectif médical, il est parfois nécessaire de réaliser au préalable une préparation des échantillons avec notamment des phases d'extraction

protéique et d'amplification ce qui représente un coût financier et temporel supplémentaire [49,67,68].

En conclusion de cette partie, il existe de très nombreuses techniques permettant l'étude du microbiome et de ses sous-unités. Chacune de ces techniques vient avec ses spécificités, ses avantages, ses inconvénients. Il s'agit alors de faire un choix dans l'utilisation de ces différentes méthodes selon : leur cible, leur rapidité de mise en œuvre, leur coût, leur capacité à détecter tous les micro-organismes et/ou métabolites présents dans l'échantillon. Il faut également prendre en compte leur capacité à identifier ces micro-organismes et/ou métabolites avec le maximum de précision. S'ajoutent à cela la nécessité d'inclure une phase préalable d'amplification, leur capacité à faire des analyses à haut débit (souvent requises pour l'étude des microbiomes), le labeur qu'elles représentent, le besoin d'un personnel formé et compétent et enfin leur répétabilité. Ce sont tous ces éléments comparatifs qui sont retranscrits sous forme de tableau ci-dessous (Tableau I) appliqués aux techniques détaillées dans cette thèse.

Ainsi, nous remarquons que les techniques de culture revêtent désormais un rôle essentiellement historique. En effet, celles-ci permettent une bonne première approche et sont accessibles. Cependant, leurs nombreux inconvénients comme l'important délai d'analyse associé à une exhaustivité, une sensibilité et une précision d'identification limitées ainsi que leur incapacité à réaliser des analyses à haut débit, les rendent inadaptées à l'étude des microbiomes. Elles ont aujourd'hui été largement supplantées par les techniques moléculaires et plus particulièrement par les techniques de séquençage, extrêmement performantes, rapides et précises, mais également particulièrement coûteuses. Il s'agit alors de faire un compromis pour obtenir les résultats les plus exhaustifs tout en les rendant les plus accessibles possibles.

Enfin les résultats obtenus doivent ensuite être traités et interprétés. Il faut alors à nouveau choisir parmi un catalogue impressionnant d'indices de comparaison au sein d'un même échantillon ou entre différents échantillons afin d'aboutir à des conclusions à la fois fiables et complètes et de permettre d'éclairer davantage la voie ouverte dans le monde du microbiome.

Tableau I : **Tableau comparatif des différentes techniques d'étude des microbiomes**

		Méthodes culture-dépendantes						Méthodes moléculaires = non culture-dépendantes					
		Culture classique	EQUC	Culture cellulaire	FISH (+ microfluidique)	PCR RT-PCR qPCR	MALDI-TOF	16S-ARN	454 pyrosequencing	Shotgun sequencing	Sérologie	RNIN	
Objectif		Amplification + identification	Amplification	Amplification + identification	Détection + localisation + quantification + identification	Amplification Quantification en temps réel (qPCR)	Identification	Identification	Amplification + identification	Identification	Détection	Identification	
Cible		Bactéries + champignons	Bactéries + champignons	Virus	ADN/ARN de bactéries + champignons	ADN/ARN de bactéries + champignons + virus	Microbiome	Bactéries possédant séquence 16S-ARN	ADN bactérien notamment + champignons + virus	Microbiome	Anticorps spécifiques d'un virus	Métabolome	
Rapidité		--	---	--	- Microfluidique : +	+++	+++	+++	+++	++	+	+++	
Coût		--	-	-	++++ Microfluidique : ++	+	+	+++	+++	+++	-	+	
Exhaustivité		--	+	+/-	+ Microfluidique : ++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	
Précision		+/-	+/-	+/-	++	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	
Amplification préalable nécessaire		-	-	-	- Microfluidique : -	-	+/-	+	+	+/-	-	-	
Capacité haut débit		--	--	-	-- Microfluidique : +	++	++	+++	+++	+++	-	++	
Laborieux		+	+	+	+++ Microfluidique : --	-	+	-	-	-	-	-	
Répétabilité		+	+	+	-- Microfluidique : ++	++	++	++	++	++	+	++	
Autre limite		- Choix du substrat/conditions d'incubation influencent la croissance bactérienne/fongique (certaines souches favorisées)	- Choix du substrat/conditions d'incubation influencent la croissance bactérienne/fongique (certaines souches favorisées)	- Choix des lignées cellulaires - Spécificité des lésions cellulaires observées	- Choix des sondes - Microfluidique à l'essai (pas encore disponible à grande échelle)	- Sensibilité contamination ^s environnementale - Risques de délétions, substitution, chimères - Choix des amorces - qPCR plus sensible en terme de détection que PCR+électrophorèse	- Richesse de la base de données - Si amplification via culture alors attention au milieu de culture employé	- Richesse de la base de données toujours possible au niveau de l'espèce → nécessité d'autres analyses (ex 23S) - Défecte surtout les taxons les plus représentés - Choix des amorces	- Richesse de la base de données - Choix des amorces - Sensibilité environnementales - Risques de délétions substitution, chimères (algorithmes de correction existants)	- Richesse de la base de données - Nécessite un nombre de lectures colossal, donc durée d'analyse augmentée	- Phase d'infection et réaction de l'organisme - Anticorps vaccinaux/réactionnels		

DEUXIÈME PARTIE : MODÉLISATION D'UN LIEN ENTRE DYSBIOSE ET OBSTRUCTION URETRALE FÉLINE À PARTIR D'EXEMPLES DE MALADIES HUMAINES

I. Le complexe cystite idiopathique féline – obstruction urétrale féline

A. La cystite idiopathique féline

La cystite idiopathique féline (CIF) est l'ABAU la plus couramment rencontrée chez le chat à hauteur de 54 % à 64 % des cas d'ABAU [2,4]. L'étiologie de cette maladie reste pour l'heure inconnue. Cependant, les chercheurs suspectent qu'une dérégulation des systèmes immunitaire, nerveux et endocrinien concourt à la dérégulation de la réponse aux stress internes comme externes ainsi que la réponse à la mise en contact avec différents composés tels que la capsaïcine, composé actif du piment [69]. Les chats touchés sont le plus souvent des chats peu actifs décrits comme plus anxieux que leurs congénères. Un état d'embonpoint excessif ainsi que l'association à d'autres comorbidités sont plus couramment décrits chez les chats atteints de CIF que chez des chats ne présentant pas de CIF [2,69].

La CIF se présente sous forme de crises symptomatiques récurrentes avec une évolution chronique. Les crises symptomatiques sont caractérisées par une hématurie (80% des cas), une dysurie (77% des cas), une pollakiurie (78%), une strangurie (70%), une périrurie (70%) voire enfin par une obstruction urétrale dans 58% des cas [2]. Cependant son diagnostic n'est pas aisé puisqu'il s'agit d'un diagnostic d'exclusion [2,69]. Le diagnostic se base donc d'abord sur l'écartement de l'hypothèse d'ITU *via* l'analyse d'urine éventuellement associée à une culture bactérienne. L'hypothèse urolithiasique (20% des cas d'ABAU) doit également être écartée par le biais d'une radiographie, voire d'une échographie, abdominales. Le diagnostic va ensuite s'appuyer sur la présentation clinique, les facteurs de risques potentiellement décrits par les propriétaires lors de la collecte des commémoratifs et de l'anamnèse et enfin sur la réponse aux traitements mis en place [69].

Au niveau histologique, les chercheurs rapportent une diminution (25%) voire même une disparition complète (75%) de la couche de glycosaminoglycane (GAG) ainsi que la disparition de la couche la plus superficielle de l'urothélium. Ces mêmes auteurs rapportent également une anomalie de l'expression protéique en ce qui concerne les protéines permettant l'adhésion cellulaire de l'urothélium (E-cadhérine, *zonula occludens-1*) de même que celles impliquées dans le fonctionnement de la barrière urothéliale (décorine, byglicane). Ces anomalies étaient retrouvées dans 87.5% des cas jusqu'à 100% des cas selon l'anomalie considérée [70].

Les crises de CIF sont auto-résolutives en 2 à 7 jours et à l'heure actuelle aucun traitement n'a démontré d'efficacité significative. Néanmoins, lors de signes de douleur il est important d'apporter une analgésie adaptée notamment *via* des molécules de la famille des morphiniques[69]. Bien qu'aucun traitement spécifique de la maladie n'ai vu le jour pour l'heure, il est toutefois possible d'agir pour augmenter l'intervalle entre deux phases symptomatiques et réduire l'intensité de signes cliniques lors de crises. Les mesures préconisées sont essentiellement constituées de mesures hygiéniques telles que la diminution du stress pour le chat, qu'il soit en phase symptomatique ou non. Ainsi, lors d'hospitalisation les conditions de détention des patients doivent faire l'objet d'une attention encore plus conséquente qu'à l'accoutumée. Cette réduction du stress, qu'elle soit faite à la maison ou à la clinique, passe par la mise à disposition de lieux de cachette, d'eau et de nourriture en quantité et qualité suffisante dans un lieu où le chat se sent en sécurité, il en va de même pour les lieux de couchage ainsi que pour la litière. L'environnement du

chat doit lui permettre d'exprimer ses comportements spécifiques (toiletage, prédation, griffage,...). Les niveaux sonores élevés sont également à éviter et les éléments de soins quotidiens (médicaments, autres soins, etc) doivent être réalisés à des horaires fixes. Les interactions avec les autres animaux du foyer ainsi qu'avec les humains du foyer doivent être régulées de façon à ce que ces interactions engendrent le moins de stress possible [69]. Bien que la prescription de mesures médicales soit monnaie courante dans la pratique vétérinaire *via* la prescription de pentosan polysulfate sodium et molécules psychoactives dont les antidépresseurs tricycliques notamment, il n'existe aucun résultat montrant l'efficacité de ces médicaments dans la gestion de la CIF contrairement à la mise en place de mesures hygiéniques [69]. De plus, l'administration de médicaments à un chat est le plus souvent une source importante de stress dans son quotidien menant parfois à des aversions ; sans compter que les effets secondaires de tels traitements ont, quant à eux, été bel et bien démontrés [69]. Enfin l'antibiothérapie n'est pas recommandée lors de CIF à l'exception d'une complication d'ITU [69].

Enfin, le pronostic de la maladie est foncièrement bon puisque la mortalité est extrêmement faible et attribuée en majeure partie à des euthanasies du fait de la lourdeur des frais et soins à prodiguer au fil du temps. La mortalité est d'ailleurs particulièrement due à l'expression obstructive de la CIF : l'OUF.

B. L'obstruction urétrale féline

1. Définition et présentation clinique

L'obstruction urétrale féline (OUF) est une ABAU qui se présente sous la forme d'un arrêt total de la miction, non par défaut de production d'urine au niveau rénal mais suite à la présence d'un obstacle au flux urinaire en région urétrale. Cette affection touche en majorité des chats mâles castrés en surpoids [2,4], avec un nombre de femelles atteintes particulièrement restreint puisque la plupart des études considèrent que 98% à 100% des chats malades sont des mâles [2,3,5]. Ce biais de genre peut en partie être expliqué par l'anatomie urétrale des chats mâles. En effet, l'urètre félin mâle, en plus d'être plus long que celui des chattes, présente un rétrécissement dans sa partie pénienne, localisation où l'on retrouve le plus souvent les bouchons muqueux et les urolithiases urétrales [5,71]. Les commémoratifs rapportent que ces chats malades sont également castrés dans 73% à 91.5 % des cas. La piste de la perte d'élasticité des corps spongieux et caverneux du pénis en défaveur de l'évacuation d'éventuels bouchons semble être une explication plausible [5,71]. L'OUF est considérée comme une complication de la CIF et survient dans 58% des cas de CIF [2]. Ainsi, comme la CIF, l'étiologie de l'OUF reste également un mystère pour l'heure. Néanmoins, plusieurs pistes sont suggérées par les auteurs, parmi lesquelles nous retrouvons : une inflammation de l'urètre, un spasme de la musculature urétrale, un dysfonctionnement nerveux ou encore la formation d'un bouchon intraluminal [2]. Cette dernière est la cause majoritairement retenue puisque dans 29% des cas, un bouchon lithiasique est identifié, et dans 18 % des cas un bouchon muqueux est identifié. Les auteurs supposent que cette dernière valeur est sous-estimée. En effet, ils avancent que ce dernier type de bouchon est le plus souvent évacué lors de la prise en charge de l'OUF sans avoir pu être identifié au préalable. Les 53% restants sont donc des obstructions considérées purement idiopathiques [2]. Parmi les facteurs de risque qui s'ajoutent au genre (mâle), l'état physiologique (surpoids) et hormonal (castration), le stress semble tenir une part importante de responsabilité. En effet, bien que ce facteur soit délicat à identifier pour les propriétaires, certaines études ont clairement identifié un événement stressant pour le patient dans 40 % des cas dans les 3 mois précédant le phénomène obstructif [2]. Cette dernière étude soulève également la difficulté à objectiver nombre d'autres facteurs de stress comme notamment les relations intra- et interspécifiques au sein du foyer. De plus, Defauw *et al.* [2] rapportent que les chats présentés sont souvent décrits comme étant plus

anxieux que leurs congénères. Cet élément appuie l'importance du stress dans le rôle de facteur de risque de l'OUF. Les chats malades sont également décrits comme étant moins actifs que leurs congénères [2].

La présentation clinique de ces patients est, dans la majorité des cas, caractéristique de l'OUF. Les chats atteints présentent, lors de l'appel téléphonique, une dysurie, une strangurie associées à un abattement et à une anorexie (58% des cas). Dans 23% des cas les patients présentent également des vomissements. A l'admission, le signe pathognomonique de cette maladie est la palpation d'un globe vésical, c'est-à-dire une vessie distendue et indurée à la palpation. Sa palpation peut déclencher une manifestation douloureuse de la part du chat. La distension du tractus urinaire par l'urine sous pression incapable d'être évacuée est particulièrement douloureuse pour l'animal. L'ensemble de ces signes peuvent être accompagnés, lors de cas sévère d'évolution déjà avancée, d'une tachypnée (57% des cas), une hypothermie (51% des cas) ainsi que d'une bradycardie (23% des cas). Les cas les plus graves (15% des cas) sont parfois déjà en choc cardiogénique à l'admission [3]. Cette maladie est d'évolution aiguë contrairement aux autres manifestations de la CIF. Elle constitue une véritable urgence pour l'animal puisque, sans soins, son pronostic vital est engagé. En effet, l'OUF entraîne une insuffisance rénale aiguë post-rénale. S'ajoute à cette insuffisance rénale aiguë post-rénale un défaut d'excrétion du potassium qui aboutit à une hyperkaliémie. Or cette dernière va influencer le fonctionnement cardiaque en induisant une bradycardie parfois observée à l'admission qui peut aller jusqu'à l'arythmie sévère voire l'asystolie et donc le décès du patient. La présence concomitante d'une hypocalcémie ionisée exacerbe l'impact de l'hyperkaliémie sur la fonction cardiaque [5].

2. Diagnostic

Le diagnostic est essentiellement clinique *via* la mise en évidence d'un globe vésical qui est pathognomonique de l'affection. Il est toutefois possible d'avoir recours à la radiographie pour évaluer l'état de réplétion de la vessie mais aussi pour rechercher un élément obstructif lithiasique radio-opaque, ce qui est le cas de la majorité des urolithiases rencontrés dans l'espèce féline [5,72]. En revanche dans le cas d'une obstruction idiopathique ou par un bouchon muqueux, la radiographie représente un intérêt moindre. L'échographie permet elle aussi d'évaluer l'état de réplétion de la vessie mais permet un examen plus fin de l'intégrité de l'ensemble du tractus urinaire et une détection plus fine d'éléments obstructifs s'ils sont situés crânialement à la filière pelvienne. Elle permet également d'observer une éventuelle sablose ou encore un épaississement pariétal de la vessie décrit dans 90% des cas d'OUF. L'échographie révèle également souvent un épanchement péri-vésical ainsi qu'une augmentation de l'échogénicité des graisses péri-vésicales. Cet examen complémentaire peut souvent être couplé à l'une des premières étapes de la prise en charge de l'OUF encore souvent sujet à controverse : la cystocentèse décompressive échoguidée [5,73]. Une prise de sang permet d'évaluer la sévérité de la maladie notamment en mesurant la concentration plasmatique des produits du catabolisme azoté (urée et créatinine), miroir du fonctionnement rénal. Cet examen permet également d'évaluer les désordres électrolytiques en particulier en mesurant les gaz du sang et donc le niveau d'acidose, ainsi qu'en réalisant un ionogramme renseignant sur la kaliémie et la concentration plasmatique de calcium ionisé. Lorsque la kaliémie est sévèrement élevée, elle est souvent associée à la bradycardie et à l'hypothermie cliniquement observées [5]. Un électrocardiogramme (ECG) permet également d'observer des modifications du tracé lié à une kaliémie élevée. En effet, lors d'hyperkaliémie sévère en particulier si elle est associée à une hypocalcémie, il n'est pas rare d'observer des modifications importantes de la fonction cardiaque. Aussi, bien que ce type de monitoring ne soit pas réalisé systématiquement il peut être intéressant pour suivre plus facilement les modifications de cette fonction clé. L'ECG peut montrer une arythmie mais également une modification du tracé

caractérisée par une élongation du complexe QRS et de l'intervalle PR, une diminution de l'amplitude de l'onde P pouvant aller jusqu'à sa disparition lors de bloc sino-auriculaire de grade III, une fusion du complexe QRS-T ou encore une fibrillation ventriculaire voire une asystolie [5,74]. L'analyse d'urine révèle le plus souvent une hématurie mais se révèle finalement peu informative tant sur le diagnostic (souvent déjà posé à ce stade) que sur la démarche clinique à entreprendre ainsi que sur le pronostic.

3. Traitement et pronostic

La prise en charge en urgence de l'OUF consiste principalement à lever l'obstruction. Elle se fait sous anesthésie générale ou simple sédation selon l'état du patient et consiste à réaliser un cathétérisme urétral le plus souvent accompagné d'une rétro-hydropulsion de l'élément obstructif. Le sondage urétral peut être précédé d'une cystocentèse décompressive, technique permettant de venir vider la vessie par aspiration et donc de diminuer la pression exercée sur le tractus urinaire ainsi que les conséquences de cette surpression au niveau rénal notamment. Cette technique permet de gagner du temps pour le cathétérisme urétral et surtout de stabiliser l'état du patient avant l'anesthésie nécessaire au cathétérisme. Cependant son utilisation est encore controversée du fait du risque d'extravasation d'urine dans la paroi vésicale et la cavité péritonéale pouvant aller jusqu'à la rupture de la paroi vésicale en la pratiquant [5]. Cette dernière complication, bien qu'envisageable n'a toutefois pas été observée dans les études de Hall *et al.* en 2015 [75] et de Gerken *et al.* en 2020 [76]. Une fois la perméabilité urétrale rétablie, une fluidothérapie est recommandée afin de prendre en charge les complications de l'obstruction que sont l'insuffisance rénale aiguë post-rénale, les désordres électrolytiques et métaboliques ainsi que la déshydratation. C'est vers des fluides cristalloïdes isotoniques que nous allons nous tourner pour la fluidothérapie, avec notamment le Ringer Lactate® ou le NaCl 0.9%® [5]. Bien que le Ringer Lactate permette une normalisation plus rapide du pH sanguin, aucune différence entre ces deux solutés n'a été notée quant à la rapidité de normalisation de la kaliémie. Par ailleurs, aucune différence significative entre ces deux solutés en ce qui concerne le taux de survie ni la vitesse de rétablissement ne permet de recommander préférentiellement l'un ou l'autre de ces liquides isotoniques [77]. Le débit de fluidothérapie doit tenir compte tant des besoins journaliers du chat que des pertes anormales engendrées par le retour de la diurèse ainsi que d'éventuels vomissements mais surtout du contexte amnestico-clinique du patient notamment au niveau cardiaque [5]. Une fois la sonde urétrale en place, se pose la question du temps pendant lequel le laisser place. L'élément majeur sur lequel va jouer la durée du sondage est le taux de récurrences. Ainsi, la durée optimale de sondage pour prévenir au mieux le risque de récurrence est de 44 heures [5]. La prise en charge de ces chats passe également par la gestion de la douleur engendrée par la distension du tractus urinaire puis par la pose et la présence de la sonde à demeure. Cette analgésie est importante d'un point de vue éthique mais également pour diminuer le stress et les risques de spasmes urétraux qui sont autant de facteurs de récurrence précoce. Ainsi, l'analgésie la plus couramment recommandée est l'utilisation de buprénorphine à hauteur de 0,006 mg/kg à 0,02 mg/kg 3 à 6 fois par jour par voie intraveineuse (IV). Mais l'utilisation d'autres molécules de la famille des opioïdes est également tout à fait envisageable. L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est également possible une fois la filtration glomérulaire rétablie [5]. Pour limiter le risque (non avéré chez le chat) de spasme urétral, de nombreux auteurs recommandent l'utilisation de myorelaxants comme la prazosine notamment. Cependant cette pratique reste controversée du fait de l'absence de récepteurs alpha-1 adrénergiques dans la partie distale de l'urètre, localisation prépondérante des obstructions urétrales du chat [3,5,78]. Un autre élément sujet à controverse est l'administration d'antibiotiques. En effet, pendant longtemps, de nombreux auteurs et praticiens ont recommandé d'initier une antibiothérapie lors de la prise en charge des OUFs. Toutefois avec l'apparition de la problématique de l'antibiorésistance et l'arrivée des plans de lutte contre cette dernière que sont les plans EcoAntibio, cette pratique a été remise en question (5–8).

Son utilité est d'autant plus sujette au questionnement qu'aucune étude ne permet de prouver qu'il existe une bactériurie symptomatique à l'admission ni que l'utilisation d'antibiotiques limite le risque de récurrences ni n'améliore la vitesse de rémission du patient. Ainsi, l'antibiothérapie

systematique est devenue désuète dans la gestion de l'OUF à l'exception de complications d'ITU ascendante et symptomatique faisant suite au cathétérisme urétral. Cet événement est néanmoins peu fréquent [79]. Lorsque la gestion médicale décrite ici suffit, la durée d'hospitalisation est en moyenne de 3,5 jours [2,3]. Une fois le patient stabilisé, le praticien peut recommander d'avoir recours à la chirurgie, lorsqu'il s'agit déjà d'une récurrence de la maladie, dans le but de limiter les risques de nouvelle récurrence ou lorsque le sondage urétral est infructueux. L'objectif de cette chirurgie appelée urétrostomie est de modifier le diamètre urétral ainsi que sa longueur en retirant la partie péniennne de l'urètre, région dont on a dit précédemment qu'il était la localisation principale des obstructions. L'animal doit être stable pour subir cette opération car elle nécessite un temps anesthésique prolongé. Il existe plusieurs techniques chirurgicales d'urétrostomie comme les urétrostomies antépubienne et transpubienne, mais la technique la plus couramment utilisée est la technique d'urétrostomie périnéale [5].

Le pronostic pour les patients atteints d'OUF est relativement bon dans la mesure où ils sont pris en charge précocement lors de l'événement obstructif. En effet, les études rapportent une mortalité chez ces chats avoisinant les 6,5% à 12,5% [2,3,5]. Ce sont les récurrences, malheureusement fréquentes, qui assombrissent drastiquement le pronostic pour ces chats. En effet, les auteurs rapportent une récurrence chez 51 % des chats dans les 3 premiers mois suivant l'OUF, 22 à 29 % des chats sont représentés dans les 6 mois qui suivent la première obstruction, et 12 % dans l'année qui suit la survenue de l'OUF [2]. Or, la gestion en urgence ainsi que l'hospitalisation, les soins voire la chirurgie qui s'ensuit représente un coût non négligeable pour les propriétaires. Ainsi, ces récurrences finissent par aboutir, non plus à une gestion en urgence de bon pronostic mais à une euthanasie. L'euthanasie représente 62.5 % des cas de décès lors d'OUF [2].

II. Importance et implications du microbiote intestinal dans la pathogénie du complexe cystite idiopathique féline-obstruction urétrale féline

A. Caractérisation et comparaison des microbiotes intestinaux humains et félins

1. Caractérisation du microbiote intestinal chez l'Homme

a) Composition bactérienne du microbiote intestinal humain

Le microbiote intestinal se construit dès la naissance. Dès la sortie de l'utérus, le nouveau-né entre en contact avec son environnement et la colonisation de son tube digestif et de ses autres appareils s'amorce alors [80]. Le microbiote va ensuite évoluer tout au long de la vie de chaque individu selon son environnement, ses expériences vécues qu'elles soient physiques ou morales, incluant ainsi les maladies développées, les traitements mis en place et les événements induisant un stress psychique. La flore digestive est donc variable au cours de la vie et variable selon les conditions de vie, l'état de santé ainsi que l'historique de chacun.

La colonisation du tube digestif n'est pas réalisée de manière équitable et identique tout au long du tube digestif. Bien au contraire, la flore bactérienne digestive va être aussi diversifiée qu'il existe de segments digestifs. En effet, celle-ci est adaptée aux conditions de chacun de ces segments car ils présentent tous des conditions de température, de pH, d'oxygénation ainsi que des temps de transit différents. De cette façon, nous retrouvons davantage de bactéries aérobies dans la partie proximale du tractus digestif. Cette tendance s'inverse au fur et à mesure de la progression vers les portions distales du tube digestif jusqu'à avoir une prédominance de bactéries anaérobies strictes au niveau du côlon [16,35,80,81]. D'autre part, l'intestin grêle est un milieu plus

difficile à coloniser du fait d'un temps de transit court (3-5h) ainsi qu'un pH très acide en raison des acides biliaires présents en forte concentration. En revanche le colon présente quant à lui un temps de transit plus long avec un pH moins acide ce qui en fait un segment plus facile à coloniser pour les bactéries. Ceci explique pourquoi le côlon est le segment du tractus digestif présentant la flore la plus abondante. Ainsi, le tractus digestif présente un véritable gradient d'abondance du microbiote atteignant son point culminant dans ses portions les plus distales [80].

Le microbiote intestinal de l'Homme est constitué de 6 phyla principaux que sont les Firmicutes, les Bacteroidetes, les Actinobacteria, les Proteobacteria, les Fusobacteria et les Verrucomicrobia. Les Firmicutes et les Bacteroidetes représentent à eux seuls 90% du microbiote intestinal. Chez l'Homme le phylum des Firmicutes est représenté par non moins de 200 genres parmi lesquels se trouvent les genres *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Enterococcus* et *Ruminococcus*; avec le genre *Clostridium* représentant 95% du phylum des Firmicutes. En ce qui concerne le phylum des *Bacteroidetes*, les genres prédominants sont essentiellement les genres *Bacteroides* et *Prevotella*.

Pour ce qui est des *Actinobacteria*, ce phylum est essentiellement représenté par le genre des *Bifidobacterium* [80]. L'ensemble de ce microbiote intestinal est estimé à une population d'environ 10^{13} à 10^{14} bactéries dans l'intégralité du tube digestif [26] soit environ 1 kg pour un homme adulte, ce qui équivaut approximativement à la masse d'un cerveau humain adulte [82].

Le schéma ci-après détaille la composition du microbiote intestinal de l'Homme (Figure 10) [80].

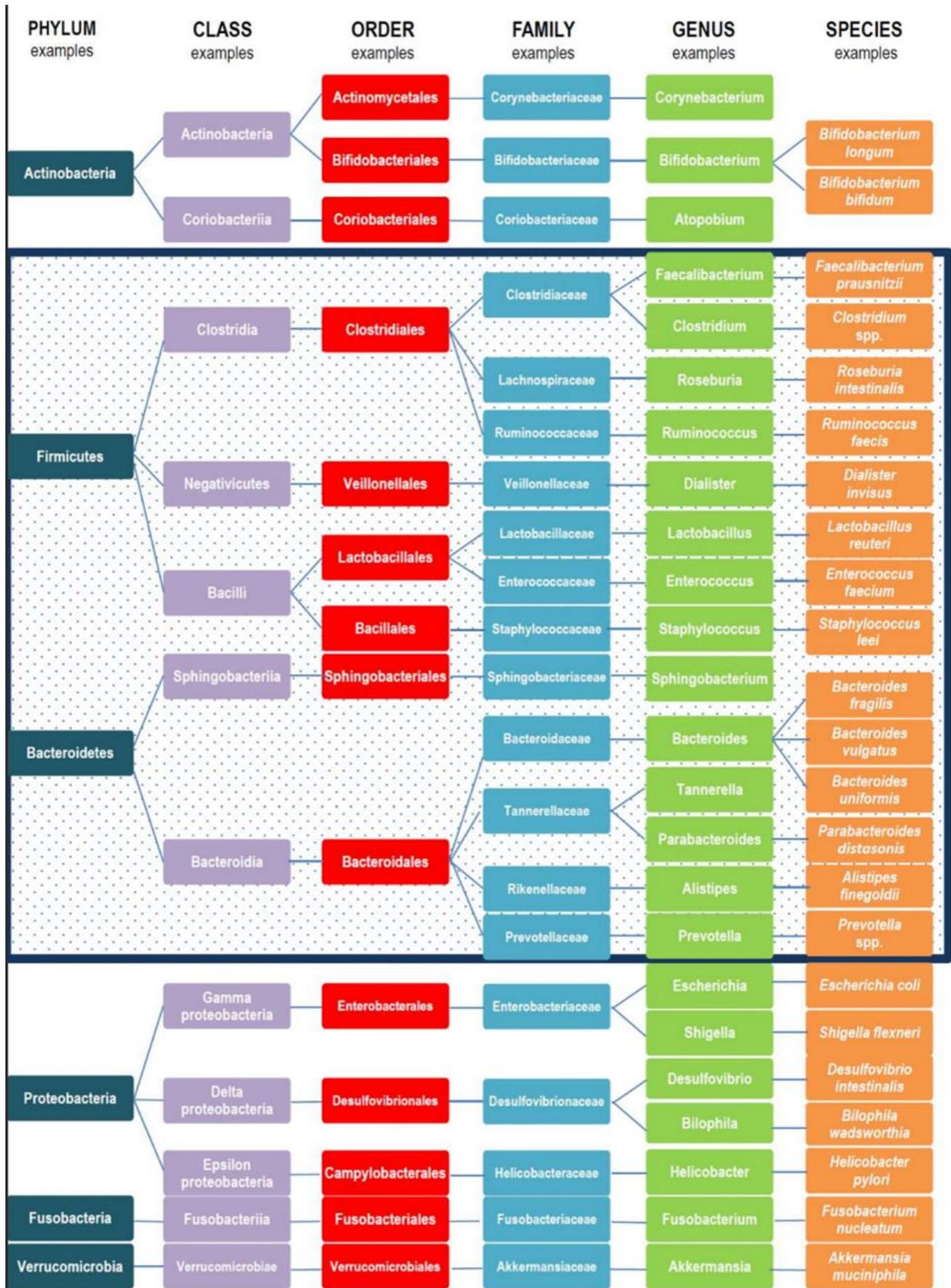


Figure 10 : Composition taxonomique du microbiote intestinal bactérien de l'Homme [80]

b) Composition fongique du microbiote intestinal humain

Le microbiote ne se limitant pas à sa partie bactérienne, le mycobiome, soit la part fongique du microbiote, a été également caractérisé récemment. En effet, l'étude menée par Szóstak *et al.* en 2023 [83] a cherché à caractériser le mycobiome et à évaluer l'impact de divers facteurs sur ce dernier tels que l'âge, le sexe, l'état de santé, le mode de vie ou encore le régime alimentaire.

L'étude se base sur l'analyse d'un total de 923 échantillons de matières fécales, ce qui en fait l'une des cohortes plus importantes de ce domaine étudiées à ce jour. Ainsi, cette étude a permis de caractériser une communauté fongique entre les différents échantillons. Cette communauté se compose principalement de deux phyla que sont les *Ascomycètes* présents dans plus de 90% des prélèvements, et les *Basidiomycètes* présents dans 40% des prélèvements. Les genres les plus représentés sont les genres *Saccharomyces* (59%), lui-même essentiellement composé de l'espèce *Saccharomyces cerevisiae*, le genre *Candida* (39%) représenté par *Candida albicans* et le genre *Sporisorium* (23%) constitué notamment de l'espèce *Sporisorium graminicola*.

Bien que nous parlions ici de communauté fongique cela vient avec certaines nuances. En effet, cette communauté n'est en réalité retrouvée que chez la moitié des participants de l'étude. Si l'on regarde l'ensemble des résultats de cette étude, un total de 2 phyla, 9 classes, 12 ordres, 20 familles, 37 genres enfin subdivisés en 55 espèces différentes ont été identifiés [84].

Bien que ces chiffres soient moins impressionnants que ceux rencontrés dans l'étude du microbiote bactérien, ils s'expliquent par une richesse du mycobiote bien moindre en comparaison du microbiote bactérien. En effet, l'article de Szóstak *et al.* mentionne qu'en moyenne un unique prélèvement contient 2,77 espèces différentes, avec un nombre maximal atteignant 11 espèces; soit beaucoup moins que ce que nous pouvons observer au niveau bactérien [84].

c) Utilisation de prélèvements fécaux pour caractériser le microbiote intestinal chez l'Homme

Bien que le « gold standard » des prélèvements pour l'étude du microbiome intestinal soit la biopsie digestive, la majeure partie d'entre elles, sont basées sur des prélèvements de matières fécales [81]. Se pose alors la question de la représentativité de ces matières fécales dans la caractérisation du microbiome intestinal. En effet, le microbiote diverge selon le segment digestif dans lequel nous nous situons du fait des différences physiologiques de chacun de ces segments [81]. L'intestin présente un microbiote que l'on peut subdiviser en deux groupes selon leur localisation. Il existe d'une part un microbiote luminal et d'autre part un microbiote étroitement associé à la muqueuse intestinale [81,85,86]. Ce dernier entretient des interactions étroites avec la muqueuse et joue un rôle non négligeable dans l'homéostasie du microbiote et du tube digestif avec toutes les conséquences que cela implique. Ces deux populations sont par ailleurs significativement différentes en termes de composition et de diversité [85]. Le microbiote luminal se retrouve pour partie au sein des matières fécales, cependant les fèces présentent un microbiote biostructuré en leur sein ce qui implique d'homogénéiser les prélèvements avant analyse afin d'éviter d'avoir des résultats d'analyses faussés. Or cette pratique, bien que très répandue est encore controversée [81]. Ainsi il paraît peu adéquat d'utiliser des matières fécales apportant visiblement de trop nombreux biais pour modéliser correctement la composition et le fonctionnement du microbiote intestinal [81].

Toutefois, les prélèvements de matières fécales apportent de véritables avantages en comparaison des biopsies digestives. En effet, ceux-ci ont pour avantage majeur l'absence d'invasivité, une répétabilité considérable et surtout d'un point de vue éthique cela apparaît moins aberrant qu'une biopsie digestive, en particulier pour le groupe témoin lors de comparaison entre le microbiote de sujets malades et celui de sujets sains [81]. D'autre part l'étude de Rangel *et al.* publiée en 2015 [86] montre que dans le cas du syndrome du côlon irritable, ce n'est finalement pas le microbiote associé à la muqueuse intestinale qui reflète le plus la dysbiose observée, et de loin. Au contraire c'est le microbiote luminal qui reflète celle-ci et surtout, ce microbiote luminal est celui retrouvé dans les échantillons fécaux.

Ainsi, bien qu'imparfaites en matière de caractérisation du microbiote intestinal, les matières fécales présentent de bien nombreux avantages tout en restant suffisamment représentatives lorsque nous recherchons des dysbioses pouvant intervenir dans certains processus pathologiques tels que le syndrome du côlon irritable.

2. Caractérisation du microbiote intestinal chez le chat et comparaison au microbiote intestinal humain

a) Comparaison des microbiotes intestinaux humains et félins et composition bactérienne du microbiote intestinal félin

Le microbiome intestinal félin partage de nombreux points communs avec le microbiome intestinal humain [16,35,36,87]. En effet, tout d'abord, comme le microbiote intestinal humain, celui des chats domestiques voit son abondance augmenter tout au long du tractus digestif [16,35,87]. De plus les bactéries présentes dans le tube digestif proximal ont plutôt tendance à appartenir à la catégorie des bactéries aérobies ou anaérobies facultatives jusqu'à voir, dans les parties les plus distales du tractus digestif, les bactéries anaérobies prédominer largement le microbiote intestinal [16,35,87].

En revanche, contrairement à l'Homme et au chien, le chat semble présenter une part plus importante de bactéries anaérobies. Ceci pourrait éventuellement s'expliquer par le régime alimentaire de carnivore strict qui caractérise le chat, contrairement à l'Homme qui a plutôt une tendance omnivore et le chien un carnivore à tendance omnivore opportuniste [16,35,88].

D'autre part, les phyla retrouvés chez l'Homme comme chez le chat sont finalement très similaires. Les divergences s'établissent à des niveaux taxonomiques inférieurs.

Les premières études visant à caractériser le microbiote intestinal félin étaient basées sur des techniques culture-dépendantes. Or, comme précédemment explicité, ces techniques ont pour grand inconvénient de ne détecter qu'un nombre extrêmement réduit de souches bactériennes du fait des milieux de cultures, des conditions d'incubations ainsi que des tests phénotypiques et biochimiques permettant l'amplification puis l'identification des différentes souches [35,88]. Néanmoins, ces études ont permis de mettre en évidence certains groupes bactériens cultivables et particulièrement abondants : *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Fusobacterium* et *Eubacterium* [35,36].

Ces méthodes culture-dépendantes ont ensuite été supplantées par l'intervention des techniques moléculaires qui ont permis également la quantification du microbiote intestinal. En effet, la technique FISH donne une population bactérienne avoisinant les $10.5 \log_{10}$ cellules par gramme de matière fécale [35,36]. D'autre part les résultats obtenus avec les techniques de séquençage telles que le 454-pyrosequencing ont permis d'identifier une variété du microbiote intestinal beaucoup plus importante que celle obtenue par les méthodes de culture classiques, avec en premier lieu cinq phyla qui se démarquent : les Firmicutes, les Proteobacteria, les Bacteroidetes, les Fusobacteria et les Actinobacteria [16,35,87,89]. On retrouve également les phyla des Firmicutes (92%) et des Actinobacteria (7,3%) comme étant les plus représentés au sein des échantillons de matières fécales [35]. Le phylum des Firmicutes, principal phylum du microbiote intestinal félin [35,89], est composé essentiellement des classes Clostridia (65%), Erysipelotrichi (13%) et Bacilli (9%). Parmi la classe des Clostridia nous retrouvons en majorité *Clostridium XIVa* et *XI* et *Ruminococcus*. En ce qui concerne la classe *Erysipelotrichia* c'est uniquement l'ordre des Erysipelotrichales que nous retrouvons, composé principalement des genres *Turicibacter*, *Coprobacillus* et *Catenibacterium*. Enfin, la classe des Bacilli est largement prédominée par l'ordre des Lactobacillales, lui-même abondamment représenté par les genres *Enterococcus* et *Lactobacillus* [35]. Les pourcentages décrits ici sont issus d'une poignée d'études et d'autres études donnent des répartitions de populations relativement différentes entre les phyla qui, eux, restent identiques d'une étude à l'autre [16,35,87,89]. Il est important de noter que ces études sont basées sur des techniques particulièrement chères à mettre en œuvre et constituent une difficulté vis-à-vis de l'échantillonnage en lui-même et donc se basent sur un nombre d'échantillons limité (<10 animaux [90]), ce qui ne permet pas d'avoir une puissance statistique suffisante [35,90]. Ainsi, toutes ces études mises bout à bout pourraient finalement permettre d'obtenir une moyenne statistique plus fiable et plus représentative de la population féline de compagnie si tenté étaient que leurs méthodologies s'alignent à la perfection. C'est ainsi que l'étude menée en 2020 par Jha *et al.* [90], a permis d'analyser un plus grand nombre d'échantillons (46 chats au total) notamment en faisant appel à un échantillonnage réalisé directement auprès de

propriétaires d'animaux de compagnie. Dès lors, cette étude confirme la prédominance non plus de cinq mais de 3 phyla que sont les Firmicutes, les Proteobacteria, et les Bacteroides; représentant à eux seuls 90% du microbiote bactérien mis en évidence dans cette étude. D'autre part, la diversité α apparaît plus élevée dans la population féline que dans la population canine également analysée au cours de cette étude.

S'ajoute à cela que le microbiote reste variable tout au long de la vie de chaque individu selon son âge, son stade physiologique, son cycle circadien, son régime alimentaire, son environnement, ses traitements antérieurs ou en cours, ..., ce qui implique des différences interindividuelles de compositions qualitative et quantitative modérées certes mais à ne pas négliger. Cependant dans l'étude de Jha *et al.* [90], l'analyse à ces niveaux taxonomiques (phylum, classe, ordre) ne semble montrer d'évidences de divergences entre les différents individus. L'hypothèse émise évoque qu'il serait nécessaire de se pencher plus précisément sur les familles, les genres et les espèces pour y trouver des différences plus fines entre les individus d'une même espèce [90].

Les principaux phyla, classes, ordres, familles et genres bactériens composant le microbiote intestinal de nos chats domestiques sont représentés par l'organigramme situé ci-contre (Figure 11) [35].

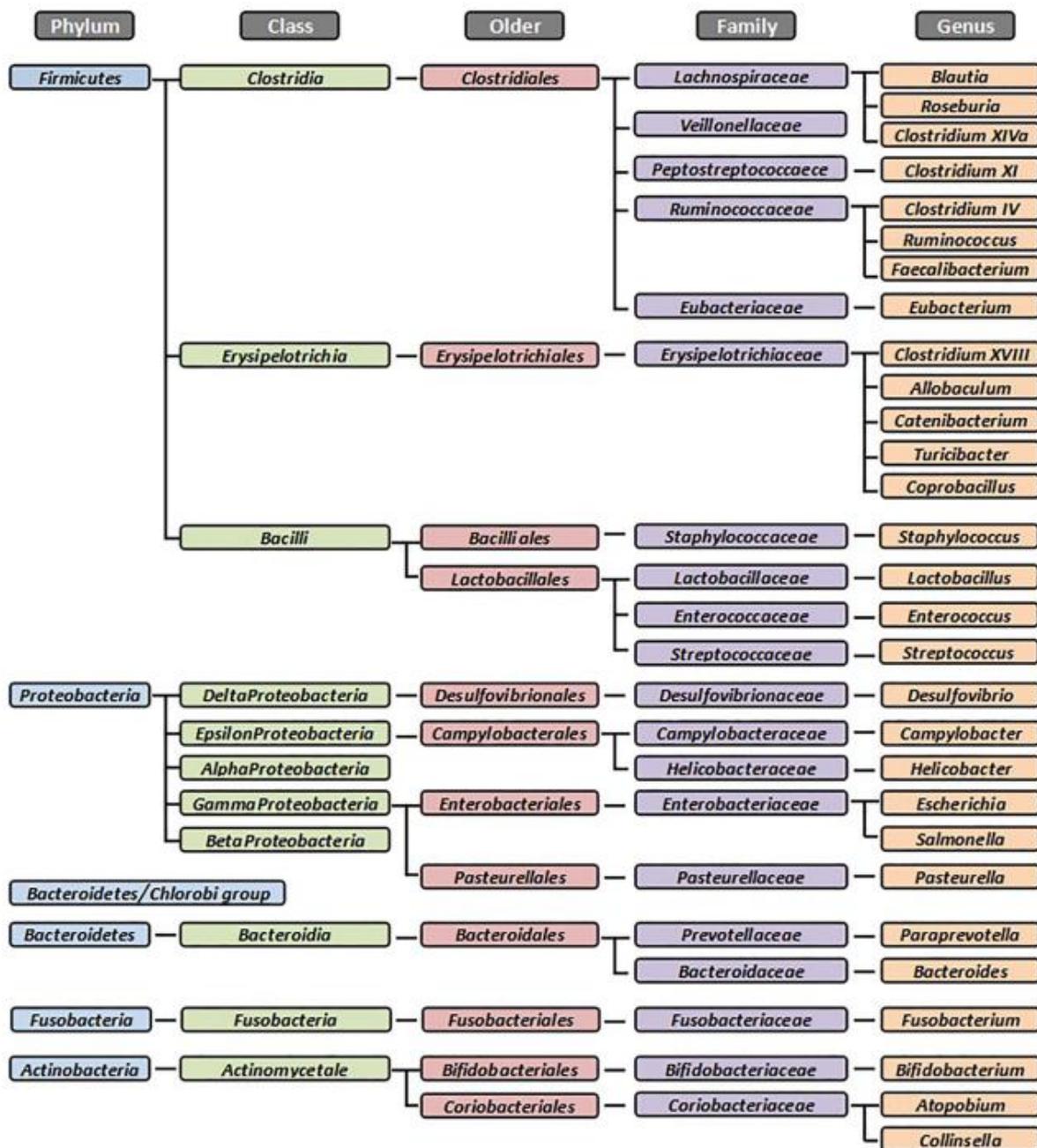


Figure 11 : **Composition taxonomique du microbiote intestinal bactérien du chat** [35]

b) Composition fongique du microbiote intestinal félin

Penchons nous maintenant sur la composition fongique du microbiote intestinal de nos chats, l'unique phylum qui ressort de l'étude de S. Handl en 2011 [89] est celui des Ascomycota. Au sein de ce phylum nous retrouvons la classe des Saccharomycetes, elle-même représentée uniquement par la famille des *Saccharomycetaceae* et du genre *Saccharomyces*. La seconde classe la plus représentée au sein du microbiote intestinal du chat est celle des Eurotiomycetes composée de la famille des *Trichocomaceae*, elle-même représentée par les genres *Aspergillus* et *Penicillium* [89]. Malheureusement cette étude n'a pas permis d'identifier l'intégralité de la flore fongique en présence. Elle a tout de même permis de dégager les premières grandes lignes de la

composition fongique du microbiote digestif félin et ouvre ainsi la porte à de nouvelles études sur le sujet.

c) Utilisation de prélèvements fécaux pour caractériser le microbiote intestinal chez nos carnivores domestiques

Comme c'est le cas pour l'Homme, la plupart des études du microbiote de nos animaux de compagnie se basent sur des prélèvements de matières fécales. Or nous avons pu constater que pour le microbiote intestinal humain, ces matières fécales ne sont pas aussi représentatives qu'escompté bien que satisfaisantes et pratiques d'utilisation. Cette observation soulève la question de la représentativité de ces échantillons pour caractériser le microbiote intestinal des carnivores domestiques. L'avantage principal, comme pour l'Homme, est que cette méthode de prélèvement est peu invasive et facile à réaliser. Ce qui démarque le chat de l'Homme est que les prélèvements de matières fécales se sont avérés plus représentatives chez les carnivores domestiques que chez l'Homme.

Une explication possible de cette différence entre carnivores domestiques et êtres humains est la longueur du tube digestif de nos animaux. En effet, celle-ci est bien inférieure à celle du tube digestif de l'Homme. De plus, la vitesse de transit au sein de ce tube digestif plus court est supérieure chez nos carnivores domestiques. S'ajoute à ces différences le fait que le microbiote intestinal humain se trouve pour partie lié à la muqueuse intestinale, ce qui *a priori* n'est pas observé chez le chat ni même chez le chien [87]. Ainsi les prélèvements de matières fécales sont utilisables comme modèles de l'état du microbiome du tube digestif de nos carnivores domestiques; modèle bien plus robuste que dans le cas respectif de l'Homme [16,87]. Elle est d'ailleurs d'autant plus intéressante qu'elle est facile à mettre en pratique mais également par très représentative du microbiome intestinal *stricto sensu*.

Finalement la composition du microbiote intestinal du chat présente une bonne première approche du microbiome de ce système et représente la majeure partie des sujets des recherches concernant le microbiote digestif félin. Toutefois, au-delà de la composition qualitative et quantitative bactérienne, il existe d'autres populations pouvant agir et surtout apporter une nuance entre eubiose et dysbiose comme notamment les champignons - dont la caractérisation n'est pas terminée à ce jour - ou encore les virus. Il est enfin intéressant de connaître surtout le fonctionnement de ce microbiome puisque c'est par le biais du métabolome que les interactions avec l'hôte ainsi qu'avec le reste du microbiome se font ; induisant un état sain ou contraire pathologique chez l'hôte.

B. Modélisation étiopathogénique du cas des OUFs à partir des avancées de la médecine sur les maladies digestives humaines : exemple de la maladie de Crohn

1. Qu'est-ce que la maladie de Crohn?

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique qui touche le tractus digestif [91–93]. Bien qu'il existe des cas où l'inflammation du tractus digestif atteint l'ensemble du tractus de la cavité buccale aux marges de l'anus, la maladie touche le plus fréquemment la partie la plus distale de l'intestin grêle (soit l'iléon) et le côlon (45% des cas). Il arrive que l'inflammation ne touche que l'iléon ou que le côlon, mais dans une moindre mesure avec 35% et 20% des cas respectivement [92]. La première poussée ou crise inflammatoire survient surtout chez les jeunes entre 14 et 24 ans et plus rarement après 30 ans. Il semble exister une composante génétique puisque certaines ethnies tendent à être plus sujettes que d'autres à cette affection. La cause exacte est à ce jour encore inconnue bien qu'une dérégulation inflammatoire soit fortement suspectée [91–93]. Certains auteurs entrevoient la pathogénie de la MC comme une association de facteurs telles que des mutations génétiques associées à une dérégulation inflammatoire et à une dysbiose intestinale. Ils proposent le schéma mécanistique suivant (Figure 12) [94].

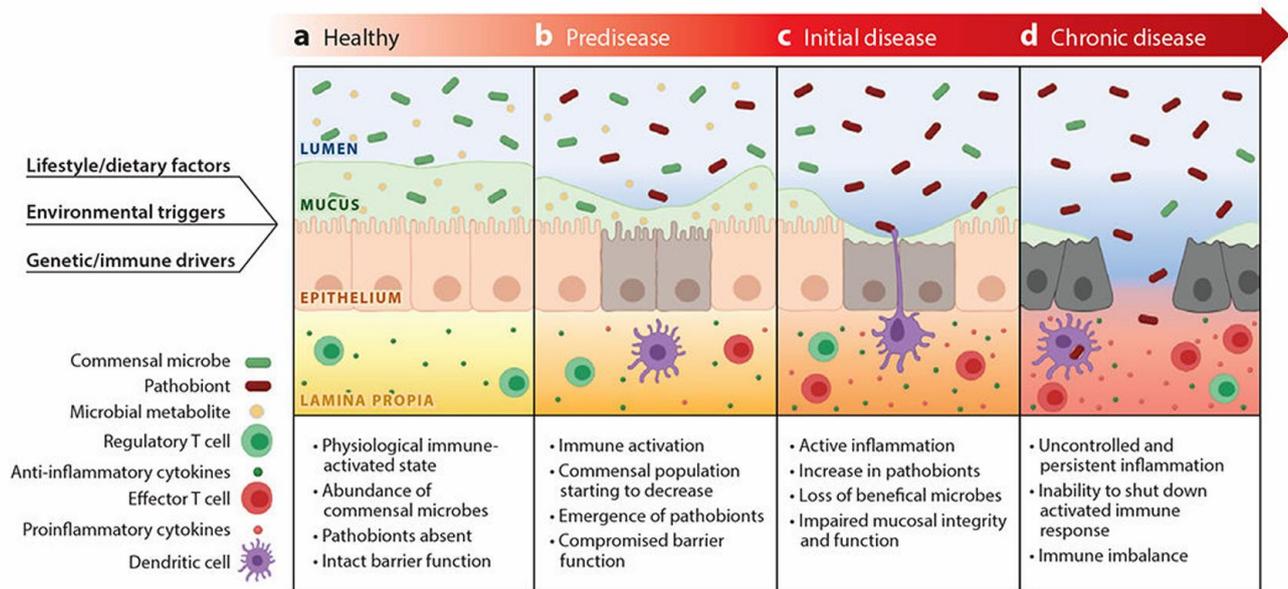


Figure 12 : Schématisation de l'évolution d'une coupe d'intestin d'un état sain vers un état de maladie chronique de la maladie de Crohn [94]

La maladie de Crohn se manifeste chez les patients par des diarrhées chroniques parfois sanglantes, une douleur importante induite par des crampes intestinales, de la fièvre, une dysorexie ainsi qu'un amaigrissement. Ces symptômes apparaissent sous forme épisodique et sont auto-résolutifs en quelques jours à quelques semaines [91–93]. Le diagnostic se base sur la présentation clinique associée à des examens complémentaires tels que les prises de sang, des coproscopies, des examens d'imagerie comme la tomodensitométrie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou encore des radiographies de transit baryté, et enfin la coloscopie. Cette dernière permet de mettre en évidence les régions digestives atteintes par l'inflammation [91–93].

Les patients souffrant de MC sont plus à risques de développer de nombreuses complications. Parmi celles-ci nous retrouvons : des occlusions digestives, des perforations digestives débouchant sur des péritonites, des fistules ou encore sur des abcès ainsi que des syndromes de malabsorption. Les patients présentant une atteinte colique de leur maladie de Crohn sont également plus à même de développer des cancers du côlon. Cette maladie a montré également son association à des complications à distance notamment en favorisant la survenue d'ITU, de calculs rénaux, des calculs biliaires ainsi que des phénomènes inflammatoires à distance tels que des uvéites, épisclérites, arthrites, des nodules cutanés, des stomatites aphteuses et enfin des spondylarthrites ankylosantes et des cholangites [91–93].

Malheureusement cette maladie est incurable. De ce fait, la prise en charge thérapeutique est essentiellement symptomatique. Le premier volet de cette prise en charge passe par la gestion des diarrhées notamment *via* la prescription de l'opéramide par exemple. Dans un second temps il s'agit de gérer l'inflammation causée par la maladie. L'arsenal thérapeutique est vaste avec en première ligne les aminosalicylés et les corticoïdes qui permettent une prise en charge rapide. Ils peuvent toutefois poser problème sur une utilisation à long terme sans garantir de rémission à moyen terme. Viennent ensuite les médicaments immunosuppresseurs comme l'azathioprine et la mercaptopurine dont l'action met plus de temps à se mettre en place mais favorise une rémission sur un plus long terme que les médicaments de première ligne. Ils présentent malgré tout des effets secondaires lors d'utilisation à long terme, ce qui implique un suivi médical régulier pour adapter le traitement. Lors d'absence de réponse aux précédents traitements, des anticorps

monoclonaux peuvent être administrés par voie IV. Enfin, il est courant d'administrer également des antibiotiques à large spectre comme le métronidazole en cures de courtes durée associé à des probiotiques. Le plus souvent, le recours chirurgical devient nécessaire. L'objectif est alors de retirer la partie inflammatoire du tube digestif et les éventuels abcès et/ou fistules persistants. Cependant, le retrait total des zones inflammatoires ne suffit pas à guérir la maladie puisque des récurrences peuvent survenir y compris lorsque le patient est sous traitement médical. Le tabagisme étant identifié comme un facteur de risque important dans cette maladie, les patients sont fortement invités à arrêter de fumer [91–93].

Malgré l'incurabilité de la maladie, 90% des patients parviennent à poursuivre un rythme de vie normal. Néanmoins, les 10% de patients restant sont au contraire sévèrement handicapés par la maladie et ses complications [92].

2. Implication du microbiome dans l'étiopathogénie de la maladie de Crohn : eubiose ou dysbiose?

Les chercheurs ont remarqué que l'augmentation de l'incidence de la maladie de Crohn était concomitante de l'évolution rapide de nos modes de vie occidentaux notamment avec l'industrialisation, l'évolution de nos régimes alimentaires, de nos modes de vie et de notre consommation d'antibiotiques. Or, bien qu'une composante génétique ait clairement été identifiée dans la pathogénie de la MC, ce très court laps de temps et ce degré d'augmentation de la prévalence de la maladie ne semblent pas cohérents avec la seule présence d'une dérive génétique [94,95]. C'est alors que l'hypothèse d'une dysbiose s'est présentée comme une hypothèse plausible. Ainsi, différentes études se sont succédées et ont permis de démontrer la présence d'une dysbiose chez les patients atteints de MC. Cette dysbiose se caractérise par une diminution franche de la diversité du microbiote du tube digestif des patients. Plus précisément, nous retrouvons chez les patients une diminution importante des phyla Firmicutes et Bacteroidetes, en particulier au travers de la diminution de l'ordre des Clostridiales en ce qui concerne les Firmicutes. A l'inverse nous retrouvons le phylum des Proteobacteria avec une abondance en hausse notamment à travers la hausse de l'abondance de la famille des *Enterobacteriaceae*. A l'échelle des genres ce sont donc les genres *Escherichia* (dont *E.coli*), *Ruminococcus gnavus*, *Cetobacterium*, *Actinobacillus* et *Enterococcus* qui prédominent le microbiote des malades. Or ces bactéries ont d'ores et déjà montré à de multiples reprises leur caractère agressif, notamment par le caractère adhésif-invasif d'*E. coli* et l'activité mucolytique importante de *Ruminococcus gnavus* [96]. A contrario les genres *Faecalibacterium* (*F. prausnitzii*), *Coprococcus*, *Prevotella*, *Roseburia*, *Gemmiger*, *Alistipes*, et *Ruminococcus bromii* présentent une abondance relative nettement réduite au sein du microbiote muco-sal digestif des patients atteints de la MC [96]. Parmi ces genres, les quatre premiers se présentent comme des genres protecteurs de la santé digestive en tant que producteurs principaux du butyrate, métabolite et acide gras à chaîne courte dont les propriétés anti-inflammatoires et nutritives pour les colonocytes ne sont plus à démontrer [97,98]. Nous retrouverons ci-dessous un graphique plus exhaustif des genres dont l'abondance s'est vue altérée par la présence de la MC de même que l'importance de cette altération avec les genres à l'abondance augmentée en rouge à gauche de l'axe et inversement pour ceux dont l'abondance s'est vue réduite en bleu à droite (Figure 13) [96].

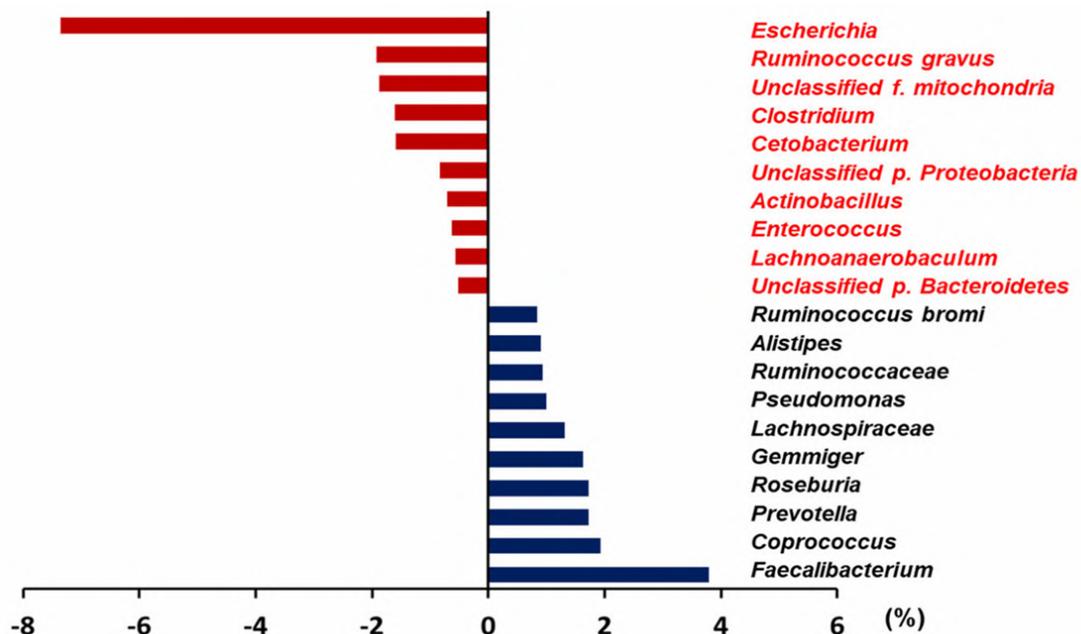


Figure 13 : Graphique représentant l'augmentation (en rouge) ou la diminution (en bleu) de l'abondance relative des genres bactériens impactés par la présence d'une maladie de Crohn [96]

Du point de vue fongique, certaines études ont montré une richesse fongique augmentée chez les malades [99]. De plus, un biomarqueur sérique a pu être identifié en objectivant la présence d'anticorps spécifiques de *Saccharomyces cerevisiae* dans le sérum des personnes présentant la MC [94,99,100]. Cette espèce a également été retrouvée en quantité particulièrement abondante dans les prélèvements fécaux et muqueux des malades, de même que *Candida albicans* et *Malassezia restricta* [94,100]. Or il a été mis en évidence que *Candida albicans* a une action d'entretien de l'inflammation digestive, entraînant alors une augmentation de sa prévalence et ainsi la mise en place d'un cercle vicieux [100]. De la même manière, *Malassezia restricta* a montré une activité pro-inflammatoire en altérant la reconnaissance fongique de la protéine CARD9 qui induit alors une réponse antifongique inadaptée. Ainsi, la MC connaît non seulement une dysbiose de son microbiote intestinal bactérien mais également fongique avec la mise en place d'un cercle vicieux venant entretenir l'inflammation par le biais de la prolifération d'espèces pro-inflammatoires [94,100].

Quelques études se sont également intéressées à une potentielle dysbiose virale dans le cadre de la MC. En effet, considérant que les bactériophages sont les virus les plus abondants du tractus digestif humain, plusieurs études ont analysé le phageome (= ensemble des bactériophages d'un milieu biotique) digestif des patients souffrant de MC. Ainsi, ces études ont mis en évidence une augmentation de l'ordre des Caudovirales ainsi que de plusieurs espèces de bactériophages dont notamment des *Spounaviridae*, et d'autres tels que des phages associés aux Clostridiales de même qu'à des *Alistipes* ainsi qu'à de nombreux genres bactériens considérés comme faisant partie du pathobionte, c'est-à-dire des bactéries commensales du tractus digestif qu'une dysbiose amène à une croissance et un métabolisme devenant pathogènes pour l'hôte [94,95,101,102]. Les augmentations les plus massives d'abondance relative de bactériophages sont celles concernant les phages infectant des espèces pathobiontes, ce qui coïncide avec les résultats obtenus lors de l'étude de la dysbiose bactérienne chez les malades de la MC [101]. Toutefois, les conséquences fonctionnelles de ces modifications restent pour l'heure inconnues et ne permettent donc pas d'apporter des réponses quant à leur implication dans la pathogénie de la MC [94,95,101].

Enfin, d'un point de vue métabolomique, une dysbiose importante a également été démontrée. En effet, tout d'abord, les acides gras à chaîne courte et en particulier le butyrate sont en concentration significativement moindre chez les personnes présentant la MC par rapport aux individus sains [94]. Comme expliqué plus haut dans ce même paragraphe, leur rôle anti-

inflammatoire et nutritif est absolument critique pour le tractus digestif et en particulier dans la pathogénie de la MC. Parmi les métabolites dont la concentration est diminuée chez les patients, nous retrouvons également les acides biliaires secondaires (ABS). Ces ABS sont le produit du métabolisme des acides biliaires primaires produits par l'hôte par certaines populations de bactéries commensales du tube digestif. Ils semblent avoir un rôle dans la différenciation des lymphocytes T régulateurs. Ainsi la diminution de concentration d'ABS rapportée chez les patients induit une dérégulation de la réponse immunitaire induisant une tendance à l'exacerbation de celle-ci [94]. Les dérivés d'acides aminés, eux aussi en quantité fortement restreinte lors de MC, arborent une fonction anti-inflammatoire en inhibant l'activation du système immunitaire de même qu'une fonction de protection de la barrière épithéliale. Enfin, les malades révèlent également une forte diminution de leur taux de sphingolipides. Une fois de plus, ces métabolites ont un rôle majeur dans la régulation du processus inflammatoire [94]. Il ressort ainsi que les grandes modifications métabolomiques rencontrées chez les sujets souffrant de MC sont fortement liées à la régulation de l'inflammation avec une diminution de facteurs de régulation négative de celle-ci, ce qui explique donc l'inflammation chronique démesurée et hors de contrôle que présente la maladie.

Finalement, la MC connaît une dysbiose digestive massive touchant tous les niveaux du microbiome. Bien que le lien de causalité n'ait pas encore été clairement identifié, de nombreux indices tendent à montrer l'implication marquée de cette dysbiose dans la pathogénie de la maladie avec d'ores et déjà des preuves que cette dysbiose entretient le phénomène inflammatoire responsable de la maladie, ce qui concourt alors à l'accentuation de la dysbiose comme de la maladie.

3. Modélisation du cas des CIF-OUFs à partir de la maladie de Crohn

a) La maladie de Crohn chez l'Homme, un modèle idéal pour le complexe cystite idiopathique féline - obstruction urétrale féline

La MC apparaît comme un modèle pertinent pour l'étude du complexe CIF-OUF. En effet, nombreux sont les éléments convergents entre ces deux pathologies. Tout d'abord, toutes deux se présentent comme des maladies chroniques dont la cause reste un mystère à l'heure actuelle. Néanmoins, une dérégulation inflammatoire est fortement suspectée de part et d'autre. De plus, les populations touchées semblent similaires. En effet, dans chacune de ces maladies, les patients déclarant la maladie pour la première fois sont le plus souvent de jeunes adultes, voire même pour partie des patients en fin de croissance. Cette première présentation clinique de la maladie s'apparente aux suivantes puisqu'elle survient sous forme de crises que l'on retrouve espacées d'intervalles irréguliers et le plus souvent auto-résolutives [2,4,92].

Les complications associées à ces maladies sont courantes et comptent toutes deux parmi elles des phénomènes obstructifs et parfois même des perforations de l'appareil atteint. Ces complications relèvent alors de l'urgence vitale pour l'Homme comme pour le chat. Il s'agit alors pour chacune de ces espèces de lever l'obstruction ou de résoudre la perforation et ses conséquences selon la complication rencontrée. Par ailleurs, une atteinte du tractus urinaire différente de la maladie originelle n'est pas rare que nous soyons dans le cas de la MC ou du complexe CIF-OUF [2,4,92].

En dehors de ces complications, le traitement des crises passe essentiellement par un traitement symptomatique. En effet, dans chacun de ces cas, le traitement repose sur la prise en charge de la douleur ainsi que la gestion de l'inflammation associée à la maladie sans oublier le traitement des éventuelles complications concomitantes. Toutefois, aucune de ces maladies n'est curable et le risque d'échappement au traitement est considérable. Les patients vont donc devoir apprendre - de même que leurs propriétaires en ce qui concerne le chat - à vivre avec cette maladie et ses (rés)urgences [2,4,92].

Enfin, la plupart des patients souffrant de ces maladies finiront par avoir recours à la chirurgie pour réséquer les régions à l'origine du problème chez l'Homme comme chez le chat [2,92].

Nous retrouverons ci-dessous les points communs précédemment cités permettant d'utiliser la MC comme modèle dans l'étude du complexe CIF-OUF : (Tableau II).

Tableau II : Tableau récapitulatif des caractéristiques communes de la maladie de Crohn et du complexe CIF-OUF

Caractéristiques communes de la maladie de Crohn et du complexe CIF-OUF
<ul style="list-style-type: none">● Maladie Chronique● Idiopathique - composante inflammatoire fortement suspectée● Touche essentiellement les jeunes adultes● Présentation clinique sous forme de crises● Complications fréquentes : occlusion voire perforation du tractus atteint ⇒ urgence vitale● Traitement uniquement symptomatique ⇒ analgésie, anti-inflammatoires, gestion des complications éventuelles (ex : levée d'obstruction, résolution de la perforation)● Incurable● Atteinte concomitante de l'appareil urinaire fréquente (en l'état de complication chez les patients souffrant de MC)● Recours à la chirurgie presque inéluctable au cours de la vie du patient, mais récurrences fréquentes

b) Déductions applicables au complexe CIF-OUF de cette modélisation

Le précédent paragraphe nous permet donc d'utiliser la MC comme modèle dans le cadre de l'étude du complexe CIF-OUF. De ce fait, au même titre qu'une dysbiose digestive consécutive a été mise en évidence chez les sujets souffrant de MC, il paraît raisonnable de s'attendre à objectiver une dysbiose chez nos chats présentant un complexe CIF-OUF.

Cette dysbiose, comme chez l'Homme, peut tout à fait se retrouver tant au niveau bactérien que fongique, viral ou encore métabolique. En effet, chez l'Homme, l'ensemble des étages du microbiome présentent une dysbiose notoire avec des rôles dans la pathogénie de la maladie qui se trouvent d'ores et déjà démontrés. Ainsi, nous pouvons nous attendre à mettre en évidence chez nos félins malades non seulement une dysbiose mais également des preuves que cette dysbiose interagit et entretient le phénomène inflammatoire incriminé dans la pathogénie du complexe CIF-OUF. Plus précisément, les éventuelles recherches à venir dans le domaine seront sans doute amenées à objectiver la prévalence exacerbée d'espèces bactériennes, fongiques et virales. L'augmentation de leur prévalence étant associée, par le biais de leurs métabolites, à l'entretien et l'induction de l'inflammation. A l'inverse, nous pouvons envisager d'observer une diminution drastique d'espèces habituellement présentes dans le microbiote sain du chat qui présenteraient un rôle anti-inflammatoire.

Par ailleurs, de la même façon que nous utilisons les anticorps spécifiques de *Saccharomyces cerevisiae* comme biomarqueur de la MC chez l'Homme, nous pourrions identifier des biomarqueurs spécifiques du complexe CIF-OUF chez nos félins en vue d'apporter un diagnostic précoce de la maladie.

L'ensemble des avancées que nous promet ce modèle nous permettraient d'une part de mieux appréhender la pathogénie du complexe CIF-OUF mais également de mettre en place des outils diagnostiques, à travers l'identification de biomarqueurs, et thérapeutiques *via* la mise en évidence d'un schéma pathogénique et donc de leviers plus précoces sur lesquels agir. Ainsi, l'étude du microbiome digestif de nos chats malades paraît capital de sorte de rendre possible tout ceci pour nos patients à quatre pattes et leurs propriétaires.

c) Le modèle de la maladie de Crohn, un modèle critiquable

Malgré des similitudes importantes entre la MC et le complexe CIF-OUF faisant de la MC un bon modèle pour la compréhension de ce dernier, celui-ci présente plusieurs limites non négligeables. En effet, un premier point de divergence réside dans l'appareil atteint par chacune de ces maladies. Chez l'Homme nous parlons d'une maladie touchant exclusivement (complications exclues) le tractus digestif tandis que le complexe CIF-OUF s'intéresse uniquement au système urinaire. Il existe donc d'ores et déjà un biais dans notre modélisation et donc une nuance à apporter quant aux déductions que nous en avons fait ci-dessus. Néanmoins, la dysbiose associée à la MC est également associée à ses complications. Or, de multiples complications se font à distance et impliquent entre autres le système urinaire, ce qui nous permet de conserver une certaine robustesse de notre modèle.

S'ajoute à cette limite celle de la nature de l'obstruction rapportée dans la liste des complications des deux affections. En effet, bien que le phénomène obstructif soit une complication commune de la MC et du complexe CIF-OUF, l'obstruction humaine découle d'un processus sténotique lié à l'inflammation. Quant à l'obstruction urétrale féline, celle-ci émane en revanche d'une obstruction par la présence d'un élément annexe dans la lumière de l'urètre; lumière urétrale dont le diamètre apparaît comme inchangé avec la maladie. Par ailleurs, il semble que la CIF ne connaît que peu de complications décrites dont l'obstruction urétrale pouvant aller jusqu'à une perforation de la vessie, tandis que la MC est associée à une multitude de complications atteignant non seulement le tube digestif mais également d'autres appareils, dont l'appareil urinaire, oculaire, cutané ainsi que les articulations entre autres.

Il est à noter également qu'une différence de prise en charge s'établit entre les deux affections. En effet, aucun traitement immunosuppresseur n'est préconisé dans la gestion du complexe CIF-OUF tandis qu'il s'agit d'un volet majeur de la prise en charge thérapeutique de la MC chez l'Homme.

Enfin, aucune prédisposition de genre n'est rapportée dans l'épidémiologie de la MC chez l'Homme contrairement au cas félin qui touche des mâles dans plus de 90% des cas. Sans oublier que chez l'Homme une composante génétique a clairement été identifiée à ce jour avec des prédispositions familiales et de certaines ethnies. Pour autant, rien de tel n'a été mis en évidence chez le chat.

Il existe donc un certain nombre de limites à cette modélisation qui nous amènent à nuancer quelque peu l'hypothèse de retrouver des modifications très proches voire identiques au niveau de l'analyse du microbiome intestinal de nos chats malades. Cependant, il reste envisageable d'entrevoir une certaine similitude, notamment l'existence d'une dysbiose du microbiome intestinal, avec sans doute des pistes d'explications pathogéniques propres au chat dans l'analyse de ce microbiome. Il reste donc vraisemblable d'un jour apporter des réponses aux questions longtemps restées en suspens sur le sujet *via* une exploration du microbiome digestif des chats atteint de CIF-OUF.

Nous retrouverons dans le tableau ci-dessous un récapitulatif des limites présentées par ce modèle décrites ci-dessus (Tableau III).

Tableau III : Tableau récapitulatif des divergences entre la maladie de Crohn et le complexe CIF-OUF

Limites du modèles de la maladie de Crohn (=MC) pour le cas du complexe CIF-OUF

- Absence de prédisposition de genre chez l'Homme
- Maladie digestive chez l'Homme *versus* urinaire chez le Chat
- Obstruction par un élément chez le Chat *versus* sténose chez l'Homme
- Traitement immunosuppresseur chez l'Homme (pas proposé chez le Chat)
- Nombreuses autres complications existant dans le cadre de la MC
- Aucune composante génétique connue à ce jour chez le Chat

III. Importance et implication du microbiote urinaire dans la pathogénie du complexe cystite idiopathique féline-obstruction urétrale féline

A. Caractérisation des microbiotes urinaires humains et félins

1. Révélation tardive de l'existence d'un microbiote urinaire

Jusqu'à très récemment, l'urine était considérée comme stérile, exempte de tout microorganisme dans son état sain. Ainsi, il était considéré qu'une ITU survenait lorsqu'un ou plusieurs uropathogènes envahissaient la vessie. Ces postulats, aujourd'hui démentis, peuvent être expliqués par plusieurs points.

Tout d'abord, l'urine est un milieu peu propice à la colonisation bactérienne. En effet, la composition de l'urine, présentant notamment une salinité élevée, un pH plutôt bas (avoisnant 6,0), ainsi qu'un taux d'urée élevé, tend à inhiber la croissance des populations bactériennes. Ce sont d'ailleurs les uropathogènes qui sont le plus souvent inhibés par ce genre de conditions. S'ajoute à ces conditions défavorables la présence de certaines protéines urinaires qui jouent un rôle antimicrobien. Pour finir quant au piètre environnement de culture que représente le milieu urinaire, ce dernier est un milieu qui est constamment expulsé vers l'extérieur ce qui ne favorise donc pas une colonisation ascendante du tractus urinaire [103].

Néanmoins, nous savons depuis l'avènement des techniques moléculaires, qu'il existe bel et bien un microbiote urinaire. En effet, les bactéries composant ce microbiote sont essentiellement des bactéries anaérobies strictes qui nécessitent des conditions de cultures très particulières et ont une croissance lente. Elles s'en trouvent ainsi difficiles à cultiver, ce qui explique que ce microbiote ait longtemps été ignoré puisqu'il ne pouvait être mis en évidence ; exception faite de méthodes de cultures dites "augmentées" correspondant à la techniques EQUC. Toutefois, les bactéries dites "uropathogènes" telles qu'*Escherichia coli* notamment, sont quant à elles cultivables, d'où leur mise en évidence précoce lors de leur prolifération dans le cadre d'ITU [103,104].

Ainsi, peu après l'apparition des techniques moléculaires dans la recherche sur les microbiotes de nos différents organes, des études telles que celle de Siddiqui *et al.* publiée en 2011, ont cherché à mettre en évidence, caractériser et quantifier ce microbiote urinaire et surtout à mettre en évidence une corrélation entre des altérations de ce microbiote avec certaines maladies du tractus urinaire [47,104]. L'application des techniques moléculaires à l'étude du microbiome urinaire a néanmoins été retardée en comparaison de l'étude du microbiome des autres organes car le *Human Microbiome Project* lancé en 2008 trouvait irrecevable éthiquement parlant de réaliser des biopsies vésicales sur des personnes saines, or cette méthode est le gold standard de l'étude du microbiome urinaire [29].

2. Caractérisation du microbiote urinaire chez l'Homme

Dès qu'il a été reconnu que le tractus urinaire possédait son propre microbiome, les chercheurs se sont attelés à en dévoiler les mystères.

Il est tout d'abord à noter que l'urine est un milieu bien moins propice à la colonisation, notamment bactérienne, que son voisin le tube digestif pour les raisons expliquées au paragraphe précédent. Ainsi, lors de la caractérisation et quantification du microbiote urinaire par Lewis *et al.* en 2013 [105], ces derniers ont abouti à une quantité de bactéries approchant une moyenne de $1,3 \times 10^5$ au sein des échantillons prélevés sur des femmes entre 20 et 49 ans.

Cette dernière précision quant au sexe et à l'âge de l'hôte prélevé ont toute leur importance lorsque nous parlons de microbiome urinaire. En effet, il est à noter une différence significative de composition de celui-ci selon le sexe et l'âge. Il faut toutefois nuancer la question de l'âge puisque l'étude de Lewis *et al.* [105] ne montre de différence significative de cette composition selon les tranches d'âge que chez les femmes.

Pour ce qui est de la différence de composition de ce microbiome urinaire entre hommes et femmes, elle peut s'expliquer à la fois par des différences anatomiques du tractus urinaire étroitement associé à l'appareil reproducteur lui-même d'un dimorphisme sexuel marqué [103].

Une seconde explication qui vient s'ajouter au dimorphisme du microbiote de l'urine est la différence des molécules retrouvées dans l'urine de chacun des sexes. En effet, les femmes produisent physiologiquement plus de citrate et moins de calcium et d'oxalates que les hommes qui, quant à eux, sécrètent plus de créatinine. Chacune de ces compositions moléculaires influence en favorisant, ou au contraire en inhibant, la croissance de populations bactériennes spécifiques [103].

En ce qui concerne l'âge, l'influence hormonale notamment chez la femme, joue un rôle crucial, notamment par le biais des différents stades physiologiques que connaissent les femmes entre le stade pré-pubertaire suivi par la puberté, le stade de la maturité sexuelle incluant les cycles menstruels, d'éventuelles grossesses et enfin la ménopause. Toutefois, l'hygiène de vie et le régime alimentaire susceptible de changer tout au long de la vie de même que nombre d'autres facteurs environnementaux peuvent également influencer la diversité de composition du microbiote urinaire selon les âges [103].

Bien que l'urobiome, ou microbiome urinaire, soit divergeant dans sa majorité il reste identique entre homme et femme au niveau des phyla avec notamment une majorité représentée par le phylum des Firmicutes composant 65% de l'urobiome chez l'homme contre 73% chez la femme). Viennent ensuite les phyla des Actinobacteria (15% chez l'homme contre 19% chez la femme) puis des Bacteroidetes (10% chez l'homme contre 3% chez la femme) et enfin des Proteobacteria (8% chez l'homme contre 3% chez la femme) [106,107]. Une autre étude plus ancienne de Siddiqui *et al.* publiée en 2011 [47] donnait les mêmes phyla avec des pourcentages proches de ceux énoncés par Yildirim *et al.* en 2020 [107] et Modena en 2017 [106]. Cette première étude a identifié également 7 autres phyla dont les Fusobacteria et 6 autres phyla représentant moins de 1% du microbiome urinaire [47]. De nombreux genres restent également communs entre les deux sexes avec notamment les genres *Prevotella*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Streptococcus* ou encore *Citrobacter* [106,107].

Il y a finalement peu d'études qui se sont portées sur la caractérisation de l'urobiome masculin. La majeure partie des études de l'urobiome humain portent sur le genre féminin. Néanmoins, il existe des données concernant la composition de ce microbiote urinaire masculin. D'après l'étude présentée par Colella *et al.* en 2023 [103], les communautés bactériennes prédominantes dans les urines d'hommes sont essentiellement *Streptococcus*, *Gardnerella*, *Lactobacillus* et *Veillonella*. Le genre *Streptococcus* a été démontré comme étant significativement plus abondant dans les urines d'hommes en comparaison des femmes [107]. Ceci, de même que l'abondance du genre *Corynebacterium*, composent la principale différence entre les urobiomes masculin et féminin [103,107]. Par ailleurs, le genre *Pseudomonas* constitue un second élément de différenciation puisqu'il a également été identifié uniquement chez l'homme [106,107].

L'étude du microbiote urinaire est en revanche beaucoup plus étendue chez la femme. Ainsi, l'étude de Siddiqui *et al.* [47] a permis d'identifier, chez des femmes adultes d'âge moyen, 22 ordres dont les 4 plus abondants se trouvent être les ordres des Lactobacilles, des Bacteroidales, des Clostridiales et des Bifidobacteriales.

Pour ce qui est des genres identifiés, cette même étude en comptabilise un total de 45 dont environ 88% est représenté par les genres *Lactobacillus*, *Gardnerella* et *Prevotella*.

Le genre *Lactobacillus* est à la femme ce que les *Corynebacterium* et les *Streptococcus* sont à l'homme, c'est à dire que c'est une caractéristique de l'urobiome féminin de par son abondance marquée en comparaison de l'homme [103,107].

L'ensemble exhaustif des genres identifiés selon l'âge des femmes prélevées est présenté dans le tableau ci-dessous (Tableau IV) [103].

Tableau IV : Tableau exhaustif des genres bactérien identifiés dans l'urine de femmes en bonne santé selon leur classe d'âge [103]

Table 2 | Table detailing the genera identified within each defined age group for females only.

All ages (n = 23)	Age 20–49 (n = 13)	Age 50–69 (n = 9)	Age 70+ (n = 11)	Age 20–49 and 50–69 (n = 4)	Age 50–69 and 70+ (n = 1)	Age 20–49 and 70+ (n = 9)
<i>Actinobaculum</i>	Azospira	<i>Brevibacterium</i>	<i>Actinomyces</i>	<i>Aerococcus</i>	<i>Enterobacter</i>	Anaerovorax
<i>Anaerococcus</i>	Butyricoccus	Catonella	<i>Arthrobacter</i>	<i>Arcanobacterium</i>		Flavonifractor
<i>Anaerosphaera</i>	Coriobacterium	Caulobacter	Gulosibacter	Brooklawnia		Gallicola
<i>Atopobium</i>	Friedmanniella	Methylovirgula	Jonquetella	Fastidiosipila		Helcococcus
<i>Campylobacter</i>	<i>Gardnerella</i>	Pelomonas	Lachnospiracea_ incertae_sedis			Howardella
<i>Corynebacterium</i>	Microvirgula	<i>Peptostreptococcus</i>	Modestobacter			<i>Peptococcus</i>
<i>Dialister</i>	<i>Neisseria</i>	Sneathia	Oligella			Soehngenia
<i>Enterobacter</i>	<i>Paraprevotella</i>	Streptophyta	Parvimonas			<i>Staphylococcus</i>
<i>Enterococcus</i>	Rhodopila	Thermoleophilum	Proteiniphilum			<i>Stenotrophomonas</i>
<i>Facklamia</i>	Sutterella		<i>Rhodococcus</i>			
<i>Finegoldia</i>	Tepidimonas		Saccharofermentans			
<i>Fusobacterium</i>	Tessaracoccus					
<i>Lactobacillus</i>	TM7_genera_ incertae_sedis					
<i>Mobiluncus</i>						
<i>Murdochella</i>						
<i>Negativicoccus</i>						
<i>Peptoniphilus</i>						
<i>Porphyromonas</i>						
<i>Prevotella</i>						
<i>Propionimicrobium</i>						
<i>Sporanaerobacter</i>						
<i>Streptococcus</i>						
<i>Varibaculum</i>						

Those highlighted in bold are not routinely cultivated and/or reported individually by standard methods described the UK Health Protection Agency in routine investigations of urine (Health Protection Agency, 2012).

Chez la femme il a été démontré qu'il existait une différenciation nette de la composition de l'urobiome selon l'âge comme expliqué précédemment. Bien que les résultats ne montrent de différences significatives que chez les femmes, les urobiomes masculins semblent assujettis à la même évolution selon l'avancement des années que leurs homologues féminins. Ainsi l'étude de Colella *et al.* publiée en 2023 [103] décrit quatre genres bactériens retrouvés exclusivement chez des personnes âgées de plus de 70 ans tous sexes confondus : *Jonquetella*, *Parvimonas*, *Proteiniphilum* et *Saccharofermentans*. Ces souches bactériennes n'ont été mises en évidence qu'à l'aide des techniques moléculaires du fait de leur grande difficulté voire impossibilité de culture. En effet, en plus d'être anaérobies strictes, ces souches présentent des besoins nutritionnels très précis et contraignants [103].

Une particularité supplémentaire est la mise en évidence du genre *Parvimonas* uniquement chez les femmes ménopausées, bien que l'étude le démontrant se base sur une taille d'échantillon très faible [108].

Pour une liste plus exhaustive de l'ensemble des genres identifiés selon l'âge chez la femme, nous nous référerons au tableau IV présenté au paragraphe précédent.

3. Techniques de prélèvement en vue de la caractérisation du microbiote urinaire vésical chez l'Homme

De la même façon que pour la caractérisation du microbiote intestinal, de multiples méthodes de prélèvements existent avec leurs avantages et inconvénients respectifs.

Parmi les méthodes les plus couramment décrite chez l'Homme nous retrouvons tout d'abord le prélèvement d'urine en cours de miction réalisée après l'évacuation des premiers millilitres. Il est également possible de prélever l'urine par cathétérisme urétral intermittent ou permanent ou encore par aspiration suprapubienne aussi désignée par le terme de cystocentèse. Le choix de la méthode à employer pour l'échantillonnage est à prendre en compte afin de maximiser la représentativité des échantillons vis-à-vis de la composition du microbiome vésical [108].

La première méthode, soit la technique de **prélèvement d'urine en cours de miction**, est de loin la plus couramment utilisée dans la littérature tout comme son homologue fécal. En effet, tout comme les prélèvements de matière fécale, cette méthode de prélèvement est peu invasive, donc éthiquement bien plus acceptable notamment pour les groupes témoins. Elle est également très facile à réaliser et peu coûteuse [108]. Ainsi l'ensemble de ces avantages en font une technique très répétable qui permet l'obtention d'une grande quantité d'échantillons. En revanche, le risque de contamination de ce genre de prélèvement est très élevé. En effet, les premiers millilitres étant considérés comme très probablement contaminés par le microbiote cutané sont de fait éliminés du prélèvement. Cependant, le reste du prélèvement peut tout aussi bien être contaminé notamment par les microbiomes de l'uro-épithélium ou encore de l'appareil reproducteur. Les potentielles contaminations pourraient donc amener un biais relatif à la caractérisation du microbiome vésical [106,108]. Le risque de contamination est néanmoins moindre chez l'homme en comparaison de la femme du fait des différences anatomiques entre les deux sexes [109].

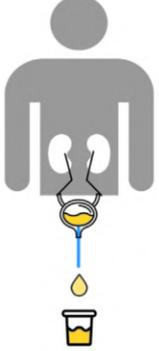
Les méthodes de **cathétérisation** apportent elles aussi leur lot de points forts et de points faibles. Qu'elle soit intermittente ou au contraire permanente, cette technique permet de réduire considérablement la contamination par rapport au prélèvement d'urine mictionnelle. En revanche, elle est plus invasive, demande du matériel et représente une technicité supérieure au prélèvement d'urine mictionnelle. De plus, une contamination est toujours possible au moment de l'insertion du cathéter et en particulier dans le cas de cathéter permanent [108].

Enfin, **l'aspiration suprapubienne** encore appelée **cystocentèse**, se présente comme « gold standard » de ces méthodes de prélèvement. En effet, cette technique permet de s'affranchir totalement du risque de contamination de l'échantillon. L'urine est prélevée directement au sein de la vessie, ce qui en fait la technique de référence en matière d'analyse du microbiote. En revanche c'est aussi et surtout une technique bien plus invasive, qui demande une certaine technicité et est plus coûteuse que ses concurrentes [108].

Finalement une étude menée en 2012 par Wolfe *et al.* [110] a permis de montrer que les méthodes de cathétérisation étaient finalement tout à fait acceptables vis-à-vis de la cystocentèse en termes de précision et de limitation des contaminations des échantillons. Toutefois, pour ce qui est du prélèvement d'urine mictionnelle chez la femme, cette méthode présente une contamination avérée et non négligeable par l'appareil reproducteur et en particulier la flore vulvo-vaginale. Elle reste néanmoins de loin la plus accessible.

Ci-dessous, nous trouverons un tableau synthétique des principaux éléments de comparaison des méthodes de prélèvement d'urine (Tableau V).

Tableau V: **Tableau comparatif des méthodes de prélèvement d'urine**

Prélèvement d'urines mictionnelles	Cathétérisation transurétrale		Cystocentèse ou aspiration suprapubienne
	Intermittente	Permanente	
			
<ul style="list-style-type: none"> Contamination bactérienne cutanée, urétrale et génitale +++ Technicité - Non invasive 	<ul style="list-style-type: none"> Contamination bactérienne cutanée, urétrale et génitale ++ Technicité ++ Invasive ++ 	<ul style="list-style-type: none"> Contamination bactérienne cutanée, urétrale et génitale - Technicité +++ Invasive +++ 	

4. Caractérisation du microbiote urinaire chez le chat

La caractérisation du microbiote urinaire du chat en est encore à ses balbutiements. Ainsi, bien que plusieurs études soient en cours pour apporter une caractérisation plus complète, la seule étude apportant des informations sur la composition de l'urobiome vésical félin est celle publiée en 2021 par Kim *et al.* [63].

Cette étude identifie ainsi 19 phyla, 145 familles et 218 genres au total sur 48 prélèvements. Il est toutefois à noter que ces 48 chats ne sont pas tous sains, au contraire, seuls 14 d'entre eux sont exempts de maladies du système urinaire. Les autres patients souffrent de maladies rénales chroniques, de cystites idiopathiques félines ou encore d'infections urinaires. Ainsi les résultats obtenus sont discutables tant sur la taille de la population étudiée que la caractérisation d'un urobiome sain.

Le phylum le plus abondamment rencontré est celui des Proteobacteria suivi de près par celui des Firmicutes. Nous retrouverons le détail des autres phyla dans la figure 14-a et des genres dans la figure 14-b ci-dessous, issue de l'article de Kim *et al.* [63].

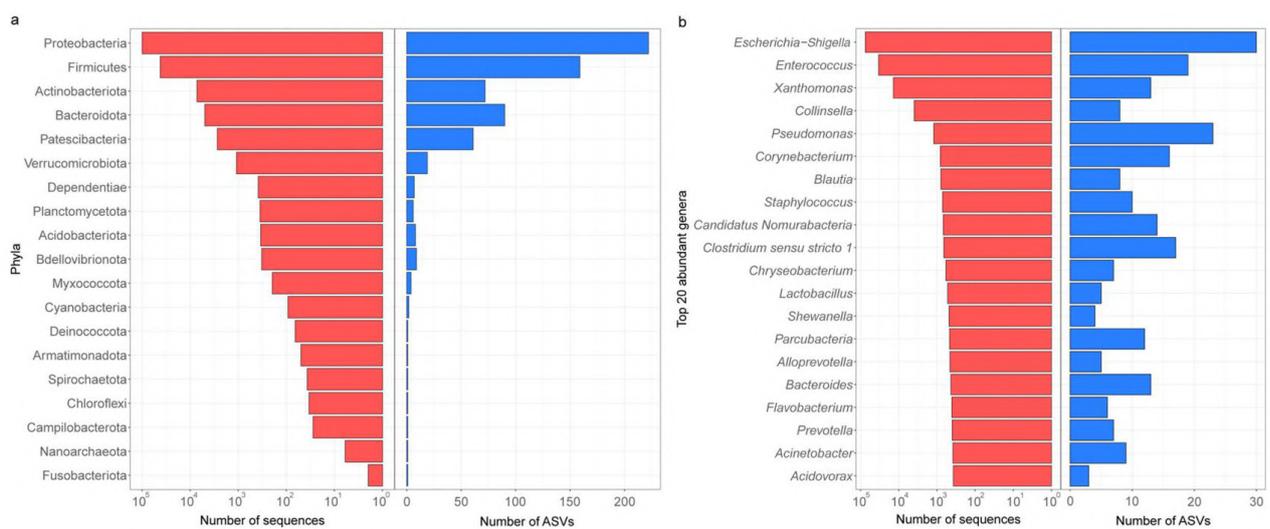


Figure 14 : **Graphiques représentant l'abondance relative des différents phyla (a) et genres (b) dans l'urine de chats en bonne santé** [63]

En ce qui concerne les genres mis en évidence par cette étude, en moyenne, chaque chat en présente 10. Parmi ces genres, le plus fréquent du phylum Proteobacteria est le genre *Escherichia-Shigella* tandis que pour le phylum des Firmicutes le genre le plus abondant est celui des *Enterococcus*. Une liste plus exhaustive associée aux abondances de chaque genre est présentée dans la figure 14-b ci-dessus [63]. Il est à savoir que l'étude ne différencie qu'assez peu les résultats selon l'état de santé des chats dans cette caractérisation. Ils explicitent néanmoins que l'abondance relative de ces genres est plus importante chez les chats présentant des cultures urinaires positives, ce qui est donc cohérent. Par ailleurs, ce qui est ici montré c'est que les deux genres mentionnés ci-dessus sont présents chez la majorité des chats, pour autant, ce sont également les uropathogènes les plus fréquemment rencontrés lors d'ITU chez le chat. Ceci tend à supposer que leur pathogénicité intervient en particulier lorsque l'opportunité d'une croissance excessive de ces genres se présente [63].

Malgré cette caractérisation globale, sans tenir compte des statuts médicaux, différents urotypes ont été identifiés. Kim *et al.* ont ainsi montré que chaque urotype était associé à un statut médical, notamment dans le cas des infections urinaires et des maladies rénales chroniques. La divergence entre les chats atteints de CIF et les chats sains est décrite dans cette étude comme non significative, voire presque inexistante. Cependant le nombre de prélèvements pour chaque groupe reste limité et ne permet donc pas d'obtenir des résultats statistiquement satisfaisants [63]. Chez les chats sains, l'un des urotypes dominants est un urotype dans lequel aucun taxa n'est

significativement prédominant. Ceci contraste ainsi avec la composition de l'urobiome vésical humain qui montre des prédominances taxonomiques franches [63].

Nous remarquons ainsi quelques nettes divergences vis-à-vis de l'urobiome vésical humain. Kim *et al.* expliquent ce phénomène par la différence de régime alimentaire. En effet, les chats absorbant une proportion bien supérieure de protéines par rapport à l'Homme, ceci se répercute sur la composition des urines. Les urines sont alors plus concentrées en acides aminés [63]; entre autres choses qui, nous l'espérons, seront élucidées au cours des années à venir.

Il est à prendre en compte là encore la méthode de prélèvement pour cette étude. Par rapport à l'Homme ou même au chien, il est bien plus délicat d'obtenir des urines par prélèvement mictionnel. De même, la cathétérisation est plus délicate que chez ces 2 autres espèces du fait de la taille des animaux et de leur anatomie. Ainsi, la méthode la plus courante mais également la plus simple à mettre en œuvre chez le chat est la cystocentèse. De ce fait, les prélèvements sont affranchis de contamination par les voies urinaires distales ou par le système reproducteur. La cystocentèse représente ainsi la méthode optimale sur tous les plans en termes de technique d'échantillonnage chez le chat.

B. Modélisation étio-pathogénique du cas des OUFs à partir des avancées de la médecine sur les maladies urinaires humaines

1. Comparaison de la CIF et des OUFs à la cystite interstitielle humaine

L'une des maladies phare de notre modélisation concernant les CIF et les OUF est la cystite interstitielle rencontrée dans l'espèce humaine.

a) La cystite interstitielle de la femme

La cystite interstitielle humaine (CIH) se définit comme une inflammation vésicale chronique sans infection urinaire associée. Bien qu'elle soit le plus souvent asymptomatique dans les stades précoces, elle se matérialise chez l'Homme par une douleur projetée en région suprapubienne, associée à une pollakiurie ainsi qu'une urgence à la miction [111–113]. Ces signes cliniques ont une tendance à l'aggravation en corrélation avec la progression des lésions de la paroi vésicale objectivées [112]. Plusieurs facteurs aggravants ont pu être identifiés à ce jour dont notamment une alimentation épicée ou riche en potassium, le tabac, l'alcool, certaines périodes du cycle menstruel comme l'ovulation et les menstruations, les rapports sexuels, des périodes de stress physique ou émotionnel et enfin les allergies saisonnières [112].

Malgré une incidence exacte actuellement inconnue, certaines tendances quant aux types de populations touchées semblent émerger. En effet, il semblerait que cette affection touche principalement des personnes blanches mais il a également été remarqué que 90% des cas rapportés concernent des femmes [112].

Une autre inconnue dans cette maladie est sa cause. Toutefois, une altération de la couche mucinique urothéliale entraînant une perméabilité vis-à-vis, entre autres, du potassium urinaire, est l'hypothèse physiopathologique principale de cette affection. Le passage des molécules urinaires au travers de la paroi vésicale impliquerait alors une stimulation des nerfs sensitifs de la vessie ainsi que des lésions du muscle lisse de celle-ci. Bien que les mastocytes semblent avoir un rôle prépondérant dans ce processus, leur rôle exacte reste à ce jour encore non élucidé [112].

Le diagnostic de cette pathologie passe d'une part par la présentation clinique mais surtout par exclusion d'autres affections de la région vésicale et péri-vésicale. En effet, il s'agit tout d'abord d'exclure une ITU [111–113], une maladie pelvienne inflammatoire touchant l'appareil génital de la femme, une prostatite chez l'homme ou encore une diverticulite colique. Une cystoscopie peut alors être recommandée pour aller visualiser l'état de la paroi vésicale et notamment détecter d'autres éléments pathologiques faisant partie du diagnostic différentiel tels que des ulcères de Hunner ou encore des tumeurs vésicales. Des biopsies peuvent s'ajouter aux examens complémentaires notamment en vue d'éliminer l'hypothèse de cancer de la vessie. Il existe également, bien que moins courant à l'heure actuelle, des tests de sensibilité au potassium où le patient est soumis à une perfusion riche en potassium puis à une évaluation standardisée de l'évolution des signes cliniques précédemment décrits [111,112].

Nous retrouverons ci-dessous un schéma issu de la référence [114] récapitulant les lésions de la paroi vésicale observées lors de CIH en comparaison avec un schéma de paroi vésicale saine (Figure 15).

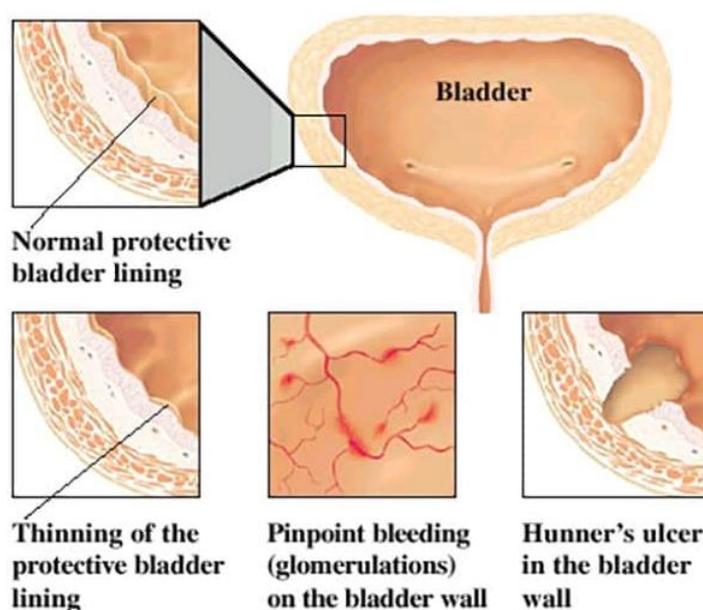


Figure 15 : Lésions de la paroi vésicale objectivées lors de cystite interstitielle humaine en comparaison d'une paroi vésicale saine [114]

La prise en charge de la CIH comporte plusieurs volets : hygiénique, médical et chirurgical. La mise en place de mesures hygiéniques permet une amélioration dans 90% des cas et consiste essentiellement à l'identification des facteurs aggravants et à leur éviction notamment en ce qui concerne le tabac, l'alcool et les aliments épicés ou très riches en potassium. Il est conseillé d'associer à ces mesures une rééducation vésicale, réduire autant que possible les stress physiques ou émotionnels et enfin une prise en charge médicale. Cette dernière consiste le plus couramment en l'administration orale trois fois par jour de pentosan polysulfate sodium à hauteur de 100 mg par prise. L'objectif de ce traitement est de restaurer la couche protectrice de la paroi vésicale. Néanmoins les effets du traitement n'apparaissent qu'après 2 à 4 mois de traitement. Lors de résistance au traitement oral, une autre solution envisageable est l'instillation intra-vésicale d'une solution de la même molécule ou d'héparine associée à de la lidocaïne et à du bicarbonate de sodium. La gestion de la douleur peut également passer par la prescription d'AINS, d'antidépresseurs tricycliques ou encore d'antihistaminiques. Ces derniers permettent d'empêcher la dégranulation des mastocytes tout en prenant en charge le facteur aggravant que représente l'allergie saisonnière. Il existe également d'autres perspectives de prises en charge médicale encore peu répandue car très contraignantes comme l'instillation vésicale de diméthyle sulfoxyde une fois toutes les semaines ou toutes les 2 semaines pendant une durée de 6 à 8 semaines à répéter selon le besoin; mais aussi l'instillation vésicale de Bacille Calmette-Guérin et d'acide hyaluronique. Ces dernières sont encore à l'étude actuellement [111,112].

Ainsi, malgré les améliorations de l'état clinique des patients suite à ces traitements, la guérison reste rare. De ce fait, bien que la chirurgie ne soit recommandée qu'en dernier recours, elle reste préconisée lors de douleurs insoutenables et réfractaires aux traitements précédemment décrits. Les chirurgies possibles sont multiples dont la résection d'éventuels ulcères visualisés lors de la cystoscopie diagnostique, la distension vésicale hydrostatique, la stimulation des racines nerveuses sacrées, ces dernières techniques étant souvent présentées en première intention. Existente également la cystectomie partielle, la construction de néo-vessies ou même la dérivation urinaire bien que dans ces derniers cas le résultat reste imprévisible avec des signes cliniques et notamment des douleurs qui parfois persistent malgré tout après l'opération [111,112].

b) Implication du microbiome dans l'étiopathogénie de la cystite interstitielle

(1) L'hypothèse de la dysbiose urinaire

La difficulté de traitement de la CIH découle du caractère encore non élucidé de la cause de celle-ci. Ainsi parmi les hypothèses avancées concernant l'origine de cette maladie se trouve celle d'une dysbiose.

(a) *La piste de l'altération du microbiote urinaire chez les patients atteints de cystite interstitielle.*

De multiples études se sont succédées depuis le début des années 2010 jusqu'à nos jours, cherchant à mettre en évidence une éventuelle dysbiose urinaire associée à l'intensité d'expression de cette affection. Malheureusement, plus de 10 ans plus tard, la validation de cette hypothèse reste encore controversée. En effet, bien que plusieurs études s'accordent à dire qu'il existe une dysbiose urinaire, d'autres ne montrent aucune différence significative [30,115]. Ainsi, dans les études montrant une dysbiose urinaire, celle-ci s'exprime par le biais d'un appauvrissement de la diversité du microbiote ainsi que l'augmentation de la prévalence de certaines souches [47,56,116,117]. L'article de Siddiqui *et al.* publié en 2011 [47] de même que l'article publié par la même équipe en 2012 [56] et celui de Nickel *et al.* en 2019 [116] indiquent que le genre *Lactobacillus* ainsi que le phylum des Firmicutes [47] ont une prévalence augmentée comparée à celle des individus sains. Une prévalence augmentée de *Lactobacillus* serait séduisante pour expliquer les mécanismes pathogéniques de la CIH. En effet, cette souche bactérienne, de même que les *Streptococcus* mis en évidence dans l'urobiome, synthétisent une enzyme qui dégrade les GAG et ont donc la possibilité de dégrader l'urothélium. Ceci ferait de ces souches des coupables idéales dans l'apparition et/ou la progression des lésions vésicales observées lors du diagnostic cystoscopique de CIH. A l'inverse, la diminution de la prévalence du genre *Corynebacterium* a été mise en évidence par l'étude de Nickel *et al.* [116] de même que 5 phyla habituellement retrouvés chez les individus sains dans l'article de 2012 de Siddiqui *et al.* [56] et que le genre *Lactobacillus* dans le cadre de l'étude d'Abernethy *et al.* publiée en 2017 [117]. L'étude de Siddiqui *et al.* de 2011[47] met également en évidence, exclusivement chez les personnes malades, la présence d'un autre phylum : le phylum des *Nitrospirae*.

Les méta-analyses comme celle de Yildirim *et al.* publiée en 2020 [107] ajoutent à la mise en comparaison de ces résultats la comparaison de leurs méthodes. En effet, bien que nous ayons de multiples études sur le sujet à notre disposition, les méthodes employées sont fortement variables entre elles. D'une part la population échantillonnée est finalement souvent restreinte, comme par exemple l'étude menée par Siddiqui *et al.* en 2011 [47] qui se base sur 8 prélèvements seulement. Viennent ensuite les différences de méthodes de prélèvement. Certaines études prélèvent l'urine en cours de miction [56,116] tandis que d'autres cathétérisent l'urètre [117]. Enfin nous retrouvons des divergences analytiques avec certaines études préférant la PCR-ESI-TOF-MS [116] et d'autres le séquençage du gène de l'ARNr 16S [56] ou encore le 454-pyroséquençage [47]. Finalement nous observons un manque de standardisation entre ces études. L'article de Yildirim *et al.* [107] hypothétise qu'il existe encore un biais supplémentaire à toutes ces études et que ce dernier repose sur un problème de définition de la CIH. En effet, selon eux, cette affection ne devrait pas être considérée comme une maladie mais plutôt comme un syndrome. Les arguments qu'ils avancent sont notamment la présence de nombreuses formes de CIH dont les plus couramment différenciées sont les formes avec et sans ulcérations vésicales aussi appelées ulcères de Hunner.

S'ajoute également à cette conclusion peu engageante le fait que finalement l'étude de cette dysbiose s'est essentiellement basée sur l'étude du règne bactérien et non aux autres règnes tels que les champignons, les virus ou encore le métabolome [107].

(b) *L'étude de l'hypothèse de dysbiose des autres pans du microbiome, une recherche encore à ses balbutiements*

Nickel *et al.* ont mené en 2016 [34] une étude qui s'est intéressée, comme ses prédécesseurs, à l'hypothèse de la dysbiose bactérienne au sein de la vessie des malades mais également au règne fongique du microbiote urinaire. Elle rapporte ainsi une prévalence augmentée de *Candida* et *Saccharomyces sp.* chez les sujets malades lors de pics de symptômes de la maladie. Ils identifient ainsi une dysbiose non bactérienne mais fongique. Nuance est cependant faite vis-à-vis de leurs capacités limitées de détection d'ADN fongique et donc d'identification de ces derniers. Ceci implique dès lors que les souches identifiées ici comme source de dysbiose ne seraient sans doute que la partie émergée de l'iceberg. Les auteurs insistent donc sur le fait que c'est un domaine qui appelle à être davantage étudié afin d'identifier d'éventuelles autres modifications du microbiote fongique.

D'autres études se sont quant à elles penchées sur l'hypothèse d'altération du virome urinaire chez les patients souffrant de cystite interstitielle. C'est ainsi qu'en 2015, Winter *et al.* publient un article qui met en évidence une virurie significative de polyomavirus chez les personnes malades [118]. Plus particulièrement, ce sont les virus BK (BKV) et JC (JCV) (recevant les initiales des patients qui les ont fait découvrir) qui sont identifiés. L'émission de BKV et de JCV dans les urines a été positivement corrélée à la sévérité des signes cliniques présentés en particulier l'objectivation d'ulcérations vésicales. Ceci a amené les chercheurs à se poser la question d'une éventuelle thérapeutique à mettre en place vis-à-vis de cette virurie nouvellement démontrée. Ainsi, les auteurs ont effectivement montré une diminution significative de la sévérité des signes cliniques lors d'administration d'un antiviral ciblant les virus à ADN : le Clorpactin®. Dans 87% des cas, les patients traités *via* instillation vésicale de cet antiviral montraient une diminution des symptômes alors même que ces derniers étaient réfractaires aux traitements hygiéniques et médicaux précédemment mis en place. La virurie de BKV a également diminué, conjointement au traitement au Clorpactin®. Cette diminution n'était toutefois qu'une tendance en ce qui concerne le JCV. Les résultats présentés par cet article permettent aux auteurs de suggérer de rechercher une potentielle virurie et de tenter une thérapie antivirale avant de proposer l'étape suivante du traitement qui est la prise en charge chirurgicale, mesure bien plus radicale et pourtant sans garanties de succès. Winter *et al.* n'ont pas été les seuls à s'intéresser au virome urinaire. En effet, Jhang *et al.* ont suivi leurs traces en 2018 [119] en recherchant cette fois-ci l'éventuelle implication du virus d'Epstein-Barr dans la pathogénie de la CIH. Leur recherche du virus s'est essentiellement basée sur une hybridation *in situ*, une qPCR et une sérologie. Tous les résultats de ces analyses mis bout à bout révèlent que 46% des individus atteints par la maladie montrent la présence du virus Epstein-Barr (EBV) dans leur vessie, herpèsvirus humain de type 4. Ces patients semblent présenter les signes cliniques les plus sévères du groupe de personnes souffrantes. Le virus infecte ici principalement les lymphocytes T et stimulent la libération en grandes quantités de chimiokines dont l'interleukine 8 et de ligands de chimiokines, promouvant de fait une inflammation persistante. L'EBV est par ailleurs connu dans des contextes d'inflammation chronique notamment de la muqueuse oropharyngée avec formation d'ulcères, le tout induisant une douleur importante chez le patient, sans infection bactérienne associée. Cette présentation clinique n'est pas sans rappeler celle de la CIH. Toutefois, dans le cadre habituel, ce sont les lymphocytes B qui sont infectés et produisent des cytokines pro-inflammatoires. De plus, cette maladie est surtout rencontrée chez des personnes prenant des traitements immunosuppresseurs et enfin c'est une maladie le plus souvent autorésolutive contrairement à notre cystite. Cette étude ne se base néanmoins que sur une faible population et ne montre en aucun cas le mécanisme exact qui pourrait faire de l'EBV la clé de voûte envisagée dans la pathogénie de la CIH, ce qui appelle à nuancer les résultats obtenus.

Enfin, en ce qui concerne le métabolome urinaire, l'étude menée par Abernethy *et al.* en 2017 [117] a introduit quelques réponses à la question de la dysbiose métabolomique associée à la CIH. En effet, au-delà de la recherche d'anomalies de composition du microbiote de l'urine des patients atteints de CIH, leur équipe a également cherché à mettre en évidence des chimiokines ainsi que des interleukines de type 4 (IL-4). Ainsi, en plus d'un appauvrissement du microbiote il a été montré une augmentation significative du taux de chimiokines dans les urines des malades et encore plus significative en ce qui concerne le taux d'IL-4. Par ailleurs, leur étude a également

réussi à démontrer qu'il existe une corrélation entre le taux d'IL-4 et l'intensité des symptômes de la maladie.

(c) *L'urine des patients atteints de cystite interstitielle est-elle en dysbiose?*

Finalement, ce que nous pouvons retenir de la mise en comparaison de ces différentes études, c'est que la plupart mettent en évidence une diminution de la diversité du microbiote urinaire. Il y a donc bien une dysbiose. En revanche, toutes les études sur le microbiote bactérien urinaire ne s'accordent pas à dire qu'il y a une différence significative de la prévalence de certains genres. Ce sont notamment les genres *Lactobacillus* et *Corynebacterium* qui divisent les études, même si les *Lactobacillus* semblent être des coupables idéales dans la pathogénie de la CIH.

Ce désaccord est toutefois difficilement interprétable du fait de l'absence de standardisation de ces études tant sur l'effectif d'échantillonnage, les techniques de prélèvement, que sur les méthodes d'analyses.

Enfin, seul le volet bactérien a actuellement été vraiment exploré. Ainsi, il est vrai que quelques études ont apporté des résultats prometteurs sur les autres pans du microbiome urinaire avec notamment la mise en évidence de la prévalence de certaines souches fongiques, d'une virurie au polyomavirus et au virus d'Epstein-Barr et d'un métabolome altéré chez les personnes souffrant de CIH. Néanmoins, la potentielle dysbiose des règnes fongique, viral ainsi que métabolomique, reste encore à étudier de manière plus approfondie afin de conclure sur le caractère réellement en dysbiose ou non de l'urine des patients souffrant de CIH.

(2) *La piste de la dysbiose intestinale, une piste prometteuse pour la compréhension et la gestion de la cystite interstitielle*

L'étude du microbiote urinaire n'ayant pas permis de conclure quant à l'implication d'une dysbiose dans l'étiopathogénie de la CIH, d'autres articles se sont penchés sur une hypothèse de dysbiose toujours mais touchant le microbiome intestinal cette fois.

Ainsi l'étude menée par Braundmeier-Fleming *et al.* en 2016 intitulée [115] s'est intéressée d'une part au microbiote urinaire des patients souffrant de CIH, sans démontrer de différence significative vis-à-vis des individus sains, et d'autre part au microbiote intestinal de ces mêmes personnes.

L'analyse des prélèvements de selles a alors révélé des différences notables en termes de composition du microbiote fécal. En effet, certains phyla ainsi que certains ordres étaient plus représentés chez les individus malades. En particuliers 3 ordres de Chloroflexi, les Herpetosiphonales, les Ktedonobacterales et les Sphaerobacterales, n'ont été retrouvés que chez les individus malades. Bien que ces différences ne touchent que des phyla et des ordres finalement peu prévalants, ils n'en restent pas moins non négligeables comme indiqué par la référence [55]. Les souches ainsi surreprésentées dans le microbiote fécal des personnes malades, telles qu'*Eggerthella lenta*, sont dès lors qualifiées d'IIPP (Increased in Interstitial cystitis Pelvic Pain). Les auteurs invitent les futures recherches à approfondir les connaissances autour de ce sujet afin d'identifier d'autres souches IIPP ainsi que leur rôle métabolomique dans la pathogénie de la CIH.

Les auteurs ont également identifié 5 espèces bactériennes qui sont, *a contrario*, totalement absentes des échantillons de selles issus des malades : *Odoribacter splanchnicus*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Collinsella aerofaciens*, *Eriocheir sinensis* et *Lactonifactor longoviformis*. Elles sont dès lors qualifiées de déficientes dans le syndrome de douleur pelvienne de la CIH caractérisée par l'acronyme DIPP (Deficient in Interstitial cystitis Pelvic Pain). De plus, non seulement ces espèces semblent absentes du microbiote intestinal de la CIH, mais en plus une corrélation a été établie entre leur absence et l'intensité des symptômes décrits par les patients. Le schéma ci-dessous extrait de l'article [115] apporte des précisions quant à l'abondance relative entre individus sains et malades selon les différents phyla (Figure 16).

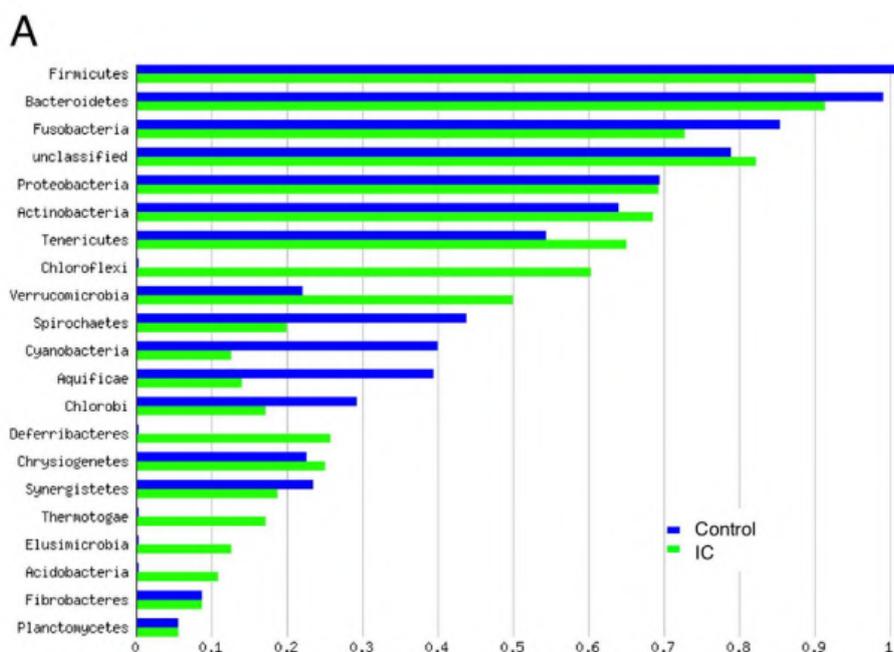


Figure 16: **Comparaison des abondances relatives des phyla identifiés chez les patients atteints de CIH (en vert) par rapport à ceux identifiés chez les sujets sains (en bleu)** [115]

L'étude menée par ces chercheurs ne s'arrête pas là puisqu'en plus de s'intéresser au microbiote urinaire puis fécal, ils se sont aussi intéressés au métabolome intestinal de leurs prélèvements. Cette recherche découle de l'hypothèse selon laquelle, la divergence de composition du microbiote intestinal aurait pour conséquence une modification du métabolome intestinal; apportant ainsi l'étape suivante dans la compréhension de l'étiopathogénie de la CIH. Parmi les métabolites identifiés comme divergents entre le groupe témoin et le groupe malade se trouvent en premier lieu les glycéraldéhydes, métabolite particulièrement élevé chez l'ensemble des patients souffrant de CIH. A l'inverse, il semble que le taux de butyrate soit particulièrement faible, en association avec le déficit important de *F. prausnitzii*, déficit que l'on retrouve dans le cadre du syndrome du côlon irritable et de la MC [120,121] de même que pour *C. aerofaciens* [122]. Or de multiples études ont montré que les acides gras à chaîne courte sont étroitement associés et nécessaires à l'entretien d'un microbiote intestinal sain [16,18]. D'autre part, il a été montré que *L. longoviformis* métabolise des phyto-oestrogènes. Or cette pathologie présente un fort biais de genre. Cette nouvelle information apporte donc, elle aussi, une piste à explorer pour mieux appréhender cette maladie.

Finalement, l'objectif de leurs recherches sur le microbiote et le métabolome consiste en la mise en évidence de biomarqueurs de la maladie qui permettraient de réaliser un diagnostic non plus d'exclusion, et qui se voudrait de ce fait plus précoce afin d'assurer une meilleure prise en charge des patients souffrant de cette maladie. Cette étude a donc démontré que les espèces identifiées comme DIPP de même que les métabolites cités plus haut ont une forte valeur prédictive de la maladie. D'autre part, il transparaît de cette étude que la CIH est bel et bien associée à une dysbiose intestinale qui concerne à la fois la composition du microbiote avec des souches dont la prévalence est augmentée (IIPP) et d'autres diminuée (DIPP), et le plan métabolomique où sont observés des déficits importants de différentes classes de lipides dont essentiellement les glycéraldéhydes et le butyrate. Le rôle exact de l'ensemble des bactéries susmentionnées dans l'altération du métabolome et l'implication précise de ce dernier dans la pathogénie de la CIH restent cependant encore à éclaircir.

c) Modélisation du cas du complexe CIF-OUF à partir de la CIH : un modèle robuste permettant d'avancer de nouvelles hypothèses dans l'étude de la cystite idiopathique du chat et des obstructions urétrales félines

(1) La cystite interstitielle humaine, un modèle idéal pour le complexe cystite idiopathique féline - obstruction urétrale féline

Finalement, ce qui nous amène à présenter la CIH dans cette thèse est l'importance des similitudes que l'on peut retrouver entre cette pathologie et le complexe CIF-OUF chez le chat. Nous sommes dans les deux cas face à une maladie qui se présente comme une inflammation chronique de la vessie [4,70,112]. Cette inflammation connaît un niveau basal de signes cliniques avec des périodes de crise où les signes cliniques sont exacerbés. Les signes cliniques décrits lors de CIH comme de CIF sont une pollakiurie associée à une douleur intense au niveau supra-pubien. La douleur est telle qu'elle en est débilite chez l'Homme et peut conduire à des automutilations de la zone périnéale chez le chat. Au-delà des signes cliniques, les lésions histopathologiques observées sont également très proches. En effet, comme pour la CIH les coupes histologiques de CIF montrent des lésions vésicales caractérisées par une forte infiltration inflammatoire ainsi que de nombreux mastocytes en dégranulation. Sans oublier que pour ces deux maladies a été mise en évidence une perméabilité pariétale vésicale accrue [4,70,112].

D'autre part, que ce soit la CIH ou la CIF, elles atteignent toutes deux des individus d'âge moyen essentiellement avec un biais de genre particulièrement prononcé avec 90% de cas féminins chez l'Homme et près de 91% de mâles atteints chez le chat. Le diagnostic de ces atteintes est un diagnostic d'exclusion qui vise entre autres à évincer l'hypothèse d'ITU. Le problème majeur de ces affections reste néanmoins leur étiologie pour l'heure inconnue. Ceci complique fortement la prise en charge de ces 2 maladies. En effet, bien que toutes deux voient leur traitement passer par des mesures hygiéniques (diminution du stress, alimentation adaptée, réaménagement de l'environnement, etc), des traitements médicamenteux avec pour objectif de restaurer la couche de GAG et de prendre en charge la douleur induite par l'inflammation chronique, voire dans les cas les plus réfractaires une prise en charge chirurgicale ; ces 2 entités pathologiques font face à un taux de récurrence imposant. Ces traitements, qu'ils concernent l'Homme ou le chat sont essentiellement symptomatiques et n'offrent pas la possibilité de corriger la cause de départ. Enfin, pour l'une comme pour l'autre, les cas de guérison de ces maladies sont rares, malgré des recherches sur le sujet commencées il y a de ça plusieurs décennies déjà [4,112]. Ainsi le parallèle entre les 2 maladies semble flagrant; si flagrant que lors du congrès de Stockholm de la société internationale de médecine féline (ISFM = International Society of Feline Medicine) [4] la CIF avait été qualifiée de cystite « interstitielle » féline, en référence au pendant humain de la maladie.

Le tableau ci-dessous reprend les éléments communs aux deux affections (Tableau VI).

Tableau VI : **Tableau récapitulatif des caractéristiques communes au complexe CIF-OUF et à la CIH**

Caractéristiques communes de la CIH et du complexe CIF-OUF
<ul style="list-style-type: none">● Inflammation chronique avec épisodes aigus● Prédilection de genre +++ (90% de femmes - 91% de mâles)● Etiologie inconnue● Absence d'ITU● Importance de l'environnement, alimentation et stress● Symptomatologie similaire entre CIH et CIF (douleur supra-pubienne + pollakiurie)● Lésions vésicales, forte imprégnation inflammatoire mastocytaire avec dégranulation de ces derniers● Perméabilité pariétale accrue● Diagnostic d'exclusion● Traitement hygiénique et médical similaire● Difficulté de traitement :<ul style="list-style-type: none">○ gestion essentiellement symptomatique○ récurrences fréquentes○ guérison rare

(2) Déductions applicables au complexe CIF-OUF de cette modélisation

C'est l'ensemble des similitudes présentées au paragraphe précédent qui nous permettent ici de penser qu'il existe des mécanismes pathologiques aboutissant à des modifications du microbiote très proches voire identiques entre ces deux maladies. Ce qui nous permet ainsi d'utiliser la CIH et les résultats des recherches à son sujet comme modèles pour mieux comprendre la CIF. Ainsi, puisqu'une dysbiose du microbiome urinaire est fortement soupçonnée bien qu'encore controversée chez les patients souffrant de CIH, nous pouvons nous permettre de supposer qu'une dysbiose de l'urobiome félin existe également dans les cas de CIF. Comme indiqué précédemment, une nuance est toutefois à envisager dans la mesure où les recherches concernant le règne bactérien ne sont pas toutes en accord. De plus, comme c'est le cas pour la CIH, il semble tout à fait envisageable que le complexe CIF-OUF puisse montrer des dysbioses au niveau du mycobiome et du virome. De ce fait, il paraît intéressant d'appuyer les recherches autour de la CIF et des OUFs sur la recherche d'éventuelles dysbioses de l'urobiome félin complet et non uniquement sur le volet bactérien du microbiote urinaire.

Un autre domaine qui semble prometteur dans la recherche autour de l'étiologie du complexe CIF-OUF est l'étude du microbiome digestif chez le chat. En effet, l'étude du microbiome digestif des malades présentant une CIH a montré des résultats plus francs quant à la présence d'une dysbiose du microbiote et du métabolome intestinale que les études portant sur le système urinaire. Ainsi il paraît intéressant de se pencher peut-être même en priorité sur l'étude du microbiome digestif plutôt que sur l'urobiome félin. En effet, la présence d'interactions entre les différents systèmes, en incluant la participation de leurs microbiomes, n'est plus à démontrer et la présence d'une dysbiose digestive chez des chats atteints de CIF permettrait sans doute de progresser déjà largement sur la compréhension tant de l'étiologie du complexe CIF-OUF que sur l'élaboration de méthodes diagnostiques plus précoces et surtout des moyens thérapeutiques plus efficaces.

(3) Limites du modèle de la cystite interstitielle humaine

Il existe néanmoins plusieurs limites à prendre en compte dans ce modèle. En effet, en premier lieu existe la barrière de l'espèce avec des spécificités physiologiques propres à chacune, que ce soit autour du fonctionnement du tractus urinaire ou digestif. Deuxièmement, les importantes prédispositions de genre de chaque espèce sont à l'opposé l'une de l'autre puisque ce sont les femmes qui sont touchées dans l'espèce humaine tandis que ce sont les mâles castrés qui tendent à être les plus atteints chez le chat. Ainsi, les voies hormonales qu'il serait tentant d'incriminer ne semblent plus avoir leur place dans le tableau des hypothèses étiologiques communes à ces 2 maladies. L'expression des crises de CIH et de CIF connaissent également des divergences. En effet, aucun cas d'obstruction n'a été recensé dans le cas des CIHs, tandis que l'apparition d'OUF est considérée comme l'expression des complications de crises de CIF. C'est plus particulièrement l'inflammation vésicale chronique qui apparaît comme étant responsable de la formation de bouchons muqueux, présentation de loin la cause la plus courante d'OUF et dont la prévalence est sans doute encore sous-estimée actuellement [4].

Ainsi la CIH apparaît comme un modèle robuste en ce qui concerne la CIF au sens strict mais est plus fragile en ce qui concerne sa complication principale : l'OUF.

2. Modélisation des OUFs à partir de l'uropathie obstructive urétrale acquise chez l'Homme

a) Les uropathies obstructives urétrales ou rétentions urinaires acquises

L'uropathie obstructive urétrale de l'Homme, aussi appelée rétention urinaire par certains auteurs[123], se présente comme un syndrome. Ce syndrome fait suite à une entrave à l'écoulement physiologique de l'urine dans les voies urinaires et s'exprime de façon aiguë lors d'obstruction totale des voies urinaires basses; ou chronique lors de sub-obstruction de l'urètre [123,124]. La forme chronique est souvent moins douloureuse du fait de la progression lente de la maladie en comparaison de la forme aiguë, mais elle prédispose néanmoins à l'apparition d'ITU et d'incontinences [123,124]. En ce qui concerne la forme aiguë, celle-ci est particulièrement douloureuse du fait de la distension soudaine et excessive tant vésicale que de l'ensemble du tractus urinaire. Elle représente par ailleurs une menace pour la vie du patient puisque, sans prise en charge dans les plus brefs délais, l'évolution d'une obstruction complète est fatale de par l'hyperkaliémie et l'insuffisance rénale aiguë causées par l'obstruction et donc la surcharge en pression des voies urinaires. La néphropathie obstructive alors induite peut entraîner des nausées voire des vomissements [124]. Une complication potentielle de la stase urinaire est la formation d'urolithiases qui peuvent alors venir compliquer l'affection [124].

L'UO urétrale, qu'elle soit aiguë ou chronique, touche essentiellement des personnes de genre masculin à hauteur de 10 hommes atteints pour un cas féminin [123,125]. L'atteinte se répartit de manière bimodale selon l'âge avec un premier pic observé à la naissance et qui représente les cas d'uropathies obstructives congénitales, et un second pic qui intervient chez l'homme autour de 60 ans avec des obstructions cette fois acquises d'étiologie essentiellement néoplasiques [125].

Les causes d'obstruction urétrale sont diverses, d'où la classification sous le terme de syndrome. En effet, parmi ces causes nous pouvons différencier des causes congénitales comportant notamment des malformations urétrales telles que des sténoses ou encore la présence de valvules antérieures ou postérieures anormales [124]. Viennent ensuite des causes acquises parmi lesquelles se fait une nouvelle dichotomie entre les causes traumatiques et les causes non traumatiques. Les causes traumatiques concernent essentiellement les conséquences de fractures ou blessures sévères en région pelvienne comme par exemple dans le cas de fractures du bassin [124]. Restent enfin les causes acquises non traumatiques de rétention urinaire dont les plus courantes sont essentiellement des calculs urétraux et des tumeurs [123,125]. Parmi ces causes, le processus néoplasique reste de loin le plus couramment responsable de ce genre d'affection chez l'homme avec notamment l'hyperplasie bénigne de la prostate et les néoplasies correspondant à environ 65% des cas; contre environ 24% d'urolithiases pour ce qui est des cas nécessitant une intervention chirurgicale dans des contextes aiguës ou chroniques [125]. Ce sont ces UOs qui nous intéressent ici.

La présentation anamnestico-clinique suggère déjà fortement l'hypothèse d'UO acquise. Pour ce qui est de l'étiologie, un toucher rectal ainsi que des examens d'imagerie notamment échographique permettent de mettre en évidence un éventuel effet masse lors d'hyperplasie bénigne de la prostate. Ils permettent également d'observer un potentiel état de réplétion excessif de la vessie ou encore des urolithiases et permettent d'ores et déjà d'évaluer d'éventuelles lésions rénales telles qu'une hydronéphrose par exemple. Des examens de biochimie plasmatique viennent souvent accompagner ces premiers examens notamment pour doser les paramètres sanguins témoins du fonctionnement rénal comme l'urémie et la créatininémie, de même qu'un ionogramme permettant d'évaluer de potentiels désordres électrolytiques en particulier en ce qui concerne la kaliémie [124,125]. Une analyse d'urine peut elle aussi s'ajouter à la liste afin d'objectiver ou non une complication de type ITU [124]. La scintigraphie peut s'ajouter aux examens complémentaires permettant d'évaluer la fonction rénale avec pour objectif d'évaluer la perfusion des reins et d'identifier le parenchyme fonctionnel [124].

La prise en charge de ces uropathies est avant toute chose la levée de l'obstruction. En effet, il est primordial de soulager la pression du tractus urinaire en amont de l'obstruction afin de soulager à la fois la douleur du patient mais aussi la fonction rénale ainsi que l'hyperkaliémie associée. Cette levée d'obstruction peut être réalisée par sondage urinaire ou drainage percutané, lithotripsie ou encore par traitement médicamenteux dans le cas d'hyperplasie prostatique. Il s'agit

par ailleurs de traiter l'éventuelle ITU ainsi que l'insuffisance rénale associées afin d'améliorer le pronostic du patient [124].

Bien que la grande majorité des obstructions puissent être levées, le délai de prise en charge reste le point déterminant du pronostic de cette affection. En effet, un délai de traitement trop important peut induire des lésions rénales irréversibles. Aucun délai de prise en charge n'est cependant défini puisque celui-ci dépend de la modalité d'évolution de la maladie (chronique ou aiguë), de l'intensité de l'obstruction, de la présence concomitante d'une ITU et enfin de l'étiologie de l'obstruction [124].

b) Implication du microbiome dans l'étiopathogénie des uropathies obstructives

(1) La dysbiose urinaire au cœur de l'étiopathogénie des uropathies obstructives ?

Face à ce syndrome, la question de l'état du microbiome urinaire se pose. Ainsi l'équipe de Jiang *et al.* a publié en 2021 un article rapportant leurs résultats et leur conclusion sur cette interrogation [123].

Dans un premier temps c'est le microbiote urinaire que Jiang *et al.* rapportent comme étant en dysbiose chez les patients présentant une rétention urinaire. En effet, ils montrent dans leur étude une différence significative de composition du microbiote entre le groupe témoin et le groupe malade. Ils objectivent une diversité et une richesse bactérienne augmentée chez ces derniers avec une augmentation de la prédominance du phylum des Bacteroidetes et 44 genres présentant une abondance relative modifiée. Parmi ces genres nous retrouvons les genres *Elizabethkingia*, *Proteus*, *Sphingomonas*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Sphingobacterium* et *Myroides* qui sont prédominants dans l'urine des patients souffrant d'uropathies obstructives. Tandis que les genres *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Gardnerella*, *Prevotella* et *Atopobium* sont au contraire présents en quantité significativement diminuée par rapport aux sujets sains. Le genre *Curvibacter* est, quant à lui, uniquement retrouvé chez les patients présentant une uropathie obstructive d'origine tumorale. Il a été observé une corrélation positive entre l'augmentation de la prévalence de certains genres. En effet, *Gluconacetobacter* et *Myroides*, *Gluconacetobacter* et *Sphingobacterium*, *Pseudomonas* et *Comamonas* sont des exemples de genres dont l'augmentation de l'abondance relative est positivement corrélée entre eux. A l'inverse il existe une corrélation négative avérée entre les genres dont la prévalence est augmentée et les genres dont la prévalence est au contraire réduite chez les sujets malades. Enfin, ces modifications de la composition du microbiote urinaire lors d'uropathie obstructive sont, en outre, corrélées négativement au débit de filtration glomérulaire. L'enrichissement de l'urine des malades notamment en *Pseudomonas*, *Methylobacterium* et *Elizabethkingia* apparaît comme étant associé à la diminution du débit de filtration glomérulaire et à l'accroissement du taux d'acide urique. Ainsi, un schéma pathogénique semble se dégager de ces résultats. Il montre une association étroite entre l'ensemble des modifications observées chez les patients atteints d'uropathie obstructive, sans pouvoir identifier clairement le lien de causalité entre chacune de ces modifications [123]. Une interprétation possible de ces résultats semble être que l'obstruction provoque une diminution du débit de filtration glomérulaire qui entraîne alors une augmentation de la concentration d'acide urique dans les urines. Or cette modification du milieu risque, fort logiquement, d'altérer le microbiote puisque ce dernier est fortement dépendant de son environnement. Il semble donc que cette dysbiose s'apparente plus à une conséquence de l'obstruction qu'à un facteur d'obstruction. Par ailleurs, une fois l'obstruction levée, cette dysbiose ne semble plus avoir d'impact sur l'évolution qui s'ensuit. Ainsi, la dysbiose ici observée ne semble pas avoir le lien de causalité recherché dans la pathogénie de l'obstruction urinaire de l'Homme et apparaît plutôt comme une conséquence de l'obstruction que comme une cause de celle-ci.

Ce qu'il est intéressant de remarquer également, c'est que ces résultats ne montrent aucune différence significative entre les microbiotes retrouvés lors d'uropathie obstructive d'origine lithiasique ou néoplasique. En effet, tout au long de l'étude de Jiang *et al.*, les auteurs montrent une différence significative entre le groupe malade et le groupe sain à tous niveaux. En revanche, ils n'en montrent aucune entre les groupes dont l'obstruction découle d'une urolithiase ou au contraire d'un processus néoplasique; et ce jusqu'au niveau de l'identification des genres. Cette

similitude se retrouve également lors de l'étude du métabolome urinaire de ces mêmes individus [123].

Dans un second temps, c'est sur le métabolome urinaire que l'étude s'est penchée. Ce sont 14 et 11 voies métaboliques qui ont été identifiées respectivement comme significativement réduites et accrues chez les individus atteints par ce syndrome. Parmi les voies métaboliques dont l'activité est réduite chez les patients nous retrouvons essentiellement des voies impliquées dans le métabolisme du glucose (fructose, mannose, glycolyse, glycogénèse), des nucléotides, dans la transduction des signaux et l'expression de l'information génétique ainsi que dans ce qui conditionne la perméabilité membranaire notamment *via* le métabolisme des protéines de transport membranaire. *A contrario*, les voies métaboliques énergétiques et des acides aminés voient leur fonctionnement accru dans l'urine des malades. Ainsi l'ensemble des altérations de ces voies métaboliques essentielles à l'hôte, que ce soit à la hausse ou à la baisse, montrent donc une altération de la physiologie de l'hôte avec donc des conséquences qui restent encore à identifier dans la pathogénie de cette affection. Enfin, l'ensemble de ces altérations métaboliques ont été corrélées positivement à l'abondance relative des bactéries qui leur sont associées, ce qui s'ajoute au schéma pathogénique précédemment mis en évidence [123]. Néanmoins il est plus probable que ces modifications se placent en aval de la cascade pathogénique comme conséquence de l'obstruction et non comme cause, bien qu'elle puisse tout à fait avoir un impact sur l'évolution de l'état de santé du patient tant que l'obstruction n'est pas levée.

(2) Autres pistes de dysbiose associées à la cause du syndrome d'uropathie obstructive acquise et non traumatique

(a) *Dysbioses dans le cadre de l'origine néoplasique des uropathies obstructives*

Etant donné la prévalence majeure (65%) de la cause néoplasique lors d'obstruction urétrale chez l'Homme, nous pouvons nous demander s'il existe d'autres dysbioses spécifiques cette fois-ci de la cause et non de l'uropathie obstructive elle-même.

(i) Hypothèse d'une dysbiose uro-génitale dans le cadre de l'hyperplasie bénigne de la prostate et du cancer de la prostate

(a) *Dysbiose uro-génitale et hyperplasie bénigne de la prostate*

Parmi les origines néoplasiques d'uropathies obstructives, ce sont les hyperplasies bénignes de la prostate (HBP) qui surviennent le plus fréquemment. Or au sein de leur étiologie, l'inflammation prostatique occupe une place centrale, tant sur sa survenue que sur son mode d'évolution. En effet, il est fortement suspecté depuis plusieurs années maintenant que la production d'interleukines pro-inflammatoires, en particulier les IL-6 et les IL-8, joue un rôle majeur *via* la stimulation des récepteurs à androgènes. Ils favorisent à leur tour la prolifération prostatique malgré la présence d'un traitement médical tel que les inhibiteurs de la 5- α réductase. Il a par ailleurs été mis en évidence que les patients présentant un tissu prostatique montrant des images histologiques en faveur d'un processus inflammatoire important dans le cadre de l'HBP étaient plus à risque de déclencher par la suite une uropathie obstructive que d'autres patients montrant des coupes histologiques de prostate moins inflammatoires [126].

Dès lors, la question de l'existence d'éventuels acteurs de l'inflammation au sein du système uro-génital, qu'ils soient inducteurs ou ayant un rôle d'entretien, se pose. C'est ainsi que Yu *et al.* montrent en 2015 [127] que le microbiote des sécrétions prostatiques issues de patients présentant une HBP diffère significativement de celui de patients atteints de cancer de la prostate. En effet, lors d'HBP, les sécrétions prostatiques présentent une hausse de l'abondance relative des genres *Eubacterium* et *Defluviicoccus* associée à une diminution de l'abondance des phyla Bacteroidetes, Alphaproteobacteria et Firmicutes, de la famille des *Lachnospiraceae* et des genres *Propionicimonas*, *Sphingomonas* et *Ochrobactrum*. L'étude de Jain *et al.* publiée en 2020 [128] vient compléter ces résultats en montrant une altération du microbiote prostatique lors d'HBP. En effet, *Escherichia coli* est fortement mis en évidence dans ces échantillons. Or cette souche

bactérienne est connue notamment pour les dommages au niveau de l'ADN qu'elle peut causer; dommages qui ont été retrouvés dans les prostatites hyperplasiques, en corrélation directe avec la sévérité de l'inflammation associée [128].

Il y a donc bien une dysbiose uro-génitale qui favorise l'apparition de l'HBP et qui va également stimuler son évolution vers une uropathie obstructive. Le mécanisme pathogénique exact reste néanmoins encore partiellement mal compris mais les nouvelles découvertes qui s'accumulent peu à peu laissent entrevoir des fragments de ce mécanisme.

(b) Dysbiose uro-génitale et cancer de la prostate

Le rôle central du processus inflammatoire est désormais avéré dans le développement du cancer de la prostate comme il l'est dans celui de l'HBP. En effet, les infections bactériennes et virales, la présence d'éléments carcinogènes dans l'alimentation, les altérations du ratio testostérone/oestradiol, les traumatismes de la prostate, les calculs prostatiques ou encore des épisodes de reflux urinaire semblent férocement favoriser l'apparition de lésions pré-tumorales au travers de l'inflammation qu'ils provoquent lors de leur survenue [113,129]. Ce qui pose maintenant question c'est plutôt le mécanisme par lequel l'inflammation ainsi induite perdure dans le temps, jusqu'à plusieurs semaines après exposition à l'un des facteurs d'inflammation précédemment cités. Cette persistance inflammatoire dans le temps est suffisamment longue pour induire les fameuses lésions pré-tumorales caractéristiques de l'évolution vers le cancer de la prostate [129,130]. C'est également la question que ce sont posés Cavarretta *et al.* en 2017 [130] et Feng *et al.* en 2019 [131]. En effet, ces deux études ont cherché à mettre en évidence une éventuelle dysbiose organique propre au cancer de la prostate. Leur objectif est de répondre à la question présentée mais également d'apporter un biomarqueur spécifique de la maladie permettant le diagnostic mais également le suivi de la progression de ce cancer. Ils ont alors cherché à caractériser puis à comparer les microbiotes prostatiques de 3 parties différentes de prostatites cancéreuses retirées chirurgicalement : partie tumorale, péri-tumorale et tissu prostatique sain. Cependant, bien que l'existence d'un microbiote ait bel et bien été démontrée, aucune différence significative entre ces 3 zones de prostatites cancéreuses n'a été rapportée [130,131]. Ces études n'ont par ailleurs montré aucune corrélation entre la charge bactérienne des échantillons avec l'étendue et l'intensité de l'inflammation observée. Néanmoins, une forte abondance de l'espèce *Propionibacterium acnes* a été mise en évidence dans l'ensemble des prélèvements, ce qui paraît cohérent avec son rôle avéré d'agent pro-inflammatoire [130]. Le genre *Pseudomonas* a également été identifié comme l'un des genres prédominants de la prostate. Ce genre est connu pour être fortement associé à la métastase de certains cancers. Ainsi Feng *et al.* avancent que cela pourrait être une piste à explorer à l'avenir dans le but de suivre la progression du cancer de la prostate [131]. Toutefois, bien qu'aucune différence significative n'ait pu être mise en évidence entre ces 3 parties de prostatites cancéreuses, des tendances à l'altération du microbiote entre chacune de ces régions est à noter. Ainsi les auteurs suspectent que c'est la proximité importante des différentes zones qui empêche d'obtenir des différences significatives entre ces parties [130,131].

L'article publié par Yu *et al.* en 2015 [127] a, quant à lui, cherché à mettre en évidence une dysbiose au niveau des sécrétions prostatiques. Il a effectivement démontré l'augmentation de l'abondance de bactéries des phyla Bacteroidetes, Alphaproteobacteria et Firmicutes, de la famille *Lachnospiraceae* et des genres *Propionimonas*, *Sphingomonas* et *Ochrobactrum*, et en contrepartie d'une diminution des genres *Eubacterium* et *Defluviicoccus* par rapport au groupe des HBP. De plus, les auteurs rapportent la présence d'*E. coli* et *Enterococcus* dans le liquide séminal des patients présentant un cancer de la prostate. Ces 2 souches bactériennes ont pour point commun d'être fortement associées à un niveau sévère d'inflammation. Tout ceci montre donc effectivement qu'il existe une dysbiose au niveau uro-génital impliquée dans la pathogénie du cancer de la prostate bien que nous ne connaissions pas encore le rôle exact de tous ses composants.

Les graphiques ci-dessous sont extraits de la référence [130] et donnent le détail par niveau taxonomique de la composition du microbiote prostatique selon la zone prélevée (zone tumorale, péri-tumorale et zone saine). Nous pouvons ainsi constater les tendances d'altération de la composition du microbiote selon la partie prélevée dont il a été fait mention précédemment.

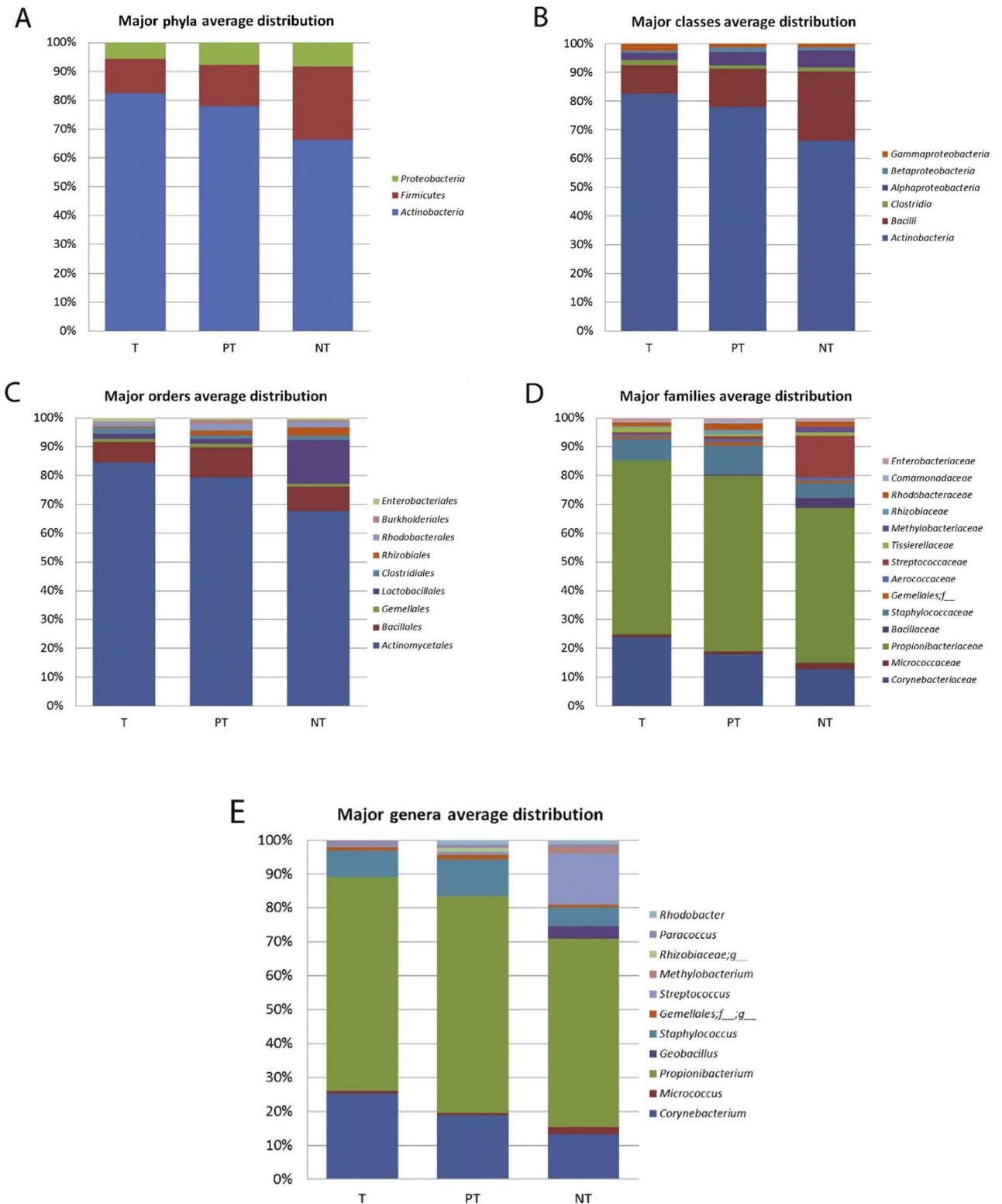


Figure 17 : **Caractérisation et abondance relative des phyla (A), classes (B), ordres (C), familles (D) et genres (E) bactériens présents au sein du prostate cancéreuse selon la localisation entre le tissu tumoral (T), péri-tumoral (PT) et non tumoral (NT)** [130]

(ii) La piste d'une dysbiose intestinale à l'étude dans le cadre de l'hyperplasie bénigne de la prostate et du cancer de la prostate

(a) Dysbiose intestinale et hyperplasie bénigne de la prostate

L'interaction du microbiote intestinal avec de multiples autres organes de l'hôte a d'ores et déjà été mise en évidence à de multiples reprises. C'est en suivant l'hypothèse de l'existence d'un axe intestin-prostate que l'équipe de An *et al.* ont étudié en 2023 [132] l'évolution du microbiote intestinal chez des rats sains lors de l'induction d'une HBP et enfin après traitement de cette HBP avec du Finastéride® , une 5- α réductase. Ils ont alors rapporté que les individus chez qui une HBP avait été induite ont présenté une dysbiose intestinale se manifestant notamment par une augmentation de l'abondance relative des genres *Flavonifractor*, *Acetatifactor*, *Oscillibacter*, *Pseudoflavonifractor*, *Butyricimonas* et *Anaerotruncus* associée à la diminution du genre *Lactobacillus*. L'ensemble de ces modifications ont montré une corrélation significative avec le développement de l'HBP. Ces résultats tendent à classer ces genres comme des biomarqueurs intéressants dans le dépistage et le suivi de l'HBP [132].

Les auteurs ont ensuite suivi l'évolution du microbiote intestinal après traitement au Finastéride®. L'abondance des genres *Lactobacillus* et *Acetatifactor* se trouve alors normalisée. Or leurs fonctions respectives ont été identifiées et montrent un rôle pro-apoptotique pour le premier tandis que le second présente, au contraire, un rôle d'inhibiteur de l'apoptose prostatique. Ainsi le retour à la hausse du premier et à la baisse du second permettent de retrouver un équilibre et un contrôle de la prolifération prostatique que la survenue de l'HBP avait dérégulé. Quant aux genres *Anaerobacterium* et *Desulfovibrio* qui voient leur abondance augmenter avec le traitement, cela fait sens également puisque nous savons que *Desulfovibrio* a, lui aussi, un rôle pro-apoptotique au sein de la prostate. De plus, ce même rôle est suspecté chez le genre *Anaerobacterium*. Ces trouvailles suggèrent donc la présence d'une piste à exploiter dans la prévention, le traitement et le suivi de l'efficacité du traitement de l'HBP chez l'Homme [132].

Nous retrouverons ci-dessous un schéma décrivant les altérations significatives du microbiote intestinal rapportées lors de l'induction d'une HBP chez des individus précédemment sain puis lors du traitement à base de Finastéride®.

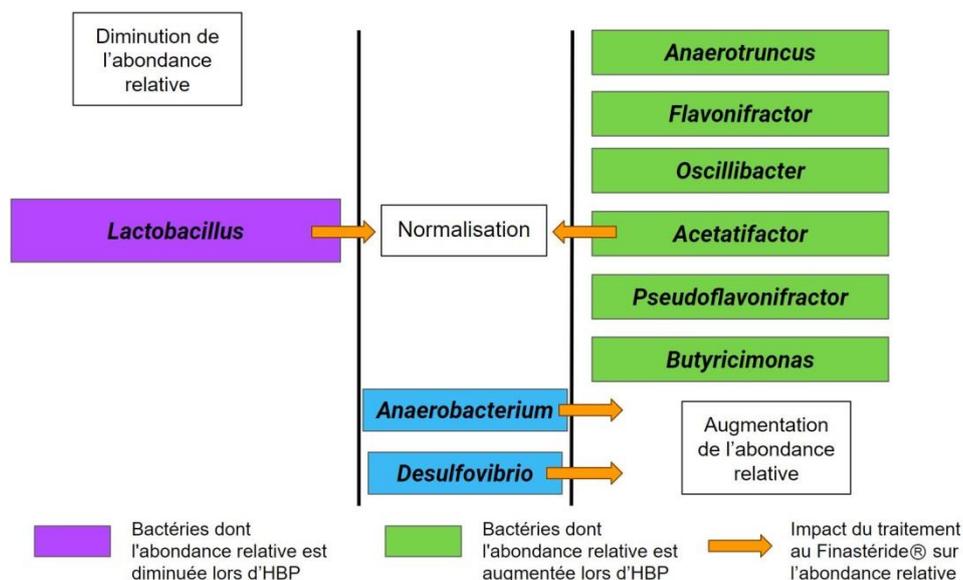


Figure 18 : **Altération de l'abondance relative de genres bactériens intestinaux lors d'apparition d'HBP (augmentation de l'abondance en vert et diminution en violet) puis lors de traitement au Finastéride® (modification dans le sens des flèches oranges)**

(b) Dysbiose intestinale et cancer de la prostate

Depuis maintenant plusieurs années, le rôle de l'inflammation prostatique est identifié comme la clé de voûte du développement et de l'évolution tant de l'HBP que du cancer de la prostate [129]. Or, l'implication du microbiote intestinal dans l'induction et l'entretien d'un processus inflammatoire tant local qu'à distance est, elle aussi, un fait reconnu au sein du monde scientifique [18]. C'est ainsi que l'équipe de Golombos a proposé l'hypothèse selon laquelle le microbiome intestinal aurait aussi sa part de culpabilité dans la pathogénie du cancer de la prostate. Ils publient alors en 2017 un article [98] révélant la présence effective d'une dysbiose intestinale chez les patients atteints d'un cancer de la prostate. En effet, les patients présentant un cancer de la prostate présentent une hausse significative de l'abondance relative de *Bacteroides massiliensis*, associée à une baisse notable de *Faecalibacterium prausnitzii* et *Eubacterium rectale* en comparaison d'individus présentant une hyperplasie bénigne de la prostate. Nous retrouverons ci-dessous un schéma récapitulatif des altérations majeures rapportées dans le microbiote digestif des individus atteints de cancer de la prostate.

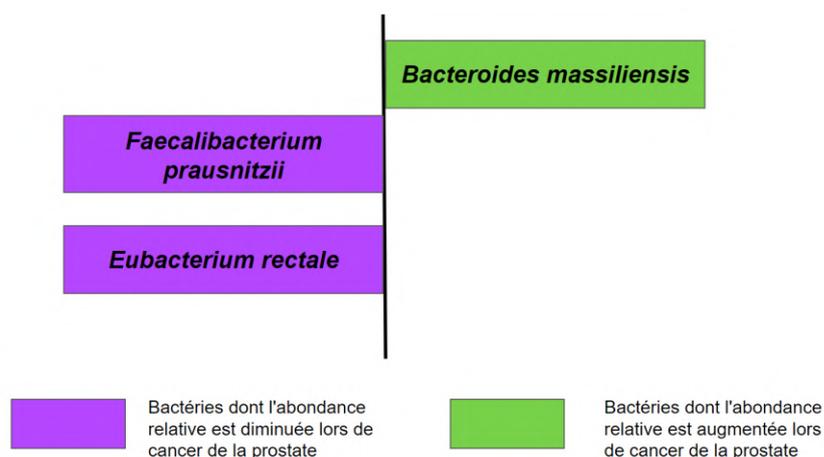


Figure 19 : Altération de l'abondance relative de genres bactériens intestinaux lors d'apparition de cancer de la prostate (augmentation de l'abondance en vert et diminution en violet)

A ceci est associée l'altération de l'expression de 23 voies métaboliques. Ces résultats confirment les modifications d'abondance relatives des précédentes bactéries ainsi que l'hypothèse de travail de Golombos *et al.* En effet, *Faecalibacterium prausnitzii* et *Eubacterium rectale* sont connues pour leur fonction de synthèse du butyrate. Or le butyrate est une substance à l'importance majeure dans la physiologie du colon. Le butyrate, acide gras à chaîne courte le plus concentré du côlon, sert à la fois de nutriment essentiel aux colonocytes mais possède aussi un rôle anti-inflammatoire puissant tant localement qu'à distance en réduisant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que les IFN- γ et l'IL-12, et en favorisant la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 [133]. Cette molécule a également démontré son rôle antitumoral notamment en favorisant l'apoptose et en inhibant la prolifération cancéreuse [97,98]. Ainsi la déplétion intestinale de ces souches bactérienne lors de cancer de la prostate confirme l'importance du microbiome dans l'induction et l'entretien du processus inflammatoire qui engendre et favorise l'extension du cancer prostatique. D'autre part, les *Bacteroides massiliensis* présentent un gène codant pour la β -glucuronidase. La présence de cette enzyme cause l'augmentation du taux de xénobiotiques et de mutagènes dans le sang, ce qui fait de la β -glucuronidase une enzyme oncogène [98,134].

En conclusion, l'ensemble de ces résultats ajoute un élément de preuve dans la confirmation de l'hypothèse selon laquelle le microbiome détient un rôle clé dans l'induction, ou au contraire l'inhibition, du développement du cancer de la prostate. Bien-sûr il reste des zones d'ombre au sein du tableau pathogénique de ces maladies qui n'appellent qu'à être éclairées afin d'espérer obtenir toute la lumière sur le sujet.

(b) Urolithiase et dysbiose chez l'Homme

Les urolithiases étant la deuxième cause la plus fréquemment rencontrée lors d'uropathie obstructive, la présence d'une dysbiose intestinale et/ou urinaire associée à leur survenue a été également recherchée.

(i) Nature et impact d'une dysbiose urinaire dans la pathogénie des urolithiases

Bien que les études ne se soient penchées que récemment sur la possibilité d'une dysbiose urinaire en comparaison de la recherche de dysbiose intestinale dans le cas des calculs urinaires, celles-ci ont permis de mettre en évidence une dysbiose significative ainsi que des modèles prometteurs quant aux mécanismes en jeu. En effet, plusieurs études montrent une richesse et une diversité de l'urobiome augmentée chez les sujets urolithiasiques associée à une divergence toute aussi significative de la composition du microbiote urinaire. En particulier, chez les individus malades, ce sont les phyla Bacteroidetes, Spirochaetes et Fibrobacteres que l'on retrouve le plus en comparaison des individus sains avec la classe des Elusimicrobia. *Vice-versa* les phyla Firmicutes, Epsilonbacteraeota, Proteobacteria, Cyanobacteria et Acidobacteria et la classe des Gemmatimonadetes voient leur abondance relative en baisse chez les malades. De la même façon, au niveau du genre, ce sont les *Prevotella*, *Rikenellaceae*, *Ruminococcaceae*, *Pseudomonas* et *Eubacterium coprostanoligenes* qui prédominent le microbiote à l'inverse des *Lactobacillus*, *Ezakiella* et *Bacteroides* qui se voient en nette diminution en comparaison des sujets sains [135,136]. Par ailleurs, l'abondance relative élevée de *Lactobacillus* chez les sujets féminins sains a été mise en évidence à plusieurs reprises et semble associée à un effet protecteur de ce genre vis-à-vis des urolithiases.

Le genre *Lactobacillus* a également été positivement corrélé à la présence de 3 métabolites non identifiés à ce jour qui sont eux aussi positivement corrélés avec un état sain chez les patients [136]. *A contrario*, la présence en excès de la famille des *Enterobacteriaceae* chez les patients urolithiasiques est corrélée à l'augmentation de taille des calculs urinaires, bien que le mécanisme exact soit encore mal connu à l'heure actuelle [136]. De manière plus générale, de nombreuses voies métaboliques sont altérées de façon significative chez les sujets présentant des calculs urinaires. Ces modifications du métabolome ont par ailleurs été corrélées aux altérations objectivées au niveau de la composition du microbiote urinaire des patients urolithiasiques [135].

Finalement, ce que nous pouvons retenir, c'est qu'il existe bel et bien une dysbiose au niveau de l'urobiome des patients souffrant d'urolithiases. Bien que les liens de causalités ne soient pas encore établis, des corrélations ont d'ores et déjà été confirmées entre les altérations du microbiote et du métabolome ainsi qu'avec l'incidence de la maladie. Tout ceci sans oublier que ces premiers résultats d'une recherche encore jeune dans le domaine apportent déjà des pistes pathogéniques, diagnostiques, préventives et thérapeutiques pour les urolithiases [135,136].

(ii) Nature et impact d'une dysbiose intestinale dans la pathogénie des urolithiases

(a) *Oxalobacter formigenes*, un coupable supposément idéal

De la même manière que pour les maladies précédemment décrites, les chercheurs se sont interrogés sur la place du microbiote intestinal dans la pathogénie de la lithiase à oxalate de calcium. Tout d'abord c'est la question de l'importance d'*Oxalobacter formigenes* qui a occupé nos chercheurs. En effet, 75% des urolithiases contiennent des oxalates. Or *Oxalobacter formigenes* a été identifiée comme une bactérie dont le métabolisme dégrade les oxalates au niveau de l'intestin [29,137,138]. Elle est donc qualifiée de bactérie oxalotrophe spécialiste, bactéries utilisant uniquement l'oxalate comme source de carbone [139]. L'intervention de la prévalence de cette souche bactérienne au sein du microbiote intestinal dans la pathogénie des urolithiases semblait dès lors tout à fait vraisemblable. Ainsi de multiples études, dont celle de Siener *et al.* publiée en 2013 [138], ont cherché à confirmer cette hypothèse et à en décrire les mécanismes. Cet article rapporte alors que les patients urolithiasiques présentant une prévalence faible de la souche bactérienne susmentionnée arboraient une concentration plasmatique ainsi qu'une excrétion

urinaire en oxalate bien supérieures en comparaison des patients urolithiasiques chez qui *Oxalobacter formigenes* est abondante. Par ailleurs, cette étude a mis en évidence que l'abondance d'*Oxalobacter formigenes* est négativement corrélée au nombre d'épisodes d'urolithiasis. Ainsi, plus les patients avaient de récurrences urolithiasiques plus l'abondance d'*Oxalobacter formigenes* dans leur microbiote intestinal était faible [138]. Toutefois cette souche bactérienne est loin d'être la seule impliquée dans le métabolisme des oxalates. En effet, d'autres bactéries qualifiées d'oxalotrophes généralistes, comme les bactéries appartenant aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sont également capables de dégrader l'oxalate au niveau intestinal [139]. De plus, les oxalates sont apportés par voie alimentaire donc leur taux dans le tube digestif est fortement dépendant du régime alimentaire de l'hôte. De ce fait il n'est pas étonnant que les précédents résultats n'aient pas été retrouvés dans l'ensemble des études qui se sont penchées sur ce sujet; ce qui montre bien que la compréhension de la pathogénie de cette affection reste encore complexe à appréhender dans sa globalité malgré la présence avérée dans de multiples cas d'urolithiasis d'une dysbiose associée à *Oxalobacter formigenes* [29,137].

(b) Urolithiasis et dysbiose intestinale, une association bien plus complexe

C'est suite à l'absence de consensus sur l'implication d'*Oxalobacter formigenes* dans la pathogénie des urolithiasis que de nouvelles études plus récentes se sont intéressées à l'implication du microbiote intestinal dans sa totalité dans la survenue des urolithiasis de l'Homme. Bien que l'étude de Tang *et al.* [137] n'ait pas montré de différence significative au niveau des phyla bactériens, celle-ci montre une réduction de la diversité microbienne chez les malades. Ils montrent également une divergence significative entre les microbiotes intestinaux des sujets sains par rapport aux sujets souffrant d'urolithiasis. Cette dysbiose s'établit au niveau des ordres avec notamment Pseudomonadales et Erysipelotrichales qui sont enrichies dans le microbiote des patients et des familles leur appartenant telles que *Moraxellaceae* et *Erysipelotrichaceae* elles aussi en plus grande abondance chez les sujets urolithiasiques. A l'échelle des genres ce sont *Acinetobacter*, *Escherichia-Shigella*, *Alloprevotella*, *Erysipelatoclostridium*, *Lachnospiraceae-non-identifié*, *Phascolarctobacterium*, *Megamonas* et *Sutterella*, et qui prédominent chez les patients [137]. Tandis qu'*Eubacterium_hallii_groupe*, *Dorea*, *Ruminiclostridium_5*, *Anaerostipes*, *Fusicatenibacter*, *Subdoligranulum*, *Eubacterium_ruminantium_group*, *Holdemania*, *Dialister*, *Ruminococcus_1*, *Parasutterella* et *Biliphila* apparaissent en nette diminution d'abondance en comparaison du groupe témoin [137].

L'équipe de Tang *et al.* ne montre par ailleurs aucune différence significative concernant les enzymes impliquées dans la dégradation des oxalates entre les deux groupes [137]. En revanche, ils ont mis en évidence une corrélation significative entre les genres *Phascolarctobacterium*, *Parasutterella*, *Ruminiclostridium_5*, *Erysipelatoclostridium*, *Fusicatenibacter* et *Dorea* et la variation de la concentration plasmatique d'ions tels que le chlore, le sodium, le calcium ou encore le potassium qui sont suspectés d'avoir, eux aussi, un impact sur la formation de calculs urinaires [137].

Par ailleurs, lorsqu'ils ont subdivisé les groupes de leurs études selon le nombre d'incidents urolithiasiques ils se sont aperçus que les *Enterobacteriaceae* et en particuliers *Escherichia-Shigella* étaient significativement prédominantes chez les patients ayant connu de multiples épisodes d'urolithiasis. A l'inverse, il n'existe aucune différence sur ce point entre le groupe témoin et le groupe n'ayant connu qu'un unique épisode de calculs urinaires. Or parmi les *Escherichia-Shigella*, il a été remarqué qu'*E. coli* est très fréquemment retrouvé en abondance chez les patients souffrant d'urolithiasis. L'association d'*E. coli* et de *P. aeruginosa* (faisant partie des *Acinetobacter*) si fréquemment retrouvée dans les cas d'urolithiasis s'est montrée d'un grand intérêt en tant que biomarqueur de la maladie. Ceci permettrait donc de prédire et de ce fait de prévenir la survenue de la maladie [137].

Enfin, la dernière découverte de Tang *et al.* [137] réside dans la mise en évidence d'une augmentation significative de l'abondance relative de bactéries pro-inflammatoires que sont : *Megamonas*, *Phascolarctobacterium*, *Escherichia-Shigella* et *Sutterella*. Les bactéries anti-inflammatoires ont, quant à elles été dénombrées en moins grand nombre que chez les témoins. L'étude menée par Stern en 2016 [140] le confirme en mettant en évidence un taux de butyrate près de 2,5 fois plus faible chez les patients urolithiasiques que chez les témoins [137,140].

Ainsi il existe donc bel et bien un phénomène de dysbiose au niveau intestinal associé à l'incidence ainsi qu'à la récurrence d'épisodes urolithiasiques. Bien que l'ensemble des mécanismes en jeu ne soit pas totalement élucidé, de nombreuses pistes prometteuses ont d'ores et déjà vu le jour tant dans un but diagnostique, prédictif que thérapeutique, ce qui donne bon espoir pour une meilleure gestion de la maladie.

c) Comparaison de la rétention urinaire aiguë chez l'Homme aux obstructions urétrales félines

(1) L'uropathie obstructive humaine, un modèle d'étude du complexe cystite idiopathique féline - obstruction urétrale féline

Tout comme la CIH qui a été présentée dans la partie précédente, les uropathies obstructives humaines ont été choisies comme modèle dans cette thèse du fait de ses très nombreux points communs avec le complexe pathologique qui nous intéresse ici, soit le complexe CIF-OUF. En effet, tout d'abord, le point de vue épidémiologique montre d'ores et déjà des similitudes puisque dans les deux cas il existe une forte prédisposition des mâles/hommes pour ces maladies à hauteur de 91% de cas masculins pour chacune des deux maladies. L'expression de la maladie, comme pour l'OUF, se présente sous une forme chronique et une forme aiguë. D'autre part, tout comme l'OUF, l'uropathie obstructive basse se caractérise par une stase urinaire vésicale faisant suite à l'obstruction de l'urètre. Ceci a pour conséquence, lors d'obstruction complète aiguë, de distendre l'ensemble des parois du tractus urinaire, déclenchant ainsi une forte douleur chez les 2 espèces. Par ailleurs, pour l'Homme comme pour le chat, cela conduit à des lésions rénales pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale aiguë de même qu'en altérant l'équilibre électrolytique plasmatique du patient. Ainsi, quelle que soit l'espèce, ce phénomène obstructif se révèle être une urgence vitale puisque, sans soins, la maladie est létale [3,123,124].

Tout comme pour la gestion des OUFs du chat, le traitement de choix chez l'Homme réside dans la levée de l'obstruction urinaire. Dans la majeure partie des cas, le retour de la perméabilité urétrale suffit et il n'est nul besoin d'y ajouter un traitement antibiotique puisque les cas d'ITU sont rares dans les 2 cas. Il est important de noter également qu'à l'instar de l'uropathie obstructive (UO) de l'Homme, l'OUF présente diverses causes d'obstructions. Pour finir, les 2 espèces sont fortement sujettes aux récurrences lorsqu'il s'agit de causes obstructives intra-luminales; récurrences qui conditionnent donc la qualité de vie ainsi que le pronostic à long terme de la maladie [2,3,123,124].

Enfin, il semble intéressant de remarquer que les UOs touchent essentiellement des hommes en phase d'andropause donc présentant une diminution du taux de testostérone plasmatique. Or chez le chat aussi, cette affection est essentiellement retrouvée chez des chats castrés donc présentant eux aussi une modification de l'équilibre des hormones sexuelles [123,132].

Le tableau ci-dessous permet d'avoir une vue d'ensemble sur les similitudes arborées par les UOs de l'Homme et le complexe CIF-OUF (Tableau VII).

Tableau VII: Tableau récapitulatif des caractéristiques communes aux UOs et au complexe CIF-OUF

Caractéristiques communes des Uropathies obstructives (=UO) et du complexe CIF-OUF
<ul style="list-style-type: none"> ● Epidémiologie : prédisposition +++ des mâles (91% dans les 2 cas) ● Signes cliniques similaires entre UO et OUF (obstruction urinaire basse → douleur, conséquences rénales et sur l'équilibre électrolytique, urgence vitale) ● Plusieurs sources d'obstruction (dont urolithiasis = origine commune) ● 2 formes : chronique (sub-obstructive) et aiguë (obstructive) ● Traitement = levée de l'obstruction en urgence ● Pas d'ITU (sauf lors de complication) ● Importance hormonale : situation d'andropause chez l'Homme et de castration chez le Chat ● Nombreuses récurrences lors de causes obstructives intra-luminales

(2) Dédutions applicables au complexe CIF-OUF

L'ensemble des points précédemment cités entre les UOs et le complexe CIF-OUF fait des UOs un modèle de qualité pour les obstructions urétrales du chat. Ainsi, il apparaît donc judicieux d'extrapoler au chat ce qui a d'ores et déjà été objectivé chez l'Homme, de façon à mieux appréhender ce complexe pathologique.

Dans un premier temps, ce que l'on peut déduire de cette modélisation, c'est qu'il existe là encore une dysbiose significative chez les individus malades. Cette dysbiose marque une ségrégation nette entre les individus sains et les individus malades. Elle existe d'ailleurs non seulement au niveau urinaire mais également au niveau intestinal, indiquant de ce fait que chez notre chat aussi, nous pourrions nous attendre à trouver des altérations des microbiotes de ces deux systèmes qui soient en lien avec la maladie d'intérêt; soit autant de pistes possibles pour trouver la mécanistique exacte du déclenchement de la CIF puis de l'OUF, pour en améliorer le diagnostic et la prévention et enfin pour apporter des solutions thérapeutiques plus adéquates. La dysbiose existante ne semble en revanche avoir une importance qu'au sein de la pathogénie de chacune des causes aboutissant à l'obstruction mais pas dans l'obstruction elle-même.

Les dysbioses mises en évidence siègent, certes, au niveau de la modification de la composition du microbiote bactérien mais également au niveau métabolomique. Bien que la recherche dans ce domaine soit encore jeune et non totalement éprouvée, ces quelques pistes suffisent à envisager qu'une dysbiose métabolomique est aussi envisageable chez nos chats. Il est par ailleurs important de noter que chacune des affections causant des obstructions présentait deux types de dysbioses. Une première, commune à la grande majorité des affections, s'est révélée être une dysbiose où les souches bactériennes pro-inflammatoires prédominent, indiquant donc une composante pro-inflammatoire qui fait tendre la maladie vers l'aggravation. La seconde partie des dysbioses mises en évidence semble quant à elle être plus spécifique de chaque maladie. Ce qui laisse supposer, d'une part, qu'il existe un volet inflammatoire dans chaque maladie, ainsi qu'un volet spécifique de chacune. C'est ce dernier qui est incriminé dans le développement spécifique de chaque maladie. Ainsi, cette signature de dysbiose pathologique apporte également la possibilité d'identifier des biomarqueurs de chaque maladie et donc d'envisager un diagnostic, une prévention ainsi qu'un suivi thérapeutique de meilleure qualité. Sans oublier qu'à l'instar des dysbioses qui ont été retrouvées lors d'HBP, il paraît possible de mettre en évidence le lien entre dysbiose et induction de la CIF ou du passage d'un état de CIF à la déclaration d'une OUF.

Enfin, il semble se dégager une piste autour de l'importance des hormones sexuelles dans la pathogénie de ces affections. Bien que leur rôle ainsi que leurs moyens d'interactions exact ne soient pas élucidés, nous retrouvons déjà un lien entre la modification de taux hormonaux et l'abondance relative de certaines souches bactériennes dont le métabolisme comprend l'intervention ou la production de molécules similaires à nos hormones sexuelles. Cette piste est donc également à envisager chez le chat en CIF-OUF.

(3) Limites du modèle

Malgré la très forte similarité entre les uropathies obstructives et le complexe CIF-OUF, le modèle présente un certain nombre de limites. En effet, tout d'abord les UOs sont un modèle qui semble essentiellement s'appliquer à la partie obstructive du complexe CIF-OUF de par son intitulé mais également par sa présentation clinique ainsi que sa prise en charge thérapeutique [123,124]. Il paraît donc plus délicat de comparer les UOs au pendant inflammatoire de la vessie rencontré dans le complexe d'intérêt. D'autre part, bien qu'il existe des causes obstructives intra-luminales telles que les calculs urinaires chez les deux espèces, la majeure partie des causes rencontrées chez chacune des espèces sont des étiologies que l'on ne retrouve pas chez l'autre espèce. En effet, la cause majeure d'UO chez l'Homme est d'origine extra-urinaire puisque l'on rencontre le plus souvent des néoplasies, tandis que chez le chat les OUF sont le plus souvent dues à une obstruction luminale par un bouchon muqueux. Ainsi la cause majoritaire de chacune des obstructions est une cause qui n'est pas seulement minoritaire chez l'autre espèce mais surtout qui n'a jamais été décrite à ce jour [4,123,124]. Enfin, le dernier point qui peut prêter à nuancer la robustesse de ce modèle pathologique est le caractère encore non abouti des recherches concernant l'impact du microbiome dans les UOs et ses maladies sous-jacentes que sont l'HBP, le

cancer de la prostate et les urolithiases. Il existe bien entendu des résultats montrant des dysbioses significatives chez les patients tant sur le plan urinaire que digestif avec de multiples pistes prometteuses de recherches, seulement aucun lien de causalité entre ces altérations du microbiome et l'incidence de ces maladies n'a clairement pu être mis en évidence à ce jour et les mécanismes physio-pathogéniques exacts restent encore à l'heure actuelle un mystère.

Le tableau ci-dessous reprend les limites de la modélisation du complexe CIF-OUF par les UOs.

Tableau VIII : **Tableau récapitulatif des divergences entre UOs et complexe CIF-OUF**

Limites du modèle des Uropathies obstructives (=UO) pour le cas du complexe CIF-OUF

- Milieu encore en pleine recherche - aucun lien de causalité actuellement démontré dans la pathogénie de l'HBP par ex, piste fortes pour le cancer de la prostate et les urolithiases
- Origine de l'obstruction différente selon l'espèce (origine néoplasique fréquente chez l'Homme tandis que plutôt bouchon muqueux chez le Chat)
- Comparaison intéressante uniquement avec la partie OUF du complexe CIF-OUF

3. Conclusion sur cette modélisation

Finalement, si l'on cherche à conclure cette modélisation du complexe CIF-OUF par des maladies urinaires humaines, nous nous rendons compte que la CIH et les UOs sont de très bons modèles. En effet, chacune de ces maladies arbore une étendue de similitudes avec le complexe CIF-OUF tout à fait remarquable allant de la définition à la gestion thérapeutique en passant par les signes cliniques, le diagnostic et jusqu'aux lésions histologiques observées dans le cas de la CIH. Il faut néanmoins apporter une nuance autour de ces modèles. Plus précisément, nous avons pu remarquer que la CIH tendait à se rapprocher majoritairement de la description de la CIF et les dissimilarités observées se plaçaient essentiellement dans la comparaison entre CIH et OUF. Nous retrouvons la tendance inverse pour la comparaison des UOs qui semble plus cohérentes avec les OUFs qu'avec la CIF. Ainsi ces deux modélisations semblent se compléter l'une l'autre pour apporter des éléments de réponse à chacune des composantes du complexe CIF-OUF.

Ces deux modèles nous amènent alors à penser qu'il existe bel et bien une dysbiose sous-jacente dans la pathogénie du complexe CIF-OUF. Par ailleurs, la dysbiose observée dans la CIH est essentiellement digestive tandis que dans le cas des UOs, l'appareil digestif comme l'appareil urinaire sont touchés sévèrement par cette dysbiose. Ainsi, en extrapolant notre modélisation de la CIH dans le rôle de la CIF et des UOs dans le rôle des OUFs nous pourrions alors supposer une notion d'aggravation des altérations tant du microbiome que physiologiques dans l'évolution de la maladie. Pour être plus claire, l'atteinte d'un second tractus serait éventuellement également à envisager dans la pathogénie de l'OUF et permettrait éventuellement d'expliquer voire de prédire un passage d'une CIF à une OUF.

D'autre part, les dysbioses mises en évidence semblent se subdiviser en deux sous-parties. La première, qui semble commune aux différentes affections, est une modification du microbiome favorisant et entretenant le processus inflammatoire. Or la grande majorité des chats atteints du complexe CIF-OUF sont des animaux en surpoids voire obèses. D'un point de vue endocrinologique, ce sont donc des animaux qui présentent déjà un contexte de maladie inflammatoire chronique. En revanche, la seconde part de cette dysbiose apparaît quant à elle plus spécifique de chacune des maladies. Cette dernière peut être qualifiée de signature pathologique, avec pour promesse de pouvoir identifier des biomarqueurs de ces affections, biomarqueurs utilisables dans le diagnostic ainsi que dans le suivi thérapeutique de ces maladies. Ces observations présentent un espoir d'observer chez le chat les mêmes caractéristiques.

Les dysbioses présentées par la CIH et les UOs tendent à être essentiellement basées sur l'altération de la composition bactérienne du microbiote. Toutefois, dans le cadre de la CIH, une dysbiose fongique et virale semble émerger, de même qu'une dysbiose métabolomique pour les UOs et la CIH. Ces derniers éléments sont encore partiellement étudiés et la recherche dans ce domaine est encore en cours. Mais l'extrapolation des résultats déjà publiés laisse à penser que le chat atteint du complexe CIF-OUF pourrait présenter des modifications similaires.

Enfin, malgré la robustesse de ces deux modèles, il persiste un certain nombre de limites qui peuvent nous amener à nuancer nos déductions. La jeunesse de ce domaine de recherche nous empêche à l'heure actuelle de conclure sur le rôle exact de ces différentes dysbioses. En effet, les liens de causalité entre tous ces éléments sont encore un mystère en médecine humaine bien que de nombreuses études se penchent sur leur sujet. Ainsi, il n'existe pas de preuve, pour l'heure, de l'implication de ces dysbioses dans l'émergence de la CIH ou encore des UOs et donc, par extrapolation, du complexe CIF-OUF.

TROISIEME PARTIE : PISTES THERAPEUTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DU COMPLEXE CIF-OUF CHEZ LE CHAT

Etant donné que nous avons précédemment démontré à quel point la probabilité qu'une dysbiose soit impliquée dans la pathogénie du complexe CIF-OUF était élevée, il apparaît capital de considérer l'ensemble des éléments qui pourraient causer cette dysbiose. La prise en compte de chacune de ces notions est primordiale tant dans la proposition de mesures de prévention de la maladie que de pistes thérapeutiques à explorer pour apporter à nos patients et nos clients un meilleur accompagnement dans l'abord de cette pathologie. Parmi ces éléments nous retrouvons en premier lieu l'environnement au sein duquel nous aborderons notamment le stress, l'administration de xénobiotiques, l'édification du microbiote dès l'étape de la naissance et enfin le mode de vie de nos chats domestiques [25]. Cet environnement est étroitement associé à la nutrition qui transparaît tant sur le plan de la prévention que dans l'élaboration de mesures hygiéniques. Nous retrouverons enfin d'autres pistes certes, plus invasives, mais qui semblent néanmoins prometteuses notamment par le biais de l'apport de souches et substrats favorisant l'homéostasie du microbiote, de la transplantation de microbiote et enfin d'interventions endocrinologiques.

I. Environnement

A. Importance de la gestion des stress dans la prise en charge du complexe CIF-OUF

De nombreuses maladies humaines et animales rapportent le stress comme un facteur favorisant l'incidence ainsi que la récurrence de ces maladies. C'est en particulier le cas pour la CIH qui s'est avérée être un excellent modèle du complexe CIF-OUF rencontré chez nos félins domestiques [112]. Ainsi, en suivant ce modèle, nous pouvons considérer que le chat aussi, la gestion des stress environnementaux, qu'ils soient alors physiques ou émotionnels, s'avèrerait un véritable atout dans la gestion tant préventive qu'en suivi de cette pathologie urinaire féline.

D'autres études viennent appuyer cette hypothèse en démontrant que le stress peut à lui seul induire des modifications au niveau digestif. Il agit notamment sur le péristaltisme, la fonction immunitaire, la production de mucus ainsi que la perméabilité et l'intégrité de la barrière intestinale [25,103]. Ce faisant, le microbiote digestif associé s'en retrouve modifié, aboutissant alors à une dysbiose [25,103]. Or les modélisations réalisées dans la deuxième partie de cette thèse indiquent de manière unanime que tout laisse à penser qu'une dysbiose digestive et/ou urinaire est fortement impliquée dans la pathogénie du complexe CIF-OUF.

Le microbiote a également un rôle non négligeable dans la réponse au stress de l'hôte *via* leur place dans la synthèse de neurotransmetteurs induisant alors l'émission d'un potentiel d'action qui sera transmis notamment *via* le nerf vague jusqu'au cerveau. Il y est alors intégré et une réponse est émise, c'est le "*gut-brain axis*" ou axe intestin-cerveau en français [25,103]. Plus précisément, *Candida*, *Streptococcus* et *Enterococcus spp* (dont *E. coli*) synthétisent de la sérotonine qui possède un rôle dans la transmission de la douleur et l'affect, tandis que *Lactobacillus* et *Bifidobacterium spp* synthétisent de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) et qu'enfin *Bacillus* et *Saccharomyces* produisent de la noradrénaline. Tant que l'équilibre du microbiote est maintenu, la réponse au stress reste à un seuil normal. Cependant, dès lors qu'un déséquilibre et donc une dysbiose va favoriser certaines de ces espèces les unes par rapport aux autres, la réponse de l'hôte au stress va s'en retrouver exacerbée au-delà d'une réponse normale [25,26]. C'est ce même schéma de dysbiose, avec l'abondance de plusieurs des espèces citées ci-dessus altérée, que l'on retrouve chez les patients atteints de MC ou d'UO et chez qui des complications anxieuses, dépressives et des sensibilité exagérée au stress sont couramment décrites [92,96,135].

Finalement, en plus de tous les arguments montrant l'intérêt de la prise en charge des stress environnementaux dans la gestion du complexe CIF-OUF précédemment présentés, plusieurs études s'accordent sur la prévalence notoire du stress dans les cas de CIF et d'OUF rapportés. En effet, certaines études estiment à 40% le nombre de chats ayant vécu un épisode de

stress dans les 3 mois précédant une obstruction urétrale [2]. Or c'est un chiffre très probablement sous-estimé du fait de la retransmission de cette information par le propriétaire et non par le patient lui-même. D'autre part, les stress dont l'importance ressort significativement sont essentiellement des événements marquants comme des déménagements ainsi que des stress sociaux [2]. En effet, les chats les plus touchés sont le plus souvent des chats qui vivent avec d'autres congénères, le plus souvent d'autres chats, et connaissant des conflits intra-spécifiques au sein du foyer. Ces patients sont d'ailleurs souvent qualifiés de "peureux" en comparaison des autres animaux du foyer [2].

A la lumière de tous ces éléments, la prise en charge du stress de nos félins, qu'ils soient déjà malades ou encore sains, apparaît non seulement comme une nécessité mais également comme un élément prometteur dans la prise en charge de cette pathologie. Sur un plan plus concret, celle-ci peut se matérialiser sous la forme d'une augmentation du nombre de zones permettant au chat de se cacher, de placer un nombre suffisant de litières selon le nombre de chats présents dans la maison et placer ces litières, de même que les gamelles dans des endroits calmes. Bien-sûr, cela sous-entend également d'assurer l'hygiène des litières présentes ainsi que d'éviter la surpopulation d'animaux au sein du foyer [4]. Enfin, des médicaments existent d'ores et déjà pour apaiser les chats avec notamment l'exemple de gélules ou encore de diffuseurs de phéromones apaisantes pour nos félins.

B. Pollutions environnementales et maladie urinaire du chat

Nos animaux de compagnie sont assujettis aux mêmes contraintes environnementales que leurs propriétaires. Parmi ces contraintes environnementales se trouve la pollution. Cette pollution peut se manifester sous plusieurs formes telles que la présence de particules fines et la pollution découlant de la circulation. Malheureusement, bien que le rôle de cette pollution dans la pathogénie de multiples maladies soit fortement suspecté, aucun lien de causalité n'a pu, pour l'heure, être démontré dans l'incidence de la MC, la CIH ou encore de l'UO. En revanche, une autre pollution à laquelle nos chats sont exposés à leur insu et dont l'importance a déjà été mise en évidence dans les maladies humaines citées ci-dessus mérite notre parfaite attention : il s'agit du tabac.

En effet, que ce soit dans le cadre d'une MC, d'une CIH ou encore d'une UO, les médecins recommandent fortement d'éviter le tabagisme. Ce dernier a été identifié comme un facteur favorisant voire aggravant de l'incidence ainsi que des récurrences de chacune de ces maladies [92,112,129]. En particulier, au-delà de sa nature carcinogène déjà démontrée [141], c'est son rôle dans l'induction d'un stress oxydant et d'une infiltration inflammatoire persistants qui est incriminé dans la pathogénie du cancer de la prostate [129]. Mais ce caractère pro-inflammatoire pourrait tout à fait être le coupable également dans les autres affections mentionnées précédemment puisque l'inflammation est l'essence même de leur définition et de leurs manifestations.

Or les chats domestiques, bien que ne pratiquant pas le tabagisme eux-mêmes, y sont fortement exposés par le biais du tabagisme de leurs propriétaires. Ils y sont d'une part exposés par inhalation des fumées et d'autre part par ingestion. En effet, les particules présentes dans la fumée se déposent dans l'environnement du fumeur tant sur les lieux de couchage de leurs animaux de compagnie que sur leur pelage. Or, les chats étant de grands amateurs de toilette, ceux-ci ingèrent alors ces particules. Le tabagisme a déjà par le passé montré des conséquences cancérigènes chez le chat avec un risque de développement d'un lymphome 2,4 à 3,2 fois supérieur chez les chats vivant dans un foyer de fumeurs [142]. Cette fois une étude plus récente [143] s'est intéressée aux autres effets rapportés chez l'Homme soit le caractère pro-inflammatoires du tabac alors appliqués à nos félins domestiques. Ils ont alors démontré que le tabagisme passif chez nos chats induit un état pro-inflammatoire ainsi qu'un stress oxydatif tout à fait similaire à ce qui avait déjà été mis en évidence chez l'Homme.

Ainsi, de part ces propriétés fortement pro-inflammatoires associées aux preuves de l'importance du tabagisme dans les maladies humaines servant de modèle à notre complexe CIF-OUF, il paraît sensé de considérer le tabagisme passif comme un élément à prendre en compte dans la prise en charge des animaux à risques ou atteints par ces maladies urinaires. Les solutions à apporter passent notamment par une éviction de cette pollution ; la solution idéale étant l'arrêt total de la cigarette par les propriétaires. Toutefois, dans le cas où cette solution n'est pas envisageable, il reste possible d'éviter de fumer dans le foyer notamment en sortant de ce dernier.

Il est par ailleurs important de ne pas laisser les mégots accessibles aux chats et de se laver les mains après avoir fumé de façon à limiter encore les risques d'ingestion de particules nocives. Bien-sûr, la place exacte qu'il faut attribuer au tabac dans la pathogénie du complexe CIF-OUF et donc l'importance à donner aux mesures d'éviction du tabac dans la prise en charge de celui-ci restent à explorer.

C. Importance de la prise en compte des xénobiotiques et de la première phase de vie des chats domestiques dans l'apparition de maladies inflammatoires telles que le complexe CIF-OUF

Chez l'Homme, il a été mis en évidence que la construction du microbiote présente une phase critique au cours de laquelle les modifications de l'environnement, même réduites, peuvent avoir un impact significatif sur l'avenir de ce microbiote de par sa diversité et sa richesse. Les altérations ainsi induites peuvent alors cacher d'éventuels dysfonctionnements qui se révéleront à retardement [94]. Parmi ces événements, le premier est celui de la naissance. En effet, la voie natale influence grandement le premier ensemencement du microbiote du nouveau-né. Les bébés mis au monde par voie basse ou voie naturelle présentent un microbiote plus riche et varié que leurs homologues nés par césarienne, ce qui les rend moins prédisposés à bon nombres de maladies telles que l'obésité, l'asthme ou des maladies auto-immunes [144]. Vient ensuite la question de l'alimentation du nouveau-né. En effet, il a également été montré que les nouveau-nés ayant été allaités étaient eux aussi moins à risque de développer des maladies comme la MC [92]. Ce sont là encore des nourrissons dont le microbiote diffère de celui de leurs homologues qui, eux, n'ont pas été allaités mais biberonnés [145]. Par la suite, c'est le régime alimentaire qui va assurer la poursuite d'un ensemencement équilibré du microbiote au travers d'une alimentation saine et variée. Enfin, un dernier point critique dans la mise en place de ce microbiote est l'administration d'antibiotiques au cours de cette période fatidique. Il a été démontré que les nouveau-nés exposés à une antibiothérapie présentent une altération de leur microbiote digestif en comparaison des bébés n'ayant pas reçu ces médicaments. Ce sont néanmoins essentiellement les antibiothérapies de longue durée qui présentent le plus d'effet par rapport à de courtes périodes d'administration d'antibiotiques [145].

L'apport de ce microbiote digestif sain se fait donc tant au niveau de l'homéostasie de l'appareil digestif que dans le bon développement du système immunitaire. En particulier dans le cas de la MC, les chercheurs suspectent une dérégulation de ce système immunitaire qui aurait été confronté à un microbiote appauvri ou anormal durant cette période critique, que sont les premières années de vie de l'enfant [92].

L'ensemble de ces avancées décrites chez l'Homme nous amène à faire le parallèle avec le chat. En effet, bien que la grande majorité des mises-bas félines ne nécessitent pas de césarienne, il n'est pas rare de voir par la suite bon nombre de chatons - qui deviendront ensuite nos chats de compagnie - biberonnés dès leur jeune âge car retrouvés seuls dans la nature. La question se pose donc de savoir si ce biberonnage très courant dans l'historique de nos félins domestiques pourrait influencer la bonne mise en place de leur microbiote, notamment digestif. Une conséquence d'une telle dysbiose pourrait être la prédisposition au développement de maladies spécifiques ultérieures telles que le complexe CIF-OUF. D'autre part, les chats modernes étant de plus en plus médicalisés, une grande part d'entre eux expérimente à un très jeune âge (entre 4 et 6 mois dans 80% des cas, mais parfois dès l'âge de 2 mois), les « joies » de la castration [146]. Or, la plupart du temps, cette chirurgie - soit un événement déjà marquant en termes de stress - s'ensuit d'une prescription de xénobiotiques et en particulier d'antibiotiques. L'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire, bien qu'en baisse depuis plusieurs années dans le cadre des plans EcoAntibio 1, 2 et 3 [6–8], a été en forte hausse pendant les années précédentes, y compris en prophylaxie post-opératoire sur des castrations de chats. Ainsi, ces chats sont d'un part exposés à un événement stressant, stress dont on a précédemment montré l'importance dans l'homéostasie du microbiote. Ils sont d'autre part exposés à une dérégulation de ce microbiote *via* l'administration d'antibiotiques à un âge qui pourrait éventuellement se trouver encore dans la phase critique de mise en place du microbiote digestif.

Il semble de ce fait judicieux d'envisager de répondre à la question de l'impact du biberonnage sur la bonne mise en place du microbiote du chat, de même que celle de l'âge critique d'instauration de ce dernier afin de mettre en lumière de nouvelles pistes d'intervention

pour prévenir l'apparition d'une CIF voire d'une OUF. L'administration de xénobiotiques et notamment d'antibiotiques pourrait, elle aussi, présenter sa part de responsabilité dans les aliénations du microbiote. Ainsi, son implication mériterait une investigation approfondie afin de pouvoir, à l'avenir, trancher sur la question et apporter, là encore, de nouvelles perspectives préventives dans la prise en charge du complexe pathologique qui nous préoccupe dans cette thèse.

D. Importance du mode de vie des chats malades dans la prise en charge du complexe CIF-OUF

Bien que le microbiote soit le plus malléable pendant le jeune âge, d'autres éléments peuvent venir modifier celui-ci plus tardivement dans la vie de l'animal. En effet, nous avons déjà mentionné le stress et le tabagisme, mais il faut également prendre en compte le mode de vie. Certaines études sont parvenues à mettre en évidence plusieurs éléments semblant avoir leur importance dans la pathogénie du complexe CIF-OUF. Pour être plus précis, l'étude publiée en 2011 de Defauw *et al.* [2] rapporte que les chats chez qui une CIF a été diagnostiquée sont des chats qui pratiquent une activité physique minimale en comparaison de chats témoins. L'étude rapporte également que ces derniers sont également significativement plus lourds, c'est-à-dire avec une forte tendance au surpoids par rapport à la population de chats sains. Nous nous rendons ainsi bien compte que l'activité physique de même que l'état d'embonpoint jouent un rôle dans la pathogénie de ce complexe pathologique. Bien qu'il soit possible de suspecter que l'état inflammatoire chronique associé au surpoids puisse jouer un rôle important dans l'induction d'une dysbiose pouvant par la suite déclencher par voie de faits d'autres maladies inflammatoires chroniques telles que la CIF, aucune preuve scientifique sur le sujet n'est actuellement disponible, et encore moins sur l'implication et l'action exacte du niveau d'activité physique des chats.

Par ailleurs, la question du sommeil de ces chats se pose aussi bien qu'aucune donnée ne soit disponible sur le sujet actuellement. En effet, le chat n'ayant pas le même rythme de vie que ses propriétaires, il est envisageable, notamment dans les foyers avec enfants, que les chats n'aient pas de lieu adéquat ni surtout un rythme adéquat de repos. Cette hypothèse s'ajoute alors à la déjà longue liste de pistes environnementales à explorer dans la gestion du complexe CIF-OUF.

Enfin, jouer sur les habitudes de prise hydrique des chats (fontaines à eau, alimentation humide, gelée hydrique, soupes appétantes, etc) fait aussi classiquement partie des mesures hygiéniques préconisées dans la prise en charge de CIF-OUF [4]. Il serait donc intéressant d'en savoir plus sur les justifications de telles mesures.

Ainsi, le lancement de recherches sur ces points et de fait l'obtention de résultats concluants seraient bienvenus dans un contexte où la gestion tant préventive que thérapeutique de ce complexe pathologique reste encore souvent insatisfaisante.

II. Gestion nutritionnelle

A. Importance de la nutrition dans l'homéostasie du microbiome et la santé de l'hôte

Nous l'aurons compris, le microbiome se construit dès la naissance et va s'étoffer au fil du temps par le biais de notre environnement. Au sein de cet environnement nous avons évoqué la majeure partie des facteurs influençant la mise en place du microbiome, mais il reste le facteur ayant le plus gros impact sur ce microbiome : la nutrition. En effet, c'est par le biais de l'alimentation que le tube digestif va être colonisé par une multitude de souches bactériennes, fongiques et virales apportant avec elles leur métabolisme respectif et ainsi leurs interactions spécifiques au sein du microbiote et avec l'hôte. C'est également l'alimentation qui va nourrir ces souches et alors favoriser certaines espèces en leur apportant les nutriments nécessaires à leur métabolisme [147,148]. Ainsi le régime alimentaire présente une importance absolument non négligeable. En effet, il a été mis en évidence que certains régimes alimentaires chez l'Homme favorisent un microbiote sain et fonctionnel. C'est le cas du régime Méditerranéen, riche en acides gras insaturés et en fibres. Tandis que d'autres, tels que le régime alimentaire Occidental riche en acides gras saturés et en protéines animales et pauvre en fibres, sont au contraire néfastes car ils

favorisent à l'inverse un microbiote pro-inflammatoire. Cet état pro-inflammatoire est induit tant par l'action directe du métabolome que par une action plus indirecte, notamment en agissant sur la perméabilité de la paroi digestive [147,148].

L'alimentation se décompose en deux grandes sous-familles de nutriments : les macronutriments et les micronutriments. Parmi les macronutriments, nous retrouvons les protéines, les lipides ainsi que les glucides se décomposant eux-mêmes en sucres, glucides digestibles, et en fibres, glucides non digestibles [16,147,148]. Ceux-ci diffèrent en digestibilité et en nutriments accessibles pour l'hôte et son microbiote [148]. La nourriture, une fois ingérée, va agir de deux façons différentes. Une première partie de cette nourriture, facilement digestible (protéines et lipides notamment) va être digérée puis absorbée par l'hôte. Ensuite, tout ce qui n'a pas été digérée par l'hôte poursuit son transit jusqu'à la partie plus distale de l'intestin grêle et le côlon où ils nourriront le microbiote de l'hôte [16,148].

L'implication de ces régimes alimentaires dans la prise en charge de certaines maladies inflammatoires chroniques humaines comme la CIH, les urolithiases et les néoplasies prostatiques a été démontrée [29,112,129]. Les consensus de prise en charge de ces maladies ont d'ailleurs été adaptés et citent ces mesures alimentaires parmi les moyens thérapeutiques à disposition des praticiens et des patients. La MC fait exception car, chez l'Homme, aucune preuve n'étaye l'intérêt d'un changement d'alimentation pour les patients [94]. Cependant, dans les cas d'entéropathies similaire à la MC chez le chien, les modifications du régime alimentaire vers l'utilisation notamment de protéines hydrolysées - soit plus digestibles - se sont montrées efficaces chez 70% des patients [16,94]. Par ailleurs, certains articles suggèrent même que le changement récent vers un régime alimentaire plutôt Occidental serait corrélé à la recrudescence importante de ces maladies observée depuis plusieurs décennies [18,94,129]. En effet, de nos jours, notre alimentation apporte un accès simplifié et en grande quantités à des acides gras saturés ainsi qu'à des sucres simples. Les régimes antérieurs apportaient quant à eux essentiellement des fibres et des sources complexes de graisses et de sucres. Ainsi, nous sommes passés d'une sélection d'un microbiote basé sur des interactions en cascades pour digérer ces aliments à des interactions de compétition entre ces microorganismes pour des ressources directement disponibles et riches en énergie [18]. Une étude a d'autre part démontré qu'une modification de régime alimentaire induit une altération réversible du microbiote. Cette altération devient néanmoins irréversible au fil des générations si elles continuent de s'alimenter avec le même régime alimentaire qui avait altéré le microbiote de leurs ancêtres [94,149]. Ceci représente donc une nouvelle piste d'explication de la prise d'ampleur de maladies dont l'origine est une dysbiose tant chez l'Homme que chez l'animal.

Nous retrouverons ci-dessous un schéma récapitulatif de l'importance de l'alimentation sur la sélection du microbiote et son impact sur l'incidence ou la prévention d'éventuelles maladies (Figure 20) [147].

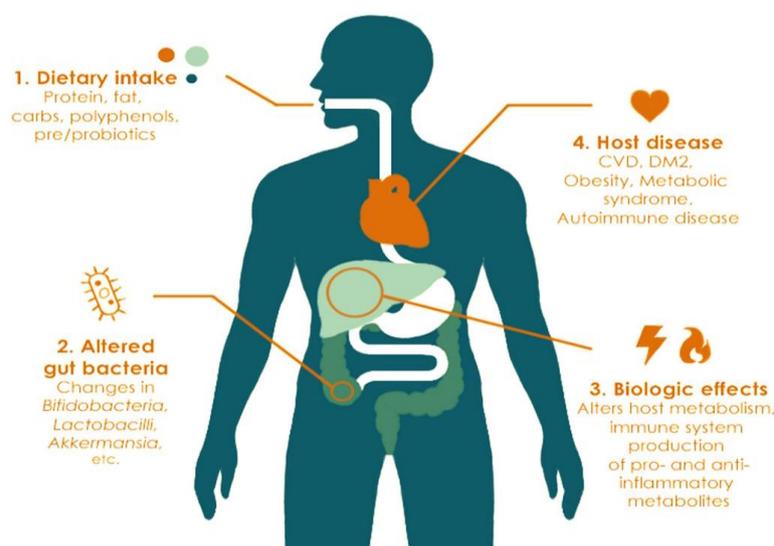


Figure 20 : **Impact de l'alimentation sur la santé de l'hôte au travers de la sélection du microbiome digestif** [147]

L'importance de l'alimentation passe également dans la gestion de l'état d'embonpoint. En effet, il a été démontré chez l'Homme comme chez le chat que les individus obèses présentent une dysbiose [16]. Cette dysbiose répond à l'alimentation reçue qui est souvent riche en acides gras saturés et en sucres et pauvre en fibres. Un cercle vicieux s'enclenche alors avec le caractère pro-inflammatoire du microbiote qui favorise la prise de poids, la modification du métabolisme des acides biliaires et donc de l'absorption des lipides et enfin en induisant un dépôt excessif de triglycérides dans le tissu adipeux. Cette obésité est d'ailleurs souvent accompagnée de comorbidités chez les 2 espèces et en particulier chez le chat où nous observons un grand nombre de chats en surpoids parmi les patients souffrant de CIF-OUF [16].

Ainsi, la nutrition est un point qu'il semble nécessaire d'aborder dans la gestion tant préventive que thérapeutique des chats souffrant de CIF-OUF. Cela est d'autant plus nécessaire qu'à l'heure actuelle la principale mesure nutritionnelle préconisée repose sur l'apport d'une nourriture acidifiante pour les urines afin de limiter la formation de certains calculs comme les struvites ainsi que sur l'augmentation de l'apport d'eau afin de diluer les urines [4]. Ainsi ces mesures ne jouent en aucun cas sur le microbiote qui est pourtant en dysbiose manifeste du fait de l'état d'embonpoint excessif d'une grande partie de nos patients félins souffrant de CIF-OUF. Elles ne visent d'ailleurs pas plus le caractère inflammatoire chronique dont nous avons montré qu'il est étroitement corrélé à un état de dysbiose. Il paraît intéressant également de se poser la question de l'importance du changement récent de régime alimentaire de nos chats vers un régime à base de croquettes, malheureusement pas toujours d'excellente qualité, et notamment d'observer le nombre de générations ayant reçu cette alimentation pour évaluer le niveau de plasticité envisageable pour les générations félines d'aujourd'hui.

B. Macronutriments

1. Les protéines et leur impact sur le microbiome et la santé de l'hôte

Parmi les macronutriments qui composent l'alimentation se trouve la famille des protéines. Ces protéines vont être digérées à la fois par l'hôte et son microbiome. En effet, selon la quantité, la digestibilité, la qualité et la proportion de protéines présentes dans la ration alimentaire, une certaine portion de la ration protéique va être directement digérée puis absorbée dans la partie proximale du tube digestif par l'hôte. Tout ce qui n'aura pas été alors digéré poursuivra son transit vers la partie distale du tube digestif, et en particulier vers le côlon, où le microbiome va lyser puis métaboliser les protéines restantes [16,148].

A l'issue de cette métabolisation par le microbiome aussi appelée putréfaction, de multiples métabolites sont rejetés. Parmi les métabolites issus de la digestion des protéines se trouvent des acides gras à chaîne courte ou ramifiée, du dioxyde de carbone, de l'hydrogène, du sulfure d'hydrogène, de l'ammoniac, des phénols et enfin des dérivés de l'indole. Certains de ces métabolites, tels que le sulfure d'hydrogène et l'ammoniac, sont toxiques entre autres *via* un effet délétère sur l'épithélium colique en cas de concentrations élevées [16,148,150]. En revanche, les dérivés de l'indole sont quant à eux bénéfique voire même essentiels au maintien de l'intégrité de la muqueuse colique de même qu'à l'immunité intestinale notamment en favorisant l'expression de cytokines IL-22 et la différenciation de lymphocytes T régulateurs [148,150,151]. Les dérivés de l'indole réduisent également les marqueurs de l'inflammation et augmentent la résistance des jonctions serrées des cellules épithéliales intestinales. Il faut toutefois noter que certains dérivés de l'indole sont des co-carcinogènes chez les rongeurs ou encore stimulent la progression de la nécrose glomérulaire et ainsi de l'insuffisance rénale chez les patients urémiques félins [16].

Ainsi, il est clair que le rôle des protéines est ambigu et que l'enjeu est de trouver un équilibre afin d'apporter tous les aspects bénéfiques des protéines en éludant les effets néfastes de la digestion de celles-ci.

Les protéines d'origine animale sont digérées à hauteur de 90% par l'hôte même lorsque la qualité, la quantité, la proportion et la digestibilité sont optimales. En ce qui concerne les protéines d'origine végétale, leur digestion par l'hôte dans un cadre similaire varie entre 70% et 90%. Les 10% à 30% de protéines restantes sont celles qui sont métabolisées dans le côlon par le microbiome et ce pourcentage suffit à promouvoir la croissance de bactéries protéolytiques au sein du microbiote intestinal [148]. Il est important de noter également que l'apport de protéines, quelle qu'en soit l'origine, au sein d'un régime alimentaire est positivement corrélé à une augmentation

globale de la diversité du microbiote chez l'Homme [147]. Chez l'Homme toujours, les protéines d'origine végétale se sont aussi montrées plus intéressantes que les protéines animales lors de leur intégration dans un régime de type Occidental. En effet, à quantité protéique égale, l'apport de protéines d'origine végétale apporte une diversité et une richesse du microbiote plus importantes que leurs homologues animales. Mieux encore, la modification du microbiote induite par les protéines végétales tend à se rapprocher d'un microbiote considéré comme sain. Il se caractérise notamment par une augmentation de la concentration intestinale en acides gras à chaîne courte, molécule dont le rôle anti-inflammatoire est devenu un lieu commun dans le domaine de la recherche. Une augmentation de la production de mucus par les cellules caliciformes en faveur d'une couche de mucus intestinale saine est aussi rapportée lors d'apport protéique végétal [148,152,153]. En ce qui concerne les carnivores domestiques, l'apport de protéines végétales n'a pas montré de modification du microbiote digestif lorsque les animaux sont exempts de toute maladie. Toutefois, chez les animaux présentant une maladie inflammatoire digestive comparable à la MC humaine, l'apport de protéines végétales a drastiquement enrichi et diversifié le microbiote digestif de ces animaux. Cet enrichissement du microbiote se caractérise par la croissance d'espèces bactériennes fournissant des métabolites anti-inflammatoires que sont les acides gras à chaîne courte [16]. Cet enrichissement du microbiote lors d'apport de protéines végétales a également été rapporté chez l'Homme [147]. Enfin, une étude a rapporté une incidence de la source protéique (poulet et soja) sur l'épaisseur de la couche de mucus protectrice du tube digestif [148,154]. Le schéma ci-dessous récapitule les différences et les conséquences de régimes dont les protéines sont d'origine animale ou végétale (Figure 21) [147].

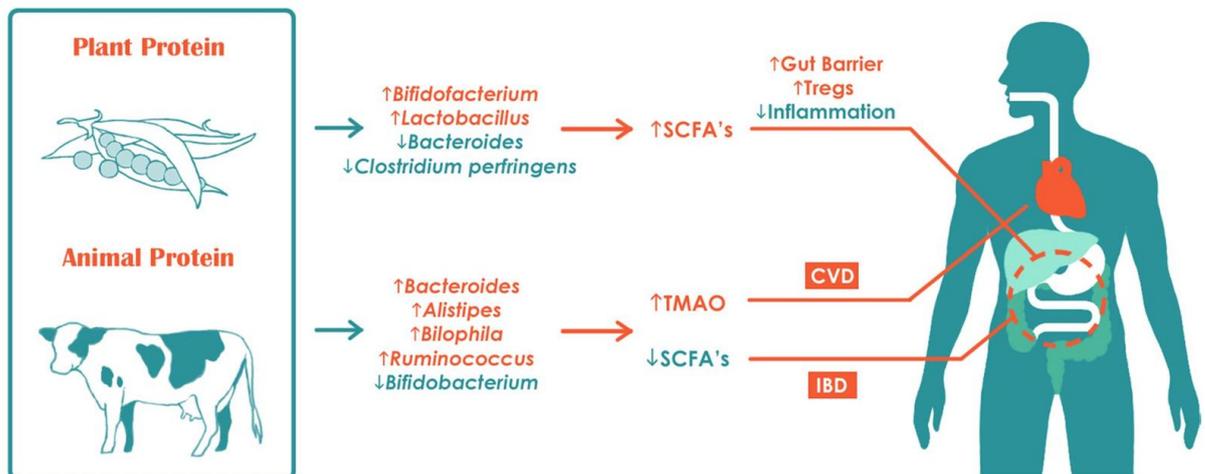


Figure 21 : **Impact de la source protéique sur la sélection du microbiome et ses effets sur la santé de l'hôte** [147]

L'importance d'un équilibre dans la ration protéique journalière déjà mentionnée précédemment est appuyée par plusieurs études qui notent qu'un apport excessif de protéines au quotidien est un facteur important de risque de maladie inflammatoire digestive [147,155]. Or chez nos carnivores domestiques, il a été montré que le fait d'augmenter la digestibilité des protéines distribuées à des animaux présentant une entéropathie chronique permet de diminuer significativement les signes cliniques observés [16]. Ceci s'explique par la diminution de la part protéique métabolisée par le microbiote. D'autre part, un excès de protéines finit par engendrer une perte de richesse et de diversité du microbiote ainsi qu'une diminution du taux d'acides gras à chaîne courte et une augmentation de la perméabilité digestive entraînant alors un phénomène inflammatoire. C'est ce qui est observé chez l'Homme lors de régimes hyperprotéinés prescrits pour perdre du poids ou tout simplement dans le régime Occidental qui est très riches en protéines animales [147,148]. Pour finir, un dernier point majeur des protéines animales est que ces protéines sont souvent associées à une importante quantité d'acides gras saturés [147] que l'on peut considérer comme des lipides de piètre qualité pour notre organisme et dont nous reparlerons dans un paragraphe dédié.

Finalement, il est clair que l'apport protéique d'une ration est un point à prendre en compte dans la quête d'un microbiote sain associé à une activité anti-inflammatoire. Il est donc important de prendre en compte tant la quantité, la qualité, la digestibilité que la proportion de protéines à inclure dans la ration alimentaire du Chat domestique afin de lui permettre d'entretenir un microbiote riche et varié. Sans oublier qu'il faut trouver un juste milieu afin de combler son besoin, lui garantir les effets bénéfiques du métabolisme des protéines par son microbiote sans en avoir les effets néfastes. Cette observation est valable tant sur le plan préventif afin d'éviter une dysbiose et éviter un état pro-inflammatoire du microbiote que sur le plan thérapeutique dans le but de réguler un microbiote déjà en dysbiose. Au niveau thérapeutique, la piste des protéines végétales pourrait également constituer une piste de recherche supplémentaire à envisager.

2. Implication des lipides dans la santé de l'hôte et de son microbiome

Le régime alimentaire Occidental est caractérisé d'une part par un apport important de protéines d'origine animale et d'autre part par une grande quantité d'acides gras saturés, molécules faisant partie de la famille des lipides. Or les études chez l'Homme comme chez nos animaux de compagnie ont montré qu'un régime riche en acides gras saturés modifie significativement le microbiome digestif de l'hôte vers une perte de richesse et de diversité associées à un risque accru vis-à-vis de multiples maladies [16,147,148]. En effet, à travers l'altération de la composition du microbiote digestif, le métabolome s'en trouve modifié avec en particulier une diminution de la concentration d'acides gras à chaîne courte alliée à une augmentation de la concentration de sulfure d'hydrogène [16]. Comme expliqué au paragraphe précédent ce dernier est néfaste pour la santé de l'hôte et on le retrouve d'ailleurs de manière prépondérante chez des sujets obèses. La composition du microbiote ainsi aliénée peut être qualifiée de particulièrement pro-inflammatoire et favorise fortement l'obésité [16,147,148,156]. Par ailleurs, les acides gras saturés que l'on retrouve en grandes quantités dans le régime Occidental induisent l'activation de récepteurs Toll-like, entraînant un état inflammatoire. Chez les souris, cette activation a été mise en évidence de même qu'une inflammation du tissu adipeux blanc et une altération de la sensibilité à l'insuline [147,157].

En réponse à l'absorption de lipides par l'hôte, des acides biliaires sont sécrétés et vont venir former des acides gras conjugués avec les lipides ingérés. Environ 5% de ces complexes vont ensuite transiter jusqu'à atteindre le côlon. Une fois le côlon atteint, c'est la flore colique qui va métaboliser ces complexes [148,158]. L'apport d'acides gras dans la ration va ainsi sélectionner une flore digestive résistante aux acides biliaires. Ce sont ces espèces bactériennes qui synthétisent le sulfure d'hydrogène [147]. Selon la nature des acides gras ingérés, la quantité d'acides biliaires sécrétés et le microbiote colique peuvent être altérés vers un pathobionte. Il a d'ailleurs été démontré qu'une altération de cette quantité d'acides biliaires sécrétés est corrélée à l'incidence des MID [148]. Enfin, une faible proportion des acides biliaires parvenant au côlon y est métabolisée en acides biliaires secondaires par le microbiote. Récemment, une étude [159] a mis en évidence le rôle de ces acides biliaires secondaires dans la différenciation des lymphocytes T régulateurs, et donc dans la régulation de l'immunité de l'hôte.

Il est toutefois bon de noter que tous les lipides ne sont pas néfastes pour la santé de l'hôte et de son microbiote [16,147]. Au contraire, les acides gras mono- et polyinsaturés sont même essentiels au bon fonctionnement de ce mécanisme complexe et réduisent le risque de maladies chroniques [147]. Ils participent notamment au maintien de l'intégrité de la paroi digestive en assurant l'imperméabilité du tube digestif et inhibent également l'activation des récepteurs Toll-like contrairement aux acides gras saturés [16,147].

La vitamine D liposoluble et ses récepteurs intestinaux et coliques jouent eux-aussi un rôle majeur dans l'homéostasie digestive. En effet, ils régulent la réponse immunitaire de l'hôte, ce qui permet une richesse et une diversité du microbiote intestinal et le bon état de santé de l'hôte. Cette activité confère à la vitamine D et à ses récepteurs un rôle protecteur vis-à-vis des MID telles que la MC [148,160]. De plus, ils entraînent l'expression de protéines des jonctions serrées de l'épithélium digestif, ce qui permet ainsi d'assurer l'imperméabilité de la barrière intestinale. Ils jouent enfin sur la différenciation des lymphocytes T régulateurs, apportant de ce fait une action anti-inflammatoire [148,161]. Un déficit en vitamine D a été rapporté chez les patients souffrant de MID associé à un appauvrissement marqué du microbiote digestif et à une sensibilité accrue à la MID [148,160]. Toutefois, la vitamine D ne provient de l'alimentation qu'à hauteur de 10 à 20%. Le

reste de la vitamine D est synthétisée au niveau cutané lors d'exposition à la lumière ultraviolette de type B [148,162]. De ce fait, bien que la nutrition soit importante dans l'apport de cette molécule elle ne peut satisfaire ce besoin dans son intégralité.

Le schéma ci-dessous nous apporte un bilan de l'action respective des acides gras saturés et insaturés sur l'organisme à travers leur impact sur le microbiote digestif de l'hôte [147].

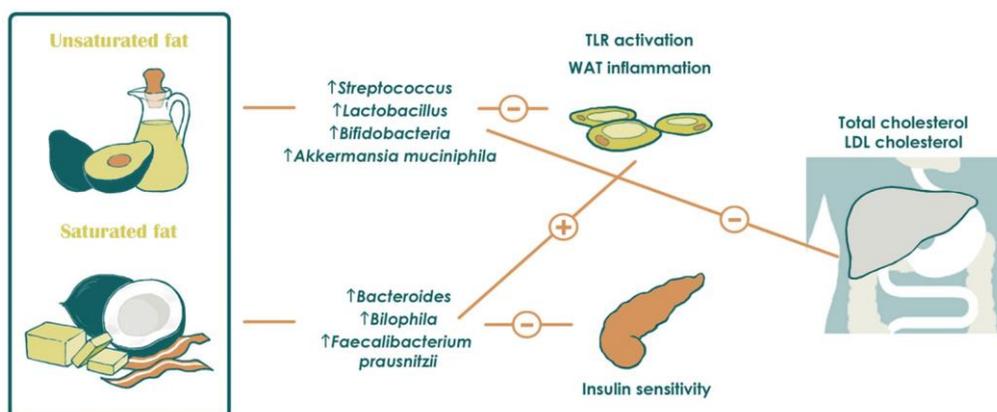


Figure 22 : Impact de la source lipidique entre acides gras saturés ou insaturés sur la sélection du microbiome et ses effets sur la santé de l'hôte [147]

Pour conclure, les acides gras apportés par la ration ont leur importance dans la sélection du microbiote. En effet, nous avons pu constater que selon leur nature et leur quantité, les acides gras remanient le microbiote vers un microbiote sain et anti-inflammatoire ou au contraire vers un microbiote en dysbiose et particulièrement pro-inflammatoire. Nous avons pu également noter qu'ils sont impliqués dans l'apparition et l'entretien de l'obésité chez les sujets des différentes espèces mentionnées. Nous ne pouvons donc nous empêcher d'envisager un potentiel lien entre cet état pro-inflammatoire que l'on retrouve dans la pathogénie du complexe CIF-OUF et la prévalence conséquente d'individus obèses parmi nos patients à quatre pattes. Cela est d'autant plus vrai dans un contexte où certains facteurs, comme l'apport de lipides dans la ration alimentaire, jouent sur les deux tableaux. Ainsi, la proportion et surtout la nature des lipides apportés dans la ration alimentaire du chat domestique est à prendre en considération dans la prévention et la gestion thérapeutique à apporter à nos patients félins, de même que leur exposition au soleil afin d'éviter toute carence néfaste en vitamine D.

3. Impact des glucides sur l'homéostasie du microbiote intestinal et sur la santé de l'hôte

a) Des connaissances réduites sur l'importance des glucides digestibles sur la santé digestive du chat

Les glucides se subdivisent en deux familles : la famille des glucides digestibles que représentent les sucres et la famille des glucides non digestibles auxquels nous nous référons plus souvent sous la dénomination de "fibres". La famille des sucres inclut notamment le glucose, le fructose, le sucrose et le lactose [147].

Les glucides digestibles ou sucres sont des nutriments hautement digestibles pour l'hôte. Ils sont donc essentiellement dégradés dans l'intestin grêle avant d'être absorbés sous forme de glucose dans la circulation sanguine [147,163]. Leur absorption majoritairement réalisée par l'hôte pourrait laisser penser que ces sucres n'ont qu'un impact mineur voire inexistant sur le microbiote digestif. Pourtant un régime excessivement riche en sucres a induit, chez des souris, une diminution significative de la diversité du microbiote digestif et une modification de la composition de celui-ci. Ce sont notamment les bactéries *Akkermansia muciniphila* et *Bacteroides fragilis* qui sont les plus favorisées. Or ces espèces bactériennes ont une activité mucolytique importante. Ceci explique l'érosion de la couche de mucus intestinale observée chez les sujets recevant un régime alimentaire riche en sucres. Ainsi, l'apport d'une grande quantité de glucides digestibles entraîne un effet délétère tant sur l'homéostasie du microbiote digestif que sur l'intégrité de la

barrière intestinale. De plus, un régime riche en glucose et fructose s'est montré instigateur d'un état inflammatoire en inhibant l'expression de protéines des jonctions serrées, induisant ainsi une perméabilité intestinale. Chez des souris atteintes de colites, l'apport excessif de sucres dans la ration s'est révélé comme un facteur aggravant de la maladie. Il exacerbe les signes cliniques présentés suite aux modifications du microbiote induites par un tel régime alimentaire [147,148,164]. Ainsi, à travers les modifications du microbiote induites par l'apport de glucides digestibles, ces derniers entraînent un état pro-inflammatoire en lysant la couche de mucus et en compromettant l'imperméabilité de l'épithélium intestinal.

Toutefois, tous les sucres n'ont pas un impact identique sur le microbiote digestif. En effet, l'apport non pas de glucose ou de fructose mais de lactose semble inhiber la croissance de Clostridies. Or ces dernières sont impliquées dans la pathogénie du côlon irritable, autre maladie digestive chronique. Par ailleurs, l'ajout de lactose a été associé à une concentration plus importante d'acides gras à chaîne courte dans les fèces et donc un effet bénéfique et anti-inflammatoire supposé. Ceci semble aller à l'encontre de l'implication courante du lactose dans des phénomènes d'intolérance alimentaire et appelle donc à étayer les connaissances sur ce sujet [147,165,166].

Dans l'alimentation humaine, des alternatives à cet apport de sucres ont été proposées par le biais d'édulcorants artificiels comme par exemple le sucralose et l'aspartame. Cependant, ces molécules ont montré elles aussi une influence sur la composition du microbiote. Les édulcorants ont engendré des modifications inverses à celles observées lors d'ajout de sucres naturels à la ration. Néanmoins, les modifications observées ne sont pas pour autant bénéfiques, au contraire. En effet, l'apport d'édulcorants artificiels entraîne le développement d'un microbiote intolérant au glucose. Ainsi, non seulement le microbiote est déséquilibré et donc en dysbiose mais en plus ils instiguent directement une intolérance alimentaire; faisant ainsi des édulcorants une alternative visiblement encore plus néfaste que les sucres naturels eux-mêmes [147,167].

En ce qui concerne les carnivores domestiques, peu d'études sont disponibles concernant l'impact des glucides digestibles sur leur microbiote digestif et sur leur santé [16]. Ainsi, c'est essentiellement à la lumière des données obtenue auprès de rongeurs de laboratoires et de l'espèce humaine que nous pouvons conclure sur l'importance des sucres dans la gestion du complexe CIF-OUF. Ces données nous amènent à condamner un apport excessif de sucres dans la ration alimentaire puisque cet excès favorise une dysbiose à l'origine d'un état pro-inflammatoire et d'une augmentation de la perméabilité intestinale elle-même néfaste et pro-inflammatoire. Néanmoins, en quantités raisonnables, les sucres restent une source intéressante d'apports caloriques nécessaires pour satisfaire le besoin énergétique de nos félins domestiques.

b) Les glucides non digestibles ou fibres, molécules à l'impact majeur sur l'homéostasie du microbiote et sur la santé des patients

Les glucides non digestibles auxquels nous nous référons le plus souvent sous le terme de "fibres" sont la seconde famille de glucides. Ce sont des polymères glucidiques résistants à la digestion par l'hôte au niveau de l'intestin grêle qui vont poursuivre leur transit jusqu'au côlon où ils seront fermentés par le microbiote [147,148,168]. Leur importance chez l'Homme comme chez le chat n'est plus à prouver notamment à travers leur caractère d'enrichisseur du microbiote. En effet, les fibres sélectionnent une flore capable de dégrader ces molécules que l'hôte est incapable de digérer. En les métabolisant, ces bactéries synthétisent des acides gras à chaîne courte, source carbonée essentielle aux colonocytes et molécule garante d'une barrière intestinale intègre et ainsi d'un état anti-inflammatoire [16,147,148]. A l'inverse, des régimes alimentaires pauvres en fibres comme le régime Occidental chez l'Homme sont associés à une perte de diversité du microbiote digestif drastique qui survient dès une journée avec ce genre régime et qui tend à devenir difficilement réversible au fil des générations [96,147-149,169]. De plus, les bactéries assurant la fermentation voient leur métabolisme réorientés de la dégradation des fibres vers une dégradation de mucine, ce qui entraîne de ce fait un affinement de la couche de mucus intestinal, processus délétère pour l'intégrité de la barrière intestinale [148,170]. A ceci s'ajoute la croissance d'autres espèces mucolytiques qui est favorisée par ce genre de régime pauvre en fibres, aggravant ainsi le processus d'érosion de la couche de mucus de l'intestin [148]. Cependant, le seul ajout de fibres à un tel régime suffit à voir à nouveau apparaître une richesse et une diversité du microbiote significatives associées aux bénéfiques métaboliques et immuns cités ci-dessus [147,148,171,172].

Il est toutefois nécessaire de noter que le groupe des glucides non digestibles est un groupe très hétérogène. En effet, le groupe des fibres inclut des molécules très variées en termes de structure, de fermentescibilité, de type de sucre, de longueur de chaîne, de taille moléculaire et de source. De ce fait, chaque sous-catégorie de fibre va sélectionner une flore spécifique avec un métabolisme lui aussi spécifique [148,172–174]. Ceci soulève donc l'intérêt d'apporter une ration avec des sources de fibres diversifiées de manière à façonner un microbiote varié et fonctionnel. Il existe de nombreuses sources de fibres : légumes, céréales, noix, tubercules, fruits, légumineuses mais également l'exosquelette d'insectes [16,148].

Les fibres, de par leur caractérisation en tant qu'aliment non digestible apportant un bénéfice à la santé de l'hôte en stimulant sélectivement la croissance d'un microbiote spécifique, ont longtemps été abusivement incluses au sein de la famille des prébiotiques [148,175]. Néanmoins, cette notion appliquée aux fibres semble aujourd'hui dépassée. En effet, dans plusieurs études, les auteurs préfèrent parler de glucides accessibles au microbiote afin d'établir une distinction entre les fibres fermentescibles et donc auxquelles les micro-organismes ont accès et celles qui ne le sont pas [147,148,176]. Ces dernières, contrairement à leurs homologues fermentescibles, ont un impact très fortement réduit sur la sélection du microbiote digestif puisque les interactions possibles avec celui-ci sont limitées.

En ce qui concerne l'implication des fibres dans différentes maladies, il a été notamment mis en évidence qu'une ration pauvre en fibres prédispose à l'apparition de MID ainsi que d'autres maladies digestives. Elle agit notamment en promouvant l'accès de pathogènes à la muqueuse digestive *via* l'érosion de la couche de mucus. Par ailleurs, l'ajout de ces macronutriments, en particulier de fibres fermentescibles, dans la ration des malades permet une augmentation de la diversité du microbiote positivement corrélée à la diminution des signes cliniques rapportés. Enfin, du fait de l'hétérogénéité du groupe des glucides non digestibles, certains ont un effet significativement positif sur les signes cliniques comme c'est le cas pour la pectine. D'autres au contraire ont un effet aggravant sur la maladie, c'est le cas de l'inuline [147,148,172].

Chez le chat, les principales sources de glucides non digestibles sont la pulpe de betterave, le maïs, les fruits et certaines céréales comme le riz ou l'avoine [16,177]. Tout comme chez l'Homme, les fibres ont montré un réel intérêt pour entretenir un microbiote digestif riches et fonctionnel en faveur d'un bon état de santé. Malheureusement les études sur l'impact des glucides non-digestibles sur des maladies inflammatoires chroniques restent encore limitées chez le chat [16]. Ainsi, c'est en se basant sur nos connaissances naissantes chez le chat et sur les connaissances plus établies de la médecine humaine que nous pouvons conclure sur l'importance d'un apport suffisant en fibres chez le chat. En effet, sur le plan préventif, un tel régime contribue à la bonne santé digestive de l'hôte et de son microbiote tandis que sur un plan thérapeutique il semble envisageable qu'un apport de fibres permette un enrichissement du microbiote et un rééquilibrage des interactions entre l'hôte et son microbiote intestinal vers une inhibition de l'état pro-inflammatoire. En ce qui concerne la formulation plus précise de cet apport en fibres, il paraît indispensable d'apporter des sources de fibres variées et de considérer les effets spécifiques de chacune d'entre elles, notamment vis-à-vis du complexe CIF-OUF.

4. Polyphénols et autres composés alimentaires, un rôle non négligeable dans l'homéostasie du microbiote

Au-delà des macronutriments précédemment décrits, il existe encore une multitude d'autres composants de l'alimentation tant humaine que féline portant chacun un rôle clé dans la sélection du microbiote digestif. Ces composants considérés comme mineurs en comparaison des macronutriments protéiques, lipidiques et glucidiques précédemment présentés, s'accompagnent de connaissances moins poussées sur leur impact sur le microbiote (notamment chez le chat) bien que des pistes commencent à se dégager.

Parmi ces autres composants alimentaires penchons nous tout d'abord sur les polyphénols. Nous les retrouvons le plus souvent dans les fruits et légumes, les graines, les produits dérivés du cacao, le thé et dans le vin et ils sont reconnus comme d'excellents antioxydants [147,178]. Leur apport chez l'Homme tend à enrichir le microbiote digestif en *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*. Or ces bactéries ont montré un intérêt majeur dans le maintien de la santé humaine, notamment à travers leurs rôles d'immuno-modulateurs, dans la prévention de cancers ou encore dans la gestion des MID dont la MC [147,148,179]. Certaines études ont même

mis en évidence un rôle antibactérien vis-à-vis notamment de bactéries pathogènes comme *Clostridium perfringens* ou *Staphylococcus aureus* en entraînant une diminution nette de l'abondance de ces espèces au sein du microbiote [147,180–182]. Ainsi, les polyphénols sont considérés comme des éléments particulièrement intéressants à apporter dans la ration alimentaire journalière de façon à entretenir un microbiote sain et donc un bon état de santé. Le régime Méditerranéen apporte une grande quantité de polyphénols en plus d'acides gras mono- et polyinsaturés, de fibres et de protéines plus fréquemment d'origine végétale qu'animale. C'est donc le dernier point amenant le domaine de la nutrition humaine à considérer ce régime alimentaire comme l'un des plus sains existant dans le monde [147,183]. Chez le chat, les polyphénols se sont également montrés très intéressants en tant que modulateur du microbiote avec une incidence nette sur la santé similaire à ce qui a déjà été rapporté chez l'Homme [184].

A l'inverse, les additifs alimentaires dont tout particulièrement les émulsifiants sont reconnus comme des aliments nocifs pour la santé du microbiote et de son hôte. En effet, ces composants ont pour conséquence d'entraîner l'apparition d'une perméabilité intestinale de fait associée à l'initiation d'un processus inflammatoire réactionnel faisant suite à des potentielles translocations bactériennes indésirables [25,148,185]. Plus précisément, les émulsifiants agissent sur le microbiote en modifiant drastiquement sa composition à travers l'augmentation de l'abondance de *Ruminococcus gnavus* et la diminution de celle du phylum des Bacteroides [148,186]. Les individus soumis aux émulsifiants et à leurs altérations sur le microbiote présentent également une diminution significative de l'épaisseur de la couche de mucus intestinale entraînant ainsi un contact excessif entre le microbiote et la muqueuse digestive. De plus, il a été noté que les sujets ingérant de grandes quantités d'émulsifiants arborent une incidence ainsi qu'une sévérité de colites nettement supérieures aux individus témoins, ce qui corrobore l'aspect fortement pro-inflammatoire des émulsifiants [148].

Ainsi, nous pouvons conclure, sur la base des résultats observés chez l'Homme, que les composants dits "mineurs" de l'alimentation du chat domestique ont leur place dans un plan d'entretien d'un microbiote digestif sain. A la lumière de ces résultats il semble ressortir que l'ajout de polyphénols à la ration favorise le maintien d'un environnement anti-inflammatoire et qu'à l'inverse, les émulsifiants doivent être limités autant que faire se peut afin d'empêcher la sélection d'un microbiote pro-inflammatoire et donc nocif pour nos chats domestiques qu'ils soient en bonne santé ou déjà malades.

III. Modulations du microbiome

Suite à la mise en évidence de processus de dysbiose dans la pathogénie de multiples maladies, nombreux sont ceux à avoir cherché à moduler ce microbiote pour qu'il retrouve une composition et un fonctionnement eubiotique. Dans un premier temps, ce sont les antibiotiques qui ont été utilisés à cet effet. Cependant, leur action ne permet pas de sélectionner une flore idéale et induit même une dysbiose encore plus sévère qu'avant traitement. Sans oublier la problématique d'antibio-résistances devenu un sujet de préoccupation majeure avec la mise en place des plans EcoAntibio 1, 2 et 3 [6–8]. Ainsi, de nouvelles techniques de modulation du microbiote ont vu le jour. Certaines, peu invasives, consistent en l'administration d'une ou plusieurs souches ou substrats de ces souches ou encore métabolites de ces souches considérés comme bénéfiques en vue de rééquilibrer petit à petit le microbiote. Ce sont l'ensemble de prébiotiques, probiotiques et post-biotiques. D'autres, plus invasives au contraire, viennent implanter *in situ* le microbiote complet d'un individu identifié comme sain. C'est le concept de transplantation de microbiote qu'il soit fécal ou urinaire [87,94].

A. Prébiotiques, probiotiques et post-biotiques

Les prébiotiques sont caractérisés comme des substrats utilisés spécifiquement par certaines espèces bactériennes qui, apportés à un dosage adapté, exercent une action bénéfique pour la santé de l'hôte [16,187]. Ces substrats sont la majeure partie du temps des aliments - et notamment des fibres - non-digestibles qui vont venir favoriser la croissance de populations bactériennes considérées comme bénéfiques à la santé de l'hôte et de ses microbiotes [16,87,187]. Ces substances vont donc avoir un impact sur le microbiote en modifiant tant sa composition que son fonctionnement [87]. Bien que les prébiotiques aient moins été étudiés que les probiotiques, des résultats prometteurs ont été rapportés dans des modèles animaux de multiples maladies humaines dont la MC notamment. Pour l'heure, les quelques résultats obtenus chez l'Homme sont moins engageants [29,187,188]. Ainsi, cela n'exclut pas une potentielle efficacité chez nos chats malades mais cette piste en est encore à ses débuts.

Les probiotiques sont quant à eux définis par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (=AFSSA) [188], par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation de l'Alimentation et de l'Agriculture des Nations Unies [189] comme des "micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte" [188,189]. Les genres les plus fréquemment rencontrés sur le marché des probiotiques humains comme pour nos animaux de compagnie sont *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *Enterococcus* [16,25,187]. Ces souches bactériennes vont avoir plusieurs leviers d'action dans la modulation du microbiote essentiellement intestinal. Tout d'abord, les probiotiques vont agir *via* leur métabolisme, cela s'apparente à la formation *in situ* de post-biotiques en interaction directe tant avec le reste du microbiome qu'avec l'hôte. A cette activité métabolique s'ajoute l'occupation d'une niche écologique au sein du microbiote, empêchant ainsi d'éventuels pathogènes d'investir cette niche et d'alors devenir prédominants dans le microbiote. Toutefois, du fait de la compétition pour l'occupation de niches écologiques, il est très fréquent que les probiotiques ne parviennent pas à coloniser durablement le tube digestif au-delà de la période de traitement [16,23,87,187,188]. Cette capacité de colonisation peut être améliorée en administrant un composé appelé "symbiotique" qui contient à la fois des probiotiques et les prébiotiques qui leur sont associés [95]. La capacité de colonisation des probiotiques va dépendre des souches prescrites mais également de l'état du microbiote cible, de l'hôte et de son système immunitaire ainsi que de son régime alimentaire. A l'inverse des capacités de colonisation de ces souches, les améliorations apportées par ces dernières *via* leurs métabolites peuvent perdurer après arrêt du traitement même sans colonisation effective. En effet, ces métabolites permettent une modification de la synergie du microbiote et donc modifient durablement la composition et/ou le fonctionnement du microbiome, qu'il soit digestif ou urinaire [16,23,87,187,188]. Les probiotiques de même que les prébiotiques laissent, à l'heure actuelle, le domaine de la santé dans un certain flou à leur sujet. En effet, bien que leur efficacité ait été démontrée dans de multiples pathologies et en particulier dans le monde animal, les conclusions retrouvées chez l'Homme divergent. En effet, plusieurs études ont montré l'efficacité de ces médicaments dans des contextes pathologiques précis associés à un choix de pro-/prébiotiques spécifique tant chez l'Homme que chez les animaux [16,25,26,29,36,87,103,113,187]. En revanche, en particulier dans le cas de la MC chez l'Homme, aucun probiotique ne semble avoir fait ses preuves, alors que les modèles murin et canin montrent des résultats significatifs [87,98,187]. Ceci a conduit à des recommandations nationales quant à leur utilisation stipulant que ces médicaments ne sont recommandés dans le traitement d'aucune maladie humaine pour l'heure [23]. Certaines études estiment que ce défaut de résultat chez l'Homme serait lié à des protocoles expérimentaux défectueux au niveau du choix de la souche mais également dans la mise en œuvre de ce protocole [187]. De plus, les résultats obtenus *in vitro* sont souvent loin d'être en mesure de refléter la complexité des interactions et mécanismes retrouvés *in vivo* [188].

Les psychobiotiques sont quant à eux une sous-catégorie de prébiotiques et probiotiques. Ce sont des souches bactériennes ou des substrats favorisant la croissance de certaines souches bactériennes au sein du microbiote qui, administrées à des quantités appropriées, apportent des bénéfices sur la santé mentale du patient. Ce sont des médicaments qui ont d'ores et déjà fait leurs preuves dans le traitement de la dépression et de l'anxiété chez des souris [25] ainsi que chez l'Homme [26].

Viennent enfin les post-biotiques, molécules appartenant au métabolome sain et dont l'administration permet d'apporter des bénéfices sur la santé du patient. L'intérêt des post-biotiques est d'apporter directement les métabolites qui favorisent un bon état de santé. Ils agissent immédiatement en bout de cascade réactionnelle sans nécessiter un rééquilibrage préalable de la composition du microbiote. Ce sont normalement des métabolites naturellement présents chez les individus sains et qui participent activement aux interactions du microbiote et avec l'hôte mais que l'on retrouve à des taux fortement amoindris lors de dysbiose avec notamment la diminution des espèces bactériennes produisant ces métabolites [16,95]. Leur ajout dans le métabolome malade a montré une diminution rapide et significative des signes cliniques tant sur des animaux de laboratoire que sur l'Homme, ce qui en fait une preuve concrète d'efficacité pour de multiples maladies telles que les infections à *Clostridium difficile* par exemple [32]. Cependant, le développement des post-biotiques n'en est encore qu'à ses débuts et des tests cliniques doivent d'abord être réalisés avant que ces molécules ne puissent arriver sur le marché du médicament humain ou vétérinaire [23,95]. En effet, il est important de saisir l'entière de l'action de chaque post-biotique sur le microbiote ainsi que sur l'hôte de façon à ne pas omettre d'éventuels effets secondaires. De plus, il est important d'en comprendre le mécanisme exact afin de savoir où et comment agit cette molécule de façon à produire un médicament stable dans le temps et en mesure d'atteindre le site d'action dans une forme active et en quantité adéquate [23].

Ainsi, l'ensemble de ces thérapeutiques sont autant de pistes à explorer pour apporter une gestion plus efficace du complexe CIF-OUF en venant directement moduler le microbiote en dysbiose des chats malades. Les pré- et probiotiques sont déjà à l'étude depuis plusieurs années dans des maladies et des espèces variées mais aucune preuve de leur potentielle efficacité n'est actuellement disponible pour le cas du chat en CIF-OUF. Il paraît donc intéressant d'envisager ce nouveau sujet de recherche comme piste thérapeutique pour ces chats. Pour ce qui est des post-biotiques en revanche, une première étape serait d'apporter plus de réponses sur la nature de la dysbiose à l'œuvre dans le cas de CIF-OUF et notamment sur les mécanismes métabolomiques en jeu afin de pouvoir proposer des molécules post-biotiques adaptées à cette pathologie. Enfin, les psychobiotiques pourraient être un complément intéressant de la prise en charge multimodale de ce complexe pathologique. En effet, nous avons précédemment montré l'importance du stress et surtout de la réponse au stress de nos patients en cas de dysbiose. Ainsi, une normalisation du niveau d'anxiété de ces chats serait sans doute un aspect intéressant à considérer dans la gestion du stress.

Nous trouverons ci-dessous un schéma bilan des thérapeutiques développées ci-dessus et de leur niveau de preuve dans la médecine actuelle (Figure 23).

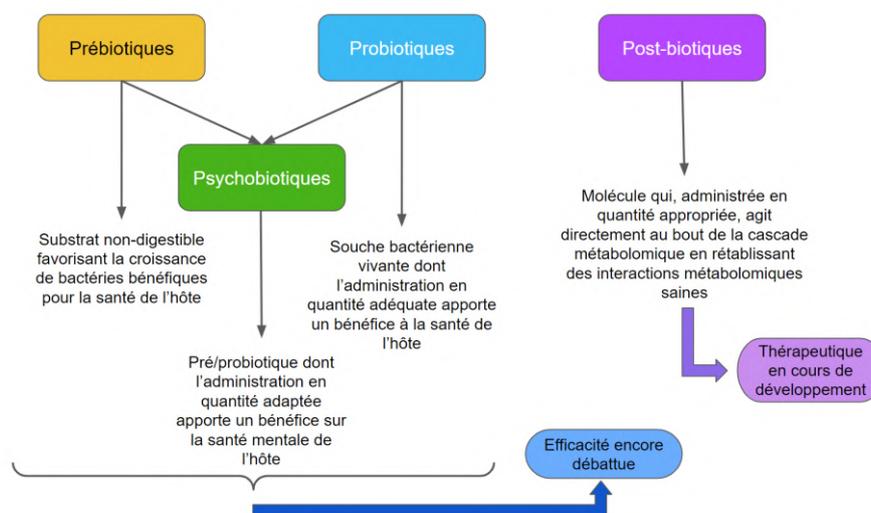


Figure 23 : Nature et enjeux des modulateurs du microbiote "doux" : prébiotiques, probiotiques, psychobiotiques et post-biotiques

B. Transplantation de microbiome

1. Transplantation de microbiote fécal (TMF)

La transplantation de microbiote fécal (TMF) est également une technique de modulation du microbiote intestinal. Elle se définit plus exactement comme un transfert de matières fécales d'un donneur sain vers le tube digestif d'un patient présentant vraisemblablement une dysbiose intestinale dans le but de rétablir un microbiome sain chez le patient [87,187,190,191]. La TMF est autorisée et même fortement recommandée lors d'infection à *Clostridium difficile* chez l'Homme suite à la démonstration de son efficacité. En effet, la TMF apporte au patient une rémission dans 92% des cas. Le niveau de risques et notamment d'effets secondaires est très limité en comparaison du traitement antibiotique préalablement recommandé dans le traitement de ce genre d'infection, même récidivante [23,191,192]. De ce fait l'utilisation de la TMF est à l'étude pour de nombreuses autres maladies humaines comme animales, en particulier autour de problématiques de dysbioses intestinales comme les MID dont fait partie la MC notamment [23,190,191,193,194]. A l'heure actuelle, les résultats de TMF sur des patients présentant une MID ne sont malheureusement pas aussi bons. En effet, celle-ci n'est efficace que dans un cas sur 2 environ lors de colite ulcéreuse, ce qui est moins engageant que ce que les résultats observés pour les infections à *Clostridium difficile* avaient laissé espérer [87,191,194].

Chez l'Homme, le don de selles est fait soit par un donneur universel anonyme soit par un proche du patient. S'ensuit alors un questionnaire de même qu'une batterie d'examen afin d'avoir une vue d'ensemble sur l'historique du donneur. Sont recherchés alors d'éventuelles maladies chroniques, un traitement antibiotiques dans les 6 mois qui ont précédé la donation, la présence de maladies transmissibles comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la présence de parasites ou de pathogènes bactériens ou viraux dans les fèces. Enfin le donneur subit des tests sérologiques [190,191].

Une fois le don et les examens réalisés, les matières fécales sont diluées et mélangées dans une solution saline puis filtrées. Ensuite elles peuvent être administrées fraîches dans les 4 heures suivant cette procédure ou congelées à -80°C avant administration ou nouveau traitement. Ce dernier consiste en une lyophilisation ou mise en capsule pour une administration entérale de l'échantillon de matières fécales [190,191]. Que la préparation soit fraîche ou ait été congelée et éventuellement subi d'autres étapes de préparation, l'efficacité est identique [191,192]. Les voies d'administration sont multiples. Tout d'abord, le *gold standard* est l'administration par coloscopie. Il est également possible de faire l'ensemencement par lavement, ou encore par voie haute en insérant un endoscope jusqu'à l'intestin grêle [187,191]. L'ensemble des voies d'administration semble avoir de très bons résultats sur le traitement des malades associé à de rares risques de complication de la procédure ou d'effets secondaires. Pour l'heure, une meilleure efficacité a été mise en évidence lors d'administration *via* coloscopie [191].

Cela soulève néanmoins de multiples problématiques. En effet, la première et finalement la plus importante des problématiques est celle d'une possible pathologie du microbiote sous-jacente asymptomatique et indétectable au moment de la TMF. Le risque serait alors de transmettre au patient un microbiote permettant de le soigner dans un premier temps mais qui pourra alors le rendre à nouveau malade plus tard au cours de sa vie [190,191]. De plus, le choix du donneur est important notamment au niveau de son statut physiologique et de son genre en fonction de celui du patient. En effet, une étude a rapporté lors de TMF chez des souris que lors de transplantation d'un microbiote de mâle adulte à une femelle pré-pubère, cette dernière arbore par la suite une augmentation de sa testostéronémie [25]. Une autre étude murine semble également indiquer une différence de plasticité du microbiote chez le patient en fonction de son âge, avec ainsi de meilleurs résultats chez des patients qui n'ont pas encore atteint l'âge adulte [25]. Enfin, le cadre légal de cette pratique est encore très flou. Au sein de l'Europe, chaque pays membre est autorisé à faire ses propres législations sur le sujet. Ainsi ceci pose un problème de cohérence à l'échelle européenne de même que des questions d'encadrement de cette pratique dans chacun des pays membres [190].

Ainsi, la TMF semble être une autre piste très prometteuse dans la prise en charge d'une dysbiose intestinale chez nos chats puisqu'elle permettrait de rétablir un microbiome sain chez ces animaux. Bien sûr cela appelle à faire des essais cliniques afin de voir le niveau d'efficacité arboré par cette technique chez le chat souffrant de CIF-OUF. En particulier, l'efficacité limitée mise en

évidence dans la MC chez l'Homme nous amène à nuancer les espoirs placés dans cette méthode thérapeutique. De plus, nos précédents modèles ont montré que la dysbiose impliquée dans la pathogénie du complexe CIF-OUF semble non seulement intestinale mais également urinaire. Or aucune étude n'a à ce jour montré d'incidence de la TMF sur le microbiome urinaire. D'autre part, la question du donneur et de l'évaluation de son état de santé pose question. En effet, à court terme ou à long terme la recherche de pathologies asymptomatiques déjà en place au niveau du microbiote semble absolument nécessaire. Il paraît alors indispensable d'établir un cadre et d'évaluer dans leur ensemble les éventuels risques associés à la pratique de la TMF chez le chat notamment dans le traitement du complexe CIF-OUF. Enfin, le cadre légal de cette pratique n'est pas encore clair non plus sur le sujet, il faudra donc en tenir compte également dans le développement potentiel de cette technique.

2. Transplantation de microbiome urinaire (TMU)

La TMF est une technique de modulation du microbiote intestinal extrêmement prometteuse dans la prise en charge de multiples maladies, humaines comme animales dont l'origine est une dysbiose. Il paraît alors sensé d'imaginer une technique similaire qui, au lieu de cibler le microbiote intestinal, ciblerait le microbiote urinaire de nos chats domestiques. Cette transplantation de microbiome urinaire (TMU), bien qu'inédite à ce jour, suivrait un objectif et une méthodologie similaire à celle de la TMF. En effet, il faudrait créer une banque de dons d'urines, faire passer une série d'exams aux prélèvements pour en assurer l'innocuité pour le patient, préparer l'échantillon puis l'instiller dans le site cible, soit au niveau vésical. Nous pouvons imaginer que plusieurs voies existeraient également, avec entre-autres une voie basse par cathétérisme urétral et une autre voie passant plutôt par une cystocentèse.

La technique n'est finalement pas si inédite que ça puisque nous retrouvons des procédés expérimentaux s'apparentant à une TMU dans la littérature. En effet, des chats sains ont été inoculés par des urines de chats présentant des OUFs ou de chats sains pour ce qui est du groupe témoin [31,195]. L'objectif de cette TMU n'était néanmoins pas thérapeutique mais cherchait au contraire à induire la maladie afin de mieux la comprendre [195]. Ainsi l'étude a mis en évidence que les chats sains ayant reçu une TMU de la part de chats malades se mettaient eux aussi à souffrir de la même maladie. Dans cette étude, les inocula étaient considérés comme stériles, mais la stérilité avait été "objectivée" à l'aide de méthodes de cultures classiques, méthodes qui extrêmement peu efficaces pour détecter les composants du microbiome urinaire. Nous pouvons donc penser qu'il y a effectivement un intérêt à considérer la dysbiose urinaire des chats malades mais surtout que la piste d'une TMU semble parfaitement sensée à étudier dans le cadre de la prise en charge de nos patients atteints du complexe CIF-OUF afin, cette fois, d'apporter un microbiome urinaire sain aux malades et non plus l'inverse.

Enfin, tout comme la TMF, le concept de la TMU se trouve confronté à de multiples limites. Le problème prédominant est là encore essentiellement l'existence de potentielles maladies du microbiome sous-jacentes qui seraient alors également instillées à l'insu du praticien et de son patient lors de la TMU. Par ailleurs, il faudrait mettre en place les protocoles de préparation des produits de TMU, les questionnaires et exams à présenter aux donneurs et à leur donation et enfin, prendre en compte l'absence de cadre légal pour la mise en œuvre de cette pratique.

Ainsi, la TMU s'apparente à une nouvelle piste thérapeutique regorgeant de possibilités d'application en particulier dans le cas du chat sujet aux CIF-OUFs. Des limites existent malgré tout et doivent également être prises en compte lors de l'initiation d'un tel projet de recherche.

IV. Gestion hormonale

L'implication des hormones et en particulier des stéroïdes dans la pathogénie du complexe CIF-OUF n'apparaît pas comme une évidence au premier abord. Elle n'en reste toutefois pas moins une piste non négligeable dans la quête d'une meilleure gestion tant préventive que thérapeutique pour les patients souffrant de cette maladie et leurs propriétaires.

Plusieurs études ont mis en évidence que les stéroïdes et notamment les stéroïdes gonadiques ont un impact sur la composition du microbiote digestif [25,196,197]. De plus, la réciproque semble également vraie étant donné son implication dans de multiples pathologies liées à un déséquilibre hormonal. Le microbiote a donc lui aussi un impact sur ces hormones [25,198]. Les chercheurs estiment par ailleurs que leurs effets sur le microbiote seraient même plus importants que ceux du régime alimentaire [197]. Plus notable encore, le sexe et le changement de statut hormonal, par le biais de gonadectomie essentiellement, se sont montrés absolument décisifs quant à la composition du microbiote intestinal [25,196].

Il est important de noter par ailleurs que les stéroïdes et notamment les androgènes sont d'une part des précurseurs de la testostérone mais sont aussi une voie d'adaptation du stress chronique [199,200]. En effet, lors de stress chronique, l'hypothalamus induit la sécrétion d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) par la glande pituitaire. L'ACTH va alors stimuler le cortex surrénalien et activer la synthèse et sécrétion des stéroïdes produits par les zones glomérulée, fasciculée et réticulée, soit l'aldostérone, le cortisol et les androgènes respectivement. Ci-dessous nous retrouverons le schéma de la réponse de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien à un stress chronique aboutissant à la synthèse et sécrétion d'androgènes adrénaux et ainsi aux altérations du microbiote qui nous préoccupent ici. (Figure 24)

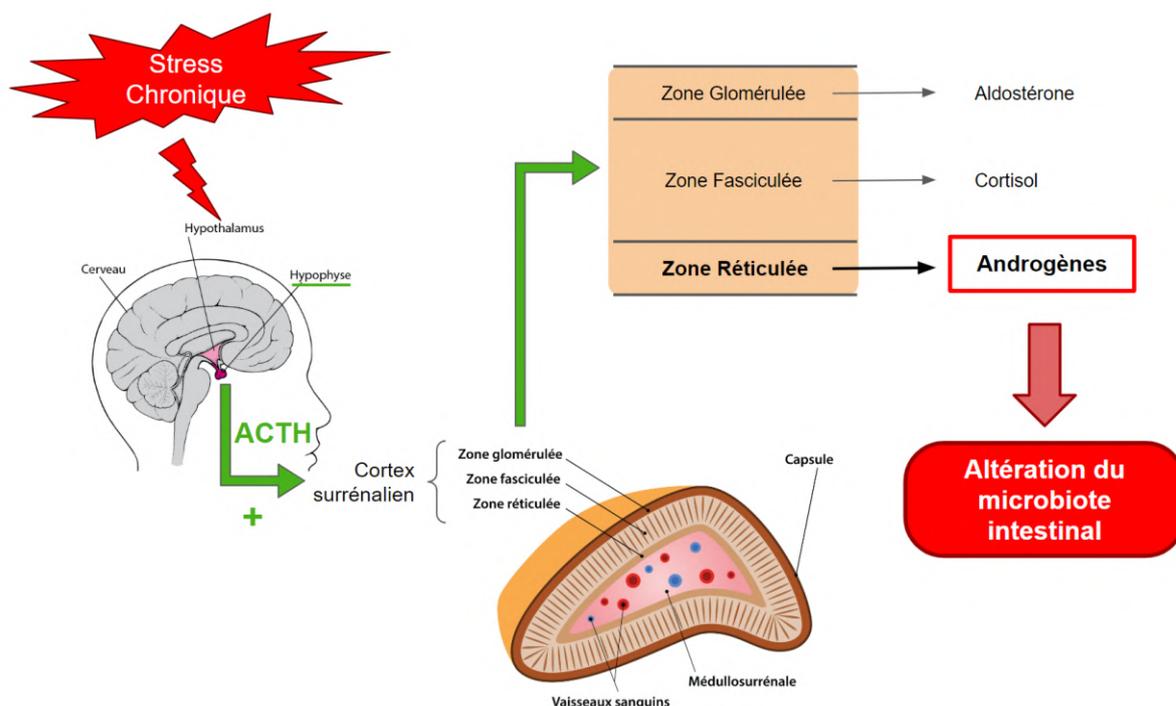


Figure 24 : Les stéroïdes sexuels sécrétés lors de stress chronique induisent une altération du microbiome digestif

Une étude a montré que les femmes présentant une CIH détiennent un taux urinaire d'androgènes significativement supérieur au taux de femmes saines, au point de faire de

l'androgène détecté un biomarqueur de forte spécificité et sensibilité (>90% dans les 2 cas) [201]. Par ailleurs une autre étude indique qu'un taux de testostérone élevé chez l'homme prédispose à la formation de calculs rénaux à partir d'un modèle murin [200,202]. Et enfin, la MC incrimine elle aussi les hormones dans le rôle de facteurs favorisant l'apparition de la maladie, au même titre que le tabagisme dont on a montré l'importance précédemment [92]. Sans oublier que la survenue d'obstructions urétrales chez l'Homme est la plus souvent corrélée à un phénomène d'andropause [132]. Ce sont donc autant d'arguments en faveur d'une implication de ces hormones dans l'homéostasie du microbiote et dont la dérégulation est corrélée à l'apparition de maladies humaines très proches du complexe CIF-OUF.

Si nous nous penchons sur ce qui se passe chez le chat, il a été mis en évidence que ce sont le plus souvent des chats stérilisés chirurgicalement qui développent des OUFs. Or, en l'absence de testicules et de leurs produits endocriniens, il n'existe plus de rétrocontrôle négatif sur la synthèse d'androgènes adrénaux par les glandes surrénales. Il n'existe plus non plus de rétrocontrôle sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien activé lors de stress, en particulier chronique, ce qui entraîne une réponse au stress exacerbée [200,203]. De plus, une étude a rapporté que le microbiote des chats castrés était non seulement en dysbiose mais s'approche aussi grandement du microbiote intestinal retrouvé chez les humains et rongeurs obèses [35]. Or, nous avons dit précédemment que ce type de microbiote a un caractère particulièrement pro-inflammatoire. A la lumière de ces éléments concernant le chat et l'Homme, nous pouvons supposer qu'il existe un excès d'androgènes chez le chat sujet au complexe CIF-OUF et que cet excès est corrélé à l'incidence de cette maladie. L'excès d'androgènes adrénaux étant également une adaptation à un stress chronique, comme peut l'être la CIF, cela étoffe notre argumentaire en faveur de l'importance du stress dans cette pathologie. C'est également un argument en faveur de la reconnaissance de l'OUF comme une complication de CIF. Enfin, la stérilisation a montré qu'elle induit une perte d'élasticité de la matrice extracellulaire pénienne ce qui est donc défavorable lors d'OUF pour l'expulsion d'un bouchon urétral, qu'il soit muqueux ou lithiasique [200,204].

C'est donc l'ensemble de ces points qui nous permet d'identifier ce volet hormonal comme un composant potentiel de la pathogénie du complexe CIF-OUF. De ce fait, l'étude de ce volet et de son impact sur le microbiote félin représente une nécessité dans la compréhension de la pathogénie de cette maladie féline et nous ouvrira sans doute des portes tant préventives que thérapeutiques dans le contexte de la gestion de ce complexe.

CONCLUSION

Le complexe CIF-OUF est une affection dont la cause et la pathogénie restent inconnues. Cependant, la participation du microbiote émerge comme une hypothèse plausible et intéressante. Une meilleure compréhension de ce rôle pourrait améliorer la prise en charge des chats atteints.

L'étude du microbiote est complexe en raison des multiples composants à considérer (bactéries, champignons, virus et métabolites). La dysbiose implique non seulement des changements dans la composition des populations microbiennes, mais aussi des déséquilibres dans leurs interactions métaboliques, essentielles au fonctionnement du microbiome.

Les avancées technologiques, telles que le séquençage des acides nucléiques, ont permis de découvrir un microbiome urinaire, contredisant les techniques de culture traditionnelles qui déclaraient l'urine stérile. Cependant, les résultats des études varient en fonction des méthodes utilisées, posant des défis pour la comparabilité et la reproductibilité des données.

Chez le chat, les études sur le microbiome eubiotique, tant digestif qu'urinaire, et sur la dysbiose associée au CIF-OUF sont rares. Des modèles basés sur des maladies humaines similaires suggèrent une dysbiose significative dans la pathogénie du complexe CIF-OUF. Ces études révèlent des altérations du microbiome favorisant un état pro-inflammatoire et spécifique à la maladie, indiquant une dysbiose digestive et urinaire.

L'environnement, l'alimentation et les premiers mois de vie influencent de manière cruciale l'établissement et l'évolution du microbiome. Un mode de vie sans stress, une alimentation équilibrée et l'absence de pollution sont essentiels pour maintenir un microbiome sain. Les xénobiotiques, tels que les prébiotiques, probiotiques et post-biotiques, ainsi que la transplantation de microbiote fécal voire urinaire, représentent des pistes thérapeutiques prometteuses, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour confirmer leur efficacité chez les chats atteints de CIF-OUF.

Les hormones sexuelles jouent également un rôle dans la sélection du microbiote digestif, soulevant des questions sur l'impact de la castration sur la prédisposition aux CIF-OUF.

Bien que prometteuses, ces hypothèses nécessitent des études supplémentaires pour élucider le rôle du microbiote et développer des solutions thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Freeman, L.M.; Abood, S.K.; Fascetti, A.J.; Fleeman, L.M.; Michel, K.E.; Laflamme, D.P.; Bauer, C.; Kemp, B.L.E.; Van Doren, J.R.; Willoughby, K.N. Disease Prevalence among Dogs and Cats in the United States and Australia and Proportions of Dogs and Cats That Receive Therapeutic Diets or Dietary Supplements. *Javma* **2006**, *229*, 531–534, doi:10.2460/javma.229.4.531.
2. Defauw, P.A.M.; Van de Maele, I.; Duchateau, L.; Polis, I.E.; Saunders, J.H.; Daminet, S. Risk Factors and Clinical Presentation of Cats with Feline Idiopathic Cystitis. *J Feline Med Surg* **2011**, *13*, 967–975, doi:10.1016/j.jfms.2011.08.001.
3. Segev, G.; Livne, H.; Ranen, E.; Lavy, E. Urethral Obstruction in Cats: Predisposing Factors, Clinical, Clinicopathological Characteristics and Prognosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* **2011**, *13*, 101–108, doi:10.1016/j.jfms.2010.10.006.
4. Gunn-Moore, D.A. Feline Lower Urinary Tract Disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* **2003**, *5*, 133–138, doi:10.1016/S1098-612X(02)00129-8.
5. Feuvray, C., ONIRIS - E. nationale vétérinaire, agroalimentaire et de l'alimentation (Nantes) *Etude épidémiologique et clinique de 539 cas d'obstruction urétrale féline présentés au service des urgences d'Oniris entre 2011 et 2021*; 2021;
6. Le plan ECOANTIBIO Available online: <https://www.yonne.gouv.fr/Actions-de-l-Etat/Agriculture/Sante-et-protection-animale/Sante-animale/Le-plan-ECOANTIBIO> (accessed on 18 March 2024).
7. Le plan Écoantibio 2 (2017-2021) Available online: <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-2-2017-2021> (accessed on 18 March 2024).
8. Le plan Écoantibio 3 (2023-2028) Available online: <https://agriculture.gouv.fr/le-plan-ecoantibio-3-2023-2028> (accessed on 18 March 2024).
9. Hugonnard, M.; Chalvet-Monfray, K.; Dernis, J.; Pouzot-Nevoret, C.; Barthélémy, A.; Vialard, J.; Goy-Thollot, I. Occurrence of Bacteriuria in 18 Catheterised Cats with Obstructive Lower Urinary Tract Disease: A Pilot Study. *Journal of Feline Medicine and Surgery* **2013**, *15*, 843–848, doi:10.1177/1098612X13477414.
10. Berg, G.; Rybakova, D.; Fischer, D.; Cernava, T.; Vergès, M.-C.C.; Charles, T.; Chen, X.; Cocolin, L.; Eversole, K.; Corral, G.H.; et al. Microbiome Definition Re-Visited: Old Concepts and New Challenges. *Microbiome* **2020**, *8*, 103, doi:10.1186/s40168-020-00875-0.
11. Marchesi, J.R.; Ravel, J. The Vocabulary of Microbiome Research: A Proposal. *Microbiome* **2015**, *3*, 31, s40168-015-0094–0095, doi:10.1186/s40168-015-0094-5.
12. Bailly.App — Dictionnaire Grec-Français En Ligne Available online: <https://bailly.app/> (accessed on 20 March 2024).
13. Bassler, B.L. Small Talk. Cell-to-Cell Communication in Bacteria. *Cell* **2002**, *109*, 421–424, doi:10.1016/s0092-8674(02)00749-3.
14. Lovley, D.R. Syntrophy Goes Electric: Direct Interspecies Electron Transfer. *Annu Rev Microbiol* **2017**, *71*, 643–664, doi:10.1146/annurev-micro-030117-020420.
15. Schmidt, R.; Etalo, D.W.; de Jager, V.; Gerards, S.; Zweers, H.; de Boer, W.; Garbeva, P. Microbial Small Talk: Volatiles in Fungal–Bacterial Interactions. *Front. Microbiol.* **2016**, *6*, doi:10.3389/fmicb.2015.01495.
16. Wernimont, S.M.; Radosevich, J.; Jackson, M.I.; Ephraim, E.; Badri, D.V.; MacLeay, J.M.; Jewell, D.E.; Suchodolski, J.S. The Effects of Nutrition on the Gastrointestinal Microbiome of Cats and Dogs: Impact on Health and Disease. *Front. Microbiol.* **2020**, *11*, 1266, doi:10.3389/fmicb.2020.01266.
17. Lederberg, J.; McCray, A. `Ome Sweet `Omics--A Genealogical Treasury of Words. *The Scientist* **2001**.
18. Hand, T.W.; Vujkovic-Cvijin, I.; Ridaura, V.K.; Belkaid, Y. Linking the Microbiota, Chronic Disease, and the Immune System. *Trends in Endocrinology & Metabolism* **2016**, *27*, 831–843, doi:10.1016/j.tem.2016.08.003.
19. Fagarasan, S.; Kawamoto, S.; Kanagawa, O.; Suzuki, K. Adaptive Immune Regulation in the Gut: T Cell-Dependent and T Cell-Independent IgA Synthesis. *Annu Rev Immunol* **2010**, *28*, 243–273, doi:10.1146/annurev-immunol-030409-101314.

20. Kawamoto, S.; Maruya, M.; Kato, L.M.; Suda, W.; Atarashi, K.; Doi, Y.; Tsutsui, Y.; Qin, H.; Honda, K.; Okada, T.; et al. Foxp3(+) T Cells Regulate Immunoglobulin a Selection and Facilitate Diversification of Bacterial Species Responsible for Immune Homeostasis. *Immunity* **2014**, *41*, 152–165, doi:10.1016/j.immuni.2014.05.016.
21. Levy, M.; Thaiss, C.A.; Zeevi, D.; Dohnalová, L.; Zilberman-Schapira, G.; Mahdi, J.A.; David, E.; Savidor, A.; Korem, T.; Herzig, Y.; et al. Microbiota-Modulated Metabolites Shape the Intestinal Microenvironment by Regulating NLRP6 Inflammasome Signaling. *Cell* **2015**, *163*, 1428–1443, doi:10.1016/j.cell.2015.10.048.
22. Plovier, H.; Everard, A.; Druart, C.; Depommier, C.; Van Hul, M.; Geurts, L.; Chilloux, J.; Ottman, N.; Duparc, T.; Lichtenstein, L.; et al. A Purified Membrane Protein from *Akkermansia Muciniphila* or the Pasteurized Bacterium Improves Metabolism in Obese and Diabetic Mice. *Nat Med* **2017**, *23*, 107–113, doi:10.1038/nm.4236.
23. Suez, J.; Elinav, E. The Path towards Microbiome-Based Metabolite Treatment. *Nat Microbiol* **2017**, *2*, 17075, doi:10.1038/nmicrobiol.2017.75.
24. Thaiss, C.A.; Levy, M.; Korem, T.; Dohnalová, L.; Shapiro, H.; Jaitin, D.A.; David, E.; Winter, D.R.; Gury-BenAri, M.; Tatirovsky, E.; et al. Microbiota Diurnal Rhythmicity Programs Host Transcriptome Oscillations. *Cell* **2016**, *167*, 1495–1510.e12, doi:10.1016/j.cell.2016.11.003.
25. Tetel, M.J.; De Vries, G.J.; Melcangi, R.C.; Panzica, G.; O'Mahony, S.M. Steroids, Stress and the Gut Microbiome-brain Axis. *J Neuroendocrinology* **2018**, *30*, e12548, doi:10.1111/jne.12548.
26. Dinan, T.G.; Cryan, J.F. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterology Clinics of North America* **2017**, *46*, 77–89, doi:10.1016/j.gtc.2016.09.007.
27. Tizard, I.R.; Jones, S.W. The Microbiota Regulates Immunity and Immunologic Diseases in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **2018**, *48*, 307–322, doi:10.1016/j.cvsm.2017.10.008.
28. Cox, L.M.; Yamanishi, S.; Sohn, J.; Alekseyenko, A.V.; Leung, J.M.; Cho, I.; Kim, S.G.; Li, H.; Gao, Z.; Mahana, D.; et al. Altering the Intestinal Microbiota during a Critical Developmental Window Has Lasting Metabolic Consequences. *Cell* **2014**, *158*, 705–721, doi:10.1016/j.cell.2014.05.052.
29. Aragón, I.M.; Herrera-Imbroda, B.; Queipo-Ortuño, M.I.; Castillo, E.; Del Moral, J.S.-G.; Gómez-Millán, J.; Yucel, G.; Lara, M.F. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *European Urology Focus* **2018**, *4*, 128–138, doi:10.1016/j.euf.2016.11.001.
30. Bhide, A.; Tailor, V.; Khullar, V. Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome and Recurrent Urinary Tract Infection and the Potential Role of the Urinary Microbiome. *Post Reprod Health* **2020**, *26*, 87–90, doi:10.1177/2053369120936426.
31. Kruger, J.M.; Osborne, C.A. The Role of Viruses in Feline Lower Urinary Tract Disease. *Veterinary Internal Medicine* **1990**, *4*, 71–78, doi:10.1111/j.1939-1676.1990.tb03106.x.
32. Buffie, C.G.; Bucci, V.; Stein, R.R.; McKenney, P.T.; Ling, L.; Gobourne, A.; No, D.; Liu, H.; Kinnebrew, M.; Viale, A.; et al. Precision Microbiome Reconstitution Restores Bile Acid Mediated Resistance to *Clostridium Difficile*. *Nature* **2015**, *517*, 205–208, doi:10.1038/nature13828.
33. Le diagnostic bacteriologique d'une infection bacterienne Available online: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/diag2.html> (accessed on 18 March 2024).
34. Nickel, J.C.; Stephens, A.; Landis, J.R.; Mullins, C.; Van Bokhoven, A.; Lucia, M.S.; Ehrlich, G.D.; MAPP Research Network Assessment of the Lower Urinary Tract Microbiota during Symptom Flare in Women with Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome: A MAPP Network Study. *Journal of Urology* **2016**, *195*, 356–362, doi:10.1016/j.juro.2015.09.075.
35. Lyu, Y.; Su, C.; Verbrugghe, A.; Van De Wiele, T.; Martos Martinez-Caja, A.; Hesta, M. Past, Present, and Future of Gastrointestinal Microbiota Research in Cats. *Front. Microbiol.* **2020**, *11*, 1661, doi:10.3389/fmicb.2020.01661.
36. Inness, V.L.; McCartney, A.L.; Khoo, C.; Gross, K.L.; Gibson, G.R. Molecular Characterisation of the Gut Microflora of Healthy and Inflammatory Bowel Disease Cats Using Fluorescence in Situ Hybridisation with Special Reference to *Desulfovibrio* Spp. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* **2007**, *91*, 48–53, doi:10.1111/j.1439-0396.2006.00640.x.
37. Hilt, E.E.; McKinley, K.; Pearce, M.M.; Rosenfeld, A.B.; Zilliox, M.J.; Mueller, E.R.; Brubaker, L.; Gai, X.; Wolfe, A.J.; Schreckenberger, P.C. Urine Is Not Sterile: Use of Enhanced Urine

- Culture Techniques To Detect Resident Bacterial Flora in the Adult Female Bladder. *J Clin Microbiol* **2014**, *52*, 871–876, doi:10.1128/JCM.02876-13.
38. Thomas-White, K.; Brady, M.; Wolfe, A.J.; Mueller, E.R. The Bladder Is Not Sterile: History and Current Discoveries on the Urinary Microbiome. *Curr Bladder Dysfunct Rep* **2016**, *11*, 18–24, doi:10.1007/s11884-016-0345-8.
 39. Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) Available online: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Fluorescence-In-Situ-Hybridization> (accessed on 18 March 2024).
 40. Rodriguez-Mateos, P.; Azevedo, N.F.; Almeida, C.; Pamme, N. FISH and Chips: A Review of Microfluidic Platforms for FISH Analysis. *Med Microbiol Immunol* **2020**, *209*, 373–391, doi:10.1007/s00430-019-00654-1.
 41. Huber, D.; Voith von Voithenberg, L.; Kaigala, G.V. Fluorescence *in Situ* Hybridization (FISH): History, Limitations and What to Expect from Micro-Scale FISH? *Micro and Nano Engineering* **2018**, *1*, 15–24, doi:10.1016/j.mne.2018.10.006.
 42. La PCR : Rappels et Mise à Niveau - Tout Savoir Sur La PCR Available online: <https://www.supagro.fr/ress-tice/PCR/1/co/definition.html> (accessed on 18 March 2024).
 43. Polymerase Chain Reaction (PCR) Available online: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Polymerase-Chain-Reaction> (accessed on 18 March 2024).
 44. qPCR Available online: <https://www.biomnigene.fr/fr/nos-solutions/qpcr.html> (accessed on 18 March 2024).
 45. Jaton, K.; Greub, G. PCR en microbiologie : de l'amplification de l'ADN à l'interprétation du résultat. *Rev Med Suisse* **2007**, *106*, 931–938.
 46. Quince, C.; Lanzén, A.; Curtis, T.P.; Davenport, R.J.; Hall, N.; Head, I.M.; Read, L.F.; Sloan, W.T. Accurate Determination of Microbial Diversity from 454 Pyrosequencing Data. *Nat Methods* **2009**, *6*, 639–641, doi:10.1038/nmeth.1361.
 47. Siddiqui, H.; Nederbragt, A.J.; Lagesen, K.; Jeansson, S.L.; Jakobsen, K.S. Assessing Diversity of the Female Urine Microbiota by High Throughput Sequencing of 16S rDNA Amplicons. *BMC Microbiology* **2011**, *11*, 244, doi:10.1186/1471-2180-11-244.
 48. Quince, C.; Lanzen, A.; Davenport, R.J.; Turnbaugh, P.J. Removing Noise From Pyrosequenced Amplicons. *BMC Bioinformatics* **2011**, *12*, 38, doi:10.1186/1471-2105-12-38.
 49. Performance of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry for Identification of Bacterial Strains Routinely Isolated in a Clinical Microbiology Laboratory Available online: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/jcm.01794-09> (accessed on 18 March 2024).
 50. Anhalt, J.P.; Fenselau, Catherine. Identification of Bacteria Using Mass Spectrometry. *Anal. Chem.* **1975**, *47*, 219–225, doi:10.1021/ac60352a007.
 51. Carbonnelle, É.; Nassif, X. Utilisation en routine du MALDI-TOF-MS pour l'identification des pathogènes en microbiologie médicale. *Applications of MALDI-TOF-MS in clinical microbiology laboratory* **2011**, doi:10.1051/medsci/20112710017.
 52. Van de Peer, Y.; Chapelle, S.; De Wachter, R. A Quantitative Map of Nucleotide Substitution Rates in Bacterial rRNA. *Nucleic Acids Res* **1996**, *24*, 3381–3391, doi:10.1093/nar/24.17.3381.
 53. 16S-rRNA-Gene-Structure-and-Possible-Primers-A-Schematic-Figure-of-16S-rRNA-Gene-with.Ppm (850x193) Available online: <https://www.researchgate.net/profile/Karel-Sedlar/publication/330384805/figure/fig1/AS:715263058128896@1547543410078/16S-rRNA-gene-structure-and-possible-primers-A-schematic-figure-of-16S-rRNA-gene-with.ppm> (accessed on 26 March 2024).
 54. Madison, J.D.; LaBumbard, B.C.; Woodhams, D.C. Shotgun Metagenomics Captures More Microbial Diversity than Targeted 16S rRNA Gene Sequencing for Field Specimens and Preserved Museum Specimens. *PLoS One* **2023**, *18*, e0291540, doi:10.1371/journal.pone.0291540.
 55. Durazzi, F.; Sala, C.; Castellani, G.; Manfreda, G.; Remondini, D.; De Cesare, A. Comparison between 16S rRNA and Shotgun Sequencing Data for the Taxonomic Characterization of the Gut Microbiota. *Sci Rep* **2021**, *11*, 3030, doi:10.1038/s41598-021-82726-y.

56. Siddiqui, H.; Lagesen, K.; Nederbragt, A.J.; Jeansson, S.L.; Jakobsen, K.S. Alterations of Microbiota in Urine from Women with Interstitial Cystitis. *BMC Microbiol* **2012**, *12*, 205, doi:10.1186/1471-2180-12-205.
57. Balzer, S.; Malde, K.; Lanzén, A.; Sharma, A.; Jonassen, I. Characteristics of 454 Pyrosequencing Data--Enabling Realistic Simulation with Flowsim. *Bioinformatics* **2010**, *26*, i420-425, doi:10.1093/bioinformatics/btq365.
58. *Pyrosequencing*; 2019;
59. Shotgun Sequencing Available online: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Shotgun-Sequencing> (accessed on 18 March 2024).
60. Whittaker, R.H. Vegetation of the Siskiyou Mountains, Oregon and California. *Ecological Monographs* **1960**, *30*, 279–338, doi:10.2307/1943563.
61. Conotte), P.G.& G.E. (avec des contributions de R. *8.2 Indices de Biodiversité | Science Des Données Biologiques 2*;
62. Vegan: Ecological Diversity | Study Notes Biometrics | Docsity Available online: <https://www.docsity.com/en/vegan-ecological-diversity/9574320/> (accessed on 18 March 2024).
63. Kim, Y.; Carrai, M.; Leung, M.H.Y.; Chin, J.; Li, J.; Lee, P.K.H.; Beatty, J.A.; Pfeiffer, D.U.; Barrs, V.R. Dysbiosis of the Urinary Bladder Microbiome in Cats with Chronic Kidney Disease. *mSystems* **2021**, *6*, e00510-21, doi:10.1128/mSystems.00510-21.
64. Di Profio, F.; Sarchese, V.; Fruci, P.; Aste, G.; Martella, V.; Palombieri, A.; Di Martino, B. Exploring the Enteric Virome of Cats with Acute Gastroenteritis. *Vet Sci* **2023**, *10*, 362, doi:10.3390/vetsci10050362.
65. Van Brussel, K.; Wang, X.; Shi, M.; Carrai, M.; Feng, S.; Li, J.; Holmes, E.C.; Beatty, J.A.; Barrs, V.R. The Enteric Virome of Cats with Feline Panleukopenia Differs in Abundance and Diversity from Healthy Cats. *Transboundary and Emerging Diseases* **2022**, *69*, e2952–e2966, doi:10.1111/tbed.14646.
66. Autuoro, B. Étude métabolomique des urines de chats présentant des bouchons urétraux et des cystites idiopathiques. other, 2018.
67. Nicholson, J.K.; Connelly, J.; Lindon, J.C.; Holmes, E. Metabonomics: A Platform for Studying Drug Toxicity and Gene Function. *Nat Rev Drug Discov* **2002**, *1*, 153–161, doi:10.1038/nrd728.
68. Goodacre, R.; Rooney, P.J.; Kell, D.B. Discrimination between Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible *Staphylococcus Aureus* Using Pyrolysis Mass Spectrometry and Artificial Neural Networks. *J Antimicrob Chemother* **1998**, *41*, 27–34, doi:10.1093/jac/41.1.27.
69. Westropp, J.L.; Delgado, M.; Buffington, C.A.T. Chronic Lower Urinary Tract Signs in Cats: Current Understanding of Pathophysiology and Management. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* **2019**, *49*, 187–209, doi:10.1016/j.cvsm.2018.11.001.
70. Hauser, P.J.; VanGordon, S.B.; Seavey, J.; Sofinowski, T.M.; Ramadan, M.; Abdullah, S.; Buffington, C.A.T.; Hurst, R.E. Abnormalities in Expression of Structural, Barrier, and Differentiation Related Proteins and Chondroitin Sulfate in the Urothelium of Cats with Feline Interstitial Cystitis Mimic Those Seen in Human Interstitial Cystitis. *The Journal of urology* **2015**, *194*, 571, doi:10.1016/j.juro.2015.01.090.
71. Borges, N.C.; Pereira-Sampaio, M.A.; Pereira, V.A.; Abidu-Figueiredo, M.; Chagas, M.A. Effects of Castration on Penile Extracellular Matrix Morphology in Domestic Cats. *J Feline Med Surg* **2017**, *19*, 1261–1266, doi:10.1177/1098612X16689405.
72. Lulich, J.P.; Osborne, C.A.; Albasan, H. Canine and Feline Urolithiasis: Diagnosis, Treatment, and Prevention. In *Nephrology and Urology of Small Animals*; John Wiley & Sons, Ltd, 2011; pp. 685–706 ISBN 978-1-118-78554-6.
73. Nevins, J.R.; Mai, W.; Thomas, E. Associations between ultrasound and clinical findings in 87 cats with urethral obstruction. *Vet Radiol Ultrasound* **2015**, *56*, 439–447, doi:10.1111/vru.12259.
74. Tag, T.L.; Day, T.K. Electrocardiographic Assessment of Hyperkalemia in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* **2008**, *18*, 61–67, doi:10.1111/j.1476-4431.2007.00268.x.

75. Hall, J.; Hall, K.; Powell, L.L.; Lulich, J. Outcome of Male Cats Managed for Urethral Obstruction with Decompressive Cystocentesis and Urinary Catheterization: 47 Cats (2009-2012). *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* **2015**, *25*, 256–262, doi:10.1111/vec.12254.
76. Gerken, K.K.; Cooper, E.S.; Butler, A.L.; Chew, D.J. Association of Abdominal Effusion with a Single Decompressive Cystocentesis Prior to Catheterization in Male Cats with Urethral Obstruction. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* **2020**, *30*, 11–17, doi:10.1111/vec.12914.
77. Drobatz, K.J.; Cole, S.G. The Influence of Crystalloid Type on Acid–Base and Electrolyte Status of Cats with Urethral Obstruction. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* **2008**, *18*, 355–361, doi:10.1111/j.1476-4431.2008.00328.x.
78. Vétérinaire.fr, L.P. place des alphabloquants dans le traitement de l'obstruction urétrale chez le chat - *Le Point Vétérinaire* N° 441 Du 01/05/2023 Available online: <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/article/n-441/place-des-alphabloquants-dans-le-traitement-de-l-obstruction-uretrale-chez-le-chat.html> (accessed on 30 April 2024).
79. Hugonnard, M.; Chalvet-Monfray, K.; Dernis, J.; Pouzot-Nevoret, C.; Barthélémy, A.; Vialard, J.; Goy-Thollot, I. Occurrence of Bacteriuria in 18 Catheterised Cats with Obstructive Lower Urinary Tract Disease: A Pilot Study. *J Feline Med Surg* **2013**, *15*, 843–848, doi:10.1177/1098612X13477414.
80. Rinninella, E.; Raoul, P.; Cintoni, M.; Franceschi, F.; Miggiano, G.A.D.; Gasbarrini, A.; Mele, M.C. What Is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms* **2019**, *7*, 14, doi:10.3390/microorganisms7010014.
81. Tang, Q.; Jin, G.; Wang, G.; Liu, T.; Liu, X.; Wang, B.; Cao, H. Current Sampling Methods for Gut Microbiota: A Call for More Precise Devices. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2020**, *10*, doi:10.3389/fcimb.2020.00151.
82. Dinan, T.G.; Stilling, R.M.; Stanton, C.; Cryan, J.F. Collective Unconscious: How Gut Microbes Shape Human Behavior. *J Psychiatr Res* **2015**, *63*, 1–9, doi:10.1016/j.jpsychires.2015.02.021.
83. Chen, K.; Geng, H.; Liu, J.; Ye, C. Alteration in Gut Mycobiota of Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Microbiol Spectr* **2023**, *11*, e0236023, doi:10.1128/spectrum.02360-23.
84. Szóstak, N.; Handschuh, L.; Samelak-Czajka, A.; Tomela, K.; Schmidt, M.; Pruss, Ł.; Milanowska-Zabel, K.; Kozłowski, P.; Philips, A. Host Factors Associated with Gut Mycobiome Structure. *mSystems* **2023**, *8*, e0098622, doi:10.1128/msystems.00986-22.
85. Ringel, Y.; Maharshak, N.; Ringel-Kulka, T.; Wolber, E.A.; Sartor, R.B.; Carroll, I.M. High Throughput Sequencing Reveals Distinct Microbial Populations within the Mucosal and Luminal Niches in Healthy Individuals. *Gut Microbes* **2015**, *6*, 173–181, doi:10.1080/19490976.2015.1044711.
86. Rangel, I.; Sundin, J.; Fuentes, S.; Repsilber, D.; de Vos, W.M.; Brummer, R.J. The Relationship between Faecal-Associated and Mucosal-Associated Microbiota in Irritable Bowel Syndrome Patients and Healthy Subjects. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **2015**, *42*, 1211–1221, doi:10.1111/apt.13399.
87. Pilla, R.; Suchodolski, J.S. The Role of the Canine Gut Microbiome and Metabolome in Health and Gastrointestinal Disease. *Front. Vet. Sci.* **2020**, *6*, doi:10.3389/fvets.2019.00498.
88. Johnston, K.L.; Swift, N.C.; Forster-van Hijfte, M.; Rutgers, H.C.; Lampion, A.; Ballèvre, O.; Batt, R.M. Comparison of the Bacterial Flora of the Duodenum in Healthy Cats and Cats with Signs of Gastrointestinal Tract Disease. *J Am Vet Med Assoc* **2001**, *218*, 48–51, doi:10.2460/javma.2001.218.48.
89. Handl, S.; Dowd, S.E.; Garcia-Mazcorro, J.F.; Steiner, J.M.; Suchodolski, J.S. Massive Parallel 16S rRNA Gene Pyrosequencing Reveals Highly Diverse Fecal Bacterial and Fungal Communities in Healthy Dogs and Cats. *FEMS Microbiology Ecology* **2011**, *76*, 301–310, doi:10.1111/j.1574-6941.2011.01058.x.
90. Jha, A.R.; Shmalberg, J.; Tanprasertsuk, J.; Perry, L.; Massey, D.; Honaker, R.W. Characterization of Gut Microbiomes of Household Pets in the United States Using a Direct-to-Consumer Approach. *PLoS One* **2020**, *15*, e0227289, doi:10.1371/journal.pone.0227289.
91. Crohn's Disease - NIDDK Available online: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/digestive-diseases/crohns-disease> (accessed on 18 March 2024).

92. Maladie de Crohn - Troubles digestifs Available online: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-digestifs/maladies-inflammatoires-chroniques-de-l-intestin-mici/maladie-de-crohn> (accessed on 18 March 2024).
93. What Is Crohn's Disease? Available online: <https://www.crohnscolitisfoundation.org/patientsandcaregivers/what-is-crohns-disease> (accessed on 18 March 2024).
94. Shan, Y.; Lee, M.; Chang, E.B. The Gut Microbiome and Inflammatory Bowel Diseases. *Annu Rev Med* **2022**, *73*, 455–468, doi:10.1146/annurev-med-042320-021020.
95. Lee, M.; Chang, E.B. Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the Microbiome-Searching the Crime Scene for Clues. *Gastroenterology* **2021**, *160*, 524–537, doi:10.1053/j.gastro.2020.09.056.
96. Nishino, K.; Nishida, A.; Inoue, R.; Kawada, Y.; Ohno, M.; Sakai, S.; Inatomi, O.; Bamba, S.; Sugimoto, M.; Kawahara, M.; et al. Analysis of Endoscopic Brush Samples Identified Mucosa-Associated Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease. *J Gastroenterol* **2018**, *53*, 95–106, doi:10.1007/s00535-017-1384-4.
97. Hamer, H.M.; Jonkers, D.; Venema, K.; Vanhoutvin, S.; Troost, F.J.; Brummer, R.-J. Review Article: The Role of Butyrate on Colonic Function. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **2008**, *27*, 104–119, doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x.
98. Golombos, D.M.; Ayangbesan, A.; O'Malley, P.; Lewicki, P.; Barlow, L.; Barbieri, C.E.; Chan, C.; DuLong, C.; Abu-Ali, G.; Huttenhower, C.; et al. The Role of Gut Microbiome in the Pathogenesis of Prostate Cancer: A Prospective, Pilot Study. *Urology* **2018**, *111*, 122–128, doi:10.1016/j.urology.2017.08.039.
99. Ott, S.J.; Kühbacher, T.; Musfeldt, M.; Rosenstiel, P.; Hellmig, S.; Rehman, A.; Drews, O.; Weichert, W.; Timmis, K.N.; Schreiber, S. Fungi and Inflammatory Bowel Diseases: Alterations of Composition and Diversity. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **2008**, *43*, 831–841, doi:10.1080/00365520801935434.
100. Richard, M.L.; Lamas, B.; Liguori, G.; Hoffmann, T.W.; Sokol, H. Gut Fungal Microbiota: The Yin and Yang of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases* **2015**, *21*, 656–665, doi:10.1097/MIB.0000000000000261.
101. Duerkop, B.A.; Kleiner, M.; Paez-Espino, D.; Zhu, W.; Bushnell, B.; Hassell, B.; Winter, S.E.; Kyrpides, N.C.; Hooper, L.V. Murine Colitis Reveals a Disease-Associated Bacteriophage Community. *Nat Microbiol* **2018**, *3*, 1023–1031, doi:10.1038/s41564-018-0210-y.
102. Zuo, T.; Lu, X.-J.; Zhang, Y.; Cheung, C.P.; Lam, S.; Zhang, F.; Tang, W.; Ching, J.Y.L.; Zhao, R.; Chan, P.K.S.; et al. Gut Mucosal Virome Alterations in Ulcerative Colitis. *Gut* **2019**, *68*, 1169–1179, doi:10.1136/gutjnl-2018-318131.
103. Colella, M.; Topi, S.; Palmirotta, R.; D'Agostino, D.; Charitos, I.A.; Lovero, R.; Santacroce, L. An Overview of the Microbiota of the Human Urinary Tract in Health and Disease: Current Issues and Perspectives. *Life (Basel)* **2023**, *13*, 1486, doi:10.3390/life13071486.
104. Antunes-Lopes, T.; Vale, L.; Coelho, A.M.; Silva, C.; Rieken, M.; Geavlete, B.; Rashid, T.; Rahnama'i, S.M.; Cornu, J.N.; Marcelissen, T. The Role of Urinary Microbiota in Lower Urinary Tract Dysfunction: A Systematic Review. *European Urology Focus* **2020**, *6*, 361–369, doi:10.1016/j.euf.2018.09.011.
105. Lewis, D.A.; Brown, R.; Williams, J.; White, P.; Jacobson, S.K.; Marchesi, J.; Drake, M.J. The Human Urinary Microbiome; Bacterial DNA in Voided Urine of Asymptomatic Adults. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2013**, *3*, doi:10.3389/fcimb.2013.00041.
106. Modena, B.D.; Milam, R.; Harrison, F.; Cheeseman, J.A.; Abecassis, M.M.; Friedewald, J.J.; Kirk, A.D.; Salomon, D.R. Changes in Urinary Microbiome Populations Correlate in Kidney Transplants With Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy Documented in Early Surveillance Biopsies. *Am J Transplant* **2017**, *17*, 712–723, doi:10.1111/ajt.14038.
107. Yıldırım, S.; Shoskes, D.; Kulkarni, S.; Laguna, P. Urinary Microbiome in Uncomplicated and Interstitial Cystitis: Is There Any Similarity? *World J Urol* **2020**, *38*, 2721–2731, doi:10.1007/s00345-020-03099-x.
108. Perez-Carrasco, V.; Soriano-Lerma, A.; Soriano, M.; Gutiérrez-Fernández, J.; Garcia-Salcedo, J.A. Urinary Microbiome: Yin and Yang of the Urinary Tract. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2021**, *11*, doi:10.3389/fcimb.2021.617002.
109. Karstens, L.; Asquith, M.; Caruso, V.; Rosenbaum, J.T.; Fair, D.A.; Braun, J.; Gregory, W.T.; Nardos, R.; McWeeney, S.K. Community Profiling of the Urinary Microbiota: Considerations

- for Low-Biomass Samples. *Nat Rev Urol* **2018**, *15*, 735–749, doi:10.1038/s41585-018-0104-Z.
110. Wolfe, A.J.; Toh, E.; Shibata, N.; Rong, R.; Kenton, K.; Fitzgerald, M.; Mueller, E.R.; Schreckenberger, P.; Dong, Q.; Nelson, D.E.; et al. Evidence of Uncultivated Bacteria in the Adult Female Bladder. *J Clin Microbiol* **2012**, *50*, 1376–1383, doi:10.1128/JCM.05852-11.
 111. Hanno, P.M.; Burks, D.A.; Clemens, J.Q.; Dmochowski, R.R.; Erickson, D.; Fitzgerald, M.P.; Forrest, J.B.; Gordon, B.; Gray, M.; Mayer, R.D.; et al. AUA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *J Urol* **2011**, *185*, 2162–2170, doi:10.1016/j.juro.2011.03.064.
 112. Cystite interstitielle - Troubles génito-urinaires Available online: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nito-urinaires/troubles-de-la-miction/cystite-interstitielle> (accessed on 18 March 2024).
 113. Lee, K.W.; Song, H.Y.; Kim, Y.H. The Microbiome in Urological Diseases. *Investig Clin Urol* **2020**, *61*, 338, doi:10.4111/icu.2020.61.4.338.
 114. drtimnathan-urology Interstitial Cystitis Available online: <https://www.drtimnathan-urology.com.au/conditions/bladder/interstitial-cystitis> (accessed on 18 March 2024).
 115. Braundmeier-Fleming, A.; Russell, N.T.; Yang, W.; Nas, M.Y.; Yaggie, R.E.; Berry, M.; Bachrach, L.; Flury, S.C.; Marko, D.S.; Bushell, C.B.; et al. Stool-Based Biomarkers of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Sci Rep* **2016**, *6*, 26083, doi:10.1038/srep26083.
 116. Nickel, J.C.; Stephens-Shields, A.J.; Landis, J.R.; Mullins, C.; van Bokhoven, A.; Lucia, M.S.; Henderson, J.P.; Sen, B.; Krol, J.E.; Ehrlich, G.D.; et al. A Culture-Independent Analysis of the Microbiota of Female Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Participants in the MAPP Research Network. *J Clin Med* **2019**, *8*, 415, doi:10.3390/jcm8030415.
 117. Abernethy, M.G.; Rosenfeld, A.; White, J.R.; Mueller, M.G.; Lewicky-Gaup, C.; Kenton, K. Urinary Microbiome and Cytokine Levels in Women With Interstitial Cystitis. *Obstetrics & Gynecology* **2017**, *129*, 500, doi:10.1097/AOG.0000000000001892.
 118. Winter, B.J.; O'Connell, H.E.; Bowden, S.; Carey, M.; Eisen, D.P. A Case Control Study Reveals That Polyomaviruria Is Significantly Associated with Interstitial Cystitis and Vesical Ulceration. *PLoS One* **2015**, *10*, e0137310, doi:10.1371/journal.pone.0137310.
 119. Jhang, J.-F.; Hsu, Y.-H.; Peng, C.-W.; Jiang, Y.-H.; Ho, H.-C.; Kuo, H.-C. Epstein-Barr Virus as a Potential Etiology of Persistent Bladder Inflammation in Human Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *J Urol* **2018**, *200*, 590–596, doi:10.1016/j.juro.2018.03.133.
 120. Sokol, H.; Seksik, P.; Furet, J.P.; Firmesse, O.; Nion-Larmurier, I.; Beaugerie, L.; Cosnes, J.; Corthier, G.; Marteau, P.; Dore, J. Low Counts of Faecalibacterium Prausnitzii in Colitis Microbiota. *Inflammatory bowel diseases* **2009**, *15*, 1183–1189, doi:10.1002/ibd.20903.
 121. Willing, B.; Halfvarson, J.; Dicksved, J.; Rosenquist, M.; Järnerot, G.; Engstrand, L.; Tysk, C.; Jansson, J.K. Twin Studies Reveal Specific Imbalances in the Mucosa-Associated Microbiota of Patients with Ileal Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* **2009**, *15*, 653–660, doi:10.1002/ibd.20783.
 122. Malinen, E.; Krogius-Kurikka, L.; Lyra, A.; Nikkilä, J.; Jääskeläinen, A.; Rinttilä, T.; Vilpponen-Salmela, T.; von Wright, A.J.; Palva, A. Association of Symptoms with Gastrointestinal Microbiota in Irritable Bowel Syndrome. *World J Gastroenterol* **2010**, *16*, 4532–4540, doi:10.3748/wjg.v16.i36.4532.
 123. Jiang, S.; Lu, S.; Chen, X.; Li, F.; Zhu, C.; Zheng, Y.; Wang, X.; Xu, S. Dysbiosis of Urine Microbiota in Obstructive Urinary Retention Patients Revealed by Next-Generation Sequencing. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* **2021**, *20*, 2, doi:10.1186/s12941-020-00408-5.
 124. Uropathie obstructive - Troubles génito-urinaires Available online: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nito-urinaires/uropathie-obstructive/uropathie-obstructive> (accessed on 18 March 2024).
 125. Sangare, D. Etude des aspects cliniques et thérapeutiques des uropathies obstructives en milieu rural cas du centre de sante de reference (CSREF) Banamba/Bamako. *Revue Africaine d'Urologie et d'Andrologie* **2021**, *2*.
 126. Yu, S.H.; Jung, S.I. The Potential Role of Urinary Microbiome in Benign Prostate Hyperplasia/Lower Urinary Tract Symptoms. *Diagnostics (Basel)* **2022**, *12*, 1862, doi:10.3390/diagnostics12081862.

127. Yu, H.; Meng, H.; Zhou, F.; Ni, X.; Shen, S.; Das, U.N. Urinary Microbiota in Patients with Prostate Cancer and Benign Prostatic Hyperplasia. *Arch Med Sci* **2015**, *11*, 385–394, doi:10.5114/aoms.2015.50970.
128. Jain, S.; Samal, A.G.; Das, B.; Pradhan, B.; Sahu, N.; Mohapatra, D.; Behera, P.K.; Satpathi, P.S.; Mohanty, A.K.; Satpathi, S.; et al. Escherichia Coli, a Common Constituent of Benign Prostate Hyperplasia-Associated Microbiota Induces Inflammation and DNA Damage in Prostate Epithelial Cells. *The Prostate* **2020**, *80*, 1341–1352, doi:10.1002/pros.24063.
129. Pühr, M.; Marzo, A.D.; Isaacs, W.; Lucia, M.S.; Sfanos, K.; Yegnasubramanian, S.; Culig, Z. Inflammation, Microbiota, and Prostate Cancer. *European Urology Focus* **2016**, *2*, 374–382, doi:10.1016/j.euf.2016.08.010.
130. Cavarretta, I.; Ferrarese, R.; Cazzaniga, W.; Saita, D.; Lucianò, R.; Ceresola, E.R.; Locatelli, I.; Visconti, L.; Lavorgna, G.; Briganti, A.; et al. The Microbiome of the Prostate Tumor Microenvironment. *Eur Urol* **2017**, *72*, 625–631, doi:10.1016/j.eururo.2017.03.029.
131. Feng, Y.; Ramnarine, V.R.; Bell, R.; Volik, S.; Davicioni, E.; Hayes, V.M.; Ren, S.; Collins, C.C. Metagenomic and Metatranscriptomic Analysis of Human Prostate Microbiota from Patients with Prostate Cancer. *BMC Genomics* **2019**, *20*, 146, doi:10.1186/s12864-019-5457-z.
132. An, J.; Song, Y.; Kim, S.; Kong, H.; Kim, K. Alteration of Gut Microbes in Benign Prostatic Hyperplasia Model and Finasteride Treatment Model. *International Journal of Molecular Sciences* **2023**, *24*, 5904, doi:10.3390/ijms24065904.
133. Sokol, H.; Pigneur, B.; Watterlot, L.; Lakhdari, O.; Bermúdez-Humarán, L.G.; Gratadoux, J.-J.; Blugeon, S.; Bridonneau, C.; Furet, J.-P.; Corthier, G.; et al. Faecalibacterium Prausnitzii Is an Anti-Inflammatory Commensal Bacterium Identified by Gut Microbiota Analysis of Crohn Disease Patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2008**, *105*, 16731–16736, doi:10.1073/pnas.0804812105.
134. Kwa, M.; Plottel, C.S.; Blaser, M.J.; Adams, S. The Intestinal Microbiome and Estrogen Receptor-Positive Female Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* **2016**, *108*, djw029, doi:10.1093/jnci/djw029.
135. Liu, H.; Hu, Q.; Yan, Q.; Hao, Z.; Liang, C. Alterations in Urinary Microbiota Composition in Urolithiasis Patients: Insights from 16S rRNA Gene Sequencing. *Front Cell Infect Microbiol* **2023**, *13*, 1266446, doi:10.3389/fcimb.2023.1266446.
136. Zampini, A.; Nguyen, A.H.; Rose, E.; Monga, M.; Miller, A.W. Defining Dysbiosis in Patients with Urolithiasis. *Sci Rep* **2019**, *9*, 5425, doi:10.1038/s41598-019-41977-6.
137. Tang, R.; Jiang, Y.; Tan, A.; Ye, J.; Xian, X.; Xie, Y.; Wang, Q.; Yao, Z.; Mo, Z. 16S rRNA Gene Sequencing Reveals Altered Composition of Gut Microbiota in Individuals with Kidney Stones. *Urolithiasis* **2018**, *46*, 503–514, doi:10.1007/s00240-018-1037-y.
138. Siener, R.; Bangen, U.; Sidhu, H.; Hönow, R.; von Unruh, G.; Hesse, A. The Role of Oxalobacter Formigenes Colonization in Calcium Oxalate Stone Disease. *Kidney Int* **2013**, *83*, 1144–1149, doi:10.1038/ki.2013.104.
139. Sahin, N. Oxalotrophic Bacteria. *Research in Microbiology* **2003**, *154*, 399–407, doi:10.1016/S0923-2508(03)00112-8.
140. Stern, J.M.; Moazami, S.; Qiu, Y.; Kurland, I.; Chen, Z.; Agalliu, I.; Burk, R.; Davies, K.P. Evidence for a Distinct Gut Microbiome in Kidney Stone Formers Compared to Non-Stone Formers. *Urolithiasis* **2016**, *44*, 399–407, doi:10.1007/s00240-016-0882-9.
141. Prevention (US), C. for D.C. and; Promotion (US), N.C. for C.D.P. and H.; Health (US), O. on S. and Cancer. In *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General*, Centers for Disease Control and Prevention (US), 2010.
142. Bertone-Johnson, E.; Snyder, L.; Moore, A. Environmental Tobacco Smoke and Risk of Malignant Lymphoma in Pet Cats. *American journal of epidemiology* **2002**, *156*, 268–273.
143. Demirtas, B.; Yanar, K.; Koenhemi, L.; Erozkhan Dusak, N.; Guzel, O.; Akdogan Kaymaz, A. Tobacco Smoke Induces Oxidative Stress and Alters Pro-Inflammatory Cytokines and Some Trace Elements in Healthy Indoor Cats. *Vet Res Forum* **2023**, *14*, 301–308, doi:10.30466/vrf.2022.545424.3357.
144. Kim, G.; Bae, J.; Kim, M.J.; Kwon, H.; Park, G.; Kim, S.-J.; Choe, Y.H.; Kim, J.; Park, S.-H.; Choe, B.-H.; et al. Delayed Establishment of Gut Microbiota in Infants Delivered by Cesarean Section. *Front. Microbiol.* **2020**, *11*, doi:10.3389/fmicb.2020.02099.

145. Kim, H.; Sitarik, A.; Woodcroft, K.; Zoratti, E.; Johnson, C. Birth Mode, Breastfeeding, Pet Exposure, and Antibiotic Use: Associations with the Gut Microbiome and Sensitization in Children. *Curr Allergy Asthma Rep* **2019**, *19*, 22, doi:10.1007/s11882-019-0851-9.
146. Gagnon, A.-C.; Langlade, C.; Rosset, E.; Buff, S. French Veterinarians' Opinions and Practices Regarding Early Neutering of Cats: A Convenience Sampling Survey Interpreted in an International Context. *Vet Rec* **2020**, *187*, e120, doi:10.1136/vr.105944.
147. Singh, R.K.; Chang, H.-W.; Yan, D.; Lee, K.M.; Ucmak, D.; Wong, K.; Abrouk, M.; Farahnik, B.; Nakamura, M.; Zhu, T.H.; et al. Influence of Diet on the Gut Microbiome and Implications for Human Health. *Journal of Translational Medicine* **2017**, *15*, 73, doi:10.1186/s12967-017-1175-y.
148. Zhang, P. Influence of Foods and Nutrition on the Gut Microbiome and Implications for Intestinal Health. *Int J Mol Sci* **2022**, *23*, 9588, doi:10.3390/ijms23179588.
149. Sonnenburg, E.D.; Smits, S.A.; Tikhonov, M.; Higginbottom, S.K.; Wingreen, N.S.; Sonnenburg, J.L. Diet-Induced Extinctions in the Gut Microbiota Compound over Generations. *Nature* **2016**, *529*, 212–215, doi:10.1038/nature16504.
150. Wu, L.; Tang, Z.; Chen, H.; Ren, Z.; Ding, Q.; Liang, K.; Sun, Z. Mutual Interaction between Gut Microbiota and Protein/Amino Acid Metabolism for Host Mucosal Immunity and Health. *Anim Nutr* **2021**, *7*, 11–16, doi:10.1016/j.aninu.2020.11.003.
151. Postler, T.S.; Ghosh, S. Understanding the Holobiont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System. *Cell Metab* **2017**, *26*, 110–130, doi:10.1016/j.cmet.2017.05.008.
152. Jensen, B.A.H.; Holm, J.B.; Larsen, I.S.; von Burg, N.; Derer, S.; Sonne, S.B.; Pærregaard, S.I.; Damgaard, M.V.; Indrelid, S.A.; Rivollier, A.; et al. Lysates of *Methylococcus Capsulatus* Bath Induce a Lean-like Microbiota, Intestinal FoxP3+RORγt+IL-17+ Tregs and Improve Metabolism. *Nat Commun* **2021**, *12*, 1093, doi:10.1038/s41467-021-21408-9.
153. Butteiger, D.N.; Hibberd, A.A.; McGraw, N.J.; Napawan, N.; Hall-Porter, J.M.; Krul, E.S. Soy Protein Compared with Milk Protein in a Western Diet Increases Gut Microbial Diversity and Reduces Serum Lipids in Golden Syrian Hamsters. *J Nutr* **2016**, *146*, 697–705, doi:10.3945/jn.115.224196.
154. Zhao, F.; Zhou, G.; Liu, X.; Song, S.; Xu, X.; Hooiveld, G.; Müller, M.; Liu, L.; Kristiansen, K.; Li, C. Dietary Protein Sources Differentially Affect the Growth of *Akkermansia Muciniphila* and Maintenance of the Gut Mucus Barrier in Mice. *Molecular Nutrition & Food Research* **2019**, *63*, 1900589, doi:10.1002/mnfr.201900589.
155. Jantchou, P.; Morois, S.; Clavel-Chapelon, F.; Boutron-Ruault, M.-C.; Carbonnel, F. Animal Protein Intake and Risk of Inflammatory Bowel Disease: The E3N Prospective Study. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* **2010**, *105*, 2195, doi:10.1038/ajg.2010.192.
156. Lecomte, V.; Kaakoush, N.O.; Maloney, C.A.; Raipuria, M.; Huinao, K.D.; Mitchell, H.M.; Morris, M.J. Changes in Gut Microbiota in Rats Fed a High Fat Diet Correlate with Obesity-Associated Metabolic Parameters. *PLoS One* **2015**, *10*, e0126931, doi:10.1371/journal.pone.0126931.
157. Caesar, R.; Tremaroli, V.; Kovatcheva-Datchary, P.; Cani, P.D.; Bäckhed, F. Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling. *Cell Metab* **2015**, *22*, 658–668, doi:10.1016/j.cmet.2015.07.026.
158. Staley, C.; Weingarden, A.R.; Khoruts, A.; Sadowsky, M.J. Interaction of Gut Microbiota with Bile Acid Metabolism and Its Influence on Disease States. *Appl Microbiol Biotechnol* **2017**, *101*, 47–64, doi:10.1007/s00253-016-8006-6.
159. Campbell, C.; McKenney, P.T.; Konstantinovskiy, D.; Isaeva, O.I.; Schizas, M.; Verter, J.; Mai, C.; Jin, W.-B.; Guo, C.-J.; Violante, S.; et al. Bacterial Metabolism of Bile Acids Promotes Generation of Peripheral Regulatory T Cells. *Nature* **2020**, *581*, 475–479, doi:10.1038/s41586-020-2193-0.
160. Bakke, D.; Sun, J. Ancient Nuclear Receptor VDR With New Functions: Microbiome and Inflammation. *Inflamm Bowel Dis* **2018**, *24*, 1149–1154, doi:10.1093/ibd/izy092.
161. Kang, S.W.; Kim, S.H.; Lee, N.; Lee, W.-W.; Hwang, K.-A.; Shin, M.S.; Lee, S.-H.; Kim, W.-U.; Kang, I. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Promotes FOXP3 Expression via Binding to Vitamin D Response Elements in Its Conserved Noncoding Sequence Region. *J Immunol* **2012**, *188*, 5276–5282, doi:10.4049/jimmunol.1101211.

162. Clark, A.; Mach, N. Role of Vitamin D in the Hygiene Hypothesis: The Interplay between Vitamin D, Vitamin D Receptors, Gut Microbiota, and Immune Response. *Front Immunol* **2016**, *7*, 627, doi:10.3389/fimmu.2016.00627.
163. Saltiel, A.R. Insulin Signaling in the Control of Glucose and Lipid Homeostasis. *Handb Exp Pharmacol* **2016**, *233*, 51–71, doi:10.1007/164_2015_14.
164. Khan, S.; Waliullah, S.; Godfrey, V.; Khan, M.A.W.; Ramachandran, R.A.; Cantarel, B.L.; Behrendt, C.; Peng, L.; Hooper, L.V.; Zaki, H. Dietary Simple Sugars Alter Microbial Ecology in the Gut and Promote Colitis in Mice. *Sci Transl Med* **2020**, *12*, eaay6218, doi:10.1126/scitranslmed.aay6218.
165. Francavilla, R.; Calasso, M.; Calace, L.; Siragusa, S.; Ndagijimana, M.; Vernocchi, P.; Brunetti, L.; Mancino, G.; Tedeschi, G.; Guerzoni, E.; et al. Effect of Lactose on Gut Microbiota and Metabolome of Infants with Cow's Milk Allergy. *Pediatric Allergy and Immunology* **2012**, *23*, 420–427, doi:10.1111/j.1399-3038.2012.01286.x.
166. Jeffery, I.B.; O'Toole, P.W. Diet-Microbiota Interactions and Their Implications for Healthy Living. *Nutrients* **2013**, *5*, 234–252, doi:10.3390/nu5010234.
167. Suez, J.; Korem, T.; Zeevi, D.; Zilberman-Schapira, G.; Thaiss, C.A.; Maza, O.; Israeli, D.; Zmora, N.; Gilad, S.; Weinberger, A.; et al. Artificial Sweeteners Induce Glucose Intolerance by Altering the Gut Microbiota. *Nature* **2014**, *514*, 181–186, doi:10.1038/nature13793.
168. Mobley, A.R.; Jones, J.M.; Rodriguez, J.; Slavin, J.; Zelman, K.M. Identifying Practical Solutions to Meet America's Fiber Needs: Proceedings from the Food & Fiber Summit. *Nutrients* **2014**, *6*, 2540–2551, doi:10.3390/nu6072540.
169. David, L.A.; Maurice, C.F.; Carmody, R.N.; Gootenberg, D.B.; Button, J.E.; Wolfe, B.E.; Ling, A.V.; Devlin, A.S.; Varma, Y.; Fischbach, M.A.; et al. Diet Rapidly and Reproducibly Alters the Human Gut Microbiome. *Nature* **2014**, *505*, 559–563, doi:10.1038/nature12820.
170. Desai, M.S.; Seekatz, A.M.; Koropatkin, N.M.; Kamada, N.; Hickey, C.A.; Wolter, M.; Pudlo, N.A.; Kitamoto, S.; Terrapon, N.; Muller, A.; et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell* **2016**, *167*, 1339–1353.e21, doi:10.1016/j.cell.2016.10.043.
171. Li, X.; Guo, J.; Ji, K.; Zhang, P. Bamboo Shoot Fiber Prevents Obesity in Mice by Modulating the Gut Microbiota. *Sci Rep* **2016**, *6*, 32953, doi:10.1038/srep32953.
172. Singh, V.; Yeoh, B.S.; Walker, R.E.; Xiao, X.; Saha, P.; Golonka, R.M.; Cai, J.; Bretin, A.C.A.; Cheng, X.; Liu, Q.; et al. Microbiota Fermentation-NLRP3 Axis Shapes the Impact of Dietary Fibres on Intestinal Inflammation. *Gut* **2019**, *68*, 1801–1812, doi:10.1136/gutjnl-2018-316250.
173. Rhodes, J.M. Nutrition and Gut Health: The Impact of Specific Dietary Components - It's Not Just Five-a-Day. *Proc Nutr Soc* **2021**, *80*, 9–18, doi:10.1017/S0029665120000026.
174. Hamaker, B.R.; Tuncil, Y.E. A Perspective on the Complexity of Dietary Fiber Structures and Their Potential Effect on the Gut Microbiota. *J Mol Biol* **2014**, *426*, 3838–3850, doi:10.1016/j.jmb.2014.07.028.
175. Modulation of the Gastrointestinal Microbiome with Nondigestible Fermentable Carbohydrates To Improve Human Health Available online: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/microbiolspec.bad-0019-2017> (accessed on 18 March 2024).
176. Sonnenburg, E.D.; Sonnenburg, J.L. Starving Our Microbial Self: The Deleterious Consequences of a Diet Deficient in Microbiota-Accessible Carbohydrates. *Cell Metab* **2014**, *20*, 779–786, doi:10.1016/j.cmet.2014.07.003.
177. de Godoy, M.R.C.; Kerr, K.R.; Fahey, G.C. Alternative Dietary Fiber Sources in Companion Animal Nutrition. *Nutrients* **2013**, *5*, 3099–3117, doi:10.3390/nu5083099.
178. Pérez-Jiménez, J.; Neveu, V.; Vos, F.; Scalbert, A. Identification of the 100 Richest Dietary Sources of Polyphenols: An Application of the Phenol-Explorer Database. *Eur J Clin Nutr* **2010**, *64 Suppl 3*, S112–120, doi:10.1038/ejcn.2010.221.
179. Pandey, Kavita.R.; Naik, Suresh.R.; Vakil, Babu.V. Probiotics, Prebiotics and Synbiotics- a Review. *J Food Sci Technol* **2015**, *52*, 7577–7587, doi:10.1007/s13197-015-1921-1.
180. Tzounis, X.; Rodriguez-Mateos, A.; Vulevic, J.; Gibson, G.R.; Kwik-Urbe, C.; Spencer, J.P.E. Prebiotic Evaluation of Cocoa-Derived Flavanols in Healthy Humans by Using a Randomized, Controlled, Double-Blind, Crossover Intervention Study. *Am J Clin Nutr* **2011**, *93*, 62–72, doi:10.3945/ajcn.110.000075.

181. Parkar, S.G.; Stevenson, D.E.; Skinner, M.A. The Potential Influence of Fruit Polyphenols on Colonic Microflora and Human Gut Health. *Int J Food Microbiol* **2008**, *124*, 295–298, doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2008.03.017.
182. Lee, H.C.; Jenner, A.M.; Low, C.S.; Lee, Y.K. Effect of Tea Phenolics and Their Aromatic Fecal Bacterial Metabolites on Intestinal Microbiota. *Res Microbiol* **2006**, *157*, 876–884, doi:10.1016/j.resmic.2006.07.004.
183. Lopez-Legarrea, P.; Fuller, N.R.; Zulet, M.A.; Martinez, J.A.; Caterson, I.D. The Influence of Mediterranean, Carbohydrate and High Protein Diets on Gut Microbiota Composition in the Treatment of Obesity and Associated Inflammatory State. *Asia Pac J Clin Nutr* **2014**, *23*, 360–368, doi:10.6133/apjcn.2014.23.3.16.
184. Jewell, D.E.; Jackson, M.I.; Cochrane, C.-Y.; Badri, D.V. Feeding Fiber-Bound Polyphenol Ingredients at Different Levels Modulates Colonic Postbiotics to Improve Gut Health in Cats. *Animals (Basel)* **2022**, *12*, 1654, doi:10.3390/ani12131654.
185. Roca-Saavedra, P.; Mendez-Vilabril, V.; Miranda, J.M.; Nebot, C.; Cardelle-Cobas, A.; Franco, C.M.; Cepeda, A. Food Additives, Contaminants and Other Minor Components: Effects on Human Gut Microbiota—a Review. *J Physiol Biochem* **2018**, *74*, 69–83, doi:10.1007/s13105-017-0564-2.
186. Chassaing, B.; Koren, O.; Goodrich, J.K.; Poole, A.C.; Srinivasan, S.; Ley, R.E.; Gewirtz, A.T. Dietary Emulsifiers Impact the Mouse Gut Microbiota Promoting Colitis and Metabolic Syndrome. *Nature* **2015**, *519*, 92–96, doi:10.1038/nature14232.
187. Marchesi, J.R.; Adams, D.H.; Fava, F.; Hermes, G.D.A.; Hirschfield, G.M.; Hold, G.; Quraishi, M.N.; Kinross, J.; Smidt, H.; Tuohy, K.M.; et al. The Gut Microbiota and Host Health: A New Clinical Frontier. *Gut* **2016**, *65*, 330–339, doi:10.1136/gutjnl-2015-309990.
188. Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte Available online: <https://www.anses.fr/fr/content/effets-des-probiotiques-et-pr%C3%A9biotiques-sur-la-flore-et-l'immunit%C3%A9-de-l'homme-adulte-1> (accessed on 18 March 2024).
189. Nutrition Division *Probiotics in Food: Health and Nutritional Properties and Guidelines for Evaluation - Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria*; FAO Food and Nutrition Paper; FAO/WHO: Rome, Italy, 2006; ISBN 978-92-5-105513-7.
190. EU Innovation Network (EU-IN) | European Medicines Agency Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/eu-innovation-network-eu> (accessed on 18 March 2024).
191. Kim, K.O.; Gluck, M. Fecal Microbiota Transplantation: An Update on Clinical Practice. *Clin Endosc* **2019**, *52*, 137–143, doi:10.5946/ce.2019.009.
192. Quraishi, M.N.; Widlak, M.; Bhala, N.; Moore, D.; Price, M.; Sharma, N.; Iqbal, T.H. Systematic Review with Meta-Analysis: The Efficacy of Faecal Microbiota Transplantation for the Treatment of Recurrent and Refractory Clostridium Difficile Infection. *Aliment Pharmacol Ther* **2017**, *46*, 479–493, doi:10.1111/apt.14201.
193. Choi, H.H.; Cho, Y.-S. Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *Clin Endosc* **2016**, *49*, 257–265, doi:10.5946/ce.2015.117.
194. Costello, S.P.; Soo, W.; Bryant, R.V.; Jairath, V.; Hart, A.L.; Andrews, J.M. Systematic Review with Meta-Analysis: Faecal Microbiota Transplantation for the Induction of Remission for Active Ulcerative Colitis. *Aliment Pharmacol Ther* **2017**, *46*, 213–224, doi:10.1111/apt.14173.
195. Rich, L.J.; Fabricant, C.G. Urethral Obstruction in Male Cats: Transmission Studies. *Can J Comp Med* **1969**, *33*, 164–165.
196. Moreno-Indias, I.; Sánchez-Alcoholado, L.; Sánchez-Garrido, M.Á.; Martín-Núñez, G.M.; Pérez-Jiménez, F.; Tena-Sempere, M.; Tinahones, F.J.; Queipo-Ortuño, M.I. Neonatal Androgen Exposure Causes Persistent Gut Microbiota Dysbiosis Related to Metabolic Disease in Adult Female Rats. *Endocrinology* **2016**, *157*, 4888–4898, doi:10.1210/en.2016-1317.
197. Org, E.; Mehrabian, M.; Parks, B.W.; Shipkova, P.; Liu, X.; Drake, T.A.; Lusic, A.J. Sex Differences and Hormonal Effects on Gut Microbiota Composition in Mice. *Gut Microbes* **2016**, *7*, 313–322, doi:10.1080/19490976.2016.1203502.

198. He, S.; Li, H.; Yu, Z.; Zhang, F.; Liang, S.; Liu, H.; Chen, H.; Lü, M. The Gut Microbiome and Sex Hormone-Related Diseases. *Front Microbiol* **2021**, *12*, 711137, doi:10.3389/fmicb.2021.711137.
199. Lennartsson, A.-K.; Kushnir, M.M.; Bergquist, J.; Jonsdottir, I.H. DHEA and DHEA-S Response to Acute Psychosocial Stress in Healthy Men and Women. *Biol Psychol* **2012**, *90*, 143–149, doi:10.1016/j.biopsycho.2012.03.003.
200. Reines, B.P.; Wagner, R.A. Resurrecting FUS: Adrenal Androgens as an Ultimate Cause of Hematuria, Periuria, Pollakuria, Stranguria, Urolithiasis and Obstruction in Neutered Cats. *Front. Vet. Sci.* **2018**, *5*, 207, doi:10.3389/fvets.2018.00207.
201. Parker, K.S.; Crowley, J.R.; Stephens-Shields, A.J.; van Bokhoven, A.; Lucia, M.S.; Lai, H.H.; Andriole, G.L.; Hooton, T.M.; Mullins, C.; Henderson, J.P. Urinary Metabolomics Identifies a Molecular Correlate of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome in a Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain (MAPP) Research Network Cohort. *EBioMedicine* **2016**, *7*, 167–174, doi:10.1016/j.ebiom.2016.03.040.
202. Lee, Y.H.; Huang, W.C.; Chiang, H.; Chen, M.T.; Huang, J.K.; Chang, L.S. Determinant Role of Testosterone in the Pathogenesis of Urolithiasis in Rats. *J Urol* **1992**, *147*, 1134–1138, doi:10.1016/s0022-5347(17)37502-x.
203. Seale, J.V.; Wood, S.A.; Atkinson, H.C.; Bate, E.; Lightman, S.L.; Ingram, C.D.; Jessop, D.S.; Harbuz, M.S. Gonadectomy Reverses The Sexually Diergic Patterns Of Circadian and Stress-Induced Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity In Male and Female Rats. *Journal of Neuroendocrinology* **2004**, *16*, 516–524, doi:10.1111/j.1365-2826.2004.01195.x.
204. Effects of Castration on Penile Extracellular Matrix Morphology in Domestic Cats Available online: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/1098612X16689405> (accessed on 18 March 2024).

Sauvanne DOMINICI

**ROLE DU MICROBIOTE DANS LA PATHOGENIE DU COMPLEXE CYSTITITE
IDIOPATHIQUE FELINE / OBSTRUCTION URETRALE CHEZ LE CHAT**

**THE ROLE OF MICROBIOTA IN THE PATHOGENESIS OF THE FELINE
IDIOPATHIC CYSTITIS / URETHRAL OBSTRUCTION COMPLEX IN CATS**

Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire : Nantes, le 01/07/2024

RESUME

Le complexe cystite idiopathique féline-obstruction urétrale féline (CIF-OUF) est l'une des maladies urinaires les plus courantes du chat et peut devenir une urgence vitale. Néanmoins, elle reste à ce jour sans étiologie connue, ce qui implique une gestion difficile et souvent insatisfaisante vis-à-vis des récurrences de la maladie. Ces dernières assombrissent drastiquement le pronostic pour le chat domestique. Ainsi la piste d'un déséquilibre du microbiome semble plausible mais les données sur l'étude des microbiomes du chat manquent. Une première partie de cette thèse s'attèle à définir les notions entourant le thème du microbiome ainsi qu'à en expliciter les enjeux. Elle apporte également un regard critique sur les différentes méthodes d'analyse des microbiomes. La seconde partie établit plusieurs modélisations du complexe pathologique du chat à partir de maladies humaines que sont la maladie de Crohn, la cystite interstitielle humaine et les uropathies obstructives. Ces modélisations présentent l'hypothèse d'un déséquilibre du microbiome tant urinaire qu'intestinal comme un élément clé de la pathogénie du complexe CIF-OUF. Enfin la troisième partie de cette thèse est dédiée aux pistes thérapeutiques à étudier suite à cette découverte. Ces pistes sont : la gestion de l'environnement, de l'alimentation, la modulation du microbiote par divers outils et enfin la gestion hormonale de cette maladie. En conclusion, cette thèse apporte une nouvelle hypothèse étiologique à une maladie problématique chez le chat domestique ainsi que de nouvelles pistes d'études en ce qui concerne la prévention et la gestion thérapeutique de cette maladie.

MOTS CLES :

Chat, syndrome urologique félin, cystite idiopathique, obstruction urétrale, microbiote, pathogénie, modélisation, médecine humaine, thérapeutique, prévention, étiologie.

DATE DE SOUTENANCE : 01/07/2024