



**HAL**  
open science

# Evolution de fonctionnalités microbiennes fécales après transplantation de microbiote fécal chez les chiens atteints d'entéropathie inflammatoire chronique

Pierre-Etienne Bruchier

## ► To cite this version:

Pierre-Etienne Bruchier. Evolution de fonctionnalités microbiennes fécales après transplantation de microbiote fécal chez les chiens atteints d'entéropathie inflammatoire chronique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04848870

**HAL Id: dumas-04848870**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04848870v1>**

Submitted on 19 Dec 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.

ANNEE 2024 - Thèse n° 95

# Évolution de fonctionnalités microbiennes fécales après transplantation de microbiote fécal chez les chiens atteints d'entéropathie inflammatoire chronique

## THÈSE

pour l'obtention du diplôme d'État de  
**DOCTEUR VÉTÉRINAIRE**

présentée et soutenue publiquement devant l'UFR de Médecine de l'Université de Nantes  
le 21 octobre 2024  
par

**Pierre-Etienne Léonard Ludovic BRUCHIER**

Sous la direction de  
**Juan HERNANDEZ**

Président du jury : Monsieur Jean-Michel CAPPELIER,  
Professeur, DVM, PhD, DECVPH à Oniris VetAgroBio Nantes – École Nationale  
Vétérinaire

Membres du jury : Monsieur Juan HERNANDEZ  
Professeur associé, DVM, PhD, DACVIM, DECVIM-CA à Oniris VetAgroBio  
Nantes – École Nationale Vétérinaire

Madame Amandine DRUT  
Maître de conférences, DVM, PhD, DECVIM-CA à Oniris VetAgroBio – École  
Nationale Vétérinaire

Membre invité : Monsieur Moez RHIMI  
Directeur de recherche (DR2), PhD, HDR à l'Institut National de Recherche pour  
l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement. Équipe MIHA (Microbiota  
Interaction with Human and Animal) - Micalis



ANNEE 2024 - Thèse n° 95

# Évolution de fonctionnalités microbiennes fécales après transplantation de microbiote fécal chez les chiens atteints d'entéropathie inflammatoire chronique

## THÈSE

pour l'obtention du diplôme d'État de  
**DOCTEUR VÉTÉRINAIRE**

présentée et soutenue publiquement devant l'UFR de Médecine de l'Université de Nantes  
le 21 octobre 2024  
par

**Pierre-Etienne Léonard Ludovic BRUCHIER**

Sous la direction de  
**Juan HERNANDEZ**

Président du jury : Monsieur Jean-Michel CAPPELIER,  
Professeur, DVM, PhD, DECVPH à Oniris VetAgroBio Nantes – École Nationale  
Vétérinaire

Membres du jury : Monsieur Juan HERNANDEZ  
Professeur associé, DVM, PhD, DACVIM, DECVIM-CA à Oniris VetAgroBio  
Nantes – École Nationale Vétérinaire

Madame Amandine DRUT  
Maître de conférences, DVM, PhD, DECVIM-CA à Oniris VetAgroBio – École  
Nationale Vétérinaire

Membre invité : Monsieur Moez RHIMI  
Directeur de recherche (DR2), PhD, HDR à l'Institut National de Recherche pour  
l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement. Équipe MIHA (Microbiota  
Interaction with Human and Animal) - Micalis



## 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) Marc GOGNY (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) Emmanuel JAFFRES (MC)	Mathilde MOSSER (MC) Boris MISERY (MC) Raouf TAREB (MC) Quentin PRUVOST (CEC)
PACENV = VET1	Eléonore BOUGUYON (PRAG) Nicolas BROSSAUD (PRAG)	Charlotte MOCQUARD (PRAG) Aurore CALVEL (PRAG)

## Département **SAESP** Santé des Animaux d'Élevage et Santé Publique

Responsable : **Raphaël GUATTEO** – Adjoint : **Jean-Michel CAPPELIER**

Élevage, nutrition et santé des animaux domestiques	Nathalie BAREILLE (Pr) François BEAUDEAU (Pr) Christine FOURICHON (Pr)	Juan Manuel ARIZA CHACON (MC) Ségolène CALVEZ 5(Pr) Aurélien MADOUASSE (MC) Nora NAVARRO-GONZALES (MC)
Infectiologie	Alain CHAUVIN (Pr) Emmanuelle MOREAU (Pr) Nathalie RUVOEN-CLOUET (Pr)	Albert AGOULON (MC) Suzanne BASTIAN (MC) Léa LOISEL (AERC) Kenny OBERLE (MC) Nadine RAVINET (MC)

	Pauline MAISONNASSE (CERC)	
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 GOYENVALLE (MC HDR)	Pierre MAITRE (MC) Caroline TESSIER (MC) Gwénola TOUZOT-JOURDE (MC) Claire DEFOURMSTRAUX (MC)
Dermatologie, parasitologie des carnivores et des équidés, mycologie	Jacques GUILLOT (Pr) Emmanuel BENSIGNOR (Pr Ass)	Sabrina VIEU (AERC) 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 SENECAAT (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)	Alain LEBAIL (Pr) Olivier ROUAUD (Pr) Kévin CROUVISIER-URION (MC) Vanessa JURY (Pr)	Jean-Yves MONTEAU (MC HDR) Eve-Anne NORWOOD (MC) Raphaël PORYLES (MC) Laurence POTTIER (MC)
---	---	---

Michel HAVET (Pr)	Emilie KORBEL (MC)	Cyril TOUBLANC (MC)
PAC-ING	Cyril Gaillard (PCEA)	
<b>Département MSC Management, statistiques et communication</b>		
Responsable : <b>Samira ROUSSELIERE</b> – Adjointe : <b>Véronique CARIOU</b>		
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 : Pierre-Etienne Bruchier
- Année de soutenance : 2024
- Titre de la thèse : Évolution de fonctionnalités microbiennes fécales après transplantation de microbiote fécal chez les chiens atteints d'entéropathie inflammatoire chronique
- Intitulé du diplôme : Thèse de doctorat vétérinaire
- Université de soutenance : Faculté de Médecine de Nantes.
- École de soutenance : Oniris VetAgrobio Nantes
- Nombre de pages : 136 p.

## **Remerciements**

**A l'ensemble des membres du jury,**

**À Monsieur le Professeur CAPPELIER Jean-Michel,**

*Professeur à Oniris VetAgroBio Nantes*

Pour l'honneur que vous nous faites de présider ce jury de thèse.

Mes plus sincères remerciements.

**À Monsieur le Professeur HERNANDEZ-RODRIGUEZ Juan,**

*Professeur associé à Oniris VetAgroBio Nantes*

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de travailler avec moi.

Pour m'avoir encadré tout au long de ce travail de thèse.

Mes plus sincères remerciements.

**Au Docteur DRUT Amandine,**

*Maitre de conférences à Oniris VetAgroBio Nantes,*

Pour l'honneur que vous nous faites d'évaluer cette thèse et de faire partie de ce jury.

Mes plus sincères remerciements.

**À Monsieur RHIMI Moez et l'équipe du MIHA de l'INRAE,**

Pour votre expertise et votre accueil en stage au sein de votre unité.

Merci d'avoir pris le temps de m'initier à vos travaux.



## Table des matières

<i>Liste des tableaux</i> .....	15
<i>Liste des figures</i> .....	17
<i>Listes des abréviations</i> .....	19
<i>Introduction</i> .....	23
<b>PREMIÈRE PARTIE : INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	25
<b>1 Les entéropathies inflammatoires chroniques chez le chien</b> .....	26
<b>1.1 Définition</b> .....	26
<b>1.2 La classification des entéropathies inflammatoires chroniques du chien</b> .....	26
1.2.1 Les entéropathies inflammatoires chroniques répondant aux changements alimentaires .....	26
1.2.2 Une nouvelle classification proposée, les entéropathies inflammatoires chroniques répondant à la modulation du microbiote.....	26
1.2.3 Les entéropathies inflammatoires chroniques répondant aux immunosuppresseurs .....	27
1.2.4 Les entéropathies inflammatoires chroniques réfractaires .....	28
1.2.5 Les entéropathies inflammatoires chroniques avec perte de protéines .....	28
1.2.6 L'évolution de la classification des entéropathies inflammatoires chroniques.....	29
<b>1.3 La physiopathologie des entéropathies inflammatoires chroniques</b> .....	30
1.3.1 Les prédispositions génétiques.....	30
1.3.2 Une réponse immunitaire modifiée .....	31
1.3.3 Le rôle du microbiote .....	32
1.3.4 Le rôle de l'environnement .....	33
1.3.5 Le rôle de l'alimentation .....	34
<b>1.4 Les scores cliniques lors d'entéropathie inflammatoire chronique</b> .....	34
1.4.1 Le score clinique lors de maladie inflammatoire chronique de l'intestin .....	34
1.4.2 Le score clinique lors d'entéropathie inflammatoire chronique.....	35
<b>1.5 Les méthodes diagnostiques des entéropathies chroniques</b> .....	36
1.5.1 Les signes cliniques d'appel et le diagnostic différentiel.....	37
1.5.2 Exclure les causes infectieuses et non inflammatoires.....	38
1.5.3 Premier diagnostic thérapeutique : les changements alimentaires .....	39
1.5.4 Deuxième diagnostic thérapeutique : la modulation du microbiote.....	41
1.5.5 L'apport de l'échographie abdominale.....	41
1.5.6 L'apport de l'endoscopie et de l'histologie.....	42
1.5.7 L'évolution à long terme de la réponse thérapeutique .....	42
<b>1.6 Les biomarqueurs lors d'entéropathie inflammatoire chronique</b> .....	43
1.6.1 Un biomarqueur de pertes de protéines fécales : inhibiteur de la protéinase alpha1 .....	43
1.6.2 Des biomarqueurs : concentrations en cobalamine, acide méthylmalonique et en folate dans le sang .....	44
1.6.3 Des bactéries comme biomarqueurs du microbiote, l'indice de dysbiose .....	45
1.6.4 Un biomarqueur de l'inflammation : la protéine C-réactive .....	46
1.6.5 Un biomarqueur de l'inflammation : les protéines de phase aiguë de l'inflammation .....	47
1.6.6 Un biomarqueur de l'inflammation : la calprotectine ou le complexe protéique S100A8/A9.....	47
<b>1.7 Le traitement des entéropathies inflammatoires chroniques du chien</b> .....	47
1.7.1 Les essais alimentaires .....	48
1.7.2 La modulation du microbiote .....	48
1.7.3 Les traitements des entéropathies inflammatoires répondant aux immunosuppresseurs : les glucocorticoïdes.....	49
1.7.4 Les traitements des entéropathies inflammatoires répondant aux immunosuppresseurs : molécules de seconde intention .....	50

1.7.5	Les traitements des entéropathies inflammatoires avec perte de protéines .....	50
1.7.6	Les traitements des complications .....	51
<b>2</b>	<b>Le microbiote intestinal .....</b>	<b>52</b>
<b>2.1</b>	<b>Le microbiote intestinal du chien sain .....</b>	<b>52</b>
2.1.1	La composition du microbiote intestinal chez un animal sain .....	52
2.1.2	Le rôle fonctionnel du microbiote dans le maintien de l'homéostasie .....	53
2.1.3	La production d'acides gras à courte chaîne .....	54
2.1.4	La biotransformation des acides biliaires .....	56
2.1.5	Les acides aminés, l'exemple du tryptophane .....	58
2.1.6	L'équilibre protéolytique et le microbiote .....	58
2.1.7	La régulation de l'activité protéolytique, les inhibiteurs microbiens des protéases .....	59
<b>2.2</b>	<b>Les méthodes d'analyse du microbiote .....</b>	<b>59</b>
2.2.1	La culture bactérienne .....	60
	L'analyse de l'acide désoxyribonucléique codant pour l'acide ribonucléique 16S .....	60
2.2.2	.....	60
2.2.3	La réaction en chaîne par polymérase quantitative .....	62
2.2.4	La méthode d'hybridation fluorescente <i>in situ</i> .....	62
2.2.5	Les limites des outils moléculaires .....	63
2.2.6	Les notions de métagénomique et transcriptomique .....	63
<b>2.3</b>	<b>La modification du microbiote lors d'entéropathie inflammatoire chronique .....</b>	<b>64</b>
2.3.1	La dysbiose du microbiote intestinal .....	64
2.3.2	La modification du métabolisme des acides biliaires .....	65
2.3.3	La modification du métabolisme des acides gras à courte chaîne .....	66
2.3.4	La modification de l'activité des protéases à sérine et à cystéine .....	67
2.3.5	La modification des serpins, inhibiteurs des protéases à sérine .....	68
2.3.6	La modification du métabolisme du tryptophane .....	68
<b>2.4</b>	<b>Les moyens disponibles pour moduler le microbiote .....</b>	<b>69</b>
2.4.1	L'alimentation .....	69
2.4.2	Les probiotiques .....	69
2.4.3	Les prébiotiques .....	70
2.4.4	Les symbiotiques .....	70
2.4.5	Les postbiotiques .....	70
2.4.6	La cholestyramine .....	71
2.4.7	Les antibiotiques .....	71
2.4.8	La transplantation de microbiote fécal .....	71
2.4.8.1	L'utilisation de la transplantation de microbiote fécal en médecine vétérinaire .....	72
2.4.8.1.1	Les indications en médecine vétérinaire .....	72
2.4.8.1.2	Les risques et limites .....	72
2.4.8.1.3	Les prérequis pour le receveur .....	72
2.4.8.1.4	Les prérequis pour le donneur .....	73
2.4.8.2	Les mécanismes supposés de la transplantation du microbiote fécal .....	73
2.4.8.2.1	La notion d'exclusion de niche écologique .....	74
2.4.8.2.2	La notion de compétition pour les ressources .....	74
2.4.8.2.3	La notion de formation de composés antimicrobiens .....	75
2.4.8.2.4	L'augmentation de la production d'acides biliaires secondaires .....	76
2.4.8.2.5	L'intervention des bactériophages .....	76
2.4.8.2.6	Les modifications des populations bactériennes du receveur .....	77
2.4.8.2.7	L'augmentation de la concentration des acides gras à courtes chaînes .....	78
2.4.8.3	L'efficacité de la transplantation de microbiote fécal lors d'entéropathie inflammatoire chronique .....	79
	<b>DEUXIÈME PARTIE : RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX .....</b>	<b>81</b>
<b>1</b>	<b>Questionnement scientifique .....</b>	<b>82</b>
<b>2</b>	<b>Matériels et méthodes .....</b>	<b>83</b>
<b>2.1</b>	<b>Conception de l'étude .....</b>	<b>83</b>
<b>2.2</b>	<b>Formation de la cohorte .....</b>	<b>84</b>

2.2.1	Critères d'inclusion .....	84
2.2.2	Critères de non inclusion.....	84
<b>2.3</b>	<b>Recueil des données dans l'étude.....</b>	<b>85</b>
2.3.1	Score CCECAI .....	85
2.3.2	Activité protéolytique.....	85
2.3.3	Concentrations des acides biliaires fécaux.....	86
2.3.4	Acides à gras à courtes chaînes .....	86
<b>2.4</b>	<b>Analyse statistique .....</b>	<b>86</b>
<b>3</b>	<b>Résultats .....</b>	<b>87</b>
<b>3.1</b>	<b>Description de la cohorte.....</b>	<b>87</b>
<b>3.2</b>	<b>Distinction entre les succès cliniques durables, les succès cliniques temporaires et les échecs.</b> <b>88</b>	
<b>3.3</b>	<b>Modification du score CCECAI au bout de 30 jours et au bout de 90 jours. ....</b>	<b>89</b>
<b>3.4</b>	<b>Modification de l'activité protéolytique fécale.....</b>	<b>90</b>
<b>3.5</b>	<b>Modification du profil des acides biliaires fécaux.....</b>	<b>92</b>
<b>3.6</b>	<b>Modification du profil des acides gras à courtes chaînes fécaux.....</b>	<b>96</b>
<b>4</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>99</b>
<b>4.1</b>	<b>Synthèse des résultats.....</b>	<b>99</b>
<b>4.2</b>	<b>Efficacité clinique de la transplantation de microbiote fécal lors d'entéropathie inflammatoire chronique.....</b>	<b>99</b>
<b>4.3</b>	<b>Lien entre la transplantation de microbiote fécale et l'évolution du profil des acides gras à courtes chaînes .....</b>	<b>100</b>
<b>4.4</b>	<b>Lien entre la transplantation de microbiote fécal et l'évolution du profil des acides biliaires</b> <b>101</b>	
<b>4.5</b>	<b>Lien entre la transplantation de microbiote fécal et l'évolution des activités protéolytiques fécales</b>	<b>102</b>
<b>4.6</b>	<b>Hypothèses sur les variations d'abondance des bactéries .....</b>	<b>103</b>
4.6.1	Activité protéolytique et abondance de certaines bactéries.....	103
4.6.2	Profils des acides biliaires et abondance de certaines bactéries.....	103
4.6.3	Profils des acides gras à courtes chaînes et abondance de certaines bactéries.....	104
<b>4.7</b>	<b>Rôle supposé de la transplantation de microbiote fécal dans les modifications fonctionnelles microbiennes observées .....</b>	<b>105</b>
<b>4.8</b>	<b>Pistes d'amélioration de l'efficacité de la transplantation de microbiote fécale.....</b>	<b>105</b>
4.8.1	Meilleurs choix des donneurs.....	105
4.8.2	Réalisation d'une banque de selles.....	106
<b>4.9</b>	<b>Limites de l'étude.....</b>	<b>106</b>
<b>4.10</b>	<b>Pistes d'amélioration .....</b>	<b>107</b>
	<b>Conclusion.....</b>	<b>109</b>



## Liste des tableaux

Tableau 1 : Principales lésions histologiques observés lors d'entéropathie inflammatoire chronique (Jergens et al., 2014) .....	27
Tableau 2 : Principales causes de PLE chez le chien (Craven and Washabau, 2019) .....	28
Tableau 3 : Prédispositions de certaines races à certaines entéropathies inflammatoires chroniques .....	31
Tableau 4 : Variation de l'abondance relative de certaines bactéries du microbiote intestinal chez les chiens atteints d'EIC .....	33
Tableau 5 : Sévérité de la MICI en sommant les 6 paramètres du CIBDAI .....	35
Tableau 6 : Comparaison du score CCECAI et du score CIBDAI .....	36
Tableau 7 : Diagnostic différentiel des troubles digestifs chez le chien, (Hernandez, 2020) (modifié) .....	38
Tableau 8 : Analyses sanguines permettant d'explorer les causes métaboliques de troubles digestifs chez le chien (Suchodolski, Dowd, et al., 2012; Félix, Souza and de Oliveira, 2022) .....	38
Tableau 9 : Bilan malabsorption et maldigestion (Simpson and Jergens, 2011) .....	39
Tableau 10 : Utilité clinique des biomarqueurs en médecine vétérinaire .....	43
Tableau 11 : Actions des acides biliaires sur la composition du microbiote .....	57
Tableau 12 : Critères de sélection du donneur lors de transplantation de microbiote fécal (Chaitman and Gaschen, 2021) .....	73
Tableau 13 : Les concentrations des différentes solutions de substrats et d'inhibiteurs .....	86
Tableau 14 : Répartition des sexes dans l'étude .....	87
Tableau 15 : Répartition des races au sein de l'étude .....	87
Tableau 16 : Type d'alimentation à J0 .....	87
Tableau 17 : Répartition entre les succès cliniques transitoires, les succès cliniques durables et les échecs cliniques .....	88
Tableau 18 : Comparaison des activités protéolytiques après l'ajout d'un inhibiteur. *** = p-value <0,001 .....	91
Tableau 19 : Concentrations des différents acides biliaires dans les selles à J0 et J90. p = p-value ; * : p-value <0,05 ; ** : p-value <0,01 .....	92
Tableau 20 : Concentrations des différents acides biliaires totaux dans les selles à J0 et J90. p-value non disponible .....	93
Tableau 21 : Profil des AGCC dans les selles à J0 et J90. p = p-value ; * = p<0,05 ; ** = p<0,01 ....	96
Tableau 22 : AGCC totaux à J0 et J90. P-value non disponible .....	96
Tableau 23 : Quantités de certains AGCC avant et après TMF .....	101
Tableau 24 : Comparaison entre l'utilisation de selles fraîches ou de selles congelées pour la réalisation de transplantation de microbiote fécal .....	106



## Liste des figures

Figure 1 : Nouvelle classification des entéropathies inflammatoires chroniques proposée par (Dupouy-Manescau et al. 2024). FRE = Food Responsive Enteropathy = entéropathie répondant au changement alimentaire. FR-PLE = Food Responsive Protein-Losing enteropathy = entéropathie par perte de protéines répondant au changement alimentaire. MrMRE = Microbiota related Modulation Responsive Enteropathy = entéropathie répondant à la modulation du microbiote. IRE = Immunosuppressant Responsive Enteropathy = entéropathie répondant aux immunomodulateurs. IR-PLE = Immunosuppressant Responsive Protein-Losing enteropathy = entéropathie par perte de protéines répondant aux immunosuppresseurs. NRE = Non Responsive Enteropathy = entéropathie de répondant pas au traitement. NR-PLE = Non responsive Protein-Losing Enteropathy = entéropathie par perte de protéines ne répondant à aucun traitement (Dupouy-Manescau et al. 2024).....	29
Figure 2 : Facteurs contribuant à l'apparition et à l'entretien des entéropathies inflammatoires chroniques.....	30
Figure 3 : Muqueuse intestinale normale, avec un microbiote sain (Allenspach, Mochel 2022). IL=interleukine ; IFN=Interféron ; Cellule Th=lymphocyte T helper ; Treg = lymphocyte T régulateur ; TGF = facteur de croissance.....	32
Figure 4 : Muqueuse intestinale lors d'une entéropathie inflammatoire chronique, avec une dysbiose du microbiote (Allenspach, Mochel 2022). IL=interleukine ; IFN=Interféron ; Cellule Th=lymphocyte T helper ; Treg = lymphocyte T régulateur ; TGF = facteur de croissance.....	32
Figure 5 : Démarche à suivre lors de suspicion d'une entéropathie inflammatoire chronique. CCECAI : score clinique lors d'EIC, IPE : insuffisance pancréatique exocrine, NFS : numération et formule sanguines, TLI : immunoréactivité de la trypsine like, cPL : lipase pancréatique spécifique du chien, B12 : vitamine B12, FRE : EIC répondant au changement alimentaire, MrMRE ; EIC répondant à la modulation du microbiote, IRE : EIC répondant aux immunomodulateurs, NRE : EIC réfractaire au traitement. (Stephen J. Ettinger, Edward C. Feldman, Etienne Cote 2024) .....	37
Figure 6 : Proposition d'approche diététique lors d'entéropathie chronique (Tolbert et al. 2022).....	40
Figure 7 : Démarche diagnostique modifiée et adaptée.....	41
Figure 8 : Groupes de biomarqueurs chez le chien lors d'entéropathie inflammatoire chronique (Heilmann, Steiner 2018) (modifié).....	43
Figure 9 : Mécanisme d'absorption de la cobalamine (Ghemrawi 2013) (modifié) .....	44
Figure 10 : Résultats des qPCR sur les 8 groupes bactériens comparant les animaux sains (H) et les animaux atteints d'une EIC (CE). Log DNA=logarithme de la quantité d'ADN. (AlShawaqfeh et al. 2017). .....	46
Figure 11 : Exemple de protocole d'administration de la prednisolone dans le traitement des EIC du chien (Simpson, Jergens 2011). .....	49
Figure 12 : Répartition des phyla bactériens en fonction de l'étage intestinal chez un chien sain, (Schmitz, Suchodolski 2016). .....	53
Figure 13 : Rôles du microbiote.....	54
Figure 14 : Formation, absorption et transport des AGCC (Sun et al. 2017) (modifié) .....	55
Figure 15 : Modèle schématique d'une colite lors d'EIC expérimentale chez la souris présentant les effets anti-inflammatoires du butyrate dérivé de <i>F. prausnitzii</i> (Zhou et al. 2018). L'inhibition de l'HDAC1 inhibe la voie IL6 / STAT3 / IL17 et permet la synthèse de Foxp3. Cela réduit ainsi l'activité des cellules Th17 inflammatoires et favorise la différenciation des cellules Treg anti-inflammatoire. La modification du rapport entre les cellules Th17 et Treg a un impact sur les cytokines, améliorant ainsi les lésions coliques lors d'entéropathie inflammatoire chronique. ....	56
Figure 16 : Métabolisme des acides biliaires (Winston, Theriot 2020). Abréviations : CA = Acide cholique ; CDCA = Acide chénodésoxycholique ; DCA = Acide désoxycholique ; UDCA = Acide ursodésoxycholique ; LCA = Acide lithocholique.....	58
Figure 17 : Similarités des séquences d'ARN 16S entre plusieurs bactéries .....	60

Figure 18 : Tables des OTUs .....	61
Figure 19 : Facteurs majeurs influençant la composition bactérienne du microbiote intestinal (Tuniyazi et al. 2022).....	65
Figure 20 : Profils des acides biliaires dans le côlon chez les patients sains et chez les patients atteints du MICI. DCA = acide désoxycholique ; CDCA = acide chénodésoxycholique ; LCA = acide lithocholique ; BSH deconjugation = enzyme responsable de l'hydrolyse des acides biliaires ; AB I <sup>aire</sup> = acide biliaire primaire ; T/GCA = acide cholique conjuguée à la Taurine/Glycine ; T/GCDCA = acide chénodésoxycholique conjuguée à la Taurine/Glycine (Kriaa et al. 2022).....	66
Figure 21 : Comparaison de la lumière intestinale en condition physiologique et de la lumière intestinale lors d'entéropathie inflammatoire chronique (Mkaouar et al. 2021). .....	68
Figure 22 : Principe de niche d'exclusion lors de la réalisation d'une transplantation de microbiote fécal (Tuniyazi et al. 2022). .....	74
Figure 23 : Principe de compétition pour les ressources alimentaires lors de la réalisation d'une transplantation de microbiote fécal (Tuniyazi et al. 2022) .....	75
Figure 24 : Principe de la production de composés antimicrobiens lors de la réalisation d'une transplantation de microbiote fécal (Tuniyazi et al. 2022) .....	75
Figure 25 : Principe de l'augmentation de la production d'acides biliaires secondaires lors de la réalisation d'une transplantation de microbiote fécal (Tuniyazi et al. 2022). .....	76
Figure 26 : Mécanismes d'action des phages (Ferry et al. 2020) (modifié).....	77
Figure 27 : Évolution des populations bactériennes du microbiote d'un chien en fonction du temps suite à la réalisation de plusieurs TMF. (Niina et al. 2019).....	78
Figure 28 : Évolution des quantités d'AGCC avant et après TMF. Responders = répondeurs ; Non-responders = non-répondeurs ; Before FMT = avant la TMF ; After FMT = après la TMF ; p = p-value ; Total SCFAs = AGCC totaux ; Acetic acid = acétate ; Propionic acid = propionate ; Isobutyric acid = isobutyrate ; Butyric acid = Butyrate ; Isovaleric acid = Isovalérate ; Valeric acid = Valérate ; * = statistiquement significatif. (El-Salhy et al. 2021).....	79
Figure 29 : Conception de l'étude .....	83
Figure 30 : Démarche suivie par les chiens avant la réalisation d'une TMF .....	84
Figure 31 : Évolution du CCECAI.....	89
Figure 32 : Modification des activités protéolytiques totales des chiens ayant eu un succès clinique entre J0 et J90. *** = p-value < 0,001 ; U/mg = unité enzymatique par milligramme. ....	90
Figure 33 : Activités protéolytiques après incorporation d'un inhibiteur. CTRL = contrôle ; PMSF = inhibiteur des sérines-like protéases ; EDTA = inhibiteurs des métalloprotéases ; E64 = inhibiteurs des cystéines-like protéases ; *** = p-value<0,001 .....	91
Figure 34 : Profils des acides biliaires dans les selles des chiens ayant eu un succès clinique à J0 et J90. CA = Acide cholique ; CDCA = Acide chénodésoxycholique ; UDCA = Acide ursodésoxycholique ; HDCA = Acide Hyodésoxycholique ; LCA = Acide lithocholique ; DCA = Acide désoxycholique. * = p-value < 0,05 .....	94
Figure 35 : profil des AGCC fécaux à J0 et J90. * = p<0,05 ; ** = p<0,01 .....	97
Figure 36 : Comparaison des concentrations d'AGCC fécaux chez les chiens sains et les chiens atteints d'EIC. SFCA = AGCC ; Median = moyenne ; Range = intervalle ; HC = chiens sains ; CE = chiens atteints d'EIC ; Adjusted for DM = ajusté pour la matière sèche. (Minamoto et al. 2019)....	100
Figure 37 : Augmentation de l'activité protéolytique entre les patients atteints de MICI et les patients sains. Fold increase = facteur d'augmentation ; Healthy = patients sains ; CD = infection à Clostridium difficile ; UC = colite ulcéreuse (Jablaoui et al. 2020) .....	102
Figure 38 : Corrélations significatives (p-value<0,1) entre des groupes bactériens et des AGCC. SCFA = AGCC ; Spearman $\rho$ = corrélation de Spearman ;.....	104

## Listes des abréviations

$\alpha$ PI : Inhibiteur de la protéinase alpha 1  
°C : degré celsius  
ACTH : Hormone adrénocorticotrope  
ADN : Acide désoxyribonucléique  
AGCC : Acide gras à courte chaîne  
AGP : Acide  $\alpha$  glycoprotéique  
APP : Protéines de phase aiguë de l'inflammation  
ARE : Entéropathie inflammatoire chronique répondant aux antibiotiques  
ARN 16S : Acide ribonucléique 16S  
ASBT : Activité du transporteur de la bile dépendant du sodium  
B12 : vitamine B12 / Cobalamine  
BSH : Hydrolyse des acides biliaires  
C1 : Acide formique  
C2 : Acétate  
C3 : Propionate  
C4 : Butyrate  
C5 : Valérate  
CA : Acide cholique  
CDCA : Acide chénodésoxycholique  
CCECAI : Score clinique lors d'entéropathie inflammatoire chronique  
CHUV : Centre hospitalier universitaire vétérinaire  
CIBDAI : Score clinique lors de maladie inflammatoire chronique de l'intestin  
CMH II : complexe majeur d'histocompatibilité II  
cPL : Lipase pancréatique spécifique du chien  
CRP : Protéine C-réactive sérique  
DAMP : Motif moléculaire associé aux dégâts  
DCA : Acide désoxycholique  
EDTA : Acide éthylènediaminetétraacétique,  
EIC : Entéropathie inflammatoire chronique  
FISH : Hybridation fluorescente *in-situ*  
FOS : Fructooligosaccharides

FR-PLE : Entéropathie inflammatoire chronique avec perte de protéines répondant au changement alimentaire

FRE : Entéropathie inflammatoire chronique répondant au changement alimentaire

FXR : Récepteur Farnesoid X

g/L : gramme(s) par litre

GNC : Comité mondial de nutrition

HAP : haptoglobine

HDACs : Famille d'enzymes « histones dé-acetylases »

HtrA : Sérines protéases hautes températures

IDO-1 : Indoleamine 2,3 dioxygénase 1

IgA : Immunoglobuline A

IL : Interleukine

IPE : Insuffisance pancréatique exocrine

IR-PLE : Entéropathie inflammatoire chronique avec perte de protéines répondant aux immunosuppresseurs

IRE : Entéropathie inflammatoire chronique répondant aux immunosuppresseurs

J0 : Jour 0

J90 : Jour 90

LCA : Acide lithocholique

MEC : Membrane extra-cellulaire

Mg/L : milligramme(s) par litre

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

mL : millilitre

mM : millimolarité

MMA : Acide méthylmalonique

Mmol/L : millimole(s) par litre

MMP : Métalloprotéases

MOS : Mannan-oligosaccharides

MrMRE : Entéropathie inflammatoire chronique répondant à la modulation du microbiote

NaCl : Chlorure de sodium

NCBI : Centre national pour l'information de la biotechnologie

NFS : Numération et formule sanguines

Nm : nanomètre

Nmol : nanomole

NR-PLE : Entéropathie inflammatoire chronique avec perte de protéines réfractaire aux traitements

NRE : Entéropathie inflammatoire chronique réfractaire aux traitements

OTUs : Table des unités taxonomiques opérationnelles

P : p-value

PAMP : Motifs moléculaires associés aux éléments pathogènes

PARs : Récepteurs activés par les protéases

pH : Potentiel hydrogène

PLE : Entéropathie inflammatoire chronique avec perte de protéines

PMSF : Fluorure de phénylméthanesulfonyle

PO : Voie orale

PXR : Pregane X récepteur

qPCR : Réaction de polymérisation en chaîne quantitative

RT-qPCR : Retranscription inverse par polymérisation en chaîne quantitative

SAA : Sérum amyloïde A

TCA : Acide trichloroacétique

TGF-  $\beta$  : facteur de croissance  $\beta$

TGR5 : Takeda G-protein-coupled Receptor 5

TLI : Immunoréactivité de la trypsine like

TLR : Récepteur Toll-Like

TMF : Transplantation de microbiote fécal

Tris-HCl : Tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane chlorhydrate

UDCA : Acide ursodésoxycholique

VDR : Vitamine D récepteur

VitB12 : vitamine B12 / Cobalamine

WSAVA : Association vétérinaire mondiale des animaux de compagnie

$\mu$ L : Microlitre

$\mu$ m : Micromètre



## Introduction

Les entéropathies inflammatoires chroniques (EIC) représentent un groupe hétérogène de maladies gastro-intestinales qui affectent les chiens. Ces pathologies se caractérisent par une inflammation persistante de la muqueuse intestinale, souvent associée à des symptômes digestifs tels que diarrhée, vomissements, perte de poids, et douleurs abdominales, évoluant depuis au moins trois semaines (Dandrieux 2016). La cause exacte de l'inflammation reste souvent indéterminée, bien que des facteurs génétiques, environnementaux, et immunologiques soient supposés jouer un rôle clé dans son développement. L'une des hypothèses centrales dans la compréhension des EIC repose sur l'idée qu'elles sont causées par un déséquilibre du microbiote intestinal, également connu sous le nom de dysbiose. Ce déséquilibre peut perturber l'homéostasie intestinale, rompant ainsi la synergie entre les composants du microbiote et l'hôte aboutissant à une réponse immunitaire anormale et une inflammation chronique.

La connaissance de la classification des EIC chez le chien est essentielle pour élaborer des stratégies thérapeutiques appropriées et améliorer le pronostic de ces animaux. Les EIC sont ainsi réparties en EIC répondant au changement alimentaire (FRE), en EIC répondant à la modulation du microbiote (MrMRE), en EIC répondant aux immunomodulateurs (IRE) et en EIC réfractaires (NRE) (Dupouy-Manescau et al. 2024). Une dernière catégorie qui peut être concomitante aux précédentes est l'EIC avec perte de protéines (PLE), dont le pronostic est généralement moins favorable.

Parmi les diverses formes d'EIC, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) représentent une catégorie significative. Les MICI chez le chien incluent les IRE et les NRE. Ces affections sont aussi caractérisées par une inflammation chronique et récurrente du tractus gastro-intestinal, ayant un impact profond sur la qualité de vie des animaux affectés. Comme pour d'autres EIC, les MICI sont étroitement associées à une dysbiose et une inflammation intestinale. Le diagnostic des MICI repose sur une combinaison de signes cliniques, d'examens endoscopiques, et d'analyses histopathologiques. Les options thérapeutiques actuelles, qui incluent les immunosuppresseurs et les anti-inflammatoires, peuvent être efficaces mais ne garantissent pas toujours une rémission complète et durable. D'autres options thérapeutiques sont donc actuellement à l'étude pour pouvoir offrir à terme une solution durable et efficace pour les chiens atteints de MICI.

Dans ce contexte, la transplantation de microbiote fécal (TMF) émerge comme un traitement novateur et prometteur pour les chiens atteints d'EIC et particulièrement de MICI. Cette approche repose sur l'introduction de matériel fécal en provenance d'un animal sain dans le tractus gastro-intestinal du patient, dans le but de restaurer l'équilibre du microbiote intestinal, de retrouver une synergie entre les différents acteurs du microbiote et l'hôte pour ainsi réduire l'inflammation intestinale. Bien que des résultats prometteurs soient observés chez l'humain, la variabilité des réponses cliniques suggère que des facteurs pourraient influencer la réussite ou l'échec de la TMF. Par conséquent, l'identification des modifications fonctionnelles du microbiote est cruciale pour comprendre les mécanismes qui conditionnent la réussite de la TMF et optimiser les protocoles de traitement.

Cette thèse vise donc à explorer l'évolution de certains facteurs fonctionnels déséquilibrés lors d'EIC après réalisation d'une TMF.

Pour cela, une analyse rétrospective est menée sur les données cliniques des chiens atteints d'EIC et pris en charge par une TMF. Ainsi que sur des études renseignant sur l'activité fonctionnelle du microbiote avant et après la réalisation d'une TMF chez des chiens atteints d'EIC.

Ce travail est divisé en deux parties :

- 1) Une première section, bibliographique, détaille les différentes EIC chez le chien ainsi que leur traitement, présente le microbiote intestinal du chien sain et du chien atteint d'EIC et effectue un état des lieux de nos connaissances sur la TMF chez le chien.
- 2) Une deuxième section, expérimentale, expose les résultats obtenus sur les plans cliniques et fonctionnels du microbiote avant et après la réalisation d'une TMF chez des chiens atteints d'EIC.

## PREMIÈRE PARTIE : INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE

# 1 Les entéropathies inflammatoires chroniques chez le chien

## 1.1 Définition

Les EIC sont définies comme une inflammation persistante de la muqueuse intestinale, souvent associée à des signes cliniques digestifs tels que diarrhée, vomissements, perte de poids, et douleurs abdominales, évoluant depuis au moins trois semaines. Elles se retrouvent chez des individus prédisposés génétiquement suite à une interaction complexe entre l'alimentation, le microbiote intestinal et ses composants, et les facteurs environnementaux (Dandrieux 2016). Une maladie multifactorielle qui résulte d'une réponse immunitaire chronique (Hernandez et al. 2021), d'une augmentation de la perméabilité intestinale (Kobayashi et al. 2007) et d'une altération de la composition et des fonctions du microbiote. Cela est lié à une dysbiose et une rupture de la synergie des acteurs du tractus intestinal (Pilla, Suchodolski 2020). La prévalence des EIC reste inconnue mais s'élèverait à 1 à 2% des consultations dans les cliniques référées (Dandrieux 2016). Par ailleurs, 20 à 30% des consultations générales sont liées à des vomissements et/ou de la diarrhée (O'Neill et al. 2014).

## 1.2 La classification des entéropathies inflammatoires chroniques du chien

Différentes classifications sont proposées et reposent sur la réponse au traitement. La meilleure compréhension de ces maladies vise à faire émerger de nouveaux traitements, ainsi la classification est régulièrement rediscutée.

### 1.2.1 Les entéropathies inflammatoires chroniques répondant aux changements alimentaires

Entre 50 et 65% des chiens atteints d'EIC répondent favorablement au changement alimentaire. Ainsi l'alimentation est la thérapie de première ligne lorsqu'un chien est présenté pour une suspicion d'EIC. Les études sur les FRE, montrent principalement des chiens jeunes, ou du moins plus jeunes que ceux atteints d'EIC nécessitant des immunosuppresseurs, avec une atteinte principalement localisée au côlon (Allenspach et al. 2007).

Aucun consensus sur l'alimentation la plus efficace sur ce type d'atteinte n'a été proposé, et les différentes options possibles sont détaillées dans la partie traitement des FRE 1.7.1.

### 1.2.2 Une nouvelle classification proposée, les entéropathies inflammatoires chroniques répondant à la modulation du microbiote

Avec une meilleure compréhension du microbiote, l'utilisation des antibiotiques auparavant proposée est parfois remise en question au profit des autres méthodes de modulation du microbiote. D'une part, l'usage des antibiotiques peut avoir des effets néfastes, telle que la perte de diversité microbienne qui peut être délétère lors de tentatives de correction d'un état de dysbiose (Igarashi et al. 2014; Pilla et al. 2020). D'autre part, cette remise en question s'inscrit dans la démarche des plans nationaux Eco-antibios, visant à réduire l'usage des antibiotiques dans un contexte d'antibiorésistance grandissant.

Une étude a montré que 54% des *Clostridium perfringens* isolés chez des chiens souffrant d'une diarrhée aiguë présentaient une sensibilité réduite au métronidazole, y compris des chiens qui n'en ont jamais reçu. Cela suggère donc que la résistance peut se transmettre d'un individu à l'autre (Orden et al. 2017), et que les chiens peuvent être perçus comme un réservoir potentiel de bactéries résistantes (Gobeli et al. 2012).

Cette nouvelle conception plus large peut intégrer les EIC répondant aux prébiotiques, probiotiques, postbiotiques ou encore à la TMF, ces différents termes seront détaillés dans la partie 1.7.2. Cependant, la frontière entre FRE et MrMRE est floue. Comme nous le verrons par la suite, certains changements alimentaires peuvent moduler le microbiote ou user d'un autre mécanisme qu'il soit immunitaire ou non (Dupouy-Manescau et al. 2024). De plus, il n'existe pas de critère fiable pour catégoriser une EIC comme MrMRE si ce n'est de constater une réponse clinique imputable à une action de modulation du microbiote intestinal.

### 1.2.3 Les entéropathies inflammatoires chroniques répondant aux immunosuppresseurs

Pour des chiens qui n'ont répondu ni aux différents essais de changement alimentaire ni aux tentatives de modulation du microbiote, les immunosuppresseurs apparaissent comme une option thérapeutique pertinente (Jergens, Heilmann 2022). Cependant, avant d'initier un traitement immunosuppresseur, il est essentiel de confirmer la présence d'une infiltration inflammatoire de la muqueuse digestive et d'écartier un processus tumoral diffus. A cette fin, une endoscopie effectuée par voie haute et basse est nécessaire pour réaliser des biopsies étagées du tractus digestif. Les résultats histologiques visent à confirmer la présence de lésions inflammatoires et à écartier une infiltration tumorale. Les lésions observées lors de MICI sont détaillées dans le Tableau 1. Par la suite, les chiens qui répondent au traitement immunosuppresseur sont classés dans la catégorie des IRE.

Tableau 1 : Principales lésions histologiques observés lors d'entéropathie inflammatoire chronique (Jergens et al., 2014)

Organe	Particularités histologiques
Estomac	Lymphocytes intra-épithéliaux Infiltration de la <i>Lamina propria</i> par des cellules inflammatoires (lymphocytes, plasmocytes, éosinophiles ...) Fibrose Nidification glandulaire Atrophie de la muqueuse
Intestin grêle	Atrophie villositaire Lésion épithéliale Dilatation des cryptes Lymphocytes intra-épithéliaux Infiltration de la <i>Lamina propria</i> par des cellules inflammatoires
Côlon	Lésion épithéliale Dilatation des cryptes Fibrose / Atrophie Infiltration de la <i>Lamina propria</i> par des cellules inflammatoires Diminution du nombre de cellules caliciformes

#### 1.2.4 Les entéropathies inflammatoires chroniques réfractaires

Enfin, les EIC qui ne répondent pas aux traitements précédents (essais alimentaires, modulation du microbiote, immunosuppresseurs) sont dénommées NRE. Leur pronostic est souvent très sombre, l'euthanasie étant parfois la seule option si les signes cliniques altèrent significativement la qualité de vie et le confort de l'animal. En revanche, la proportion de NRE est souvent surestimée. Ce diagnostic nécessite l'exclusion de toutes les autres causes d'EIC, ce qui implique une démarche longue et rigoureuse. Ainsi avant de conclure à une NRE il est impératif de reconsidérer toutes les autres causes d'EIC et de les exclure une à une de la manière la plus stricte possible. Une démarche trop rapide peut conduire à écarter prématurément des hypothèses et d'aboutir à un diagnostic erroné de NRE. Ainsi, il est connu que certaines NRE sont en réalité des FRE mal caractérisées (Dupouy-Manescau et al. 2024).

#### 1.2.5 Les entéropathies inflammatoires chroniques avec perte de protéines

Les PLE sont des entéropathies chroniques qui s'accompagnent d'une perte de protéines et d'une malabsorption, conduisant à une hypoalbuminémie parfois très marquée.

Les causes sont nombreuses et incluent les infections et les infiltrations tumorales. Elles sont résumées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Principales causes de PLE chez le chien (Craven and Washabau, 2019)

Type de PLE	Causes
Atteinte érosive de la muqueuse	Inflammatoire Infectieuse (Parvovirose, <i>Clostridium</i> , <i>Campylobacteriose</i> , <i>Salmonellose</i> , <i>Histoplasmose</i> ) Néoplasie IRE
Atteinte non-érosive de la muqueuse	FRE Entéropathie immunoproliférative Hypocorticisme Maladie des cryptes
Atteinte infectieuse	Filariose lymphatique Ankylostomose Strongylose
Atteinte du système lymphatique	Lymphangiectasie intestinale Lymphangite

Les démarches diagnostique et thérapeutique des PLE sont ajustées en fonction de la gravité clinique, singulièrement lorsque l'hypoalbuminémie est très marquée. Dans ce cas, les biopsies seront réalisées rapidement. En effet les biopsies intestinales sont indispensables pour obtenir un diagnostic précis parmi les différentes causes évoquées dans le Tableau 2, et ainsi adapter le traitement.

Les PLE d'origine inflammatoire peuvent être sous-classées en : entéropathie inflammatoire chronique avec perte de protéines répondant au changement alimentaire (FR-PLE), entéropathie inflammatoire chronique avec perte de protéine répondant au traitement immunosuppresseur (IR-PLE) et enfin en entéropathie inflammatoire chronique avec perte de protéines réfractaires (NR-PLE) (Dupouy-Manescau et al. 2024).

Les PLE sont souvent compliquées d'un état d'hypercoagulabilité dont le mécanisme n'a pas été totalement élucidé, mais qui pourrait être lié à une diminution de l'antithrombine dans le plasma

(deLaforcade et al. 2022). La thrombo-embolie pulmonaire est la complication la plus sérieuse. La thromboélastographie, lorsqu'elle est disponible, permet d'identifier les chiens présentant un état hypercoagulabilité (Goodwin et al. 2011).

### 1.2.6 L'évolution de la classification des entéropathies inflammatoires chroniques

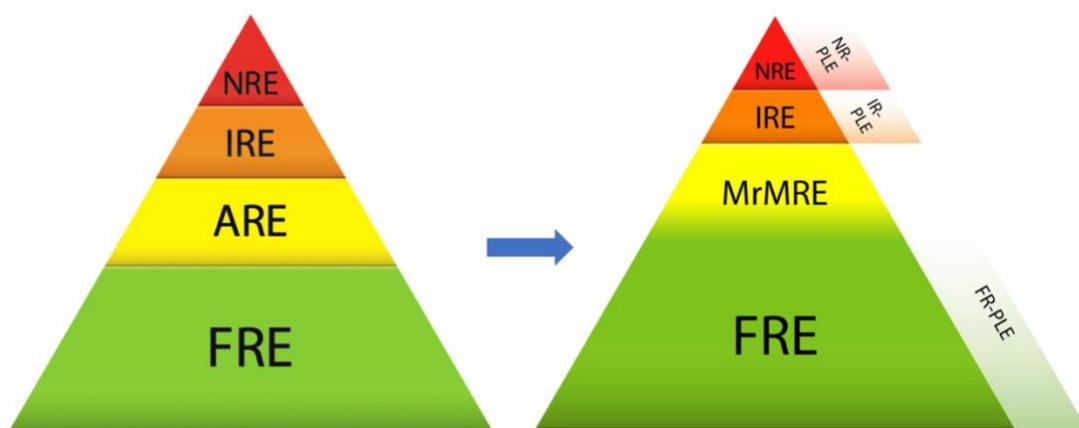


Figure 1 : Nouvelle classification des entéropathies inflammatoires chroniques proposée par (Dupouy-Manescau et al. 2024). FRE = Food Responsive Enteropathy = entéropathie répondant au changement alimentaire. FR-PLE = Food Responsive Protein-Losing enteropathy = entéropathie par perte de protéines répondant au changement alimentaire. MrMRE = Microbiota related Modulation Responsive Enteropathy = entéropathie répondant à la modulation du microbiote. IRE = Immunosuppressant Responsive Enteropathy = entéropathie répondant aux immunomodulateurs. IR-PLE = Immunossuppressant Responsive Protein-Losing enteropathy = entéropathie par perte de protéines répondant aux immunosuppresseurs. NRE = Non Responsive Enteropathy = entéropathie de répondant pas au traitement. NR-PLE = Non responsive Protein-Losing Enteropathy = entéropathie par perte de protéines ne répondant à aucun traitement (Dupouy-Manescau et al. 2024).

Une nouvelle classification (Figure 1) a été proposée et est détaillée comme suit :

- La catégorie MrMRE remplace désormais la catégorie ARE
- La frontière entre les FRE et les MrMRE est floue
- La proportion des IRE et NRE est réduite au profit des FRE et MrMRE.

Cette dernière notion liée à la proportion des catégories découle des avancées et des découvertes de nouveaux traitements pour les EIC, qui permettent une amélioration de l'état clinique et de la qualité de vie chez des animaux auparavant réfractaires aux traitements standards. Elle souligne également l'importance de bien appliquer les changements alimentaires pour éviter d'exclure à tort des animaux de la catégorie FRE. Par exemple, si aucune amélioration n'est observée après deux semaines avec un type spécifique d'alimentation, il est recommandé d'essayer un autre type parmi : alimentation industrielle hautement digestible, alimentation industrielle avec des protéines hydrolysées ou avec une nouvelle protéine jamais rencontrée par le chien auparavant, une alimentation ménagère (Dupouy-Manescau et al. 2024). C'est seulement après avoir épuisé ces différentes options d'essai alimentaire, sans succès thérapeutique, que l'on peut considérer que le chien ne répond pas au changement alimentaire. Le nombre d'essais alimentaires minimum pour écarter cette hypothèse ne fait l'objet d'aucun consensus.

### 1.3 La physiopathologie des entéropathies inflammatoires chroniques

Les EIC sont des maladies complexes impliquant plusieurs facteurs, comme illustré dans la Figure 2. Il est essentiel d'identifier et de comprendre ces facteurs pour une prise en charge efficace de ces atteintes.

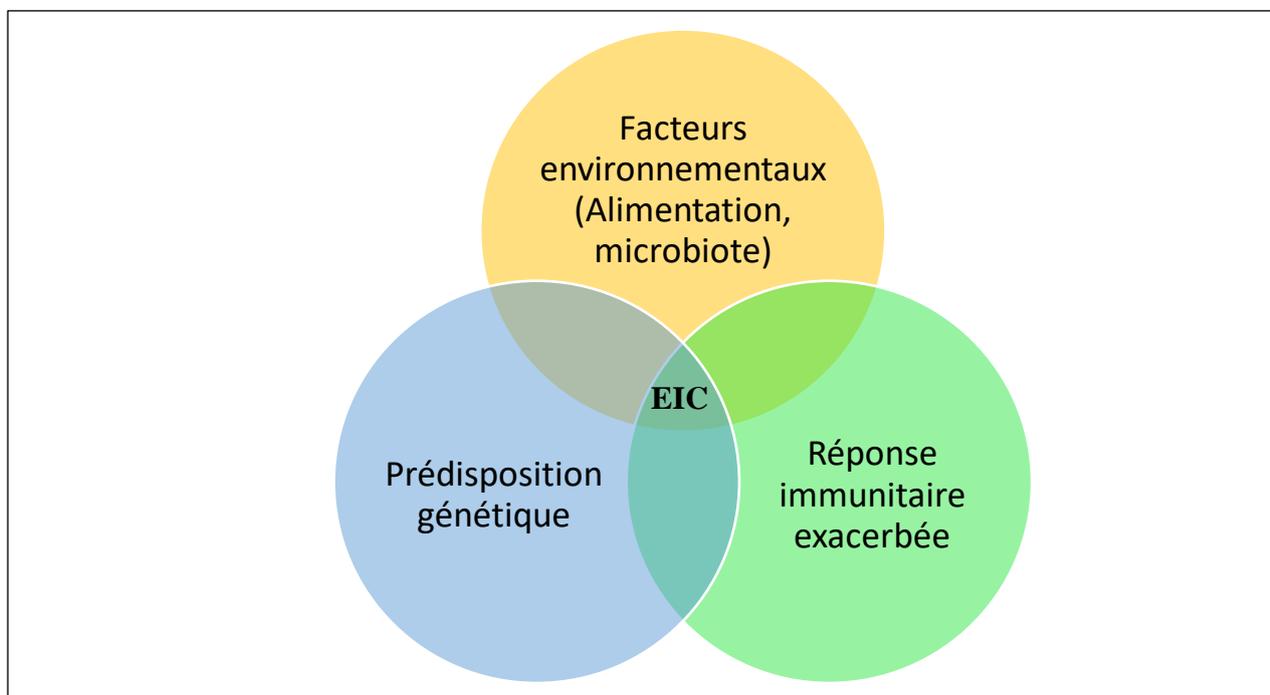


Figure 2 : Facteurs contribuant à l'apparition et à l'entretien des entéropathies inflammatoires chroniques

#### 1.3.1 Les prédispositions génétiques

La surreprésentation de certaines races dans les EIC conduit à suspecter un rôle de la génétique dans la pathogenèse de ces maladies. (Kathrani et al. 2011). Des races telles que le Yorkshire Terrier, le Berger Allemand, le Rottweiler, le Braque de Weimar, le Shar Pei et le Boxer sont fréquemment atteintes (Simpson, Jergens 2011). Le Tableau 3 récapitule quelques prédispositions.

Tableau 3 : Prédipositions de certaines races à certaines entéropathies inflammatoires chroniques

Race	Entéropathie	Explication génétique	Références
Berger Allemand	« ARE »	Déficit en IgA Polymorphisme NOD2, TLR 5	(Simpson, Jergens 2011)
Yorkshire Terrier	PLE	Inconnue	(Kimmel et al. 2000; Lecoindre et al. 2010)
Setter Irlandais	Entéropathie de liée au gluten	Transmission autosomale récessive	(Garden et al. 2000)
Boxer	Colite granulomateuse	NCF2 (gène impliqué dans l'activité bactéricide intracellulaire)	(M et al. 2010)
Westie Highland White Terrier	PLE	Ancêtre commun	(SI et al. 2000)

### 1.3.2 Une réponse immunitaire modifiée

Certains auteurs supposent que la réaction inflammatoire observée lors d'EIC est comparable à celle perçue lorsqu'un agent pathogène passe la barrière intestinale. Cependant dans les cas d'EIC cette réaction inflammatoire se produit en l'absence d'un élément pathogène identifiable.

Les Figure 3 et Figure 4 sont une représentation schématique des réactions immunitaires souvent associées aux EIC. Elles se basent sur certaines voies inflammatoires et anti-inflammatoires qui reposent sur des interactions complexes impliquant de nombreux acteurs cellulaires et moléculaires, notamment les récepteurs *Toll-Like* (TLR).

Par exemple, une mutation sur le récepteur TLR-5 peut entraîner une hyperactivité à la flagelline, une protéine exprimée par les entérobactéries. Ainsi, la réponse inflammatoire est accrue par cette mutation. Les cytokines inflammatoires sont par la suite responsables de l'augmentation de la perméabilité membranaires en altérant l'architecture des jonctions serrées, participant à la physiopathologie des EIC (Allenspach, Mochel 2022).

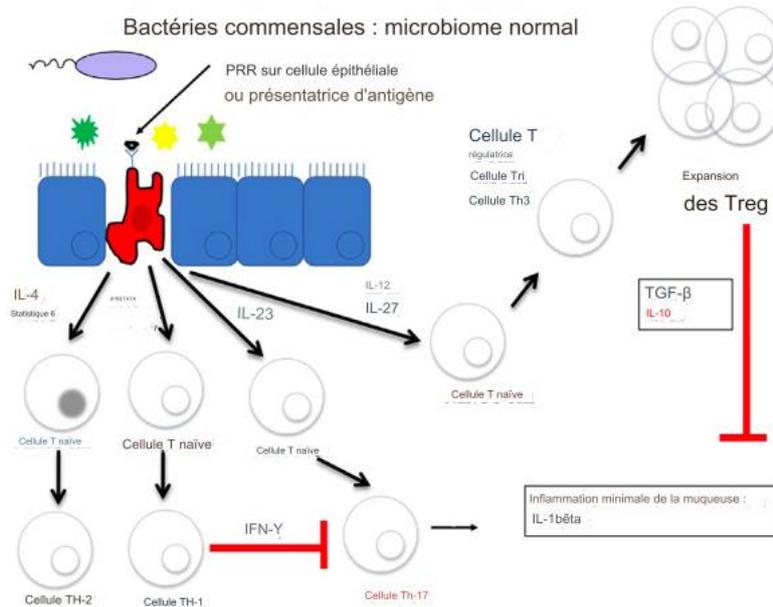


Figure 3 : Muqueuse intestinale normale, avec un microbiote sain (Allenspach, Mochel 2022). IL=interleukine ; IFN=Interféron ; Cellule Th=lymphocyte T helper ; Treg = lymphocyte T régulateur ; TGF = facteur de croissance

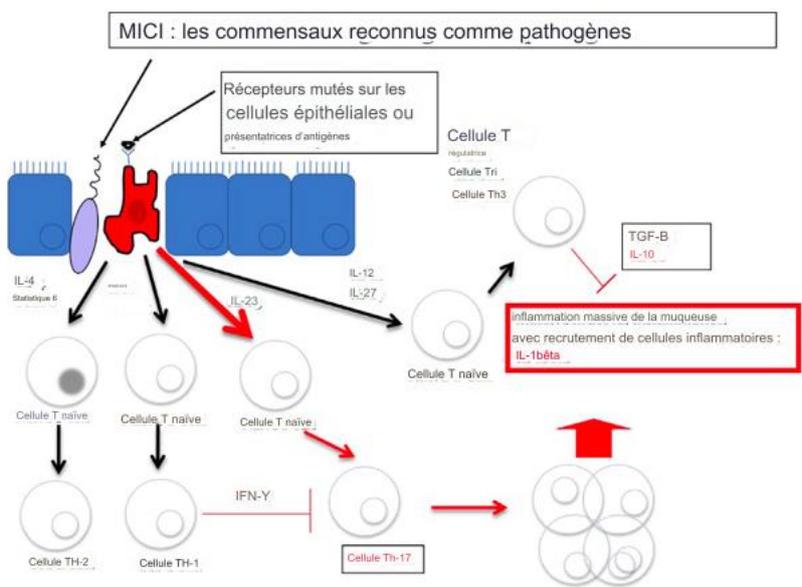


Figure 4 : Muqueuse intestinale lors d'une entéropathie inflammatoire chronique, avec une dysbiose du microbiote (Allenspach, Mochel 2022). IL=interleukine ; IFN=Interféron ; Cellule Th=lymphocyte T helper ; Treg = lymphocyte T régulateur ; TGF = facteur de croissance

### 1.3.3 Le rôle du microbiote

Le rôle du microbiote dans la pathogénie des EIC est démontré par des études menées sur des souris axéniques, c'est-à-dire dépourvue de microbiote. Dans ces modèles expérimentaux, la présence d'un microbiote est indispensable au développement d'une EIC (Llopis et al. 2005; Elson et al. 1995). De même des expériences où des souris axéniques sont colonisées par une espèce bactérienne unique les rendant monoxéniques, révèlent que toutes les bactéries n'ont pas les mêmes effets inflammatoires sur

le tractus digestif. Les bactéries du microbiote pourraient donc influencer la pathogénie de l’EIC (Garrett et al. 2007).

Lors d’EIC, le microbiote présente un déséquilibre aussi bien dans ses fonctions que dans sa composition, phénomène connu sous le nom de dysbiose. Cette modification du microbiote se manifeste par une diminution de la diversité des bactéries, et un changement de l’abondance relative des groupes bactériens en comparaison à un microbiote sain (Xenoulis et al. 2008). Le Tableau 4 expose les variations de certaines populations bactériennes lors d’EIC chez le chien.

Des variations sont également observées dans la production d’acides gras à courte chaîne, dans le métabolisme des acides biliaires, dans l’activité protéolytique ou encore dans les métabolites du tryptophane. Ces différents composants jouent un rôle crucial dans le maintien de l’homéostasie (Suchodolski et al. 2008). Le rôle de ces composants est détaillé plus dans la partie 2.1 bibliographique.

Tableau 4 : Variation de l’abondance relative de certaines bactéries du microbiote intestinal chez les chiens atteints d’EIC

Organisme	Chien atteint de MICI	Référence
Firmicutes	Diminution	(Suchodolski et al. 2012)
Clostridium	Diminution	(Suchodolski et al. 2012)
Clostridium cluster IV	Diminution	(Suchodolski et al. 2012)
Clostridium cluster XIVa	Augmentation ou diminution	(Suchodolski et al. 2012)
Bacteroidetes	Diminution	(Suchodolski et al. 2012)
Fusobactéries	Diminution	(Suchodolski et al. 2012)
Proteobactéries	Augmentation	(Suchodolski et al. 2012)
Enterobacteries	Augmentation	(Suchodolski et al. 2012)
Escherichia coli	Augmentation	(Suchodolski et al. 2010)
Adherent-Invasive Escherichia coli	Augmentation	(Suchodolski et al. 2012)
Actinobactéries	Augmentation	(Suchodolski et al. 2010)
Mycobacterium avium subspecies	Augmentation	(Glanemann et al. 2008)

#### 1.3.4 Le rôle de l’environnement

L’intervention de l’environnement dans la pathologie des MICI est documentée chez l’humain. Les études sur les variations de l’incidence des maladies dans les groupes ethniques qui ont migré vers des régions géographiques différentes de leur lieu d’origine sont particulièrement révélatrices. Par exemple, les Sud-Asiatiques qui ont migré au Royaume-Uni ont vu leur taux d’incidence des MICI, initialement faible, s’aligner rapidement sur celui du pays d’accueil. Cela souligne l’importance du mode et cadre de vie dans le développement de ces maladies (Mayberry et al. 1992; Montgomery et al. 1999). Autre exemple, l’environnement lors de l’enfance pourrait avoir un rôle particulièrement important dans la survenue d’une MICI (Gent et al. 1994), notamment avec l’intervention du niveau d’hygiène. Plus ce dernier est élevé lors de l’enfance, plus le risque de développer une MICI est important. À l’inverse, les enfants vivant dans un milieu défavorisé au contact d’infections bactériennes et/ou parasitaires seraient protégés de ce risque du fait d’une meilleure « éducation » de leur système immunitaire.

Le tabac intervient également comme un risque accru de développer une MICI. Il multiplie par deux le risque de développer une maladie de Crohn, et son évolution est plus sévère chez les fumeurs (Cosnes 2004).

### 1.3.5 Le rôle de l'alimentation

L'alimentation influence le microbiote en y provoquant des changements significatifs. Par exemple, une alimentation extrudée riche en fibres et faible en protéines animales augmente la richesse et la diversité du microbiote. Dans le cas de la FRE, ce type de régime aide le microbiote des chiens affectés à se rapprocher de celui d'un chien en bonne santé (Bresciani et al. 2018).

Une étude sur 1 212 chats a révélé que ceux qui n'étaient pas nourris exclusivement avec des aliments commerciaux respectant les recommandations du Global Nutrition Committee (GNC) de la World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) avant l'âge de 16 semaines avaient davantage de chances de consulter un vétérinaire pour des troubles gastro-intestinaux à au moins deux reprises entre l'âge de 6 mois et 30 mois (Kathrani et al. 2019). Chez l'homme la malnutrition est une comorbidité importante lors d'EIC, elle touche 70% des humains ayant une MICI, et 38% de ceux en rémission. (Mijač et al. 2010).

## 1.4 Les scores cliniques lors d'entéropathie inflammatoire chronique

Les manifestations cliniques et la gravité de l'EIC varient considérablement d'un individu à l'autre. Cette maladie présente une forte composante individuelle, rendant difficile toute comparaison entre les individus. De plus, la mise en place d'indices est pertinente pour le suivi, l'orientation thérapeutique et l'évaluation de la sévérité de l'EIC pour lesquels les moyens sont peu nombreux et peu accessibles. Cependant ces indices sont principalement utilisés actuellement dans la recherche.

Chez l'homme, si l'on prend l'exemple de la maladie de Crohn, un index a été développé et repose sur la prise en compte des paramètres cliniques primaires. D'autres indices corrélés à l'activité clinique et à des variables mesurables en laboratoire sont parfois utilisés afin de suivre plus finement la maladie.

### 1.4.1 Le score clinique lors de maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Le *Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index* (CIBDAI) est l'indice d'activité clinique des MICI chez le chien (Jergens et al. 2003). Les critères d'évaluation ont été ajustés afin de trouver un score reproductible. Le but était de développer un score corrélable à l'inflammation intestinale ou à un de ses marqueurs (Protéine C-réactive sérique (CRP)), et qui permet de suivre l'évolution clinique de la maladie, tout en étant facilement réalisable, répétable et fiable, au chevet du patient. Et sans avoir à recourir à des analyses trop invasives et coûteuses.

Il prend en compte six paramètres cliniques notés de 0 à 3 en fonction de l'intensité de la modification avec 0 pour la normale. Les six paramètres étudiés sont : état général/activité, appétit, vomissement, consistance des selles, fréquence d'émission des selles et perte de poids (Heilmann et al., 2014b). Après avoir additionné la note de chacun des six paramètres, il est possible de jauger la sévérité de la MICI en quatre paliers détaillés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Sévérité de la MICI en sommant les 6 paramètres du CIBDAI.

Score	Sévérité de la MICI
0-3	Maladie sans répercussion clinique significative
4-5	MICI légère
6-8	MICI modérée
9 et plus	MICI sévère

#### 1.4.2 Le score clinique lors d'entéropathie inflammatoire chronique

Le *Canine Chronic Enteropathy Activity Index* (CCECAI) fait son apparition en 2007 (Allenspach et al. 2007), et vise à adapter le CIBDAI à toutes les formes d'EIC. Pour cela plusieurs variables ont été étudiées afin de savoir si elles avaient un impact sur l'issue de la maladie, et ont été ajoutées aux 6 autres variables déjà existantes. Notamment dans le groupe des PLE où le prurit s'est révélé être la seule variable ayant un impact négatif sur l'issue de la maladie. Quant au groupe PLE, la concentration sérique en albumine s'est avérée pertinente, non pas en raison d'un facteur négatif fort, mais en raison de l'impact important de l'ascite et l'œdème périphérique sur l'issue de ce groupe. Ainsi, le prurit, la concentration sérique en albumine et la présence d'ascite/œdème périphérique ont été ajoutés au score CIBDAI pour former le score CCECAI.

Une comparaison de ces deux scores est proposée dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Comparaison du score CCECAI et du score CIBDAI

CIBDAI = <i>Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index</i>	CECAI = <i>Canine Chronic Enteropathy Activity Index</i>
<b>Attitude / Activité</b>	
0 = Normal	
1 = Légèrement diminué	
2 = Modérément diminué	
3 = Sévèrement diminué	
<b>Appétit</b>	
0 = Normal	
1 = Légèrement diminué	
2 = Modérément diminué	
3 = Sévèrement diminué	
<b>Vomissement</b>	
0 = normal	
1 = Léger (1 fois par semaine)	
2 = Modéré (2 à 3 fois par semaine)	
3 = Sévère (> 3 fois par semaine)	
<b>Consistance des selles</b>	
0 = Normal	
1 = selles légèrement molles	
2 = selles très molles	
3 = diarrhée aqueuse	
<b>Fréquence d'émission des selles</b>	
0 = normal	
1 = Légèrement augmentée (2 à 3 fois par jour ou présence de sang dans selles et/ou de mucus)	
2 = Modérément augmentée (4 à 5 fois par jour)	
3 = Sévèrement augmentée (> 5 fois par jour)	
<b>Perte de poids</b>	
0 = aucune	
1 = légère (<5% du poids vif)	
2 = modérée (5 à 10% du poids vif)	
3 = sévère (>10% du poids vif)	
<b>Albuminémie</b>	
0 = Albuminémie > 20g/L	
1 = Albuminémie entre 15 et 19,9g/L	
2 = Albuminémie entre 12 et 14,9g/L	
3 = Albuminémie < 12g/L	
<b>Ascite et œdèmes périphériques</b>	
0 = Aucun	
1 = léger ascite ou œdème périphérique	
2 = ascite modérée ou œdème périphérique	
3 = sévère ascite ou œdème périphérique	
<b>Prurit</b>	
0 = absence de prurit	
1 = épisodes de prurit occasionnels	
2 = épisodes de prurit régulier mais pas lorsque l'animal dort	
3 = animal qui supporte peu la position couchée à cause de son prurit	

## 1.5 Les méthodes diagnostiques des entéropathies chroniques

Le processus diagnostique d'une EIC reste complexe et les essais thérapeutiques constituent la pierre angulaire de la démarche. Des examens d'imagerie, des examens sanguins, la mesure de biomarqueurs et l'analyse histologique de biopsies peuvent également être nécessaires afin d'écartier les causes infectieuses, métaboliques et tumorales de troubles digestifs chroniques. Le diagnostic peut être qualifié d'évolutif, avec des changements de catégories possibles à moyen ou long terme après le premier diagnostic. La Figure 5 propose une approche pour la prise en charge d'un chien atteint d'EIC.

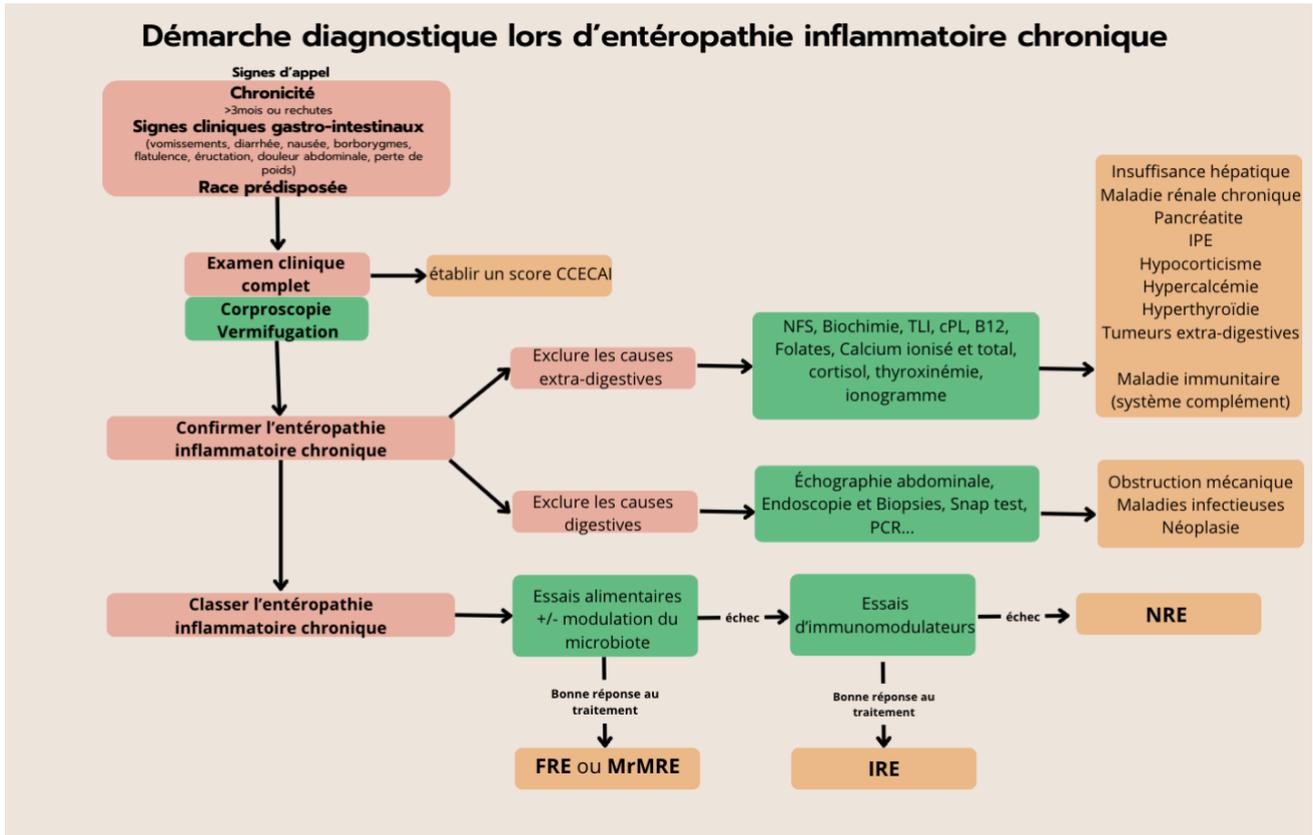


Figure 5 : Démarche à suivre lors de suspicion d'une entéropathie inflammatoire chronique. CCECAI : score clinique lors d'EIC, IPE : insuffisance pancréatique exocrine, NFS : numération et formule sanguines, TLI : immunoréactivité de la trypsine like, cPL : lipase pancréatique spécifique du chien, B12 : vitamine B12, FRE : EIC répondant au changement alimentaire, MrMRE ; EIC répondant à la modulation du microbiote, IRE : EIC répondant aux immunomodulateurs, NRE : EIC réfractaire au traitement. (Stephen J. Ettinger, Edward C. Feldman, Etienne Cote 2024)

#### 1.5.1 Les signes cliniques d'appel et le diagnostic différentiel

On parle d'EIC lorsque l'animal présente des signes gastro-intestinaux chroniques depuis au moins trois semaines tels que vomissements, diarrhées, anorexie et perte de poids. (Jergens, Heilmann 2022). Ces signes cliniques rapportés ne sont pas pathognomoniques d'une EIC, et le Tableau 7 propose un diagnostic différentiel pour les troubles digestifs du chien.

Tableau 7 : Diagnostic différentiel des troubles digestifs chez le chien, (Hernandez, 2020) (modifié)

Catégorie	Maladie
Causes métaboliques	Maladie rénale avancée
	Insuffisance hépatique
	Insuffisance pancréatique exocrine / Pancréatite
	Hypocorticisme
	Hyperthyroïdie
Parasitoses	Parasitoses digestives
Entéropathies inflammatoires	FRE
	MrMRE
	IRE
	NRE
PLE	Lymphangiectasie, cryptite d'origine inflammatoire, tumorale ou infectieuse
Entéropathie tumorale	Tumeur

Les signes cliniques sont soit évocateurs d'une atteinte du petit intestin et dans ce cas les chiens présentent : une anorexie, une perte de poids, du méléna et une augmentation du volume fécal avec une fréquence d'émission qui peut être normal. Soit les signes cliniques sont évocateurs d'une atteinte du gros intestin et dans ce cas les chiens présentent : du mucus dans les selles, une hématochézie, du ténésme, une augmentation de la fréquence de défécation et une diminution du volume des selles. Il n'est pas rare que l'atteinte soit mixte, c'est-à-dire des signes à la fois d'atteinte du petit intestin et d'atteinte du gros intestin (Allenspach et al. 2007).

D'autres signes plus généraux sont aussi rapportés comme : les vomissements, la nausée, la douleur abdominale, les borborygmes, les flatulences, l'éructation ou encore l'ascite/les œdèmes et le prurit.

### 1.5.2 Exclure les causes infectieuses et non inflammatoires

Il est essentiel de réaliser un examen clinique approfondi pour rechercher des signes qui peuvent orienter la démarche clinique, telles qu'une adénomégalie, ou une douleur abdominale localisée.

La réalisation d'une prise de sang est incontournable, bien que les résultats obtenus ne soient pas spécifiques d'EIC. Une analyse des paramètres biochimiques permet d'exclure les causes métaboliques liées aux troubles digestifs (Tableau 8).

Tableau 8 : Analyses sanguines permettant d'explorer les causes métaboliques de troubles digestifs chez le chien (Suchodolski et al., 2012; Félix, Souza and de Oliveira, 2022)

Atteintes explorées	Test biochimiques réalisés
Insuffisance hépatique	Acides biliaires
Hypocorticisme	Cortisol basal
Insuffisance pancréatique exocrine	Immunoréactivité de la trypsine-like (TLI)
Gastrinome	Gastrine

La prise de sang permet également d'identifier une PLE avec le dosage de l'albuminémie (albuminémie <20g/L lors de PLE), (Craven, Washabau 2019)). Enfin elle permet d'évaluer les complications éventuelles de l'EIC sur l'organisme en dosant la vitamine B12 et les folates. Leurs variations sont présentées dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Bilan malabsorption et maldigestion (Simpson and Jergens, 2011)

Variations des concentrations sériques	Causes
Folates augmentés et/ou VitB12 augmentée	Dysbiose du microbiote intestinal
Folates diminués et/ou VitB12 diminuée	Malabsorption généralisée Syndrome inflammatoire chronique Lymphangiectasie
Folates normaux et VitB12 diminuée	Malabsorption iléale Insuffisance Pancréatique Exocrine Gastrite chronique
Folates augmentés et VitB12 diminuée	Dysbiose du microbiote intestinal
Folates diminués et VitB12 normale	Malabsorption jéjunale (rare)

Ensuite, une numération et formule sanguines est également indiquée car elle peut mettre en évidence tout d'abord une anémie microcytaire hypochrome et régénérative (anémie ferriprive) en réponse à des saignements chroniques, d'ordre digestifs par exemple. Ou encore elle peut mettre en évidence une anémie normochrome, normocytaire et non régénérative qui évoque une inflammation chronique. Une éosinophilie oriente vers une parasitose, une hypersensibilité alimentaire, un hypocorticisme, une mastocytose cutanée ou encore une MICI éosinophilique. Une thrombocytose peut intervenir en réponse à des saignements chroniques (Ridgway et al. 2001; Hernandez 2020).

La coprologie permet d'éliminer les causes parasitaires en recherchant particulièrement les ankylostomes, les ascarides et les trichures. Plusieurs méthodes existent mais la plus spécifique consiste en une technique de flottaison et de centrifugation. Le milieu dans lequel est mis en suspension les selles peut être composé soit de sucre de Sheather modifié pour l'identification des helminthes, soit d'une solution de sulfate de zinc à 33% mais moins sensible pour la récupération d'œufs de parasites lourds (Berghoff, Steiner 2011).

Enfin, l'échographie offre une vue d'ensemble pour déterminer si l'atteinte est généralisée ou focale, et quels organes et nœuds lymphatiques sont impliqués. Elle est également un examen de choix non invasif pour apprécier les parois digestives, notamment leur épaisseur et leur organisation. Enfin, elle peut révéler la présence d'un épanchement, que l'on retrouverait notamment lors de PLE (Lecoindre et al. 2010).

### 1.5.3 Premier diagnostic thérapeutique : les changements alimentaires

Les changements alimentaires constituent une étape incontournable de la démarche diagnostique car la majorité des chiens atteints d'EIC répondent au changement alimentaire seul (Schramm, Kook 2022; Dandrieux et al. 2019). Des chiens répondent parfois au premier changement alimentaire, pendant que d'autre ne répondront positivement qu'après plusieurs essais. C'est pourquoi cette étape diagnostique doit être menée avec rigueur. L'amélioration clinique peut apparaître jusqu'à 14 jours après le début du changement alimentaire, et nécessite une alimentation uniquement composée de cet aliment (Allenspach 2013). De plus, il est nécessaire de réaliser plusieurs essais alimentaires avant de conclure qu'un chien n'appartient pas à la classe des FRE. Une étude portant sur l'évolution de la réponse clinique des animaux au cours de la première année suivant le diagnostic et le début du traitement chez des chiens atteints d'EIC indique que 63% des chiens classés FRE ont eu des essais alimentaires infructueux. De plus, 79% des chiens initialement classés en IRE ont finalement répondu positivement à un nouvel essai alimentaire strict (Hodel et al. 2024a). Ainsi le diagnostic définitif d'une EIC n'est jamais figé et doit être considéré comme évolutif.

Le choix de l'aliment doit être adapté à chaque individu qui peut présenter des intolérances ou des hypersensibilités déjà connues. Ainsi dans un premier temps, une alimentation hyperdigestible est mise

en place lors d'atteinte localisée à l'intestin grêle et une alimentation enrichie en fibre est préférée lors d'atteinte colique. Une réduction de l'apport en graisses dans l'alimentation sera pertinente si des signes de pancréatite et/ou de retard de motilité intestinale sont présents. Dans un second temps, si la première tentative de changement alimentaire échoue, l'instauration d'une alimentation hypoallergénique avec des protéines hydrolysées ou avec des protéines nouvelles doit être tentée (Tolbert et al. 2022). Une proposition d'approche est présentée dans la Figure 6.

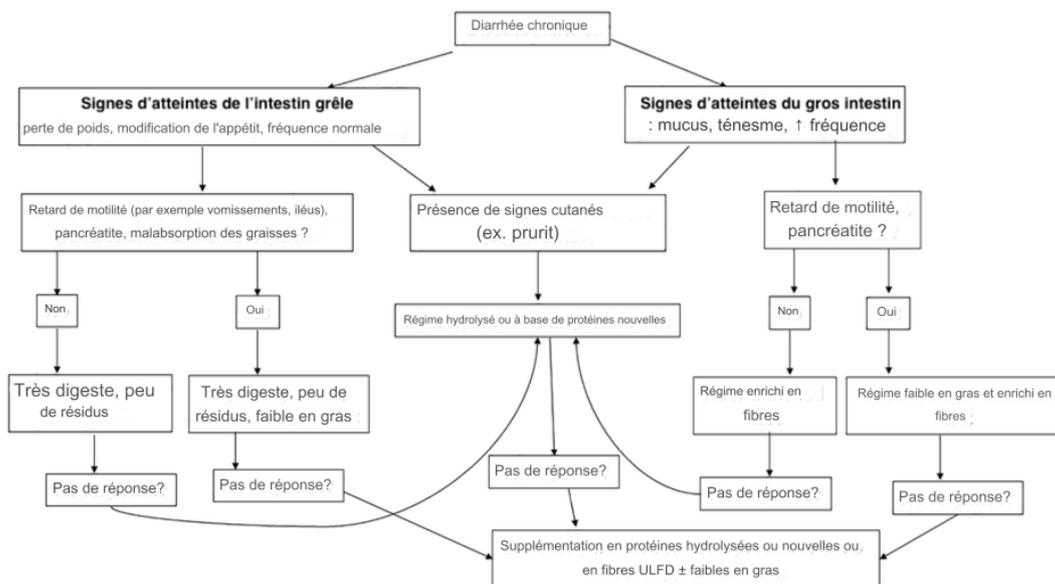


Figure 6 : Proposition d'approche diététique lors d'entéropathie chronique (Tolbert et al. 2022)

En fonction du degré de l'atteinte clinique du chien, de l'inquiétude du propriétaire et des limites de ses ressources financières, il est possible d'initier ce diagnostic thérapeutique rapidement. Et cela avant les nombreux tests sanguins parfois coûteux proposés précédemment. Une approche modifiée en fonction du score CCECAI est proposée dans la Figure 7.

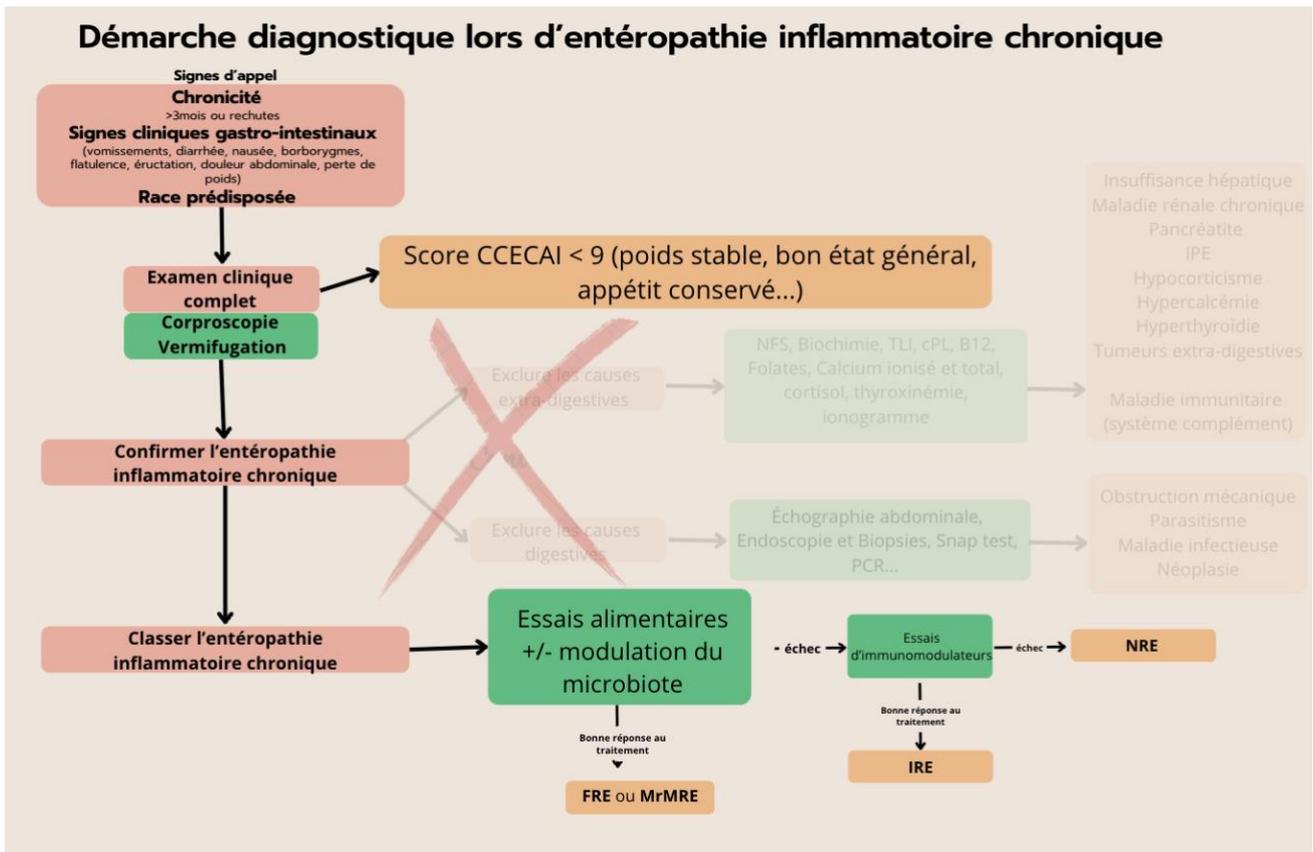


Figure 7 : Démarche diagnostique modifiée et adaptée

#### 1.5.4 Deuxième diagnostic thérapeutique : la modulation du microbiote

En cas d'échec des changements alimentaires pour résoudre les signes cliniques, d'autres méthodes de modulation du microbiote sont proposées. Les méthodes actuelles regroupent l'administration de probiotiques, de prébiotiques, de symbiotiques, de postbiotiques, de cholestyramine ou encore la réalisation d'une TMF, ces différents termes seront détaillés dans la partie 1.7.2. Bien que leur efficacité ne soit pas encore prouvée et qu'elle reste à l'état de développement, elles constituent une alternative prometteuse, tant en termes d'efficacité que de réduction de l'utilisation des antibiotiques. En effet, l'utilisation des antibiotiques dans la prise en charge des EIC est de plus en plus remise en cause, en raison de nombreuses récurrences à l'arrêt du traitement et de la prise de conscience de l'émergence de l'antibiorésistance (Dupouy-Manescau et al. 2024).

#### 1.5.5 L'apport de l'échographie abdominale

L'échographie abdominale devient pertinente lorsque les premières étapes diagnostiques ne permettent pas d'identifier la cause. Les images échographiques ne sont pas spécifiques à l'EIC. L'épaississement de la paroi intestinale est le signe le plus fréquemment observé, indiquant une inflammation, mais ce signe reste peu spécifique. La symétrie de cet épaississement et la préservation ou altération de la structure en couches peuvent seulement orienter vers un processus inflammatoire ou tumoral, sans pour autant poser un diagnostic précis (Gaschen et al. 2008).

### 1.5.6 L'apport de l'endoscopie et de l'histologie

L'examen endoscopique est envisagé lorsque les étapes précédentes n'ont pas permis d'établir un diagnostic définitif, ou lorsque l'état clinique de l'animal est sévère. Par exemple, un score CCECAI élevé pourrait inciter le clinicien à effectuer l'endoscopie plus tôt ou en même temps que d'autres analyses.

Le choix de la voie d'accès endoscopique est guidé par les signes cliniques qui peuvent évoquer plutôt une atteinte de l'intestin grêle et/ou du côlon comme évoqués dans la partie 1.5.1. La localisation des lésions par échographie aide également à orienter le choix de la voie d'accès endoscopique (Jergens et al. 2003)

L'endoscopie est une technique peu invasive qui offre des résultats rapides, avec une évaluation directe des lésions de la muqueuse. Elle permet notamment une élimination de certaines causes digestives et elle est particulièrement intéressante dans le diagnostic des lésions infiltratives, érosives ou structurelles (Lane et al. 2018). Il existe une échelle de gradation des lésions macroscopiques de la muqueuse lors d'endoscopie, avec une méthode standardisée par la WSAVA (Association vétérinaire mondiale des petits animaux), qui inclut une description détaillée telle que l'hyperhémie, l'œdème et la décoloration. Cette échelle est subjective et est découpée en trois niveaux : léger, modéré, sévère (Jergens, Heilmann 2022). Cependant, la réalisation d'une endoscopie ne permet pas de différencier les différents types d'entéropathies entre FRE, MrMRE, IRE, NRE et PLE, que ce soit avant ou après le traitement.

L'endoscopie permet la réalisation de biopsies, nécessaire au diagnostic de MICI. Le WSAVA propose de nouveau un score pour interpréter les changements inflammatoires sur les muqueuses prélevées. Le plus souvent l'accent est mis sur le type cellulaire et la sévérité de l'atteinte, avec une découpe entre normal, léger, modéré et sévère. Dans les études plus anciennes, il était couramment admis qu'aucune corrélation ne pouvait être faite entre les résultats histologiques, les biomarqueurs d'inflammation et la réponse au traitement. Mais dans une étude plus récente qui présente un score plus simplifié, la corrélation entre les signes histologiques et les signes cliniques lors d'EIC est parfois possible (Allenspach et al. 2019).

Les limites de l'analyse histologique sur les biopsies sont les suivantes :

- La qualité des prélèvements qui est surtout influencée par l'opérateur dans la détection des lésions
- La variabilité d'interprétation inter-observateur
- Les effets de la modification tissulaire suite à l'inflammation
- Les biopsies qui ne portent pas sur les parties les plus atteintes par le processus pathologique.

De plus le score histologique ne permet pas de différencier les différents types d'EIC entre FRE, MrMRE, IRE, NRE et PLE, que ce soit avant ou après traitement. Il n'est pas non plus possible de faire une corrélation entre le score histologique et le CIBDAI, le score endoscopique ou même le pronostic (Allenspach et al. 2007).

### 1.5.7 L'évolution à long terme de la réponse thérapeutique

Une étude (Hodel et al. 2024b) s'intéresse à l'évolution de la réponse thérapeutique de 60 chiens atteints d'EIC sur le long terme, c'est-à-dire au minimum un an après le premier diagnostic. Des changements de classification d'EIC sont rapportés pour 24 chiens, soit 40% des chiens. Les changements majoritaires s'effectuent des IRE vers les FRE et concernent 19 chiens soit près de 80%. Cette étude corrobore des conclusions récentes notamment sur la nouvelle classification (Dupouy-Manescau et al. 2024), où la proportion de FRE est augmentée et les proportions d'IRE et de NRE sont diminuées. Elle rappelle également l'importance de mener plusieurs essais alimentaires avant d'exclure la catégorie FRE.

## 1.6 Les biomarqueurs lors d'entéropathie inflammatoire chronique

Il existe plusieurs biomarqueurs (Figure 8), avec des utilités cliniques et diagnostiques diverses détaillées dans le Tableau 10.

Tableau 10 : Utilité clinique des biomarqueurs en médecine vétérinaire

Utilité clinique des biomarqueurs
Risque individuel de développer une entéropathie inflammatoire chronique
Évaluer la fonction gastro-intestinale (digestion, absorption, sécrétion)
Prédire la réponse au traitement/à la maladie
Suivre la sévérité de l'inflammation intestinale

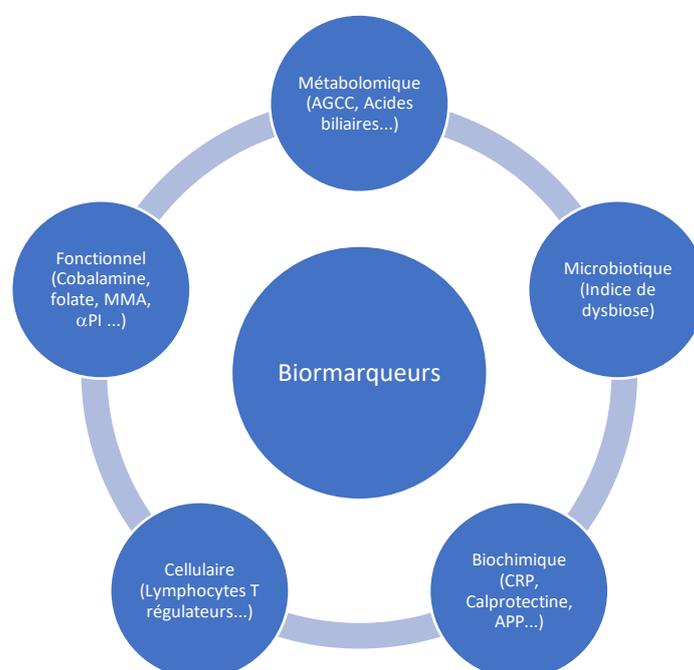


Figure 8 : Groupes de biomarqueurs chez le chien lors d'entéropathie inflammatoire chronique (Heilmann, Steiner 2018) (modifié).

### 1.6.1 Un biomarqueur de pertes de protéines fécales : inhibiteur de la protéinase alpha1

L'inhibiteur de la protéinase  $\alpha 1$  ( $\alpha$ PI) est un inhibiteur des protéinases qui est synthétisé par le foie (Travis 1988). Son rôle en tant que réactif de la phase aiguë de l'inflammation est encore controversé, mais il présenterait un effet protecteur contre la trypsine, la chymotrypsine et la protéase des neutrophiles (Heilmann et al. 2017). Son poids moléculaire est similaire à celui de l'albumine. C'est pourquoi lors de maladie causant des pertes de protéines gastro-intestinales, les pertes entre l'albumine et l' $\alpha$ PI sont comparables. Et contrairement à l'albumine, l' $\alpha$ PI est résistante à la protéolyse, rendant sa quantification fécales plus simple (Heilmann et al. 2011). La variation journalière de l' $\alpha$ PI nécessite d'utiliser des échantillons de selles recueillies pendant trois jours consécutifs (Heilmann et al. 2011).

Ainsi l'augmentation de la concentration fécale en  $\alpha$ PI est un marqueur de perte en protéines gastro-intestinales, et un marqueur des lésions histologiques retrouvées lors PLE chez le chien (Heilmann et al. 2016). Son intérêt réside aussi dans sa précocité d'apparition lors d'une PLE. En effet la concentration fécale en  $\alpha$ PI augmente rapidement avec l'apparition de l'hypoalbuminémie ou/et des signes cliniques (Heilmann et al. 2016). Une attention particulière doit être prise lorsque l'on s'intéresse à des chiens de moins de douze mois, et lorsqu'un traitement à base de corticoïde est déjà en place (Heilmann et al. 2013).

### 1.6.2 Des biomarqueurs : concentrations en cobalamine, acide méthylmalonique et en folate dans le sang

La cobalamine (vitamine B12) et les folates (vitamines B9), sont des vitamines hydrosolubles utilisées comme indicateurs lors d'EIC.

La cobalamine est exclusivement absorbée par l'iléon distal grâce à des récepteurs spécifiques qui captent le complexe cobalamine-facteur intrinsèque, dont le mécanisme est détaillé en Figure 9 (Allenspach et al. 2007). Une hypocobalaminémie peut ainsi indiquer une malabsorption iléale et/ou une dysbiose du microbiote intestinal. En effet, le microbiote dysbiotique entraîne une augmentation de la consommation de la cobalamine (Hernandez, Dandrieux 2021). Une hypocobalaminémie est un facteur pronostic péjoratif lors d'EIC (Allenspach et al. 2007). Cependant une hypocobalaminémie n'est pas pathognomonique de cette affection, son diagnostic différentiel regroupe l'IPE, certaines tumeurs intestinales comme le lymphome, une histoplasmose intestinale, des causes congénitales notamment chez le Shar-Pei (N et al. 2010) ou encore les différentes formes d'EIC (Kather et al. 2020).

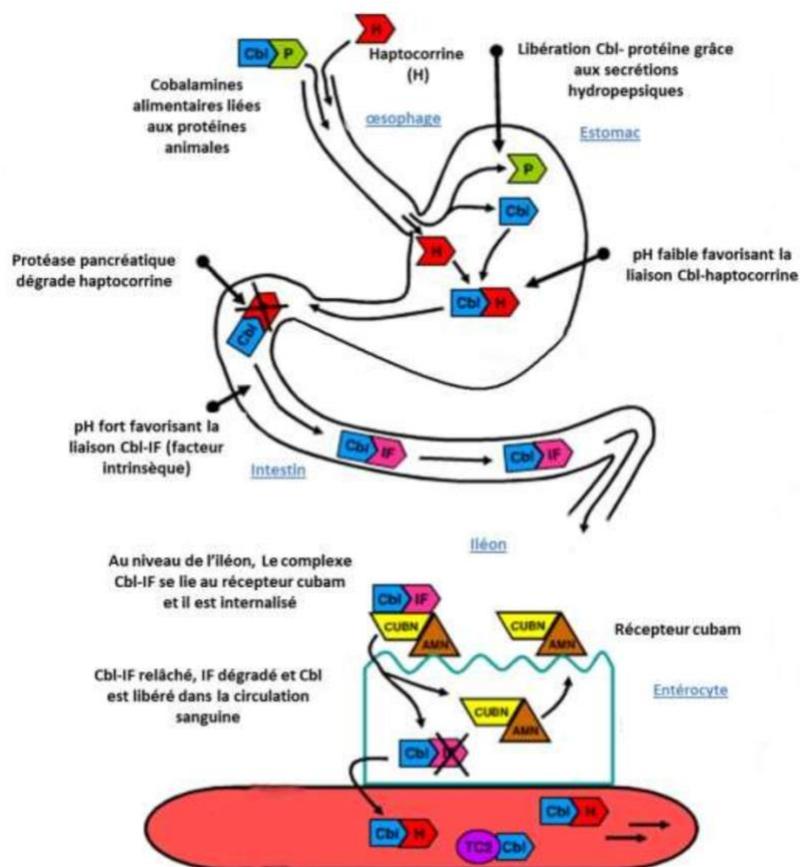


Figure 9 : Mécanisme d'absorption de la cobalamine (Ghemrawi 2013) (modifié)

De plus, la cobalaminémie sérique ne reflète pas la disponibilité de la cobalamine au niveau cellulaire et pour évaluer plus finement la disponibilité en cobalamine, il est possible de doser l'acide méthylmalonamique (MMA). Le MMA est un métabolite qui s'accumule lorsque l'activité de la méthylmalonyl-CoA mutase est réduite en raison d'un manque de cobalamine disponible. Une augmentation de la MMA indique donc un manque de cobalamine au niveau cellulaire, et révèle ainsi soit une malabsorption de cobalamine ou un défaut de transport ou d'apport de la cobalamine, ou les deux (Berghoff et al. 2012).

Les folates, quant à eux, sont absorbés dans l'intestin proximal (duodénum et jéjunum proximal). Une hypofolatémie peut donc être un signe d'une atteinte de l'intestin grêle, et est détectée chez 14% des chiens avec une EIC selon une seule étude (Heilmann et al. 2018). Comme pour la cobalaminémie, une hypofolatémie n'est pas pathognomonique d'une EIC, et une normofolatémie ne doit pas exclure une EIC.

### 1.6.3 Des bactéries comme biomarqueurs du microbiote, l'indice de dysbiose

Des recherches récentes ont identifié des modifications de l'abondance relative de divers groupes bactériens chez les chiens souffrant d'EIC comparés à des chiens en bonne santé (Suchodolski, Markel, et al. 2012). Par exemple, une augmentation de l'abondance des Protéobactéries, notamment *Escherichia coli*, et une diminution des Firmicutes, telles que *Blautia*, *Faecalibacterium*, et *Ruminococcus*, ont été observées. Pour valider ces observations, les auteurs proposent une étude incluant un large échantillon de chiens (95 chiens sains et 106 chiens atteints d'EIC), et développent un algorithme mathématique pour renseigner les changements dans les populations bactériennes de référence (AlShawaqfeh et al. 2017).

Grâce à cela, un indice de dysbiose est proposé, et retient 8 groupes bactériens : *Blautia*, *Clostridium hiranonis*, *Escherichia coli*, *Faecalibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Turicibacter* et les bactéries totales. La réaction de polymérisation en chaîne quantitative (qPCR) permet de quantifier l'abondance de ces groupes en donnant le logarithme de la quantité d'acide désoxyribonucléique (ADN) recueillie, montrant une différence statistiquement significative entre les chiens sains et les chiens atteints d'EIC (p-value <0,001). Les bactéries totales, *Blautia*, *Clostridium hiranoni*, *Faecalibacterium*, *Fusobacterium*, et *Turicibacter* voient leur population diminuer, pendant que *Escherichia coli* et *Streptococcus* voient leur population augmenter chez les chiens atteints d'EIC. Les résultats sont présentés dans la Figure 10.

L'indice de dysbiose est une valeur numérique avec un seuil fixé à zéro et indique une dysbiose quand sa valeur est positive. Cet indice permet avec une sensibilité de 74% et une spécificité de 95%, de différencier les chiens sains des chiens atteints d'EIC.

Il existe une corrélation entre l'indice de dysbiose et le CCECAI (p-value<0,001) mais il n'y a pas de différence significative de l'indice de dysbiose selon que l'atteinte soit localisée à l'intestin grêle ou au colon. De même, aucune corrélation n'a été trouvée entre l'indice de dysbiose et l'âge ou le poids des chiens (AlShawaqfeh et al. 2017).

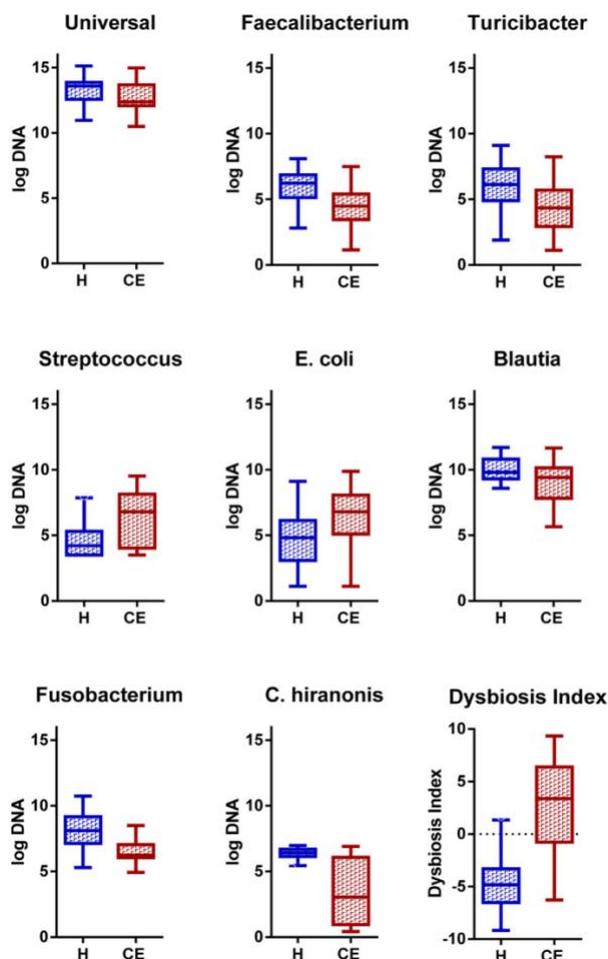


Figure 10 : Résultats des qPCR sur les 8 groupes bactériens comparant les animaux sains (H) et les animaux atteints d'une EIC (CE). Log DNA=logarithme de la quantité d'ADN. (AlShawaqfeh et al. 2017).

#### 1.6.4 Un biomarqueur de l'inflammation : la protéine C-réactive

La protéine C-réactive (CRP) sérique est un marqueur non-spécifique de l'inflammation, exprimée par le foie en réponse à une inflammation, une infection bactérienne ou même un processus néoplasique. Sa variabilité individuelle est importante ce qui peut rendre son interprétation difficile. Différents seuils existent, avec des valeurs souvent inférieures à 10mg/L. L'intérêt de ce marqueur réside surtout dans sa cinétique, notamment quand sa valeur varie de 2,7 fois par rapport au dernier dosage (Carney et al. 2011). Une étude (Jergens et al. 2003) montre que son augmentation est très marquée chez les chiens atteints de MICI notamment lorsque le score CIBDAI est supérieur à 5. Cela reflète probablement les différences d'activité des MICI, qui peuvent être quiescentes ou actives. En effet, les scores CIBDAI les plus élevés sont retrouvés chez les chiens présentant des signes gastro-intestinaux importants. Ainsi la CRP semble être un bon marqueur pour suivre l'activité inflammatoire chez les chiens atteints de MICI avec des troubles gastro-intestinaux significatifs (score CIBDAI supérieur ou égal à 5). Dans cette étude, la concentration de la CRP était passée de 10,4mg/L à 0,6mg/L en 21 jours. De plus, une concentration supérieure à 9,1 mg/L serait hautement spécifique pour détecter les chiens atteints d'IRE par rapport aux autres formes d'EIC (FRE et MrMRE) (Heilmann et al. 2018).

### 1.6.5 Un biomarqueur de l'inflammation : les protéines de phase aiguë de l'inflammation

Les protéines de la phase aiguë de l'inflammation (APP) sont des protéines de l'inflammation qui ont suscité de l'intérêt car elles sont utilisées en médecine humaine comme marqueurs lors des maladies chroniques de l'intestin telles que la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique. Dans ce lot de protéines, on peut retrouver la CRP, l'haptoglobine (HAP), la sérum amyloïde A (SAA) et acide  $\alpha$  glycoprotéique (AGP). Leurs rôles sont de défendre l'hôte, d'inhiber les protéases et de détruire les dérivés réactifs de l'oxygène. Chez l'humain, leur intensité de réponse est approximativement proportionnelle à l'activité et à la masse de tissus concernée par l'inflammation (Jergens et al. 2003). Concernant l'HAP, il a été démontré que sa concentration peut être corrélée au score histologique et au score CIBDAI (Jergens et al. 2003). Sa concentration moyenne augmente même chez certains chiens après traitement, cela peut être relié à l'administration de glucocorticoïdes lors du traitement, car cette dernière pourrait augmenter la concentration d'HAP (Harvey, West 1987). Ainsi son utilité pourrait résider dans une estimation plus fine du score CIBDAI, et également de la réponse clinique au traitement.

L'AGP tout comme la CRP sont bien corrélées au score CIBDAI, elles sont très augmentées chez les chiens atteints de MICI lors du diagnostic. Contrairement à la CRP, cette corrélation n'est possible que lorsque le score CIBDAI est supérieur ou égal à 6. Ainsi CRP et AGP permettent de distinguer les MICI quiescentes des MICI actives.

Enfin aucune corrélation n'a pu être mise en évidence concernant le SAA, qui a été étudié car sa concentration était plus élevée chez les patients humains atteints de maladie de Crohn (Fagan et al. 1982).

### 1.6.6 Un biomarqueur de l'inflammation : la calprotectine ou le complexe protéique S100A8/A9

La calprotectine fécale est un marqueur de l'inflammation, dont les protéines appartiennent aux molécules DAMP (Motif moléculaire associé aux dégâts) et s'accumulent aux sites d'inflammation. C'est aussi un ligand du TLR-4 qui joue un rôle prépondérant dans la pathogénie de l'EIC. Une concentration d'à peu près 50 $\mu$ g/g de fèces est un marqueur d'une atteinte sévère (Jergens et al. 2003). De plus, avec des niveaux supérieurs à 15,2 $\mu$ g/g de fèces, il est possible de distinguer les répondant des non répondant au traitement immunosuppresseur, et cela avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 75% (Heilmann et al. 2018). Ce dosage n'est malheureusement pas disponible en routine chez le chien, et la possibilité d'une altération de sa valeur par une néoplasie gastro-intestinale doit être déterminée.

## 1.7 Le traitement des entéropathies inflammatoires chroniques du chien

Les EIC représentent un défi majeur pour les chiens, leur propriétaire et le vétérinaire. Cependant grâce à une approche individualisée, associant une identification précise de la cause à une gestion rigoureuse des symptômes par un traitement adapté, il est possible d'améliorer considérablement la qualité de vie des chiens atteints et de freiner l'expression de la maladie.

### 1.7.1 Les essais alimentaires

Plus de la moitié des chiens atteints d'EIC répondent au changement alimentaire. Un recul de minimum 14 jours doit être respecté avant de juger de l'efficacité du changement alimentaire. Il est également important de réaliser au moins deux changements alimentaires avant de conclure, au moins momentanément, à un échec thérapeutique (Allenspach et al. 2007; Dupouy-Manescau et al. 2024). Le type d'alimentation doit être adapté au profil de l'animal et de ses signes cliniques, cela été présenté dans la Figure 6. Si une alimentation ménagère est choisie, elle doit être élaborée sous la supervision d'un spécialiste en nutrition pour éviter toute carence. De plus, la prise en charge des troubles digestifs est essentielle pour la réussite du changement alimentaire, notamment en ce qui concerne les nausées et les vomissements pouvant entraîner une aversion pour l'aliment. Une faiblesse générale ou une douleur abdominale peuvent également favoriser un état de dysorexie (Tolbert et al. 2022).

Certains chiens peuvent revenir à leur régime initial après un essai alimentaire concluant de 12 semaines (Allenspach et al. 2016; Mandigers et al. 2010; Luckschander et al. 2006). Mais il n'existe actuellement aucune méthode permettant de déterminer si un chien va rechuter après un changement alimentaire. C'est pourquoi de nombreux propriétaires choisissent de maintenir leur chien dans le nouveau régime alimentaire une fois que les signes cliniques sont contrôlés (Dandrieux 2016).

Chez l'humain, le but du traitement est d'obtenir une résolution non seulement clinique mais aussi histologique (Dave, Loftus 2012). Or, une étude a été menée chez vingt chiens avec des biopsies avant et après traitement. Celle-ci a montré qu'il n'y avait aucun changement dans le score histologique, mais plutôt une amélioration de l'ultrastructure intestinale, notamment de la bordure en brosse dans les 6 semaines suivant le changement de régime alimentaire. D'autres études ont comparé le score histologique après résolution clinique chez des chiens FRE et IRE et, de la même manière, aucune amélioration histologique significative n'a été constatée après le traitement (Allenspach et al. 2007). Cela soulève la question de savoir si une durée de traitement plus longue est nécessaire pour obtenir une guérison histologique de la muqueuse, et du peu d'informations fournies par l'endoscopie répétée dans l'état actuel des connaissances (Dandrieux 2016).

### 1.7.2 La modulation du microbiote

Les moyens de modulation du microbiote sont nombreux et passent par l'administration de :

- Prébiotiques (substrats non vivants qui servent de nutriments pour les micro-organismes bénéfiques du microbiote intestinal),
- Probiotiques (micro-organismes vivants qui confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte),
- Symbiotiques (mélanges de probiotiques et de prébiotiques),
- Postbiotiques (micro-organismes morts ou des métabolites microbiens qui produisent des effets bénéfiques sur la santé),
- Cholestyramine,
- TMF,
- L'administration d'antibiotiques, même si elle présente de nombreux effets délétères, peut également être perçue comme une modalité de modulation du microbiote. La prise de conscience de la surutilisation des antibiotiques, invite les praticiens à réduire leur prescription au profit des autres méthodes précédemment citées (Dupouy-Manescau et al. 2024).

Ainsi les prébiotiques et les probiotiques sont actuellement privilégiés, bien que l'efficacité n'ait été démontrée que pour le consortium de probiotiques VSL#3<sup>1</sup> qui réunit différentes souches de bactéries lyophilisées (Rossi et al. 2014). Enfin, la TMF est l'une des méthodes les plus anciennes, notamment en médecine humaine où elle est indiquée dans le traitement des infections rebelles de la vancomycine à *Clostridioides difficile* (Chaitman, Gaschen 2021). Son utilisation en médecine vétérinaire commence à se développer. Elle sera détaillée dans la partie 2 bibliographique du manuscrit.

### 1.7.3 Les traitements des entéropathies inflammatoires répondant aux immunosuppresseurs : les glucocorticoïdes

Lorsque le diagnostic de MICI est avancé, la première ligne de traitement est l'utilisation d'un anti-inflammatoire stéroïdien. En médecine humaine comme en médecine vétérinaire, les glucocorticoïdes sont utilisés en première intention. La prednisolone est la molécule la plus utilisée, et est administrée à des doses ajustées progressivement. Ainsi, les doses sont augmentées ou diminuées en fonction de la réponse clinique observée (Dandrieux 2016). Un exemple de protocole de traitement à la prednisolone lors d'EIC est proposé dans la Figure 11.

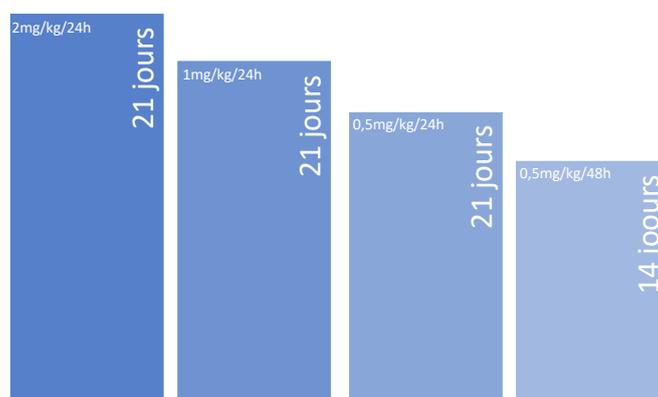


Figure 11 : Exemple de protocole d'administration de la prednisolone dans le traitement des EIC du chien (Simpson, Jergens 2011).

Les études présentent des résultats variés sur les taux de succès et les durées de rémission lors de l'utilisation de glucocorticoïdes. Les rémissions à court terme sont plutôt fréquentes, avec des taux de succès allant de 48 à 88% selon les études (Allenspach et al. 2007). L'ajout de métronidazole au traitement à base de glucocorticoïdes ne semble pas apporter de bénéfice d'après l'étude (Jergens et al. 2010) comparant un traitement de prednisolone seule et de prednisolone associée à du métronidazole. Cependant peu d'études ont un suivi assez long dans le temps pour estimer précisément les taux de rechute. Mais en général les rechutes sont fréquentes (Dandrieux 2016).

Un autre glucocorticoïde souvent mentionné est le budésonide. Cette molécule non halogénée a une forte affinité pour les récepteurs des glucocorticoïdes, une clairance hépatique élevée et une activité locale élevée associée à une activité systémique faible comparée aux autres glucocorticoïdes (Pietra et al. 2013). C'est donc une molécule qui pourrait combiner une activité locale puissante avec des effets systémiques réduits. Pour le moment, les connaissances sur sa cinétique dans l'organisme et ses principaux métabolites ne sont pas encore totalement élucidées (Stroup et al. 2006). Une étude (Dye et al. 2013) compare le budésonide et la prednisolone pour le traitement des MICI chez le chien. Aucune différence significative n'est rapportée en termes de taux de rémission et d'incidence des effets

<sup>1</sup> VSL#3 : Bactéries lactiques vivantes et bifidobactéries (*Streptococcus thermophilus* BT01, *Bifidobacterium breve* BB02, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BL03, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BI04, *Lactobacillus acidophilus* BA05, *Lactobacillus plantarum* BP06, *Lactobacillus paracasei* BP07, *Lactobacillus helveticus* BD08), maltose, antiagglomérant : dioxyde de silicium.

indésirables entre la prednisolone et le budésonide pour le traitement d'induction des MICI chez le chien.

Enfin, les glucocorticoïdes peuvent être également utilisés en association avec d'autres immunosuppresseurs de seconde intention.

#### 1.7.4 Les traitements des entéropathies inflammatoires répondant aux immunosuppresseurs : molécules de seconde intention

L'utilisation d'un immunosuppresseur de seconde intention, seule ou couplé avec le traitement glucocorticoïdes de première intention, se retrouve dans différents contextes : le chien ne répond pas aux glucocorticoïdes, la diminution rapide des doses de ces derniers est nécessaire en raison d'effets indésirables ou de contre-indication (diabète sucré par exemple), ou encore l'état clinique de l'animal est critique et un traitement plus agressif est préconisé (Dandrieux et al. 2013; Allenspach et al. 2006). Il est cependant essentiel d'éliminer rigoureusement les autres atteintes pouvant causer des troubles digestifs avant de prescrire un immunosuppresseur. L'utilisation de ces traitements doit être strictement réservée aux cas impliquant le système immunitaire. De plus, des effets secondaires significatifs sont rapportés (troubles digestifs, hyperplasie gingivale) et le coût de ces traitements est souvent conséquent (Dandrieux et al. 2013).

L'azathioprine est un immunomodulateur souvent utilisé chez l'homme pour maintenir la rémission (Torres et al. 2020). Chez le chien une étude compare un protocole prednisolone couplée à de l'azathioprine à un protocole prednisolone couplée à du chlorambucil lors de PLE. Les résultats suggèrent que le protocole prednisolone couplée à du chlorambucil est plus efficace pour le traitement de la PLE, comparé au protocole prednisolone couplée à de l'azathioprine. Mais ces résultats sont à moduler car les cohortes décrites sont de petites tailles. (Dandrieux et al. 2013)

Enfin, la ciclosporine apparait comme une bonne alternative pour les chiens ne répondant pas au traitement à base de prednisolone. D'après (Allenspach et al. 2006) sur 14 chiens atteints d'EIC réfractaire à la prednisolone, un traitement à base de ciclosporine à la dose de 5mg/kg une fois par jour pendant 10 semaines a permis une amélioration des signes cliniques et de l'inflammation chez 12 chiens sur 14. Mais ces résultats sont également à moduler car les cohortes décrites sont de petite taille et sans groupe témoin.

#### 1.7.5 Les traitements des entéropathies inflammatoires avec perte de protéines

La prise en charge thérapeutique des PLE inclut généralement un immunosuppresseur tels que la prednisolone ou le chlorambucil, un changement alimentaire vers une alimentation ultra pauvre en graisse ainsi qu'une antibiothérapie (Dandrieux 2016). Cependant, certains chiens atteints de PLE connaissent une amélioration clinique grâce à un changement alimentaire seul, on parle alors de FR-PLE. Les chiens qui nécessitent une autre intervention sont classés dans les catégories FR-IRE ou FR-NRE (non-FR-PLE).

Cependant, une prise en charge composée uniquement d'un changement alimentaire face à la sévérité des PLE est parfois complexe. C'est pourquoi une étude a tenté de déterminer un seuil du CCECAI afin de distinguer les FR-PLE et les non FR-PLE et de faciliter la prise en charge. Un seuil à huit a été proposé avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 89% permettant de prédire la réponse au seul changement alimentaire. Une alimentation ultra pauvre en graisse pourrait donc être la seule prise en charge thérapeutique nécessaire à la résolution des PLE chez les chiens dont le score CCECAI est inférieur à huit (Nagata et al. 2020).

Les PLE sont fréquemment associées un état d'hypercoagulabilité qui génère un risque de thrombose. Un traitement thromboprophylaxique est donc également indiqué (deLaforcade et al. 2022). Le mécanisme n'a pas été encore correctement identifié mais une diminution de l'activité de l'anti-thrombine plasmatique, accentuée par les traitements glucocorticoïdes peuvent contribuer à l'apparition de cet état. Ainsi, la thrombo-embolie pulmonaire reste la complication la plus importante (Nagahara et al. 2021).

#### 1.7.6 Les traitements des complications

De nombreuses complications peuvent survenir lors d'EIC et doivent être prises en compte dans le traitement.

L'hypocobalaminémie est courante chez le chien atteint d'EIC ou de PLE, elle est retrouvée chez respectivement 19 à 54% et 22 à 75% des chiens atteints (Heilmann et al. 2018). La cause de l'hypocobalaminémie n'est pas entièrement élucidée, mais elle pourrait être liée à une consommation accrue de la cobalamine par les bactéries lors de dysbiose ou à un défaut d'absorption du à un déficit en récepteurs dans l'iléon (Jergens, Heilmann 2022). Une complémentation pour retrouver des concentrations sériques en cobalamine dans les valeurs usuelles est nécessaire pour tous les animaux dont la concentration est inférieure à 400ng/L. La dose recommandée est de 50µg/kg SC 1 fois par semaine (Kather et al. 2020).

Les PLE étant souvent compliquées d'un état d'hypercoagulabilité, la thromboprophylaxie peut être entreprise avec du clopidogrel (2 à 4mg/kg PO toutes les 24h) ou de l'acide acétylsalicylique à faible dose (0,5mg/kg PO toutes les 12h) (Craven, Washabau 2019). Ces mesures sont souvent mises en place chez les humains atteints de MICI, mais leur bénéfice n'a pas été prouvée chez le chien.

## 2 Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal regroupe tous les micro-organismes présents dans le tube digestif, incluant des bactéries, des archées, des champignons, des protozoaires et des virus. Il y a en moyenne près de  $10^{14}$  cellules et plus de 1000 espèces de bactéries différentes (Simpson et al. 2002). Bien que son rôle crucial dans le fonctionnement des organismes soit largement reconnu, le microbiote intestinal est souvent décrit comme un organe dont le fonctionnement reste en grande partie méconnu.

### 2.1 Le microbiote intestinal du chien sain

Le microbiote intestinal est essentiel non seulement pour la digestion et l'absorption des nutriments, mais aussi pour la modulation du système immunitaire, la protection contre les pathogènes, et l'influence sur le comportement du chien. Comprendre les caractéristiques d'un microbiote équilibré chez les chiens ainsi que les facteurs susceptibles de perturber cet équilibre est indispensable afin de maintenir le microbiote en bonne santé ou de le traiter en cas de déséquilibre (Suchodolski 2022).

#### 2.1.1 La composition du microbiote intestinal chez un animal sain

Des connaissances de plus en plus précises sont disponibles au sujet de la composition du microbiote, et cela grâce à un progrès dans les techniques d'analyse. Concernant les connaissances actuelles qui sont encore incomplètes, des groupes de bactéries majeurs sont identifiés. D'après (Suchodolski et al. 2008), qui utilisent une approche de biologie moléculaire basée sur le séquençage de l'ADN codant pour l'acide ribonucléique (ARN) 16S, quatre phyla majoritaires sont mis en évidence : Firmicutes, Bactéroïdètes, Fusobactéries et enfin Protéobactéries. Parmi eux, les Firmicutes sont les plus abondants et les plus diversifiés, principalement représentés par les Clostridium. Ils constituent 40% des bactéries du duodénum, 39% des bactéries du jéjunum, 25% des bactéries de l'iléum et enfin 26% des bactéries du côlon. Des clusters distincts sont présents selon la portion du tube digestif, illustrant les différences fonctionnelles et métaboliques au sein de cette classe bactérienne. La Figure 12 présente une répartition plus détaillée des phyla le long du tube digestif.

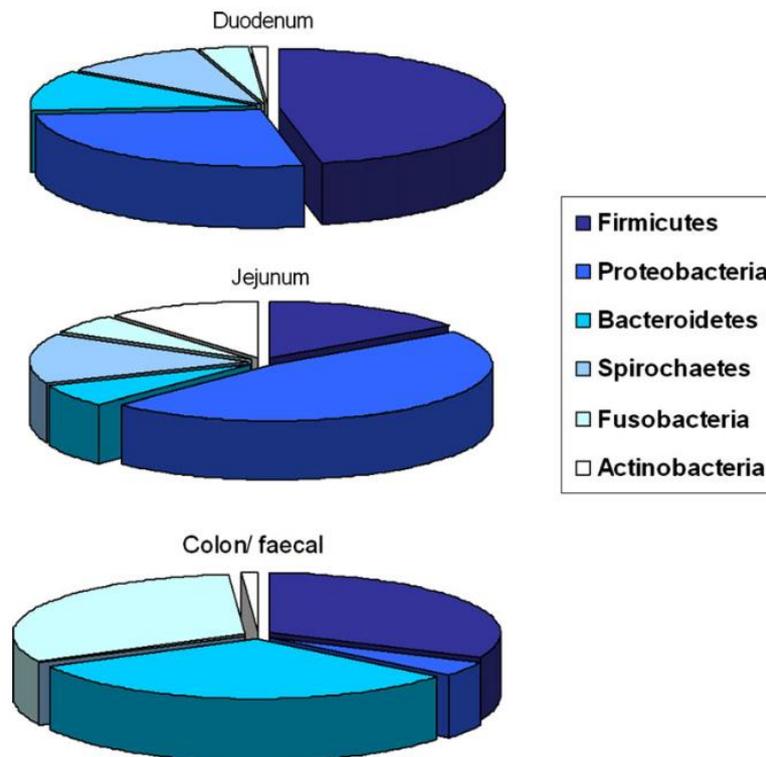


Figure 12 : Répartition des phyla bactériens en fonction de l'étage intestinal chez un chien sain, (Schmitz, Suchodolski 2016).

### 2.1.2 Le rôle fonctionnel du microbiote dans le maintien de l'homéostasie

Le microbiote est essentiel pour le fonctionnement de l'organisme et son interaction avec l'hôte est primordiale pour maintenir l'homéostasie. Ses divers rôles sont détaillés dans la Figure 13. Considéré comme un organe métaboliquement actif, le microbiote possède une diversité génétique qui permet la présence de nombreuses enzymes et la réalisation de réactions biochimiques dépassant les capacités de l'hôte (Suchodolski et al. 2008).

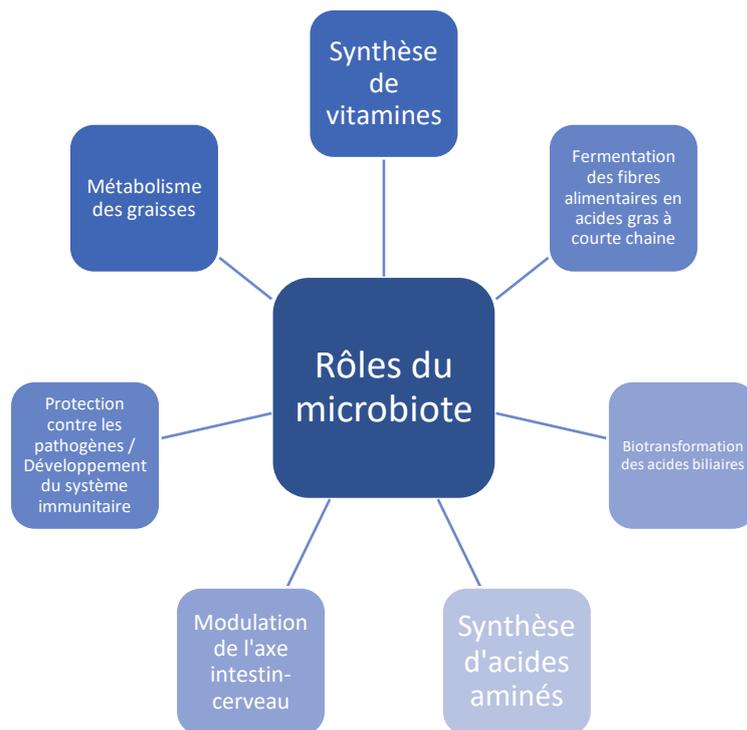


Figure 13 : Rôles du microbiote

### 2.1.3 La production d'acides gras à courte chaîne

Les fibres alimentaires non digestibles, ainsi que les protéines et les peptides, peuvent être fermentés dans le cæcum et le côlon par les bactéries intestinales, comme présenté dans la Figure 14. Les principaux produits de cette fermentation sont les AGCC, définis comme des acides gras de moins de six carbones. Parmi eux, on retrouve l'acide formique avec un seul carbone (C1), l'acétate avec deux carbones (C2), le propionate avec trois carbones (C3), le butyrate avec quatre carbones (C4) et le valérate avec cinq carbones (C5). Les principaux AGCC présents dans l'intestin sont C2, C3 et C4, qui représentent plus de 95% de l'ensemble des AGCC (Ragsdale, Pierce 2008). Leurs concentrations relatives dans l'intestin humain sont généralement de l'ordre de 3:1:1 (Fernandes et al. 2014). Il est intéressant de noter que les différents AGCC varient selon les sites le long de l'intestin : l'acétate et le propionate se trouvent principalement à la fois dans l'intestin grêle et le côlon, tandis que le butyrate se trouve principalement dans le côlon et le cæcum (Vogt et al. 2015).

De multiples facteurs, dont le régime alimentaire, la diversité des espèces au sein du microbiote intestinal et l'abondance des espèces productrices jouent un rôle essentiel dans la production d'AGCC (Canfora et al. 2015).

Concernant la formation des trois principaux AGCC, l'acétate est produit à partir du pyruvate de deux manières différentes : *via* l'acétyl-CoA par les bactéries entériques et *via* la voie de Wood-Ljungdahl (encore appelée la voie réductrice de l'acétyl-CoA) par les acétogènes, par exemple *Blautia hydrogenotrophica*.

Un nombre restreint de bactéries intestinales, dont *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium halli*, *Ruminococcus bromii* ainsi que des Firmicutes, assurent la majeure partie de la production de butyrate à partir de l'acétyl-CoA (Louis et al. 2010). La fermentation de l'amidon résistant contribue fortement à la production de butyrate dans le côlon, qui est dominée par *Ruminococcus bromii* (Ze et al. 2012).

Le propionate quant à lui est produit par deux voies différentes : la voie du succinate par les Bacteroidetes et la voie du lactate par les Firmicutes (Louis et al. 2014).

La transformation microbienne des fibres alimentaires non-digestibles en AGCC est donc médiée par des bactéries intestinales spécifiques. Les voies de production du propionate et du butyrate semblent plus conservées et spécifiques du substrat, tandis que les voies de production de l'acétate sont largement réparties entre les groupes bactériens.

Après avoir été absorbés, les AGCC sont utilisés dans les colonocytes ou transportés vers la circulation sanguine et vers d'autres organes. En général, les AGCC pénètrent dans les cellules par plusieurs voies différentes, la première étant par diffusion passive, la seconde par la diffusion active *via* un transporteur (Sun et al. 2017).

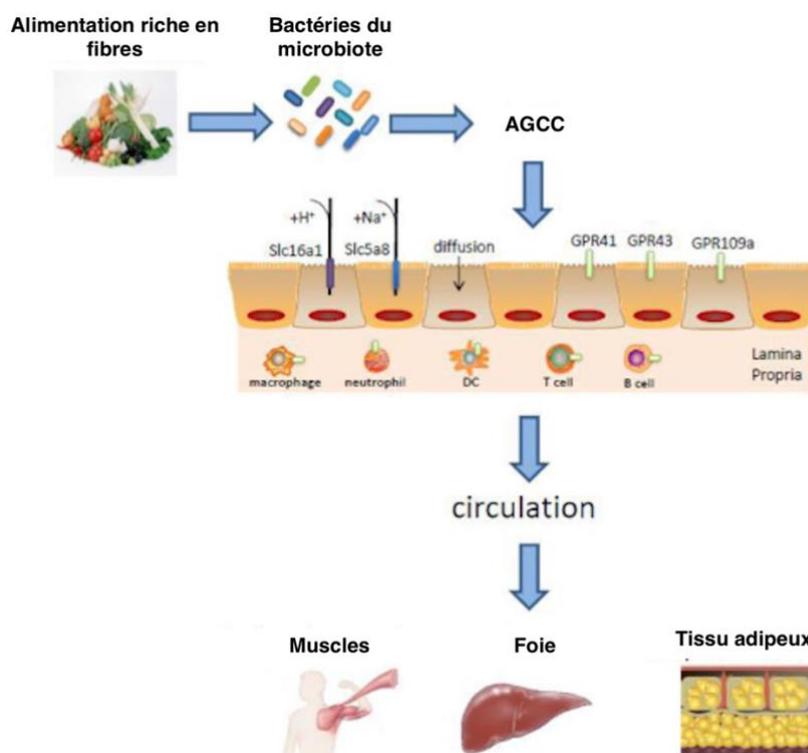


Figure 14 : Formation, absorption et transport des AGCC (Sun et al. 2017) (modifié)

Les AGCC sont associés à une réduction du risque de diverses maladies, telles que les MICI. Et la dysbiose chez les patients atteints de MICI est associée à une altération des voies de fermentation des acides gras saturés chez l'humain (Machiels et al. 2014). Les AGCC jouent également un rôle dans le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale et la régulation de l'inflammation intestinale (Rhim et al. 2022). Par exemple, le butyrate agit comme un inhibiteur des HDACs (famille d'enzymes dites « histones dé-acétylases », présente dans le noyau des lymphocytes T CD4+). Les HDACs, regroupant 18 isoformes et quatre groupes, soustraient les groupes acétyls des protéines histones et des protéines non-histones, altérant ainsi la transcription de certaines molécules. HDAC1, par exemple, favorise l'apoptose de certains lymphocytes et a un pouvoir anti-inflammatoire (Zimmerman et al. 2012). La Figure 15 résume ce processus.

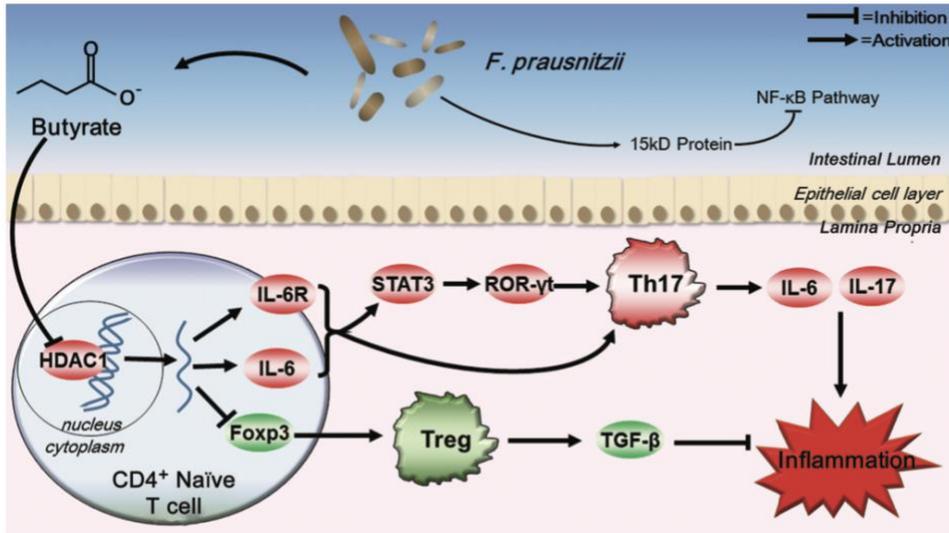


Figure 15 : Modèle schématique d'une colite lors d'EIC expérimentale chez la souris présentant les effets anti-inflammatoires du butyrate dérivé de *F. prausnitzii* (Zhou et al. 2018). L'inhibition de l'HDAC1 inhibe la voie IL6 / STAT3 / IL17 et permet la synthèse de FoXP3. Cela réduit ainsi l'activité des cellules Th17 inflammatoires et favorise la différenciation des cellules Treg anti-inflammatoire. La modification du rapport entre les cellules Th17 et Treg a un impact sur les cytokines, améliorant ainsi les lésions coliques lors d'entéropathie inflammatoire chronique.

#### 2.1.4 La biotransformation des acides biliaires

Les acides biliaires primaires, tels que l'acide cholique (CA) et l'acide chénodésoxycholique (CDCA), sont produits par le foie à partir du cholestérol. Initialement hydrophobes, ces molécules deviennent hydrosolubles grâce à leur conjugaison avec deux acides aminés : la taurine ou la glycine. Les acides biliaires conjugués sont ensuite sécrétés par le foie dans les conduits biliaires et rejoignent la vésicule biliaire, où ils sont concentrés avant d'être exportés dans le duodénum (Pellicciari et al. 2004). 95% des acides biliaires se lient à des protéines pour entrer dans le cycle entéro-hépatique, tandis que les 5% restants atteignent le côlon (Wang et al. 2022). Un schéma explicatif est proposé en Figure 16.

Le microbiote intestinal joue un rôle dans la régulation du métabolisme des acides biliaires en modifiant leur profil *via* plusieurs réactions enzymatiques de déconjugaison et de déhydroxylation, permettant la conversion des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires avec principalement l'acide lithocholique (LCA), l'acide désoxycholique (DCA) et l'acide ursodésoxycholique (UDCA) (Blake et al. 2019).

Les acides biliaires peuvent également influencer la composition du microbiote, grâce à leurs puissantes propriétés antimicrobiennes, essentielles à l'immunité intestinale (Keitel et al. 2019; Percy-Robb, Collee 1972). Leur action antibactérienne repose sur leur capacité à endommager la membrane cellulaire des bactéries, entraînant une fuite des composés intracellulaires et la mort bactérienne (Sannasiddappa et al. 2017). Le Tableau 11 résume certaines actions des acides biliaires sur le microbiote.

Tableau 11 : Actions des acides biliaires sur la composition du microbiote

Acides biliaires	Actions	Références
Acide biliaire non conjugué	Activité antimicrobienne sur <i>Staphylococcus aureus</i>	(Sannasiddappa et al. 2017)
LCA	Activité antimicrobienne sur <i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(do Nascimento et al. 2015)
UCDA	Action antimicrobienne et anti-inflammatoire lors de gastrite induite par <i>Helicobacter pylori</i>	(Thao et al. 2008)
Activation du FXR par les acides biliaires primaires	Augmente l'abondance en <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus lactis</i> .	(Friedman et al. 2018)
	Effets anti-inflammatoires et antimicrobiens principalement localisés à l'iléon	(Thibaut, Bindels 2022)

Outre l'action des acides biliaires sur la modulation du microbiote, ce sont également de puissantes molécules de signalisation, ciblant des récepteurs comme le récepteur du farnésoid X (FXR), le récepteur du pré-gène X (PXR), le récepteur de la vitamine D (VDR) et le récepteur 5 couplé à la protéine G takeda (TGR5).

Enfin les acides biliaires secondaires sont associés à la régulation immunitaire (Sun et al. 2008), et à la carcinogénèse (Ogawa et al. 1998). Ces observations indiquent que les acides biliaires sont essentiels au maintien de l'homéostasie de l'intestin, et que leur régulation est primordiale car ils peuvent avoir des effets toxiques sur l'organisme.

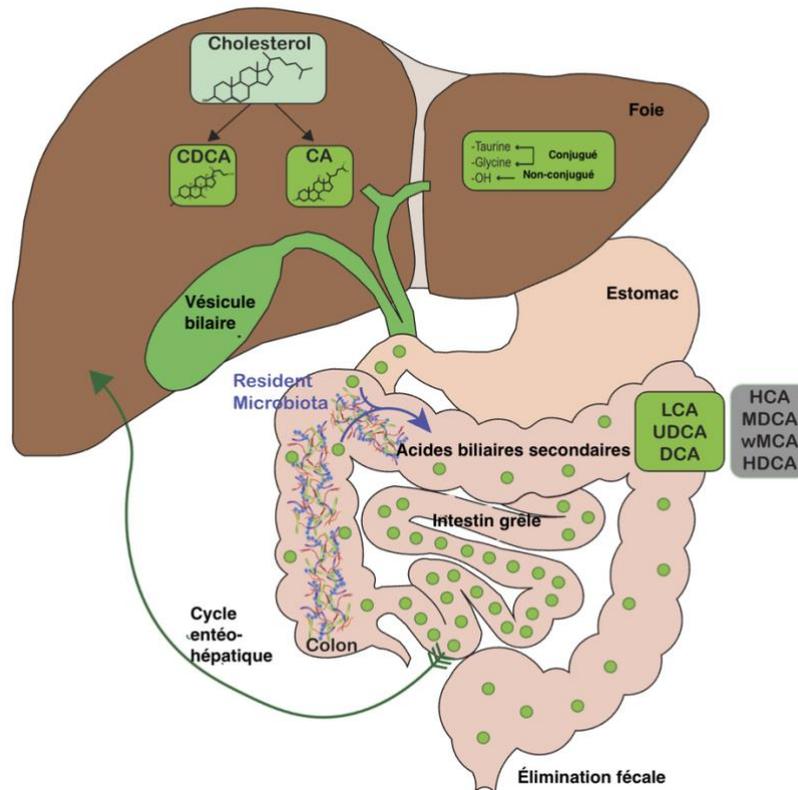


Figure 16 : Métabolisme des acides biliaires (Winston, Theriot 2020). Abréviations : CA = Acide cholique ; CDCA = Acide chénodésoxycholique ; DCA = Acide désoxycholique ; UDCA = Acide ursodésoxycholique ; LCA = Acide lithocholique

### 2.1.5 Les acides aminés, l'exemple du tryptophane

Le tryptophane est un acide aminé essentiel chez le chien et un précurseur de métabolites tels que la kynurénine, la sérotonine, la mélatonine et l'indole. Les indoles, produits uniquement par les bactéries telles que *Lactobacillus reuteri*, interviennent dans la formation des lymphocytes intraépithéliaux double-positifs qui permettent la tolérance de certains composés alimentaires (Cervantes-Barragan et al. 2017). Les métabolites du tryptophanes ont démontré également leur capacité à augmenter l'expression des gènes liés à l'amélioration de l'homéostasie intestinale, à réduire la perméabilité intestinale et à accroître la production de mucine chez d'autres espèces (Berstad et al. 2015; Kim et al. 2010).

### 2.1.6 L'équilibre protéolytique et le microbiote

Les protéases du microbiote intestinal jouent un rôle fonctionnel essentiel à la fois dans des conditions physiologiques et pathologiques. Bien que souvent considérées comme des enzymes digestives uniquement, des études récentes ont montré qu'elles sont indispensables au maintien de l'équilibre du microbiote, notamment pour la survie des bactéries, leur réponse au stress et leur pathogénicité (Culp, Wright 2017). Ces enzymes agissent comme des molécules de signalisation qui clivent et activent les récepteurs activés par les protéases (PARs), appartenant à la famille des protéines G couplées (Hansen et al. 2008).

Les protéases hautes températures (HtrA) sont une famille de protéases à sérine souvent étudiées lors de MICI. Les protéases à sérine participent à diverses fonctions incluant la réponse immunitaire, la

digestion et la coagulation. Les Htra interviennent directement sur la croissance de certaines bactéries invasives et participent à la protéolyse (Kim, Kim 2005). Dans le milieu extra-cellulaire les Htra favorisent la colonisation bactérienne et l'invasion des tissus, en ciblant les composants de la matrice extra-cellulaire, les protéoglycanes et les protéines jonctionnelles (Wessler et al. 2017). Elles sont souvent associées à la présence de *Bacillus anthracis*, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, et *Escherichia coli* (Boehm et al. 2012).

Il est également important de souligner que des bactéries non pathogènes du microbiote peuvent produire des protéases contribuant également à la pathogénie des MICI. Par exemple, la subtilisine produite par *Bacillus subtilis* active la prothrombine et déclenche l'agrégation plaquettaire et la coagulation plasmatique (Pontarollo et al. 2017). Ceci augmente donc le risque de thrombo-embolie chez les patients atteints de MICI (Giannotta et al. 2015).

En plus des protéases à sérine, les protéases à cystéine font l'objet de recherches croissantes. Elles permettent le renouvellement des peptidoglycanes, et sont des facteurs de virulence clés en ciblant les défenses immunitaires de l'hôte. Par exemple la gingipaïne est une protéase synthétisée par *Porphyromonas gingivalis*, tout d'abord liée à la maladie parodontale, mais qui serait aussi un des protagonistes de la pathogénie des MICI (Brito et al. 2013). L'administration de *P. gingivalis* augmente la perméabilité de la muqueuse intestinale et modifie la composition du microbiote, et s'accompagne d'une augmentation de TNF $\alpha$  et IL6 (Nakajima et al. 2015).

Les protéases représentent des cibles thérapeutiques pertinentes et offrent une opportunité pour lutter contre l'inflammation lors des maladies telles que les EIC. De plus leur lien étroit avec certaines bactéries du microbiote, permet d'agir indirectement sur leur abondance, en intervenant sur les bactéries du microbiote responsables de leur métabolisme.

#### 2.1.7 La régulation de l'activité protéolytique, les inhibiteurs microbiens des protéases

Les serpins constituent la plus grande famille d'inhibiteur des protéases à sérine, avec près de 3000 serpins identifiées (Silverman et al. 2010). Outre leur rôle d'inhibiteur, les serpins agissent comme des protéines chaperones (Silverman et al. 2010), des transporteurs (Zhou et al. 2006) et des facteurs anti-angiogéniques (Selbonne et al. 2012). Elles sont impliquées dans la coagulation sanguine, dans la réponse inflammatoire ainsi que dans le remodelage tissulaire (Silverman et al. 2010). Leur distribution ne se limite pas uniquement à l'intestin.

Seules quatre serpins microbiennes ont été fonctionnellement caractérisées, et sont produites par *Bifidobacterium longum*, *Eubacterium siraeum* et *Eubacterium saburreum*. Elles jouent un rôle majeur dans la relation hôte-bactérie. Par exemple, les Bifidobactéries présentes dans le tractus intestinal, sont connues pour leur rôle immunomodulateur. Elles possèdent un large répertoire de gènes, activés en réponse aux conditions hostiles de l'environnement intestinal, permettant ainsi une bonne adaptation et une bonne résistance (Duboux et al. 2021). Ces observations soulignent l'intérêt des serpins du microbiote intestinal dans la régulation de l'inflammation intestinale. La modulation du microbiote pourrait viser à promouvoir le serpinome intestinal pour contrer les effets délétères des protéases.

## 2.2 Les méthodes d'analyse du microbiote

L'analyse du microbiote est possible par plusieurs méthodes. Historiquement, les cultures bactériennes ont permis d'identifier et de caractériser certaines espèces microbiennes, mais cette approche est limitée par son incapacité à cultiver toutes les espèces présentes. Les outils moléculaires, comme le

séquençage de l'ADN codant pour l'ARN 16S, ont révolutionné l'analyse en permettant une identification précise des bactéries.

### 2.2.1 La culture bactérienne

Une des premières méthodes développées par les scientifiques pour étudier le microbiote est la culture bactérienne. Cette dernière s'avère très efficace lorsqu'il s'agit de s'intéresser à une famille bactérienne donnée, mais pas suffisant pour caractériser le microbiote dans son ensemble. Ses limites sont les suivantes :

- Un manque d'informations sur les conditions de croissance optimales pour divers micro-organismes.
- La sensibilité des bactéries anaérobies, souvent endommagées lors du prélèvement.
- La difficulté à recréer les interactions mutualistes essentielles au sein du microbiote.

En raison de ces limites, seulement 5% des bactéries du microbiote peuvent être cultivées, et une partie encore plus faible peut être correctement identifiée et classifiée (Suchodolski 2011).

### 2.2.2 L'analyse de l'acide désoxyribonucléique codant pour l'acide ribonucléique 16S

Le séquençage de l'acide ribonucléique (ARN) 16S est une technique utilisée pour étudier la composition du microbiote en ciblant une région spécifique de l'ARN présente dans le génome bactérien. Le principe de cette technique repose sur la capacité de l'ARN 16S à varier légèrement d'une espèce bactérienne à une autre, tout en possédant des régions conservées, ce qui permet d'utiliser ces régions conservées comme amorces pour la réaction en chaîne par polymérase (PCR). Une brève description des différentes étapes est proposée ci-dessous (Huttenhower et al. 2012; Diene et al. 2014).

#### Étape 1 : Extraction de l'ADN bactérien

Extraction de l'ADN bactérien à partir d'un échantillon (dans cette étude les selles)

#### Étape 2 : Amplification de l'ARN 16S par PCR

Des amorces spécifiques ciblant la région de l'ARN 16S sont utilisées pour amplifier cette région par PCR (Figure 7). Les amorces sont conçues pour se lier aux régions conservées de l'ARN 16S, ce qui permet d'amplifier spécifiquement cette région à partir de diverses espèces bactériennes.

#### Étape 3 : Séquençage de l'ARN 16S

Par exemple, sur la Figure 17 le couple d'amorce V3-V5 permet par exemple de séquencer une région de 500 nucléotides contenant 3 régions variables.

Les fragments amplifiés d'ARN 16S sont ensuite séquencés à l'aide de techniques de séquençage de l'ADN, telles que le séquençage par chromatographie de Sanger traditionnel ou le séquençage à haut débit. Ces séquences fournissent des informations sur la composition et la diversité des espèces bactériennes présentes dans l'échantillon.

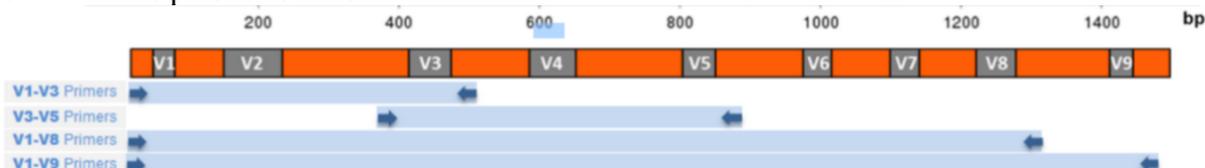


Figure 17 : Similarités des séquences d'ARN 16S entre plusieurs bactéries

#### Étape 4 : Analyse bio-informatique

Un fichier contenant l'ensemble des séquences est obtenu après séquençage. Après plusieurs étapes de filtrage et de nettoyage de ces données, il faut assigner à chaque séquence le nom de la bactérie qui lui correspond.

Une fois l'assignation taxonomique réalisée, il suffit de compter le nombre d'espèces présentes dans chaque échantillon et de construire la table des unités taxonomiques opérationnelles (OTUs).

La notion d'espèce est difficile avec les bactéries, on parle plutôt d'OTU pour définir un ensemble de bactéries similaires à plus de 97 %.

#### Étape 5 : La table des OTUs

La table des OTUs est un tableau à double entrées contenant le nombre de séquences par OTU et par échantillon, on parle d'abondance. Ces abondances absolues sont normalisées afin de rendre les échantillons comparables. Plusieurs méthodes de normalisation existent, mais la plus courante est d'utiliser les pourcentages. Sur la Figure 18, les échantillons 1 et 3 ont tous les deux une abondance absolue de 3 en bactéries rouges. En pourcentage, leurs abondances relatives deviennent 42,8 % et 75 % respectivement.

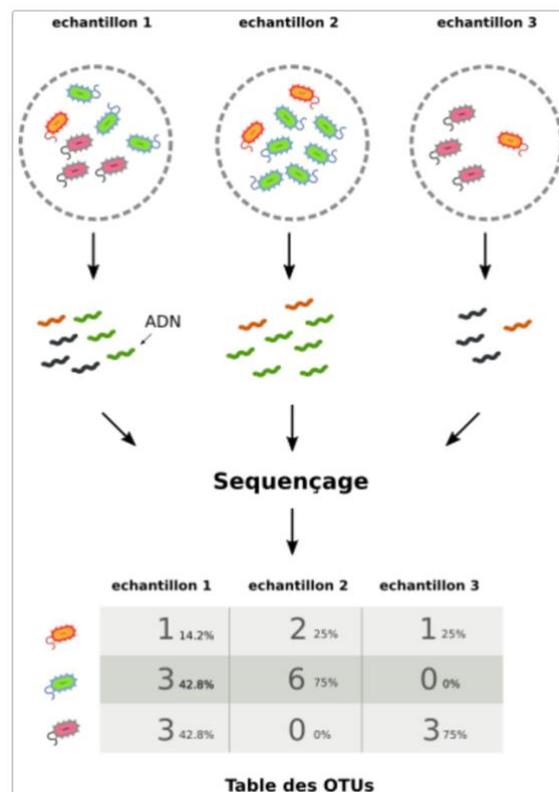


Figure 18 : Tables des OTUs

### 2.2.3 La réaction en chaîne par polymérase quantitative

La qPCR est une technique employée pour mesurer la quantité d'ADN ou d'ARN cibles dans un échantillon. Elle repose sur les mêmes principes que la PCR classique, mais permet également de déterminer la quantité initiale de cibles présentes.

Les principales étapes de la PCR quantitative sont les suivantes :

#### **Étapes 1 :** Amplification de la cible

L'ADN ou l'ARN cible est amplifié grâce à des amorces spécifiques et une ADN polymérase thermostable. Contrairement à la PCR classique, la qPCR utilise des fluorochromes ou des sondes fluorescentes qui se lient à la cible au cours de l'amplification.

#### **Étapes 2 :** Détection de la fluorescence

À chaque cycle d'amplification, les fluorochromes ou sondes fluorescentes se fixent à la cible amplifiée, émettant ainsi de la fluorescence mesurée en temps réel.

#### **Étapes 3 :** Construction d'une courbe standard

Pour quantifier la cible initiale dans l'échantillon, une courbe standard est établie à partir d'échantillons de référence contenant des concentrations connues de la cible. Cette courbe est générée en mesurant la fluorescence à diverses concentrations des échantillons de référence.

#### **Étapes 4 :** Quantification de la cible

La quantité initiale de la cible dans l'échantillon inconnu est déterminée en comparant sa fluorescence à celle des échantillons de la courbe standard. Cela permet une quantification précise de l'ADN ou de l'ARN cible présent dans l'échantillon.

La qPCR est couramment utilisée en biologie moléculaire pour quantifier des quantités spécifiques d'ADN ou d'ARN dans divers types d'échantillons, comme des échantillons cliniques, environnementaux ou expérimentaux. Elle se distingue par sa sensibilité élevée, sa précision et sa large plage de détection, ce qui en fait une méthode puissante pour de nombreuses applications en recherche et en diagnostic (Taylor et al. 2019).

### 2.2.4 La méthode d'hybridation fluorescente *in situ*

La technique d'hybridation fluorescente *in situ* (FISH) est une méthode employée pour détecter et localiser précisément des séquences d'ADN ou d'ARN au sein d'échantillons biologiques. Elle repose sur l'hybridation de sondes fluorescentes spécifiques à la séquence cible, suivie de la détection de la fluorescence émise par les sondes fixées.

Les principales étapes de la technique FISH sont les suivantes :

#### **Étape 1 :** Préparation de l'échantillon

L'échantillon biologique est fixé sur une lame ou une membrane de verre, puis traité pour rendre les membranes cellulaires perméables et dénaturer les acides nucléiques, facilitant ainsi l'accès des sondes à la cible ADN ou ARN.

### **Étape 2 : Hybridation des sondes fluorescentes**

Des sondes fluorescentes marquées avec des colorants spécifiques, complémentaires à la séquence d'ADN ou d'ARN cible, sont hybridées avec cette dernière dans l'échantillon, formant ainsi des complexes ADN-sonde.

### **Étape 3 : Lavage des complexes ADN-sonde**

Après l'hybridation, l'échantillon est lavé pour éliminer les sondes non liées, réduisant le bruit de fond et augmentant la spécificité de la détection.

### **Étape 4 : Détection de la fluorescence**

La fluorescence émise par les sondes fixées est observée à l'aide d'un microscope à fluorescence. Les sondes spécifiquement liées à la séquence cible émettent une fluorescence distinctive, permettant ainsi de localiser et quantifier la présence de la cible dans l'échantillon.

La technique FISH se distingue par sa grande spécificité et sensibilité dans la détection de séquences d'ADN ou d'ARN spécifiques dans divers échantillons biologiques. Elle est largement utilisée en biologie moléculaire pour des applications variées, telles que l'identification de chromosomes spécifiques, la détection de micro-organismes dans des échantillons cliniques ou environnementaux, et l'étude de l'organisation spatiale de l'ADN dans le noyau cellulaire. C'est une méthode qui permet un diagnostic de certitude lors de suspicion de colite histiocytaire chez le Boxer (Simpson et al. 2006).

## 2.2.5 Les limites des outils moléculaires

Les outils moléculaires présentent des limites importantes. Les résultats peuvent varier en fonction de la méthode d'extraction de l'ADN utilisée (bille, chauffage dans un tampon) ainsi que des amorces sélectionnées, qui peuvent parfois sous-estimer certaines populations bactériennes (Suchodolski et al. 2009). Par exemple, en raison de la grande diversité bactérienne dans l'intestin, les groupes de faible abondance représentent une fraction de bactéries si réduite, qu'ils échappent souvent à l'identification, même lorsque des séquençage à haut débit utilisant des amorces à large gamme sont employées (Suchodolski 2011). Enfin un autre biais identifié concerne le nombre d'opérons qui constituent le gène de l'ARN 16S, qui peut varier considérablement (de 1 à 15) selon les populations bactériennes. Ainsi celles qui possèdent un nombre d'opérons plus élevé sont surestimées (Rastogi et al. 2009).

## 2.2.6 Les notions de métagénomique et transcriptomique

Le métagénome est défini comme la collection de tous les gènes de l'hôte et des micro-organismes présents un échantillon. En métagénomique, l'ADN est extrait d'échantillons intestinaux, puis séquencé de manière aléatoire. Cela permet donc de caractériser tous les gènes, qu'ils proviennent de l'hôte ou des micro-organismes intestinaux. Cette approche répond à la question « Qui est là ? », mais ne donne malheureusement pas d'information sur l'aspect fonctionnel du microbiote (Suchodolski 2011).

Malgré les différences phylogénétiques entre les microbiotes des individus, les métabolites produits et les fonctions auxquelles ils répondent sont sensiblement les mêmes d'un individu à l'autre. Par exemple, l'administration d'antibiotiques a un impact profond sur la composition du microbiote intestinal mais ces changements microbiens ne sont pas nécessairement corrélés avec une modification de la fonction intestinale, qui reste assurée (Suchodolski et al. 2009). Ainsi, malgré les variations

d'abondance relative de certaines bactéries, les individus possèdent des gènes microbiens et des voies métaboliques similaires (Swanson et al. 2011). Certains auteurs parlent de redondance fonctionnelle du microbiote intestinal (Dethlefsen et al. 2008). Les différents micro-organismes du microbiote remplissent donc des fonctions similaires et, si un groupe est moins abondant en raison de facteurs externes comme la prise d'antibiotique, d'autres micro-organismes compensent pour maintenir la fonctionnalité du microbiote.

Ces résultats soulignent l'importance d'évaluer à la fois la métagénomique et la transcriptomique du microbiote intestinal. On peut définir le transcriptome comme la collection de tous les ARN issus de l'hôte et des micro-organismes intestinaux. En transcriptomique c'est l'ARNm qui est extrait des échantillons intestinaux et séquencé de manière aléatoire fournissant ainsi des informations sur les gènes activement exprimés.

### 2.3 La modification du microbiote lors d'entéropathie inflammatoire chronique

Le microbiote est donc étroitement lié à la physiologie intestinale. Cette communauté hautement complexe évolue et s'adapte aux différentes situations auxquelles l'hôte fait face grâce à sa grande plasticité. Cette partie s'intéresse donc aux changements dans la composition du microbiote chez les chiens atteints de d'EIC, tout en gardant à l'esprit que la composition d'un microbiote sain reste encore mal définie.

#### 2.3.1 La dysbiose du microbiote intestinal

La dysbiose du microbiote intestinal est un concept en constante évolution, actuellement définie par un changement dans la diversité et l'abondance des éléments du microbiote, ainsi que par une modification fonctionnelle (Suchodolski 2022). Cette dysbiose est corrélée avec plusieurs maladies inflammatoires chez le chien, comme l'EIC (Schmitz et al. 2015). Pour mieux caractériser cette dysbiose, un indice de dysbiose fécal a été développé avec 9 valeurs qui comprennent les bactéries les plus couramment atteintes lors d'entéropathie inflammatoire chronique, et qui est détaillé dans la partie 1.6.3.

La Figure 19 présente les variations des populations bactériennes dans différents environnements, notamment lors d'EIC.

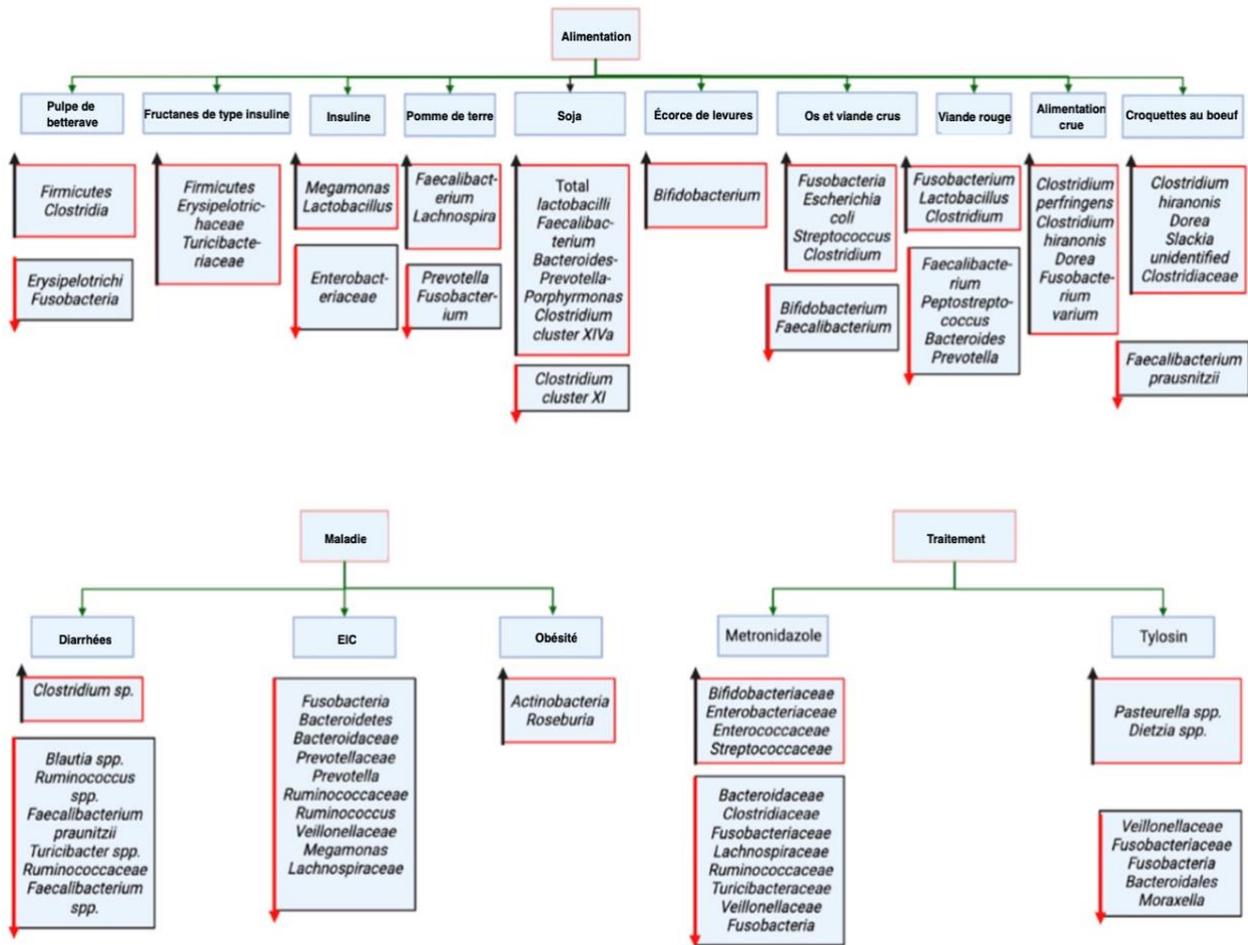


Figure 19 : Facteurs majeurs influençant la composition bactérienne du microbiote intestinal (Tuniyazi et al. 2022)

### 2.3.2 La modification du métabolisme des acides biliaires

Le métabolisme des acides biliaires est en partie dépendant du microbiote intestinal et de ses bactéries. Lors d'EIC, la concentration fécale en acides biliaires primaires augmente, ce qui est positivement corrélé avec l'augmentation de certaines bactéries pathologiques telles que les Proteobactéries, les Actinobactéries et *Escherichia coli* (Xu et al. 2022). Ces bactéries pathologiques causent des infections et des inflammations affectant le cycle entéro-hépatique des acides biliaires et perturbent l'homéostasie des récepteurs aux acides biliaires (Li et al. 2021). Ainsi, la malabsorption biliaire est un signe commun chez les patients atteints d'EIC, avec notamment la diminution de l'activité du transporteur de la bile dépendant du sodium (ASBT) dans l'iléon, ce qui mène à la diminution de l'absorption intestinale. (Kriaa et al. 2022).

De plus lors d'EIC, il y a une réduction des biotransformations et des déconjugaisons menant à un niveau élevé d'acides biliaires conjugués, un niveau faible d'acides biliaires secondaires et un niveau élevé d'acides biliaires primaires (Das et al. 2019; Heinken et al. 2019; Duboc et al. 2013). Ces effets sont attribués à la diminution de l'abondance d'une enzyme responsable de l'hydrolyse des acides biliaires (BSH) dans le microbiote intestinal permettant la déconjugaison des acides biliaires (Heinken et al. 2019). De plus, l'activité de la BSH est inhibée lorsque le potentiel hydrogène (pH) descend en-dessous de 6,5, et les individus atteints d'EIC présentent un pH dans les selles plus acide, en moyenne 5,2. Cette acidification inhibe donc l'action catalytique des enzymes précédemment citées qui

interviennent dans la conversion des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires (Kruis et al. 1986).

La diminution en acides biliaires secondaires tels que le LCA et le DCA est souvent corrélée à la diminution des bactéries productrices d'acides biliaires secondaires telles que les Firmicutes, les Clostridium IV et XIVa, les Butyricoccus, *Faecalibacterium*, Ruminococcaceae et Roseburia. Ces bactéries sont connues pour exprimer la BSH (Pan et al. 2024).

Des changements dans les ratios de certains acides biliaires servent d'indicateurs dans les changements du microbiote intestinal. Par exemple le ratio DCA/(DCA+CA) diminue lors de diminution d'une enzyme intervenant dans la déshydroxylation, qui est de plus positivement corrélée avec la présence de Clostridium XIVa (Murakami et al. 2018).

La Figure 20 propose une schématisation du profil des acides biliaires lors de MICI.

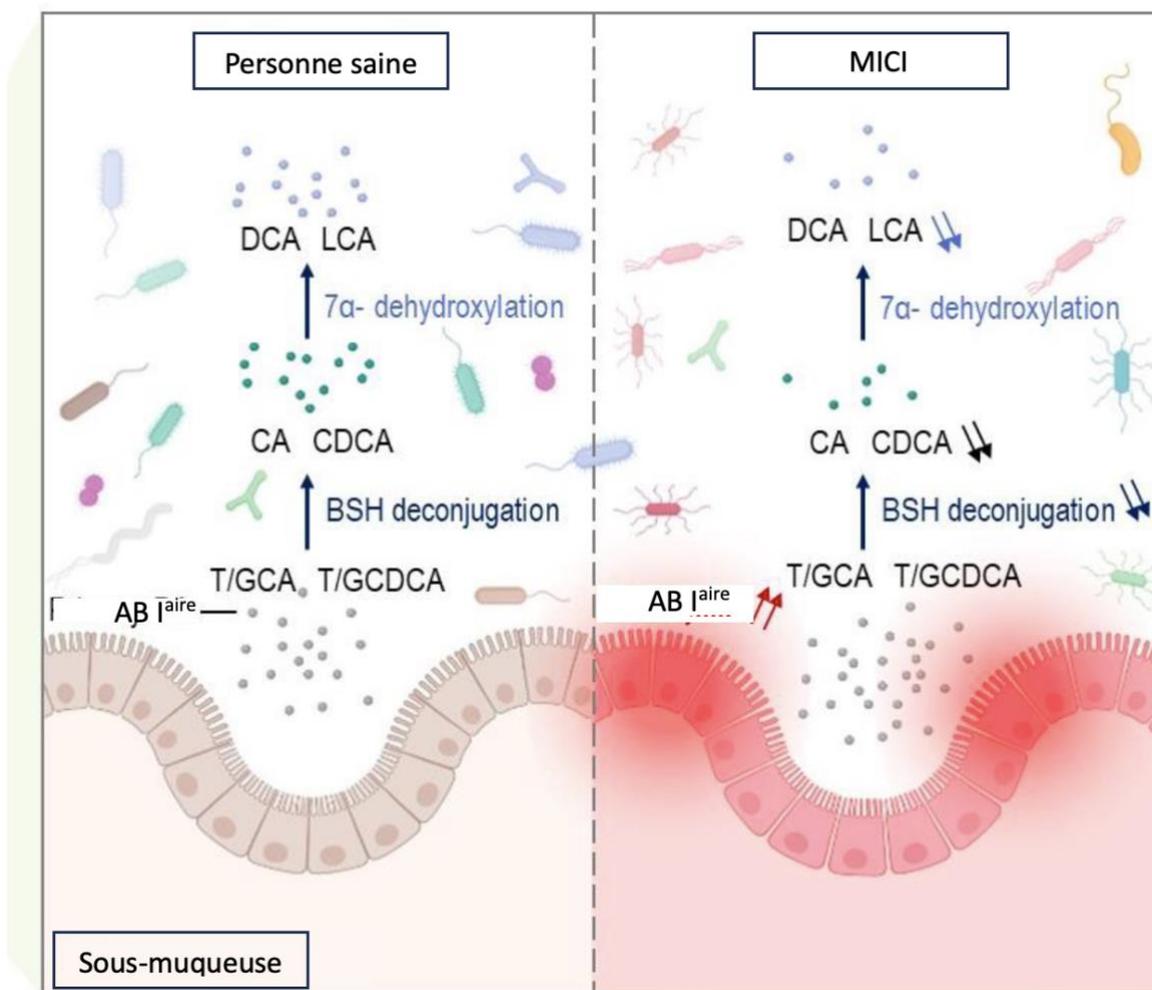


Figure 20 : Profils des acides biliaires dans le côlon chez les patients sains et chez les patients atteints du MICI. DCA = acide désoxycholique ; CDCA = acide chénodésoxycholique ; LCA = acide lithocholique ; BSH deconjugation = enzyme responsable de l'hydrolyse des acides biliaires ; AB<sup>primaire</sup> = acide biliaire primaire ; T/GCA = acide cholique conjuguée à la Taurine/Glycine ; T/GCDCA = acide chénodésoxycholique conjuguée à la Taurine/Glycine (Kriaa et al. 2022)

### 2.3.3 La modification du métabolisme des acides gras à courte chaîne

Le métabolisme des AGCC peut être modifié lors d'EIC. Des niveaux très faibles d'acétate et de propionate sont détectés dans les selles de chiens atteints d'EIC par rapport aux niveaux mesurés chez

des chiens sains (Derrien et al. 2019). Cette diminution est également observée pour le butyrate, dont la baisse de concentration est cohérente avec la réduction des bactéries responsables de sa synthèse, comme *Faecalibacterium prausnitzii* (Mkaouar et al. 2021).

#### 2.3.4 La modification de l'activité des protéases à sérine et à cystéine

En conditions physiologiques, l'activité des protéases à sérine est très finement régulée. Un déséquilibre de leur activité est associé à des troubles gastro-intestinaux sévères, observés chez les patients humains atteints d'EIC (Jablaoui et al. 2020; Vergnolle 2016). Ces troubles sont causés par l'activation du système PAR-2 (Motta et al. 2020), le clivage de protéines de jonction (Dabek et al. 2011) ainsi que par la synthèse de cytokines et de chémokines médiatrices de l'inflammation (Mortier et al. 2010). Il a été montré que l'expression de PAR-2 et que l'activité fécale des protéases à sérine sont plus élevées chez les chiens atteints de MICI que chez les chiens sains (MAEDA et al. 2014).

Les protéases à cystéine exercent leur action par attaque nucléophile. Elles sont impliquées dans divers processus biologiques tels que la sénescence cellulaire, l'apoptose, la réponse immunitaire via le complexe majeur d'histocompatibilité II (CMH II), et le remodelage de la matrice extracellulaire (MEC) (Chapman et al. 1997). Parmi ces protéases à cystéine, on retrouve les caspases et les cathepsines, étudiées chez l'humain pour leur rôle dans la pathogénie de la MICI (Green 2022).

Enfin, concernant les métalloprotéases (MMP) et parmi elles les MMP-2 et MMP-9 sont particulièrement étudiées pour leur régulation à la hausse chez les chiens atteints d'EIC comparés aux chiens sains (Hanifeh et al. 2018). Chez l'humain, ces enzymes participent à la réorganisation et la dégradation de la membrane basale de MEC, contribuant à des lésions ulcéraives et des dommages épithéliaux (Gao et al. 2005). Elles jouent également un rôle dans la migration des neutrophiles et l'augmentation de la perméabilité des membranes (Gao et al. 2005; Ravi et al. 2007).

### 2.3.5 La modification des serpinés, inhibiteurs des protéases à sérine

La Figure 21 compare l'environnement intestinal lors d'EIC et lorsque l'homéostasie est présente.

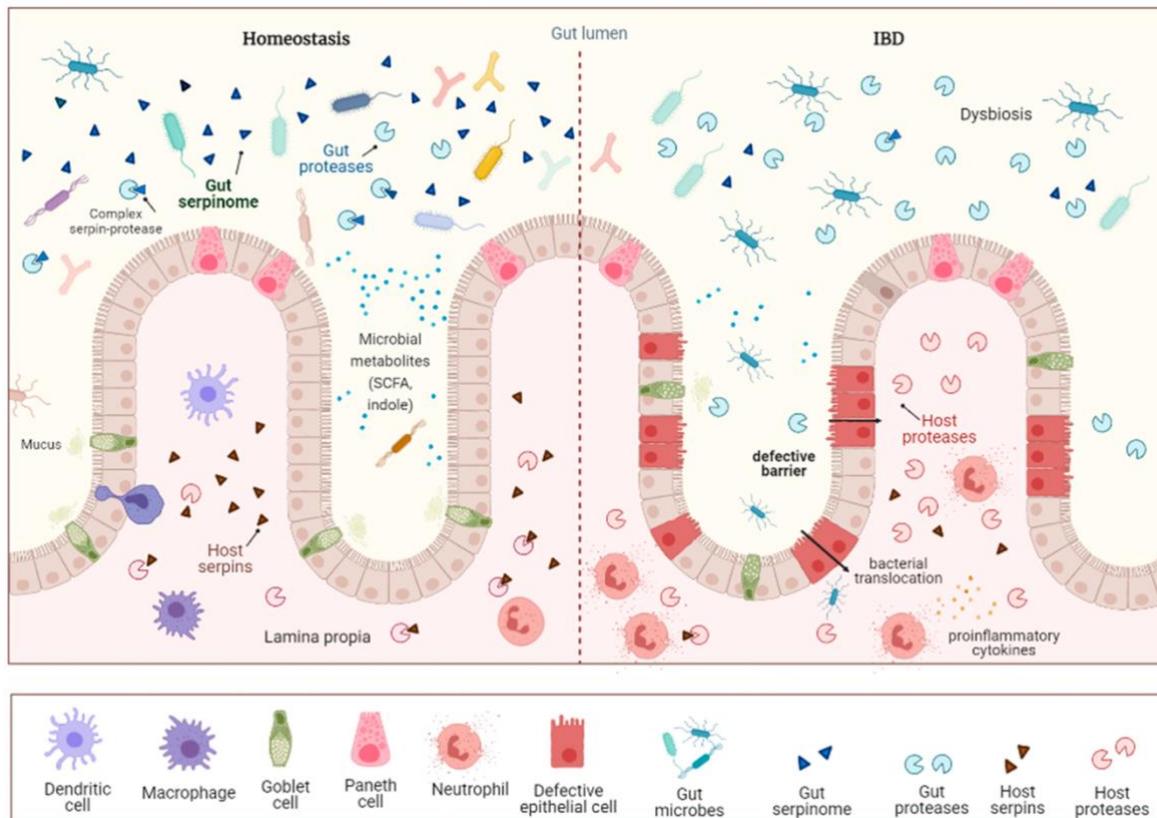


Figure 21 : Comparaison de la lumière intestinale en condition physiologique et de la lumière intestinale lors d'entéropathie inflammatoire chronique (Mkaouar et al. 2021).

Dans les conditions physiologiques, où l'homéostasie est maintenue, le microbiote intestinal induit un phénotype de tolérance immunitaire chez l'hôte. L'activité des protéases est étroitement régulée par leur inhibiteur respectif, comme les serpinés pour les protéases à sérine, issues de l'hôte ou du microbiote. L'une des principales caractéristiques des EIC est l'altération de composition du microbiote intestinal et cette dysbiose est marquée par une diminution de la diversité du microbiote, qui inclue une diminution des symbiotes bénéfiques et une augmentation des symbiotes pathogènes. La dérégulation de la balance protéolytique avec une augmentation de l'activité des protéases altère la barrière intestinale et exacerbe l'inflammation.

Le microbiote joue donc un rôle primordial dans l'homéostasie digestive, et l'installation d'une dysbiose est susceptible de rompre cet équilibre et de contribuer à l'apparition de l'inflammation intestinale.

### 2.3.6 La modification du métabolisme du tryptophane

Chez les humains atteints de MICI, on a constaté une augmentation de l'expression de l'enzyme indoleamine 2,3 dioxygénase 1 (IDO-1) qui limite le métabolisme du tryptophane et entraîne une baisse des concentrations sériques de tryptophane. Des résultats similaires ont été observés chez les chats atteints d'EIC, où les niveaux de tryptophane sérique sont inversement corrélés à la sévérité de la maladie (Sakai et al. 2018). Le tryptophane est le seul acide aminé dont la concentration a diminué

dans le sérum de chiens atteints de PLE, et cette diminution est corrélée à une baisse de l'albumine sérique et à des résultats cliniques plus médiocres (Kathrani et al. 2018). De plus, chez les chiens atteints de MICI, plusieurs composés indoliques se sont révélés être significativement plus faibles que les autres.

## 2.4 Les moyens disponibles pour moduler le microbiote

Cette partie vise à explorer les moyens disponibles pour moduler le microbiote, afin de passer d'un microbiote dysbiotique à un microbiote eubiotique, capable de remplir ses fonctions et de contribuer à la résolution de l'EIC.

### 2.4.1 L'alimentation

L'alimentation reste l'une des voies les plus simples et efficaces pour modifier la composition et le fonctionnement du microbiote (Dupouy-Manescau et al. 2024).

Une alimentation riche en fibres peut être proposée en première intention lors d'une EIC, car elle a un effet bénéfique sur le microbiote. Toutes les fibres ne sont pas identiques et leurs avantages et effets secondaires varient selon leurs caractéristiques. Les fibres se distinguent par leur solubilité et leur fermentabilité intestinale. La plupart des fibres solubles sont fermentescibles (comme le psyllium), tandis que la majorité des fibres insolubles ne le sont pas (comme la cellulose). La fermentation bactérienne des fibres produit des AGCC, qui soutiennent la croissance et l'activité du microbiote intestinal, en particulier les espèces *Bifidobacteria* et *Lactobacilli*, tout en inhibant certaines espèces pathogènes (Tolbert et al. 2022).

Les protéines présentes dans l'alimentation sont indispensables pour fournir une source d'acides aminés essentiels et d'azote pour synthétiser les acides aminés non essentiels. Les acides aminés essentiels servent d'éléments de base pour la synthèse des protéines structurelles et des hormones tant par l'hôte que par les bactéries. Les acides aminés non essentiels sont utilisés comme source d'énergie et d'azote (National Research Council 2006). Cependant, les protéines présentes dans l'aliment sont souvent impliquées dans le développement de réactions d'hypersensibilité chez les chiens. L'immunogénicité des protéines est liée à leur structure, c'est pourquoi les stratégies thérapeutiques visent à réduire la réponse immunitaire aux protéines présentes dans l'alimentation. Cela se fait en proposant un aliment contenant soit une nouvelle source de protéines, soit des protéines hydrolysées. En effet, l'hydrolyse enzymatique modifie la structure de la protéine et la décompose en fragments polypeptidiques, afin de minimiser son immunogénicité par rapport à la protéine intacte (Cave 2006). Les protéines hydrolysées possèdent également un effet bénéfique sur le microbiote en jouant sur la biotransformation des sels biliaires (Wang et al. 2019).

### 2.4.2 Les probiotiques

Les probiotiques sont définis par l'Organisation Mondiale de la Santé en 2001 comme « des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte ». Que ce soit chez l'humain ou chez le chien atteint d'une EIC, les études évaluant les bénéfices réels des probiotiques sont rares.

Deux études ont été publiées à ce sujet. Un essai randomisé portant sur le consortium de souches VSL#3 (un probiotique qui réunit différentes souches à haute dose contenant des bactéries lyophilisées viables) compare deux groupes de chiens atteints de MICI. Le premier groupe est traité avec l'association prednisolone - métronidazole, et le deuxième groupe de chiens est traité avec le VSL#3.

Un effet protecteur des souches VSL#3 a été observé avec une diminution significative des scores cliniques et histologiques et une diminution de l'infiltration de cellules inflammatoires dans la muqueuse intestinale. Une augmentation des marqueurs des cellules régulatrices de l'inflammation a été observée dans le groupe traité par le VSL#3 et non dans le groupe recevant l'association prednisolone-métronidazole. Une résolution de la dysbiose après un traitement à long terme a été observée dans le groupe VSL#3. Mais des études à plus grande échelle sont nécessaires (Rossi et al. 2014). Dans une autre étude portant également sur des chiens atteints de MICI, la levure *Saccharomyces boulardii* administrée deux fois par jour à la dose de  $10^9$ /kg a été testée. Un premier groupe a reçu un traitement de prednisolone associé au métronidazole, tandis que le deuxième groupe a reçu une supplémentation en *Saccharomyces boulardii*. Le groupe recevant en plus le probiotique a montré un score CCECAI plus bas au 45<sup>ème</sup> et 60<sup>ème</sup> jour (D'Angelo et al. 2018).

D'autres études sont encore nécessaires pour élargir l'utilisation des probiotiques en pratique courante, mais les premiers résultats sont encourageants avec jusqu'à présent aucun effet secondaire rapporté.

### 2.4.3 Les prébiotiques

Les prébiotiques sont des substrats non vivants qui servent de nutriments pour les micro-organismes bénéfiques du microbiote intestinal. Ils peuvent influencer l'activité métabolique microbienne, notamment en favorisant la synthèse des AGCC (Aggeletopoulou et al. 2019). Des études menées sur des rats et des humains souffrant d'EIC et traité en complément avec des prébiotiques ont montré une amélioration des lésions histologiques, une réduction de certaines cytokines pro-inflammatoires ainsi que la réduction du stress oxydatif (Rufino et al. 2018). Malheureusement aucun essai clinique randomisé n'a confirmé ce bénéfice chez les chiens atteints d'EIC. Deux études se sont intéressées aux  $\beta$ -glucanes et aux mannan-oligosaccharides (MOS), mais avec des effectifs limités, rendant l'interprétation des résultats difficile. Comme pour les probiotiques, les preuves de leur efficacité sont limitées tant chez le chien que chez l'humain. Leur utilisation semble sûre avec aucun effet secondaire rapporté, son utilisation est donc à prendre en considération. Les fructooligosaccharides (FOS) seraient plus performant que les autres prébiotiques, mais nécessitent encore davantage d'études (Pinna et al. 2018).

### 2.4.4 Les symbiotiques

Les symbiotiques sont une combinaison de probiotiques et de prébiotiques dans un seul et même produit. Une étude récente portait sur l'*Intesto-Guard<sup>TM</sup>*, produit combinant des probiotiques (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Enterococcus faecium*, *Bacillus subtilis*), des prébiotiques ( $\beta$ -glucanes, MOS, D-mannose) ainsi que des immunoglobulines Y dérivées du jaune d'œuf de poule. Des chiens atteints d'EIC ont reçu cette préparation ou un placebo en plus d'un changement alimentaire vers une alimentation à base de protéines hydrolysées. Durant le suivi, une diminution plus importante des marqueurs inflammatoires tels que la calprotectine fécale et la CRP, a pu être mise en évidence sur les chiens recevant l'*Intesto-Guard<sup>TM</sup>*. Cependant, aucun bénéfice concomitant des signes cliniques n'a pu être observé (Peters et al. 2021).

### 2.4.5 Les postbiotiques

Les postbiotiques sont des micro-organismes morts ou des métabolites microbiens qui produisent des effets bénéfiques sur la santé (D'Angelo et al. 2018). Ces effets bénéfiques sont de nature anti-inflammatoire, anti-oxydante, immunomodulatrice et anti-cancéreuse (Dobson et al. 2012).

Cependant, aucune étude s'intéressant à l'utilisation seule de postbiotiques chez le chien n'est référencée.

#### 2.4.6 La cholestyramine

La cholestyramine est une résine synthétique basique échangeuse d'ions qui présente une forte affinité pour les acides biliaires. Ces derniers se lient à la cholestyramine pour former un complexe insoluble qui empêche la réalisation du cycle entéro-hépatique et augmente leur élimination fécale. Ses effets bénéfiques résident donc dans une correction de l'excès d'acides biliaires conjugués causé par la réduction des bactéries exprimant la BSH lors de dysbiose. La cholestyramine réduit également l'expression du récepteur du transporteur des acides biliaires dépendant du sodium, situé à l'extrémité apicale des cellules de l'iléon (Toresson et al. 2021). Ses différents atouts en font une éventuelle solution thérapeutique pertinente dans le traitement des EIC, bien que des études doivent être encore menées pour bien comprendre et encadrer son utilisation.

#### 2.4.7 Les antibiotiques

Auparavant les antibiotiques étaient couramment utilisés avec succès pour la prise en charge de certains signes digestifs. Cependant l'avancée des connaissances du microbiote tempère voire réfute leur utilisation dans cette indication précise. Diverses études ont examiné l'utilisation du métronidazole et de la tylosine, et révèlent que ces antibiotiques présentent plusieurs effets néfastes :

- Ils réduisent considérablement la diversité bactérienne, et modifient les proportions des différentes familles bactériennes (Igarashi et al. 2014; Pilla et al. 2020),
- Ils diminuent la proportion d'acides biliaires secondaires et augmentent la proportion d'acides biliaires primaires non conjugués (Belchik et al. 2023),
- Ils favorisent les lactates fécaux (Pilla et al. 2020).

Selon les études, le retour à un état eubiotique peut survenir entre 14 jours et 10 semaines, voire ne jamais être restauré après l'administration d'un antibiotique (Manchester et al. 2019).

En outre, des problèmes d'antibiorésistance sont de plus en plus observés : une étude a observé que 54% des *Clostridium perfringens* isolés chez des chiens atteints de diarrhée aiguë présentent une sensibilité réduite au métronidazole, même chez des chiens qui n'ont pas été préalablement traités par des antibiotiques. Cela suggère que la résistance se transmette entre individus (Gobeli et al. 2012). Ainsi, les chiens peuvent être considérés comme des réservoirs de bactéries résistantes (Orden et al. 2017).

En conséquence, l'approche thérapeutique des EIC a évolué, limitant l'usage des antibiotiques au profit d'approches alternatives visant à restaurer le microbiote altéré vers un état eubiotique.

#### 2.4.8 La transplantation de microbiote fécal

Plusieurs méthodes de modulation du microbiote ont été présentées, et nous allons maintenant explorer une méthode historique en médecine humaine mais plus novatrice en médecine vétérinaire : la transplantation de microbiote fécal.

#### 2.4.8.1 L'utilisation de la transplantation de microbiote fécal en médecine vétérinaire

La TMF est une pratique non pharmacologique qui a pour but de restaurer la diversité et l'abondance microbiennes, mais aussi de corriger les déséquilibres fonctionnels. Elle consiste à transférer le matériel fécal d'un donneur sain vers un patient atteint d'une maladie gastro-intestinale, telle que l'EIC.

##### 2.4.8.1.1 Les indications en médecine vétérinaire

La TMF est généralement envisagée lorsque les traitements conventionnels ont échoué. Son utilisation est rapportée dans les situations suivantes :

- Chiens atteints d'une EIC (Chaitman, Gaschen 2021)
- Chiots atteints d'une parvovirose (Pereira et al. 2018)
- Chiens atteints d'une colite à *Clostridium difficile* (Kelly et al. 2016; Tariq et al. 2021; Chaitman, Gaschen 2021)
- Chiens atteints d'un syndrome de diarrhée hémorragique aiguë (Gal et al. 2021)
- Chiots en diarrhée post-sevrage (Burton et al. 2016)
- Chiens atteints d'une diarrhée aiguë (Chaitman et al. 2020)

##### 2.4.8.1.2 Les risques et limites

Les effets secondaires les plus souvent rapportés chez l'humain après une TMF sont souvent d'ordre digestifs tels que : inconfort abdominal, constipation, flatulences, ballonnements, éructations, nausées, vomissements, diarrhée, hématochézie, dysbiose et hyperthermie (Baxter, Colville 2016; Dailey et al. 2019). C'est une réponse de l'organisme à l'introduction de composés exogènes à l'organisme. Ces effets disparaissent le plus souvent rapidement.

Un dépistage mal réalisé du donneur peut entraîner la contamination du patient par des micro-organismes pathogènes et entraîner l'apparition d'effets secondaires graves. Par exemple en médecine humaine, l'introduction de matières fécales provenant d'un donneur souffrant d'obésité, de Parkinson, de cancer ou d'autres maladies chroniques peut induire ces maladies chez les receveurs (Alang, Kelly 2015; Yu et al. 2018; Alang, Kelly 2015; Chen et al. 2019). Un décès a eu lieu aux États-Unis en 2019 chez une personne immunodéprimée à la suite d'une infection systémique causée par du matériel fécal issu d'un donneur contaminé par une bactérie multi-résistante (Commissioner 2019).

Enfin au cours d'une TMF par endoscopie ou coloscopie, des lésions mécaniques des tissus peuvent se produire jusqu'à entraîner une perforation intestinale (Baxter, Colville 2016).

##### 2.4.8.1.3 Les prérequis pour le receveur

La TMF dans le contexte d'EIC s'insère actuellement dans une démarche diagnostique et thérapeutique bien codifiée. Elle trouve sa place après exclusion des autres causes infectieuses et tumorales de troubles digestifs chroniques, ainsi qu'après un échec des changements alimentaires.

Il est préférable qu'une antibiothérapie ne soit pas en cours chez le receveur, car par extrapolation des observations faites en médecine humaine, cela pourrait nuire au microbiote transplanté et réduire ainsi les bénéfiques (Tariq et al. 2021). Cependant, il semble n'y avoir aucune contre-indication à réaliser une transplantation de microbiote fécal dans un contexte d'immunosuppression médicamenteuse,

notamment chez des chiens atteints d'EIC sous traitement immunosuppresseur à base de corticoïdes, chlorambucil et/ou cyclosporine (Chaitman, Gaschen 2021). De la même manière, une étude a montré que la TMF peut être également réalisée dans un contexte d'immunosuppression viro-induite comme chez les chiens atteints de parvovirose (Pereira et al. 2018).

#### 2.4.8.1.4 Les prérequis pour le donneur

Afin de limiter les risques d'effets indésirables, plusieurs conditions préalables sont à respecter et sont résumées dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Critères de sélection du donneur lors de transplantation de microbiote fécal (Chaitman and Gaschen, 2021)

Étapes	Critères
Anamnèse	Entre 1 et 10 ans Pas de voyage en dehors de la zone de résidence Pas de problème de santé dans les 6 ou 12 derniers mois Pas d'historique de maladie gastro-intestinale, d'allergie ou de maladie à médiation immune Pas de prise d'antibiotique dans les 12 derniers mois Vaccination à jour et complète Alimentation équilibrée
Examen clinique	Note d'état corporel en 4 et 6 Consistance des fèces normale Pas d'anomalie à l'examen clinique
Analyses de laboratoire	Numération et formule sanguines normales Biochimie normale Coproscopie négative + administration d'un anti-Helminthique large spectre Coproscopie négative par flottaison et test ELISA négatif pour la giardiose + traitement spécifique Testé pour la présence des pathogènes fécaux (Salmonelle, Campylobacter...)
Évaluation du microbiote fécal	Indice de dysbiose fécale de 0

Il est préférable de travailler sur des selles fraîches, et que la TMF soit réalisée dans les 6 heures suivant le prélèvement des selles. En effet, le stockage puis la préparation des selles fraîches doivent être le plus courts possible pour préserver au maximum les bactéries anaérobies (Chaitman, Gaschen 2021)

#### 2.4.8.2 Les mécanismes supposés de la transplantation du microbiote fécal

Les mécanismes supposés de la TMF jouent un rôle clé dans la restauration de l'équilibre intestinal, bien que les processus sous-jacents à son efficacité restent encore largement hypothétiques et nécessitent des recherches approfondies

#### 2.4.8.2.1 La notion d'exclusion de niche écologique

Un des mécanismes principaux de la TMF réside dans l'exclusion des niches écologiques (Kelly et al. 2016). La terme de niche écologique est définie comme l'ensemble des exigences environnementales d'un organisme pour sa survie et sa reproduction (Hutchinson 1957). Lors de la transplantation du nouveau microbiote au sein du tractus intestinal du receveur, des souches bactériennes du donneur entrent en compétition avec des souches bactériennes du receveur, hôtes de la même niche écologique. L'objectif serait donc d'initier une exclusion des souches bactériennes pathogènes du receveur, au profit des souches bactériennes bénéfiques du donneur.

La notion d'exclusion de niche écologique est schématisée dans la Figure 22.

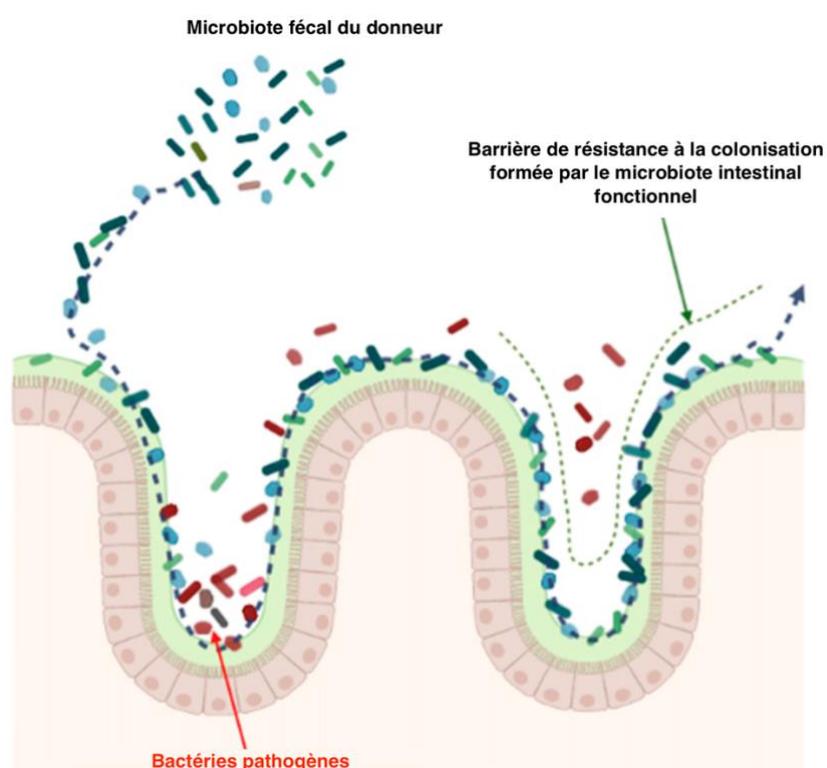


Figure 22 : Principe de niche d'exclusion lors de la réalisation d'une transplantation de microbiote fécal (Tuniyazi et al. 2022).

#### 2.4.8.2.2 La notion de compétition pour les ressources

Un autre mécanisme repose sur la compétition pour les ressources nutritives au sein du tractus digestif. En effet, le matériel fécal du donneur n'interagit pas toujours directement avec les éléments du microbiote du receveur. Il peut interagir indirectement avec les bactéries du tractus digestif, en rentrant en compétition pour les éléments nutritifs. A l'image de la notion d'exclusion d'une niche écologique, le mécanisme de compétition pour les ressources alimentaires a pour but de réduire les opportunités de survie pour les pathogènes présents dans le microbiote.

Ce mécanisme est illustré en Figure 23.

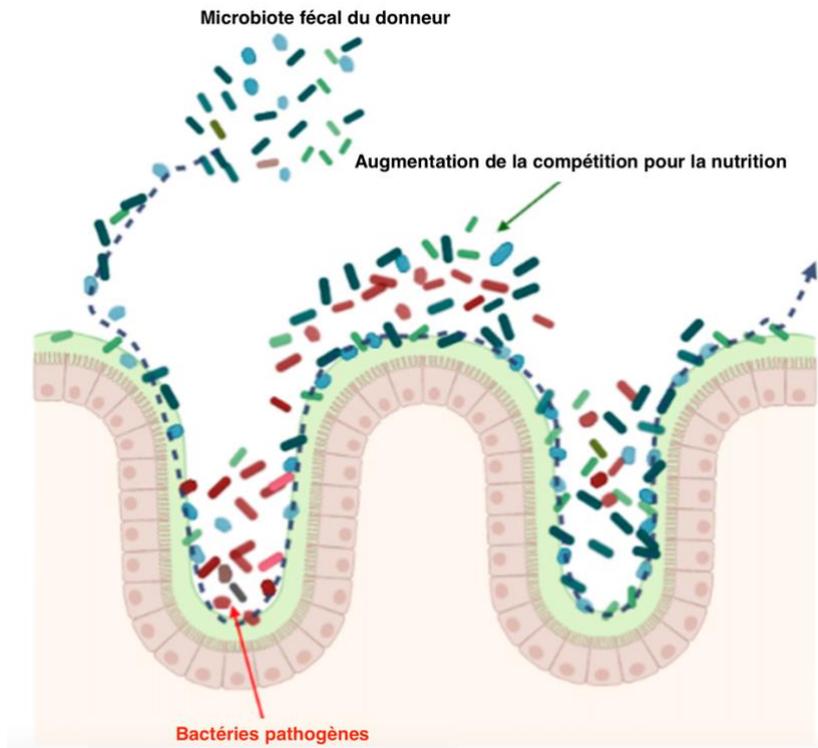


Figure 23 : Principe de compétition pour les ressources alimentaires lors de la réalisation d'une transplantation de microbiote fécal (Tuniyazi et al. 2022)

#### 2.4.8.2.3 La notion de formation de composés antimicrobiens

La production de composés anti-microbiens est un autre mécanisme évoqué lors de la réalisation d'une TMF. Ce mécanisme possède aussi un aspect compétitif entre les éléments du donneur et les éléments du receveur. L'exemple de la bactériocine laisse notamment apparaître une interaction nécessaire entre l'hôte et les micro-organismes issus du donneur (Baktash et al. 2018). Cette production est schématisée dans la Figure 23.

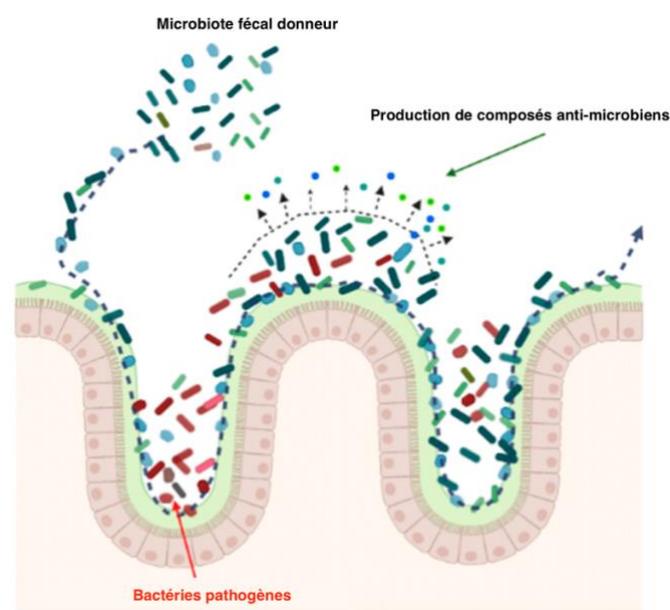


Figure 24 : Principe de la production de composés antimicrobiens lors de la réalisation d'une transplantation de microbiote fécal (Tuniyazi et al. 2022)

#### 2.4.8.2.4 L'augmentation de la production d'acides biliaires secondaires

Comme évoqué précédemment lorsque le chien souffre d'une EIC il a été remarqué une réduction de la synthèse des acides biliaires secondaires avec une accumulation concomitante des acides biliaires primaires. Ce mécanisme intervient suite à la réduction de l'abondance des bactéries impliquées dans le métabolisme des acides biliaires. Or les acides biliaires secondaires possèdent des propriétés bénéfiques, notamment anti-inflammatoire. Cela démontre l'intérêt de la TMF pour apporter des bactéries impliquées dans le métabolisme des acides biliaires, tels que les Firmicutes. Et permet donc de rétablir l'équilibre entre acides biliaires primaires et secondaires, et de bénéficier de leurs effets bénéfiques (Tuniyazi et al. 2022).

Ce principe est expliqué dans la Figure 25.

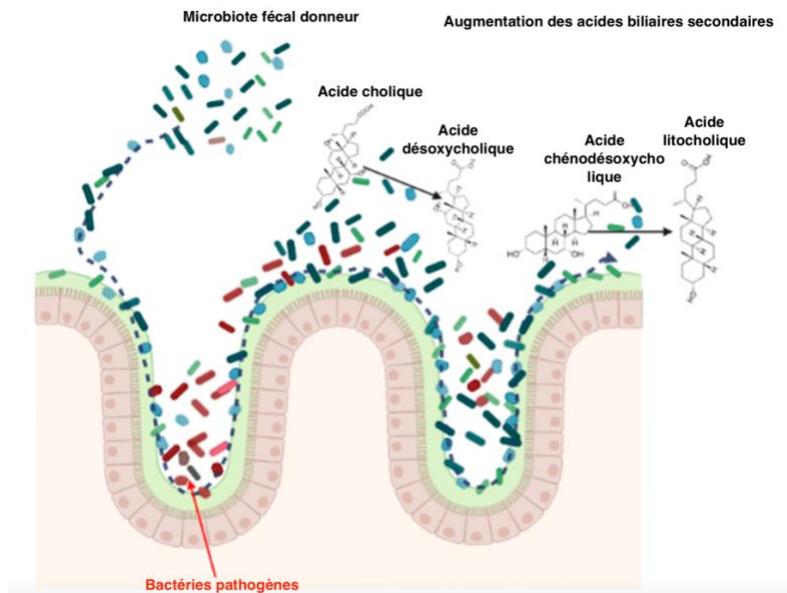


Figure 25 : Principe de l'augmentation de la production d'acides biliaires secondaires lors de la réalisation d'une transplantation de microbiote fécal (Tuniyazi et al. 2022).

#### 2.4.8.2.5 L'intervention des bactériophages

Les bactériophages sont des virus naturels très répandus dans l'environnement qui ciblent spécifiquement certaines bactéries. Le plus souvent, chaque phage est spécifique d'une seule espèce bactérienne. Leur rôle réside dans la régulation de l'abondance des bactéries. Ils peuvent augmenter le patrimoine génétique d'une bactérie grâce au remodelage bactérien. Et peuvent également lyser les bactéries et se répandre pour coloniser d'autres bactéries lors de lyse bactérienne auto-entretenu. Leurs rôles sont présentés dans la Figure 26 (Benech et al. 2022).

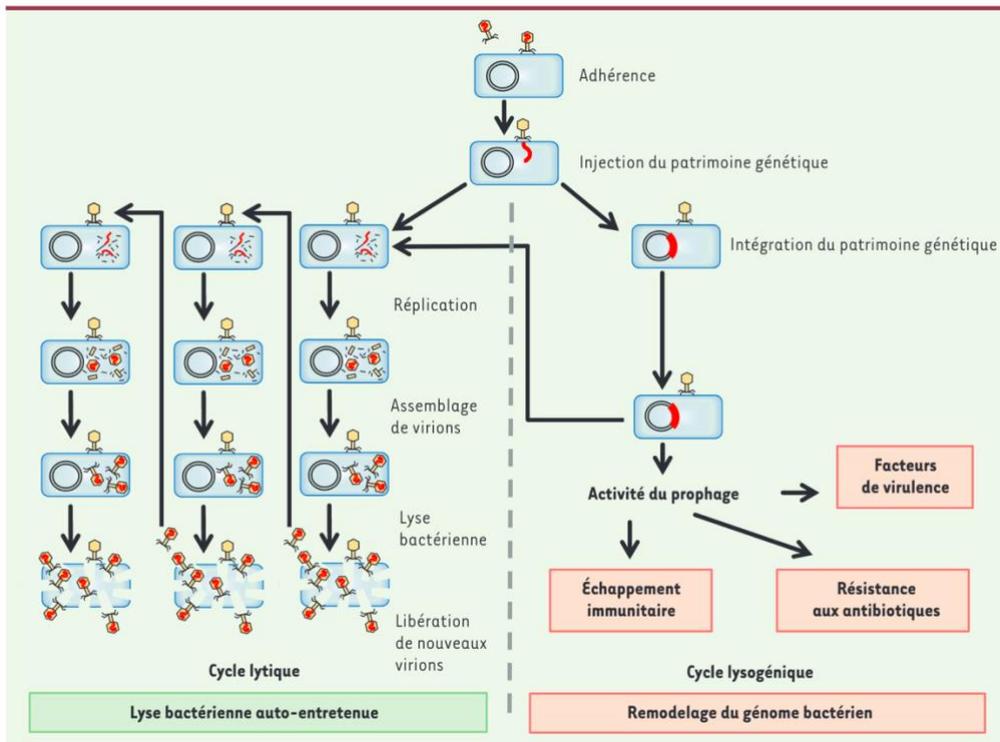


Figure 26 : Mécanismes d'action des phages (Ferry et al. 2020) (modifié)

La modulation de la composition du microbiote que les phages induisent pourrait être à l'origine de certains effets thérapeutiques observés lors de TMF. Une étude suggère ainsi l'existence d'une corrélation entre la diversité en phages présents dans les selles du donneur et l'efficacité de la TMF dans le traitement des formes multi-récurrentes d'infection à *Clostridioides difficile* (Park et al. 2019).

#### 2.4.8.2.6 Les modifications des populations bactériennes du receveur

La réalisation d'une TMF semblerait pouvoir modifier la répartition de l'abondance des différentes familles bactériennes. Un suivi temporel de l'abondance des populations bactériennes après TMF comparée à l'abondance des populations bactériennes chez le donneur est présenté en Figure 27. L'abondance des populations bactériennes du receveur tend à ressembler à celle du donneur.

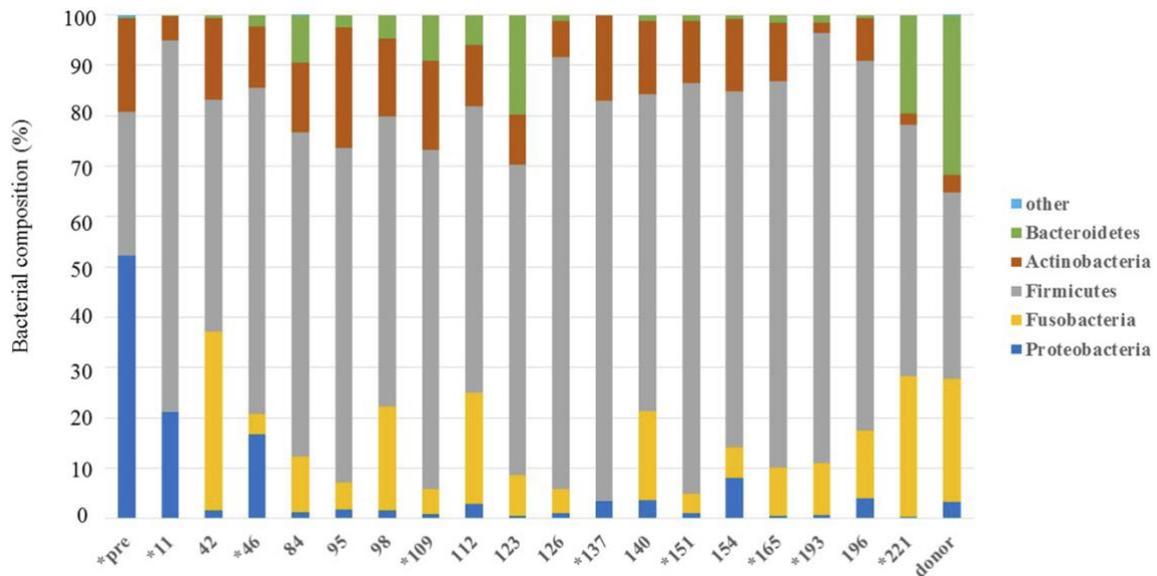


Figure 27 : Évolution des populations bactériennes du microbiote d'un chien en fonction du temps suite à la réalisation de plusieurs TMF. (Niina et al. 2019)

Par exemple, les protéobactéries anormalement élevées chez les chiens atteints d'EIC et chez les personnes atteintes de *Clostridioides difficile* voient leur abondance diminuée et retrouver des valeurs similaires à celles du donneur (Hourigan et al. 2015; Niina et al. 2019; Collier et al. 2022).

L'abondance des Fusobactéries, qui font parties des bactéries productrices d'AGCC, est souvent diminuée chez les chiens atteints d'EIC avant leur TMF. Et leur abondance augmente chez les chiens qui répondent favorablement à la TMF (AlShawaqfeh et al. 2017).

#### 2.4.8.2.7 L'augmentation de la concentration des acides gras à courtes chaînes

Une étude (El-Salhy et al. 2021) regroupe 142 patients humains atteints de MICI. Ils sont regroupés en trois groupes, un groupe placebo recevant leurs propres matières fécales, et deux groupes recevant des selles d'un super-donneur unique avec une quantité différente entre les deux groupes. Les patients ont fourni des échantillons fécaux au début de l'étude et un mois après la TMF. Ils ont également répondu à un questionnaire permettant de scorer l'évolution clinique et de séparer les répondeurs des non-répondeurs. Les niveaux d'AGCC ont été déterminés par chromatographie en phase gazeuse. L'évolution des AGCC chez les patients ayant reçu la plus grande quantité de selles, avant et après TMF, est présentée dans la Figure 28.

Acid	Responders			Non-responders		
	Before FMT	After FMT	p	Before FMT	After FMT	p
Total SCFAs	74.5 ± 41.4	95.8 ± 47.9	0.009*	62.5 ± 29.2	62.6 ± 15.8	0.5
Acetic acid	42.6 ± 17.6	45.8 ± 12.7	0.5	47.1 ± 38.1	53.3 ± 12.7	0.9
Propionic acid	12.2 ± 6.6	13.6 ± 3.9	0.4	15.5 ± 15.1	13.5 ± 13.7	0.2
Isobutyric acid	1.2 ± 0.7	1.8 ± 1.0	0.003*	1.2 ± 0.6	2.0 ± 2.8	0.5
Butyric acid	11.9 ± 8.3	16.5 ± 10.9	0.03	14.6 ± 11.8	24.0 ± 24.9	0.2
Isovaleric acid	1.8 ± 1.0	2.6 ± 1.6	0.1*	3.8 ± 5.3	2.0 ± 1.5	0.3
Valeric acid	1.5 ± 0.8	1.8 ± 1.1	0.04*	2.9 ± 3.2	2.1 ± 1.7	0.4

Figure 28 : Évolution des quantités d'AGCC avant et après TMF. Responders = répondeurs ; Non-responders = non-répondeurs ; Before FMT = avant la TMF ; After FMT = après la TMF ; p = p-value ; Total SCFAs = AGCC totaux ; Acetic acid = acétate ; Propionic acid = propionate ; Isobutyric acid = isobutyrate ; Butyric acid = Butyrate ; Isovaleric acid = Isovalérate ; Valeric acid = Valérate ; \* = statistiquement significatif. (El-Salhy et al. 2021).

Il n'y a pas eu de différences significatives concernant le groupe placebo et le groupe des non-répondeurs entre avant et après la TMF. Cependant concernant le groupe des répondeurs, il a été remarqué une augmentation significative des AGCC totaux, et plus précisément de l'isobutyrate, du butyrate, du valérate et de l'isovalérate entre avant et après la TMF.

Une étude longitudinale (Jess et al. 2023) s'est aussi intéressée aux variations de quantité d'AGCC avant et après la TMF chez neuf enfants atteints d'une infection à *Clostridioides difficile*. Les mesures sont réalisées à 1, 3, 6 et 12 mois après la TMF et comparées aux quantités d'AGCC de dix-neuf témoins sains. Une différence significative est observée dans les quantités totales d'AGCC, ainsi que dans les quantités respectives d'acétate, de butyrate, d'isovalérate et de propionate entre les patients atteints d'une infection à *Clostridioides difficile* avant le traitement et les témoins sains. Une augmentation significative des quantités totales d'AGCC est observée 12 mois après la TMF par rapport aux niveaux avant la transplantation, avec en particulier une hausse des quantités d'acétate, de propionate et d'isovalérate.

Ainsi les études s'accordent sur une augmentation des AGCC totaux après une TMF chez les patients ayant une réponse clinique favorable.

#### 2.4.8.3 L'efficacité de la transplantation de microbiote fécal lors d'entéropathie inflammatoire chronique

Une étude s'est intéressée à l'utilisation de la TMF en thérapie adjuvante chez des chiens atteints de MICI recevant un traitement à base d'immunosuppresseurs de la famille des glucocorticoïdes et d'un changement alimentaire vers une alimentation hypoallergénique. L'étude est menée en double aveugle avec un groupe placebo et un groupe recevant une TMF. 13 chiens sont inclus dans l'étude. Une tendance à l'accélération de la résolution clinique est observée au bout de 30 jours dans le groupe recevant la TMF, avec une diminution plus rapide du score CCECAI. Cependant, l'effet à long terme sur le CCECAI et les taux de rémission après la TMF chez les chiens atteints de MICI reste inconnu, et des études comprenant une cohorte plus importante est nécessaire (Collier et al. 2022). Ce résultat rejoint l'essai clinique mené sur des chiots atteints d'une infection à parvovirus, et qui a montré une résolution clinique plus rapide des signes digestifs pour le groupe recevant la TMF en thérapie adjuvante (Pereira et al. 2018).

Une étude rétrospective (Toresson et al. 2023) a été menée sur 36 chiens atteints d'EIC et qui ne répondent pas ou peu au traitement immunosuppresseur et aux essais de changements alimentaires. Ils reçoivent deux à cinq TMF en thérapie adjuvante. Après le traitement, une amélioration clinique évaluée l'aide de l'indice CIBDAI a été notée chez 75 % des chiens. Chez 17% des chiens, la dose de corticoïdes a pu être diminuée sous le niveau d'avant la TMF. Un chien qui présentait auparavant de

fréquents épisodes de diarrhée ne répondant qu'à l'administration de tylosine n'a pas eu besoin d'antibiotiques pendant 21 mois après la troisième TMF. Chez un autre chien auparavant traité avec du métronidazole et des médicaments immunomodulateurs, le métronidazole a pu être arrêté après la TMF. Les résultats sont à moduler car il s'agit d'une étude rétrospective et sans groupe témoin, où le microbiote et le métabolome n'ont pas été suivis dans le temps.

## DEUXIÈME PARTIE : RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

## 1 Questionnement scientifique

La TMF connaît un certain engouement et constitue une voie prometteuse de traitement des EIC du chien. Une réponse clinique favorable est observée chez certains chiens mais reste imprévisible, tant sur la durée de rémission, que sur le degré d'amélioration de l'état clinique de l'animal.

Par ailleurs peu d'étude documente l'évolution des aspects fonctionnels du microbiote qui accompagnent l'évolution clinique lors de TMF chez le chien atteints d'EIC.

Nous émettons l'hypothèse que la TMF apporte des modifications fonctionnelles clés du microbiote, tels que les AGCC, les acides biliaires et intervient également sur l'activité protéolytique. Ces changements permettent un succès clinique et cette amélioration clinique des animaux est évaluée grâce au score CCECAI.

L'objectif de notre étude est donc de définir les modifications des profils des AGCC, des acides biliaires et de l'activité protéolytique au sein du microbiote 90 jours après la réalisation d'une TMF chez des chiens atteints d'EIC. En évaluant l'évolution clinique avec le score CCECAI.

## 2 Matériels et méthodes

### 2.1 Conception de l'étude

Ce travail est une étude longitudinale, simple bras. Elle s'appuie sur les données contenues dans le logiciel de gestion informatique des clients du CHUV d'Oniris VetAgrobio Nantes, et sur l'exploitation des données fournies par l'unité mixte de recherche MICALIS, et son équipe du MIHA (Interaction du Microbiote avec l'Homme et l'Animal) de l'INRAE de Jouy-en-Josas (78). Les échantillons ainsi analysés sont des selles fraîches de chiens atteints d'une EIC ayant reçu une TMF de 2021 à 2024 au service de médecine interne du CHUV d'Oniris VetAgrobio Nantes. L'implication d'un individu dans l'étude se déroule sur 90 jours, avec pour commencement la réalisation de la TMF (J0) et la récolte de selles fraîches pour doser des acides biliaires, des AGCC et de l'activité protéolytique. Un rendez-vous de contrôle pour l'évaluation du CCECAI est programmé 30 jours après la TMF (J30). Enfin un dernier rendez-vous est réalisé 90 jours après la réalisation de la TMF (J90) pour évaluation du CCECAI et prélèvement de selles afin de doser de nouveau les acides biliaires, les AGCC et l'activité protéolytique. La progression de l'étude est résumée dans la Figure 29.

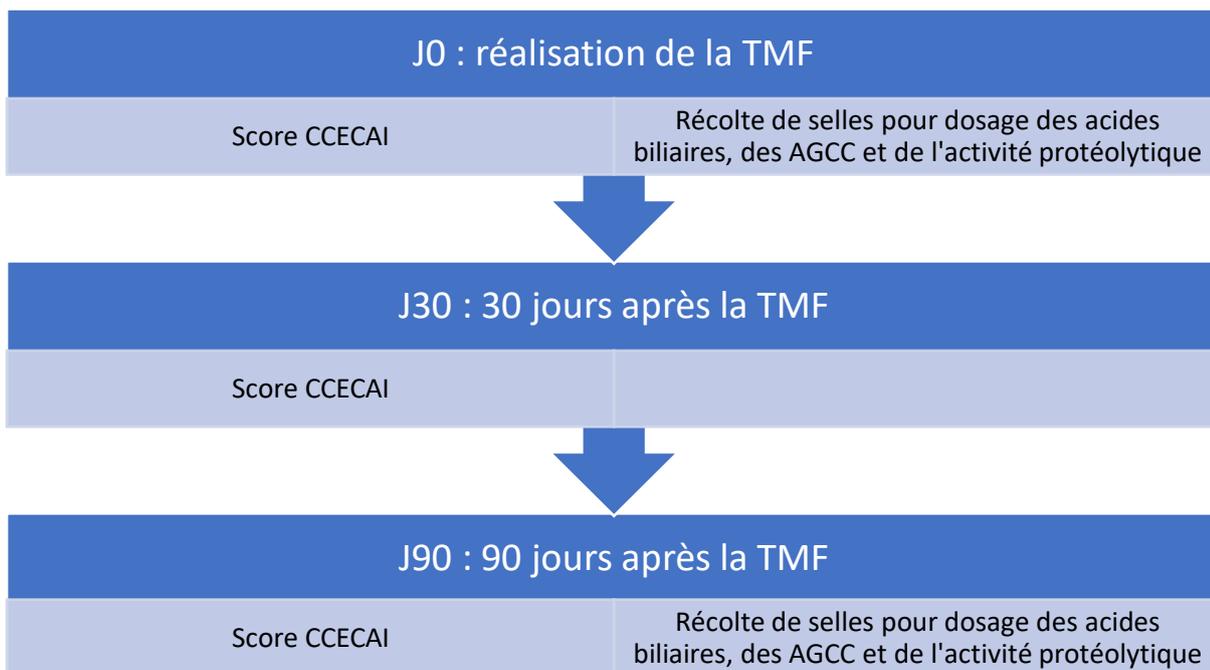


Figure 29 : Conception de l'étude

## 2.2 Formation de la cohorte

### 2.2.1 Critères d'inclusion

Les conditions nécessaires à l'inclusion des chiens dans l'étude sont définies dans la Figure 30. Toutes les étapes décrites doivent être réalisées pour permettre l'inclusion. Les chiens sont ainsi inclus dans l'étude lors du « traitement de la dysbiose » en recevant une TMF.

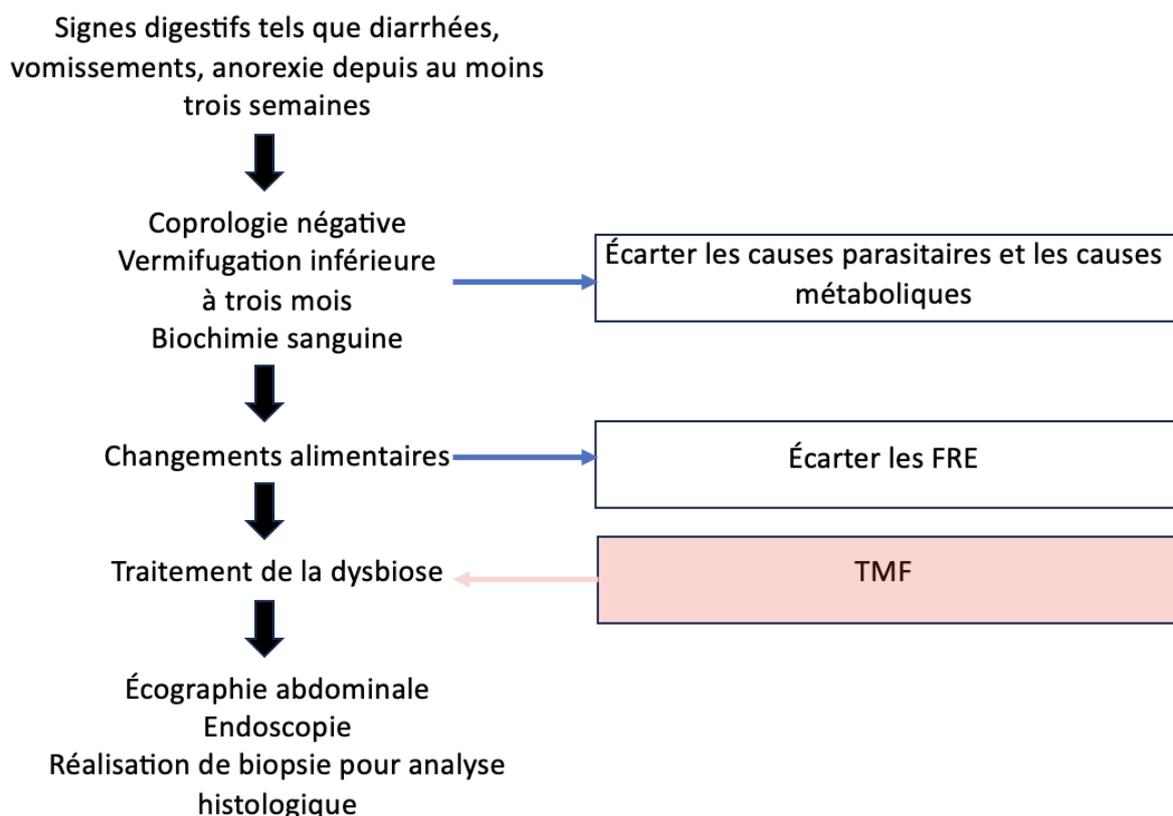


Figure 30 : Démarche suivie par les chiens avant la réalisation d'une TMF

Les changements alimentaires consistent en au moins un essai d'une alimentation riche en fibre ou de gamme « hyperdigestible », et en un deuxième essai si échec du premier, à l'aide d'une alimentation à base de protéines hydrolysées. Les essais doivent durer au minimum 15 jours avant de conclure à un échec.

De plus, l'animal doit être présent aux consultations de contrôle à J30 et à J90.

### 2.2.2 Critères de non inclusion

- Identification d'une hypoalbuminémie (albuminémie inférieure à 30g/L).
- Chiens ayant reçu un traitement antibiotique ou un traitement anti-inflammatoire dans les 3 semaines précédant la consultation.

## 2.3 Recueil des données dans l'étude

### 2.3.1 Score CCECAI

Le score CCECAI a été obtenu en analysant les dossiers médicaux électroniques du système de gestion informatique du CHUV d'Oniris VetAgroBio Nantes de chaque individu. Si ces scores n'étaient pas déjà calculés, ils ont été déterminés à l'aide du Tableau 6.

### 2.3.2 Activité protéolytique

#### ◇ Préparation des eaux fécales

Pour chaque échantillon, 1 g de matière fécale a été homogénéisée dans 5 mL de tampon d'homogénéisation (Tris-HCl 20 mM, NaCl 200 mM, pH 8). Après homogénéisation, les échantillons ont fait l'objet d'une étape de sonication dans la glace pendant 1 minute (3 cycles de 10 secondes d'activation / 10 secondes d'arrêt, amplitude 39 %). Les débris ont été éliminés par centrifugation à 14000g, 4°C pendant 15 minutes. Les surnageants, contenant les protéines fécales, ont ensuite été récupérés et filtrés en utilisant des filtres (0.8 µm, Nalgene) puis la concentration protéique a été déterminée par la mesure de l'absorbance à 280 nm, en utilisant le Nanodrop (Labtech), avec 1 abs = 1 mg/ml. Les eaux fécales sont gardées dans la glace et ont servi pour mesurer les activités protéolytiques étudiées.

#### ◇ Étude du profil des activités protéolytiques

L'évaluation de l'activité protéolytique consiste à utiliser des substrats chromogènes ou fluorogènes spécifiques pour mesurer chacune des activités spécifiées dans le tableau 3. L'activité totale a été quantifiée en utilisant l'azocaséine comme substrat et la réaction a été arrêtée par précipitation en ajoutant 10 % (p/v) d'acide trichloroacétique (TCA, Sigma). Toutes les réactions ont été effectuées dans un tampon d'homogénéisation (Tris-HCl 20 mM, NaCl 200 mM, pH 8). Les surnageants fécaux ont été dilués à la concentration adéquate et 20 µl de la dilution ont été ajoutés au mélange contenant 20 µl du substrat approprié (3 mg/ml) dans un volume final de 200 µl. Pour préciser l'activité de chaque famille de protéases, des tests d'inhibition ont été réalisés en utilisant des inhibiteurs sélectifs des protéases à sérine, des protéases à cystéine et des métalloprotéases qui sont respectivement le fluorure de phénylméthanesulfonyle (PMSF, 1 mM), l'E-64 (10 µM) et l'EDTA (1 mM). D'autres inhibiteurs synthétisés ont été également utilisés pour déterminer l'activité de type trypsine (100 µM), l'activité de type chymotrypsine (0,1 µM), l'activité de type élastase des neutrophiles (NE, 10 µM), l'activité de type potéinase-3 (PR3, 0,1 µM) et activité de type cathepsine G (CatG, 10 µM). Les réactions ont été ensuite incubées sur des plaques à 96 puits pendant 30 minutes à 37 °C. L'absorbance (410 nm) ou la fluorescence (Excitation : 360 nm, Emission : 460 nm) ont été mesurées à l'aide d'un lecteur de plaques Perkinelmer® à température ambiante.

Une unité d'activité protéase a été définie comme la quantité d'enzyme catalysant la formation de 1 µmol de substrat par minute dans les conditions expérimentales ci-dessus.

Les concentrations des différentes solutions de substrats et d'inhibiteurs utilisés sont présentées dans le Tableau 13.

Tableau 13 : Les concentrations des différentes solutions de substrats et d'inhibiteurs

Type	Activité	Séquence	Concentration
Substrats	Cysteine-like	AB2-Ile-Leu-Pro-Glu-ANB-NH2 (Chromogénique)	0,3 mg/mL
	Metalloprotéase-like	MCA-Lys-Pro-Leu-Gly-Leu-DNP-Dpa- Ala-Arg-NH2 (Fluorogénique)	0,3 mg/mL
	Trypsine-like	AB2- Val-Val-Ser-Lys-ANB-NH2 (Chromogénique)	0,3 mg/mL
Inhibiteurs	Cysteine-like	E-64	1 mM
	Metalloprotéases	EDTA	1 mM
	Protease à Sérine-like	PMSF = Fluorure de phénylméthylsulfonyle	10 mM

### 2.3.3 Concentrations des acides biliaires fécaux

Les acides biliaires fécaux, notamment l'acide lithocholique (LCA), l'acide ursodésoxycholique (UDCA), l'acide désoxycholique (DCA), l'acide cholique (CA), l'acide chénodésoxycholique (CDCA) ont été quantifiés à partir d'environ 50 mg de matière fécale par chromatographie liquide-spectrométrie de masse en tandem.

### 2.3.4 Acides à gras à courtes chaînes

Les AGCC notamment l'acétate, le propionate, le butyrate, l'isobutyrate et le valérate, ont été quantifiés à partir d'environ 50 mg d'échantillons fécaux par chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse comme décrit précédemment.

## 2.4 Analyse statistique

Les statistiques ont été établies grâce au logiciel R.

Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM (Erreur standard de la moyenne) si la distribution des données suit une loi normale. Les différences entre J0 et J90 (avant/après TMF) ont été déterminées à l'aide du test de Mann Withney pour les profils des acides biliaires, les profils des AGCC et le score CCECAI. Pour les activités des protéases, les résultats ont été obtenus grâce au test statistique de Kruskal-Wallis suivi du test Dunn's.

La signification statistique a été considérée à une valeur de  $p < 0,05$ . Elle est indiquée par \* pour  $p < 0,05$ , par \*\* pour  $p < 0,01$  et par \*\*\* pour  $p < 0,001$ .

### 3 Résultats

#### 3.1 Description de la cohorte

Épidémiologie à J0 :

- Sexes : Présentés dans le Tableau 14.

Tableau 14 : Répartition des sexes dans l'étude

Sexe		Nombre d'individus	Proportion	
Femelle	Entière	2	10%	25%
	Stérilisée	3	15%	
Mâle	Entier	8	40%	75%
	Stérilisé	7	35%	
Total		20	100%	100%

- Âge : entre 1 an et 13 ans pour une moyenne de 5,2 ans, et une médiane à 4 ans.
- Races représentées : Présentées dans le Tableau 15

Tableau 15 : Répartition des races au sein de l'étude

Race	Nombre d'individus	Proportion
Berger Allemand	6	30%
Golden Retriever	4	20%
Bouledogue Français	2	10%
Yorkshire Terrier	2	10%
Labrador	1	5%
Beauceron	1	5%
Cocker Anglais	1	5%
Fox Terrier	1	5%
Lassha-Apsso	1	5%
Setter Anglais	1	5%
Total	20	100%

- Types d'alimentation à J0 : Présentés dans le Tableau 16.

Tableau 16 : Type d'alimentation à J0

Type d'alimentation	Nombre d'individus	Proportion
Industrielle hyperdigestible	9	45%
Ménagère	6	30%
Industrielle hypoallergénique	3	15%
Industrielle sans céréales	2	10%
Total	20	100%

### 3.2 Distinction entre les succès cliniques durables, les succès cliniques temporaires et les échecs.

Un succès clinique est défini par une réduction d'au moins 50% du score CCECAI par rapport à sa valeur initiale 30 jours après la TMF (J30). Un succès clinique est considéré comme temporaire si une augmentation du CCECAI se produit entre J30 et J90, alors qu'une diminution d'au moins 50% a pu être observée entre J0 et J30. Enfin, un succès clinique est qualifié de durable si la diminution du CCECAI est maintenue à J90 et qu'une diminution d'au moins 50% a pu être observée entre J0 et J30 et qu'il n'y a pas eu d'augmentation entre J30 et J90. La répartition de ces différents groupes est proposée le Tableau 17.

Tableau 17 : Répartition entre les succès cliniques transitoires, les succès cliniques durables et les échecs cliniques

Issue	Nombre d'individus	Pourcentage
Succès cliniques durables	10	50%
Succès cliniques transitoires	3	15%
Échecs	7	35%
Total	20	100%

Ainsi 13 chiens sur les 20 initiaux ont eu une réponse clinique favorable, soit 65% des chiens. Avec 10 chiens, soit 50% des chiens, qui ont connu un succès clinique durable et 3 chiens, soit 15% des chiens, qui ont connu un succès clinique transitoire. Les analyses fonctionnelles et cliniques présentées par la suite ne seront réalisées que sur ces 13 individus.

65% des chiens ont eu un succès clinique suite à la réalisation d'une TMF.

### 3.3 Modification du score CCECAI au bout de 30 jours et au bout de 90 jours.

Les résultats exposés dans la Figure 31 présentent l'évolution du score CCECAI à J0, J30 et J90 chez les chiens qui ont eu un succès clinique.

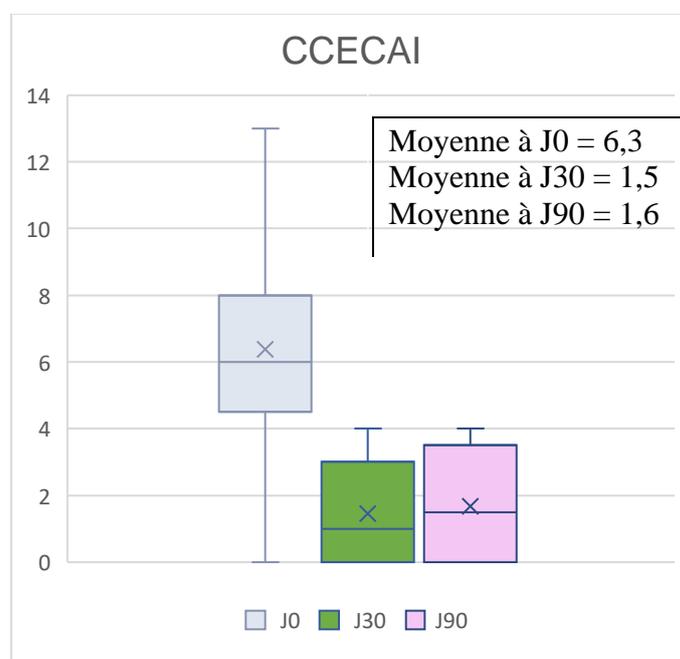


Figure 31 : Évolution du CCECAI

La Figure 31 révèle une différence statistiquement significative ( $p\text{-value} < 0,05$ ) entre le CCECAI à J0 et le CCECAI à J30, ainsi qu'une différence statistiquement significative ( $p\text{-value} < 0,05$ ) entre le CCECAI à J0 et à J90.

Cependant, il n'y a pas de différence statistiquement significative ( $p\text{-value} > 0,05$ ) entre le CCECAI à J30 et à J90, indiquant que la variabilité des données ne permet pas de conclure à une évolution clinique réellement différente entre J30 et J90 dans notre étude.

En moyenne le CCECAI diminue de 78% au bout de 30 jours, et de 76% au bout de 90 jours.

Et le CCECAI augmente de 7% entre J30 et J90, mais l'augmentation ne concerne que trois animaux sur les 13 soit 23% et elle n'est pas statistiquement significative.

La valeur maximale du CCECAI est de 13 à J0 contre 4 à J30 et J90.

Diminution significative du score clinique CCECAI à J30 et à J90 par rapport à J0.

### 3.4 Modification de l'activité protéolytique fécale

#### ◇ Modification de l'activité protéolytique totale

Les résultats exposés dans la Figure 32 décrivent l'activité protéolytique totale à J0 et à J90 chez les chiens qui ont eu un succès clinique.

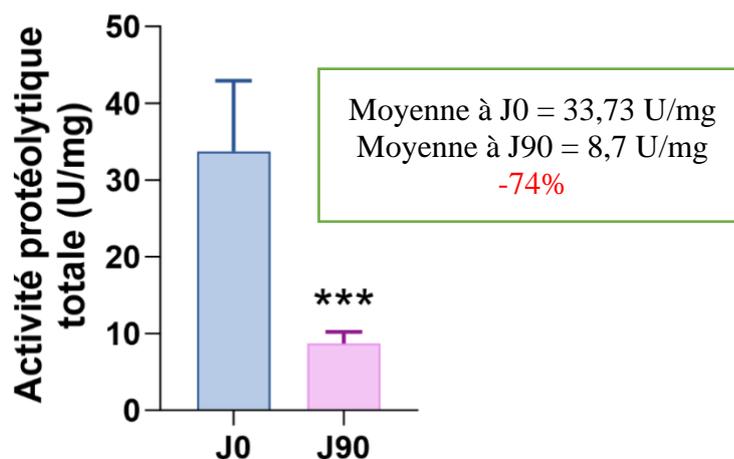


Figure 32 : Modification des activités protéolytiques totales des chiens ayant eu un succès clinique entre J0 et J90. \*\*\* =  $p$ -value < 0,001 ; U/mg = unité enzymatique par milligramme.

L'activité protéolytique totale diminue de 74% entre J0 et J90. Cette diminution est significative ( $p$ -value < 0,001).

#### ◇ Identification des protéases impliquées

Par la suite, nous avons souhaité étudier les familles de protéases et la modification de leur activité à la suite d'une TMF. Les résultats exposés ci-dessous montrent l'activité protéolytique résiduelle après incorporation d'inhibiteurs spécifiques de certaines protéases. Le contrôle correspond à l'activité protéolytique totale sans incorporation d'inhibiteur, avec une activité résiduelle de 100%. L'activité protéolytique après incorporation d'un inhibiteur est exprimée en pourcentage de l'activité en l'absence d'inhibiteur (CTRL). Les inhibiteurs testés sont :

- PMSF : inhibiteur des sérines-like protéases
- EDTA : inhibiteur des métalloprotéases
- E64 : inhibiteur des cystéines-like protéases

Les résultats sont présentés dans la Figure 33 et dans le Tableau 18.

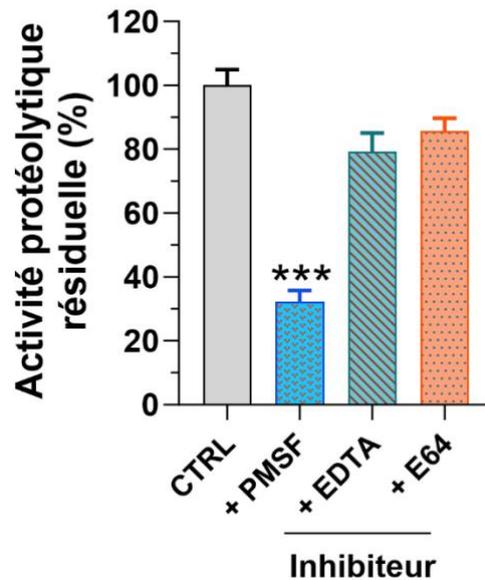


Figure 33 : Activités protéolytiques après incorporation d'un inhibiteur. CTRL = contrôle ; PMSF = inhibiteur des sérines-like protéases ; EDTA = inhibiteurs des métalloprotéases ; E64 = inhibiteurs des cystéines-like protéases ; \*\*\* = p-value < 0,001

Tableau 18 : Comparaison des activités protéolytiques après l'ajout d'un inhibiteur. \*\*\* = p-value < 0,001

Groupe	Activité résiduelle (%)
CTRL	100
+ PMSF	32.3 (-67,7%) ***
+ EDTA	79.2 (-20,8%)
+ E64	85.6 (-24,4%)

L'activité protéolytique après incorporation du PMSF diminue de près de 68%. Cette diminution est statistiquement significative (p-value < 0,001).

L'activité protéolytique après incorporation de l'EDTA et de l'E64 diminue respectivement de près de 21% et 25%. Mais cette variation n'est pas statistiquement significative (p-value > 0,05).

L'activité protéolytique totale diminue significativement entre J0 et J90.

L'activité protéolytique diminue lors de l'incorporation des trois inhibiteurs testés. Mais seule l'utilisation du PMSF permet une diminution statistiquement significative.

Ainsi les activités protéolytiques résiduelles montrent que les protéases à sérine sont les principales enzymes responsables de l'activité protéolytique totale mesurée.

### 3.5 Modification du profil des acides biliaires fécaux

Les résultats exposés dans le Tableau 19 et le Tableau 20 présentent les concentrations de divers acides biliaires (en nmol/g de fèces) mesurées à J0 et à J90 chez les chiens qui ont eu un succès clinique.

Tableau 19 : Concentrations des différents acides biliaires dans les selles à J0 et J90.  
*p = p-value ; \* : p-value <0,05 ; \*\* : p-value <0,01*

	Acide biliaire	Grpe	Concentration (nmol/g fèces)	
Acides biliaires primaires	Acide cholique (CA)	J0	531.1	p-value = 0.789
		J90	113.7 -78%	
	Acide Chénodeoxycholique (CDCA)	J0	124.6	p-value = 0.48
		J90	28.35 -77%	
Acides biliaires secondaires	Acide Ursodeoxycholique (UDCA)	J0	4.65	p-value = 0.377
		J90	5.12 +10%	
	Acide Hyodeoxycholique (HDCA)	J0	14.1	p-value = 0.004 **
		J90	40.03 +185%	
	Acide Lithocholique (LCA)	J0	41.36	p-value = 0.017 *
		J90	84.23 +104%	
	Acide Deoxycholique (DCA)	J0	508.5	p-value = 0.014 *
		J90	944 +86%	

Tableau 20 : Concentrations des différents acides biliaires totaux dans les selles à J0 et J90. p-value non disponible

Acide biliaire	Grpe	Concentration (nmol/g fèces) (Part parmi les acides biliaires totaux)
Acides biliaires primaires	J0	655,7 (53,5%)
	J90	142,0 (46,8%) -78%
Acides biliaires secondaires	J0	568,6 (46,5%)
	J90	1073 (53,2%) +89%

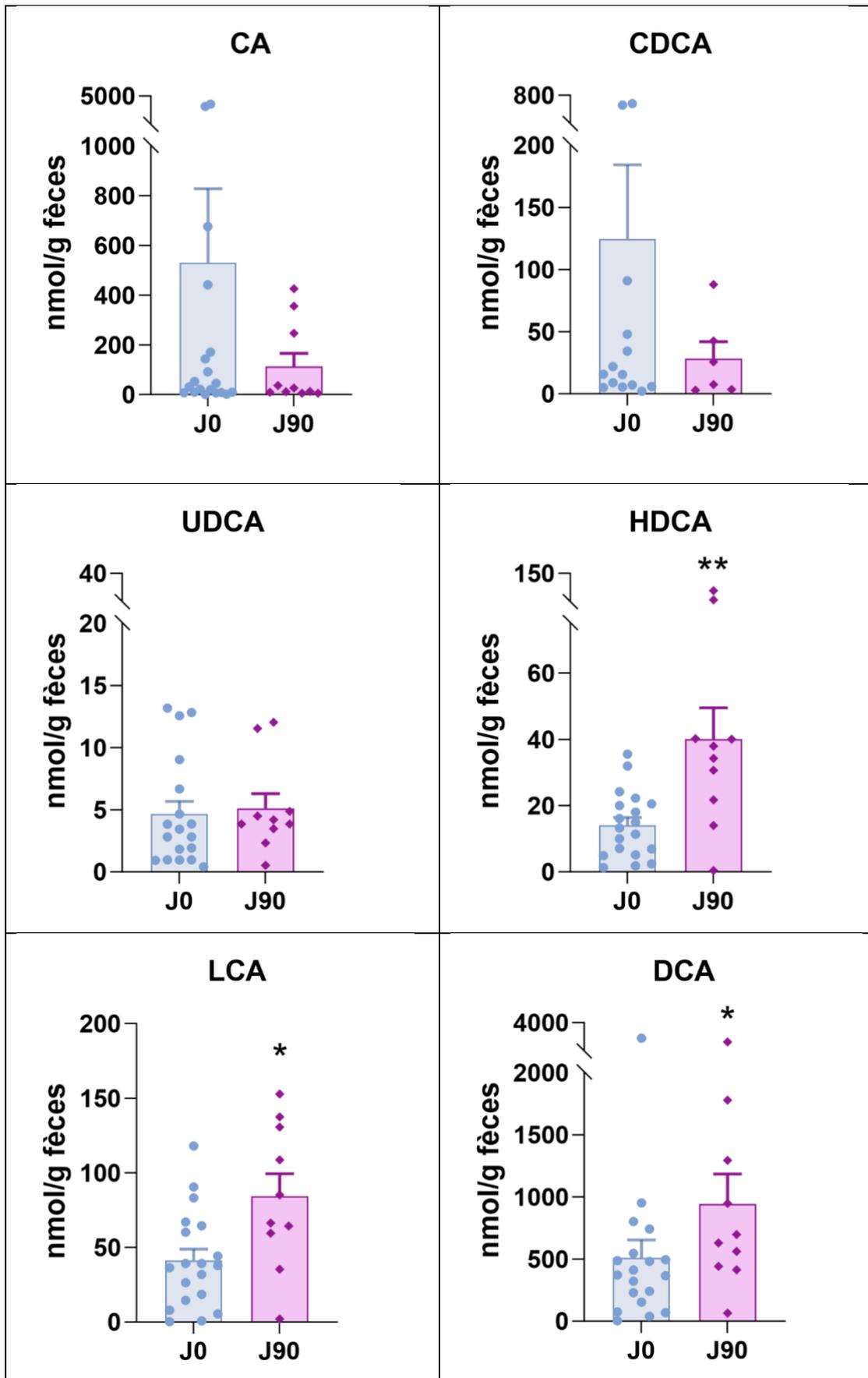


Figure 34 : Profils des acides biliaires dans les selles des chiens ayant eu un succès clinique à J0 et J90. CA = Acide cholique ; CDCA = Acide chénodésoxycholique ; UDCA = Acide ursodésoxycholique ; HDCA = Acide Hyodésoxycholique ; LCA = Acide lithocholique ; DCA = Acide désoxycholique. \* = p-value < 0,05

◇ Acides biliaires primaires (CA, CDCA) et UDCA :

Les concentrations en CA, CDCA et UDCA diminuent de J0 à J90. Mais aucune de ces diminutions n'est statistiquement significative.

◇ Acides biliaires secondaires HDCA, LCA et DCA :

Les concentrations de HDCA, LCA et DCA augmentent de manière significative de J0 à J90. Ces différences sont significatives. (p-value<0,05 pour LCA et DCA et p-value<0,01 pour HDCA)

**Acides Biliaires Primaires** : Les changements observés entre J0 et J90 ne sont pas statistiquement significatifs, ce qui signifie que notre étude n'évoque pas une implication de la TMF sur les acides biliaires primaires.

**Acides Biliaires Secondaires** : Les augmentations significatives de HDCA, LCA et DCA de J0 à J90 indiquent un changement réel dans les concentrations de ces acides biliaires secondaires 90 jours après la réalisation d'une TMF.

### 3.6 Modification du profil des acides gras à courtes chaînes fécaux

Les résultats présentés dans le Tableau 21, le Tableau 22 et la Figure 35 exposent le profil des AGCC dans les fèces à J0 et J90 chez les chiens qui ont eu un succès clinique.

Tableau 21 : Profil des AGCC dans les selles à J0 et J90.  $p = p\text{-value}$  ; \* =  $p < 0,05$  ; \*\* =  $p < 0,01$

AGCC	Grpe	Concentration ( $\mu\text{mol/g}$ fèces)	
Acetate	J0	73.79	$p = 0.021$ *
	J90	119.7 +46%	
Butyrate	J0	10.85	$p = 0.175$
	J90	18.22 +68%	
Propionate	J0	20.92	$p = 0.007$ **
	J90	45.45 +117%	
Isobutyrate	J0	0.959	$p = 0.409$
	J90	1.24 +29%	
Valerate	J0	0.795	$p = 0.329$
	J90	1.51 +90%	
Isovalerate	J0	1.59	$p = 0.59$
	J90	1.71 +7,5%	

Tableau 22 : AGCC totaux à J0 et J90. P-value non disponible.

AGCC	Grpe	Concentration ( $\mu\text{mol/g}$ fèces)
AGCC totaux	J0	108,9
	J90	187,8 +72%

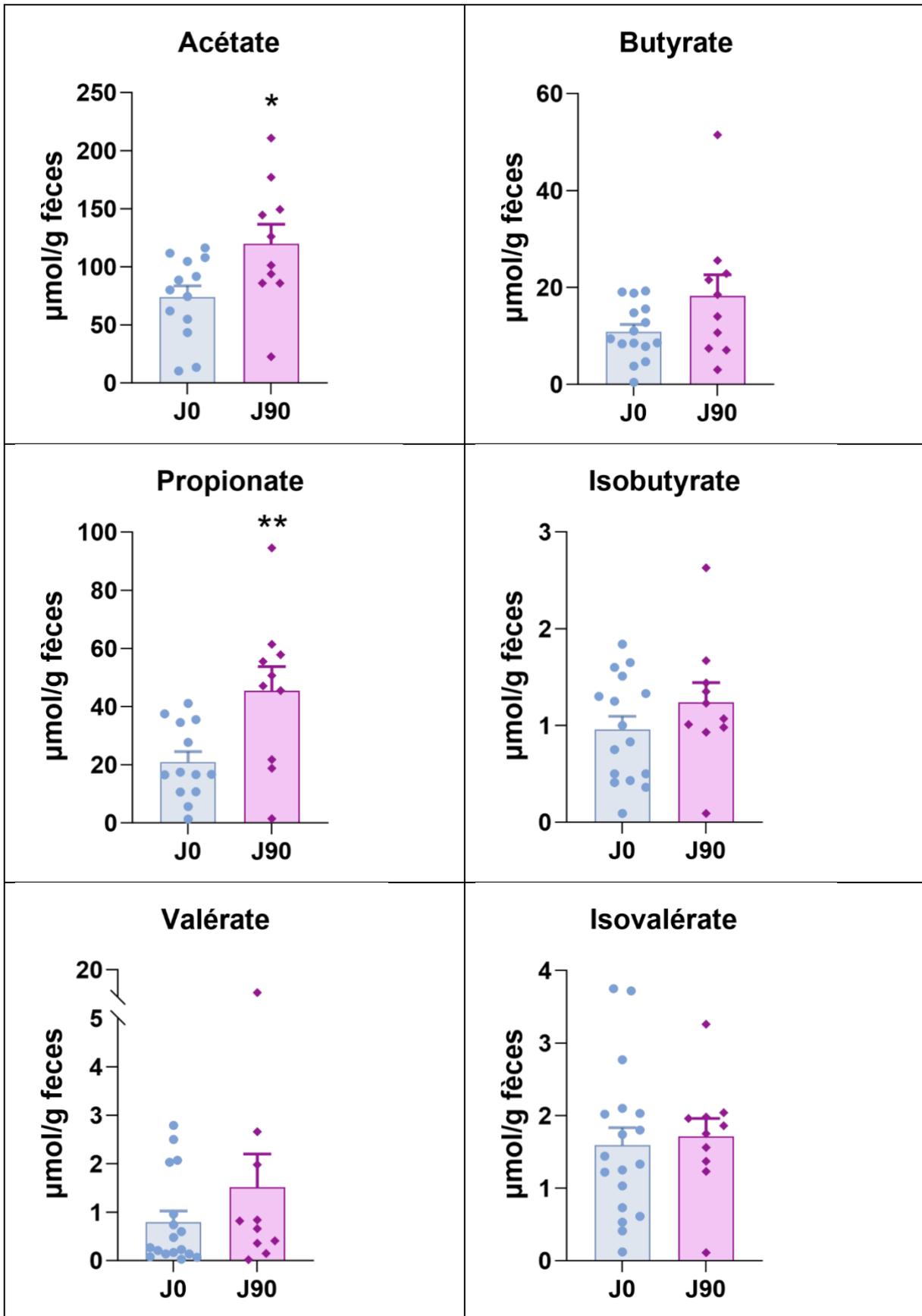


Figure 35 : profil des AGCC fécaux à J0 et J90. \* =  $p < 0,05$  ; \*\* =  $p < 0,01$

Les concentrations de tous les AGCC augmentent entre J0 et J90. Mais seules les variations concernant le propionate et l'acétate sont significatives, avec respectivement une p-value<0,01 et une p-value<0,05. Pour les autres AGCC ces variations ne sont pas statistiquement significatives. Le propionate augmente de 117% entre J0 et J90, et l'acétate augmente de 46% entre J0 et J90.

L'ensemble des concentrations des AGCC augmentent entre J0 et J90.

Seules les augmentations de concentration du propionate et de l'acétate sont statistiquement significatives. Augmentation de 117% pour le propionate. Augmentation de 46% pour l'acétate.

## 4 Discussion

### 4.1 Synthèse des résultats

Dans notre étude, un succès clinique est rapporté chez plus de deux tiers des chiens atteints d'EIC et pris en charge par TMF.

Pour mieux détailler le succès clinique, l'évolution du score CCECAI est étudiée. Le CCECAI diminue de manière significative dès J30 en comparaison à J0. Et aucune évolution significative n'est relevée entre J30 et J90. Ces résultats sont donc en faveur d'une amélioration clinique à court ou moyen terme après la TMF, inférieure à un mois.

Cette amélioration clinique s'accompagne d'une amélioration fonctionnelle des anomalies initialement observées. Ainsi, la diminution de l'activité protéolytique fécale, en particulier celle des sérines protéases, est constatée. Par ailleurs, les taux des acides biliaires secondaires augmentent, à l'exception de l'UCDA. De plus, une augmentation du propionate et de l'acétate est également mise en évidence.

Les parties suivantes portent donc sur une comparaison de nos résultats avec ceux rencontrés dans la littérature.

### 4.2 Efficacité clinique de la transplantation de microbiote fécal lors d'entéropathie inflammatoire chronique

Les résultats obtenus dans notre étude sont comparables à ceux rapportés dans la littérature, notamment dans l'étude (Collier et al. 2022), où l'évolution et les valeurs du score CCECAI sont similaires. Les deux études présentes un score CCECAI moyen quasiment identique à J0, avec une diminution significative à J30, aboutissant à un score moyen de 1,8 pour l'étude de (Collier et al. 2022) contre 1,4 pour notre étude. Cette évolution du CCECAI reflète une amélioration clinique notable et rapide.

La réponse clinique rapide est aussi détaillée dans l'étude de (Pereira et al. 2018) où la réponse clinique est plus accélérée lorsque la TMF est administrée en thérapie adjuvante lors d'infection au parvovirus chez des jeunes chiens.

Cependant le taux de succès clinique est supérieur dans l'étude de (Collier et al. 2022), 75% contre 65%. Mais cet écart s'explique par une différence de critère pour définir le succès clinique, et également par le nombre de TMF administrées, qui était au minimum de deux dans leur étude.

### 4.3 Lien entre la transplantation de microbiote fécale et l'évolution du profil des acides gras à courtes chaînes

L'augmentation des AGCC totaux après une TMF est décrite dans la littérature médicale humaine, mais pas dans la littérature vétérinaire. De plus les différentes études ne s'accordent pas sur les AGCC concernés par cette augmentation après la réalisation d'une TMF.

Dans notre étude, seules les augmentations du propionate et de l'acétate sont significatives. Concernant la médecine humaine, (El-Salhy et al. 2021) décrivent une augmentation de l'isobutyrate, du butyrate, du valérate et de l'isovalérate après une TMF chez des patients atteints du syndrome de l'intestin irritable. De leur côté, (Jess et al. 2023) décrivent une augmentation de l'acétate, du butyrate, de l'isovalérate et du propionate après une TMF chez des patients atteints d'une colite à *Clostridioides difficile*.

Concernant la médecine vétérinaire, une étude (Minamoto et al. 2019) a comparé la concentrations fécales d'AGCC chez 49 chiens sains et chez 73 chiens atteints d'EIC. Les résultats détaillés sont présentés en Figure 36. Les proportions de matières sèches étant plus faibles chez les chiens atteints d'EIC, des ajustements sont réalisés. Dans cette étude seules les augmentations d'acétate et de propionate sont significatives. Des résultats comparables à ceux rencontrés dans notre étude, bien que les valeurs numériques en  $\mu\text{mol/g}$  sont difficilement comparables entre les deux études. Ces valeurs sont rappelées dans le Tableau 23.

SCFA	Adjusted for DM ( $\mu\text{mol/g}$ of fecal DM)					Not adjusted for DM ( $\mu\text{mol/g}$ of wet feces)				
	HC	CE	HC	CE	P-value	HC	CE	HC	CE	P-value
Acetate	224.0	87.7-672.8	185.8	20.1-1042.1	.03	81.0	25.3-224.1	53.3	3.8-151.3	<.001
Propionate	105.9	1.6-266.9	46.4	0.4-227.9	<.001	36.2	0.4-81.6	13.8	0.4-62.2	<.001
Butyrate	28.8	8.1-148.1	23.6	0.1-137.6	.16	10.3	1.5-30.3	7.2	0.1-31.2	.004
Total	377.2	126.6-	268.1	21.8-	.005	126.6	27.3-	70.4	4.4-	<.001
SCFAs		927.0		1378.2			292.9		229.3	

Figure 36 : Comparaison des concentrations d'AGCC fécaux chez les chiens sains et les chiens atteints d'EIC. SCFA = AGCC ; Median = moyenne ; Range = intervalle ; HC = chiens sains ; CE = chiens atteints d'EIC ; Adjusted for DM = ajusté pour la matière sèche. (Minamoto et al. 2019).

Tableau 23 : Quantités de certains AGCC avant et après TMF

AGCC	Grpe	Concentration (µmol/g fèces)
Acetate	J0	73.79
	J90	119.7 +46%
Butyrate	J0	10.85
	J90	18.22 +68%
Propionate	J0	20.92
	J90	45.45 +117%

#### 4.4 Lien entre la transplantation de microbiote fécal et l'évolution du profil des acides biliaries

A notre connaissance, aucune étude en médecine humaine ou vétérinaire ne s'intéresse aux profils des acides biliaries avant et après la réalisation d'une TMF. Cependant, des études en médecine humaine comparent le profil des acides biliaries de personnes saines avec celui de personnes atteintes de troubles digestifs. Une augmentation des acides biliaries primaires chez les patients humains atteints d'une colite à *Clostridioides difficile* et/ou de colite ulcéraire est mise en évidence dans plusieurs études avec une part majoritaire de CA (Rutgeerts et al. 1982; Vantrappen et al. 1977). Des résultats semblables sont retrouvés dans notre étude, les acides biliaries primaires sont retrouvés en quantité 4,6 fois plus importante à J0 qu'à J90. Avec une part majoritaire de CA, qui représente plus de 80% des acides biliaries primaires. Mais ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

Une diminution des acides biliaries secondaires est observée chez les patients humains atteints de MICI en comparaison avec des individus sains. Des niveaux bas de DCA et LCA sont notamment retrouvés (Franzosa et al. 2019) tout comme dans notre étude.

#### 4.5 Lien entre la transplantation de microbiote fécal et l'évolution des activités protéolytiques fécales

A notre connaissance, aucune étude en médecine humaine ou médecine vétérinaire ne s'est intéressée aux variations d'activité protéolytique entre avant et après la réalisation d'une TMF.

Cependant en médecine vétérinaire, une étude récente a comparé l'activité protéolytique chez 50 chiens sains et chez 50 chiens atteints d'une EIC, et révèle que les activités protéolytiques fécales totales sont significativement cinq fois plus élevée chez les chiens atteints d'une EIC que chez les chiens sains. L'augmentation de l'activité protéolytique peut-être attribuée en majorité à l'activité des protéases à sérine, grâce à des expériences utilisant des inhibiteurs spécifiques (Méric et al. 2023).

Des résultats similaires sont retrouvés en médecine humaine avec une étude qui s'est intéressée à la modification de l'activité protéolytique entre 50 patients sains et 50 patients atteints d'une maladie de Cronh ou d'une colite ulcéraive (Jablaoui et al. 2020). Il est révélé que l'activité protéolytique totale est augmentée d'un facteur neuf à dix chez les sujets malades par rapport aux sujets sains Figure 37. Et que l'analyse de ces activités protéolytiques a montré que la famille des protéases à sérine constitue la famille la plus active lors de MICI chez l'humain. Au sein des protéases à sérine, avec l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs, ce sont la trypsine, l'élastase neutrophile, la protéinase 3 et la cathepsine G qui sont les plus dominantes.

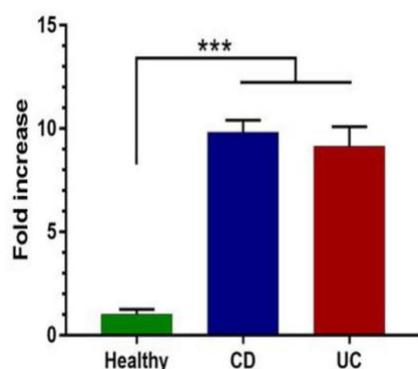


Figure 37 : Augmentation de l'activité protéolytique entre les patients atteints de MICI et les patients sains. Fold increase = facteur d'augmentation ; Healthy = patients sains ; CD = infection à *Clostridium difficile* ; UC = colite ulcéraive (Jablaoui et al. 2020)

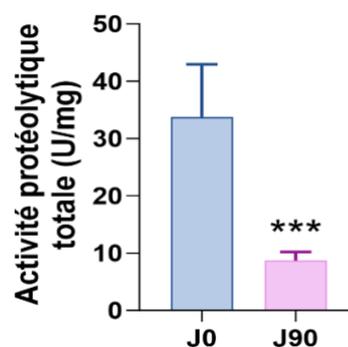


Figure 31 : Modification des activités protéolytiques

Pour comparaison, la diminution de l'activité protéolytique est diminuée d'un facteur 3,9 entre J0 et J90 dans notre étude. En extrapolant J90 comme un chien avec une activité protéolytique plus saine que celle à J0, on peut supposer que l'activité protéolytique est moins augmentée chez les chiens atteints de MICI que chez les humains atteints de MICI. Ou encore hypothétiser que l'activité protéolytique n'a pas pu retrouver son état basal au bout de 90 jours.

## 4.6 Hypothèses sur les variations d'abondance des bactéries

La composition bactérienne du microbiote n'est pas étudiée dans notre étude. Mais certaines corrélations existent entre les éléments fonctionnels du microbiote et l'abondance de certaines bactéries. Nous proposons dans cette partie quelques hypothèses sur l'abondance de certains groupes bactériens en lien avec des corrélations connues.

### 4.6.1 Activité protéolytique et abondance de certaines bactéries

#### ◇ Populations bactériennes liée à l'activité protéolytique totale

Une étude (Carroll et al. 2013) s'est intéressée à l'abondance de certains groupes bactériens en lien avec l'activité protéolytique fécale. Les groupes *Lactobacillales*, *Lachnospiraceae*, et *Streptococcaceae* sont positivement corrélés avec l'activité protéolytique, et le groupe des *Ruminococcaceae* et de certaines bactéries du groupe des *Coriobacteriales* sont négativement corrélés à l'activité protéolytique.

#### Hypothèses :

Augmentation de l'abondance du groupe des *Ruminococcaceae* et de certaines bactéries du groupe des *Coriobacteriales* après un succès clinique suite à une TMF.

Diminution de l'abondance des groupes *Lactobacillales*, *Lachnospiraceae*, et *Streptococcaceae* après un succès clinique suite à une TMF.

### 4.6.2 Profils des acides biliaires et abondance de certaines bactéries

#### ◇ Rapport (DCA)/(DCA+CA) :

Des changements dans les ratios de certains acides biliaires sont corrélés à l'abondance de certaines bactéries. Par exemple le ratio  $DCA/(DCA+CA)$  qui lorsqu'il diminue indique une diminution d'une enzyme intervenant dans la déshydroxylation, qui est de plus positivement corrélée avec la présence de *Clostridium XIVa* (Murakami et al. 2018).

$$\left. \begin{array}{l} \text{À J0 : } (DCA)/(DCA+CA) = 508,5/(508,5+531,1) = 0,49 \\ \text{À J90 : } (DCA)/(DCA+CA) = 944/(944+113,7) = 0,89 \end{array} \right\} + 82\%$$

On peut donc supposer une augmentation des enzymes de déshydroxylation et une augmentation de l'abondance en *Clostridium XIVa* quand ce ratio augmente.

#### ◇ Populations bactériennes liée au LCA et DCA

Une corrélation existe également entre la diminution de la teneur en LCA et DCA, et une diminution de l'abondance des groupes bactériens convertisseurs d'acides biliaires tels que les Firmicutes, les *clostridium IV et XIVa*, les *Butyricoccus*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcaceae* et *Roseburia* qui sont connus pour exprimer la BSH (Kruis et al. 1986).

Ainsi, l'augmentation de certains acides biliaires secondaires tels que le LCA et le DCA s'accompagnerait éventuellement d'une augmentation de l'abondance des bactéries exprimant la BSH précédemment citées.

Les LCA ont également un effet anti-microbien qui repose sur leur capacité à endommager la membrane cellulaire des bactéries, entraînant une fuite des composés intracellulaires et la mort bactérienne (Sannasiddappa et al. 2017). Leurs cibles sont *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa* (do Nascimento et al. 2015), qui risquent donc de voir leur population diminuer lorsque la quantité des LCA augmente.

**Hypothèses :**

Augmentation du rapport (DCA/DCA+CA) : augmentation de l'abondance en *Clostridium XIVa*.

Augmentation de bactéries bénéfiques : Firmicutes, *Clostridium IV et XIVa*, *Butyricoccus*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcaceae* et *Roseburia*.

Diminution de bactéries pathogènes : *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

4.6.3 Profils des acides gras à courtes chaînes et abondance de certaines bactéries

Des corrélations sont proposées entre les concentrations fécales de propionate et de butyrate et l'abondance de 12 groupes bactériens chez les chiens dans une étude (Minamoto et al. 2019) qui rassemble 122 chiens atteints d'une EIC ou non, et dont les résultats sont présentés dans la Figure 38.

SCFA	Bacterial group	Spearman $\rho$	P-value
Propionate	Bacteroidetes	.433	<.001
	<i>Fusobacterium</i> spp.	.351	<.001
	<i>Faecalibacterium</i> spp.	.335	<.001
	<i>C. hiranonis</i>	.315	.001
	<i>Blautia</i> spp.	.309	.001
	<i>Streptococcus</i> spp.	-.307	.002
	Ruminococcaceae	.247	.01
	<i>Bifidobacterium</i> spp.	-.239	.02
	<i>C. perfringens</i>	.235	.02
	<i>E. coli</i>	-.210	.04
Butyrate	<i>C. perfringens</i>	.269	.007
	<i>Fusobacterium</i> spp.	.249	.01
	Bacteroidetes	.247	.01
	<i>Faecalibacterium</i> spp.	.211	.03

Figure 38 : Corrélations significatives ( $p$ -value<0,1) entre des groupes bactériens et des AGCC. SCFA = AGCC ; Spearman  $\rho$  = corrélation de Spearman ;

Ainsi l'augmentation significative du propionate dans les selles des chiens de notre étude après TMF, pourrait être reliée à une augmentation de l'abondance des bactéries présentées dans leur microbiote.

#### Hypothèses :

Augmentation de l'abondance de populations bactériennes : *Bacteroidetes*, *Fusobacterium*, *Faecalibacterium*, *Clostridium hiranonis*, *Blautia spp.*, *Streptococcus spp.*, *Ruminococcaceae*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium perfringens* et *Escherichia coli*.

### 4.7 Rôle supposé de la transplantation de microbiote fécal dans les modifications fonctionnelles microbiennes observées

Il n'est pas possible d'établir avec les éléments dont nous disposons un lien de cause à effet direct entre la TMF réalisée chez les chiens de l'étude et les modifications fonctionnelles observées. Toutefois, si l'on suppose que la TMF est liée aux divers changements fonctionnels du microbiote observés, voici quelques hypothèses qui pourraient expliquer l'action de la TMF sur le microbiote :

- Hypothèse 1 : La TMF introduit des bactéries vivantes capables de synthétiser les facteurs fonctionnels étudiés.
- Hypothèse 2 : La TMF fournit des éléments favorables aux bactéries responsables de la formation des facteurs fonctionnels étudiés.
- Hypothèse 3 : La TMF apporte directement les facteurs étudiés, ce qui pourrait expliquer un succès parfois temporaire suivi d'une rechute à moyen terme.
- Hypothèse 4 : La TMF introduit une population de bactériophages qui régule les populations bactériennes en inhibant les bactéries nocives et en favorisant les bactéries bénéfiques

### 4.8 Pistes d'amélioration de l'efficacité de la transplantation de microbiote fécale

Afin d'augmenter le taux de succès cliniques suite à la réalisation d'une TMF, plusieurs propositions sont faites en lien avec la littérature et la médecine humaine.

#### 4.8.1 Meilleurs choix des donneurs

Grâce aux nouvelles techniques permettant l'étude du microbiote, la connaissance de la composition du microbiote fécal du donneur pourra être mieux connue. Ce qui permettra de choisir le donneur en fonction de l'atteinte du receveur, en comptant sur de nouvelles études qui caractériseraient plus finement les désordres microbiens. Par exemple, une étude a montré que les receveurs présentaient une augmentation de l'abondance de *Fusobacteria* après une TMF dans le but de résoudre une EIC (Niina et al. 2019). Ainsi transférer de la matière fécale avec une forte abondance de *Fusobacteria* serait pertinent dans le cas des EIC.

En médecine humaine la diversité alpha est étudiée. Elle définit la diversité à l'échelle locale en décrivant la diversité des espèces au sein d'une communauté fonctionnelle. Une diversité alpha élevée serait un indicateur d'une meilleure réussite de la TMF (Zhang et al. 2023).

#### 4.8.2 Réalisation d'une banque de selles

Actuellement en médecine vétérinaire la TMF est principalement réalisée avec des selles fraîches, elles sont prélevées, préparées puis directement administrées. Cette méthode ne permet donc pas la réalisation d'une banque de selles, qui nécessite des selles congelées. En médecine humaine, il a été démontré que les selles congelées sont toutes aussi efficaces que des selles fraîches dans la réalisation de TMF lors d'infection à *Clostridioides difficile* (Staley et al. 2017). Ainsi la congélation des selles pourrait permettre la formation d'une banque de selles et de rendre la TMF plus accessible et plus sûre. Le Tableau 24 renseigne sur les avantages et inconvénients de l'utilisation de selles fraîches ou de selles congelées.

Tableau 24 : Comparaison entre l'utilisation de selles fraîches ou de selles congelées pour la réalisation de transplantation de microbiote fécal

	Selles fraîches	Selles congelées
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Bonne praticité</li> <li>-Peut être réalisée rapidement, si un chien sain est à disposition</li> <li>-Nécessite peu d'équipements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Bonne praticité</li> <li>-Peut être stockée et utilisée ultérieurement sans qu'un donneur soit à disposition</li> <li>-Permet de réaliser tous les tests préalables pour assurer la qualité du transplant</li> </ul>
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Ne permet de réaliser tous les tests, notamment ceux différés dans le temps</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Nécessite des équipements importants et des personnes qualifiées</li> <li>-Plus couteux</li> </ul>

En médecine humaine les échantillons sont parfois préservés sous forme de gélules lyophilisées et administrées par voie orale notamment pour le traitement des infections à *Clostridioides difficile* (Jiang et al. 2018). A ce jour les connaissances disponibles sur l'utilisation de gélules pour la réalisation de TMF chez les carnivores domestiques sont faibles. Des études supplémentaires sont nécessaires pour étudier l'implantation des bactéries au sein du tractus digestif du receveur, la durée de conservation des gélules ainsi que l'efficacité de cette technique dans la guérison des maladies gastro-intestinales (Winston et al. 2024)

#### 4.9 Limites de l'étude

Notre étude sur la TMF dans le contexte des EIC est limitée par le nombre restreint d'individus inclus dans l'étude. Lorsque le résultat n'est pas statistiquement significatif ( $p\text{-value} > 0,05$ ), il n'est pas possible de déterminer si l'absence de différence observée est réelle ou imputable à la taille réduite de l'échantillon. En conséquence, certaines conclusions sur l'efficacité de la TMF sur les paramètres fonctionnels étudiés, notamment les acides biliaires primaires, restent incertaines.

Certains dosages comme celui des acides biliaires primaires et secondaires n'ont pas toujours été réalisés, entraînant un nombre d'individus analysés inférieur à celui des autres facteurs étudiés. Cette réduction s'explique par le coût élevé de ces dosages. Cette contrainte par des restrictions budgétaires a donc entraîné un échantillon plus restreint et un biais de sélection dans le choix des animaux pour lesquels les tests ont été effectués ou non.

Enfin, les individus de l'étude présentent des variations en termes de race, d'alimentation et de lieu de vie. Ces facteurs peuvent influencer la composition du microbiote et ses marqueurs fonctionnels. Mais il est difficile à ce stade d'estimer la part de ces variables dans les variations observées. De la même manière, l'utilisation d'un unique donneur est pertinente afin de limiter l'apparition de variables liées aux différences de composition du microbiote entre les donneurs.

#### 4.10 Pistes d'amélioration

Afin d'augmenter la puissance de nos tests, il serait nécessaire d'accroître le nombre de participants. Il serait également intéressant d'augmenter l'homogénéité des individus en termes d'alimentation, de race et d'environnement. Cela permettrait de confirmer avec plus de certitude que les changements observés sont bien attribuables à l'intervention de la TMF.

Ensuite pour confirmer les hypothèses émises sur les variations d'abondance de certaines bactéries dans la partie 4.6 de la partie expérimentale, une étude de la composition bactérienne du microbiote est pertinente. Les bactéries possèdent elles aussi un rôle prépondérant dans l'homéostasie du microbiote, et sont des marqueurs de la santé du microbiote.

Il n'existe pas de valeurs de référence pour les AGCC et l'activité protéolytique de base chez le chien. Établir ces valeurs de référence permettrait d'avoir une valeur comparative solide dans l'exploitation des résultats.

Enfin, d'autres marqueurs fonctionnels et structurels du microbiote peuvent être analysés pour étayer les arguments sur la santé du microbiote :

- Bactéries évoquées précédemment afin de renforcer le lien entre les facteurs étudiés et certaines populations bactériennes
  - Concernant l'activité protéolytique : *Ruminococcaceae*, *Coriobacteriales*, *Lactobacillales*, *Lachnospiraceae*, *Streptococcaceae*
  - Concernant les acides biliaires : Firmicutes, *Clostridium IV et XIVa*, *Butyricoccus*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcaceae*, *Roseburia*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*.
  - Concernant les AGCC : Bacteroidetes, *Fusobacterium*, *Faecalibacterium*, *Clostridium hiranonis*, *Blautia spp.*, *Streptococcus spp.*, *Ruminococcaceae*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium perfringens* et *Escherichia coli*.
- Activité protéolytique de :
  - Trypsine-like
  - Chymotrypsine-like
  - Élastase des neutrophiles-like
  - Proteinase 3-like
  - Cathepsine G-like
- Tryptophane et ses métabolites

- Précurseurs des acides biliaires tel que  $7\alpha$ -hydroxycholest-4-en-3-one retrouvé en quantité importante chez les patients humains atteints de malabsorption biliaire lors de MICI (Lenicek et al. 2011).

## Conclusion

Les EIC sont des atteintes complexes caractérisées par des manifestations cliniques et biologiques variées. Le déséquilibre du microbiote intestinal a été identifié et constitue un facteur contributif important. Les traitements actuels ne parviennent pas toujours à restaurer cet équilibre à moyen et long terme, ni à offrir un confort de vie satisfaisant aux chiens malades.

Cette étude compile donc des connaissances sur les éléments structurels et fonctionnels du microbiote intestinal et les interactions qui s'y déroulent, dans le but de mieux définir les caractéristiques d'un microbiote sain, en comparaison avec le microbiote d'un chien atteint d'EIC.

Pour évaluer les effets de la TMF, nous avons suivi un groupe de chiens transplantés et avons constaté une amélioration du score clinique dans 65% des cas. Chez les animaux ayant répondu favorablement, nous avons suivi l'évolution de certaines fonctionnalités microbiennes. La mesure fécale des AGCC, des acides biliaires primaires et secondaires ainsi que de l'activité protéolytique montre une augmentation des concentrations fécales de propionate et acétate, une augmentation des concentrations fécales des acides biliaires secondaires et une diminution de l'activité protéolytique fécale.

Ainsi, nous avons montré que l'amélioration clinique de certains animaux s'accompagne d'une amélioration des fonctionnalités microbiennes initialement constatées. Notre travail apporte la preuve de concept que la TMF peut induire une amélioration clinique et que cette dernière s'accompagne d'une évolution favorable des fonctionnalités microbiennes. Des analyses de corrélation avec l'évolution de la composition microbienne devront être menées à l'avenir.

AGGELETOPOULOU, Ioanna, KONSTANTAKIS, Christos, ASSIMAKOPOULOS, Stelios F. et TRIANTOS, Christos, 2019. The role of the gut microbiota in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Microbial Pathogenesis*. Vol. 137, pp. 103774. DOI 10.1016/j.micpath.2019.103774.

ALANG, Neha et KELLY, Colleen R., 2015. Weight gain after fecal microbiota transplantation. *Open Forum Infectious Diseases*. Vol. 2, n° 1, pp. ofv004. DOI 10.1093/ofid/ofv004.

ALLENSPACH, K., CULVERWELL, C. et CHAN, D., 2016. Long-term outcome in dogs with chronic enteropathies: 203 cases. *The Veterinary Record*. Vol. 178, n° 15, pp. 368. DOI 10.1136/vr.103557.

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

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

ALLENSPACH, Karin, 2013. Diagnosis of small intestinal disorders in dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. Vol. 43, n° 6, pp. 1227-1240, v. DOI 10.1016/j.cvsm.2013.07.001.

ALLENSPACH, Karin A., MOCHEL, Jonathan P., DU, Yingzhou, PRIESTNALL, Simon L., MOORE, Frances, SLAYTER, Michael, RODRIGUES, Aline, ACKERMANN, Mark, KROCKENBERGER, Mark, MANSELL, Joanne, LUCKSCHANDER, Nicole, WANG, Chong, SUCHODOLSKI, Jan, BERGHOFF, Nora et JERGENS, Albert E., 2019. Correlating Gastrointestinal Histopathologic Changes to Clinical Disease Activity in Dogs With Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *Veterinary Pathology*. Vol. 56, n° 3, pp. 435-443. [Consulté le 13 décembre 2023]. DOI 10.1177/0300985818813090.

ALLENSPACH, Karin et MOCHEL, Jonathan P., 2022. Current diagnostics for chronic enteropathies in dogs. *Veterinary Clinical Pathology*. 2022. Vol. 50, n° S1, pp. 18-28. DOI 10.1111/vcp.13068.

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

BAKTASH, Amoe, TERVEER, Elisabeth M., ZWITTINK, Romy D., HORNUNG, Bastian V. H., CORVER, Jeroen, KUIJPER, Ed J. et SMITS, Wiep Klaas, 2018. Mechanistic Insights in the Success of Fecal Microbiota Transplants for the Treatment of Clostridium difficile Infections. *Frontiers in Microbiology*. Vol. 9, pp. 1242. DOI 10.3389/fmicb.2018.01242.

BAXTER, M. et COLVILLE, A., 2016. Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature. *The Journal of Hospital Infection*. Vol. 92, n° 2, pp. 117-127. DOI 10.1016/j.jhin.2015.10.024.

BELCHIK, Sara E, OBA, Patricia M, WYSS, Romain, ASARE, Paul T, VIDAL, Sara, MIAO, Yong, ADESOKAN, Yemi, SUCHODOLSKI, Jan S et SWANSON, Kelly S, 2023. Effects of a milk oligosaccharide biosimilar on fecal characteristics, microbiota, and bile acid, calprotectin, and immunoglobulin concentrations of healthy adult dogs treated with metronidazole. *Journal of Animal Science*. Vol. 101, pp. skad011. DOI 10.1093/jas/skad011.

BENECH, Nicolas, CHAFFRINGEON, Lorenzo, BRIOT, Thomas, KOLENDA, Camille, PIROT, Fabrice, LAURENT, Frédéric et FERRY, Tristan, 2022. Les virus au service de la santé : les bactériophages. *médecine/sciences*. Vol. 38, n° 12, pp. 1043-1051. DOI 10.1051/medsci/2022169.

BERGHOFF, Nora et STEINER, Jörg M., 2011. Laboratory Tests for the Diagnosis and Management of Chronic Canine and Feline Enteropathies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Vol. 41, n° 2, pp. 311-328. DOI 10.1016/j.cvsm.2011.01.001.

BERGHOFF, Nora, SUCHODOLSKI, Jan S. et STEINER, Jörg M., 2012. Association between serum cobalamin and methylmalonic acid concentrations in dogs. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. Vol. 191, n° 3, pp. 306-311. DOI 10.1016/j.tvjl.2011.03.005.

BERSTAD, Arnold, RAA, Jan et VALEUR, Jørgen, 2015. Indole - the scent of a healthy « inner soil ». *Microbial Ecology in Health and Disease*. Vol. 26, pp. 27997. DOI 10.3402/mehd.v26.27997.

BLAKE, Amanda B., GUARD, Blake C., HONNEFFER, Julia B., LIDBURY, Jonathan A., STEINER, Jörg M. et SUCHODOLSKI, Jan S., 2019. Altered microbiota, fecal lactate, and fecal bile acids in dogs with gastrointestinal disease. *PLoS ONE*. Vol. 14, n° 10, pp. e0224454. DOI 10.1371/journal.pone.0224454.

BOEHM, Manja, HOY, Benjamin, ROHDE, Manfred, TEGTMEYER, Nicole, BÆK, Kristoffer T, OYARZABAL, Omar A, BRØNDSTED, Lone, WESSLER, Silja et BACKERT, Steffen, 2012. Rapid paracellular transmigration of *Campylobacter jejuni* across polarized epithelial cells without affecting TER: role of proteolytic-active HtrA cleaving E-cadherin but not fibronectin. *Gut Pathogens*. Vol. 4, pp. 3. DOI 10.1186/1757-4749-4-3.

BRESCIANI, Francesca, MINAMOTO, Yasushi, SUCHODOLSKI, Jan S., GALIAZZO, Giorgia, VECCHIATO, Carla G., PINNA, Carlo, BIAGI, Giacomo et PIETRA, Marco, 2018. Effect of an extruded animal protein-free diet on fecal microbiota of dogs with food-responsive enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 32, n° 6, pp. 1903-1910. DOI 10.1111/jvim.15227.

BRITO, Fernanda, ZALTMAN, Cyrla, CARVALHO, Ana T. P., FISCHER, Ricardo G., PERSSON, Rutger, GUSTAFSSON, Anders et FIGUEREDO, Carlos M. S., 2013. Subgingival microflora in inflammatory bowel disease patients with untreated periodontitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. Vol. 25, n° 2, pp. 239-245. DOI 10.1097/MEG.0b013e32835a2b70.

BURTON, Erin N, O'CONNOR, Erin, ERICSSON, Aaron C et FRANKLIN, Craig L, 2016. Evaluation of Fecal Microbiota Transfer as Treatment for Postweaning Diarrhea in Research-Colony Puppies. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science : JAALAS*. Vol. 55, n° 5, pp. 582-587.

CANFORA, Emanuel E., JOCKEN, Johan W. et BLAAK, Ellen E., 2015. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nature Reviews. Endocrinology*. Vol. 11, n° 10, pp. 577-591. DOI 10.1038/nrendo.2015.128.

- CARNEY, P. C., RUAUX, C. G., SUCHODOLSKI, J. S. et STEINER, J. M., 2011. Biological variability of C-reactive protein and specific canine pancreatic lipase immunoreactivity in apparently healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 25, n° 4, pp. 825-830. DOI 10.1111/j.1939-1676.2011.0729.x.
- CARROLL, Ian M., RINGEL-KULKA, Tamar, FERRIER, Laurent, WU, Michael C., SIDDLE, Jennica P., BUENO, Lionel et RINGEL, Yehuda, 2013. Fecal Protease Activity Is Associated with Compositional Alterations in the Intestinal Microbiota. FOLIGNE, Benoit (éd.), *PLoS ONE*. Vol. 8, n° 10, pp. e78017. DOI 10.1371/journal.pone.0078017.
- CAVE, Nicholas J., 2006. Hydrolyzed protein diets for dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. Vol. 36, n° 6, pp. 1251-1268, vi. DOI 10.1016/j.cvsm.2006.08.008.
- CERVANTES-BARRAGAN, Luisa, CHAI, Jiani N, TIANERO, Ma Diarey, LUCCIA, Blanda Di, AHERN, Philip P, MERRIMAN, Joseph, CORTEZ, Victor S, CAPARON, Michael G, DONIA, Mohamed S, GILFILLAN, Susan, CELLA, Marina, GORDON, Jeffrey I, HSIEH, Chyi-Song et COLONNA, Marco, 2017. *Lactobacillus reuteri* induces gut intraepithelial CD4+CD8aa+ T cells.
- CHAITMAN, Jennifer et GASCHEN, Frédéric, 2021. Fecal Microbiota Transplantation in Dogs. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. Vol. 51, n° 1, pp. 219-233. DOI 10.1016/j.cvsm.2020.09.012.
- CHAITMAN, Jennifer, ZIESE, Anna-Lena, PILLA, Rachel, MINAMOTO, Yasushi, BLAKE, Amanda B., GUARD, Blake C., ISAIAH, Anitha, LIDBURY, Jonathan A., STEINER, Jörg M., UNTERER, Stefan et SUCHODOLSKI, Jan S., 2020. Fecal Microbial and Metabolic Profiles in Dogs With Acute Diarrhea Receiving Either Fecal Microbiota Transplantation or Oral Metronidazole. *Frontiers in Veterinary Science*. Vol. 7, pp. 192. [Consulté le 3 juillet 2024]. DOI 10.3389/fvets.2020.00192.
- CHAPMAN, H. A., RIESE, R. J. et SHI, G. P., 1997. Emerging roles for cysteine proteases in human biology. *Annual Review of Physiology*. Vol. 59, pp. 63-88. DOI 10.1146/annurev.physiol.59.1.63.
- CHEN, Danfeng, WU, Jingyi, JIN, Duochen, WANG, Bangmao et CAO, Hailong, 2019. Fecal microbiota transplantation in cancer management: Current status and perspectives. *International Journal of Cancer*. Vol. 145, n° 8, pp. 2021-2031. DOI 10.1002/ijc.32003.
- COLLIER, Allison J., GOMEZ, Diego E., MONTEITH, Gabrielle, PLATTNER, Brandon L., VERBRUGGHE, Adronie, WEBB, Jinelle, WEESE, J. Scott et BLOIS, Shauna L., 2022. Investigating fecal microbial transplant as a novel therapy in dogs with inflammatory bowel disease: A preliminary study. *PLoS ONE*. Vol. 17, n° 10, pp. e0276295. DOI 10.1371/journal.pone.0276295.
- COMMISSIONER, Office of the, 2019. FDA In Brief: FDA warns about potential risk of serious infections caused by multi-drug resistant organisms related to the investigational use of Fecal Microbiota for Transplantation. *FDA*.
- COSNES, Jacques, 2004. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*. Vol. 18, n° 3, pp. 481-496. DOI 10.1016/j.bpg.2003.12.003.

- CRAVEN, Melanie D. et WASHABAU, Robert J., 2019. Comparative pathophysiology and management of protein-losing enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 33, n° 2, pp. 383-402. DOI 10.1111/jvim.15406.
- CULP, Elizabeth et WRIGHT, Gerard D., 2017. Bacterial proteases, untapped antimicrobial drug targets. *The Journal of Antibiotics*. Vol. 70, n° 4, pp. 366-377. DOI 10.1038/ja.2016.138.
- DABEK, Marta, FERRIER, Laurent, ANNAHAZI, Anita, BÉZIRARD, Valérie, POLIZZI, Arnaud, CARTIER, Christel, LEVEQUE, Mathilde, ROKA, R., WITTMANN, Tibor, THEODOROU, Vassilia et BUENO, Lionel, 2011. Intracolonic infusion of fecal supernatants from ulcerative colitis patients triggers altered permeability and inflammation in mice: role of cathepsin G and protease-activated receptor-4. *Inflammatory Bowel Diseases*. Vol. 17, n° 6, pp. 1409-1414. DOI 10.1002/ibd.21454.
- DAILEY, Francis E., TURSE, Erica P., DAGLILAR, Ebubekir et TAHAN, Veysel, 2019. The dirty aspects of fecal microbiota transplantation: a review of its adverse effects and complications. *Current Opinion in Pharmacology*. Vol. 49, pp. 29-33. DOI 10.1016/j.coph.2019.04.008.
- DANDRIEUX, J. R. S., 2016. Inflammatory bowel disease *versus* chronic enteropathy in dogs: are they one and the same? *Journal of Small Animal Practice*. Vol. 57, n° 11, pp. 589-599. DOI 10.1111/jsap.12588.
- DANDRIEUX, Jrs, MARTINEZ LOPEZ, L. M., PRAKASH, N. et MANSFIELD, C. S., 2019. Treatment response and long term follow up in nineteen dogs diagnosed with chronic enteropathy in Australia. *Australian Veterinary Journal*. Vol. 97, n° 9, pp. 301-307. DOI 10.1111/avj.12846.
- DANDRIEUX, Julien R. S., NOBLE, Peter-John M., SCASE, Timothy J., CRIPPS, Peter J. et GERMAN, Alexander J., 2013. Comparison of a chlorambucil-prednisolone combination with an azathioprine-prednisolone combination for treatment of chronic enteropathy with concurrent protein-losing enteropathy in dogs: 27 cases (2007–2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. Vol. 242, n° 12, pp. 1705-1714. DOI 10.2460/javma.242.12.1705.
- D'ANGELO, Simona, FRACASSI, Federico, BRESCIANI, Francesca, GALUPPI, Roberta, DIANA, Alessia, LINTA, Nikolina, BETTINI, Giuliano, MORINI, Maria et PIETRA, Marco, 2018. Effect of *Saccharomyces boulardii* in dog with chronic enteropathies: double-blinded, placebo-controlled study. *The Veterinary Record*. Vol. 182, n° 9, pp. 258. DOI 10.1136/vr.104241.
- DAS, Promi, MARCIŠAUSKAS, Simonas, JI, Boyang et NIELSEN, Jens, 2019. Metagenomic analysis of bile salt biotransformation in the human gut microbiome. *BMC genomics*. Vol. 20, n° 1, pp. 517. DOI 10.1186/s12864-019-5899-3.
- DAVE, Maneesh et LOFTUS, Edward V., 2012. Mucosal healing in inflammatory bowel disease-a true paradigm of success? *Gastroenterology & Hepatology*. Vol. 8, n° 1, pp. 29-38.
- DELAFORCADE, Armelle, BACEK, Lenore, BLAIS, Marie-Claude, BOYD, Corrin, BRAINARD, Benjamin M, CHAN, Daniel L., CORTELLINI, Stefano, GOGGS, Robert, HOAREAU, Guillaume L, KOENIGSHOF, Amy, LI, Ron, LYNCH, Alex, RALPH, Alan, ROZANSKI, Elizabeth et SHARP, Claire R, 2022. 2022 Update of the Consensus on the Rational Use of Antithrombotics and Thrombolytics in Veterinary Critical Care (CURATIVE) Domain 1- Defining populations at risk. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. Vol. 32, n° 3, pp. 289-314. DOI 10.1111/vec.13204.

DERRIEN, Muriel, ALVAREZ, Anne-Sophie et DE VOS, Willem M., 2019. The Gut Microbiota in the First Decade of Life. *Trends in Microbiology*. Vol. 27, n° 12, pp. 997-1010. DOI 10.1016/j.tim.2019.08.001.

DETHLEFSEN, Les, HUSE, Sue, SOGIN, Mitchell L et RELMAN, David A, 2008. The Pervasive Effects of an Antibiotic on the Human Gut Microbiota, as Revealed by Deep 16S rRNA Sequencing. *PLoS Biology*. Vol. 6, n° 11, pp. e280. DOI 10.1371/journal.pbio.0060280.

DIENE, Seydina M., BERTELLI, Claire, PILLONEL, Trestan, SCHRENZEL, Jacques et GREUB, Gilbert, 2014. Génomique et métagénomique bactériennes : applications cliniques et importance médicale. *Rev Med Suisse*. Vol. 450, pp. 2155-2161.

DOBSON, Alleson, COTTER, Paul D., ROSS, R. Paul et HILL, Colin, 2012. Bacteriocin Production: a Probiotic Trait? *Applied and Environmental Microbiology*. Vol. 78, n° 1, pp. 1-6. DOI 10.1128/AEM.05576-11.

DO NASCIMENTO, Patrícia G. G., LEMOS, Telma L. G., ALMEIDA, Macia C. S., DE SOUZA, Juliana M. O., BIZERRA, Ayla M. C., SANTIAGO, Gilvandete M. P., DA COSTA, José G. M. et COUTINHO, Henrique D. M., 2015. Lithocholic acid and derivatives: Antibacterial activity. *Steroids*. Vol. 104, pp. 8-15. DOI 10.1016/j.steroids.2015.07.007.

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

DUBOUX, S., GOLLIARD, M., MULLER, J. A., BERGONZELLI, G., BOLTEN, C. J., MERCENIER, A. et KLEEREBEZEM, M., 2021. Carbohydrate-controlled serine protease inhibitor (serpin) production in *Bifidobacterium longum* subsp. *longum*. *Scientific Reports*. Vol. 11, pp. 7236. DOI 10.1038/s41598-021-86740-y.

DUPOUY-MANESCAU, Noémie, MÉRIC, Tristan, SÉNÉCAT, Odile, DRUT, Amandine, VALENTIN, Suzy, LEAL, Rodolfo Oliveira et HERNANDEZ, Juan, 2024. Updating the Classification of Chronic Inflammatory Enteropathies in Dogs. *Animals*. Vol. 14, n° 5, pp. 681. DOI 10.3390/ani14050681.

DYE, T. L., DIEHL, K. J., WHEELER, S. L. et WESTFALL, D. S., 2013. Randomized, controlled trial of budesonide and prednisone for the treatment of idiopathic inflammatory bowel disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 27, n° 6, pp. 1385-1391. DOI 10.1111/jvim.12195.

EL-SALHY, Magdy, VALEUR, Jørgen, HAUSKEN, Trygve et GUNNAR HATLEBAKK, Jan, 2021. Changes in fecal short-chain fatty acids following fecal microbiota transplantation in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and Motility*. Vol. 33, n° 2, pp. e13983. DOI 10.1111/nmo.13983.

ELSON, C. O., SARTOR, R. B., TENNYSON, G. S. et RIDDELL, R. H., 1995. Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. Vol. 109, n° 4, pp. 1344-1367. DOI 10.1016/0016-5085(95)90599-5.

FAGAN, E. A., DYCK, R. F., MATON, P. N., HODGSON, H. J., CHADWICK, V. S., PETRIE, A. et PEPYS, M. B., 1982. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *European Journal of Clinical Investigation*. Vol. 12, n° 4, pp. 351-359. DOI 10.1111/j.1365-2362.1982.tb02244.x.

FÉLIX, Ananda Portella, SOUZA, Camilla Mariane Menezes et DE OLIVEIRA, Simone Gisele, 2022. Biomarkers of gastrointestinal functionality in dogs: A systematic review and meta-analysis. *Animal Feed Science and Technology*. Vol. 283, pp. 115183. DOI 10.1016/j.anifeedsci.2021.115183.

FERNANDES, J, SU, W, RAHAT-ROZENBLOOM, S, WOLEVER, T M S et COMELLI, E M, 2014. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. *Nutrition & Diabetes*. Vol. 4, n° 6, pp. e121. DOI 10.1038/nutd.2014.23.

FERRY, Tristan, KOLENDA, Camille, GUSTAVE, Claude-Alexandre, LUSTIG, Sébastien, JOSSE, Jérôme, BATAILLER, Cécile, PIROT, Fabrice, LÉBOUCHER, Gilles et LAURENT, Frédéric, 2020. [Phage therapy in bone and joint infection: history, scientific basis, feasibility and perspectives in France]. *Virologie (Montrouge, France)*. Vol. 24, n° 1, pp. 49-56. DOI 10.1684/vir.2020.0808.

FRANZOSA, Eric A., SIROTA-MADI, Alexandra, AVILA-PACHECO, Julian, FORNELOS, Nadine, HAISER, Henry J., REINKER, Stefan, VATANEN, Tommi, HALL, A. Brantley, MALLICK, Himel, MCIVER, Lauren J., SAUK, Jenny S., WILSON, Robin G., STEVENS, Betsy W., SCOTT, Justin M., PIERCE, Kerry, DEIK, Amy A., BULLOCK, Kevin, IMHANN, Floris, PORTER, Jeffrey A., ZHERNAKOVA, Alexandra, FU, Jingyuan, WEERSMA, Rinse K., WIJMENGA, Cisca, CLISH, Clary B., VLAMAKIS, Hera, HUTTENHOWER, Curtis et XAVIER, Ramnik J., 2019. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease. *Nature Microbiology*. Vol. 4, n° 2, pp. 293-305. DOI 10.1038/s41564-018-0306-4.

FRIEDMAN, Elliot S., LI, Yun, SHEN, Ting-Chin David, JIANG, Jack, CHAU, Lillian, ADORINI, Luciano, BABAKHANI, Farah, EDWARDS, Jeffrey, SHAPIRO, David, ZHAO, Chunyu, CARR, Rotonya M., BITTINGER, Kyle, LI, Hongzhe et WU, Gary D., 2018. FXR-Dependent Modulation of the Human Small Intestinal Microbiome by the Bile Acid Derivative Obeticholic Acid. *Gastroenterology*. Vol. 155, n° 6, pp. 1741- 1752.e5. DOI 10.1053/j.gastro.2018.08.022.

GAL, Arnon, BARKO, Patrick C., BIGGS, Patrick J., GEDYE, Kristene R., MIDWINTER, Anne C., WILLIAMS, David A., BURCHELL, Richard K. et PAZZI, Paolo, 2021. One dog's waste is another dog's wealth: A pilot study of fecal microbiota transplantation in dogs with acute hemorrhagic diarrhea syndrome. *PLoS ONE*. Vol. 16, n° 4, pp. e0250344. DOI 10.1371/journal.pone.0250344.

GAO, Q., MEIJER, M. J. W., KUBBEN, F. J. G. M., SIER, C. F. M., KRUIDENIER, L., VAN DUIJN, W., VAN DEN BERG, M., VAN HOGEZAND, R. A., LAMERS, C. B. H. W. et VERSPAGET, H. W., 2005. Expression of matrix metalloproteinases-2 and -9 in intestinal tissue of patients with inflammatory bowel diseases. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. Vol. 37, n° 8, pp. 584-592. DOI 10.1016/j.dld.2005.02.011.

- GARDEN, Oliver A., PIDDUCK, Heather, LAKHANI, Ken H., WALKER, Dawn, WOOD, James L. N. et BATT, Roger M., 2000. Inheritance of gluten-sensitive enteropathy in Irish Setters. *American Journal of Veterinary Research*. Vol. 61, n° 4, pp. 462-468. DOI 10.2460/ajvr.2000.61.462.
- GARRETT, Wendy S., LORD, Graham M., PUNIT, Shivesh, LUGO-VILLARINO, Geanncarlo, MAZMANIAN, Sarkis K., ITO, Susumu, GLICKMAN, Jonathan N. et GLIMCHER, Laurie H., 2007. Communicable ulcerative colitis induced by T-bet deficiency in the innate immune system. *Cell*. Vol. 131, n° 1, pp. 33-45. DOI 10.1016/j.cell.2007.08.017.
- GASCHEN, Lorrie, KIRCHER, Patrick, STÜSSI, Anja, ALLENSPACH, Karin, GASCHEN, Frédéric, DOHERR, Marcus et GRÖNE, Andrea, 2008. Comparison of ultrasonographic findings with clinical activity index (CIBDAI) and diagnosis in dogs with chronic enteropathies. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. Vol. 49, n° 1, pp. 56-64. DOI 10.1111/j.1740-8261.2007.00318.x.
- GENT, A. E., HELLIER, M. D., GRACE, R. H., SWARBRICK, E. T. et COGGON, D., 1994. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet (London, England)*. Vol. 343, n° 8900, pp. 766-767. DOI 10.1016/s0140-6736(94)91841-4.
- GHEMRAWI, Rose, 2013. *La carence en vitamine B12 induit un stress du réticulum endoplasmique dû à une diminution de la déacétylase SIRT1 et une augmentation de l'acétylation de HSF1*.
- GIANNOTTA, Martina, TAPETE, Gherardo, EMMI, Giacomo, SILVESTRI, Elena et MILLA, Monica, 2015. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: what's the link? *Thrombosis Journal*. Vol. 13, pp. 14. DOI 10.1186/s12959-015-0044-2.
- GLANEMANN, B., SCHÖNENBRÜCHER, H., BRIDGER, N., ABDULMAWJOOD, A., NEIGER, R. et BÜLTE, M., 2008. Detection of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis-specific DNA by PCR in intestinal biopsies of dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2008. Vol. 22, n° 5, pp. 1090-1094. DOI 10.1111/j.1939-1676.2008.0147.x.
- GOBELI, S., BERSET, C., BURGNER, A. I. et PERRETEN, V., 2012. Antimicrobial susceptibility of canine Clostridium perfringens strains from Switzerland. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*. Vol. 154, n° 6, pp. 247-250. DOI 10.1024/0036-7281/a000340.
- GOODWIN, L.v., GOGGS, R., CHAN, D.I. et ALLENSPACH, K., 2011. Hypercoagulability in Dogs with Protein-Losing Enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 25, n° 2, pp. 273-277. DOI 10.1111/j.1939-1676.2011.0683.x.
- GREEN, Douglas R., 2022. Caspases and Their Substrates. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. Vol. 14, n° 3, pp. a041012. DOI 10.1101/cshperspect.a041012.
- HANIFEH, Mohsen, RAJAMÄKI, Minna Marjaana, SYRJÄ, Pernilla, MÄKITALO, Laura, KILPINEN, Susanne et SPILLMANN, Thomas, 2018. Identification of matrix metalloproteinase-2 and -9 activities within the intestinal mucosa of dogs with chronic enteropathies. *Acta Veterinaria Scandinavica*. Vol. 60, n° 1, pp. 16. DOI 10.1186/s13028-018-0371-y.

HANSEN, Kristina K., OIKONOMOPOULOU, Katerina, BARUCH, Amos, RAMACHANDRAN, Rithwik, BECK, Paul, DIAMANDIS, Eleftherios P. et HOLLENBERG, Morley D., 2008. Proteinases as hormones: targets and mechanisms for proteolytic signaling. *Biological Chemistry*. Vol. 389, n° 8, pp. 971-982. DOI 10.1515/BC.2008.120.

HARVEY, J. W. et WEST, C. L., 1987. Prednisone-induced increases in serum alpha-2-globulin and haptoglobin concentrations in dogs. *Veterinary Pathology*. Vol. 24, n° 1, pp. 90-92. DOI 10.1177/030098588702400115.

HEILMANN, Romy M., BERGHOFF, Nora, MANSELL, Joanne, GRÜTZNER, Niels, PARNELL, Nolie K., GURTNER, Corinne, SUCHODOLSKI, Jan S. et STEINER, Jörg M., 2018. Association of fecal calprotectin concentrations with disease severity, response to treatment, and other biomarkers in dogs with chronic inflammatory enteropathies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 32, n° 2, pp. 679-692. DOI 10.1111/jvim.15065.

HEILMANN, Romy M., GRÜTZNER, Niels, THAMES, Brittany E., STEINER, Jörg M. et BARR, James W., 2017. Serum alpha1 -proteinase inhibitor concentrations in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)*. Vol. 27, n° 6, pp. 674-683. DOI 10.1111/vec.12674.

HEILMANN, Romy M., PADDOCK, Casey G., RUHNKE, Isabelle, BERGHOFF, Nora, SUCHODOLSKI, Jan S. et STEINER, Jörg M., 2011. Development and analytical validation of a radioimmunoassay for the measurement of alpha1-proteinase inhibitor concentrations in feces from healthy puppies and adult dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc.* Vol. 23, n° 3, pp. 476-485. DOI 10.1177/1040638711404152.

HEILMANN, Romy M., PARNELL, Nolie K., GRÜTZNER, Niels, MANSELL, Joanne, BERGHOFF, Nora, SCHELLENBERG, Stefan, REUSCH, Claudia E., SUCHODOLSKI, Jan S. et STEINER, Jörg M., 2016. Serum and fecal canine  $\alpha$ 1-proteinase inhibitor concentrations reflect the severity of intestinal crypt abscesses and/or lacteal dilation in dogs. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. Vol. 207, pp. 131-139. DOI 10.1016/j.tvjl.2015.10.042.

HEILMANN, Romy M., RUAUX, Craig G., BURGNER, Iwan A., HERN, Jennifer D., SUCHODOLSKI, Jan S. et STEINER, Jörg M., 2013. Serum alpha1-proteinase inhibitor concentrations in healthy dogs--method validation and determination of reference interval and intra-individual variation. *Veterinary Clinical Pathology*. Vol. 42, n° 2, pp. 190-195. DOI 10.1111/vcp.12039.

HEILMANN, Romy M. et STEINER, Jörg M., 2018. Clinical utility of currently available biomarkers in inflammatory enteropathies of dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 32, n° 5, pp. 1495-1508. DOI 10.1111/jvim.15247.

HEINKEN, Almut, RAVCHEEV, Dmitry A., BALDINI, Federico, HEIRENDT, Laurent, FLEMING, Ronan M. T. et THIELE, Ines, 2019. Systematic assessment of secondary bile acid metabolism in gut microbes reveals distinct metabolic capabilities in inflammatory bowel disease. *Microbiome*. Vol. 7, n° 1, pp. 75. DOI 10.1186/s40168-019-0689-3.

HERNANDEZ, Juan, 2020. *Expression des récepteurs Toll-Like dans la muqueuse intestinale et évaluation de l'immunoréactivité antimicrobienne chez les chiens atteints de Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin*. These de doctorat. Nantes, Ecole nationale vétérinaire.

HERNANDEZ, Juan et DANDRIEUX, Julien Rodolphe Samuel, 2021. From Bench Top to Clinics: How New Tests Can Be Helpful in Diagnosis and Management of Dogs with Chronic Enteropathies. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. Vol. 51, n° 1, pp. 137-153. DOI 10.1016/j.cvsm.2020.09.008.

HERNANDEZ, Juan, ROUILLE, Elodie, CHOCTEAU, Florian, ALLARD, Marie, HAUROGNÉ, Karine, LEZIN, Florence, HERVÉ, Julie M., BACH, Jean-Marie, ABADIE, Jérôme et LIEUBEAU, Blandine, 2021. Nonhypoalbuminemic Inflammatory Bowel Disease in Dogs as Disease Model. *Inflammatory Bowel Diseases*. Vol. 27, n° 12, pp. 1975-1985. DOI 10.1093/ibd/izab064.

HODEL, Susan, BRUGGER, Daniel et KOOK, Peter Hendrik, 2024a. Long-term evaluation of the initial response to therapy in 60 dogs with chronic inflammatory enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. pp. jvim.17161. DOI 10.1111/jvim.17161.

HODEL, Susan, BRUGGER, Daniel et KOOK, Peter Hendrik, 2024b. Long-term evaluation of the initial response to therapy in 60 dogs with chronic inflammatory enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. DOI 10.1111/jvim.17161.

HOURIGAN, S. K., CHEN, L. A., GRIGORYAN, Z., LAROCHE, G., WEIDNER, M., SEARS, C. L. et OLIVA-HEMKER, M., 2015. Microbiome changes associated with sustained eradication of *Clostridium difficile* after single faecal microbiota transplantation in children with and without inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. Vol. 42, n° 6, pp. 741-752. DOI 10.1111/apt.13326.

HUTCHINSON, G. Evelyn, 1957. Concluding Remarks. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. Vol. 22, pp. 415-427. DOI 10.1101/SQB.1957.022.01.039.

HUTTENHOWER, Curtis, GEVERS, Dirk, KNIGHT, Rob, ABUBUCKER, Sahar, BADGER, Jonathan H., CHINWALLA, Asif T., CREASY, Heather H., EARL, Ashlee M., FITZGERALD, Michael G., FULTON, Robert S., GIGLIO, Michelle G., HALLSWORTH-PEPIN, Kymberlie, LOBOS, Elizabeth A., MADUPU, Ramana, MAGRINI, Vincent, MARTIN, John C., MITREVA, Makedonka, MUZNY, Donna M., SODERGREN, Erica J., VERSALOVIC, James, WOLLAM, Aye M., WORLEY, Kim C., WORTMAN, Jennifer R., YOUNG, Sarah K., ZENG, Qiandong, AAGAARD, Kjersti M., ABOLUDE, Olukemi O., ALLEN-VERCOE, Emma, ALM, Eric J., ALVARADO, Lucia, ANDERSEN, Gary L., ANDERSON, Scott, APPELBAUM, Elizabeth, ARACHCHI, Harindra M., ARMITAGE, Gary, ARZE, Cesar A., AYVAZ, Tulin, BAKER, Carl C., BEGG, Lisa, BELACHEW, Tsegahiwot, BHONAGIRI, Veena, BIHAN, Monika, BLASER, Martin J., BLOOM, Toby, BONAZZI, Vivien, PAUL BROOKS, J., BUCK, Gregory A., BUHAY, Christian J., BUSAM, Dana A., CAMPBELL, Joseph L., CANON, Shane R., CANTAREL, Brandi L., CHAIN, Patrick S. G., CHEN, I-Min A., CHEN, Lei, CHHIBBA, Shaila, CHU, Ken, CIULLA, Dawn M., CLEMENTE, Jose C., CLIFTON, Sandra W., CONLAN, Sean, CRABTREE, Jonathan, CUTTING, Mary A., DAVIDOVICS, Noam J., DAVIS, Catherine C., DESANTIS, Todd Z., DEAL, Carolyn, DELEHAUNTY, Kimberley D., DEWHIRST, Floyd E., DEYCH, Elena, DING, Yan, DOOLING, David J., DUGAN, Shannon P., MICHAEL DUNNE, Wm, SCOTT DURKIN, A., EDGAR, Robert C., ERLICH, Rachel L., FARMER, Candace N., FARRELL, Ruth M., FAUST, Karoline, FELDGARDEN, Michael, FELIX, Victor M., FISHER, Sheila, FODOR, Anthony A., FORNEY, Larry J., FOSTER, Leslie, DI FRANCESCO, Valentina, FRIEDMAN, Jonathan, FRIEDRICH, Dennis C., FRONICK, Catrina C., FULTON, Lucinda L., GAO, Hongyu, GARCIA, Nathalia, GIANNOUKOS, Georgia, GIBLIN, Christina, GIOVANNI, Maria Y., GOLDBERG, Jonathan M., GOLL, Johannes, GONZALEZ, Antonio, GRIGGS, Allison, GUJJA, Sharvari, KINDER HAAKE, Susan, HAAS, Brian J., HAMILTON, Holli A., HARRIS, Emily L., HEPBURN,

Theresa A., HERTER, Brandi, HOFFMANN, Diane E., HOLDER, Michael E., HOWARTH, Clinton, HUANG, Katherine H., HUSE, Susan M., IZARD, Jacques, JANSSON, Janet K., JIANG, Huaiyang, JORDAN, Catherine, JOSHI, Vandita, KATANCIK, James A., KEITEL, Wendy A., KELLEY, Scott T., KELLS, Cristyn, KING, Nicholas B., KNIGHTS, Dan, KONG, Heidi H., KOREN, Omry, KOREN, Sergey, KOTA, Karthik C., KOVAR, Christie L., KYRPIDES, Nikos C., LA ROSA, Patricio S., LEE, Sandra L., LEMON, Katherine P., LENNON, Niall, LEWIS, Cecil M., LEWIS, Lora, LEY, Ruth E., LI, Kelvin, LIOLIOS, Konstantinos, LIU, Bo, LIU, Yue, LO, Chien-Chi, LOZUPONE, Catherine A., DWAYNE LUNSFORD, R., MADDEN, Tessa, MAHURKAR, Anup A., MANNON, Peter J., MARDIS, Elaine R., MARKOWITZ, Victor M., MAVROMATIS, Konstantinos, MCCORRISON, Jamison M., MCDONALD, Daniel, MCEWEN, Jean, MCGUIRE, Amy L., MCINNES, Pamela, MEHTA, Teena, MIHINDUKULASURIYA, Kathie A., MILLER, Jason R., MINX, Patrick J., NEWSHAM, Irene, NUSBAUM, Chad, O'LAUGHLIN, Michelle, ORVIS, Joshua, PAGANI, Ioanna, PALANIAPPAN, Krishna, PATEL, Shital M., PEARSON, Matthew, PETERSON, Jane, PODAR, Mircea, POHL, Craig, POLLARD, Katherine S., POP, Mihai, PRIEST, Margaret E., PROCTOR, Lita M., QIN, Xiang, RAES, Jeroen, RAVEL, Jacques, REID, Jeffrey G., RHO, Mina, RHODES, Rosamond, RIEHLE, Kevin P., RIVERA, Maria C., RODRIGUEZ-MUELLER, Beltran, ROGERS, Yu-Hui, ROSS, Matthew C., RUSS, Carsten, SANKA, Ravi K., SANKAR, Pamela, FAH SATHIRAPONGSASUTI, J., SCHLOSS, Jeffery A., SCHLOSS, Patrick D., SCHMIDT, Thomas M., SCHOLZ, Matthew, SCHRIML, Lynn, SCHUBERT, Alyxandria M., SEGATA, Nicola, SEGRE, Julia A., SHANNON, William D., SHARP, Richard R., SHARPTON, Thomas J., SHENOY, Narmada, SHETH, Nihar U., SIMONE, Gina A., SINGH, Indresh, SMILLIE, Christopher S., SOBEL, Jack D., SOMMER, Daniel D., SPICER, Paul, SUTTON, Granger G., SYKES, Sean M., TABBAA, Diana G., THIAGARAJAN, Mathangi, TOMLINSON, Chad M., TORRALBA, Manolito, TREANGEN, Todd J., TRUTY, Rebecca M., VISHNIVETSKAYA, Tatiana A., WALKER, Jason, WANG, Lu, WANG, Zhengyuan, WARD, Doyle V., WARREN, Wesley, WATSON, Mark A., WELLINGTON, Christopher, WETTERSTRAND, Kris A., WHITE, James R., WILCZEK-BONEY, Katarzyna, WU, YuanQing, WYLIE, Kristine M., WYLIE, Todd, YANDAVA, Chandri, YE, Liang, YE, Yuzhen, YOOSEPH, Shibu, YOUMANS, Bonnie P., ZHANG, Lan, ZHOU, Yanjiao, ZHU, Yiming, ZOLOTH, Laurie, ZUCKER, Jeremy D., BIRREN, Bruce W., GIBBS, Richard A., HIGHLANDER, Sarah K., METHÉ, Barbara A., NELSON, Karen E., PETROSINO, Joseph F., WEINSTOCK, George M., WILSON, Richard K., WHITE, Owen, et THE HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM, 2012. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. Vol. 486, n° 7402, pp. 207-214. DOI 10.1038/nature11234.

IGARASHI, Hirotaka, MAEDA, Shingo, OHNO, Koichi, HORIGOME, Ayako, ODAMAKI, Toshitaka et TSUJIMOTO, Hajime, 2014. Effect of oral administration of metronidazole or prednisolone on fecal microbiota in dogs. *PloS One*. Vol. 9, n° 9, pp. e107909. DOI 10.1371/journal.pone.0107909.

JABLAOUI, Amin, KRIAA, Aicha, MKAOUAR, HÉla, AKERMI, Nizar, SOUSSOU, Souha, WYSOCKA, Magdalena, WOŁOSZYN, Dominika, AMOURI, Ali, GARGOURI, Ali, MAGUIN, Emmanuelle, LESNER, Adam et RHIMI, Moez, 2020. Fecal Serine Protease Profiling in Inflammatory Bowel Diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Vol. 10, pp. 21. DOI 10.3389/fcimb.2020.00021.

JERGENS, A. E., EVANS, R. B., ACKERMANN, M., HOSTETTER, J., WILLARD, M., MANSELL, J., BILZER, T., WILCOCK, B., WASHABAU, R., HALL, E. J., MINAMI, T., WANG, C. et DAY, M. J., 2014. Design of a Simplified Histopathologic Model for Gastrointestinal Inflammation in Dogs. *Veterinary Pathology*. Vol. 51, n° 5, pp. 946-950. DOI 10.1177/0300985813511123.

JERGENS, Albert E. et HEILMANN, Romy M., 2022. Canine chronic enteropathy—Current state-of-the-art and emerging concepts. *Frontiers in Veterinary Science*. Vol. 9, pp. 923013. DOI 10.3389/fvets.2022.923013.

JERGENS, Albert E., SCHREINER, C. Alan, FRANK, Dagmar E., NIYO, Yosiya, AHRENS, Franklin E., ECKERSALL, P.d., BENSON, Tammy J. et EVANS, Richard, 2003. A Scoring Index for Disease Activity in Canine Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 17, n° 3, pp. 291-297. DOI 10.1111/j.1939-1676.2003.tb02450.x.

JESS, Alison T., ESKANDER, George Hany, VU, My H. et MICHAIL, Sonia, 2023. Short-Chain Fatty Acid Levels after Fecal Microbiota Transplantation in a Pediatric Cohort with Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Metabolites*. Vol. 13, n° 10, pp. 1039. DOI 10.3390/metabo13101039.

JIANG, Zhi-Dong, JENQ, Robert R., AJAMI, Nadim J., PETROSINO, Joseph F., ALEXANDER, Ashley A., KE, Shi, IQBAL, Tehseen, DUPONT, Andrew W., MULDREW, Kenneth, SHI, Yushu, PETERSON, Christine, DO, Kim-Anh et DUPONT, Herbert L., 2018. Safety and preliminary efficacy of orally administered lyophilized fecal microbiota product compared with frozen product given by enema for recurrent *Clostridium difficile* infection: A randomized clinical trial. *PLOS ONE*. Vol. 13, n° 11, pp. e0205064. DOI 10.1371/journal.pone.0205064.

KATHER, Stefanie, GRÜTZNER, Niels, KOOK, Peter H., DENGLER, Franziska et HEILMANN, Romy M., 2020. Review of cobalamin status and disorders of cobalamin metabolism in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 34, n° 1, pp. 13-28. DOI 10.1111/jvim.15638.

KATHRANI, A., WERLING, D. et ALLENSPACH, K., 2011. Canine breeds at high risk of developing inflammatory bowel disease in the south-eastern UK. *The Veterinary Record*. Vol. 169, n° 24, pp. 635. DOI 10.1136/vr.d5380.

KATHRANI, Aarti, ALLENSPACH, Karin, FASCETTI, Andrea J., LARSEN, Jennifer A. et HALL, Edward J., 2018. Alterations in serum amino acid concentrations in dogs with protein-losing enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 32, n° 3, pp. 1026-1032. DOI 10.1111/jvim.15116.

KATHRANI, Aarti, BLACKWELL, Emily Jayne, WILLIAMS, Jessica L, GRUFFYDD-JONES, Tim, MURRAY, Jane K, HEZZELL, Melanie et HALL, Edward J, 2019. Exploring early life events including diet in cats presenting for gastrointestinal signs in later life. *Veterinary Record*. Vol. 185, n° 5, pp. 144-144. [Consulté le 21 décembre 2023]. DOI 10.1136/vr.105040.

KEITEL, Verena, STINDT, Jan et HÄUSSINGER, Dieter, 2019. Bile Acid-Activated Receptors: GPBAR1 (TGR5) and Other G Protein-Coupled Receptors. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol. 256, pp. 19-49. DOI 10.1007/164\_2019\_230.

- KELLY, Colleen R., KHORUTS, Alexander, STALEY, Christopher, SADOWSKY, Michael J., ABD, Mortadha, ALANI, Mustafa, BAKOW, Brianna, CURRAN, Patrizia, MCKENNEY, Joyce, TISCH, Allison, REINERT, Steven E., MACHAN, Jason T. et BRANDT, Lawrence J., 2016. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on Recurrence in Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Annals of internal medicine*. Vol. 165, n° 9, pp. 609-616. DOI 10.7326/M16-0271.
- KIM, Connie J., KOVACS-NOLAN, Jennifer A., YANG, Chengbo, ARCHBOLD, Tania, FAN, Ming Z. et MINE, Yoshinori, 2010. l-Tryptophan exhibits therapeutic function in a porcine model of dextran sodium sulfate (DSS)-induced colitis. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. Vol. 21, n° 6, pp. 468-475. DOI 10.1016/j.jnutbio.2009.01.019.
- KIM, Dong Young et KIM, Kyeong Kyu, 2005. Structure and function of HtrA family proteins, the key players in protein quality control. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*. Vol. 38, n° 3, pp. 266-274. DOI 10.5483/bmbrep.2005.38.3.266.
- KIMMEL, Susan E, WADDELL, Lori S et MICHEL, Kathryn E, 2000. Hypomagnesemia and hypocalcemia associated with protein-losing enteropathy in Yorkshire Terriers: five cases (1992–1998). Vol. 217, n° 5.
- KOBAYASHI, Saku, OHNO, Koichi, UETSUKA, Koji, NAKASHIMA, Ko, SETOGUCHI, Asuka, FUJINO, Yasuhito et TSUJIMOTO, Hajime, 2007. Measurement of intestinal mucosal permeability in dogs with lymphocytic-plasmacytic enteritis. *The Journal of Veterinary Medical Science*. Vol. 69, n° 7, pp. 745-749. DOI 10.1292/jvms.69.745.
- KRIAA, Aicha, MARIAULE, Vincent, JABLAOUI, Amin, RHIMI, Soufien, MKAOUAR, Hela, HERNANDEZ, Juan, KORKMAZ, Brice, LESNER, Adam, MAGUIN, Emmanuelle, AGHDASSI, Ali et RHIMI, Moez, 2022. Bile Acids: Key Players in Inflammatory Bowel Diseases? *Cells*. Vol. 11, n° 5, pp. 901. DOI 10.3390/cells11050901.
- KRUIS, W., KALEK, H. D., STELLAARD, F. et PAUMGARTNER, G., 1986. Altered fecal bile acid pattern in patients with inflammatory bowel disease. *Digestion*. Vol. 35, n° 4, pp. 189-198. DOI 10.1159/000199367.
- LANE, J., PRICE, J., MOORE, A., DANDRIEUX, J. R. S., CLIFFORD, C., CURRAN, K., CHOY, K. et CANNON, C., 2018. Low-grade gastrointestinal lymphoma in dogs: 20 cases (2010 to 2016). *Journal of Small Animal Practice*. Vol. 59, n° 3, pp. 147-153. DOI 10.1111/jsap.12769.
- LECOINDRE, P., CHEVALLIER, M. et GUERRET, S., 2010. Les entéropathies exsudatives d'origine non néoplasique du chien: étude rétrospective de 34 cas. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*. Vol. 152, n° 3, pp. 141-146. DOI 10.1024/0036-7281/a000033.
- LENICEK, Martin, DURICOVA, Dana, KOMAREK, Viktor, GABRYSOVA, Bronislava, LUKAS, Milan, SMERHOVSKY, Zdenek et VITEK, Libor, 2011. Bile acid malabsorption in inflammatory bowel disease: assessment by serum markers. *Inflammatory Bowel Diseases*. Vol. 17, n° 6, pp. 1322-1327. DOI 10.1002/ibd.21502.
- LI, Na, ZHAN, Shukai, TIAN, Zhenyi, LIU, Caiguang, XIE, Zonglin, ZHANG, Shenghong, CHEN, Minhu, ZENG, Zhirong et ZHUANG, Xiaojun, 2021. Alterations in Bile Acid Metabolism Associated With Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. Vol. 27, n° 9, pp. 1525-1540. DOI 10.1093/ibd/izaa342.

LLOPIS, M., ANTOLÍN, M., GUARNER, F., SALAS, A. et MALAGELADA, J.-R., 2005. Mucosal colonisation with *Lactobacillus casei* mitigates barrier injury induced by exposure to trinitrobenzene sulphonic acid. *Gut*. Vol. 54, n° 7, pp. 955-959. DOI 10.1136/gut.2004.056101.

LOUIS, Petra, HOLD, Georgina L. et FLINT, Harry J., 2014. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nature Reviews. Microbiology*. Vol. 12, n° 10, pp. 661-672. DOI 10.1038/nrmicro3344.

LOUIS, Petra, YOUNG, Pauline, HOLTROP, Grietje et FLINT, Harry J., 2010. Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA:acetate CoA-transferase gene. *Environmental Microbiology*. Vol. 12, n° 2, pp. 304-314. DOI 10.1111/j.1462-2920.2009.02066.x.

LUCKSCHANDER, Nicole, ALLENSPACH, Karin, HALL, Jean, SEIBOLD, Frank, GRÖNE, Andrea, DOHERR, Marcus G. et GASCHEN, Frédéric, 2006. Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody and response to treatment in diarrheic dogs with food responsive disease or inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2006. Vol. 20, n° 2, pp. 221-227. DOI 10.1892/0891.

M, Craven, B, Dogan, A, Schukken, M, Volkman, A, Chandler, PL, McDonough et KW, Simpson, 2010. Antimicrobial resistance impacts clinical outcome of granulomatous colitis in boxer dogs. *Journal of veterinary internal medicine*. août 2010. Vol. 24, n° 4. DOI 10.1111/j.1939-1676.2010.0527.x.

MACHIELS, Kathleen, JOOSSENS, Marie, SABINO, João, DE PRETER, Vicky, ARIJS, Ingrid, EECKHAUT, Venessa, BALLEET, Vera, CLAES, Karolien, VAN IMMERSEEL, Filip, VERBEKE, Kristin, FERRANTE, Marc, VERHAEGEN, Jan, RUTGEERTS, Paul et VERMEIRE, Séverine, 2014. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. Vol. 63, n° 8, pp. 1275-1283. DOI 10.1136/gutjnl-2013-304833.

MAEDA, Shingo, OHNO, Koichi, UCHIDA, Kazuyuki, IGARASHI, Hirotaka, GOTO-KOSHINO, Yuko, FUJINO, Yasuhito et TSUJIMOTO, Hajime, 2014. Intestinal Protease-Activated Receptor-2 and Fecal Serine Protease Activity are Increased in Canine Inflammatory Bowel Disease and May Contribute to Intestinal Cytokine Expression. *The Journal of Veterinary Medical Science*. Vol. 76, n° 8, pp. 1119-1127. DOI 10.1292/jvms.14-0060.

MANCHESTER, Alison C., WEBB, Craig B., BLAKE, Amanda B., SARWAR, Fatima, LIDBURY, Jonathan A., STEINER, Jörg M. et SUCHODOLSKI, Jan S., 2019. Long-term impact of tylosin on fecal microbiota and fecal bile acids of healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* [en ligne]. 2019. Vol. 33, n° 6, pp. 2605-2617. DOI 10.1111/jvim.15635.

MANDIGERS, P. J. J., BIOURGE, V., VAN DEN INGH, T. S. G. a. M., ANKRINGA, N. et GERMAN, A. J., 2010. A randomized, open-label, positively-controlled field trial of a hydrolyzed protein diet in dogs with chronic small bowel enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2010. Vol. 24, n° 6, pp. 1350-1357. DOI 10.1111/j.1939-1676.2010.0632.x.

MAYBERRY, M. K., PROBERT, C., SRIVASTAVA, E., RHODES, J. et MAYBERRY, J. F., 1992. Perceived discrimination in education and employment by people with Crohn's disease: a case control study of educational achievement and employment. *Gut*. Vol. 33, n° 3, pp. 312-314. DOI 10.1136/gut.33.3.312.

MÉRIC, Tristan, KRIAA, Aicha, MARIAULE, VINCENT, JABLAOUI, Amin, DRUT, Amandine, SÉNÉCAT, Odile, RHIMI, Moez et HERNANDEZ, Juan, 2023. Fecal Proteolytic Activities in Dogs With Chronic Inflammatory Enteropathies. In : *ECVIM Congress 2023*. 2023.

MIJAČ, Dragana D., JANKOVIĆ, Goran L. J., JORGA, Jagoda et KRSTIĆ, Miodrag N., 2010. Nutritional status in patients with active inflammatory bowel disease: Prevalence of malnutrition and methods for routine nutritional assessment. *European Journal of Internal Medicine*. Vol. 21, n° 4, pp. 315-319. DOI 10.1016/j.ejim.2010.04.012.

MINAMOTO, Yasushi, MINAMOTO, Tomomi, ISAIAH, Anitha, SATTASATHUCHANA, Panpicha, BUONO, Agostino, RANGACHARI, Venkat R., MCNEELY, Isaac H., LIDBURY, Jonathan, STEINER, Jörg M. et SUCHODOLSKI, Jan S., 2019. Fecal short-chain fatty acid concentrations and dysbiosis in dogs with chronic enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 33, n° 4, pp. 1608-1618. [DOI 10.1111/jvim.15520.

MKAOUAR, Héla, MARIAULE, Vincent, RHIMI, Soufien, HERNANDEZ, Juan, KRIAA, Aicha, JABLAOUI, Amin, AKERMI, Nizar, MAGUIN, Emmanuelle, LESNER, Adam, KORKMAZ, Brice et RHIMI, Moez, 2021. Gut Serpinome: Emerging Evidence in IBD. *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 22, n° 11, pp. 6088. DOI 10.3390/ijms22116088.

MONTGOMERY, S. M., MORRIS, D. L., POUNDER, R. E. et WAKEFIELD, A. J., 1999. Asian ethnic origin and the risk of inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. Vol. 11, n° 5, pp. 543-546. DOI 10.1097/00042737-199905000-00013.

MORTIER, Anneleen, LOOS, Tamara, GOUWY, Mieke, RONSSE, Isabelle, VAN DAMME, Jo et PROOST, Paul, 2010. Posttranslational Modification of the NH<sub>2</sub>-terminal Region of CXCL5 by Proteases or Peptidylarginine Deiminases (PAD) Differently Affects Its Biological Activity. *The Journal of Biological Chemistry*. Vol. 285, n° 39, pp. 29750-29759. DOI 10.1074/jbc.M110.119388.

MOTTA, Jean-Paul, PALESE, Simone, GIORGIO, Carmine, CHAPMAN, Kevin, DENADAI-SOUZA, Alexandre, ROUSSET, Perrine, SAGNAT, David, GUIRAUD, Laura, EDIR, Anissa, SEGUY, Carine, ALRIC, Laurent, BONNET, Delphine, BOURNET, Barbara, BUSCAIL, Louis, GILLETTA, Cyrielle, BURET, Andre G, WALLACE, John L, HOLLENBERG, Morley D, OSWALD, Eric, BAROCELLI, Elisabetta, LE GRAND, Sylvie, LE GRAND, Bruno, DERAISON, Celine et VERGNOLLE, Nathalie, 2020. Increased Mucosal Thrombin is Associated with Crohn's Disease and Causes Inflammatory Damage through Protease-activated Receptors Activation. *Journal of Crohn's & Colitis*. Vol. 15, n° 5, pp. 787-799. DOI 10.1093/ecco-jcc/jjaa229.

MURAKAMI, Masashi, IWAMOTO, Junichi, HONDA, Akira, TSUJI, Takeshi, TAMAMUSHI, Makoto, UEDA, Hajime, MONMA, Tadakuni, KONISHI, Naoki, YARA, Shoichiro, HIRAYAMA, Takeshi, MIYAZAKI, Teruo, SAITO, Yoshifumi, IKEGAMI, Tadashi et MATSUZAKI, Yasushi, 2018. Detection of Gut Dysbiosis due to Reduced Clostridium Subcluster XIVa Using the Fecal or Serum Bile Acid Profile. *Inflammatory Bowel Diseases*. Vol. 24, n° 5, pp. 1035-1044. DOI 10.1093/ibd/izy022.

N, Grützner, MA, Bishop, JS, Suchodolski et JM, Steiner, 2010. Association study of cobalamin deficiency in the Chinese Shar Pei. *The Journal of heredity* Vol. 101, n° 2. DOI 10.1093/jhered/esp100.

NAGAHARA, Takuro, OHNO, Koichi, NAGAO, Isuma, NAKAGAWA, Taisuke, YOKOYAMA, Nozomu, OHMI, Aki, GOTO-KOSHINO, Yuko, CHAMBERS, James K., UCHIDA, Kazuyuki,

TOMIYASU, Hirotaka et TSUJIMOTO, Hajime, 2021. Changes in the coagulation parameters in dogs with protein-losing enteropathy between before and after treatment. *The Journal of Veterinary Medical Science*. Vol. 83, n° 8, pp. 1295-1302. DOI 10.1292/jvms.21-0137.

NAGATA, Noriyuki, OHTA, Hiroshi, YOKOYAMA, Nozomu, TEOH, Yong Bin, NISA, Khoirun, SASAKI, Noboru, OSUGA, Tatsuyuki, MORISHITA, Keitaro et TAKIGUCHI, Mitsuyoshi, 2020. Clinical characteristics of dogs with food-responsive protein-losing enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 34, n° 2, pp. 659-668. DOI 10.1111/jvim.15720.

NAKAJIMA, Mayuka, ARIMATSU, Kei, KATO, Tamotsu, MATSUDA, Yumi, MINAGAWA, Takayoshi, TAKAHASHI, Naoki, OHNO, Hiroshi et YAMAZAKI, Kazuhisa, 2015. Oral Administration of *P. gingivalis* Induces Dysbiosis of Gut Microbiota and Impaired Barrier Function Leading to Dissemination of Enterobacteria to the Liver. *PloS One*. 2015. Vol. 10, n° 7, pp. e0134234. DOI 10.1371/journal.pone.0134234.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 2006. *Nutrient Requirements of Dogs and Cats* Washington, D.C. : National Academies Press. ISBN 978-0-309-08628-8.

NIINA, Ayaka, KIBE, Ryoko, SUZUKI, Ryohei, YUCHI, Yunosuke, TESHIMA, Takahiro, MATSUMOTO, Hirotaka, KATAOKA, Yasushi et KOYAMA, Hidekazu, 2019. Improvement in Clinical Symptoms and Fecal Microbiome After Fecal Microbiota Transplantation in a Dog with Inflammatory Bowel Disease. *Veterinary Medicine: Research and Reports*. Vol. Volume 10, pp. 197-201. DOI 10.2147/VMRR.S230862.

O NEILL, Dan G., CHURCH, David B., MCGREEVY, Paul D., THOMSON, Peter C. et BRODBELT, Dave C., 2014. Prevalence of disorders recorded in dogs attending primary-care veterinary practices in England. *PloS One*. 2014. Vol. 9, n° 3, pp. e90501. DOI 10.1371/journal.pone.0090501.

OGAWA, A., MURATE, T., SUZUKI, M., NIMURA, Y. et YOSHIDA, S., 1998. Lithocholic acid, a putative tumor promoter, inhibits mammalian DNA polymerase beta. *Japanese Journal of Cancer Research: Gann*. Vol. 89, n° 11, pp. 1154-1159. DOI 10.1111/j.1349-7006.1998.tb00510.x.

ORDEN, Cristina, BLANCO, Jose L., ÁLVAREZ-PÉREZ, Sergio, GARCIA-SANCHO, Mercedes, RODRIGUEZ-FRANCO, Fernando, SAINZ, Angel, VILLAESCUSA, Alejandra, HARMANUS, Celine, KUIJPER, Ed et GARCIA, Marta E., 2017. Isolation of *Clostridium difficile* from dogs with digestive disorders, including stable metronidazole-resistant strains. *Anaerobe*. Vol. 43, pp. 78-81. DOI 10.1016/j.anaerobe.2016.12.008.

PAN, Yinping, ZHANG, Haojie, LI, Minghui, HE, Tingjing, GUO, Sihao, ZHU, Liancai, TAN, Jun et WANG, Bochu, 2024. Novel approaches in IBD therapy: targeting the gut microbiota-bile acid axis. *Gut Microbes*. Vol. 16, n° 1, pp. 2356284. DOI 10.1080/19490976.2024.2356284.

PARK, Heekuk, LAFFIN, Michael R., JOVEL, Juan, MILLAN, Braden, HYUN, Jae E., HOTTE, Naomi, KAO, Dina et MADSEN, Karen L., 2019. The success of fecal microbial transplantation in *Clostridium difficile* infection correlates with bacteriophage relative abundance in the donor: a retrospective cohort study. *Gut Microbes* Vol. 10, n° 6, pp. 676-687. DOI 10.1080/19490976.2019.1586037.

- PELLICCIARI, Roberto, COSTANTINO, Gabriele, CAMAIONI, Emidio, SADEGHPOUR, Bahman M., ENTRENA, Antonio, WILLSON, Timothy M., FIORUCCI, Stefano, CLERICI, Carlo et GIOIELLO, Antimo, 2004. Bile acid derivatives as ligands of the farnesoid X receptor. Synthesis, evaluation, and structure-activity relationship of a series of body and side chain modified analogues of chenodeoxycholic acid. *Journal of Medicinal Chemistry*. Vol. 47, n° 18, pp. 4559-4569. DOI 10.1021/jm049904b.
- PERCY-ROBB, I. W. et COLLEE, J. G., 1972. Bile acids: a pH dependent antibacterial system in the gut? *British Medical Journal*. Vol. 3, n° 5830, pp. 813-815. DOI 10.1136/bmj.3.5830.813.
- PEREIRA, Giorgio Q., GOMES, Lucas A., SANTOS, Iago S., ALFIERI, Alice F., WEESE, J. S. et COSTA, Marcio C., 2018. Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2018. Vol. 32, n° 2, pp. 707-711. DOI 10.1111/jvim.15072.
- PETERS, Vera, DIJKSTRA, Gerard et CAMPMANS-KUIJPERS, Marjo J E, 2021. Are all dietary fibers equal for patients with inflammatory bowel disease? A systematic review of randomized controlled trials. *Nutrition Reviews*. Vol. 80, n° 5, pp. 1179-1193. DOI 10.1093/nutrit/nuab062.
- PIETRA, Marco, FRACASSI, Federico, DIANA, Alessia, GAZZOTTI, Teresa, BETTINI, Giuliano, PELI, Angelo, MORINI, Maria, PAGLIUCA, Giampiero et RONCADA, Paola, 2013. Plasma concentrations and therapeutic effects of budesonide in dogs with inflammatory bowel disease. *American Journal of Veterinary Research*. Vol. 74, n° 1, pp. 78-83. DOI 10.2460/ajvr.74.1.78.
- PILLA, Rachel, GASCHEN, Frederic P., BARR, James W., OLSON, Erin, HONNEFFER, Julia, GUARD, Blake C., BLAKE, Amanda B., VILLANUEVA, Dean, KHATTAB, Mohammad R., ALSHAWAQFEH, Mustafa K., LIDBURY, Jonathan A., STEINER, Jörg M. et SUCHODOLSKI, Jan S., 2020. Effects of metronidazole on the fecal microbiome and metabolome in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 34, n° 5, pp. 1853-1866. DOI 10.1111/jvim.15871.
- PILLA, Rachel et SUCHODOLSKI, Jan S., 2020. The Role of the Canine Gut Microbiome and Metabolome in Health and Gastrointestinal Disease. *Frontiers in Veterinary Science*. Vol. 6, pp. 498. DOI 10.3389/fvets.2019.00498.
- PINNA, Carlo, VECCHIATO, Carla Giuditta, BOLDUAN, Carmen, GRANDI, Monica, STEFANELLI, Claudio, WINDISCH, Wilhelm, ZAGHINI, Giuliano et BIAGI, Giacomo, 2018. Influence of dietary protein and fructooligosaccharides on fecal fermentative end-products, fecal bacterial populations and apparent total tract digestibility in dogs. *BMC Veterinary Research*. Vol. 14, pp. 106. DOI 10.1186/s12917-018-1436-x.
- PONTAROLLO, Giulia, ACQUASALIENTE, Laura, PETERLE, Daniele, FRASSON, Roberta, ARTUSI, Ilaria et DE FILIPPIS, Vincenzo, 2017. Non-canonical proteolytic activation of human prothrombin by subtilisin from *Bacillus subtilis* may shift the procoagulant-anticoagulant equilibrium toward thrombosis. *The Journal of Biological Chemistry*. Vol. 292, n° 37, pp. 15161-15179. DOI 10.1074/jbc.M117.795245.
- RAGSDALE, Stephen W. et PIERCE, Elizabeth, 2008. Acetogenesis and the Wood-Ljungdahl Pathway of CO<sub>2</sub> Fixation. *Biochimica et biophysica acta*. Vol. 1784, n° 12, pp. 1873-1898. DOI 10.1016/j.bbapap.2008.08.012.

- RASTOGI, Rajat, WU, Martin, DASGUPTA, Indrani et FOX, George E, 2009. Visualization of ribosomal RNA operon copy number distribution. *BMC Microbiology*. Vol. 9, pp. 208. DOI 10.1186/1471-2180-9-208.
- RAVI, Anupama, GARG, Pallavi et SITARAMAN, Shanthi V., 2007. Matrix metalloproteinases in inflammatory bowel disease: boon or a bane? *Inflammatory Bowel Diseases*. Vol. 13, n° 1, pp. 97-107. DOI 10.1002/ibd.20011.
- RHIMI, Soufien, KRIAA, Aicha, MARIAULE, Vincent, SAIDI, Amel, DRUT, Amandine, JABLAOUI, Amin, AKERMI, Nizar, MAGUIN, Emmanuelle, HERNANDEZ, Juan et RHIMI, Moez, 2022. The Nexus of Diet, Gut Microbiota and Inflammatory Bowel Diseases in Dogs. *Metabolites*. Vol. 12, n° 12, pp. 1176. DOI 10.3390/metabo12121176.
- RIDGWAY, James, JERGENS, Albert et NIYO, Yosiya, 2001. Possible causal association of idiopathic inflammatory bowel disease with thrombocytopenia in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*. Vol. 37, n° 1, pp. 65-74. DOI 10.5326/15473317-37-1-65.
- ROSSI, Giacomo, PENGO, Graziano, CALDIN, Marco, PALUMBO PICCIONELLO, Angela, STEINER, Jörg M., COHEN, Noah D., JERGENS, Albert E. et SUCHODOLSKI, Jan S., 2014. Comparison of Microbiological, Histological, and Immunomodulatory Parameters in Response to Treatment with Either Combination Therapy with Prednisone and Metronidazole or Probiotic VSL#3 Strains in Dogs with Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *PLoS ONE* Vol. 9, n° 4, pp. e94699. DOI 10.1371/journal.pone.0094699.
- RUFINO, Marcos Natal, ALEIXO, Gabriel Francisco Pereira, TROMBINE-BATISTA, Ingrid Eloise, GIUFFRIDA, Rogério, KELLER, Rogéria et BREMER-NETO, Hermann, 2018. Systematic review and meta-analysis of preclinical trials demonstrate robust beneficial effects of prebiotics in induced inflammatory bowel disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. Vol. 62, pp. 1-8. DOI 10.1016/j.jnutbio.2018.05.016.
- RUTGEERTS, P., GHOOS, Y. et VANTRAPPEN, G., 1982. Kinetics of primary bile acids in patients with non-operated Crohn's disease. *European Journal of Clinical Investigation*. Vol. 12, n° 2, pp. 135-143. DOI 10.1111/j.1365-2362.1982.tb00950.x.
- SAKAI, Kosei, MAEDA, Shingo, YONEZAWA, Tomohiro et MATSUKI, Naoaki, 2018. Decreased plasma amino acid concentrations in cats with chronic gastrointestinal diseases and their possible contribution in the inflammatory response. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. Vol. 195, pp. 1-6. DOI 10.1016/j.vetimm.2017.11.001.
- SANNASIDDAPPA, Thippeswamy H., LUND, Peter A. et CLARKE, Simon R., 2017. In Vitro Antibacterial Activity of Unconjugated and Conjugated Bile Salts on *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in Microbiology*. Vol. 8, pp. 1581. DOI 10.3389/fmicb.2017.01581.
- SCHMITZ, S., GLANEMANN, B., GARDEN, O. A., BROOKS, H., CHANG, Y. M., WERLING, D. et ALLENSPACH, K., 2015. A prospective, randomized, blinded, placebo-controlled pilot study on the effect of *Enterococcus faecium* on clinical activity and intestinal gene expression in canine food-responsive chronic enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 29, n° 2, pp. 533-543. DOI 10.1111/jvim.12563.

- SCHMITZ, Silke et SUCHODOLSKI, Jan, 2016. Understanding the canine intestinal microbiota and its modification by pro-, pre- and synbiotics – what is the evidence? *Veterinary Medicine and Science* [en ligne]. 11 janvier 2016. Vol. 2, n° 2, pp. 71-94. DOI 10.1002/vms3.17.
- SCHRAMM, Andreina et KOOK, Peter Hendrik, 2022. A Descriptive Study on the Extent of Dietary Information Obtained during Consultations at a Veterinary Teaching Hospital. *Animals: an open access journal from MDPI*. Vol. 12, n° 5, pp. 661. DOI 10.3390/ani12050661.
- SELBONNE, Sonia, AZIBANI, Feriel, IATMANEN, Soria, BOULAFTALI, Yacine, RICHARD, Benjamin, JANDROT-PERRUS, Martine, BOUTON, Marie-Christine et AROCAS, Véronique, 2012. In Vitro and In Vivo Antiangiogenic Properties of the Serpin Protease Nexin-1. *Molecular and Cellular Biology*. Vol. 32, n° 8, pp. 1496-1505. DOI 10.1128/MCB.06554-11.
- SILVERMAN, Gary A., WHISSTOCK, James C., BOTTOMLEY, Stephen P., HUNTINGTON, James A., KAISERMAN, Dion, LUKE, Cliff J., PAK, Stephen C., REICHHART, Jean-Marc et BIRD, Phillip I., 2010. Serpins Flex Their Muscle. *The Journal of Biological Chemistry*. Vol. 285, n° 32, pp. 24299-24305. DOI 10.1074/jbc.R110.112771.
- SIMPSON, J. M., MARTINEAU, B., JONES, W. E., BALLAM, J. M. et MACKIE, R. I., 2002. Characterization of fecal bacterial populations in canines: effects of age, breed and dietary fiber. *Microbial Ecology*. Vol. 44, n° 2, pp. 186-197. DOI 10.1007/s00248-002-0001-z.
- SIMPSON, Kenneth W., DOGAN, Belgin, RISHNIW, Mark, GOLDSTEIN, Richard E., KLAESSIG, Suzanne, MCDONOUGH, Patrick L., GERMAN, Alex J., YATES, Robin M., RUSSELL, David G., JOHNSON, Susan E., BERG, Douglas E., HAREL, Josee, BRUANT, Guillaume, MCDONOUGH, Sean P. et SCHUKKEN, Ynte H., 2006. Adherent and invasive *Escherichia coli* is associated with granulomatous colitis in boxer dogs. *Infection and Immunity*. Vol. 74, n° 8, pp. 4778-4792. DOI 10.1128/IAI.00067-06.
- SIMPSON, Kenneth W. et JERGENS, Albert E., 2011. Pitfalls and progress in the diagnosis and management of canine inflammatory bowel disease. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. Vol. 41, n° 2, pp. 381-398. DOI 10.1016/j.cvsm.2011.02.003.
- SL, Vaden, B, Hammerberg, DJ, Davenport, SM, Orton, MM, Trogdon, LT, Melgarejo, SD, VanCamp et DA, Williams, 2000. Food hypersensitivity reactions in Soft Coated Wheaten Terriers with protein-losing enteropathy or protein-losing nephropathy or both: gastroscopic food sensitivity testing, dietary provocation, and fecal immunoglobulin E. *Journal of veterinary internal medicine*. Vol. 14, n° 1. DOI 10.1892/0891-6640(2000)014<0060:fhrisc>2.3.co;2. Disponible à l'adresse :
- STALEY, Christopher, HAMILTON, Matthew J., VAUGHN, Byron P., GRAIZIGER, Carolyn T., NEWMAN, Krista M., KABAGE, Amanda J., SADOWSKY, Michael J. et KHORUTS, Alexander, 2017. Successful Resolution of Recurrent *Clostridium difficile* Infection using Freeze-Dried, Encapsulated Fecal Microbiota; Pragmatic Cohort Study. *The American journal of gastroenterology*. Vol. 112, n° 6, pp. 940-947. DOI 10.1038/ajg.2017.6.
- STEPHEN J. ETTINGER, EDWARD C. FELDMAN, ETIENNE COTE, 2024. *Ettinger's Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 9th Edition.

- STROUP, Shannon T., BEHREND, Ellen N., KEMPPAINEN, Robert J. et SMITH-CARR, Saralyn, 2006. Effects of oral administration of controlled-ileal-release budesonide and assessment of pituitary-adrenocortical axis suppression in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*. Vol. 67, n° 7, pp. 1173-1178. DOI 10.2460/ajvr.67.7.1173.
- SUCHODOLSKI, Jan S., 2011. Intestinal Microbiota of Dogs and Cats: a Bigger World than We Thought. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* Vol. 41, n° 2, pp. 261-272. DOI 10.1016/j.cvsm.2010.12.006.
- SUCHODOLSKI, Jan S., 2022. Analysis of the gut microbiome in dogs and cats. *Veterinary Clinical Pathology*. Vol. 50, n° Suppl 1, pp. 6-17. DOI 10.1111/vcp.13031.
- SUCHODOLSKI, Jan S., CAMACHO, Jennifer et STEINER, Jörg M., 2008. Analysis of bacterial diversity in the canine duodenum, jejunum, ileum, and colon by comparative 16S rRNA gene analysis: Molecular analysis of canine intestinal microbial community. *FEMS Microbiology Ecology*. Vol. 66, n° 3, pp. 567-578. DOI 10.1111/j.1574-6941.2008.00521.x.
- SUCHODOLSKI, Jan S, DOWD, Scot E, WESTERMARCK, Elias, STEINER, Jörg M, WOLCOTT, Randy D, SPILLMANN, Thomas et HARMOINEN, Jaana A, 2009. The effect of the macrolide antibiotic tylosin on microbial diversity in the canine small intestine as demonstrated by massive parallel 16S rRNA gene sequencing. *BMC Microbiology* Vol. 9, pp. 210.. DOI 10.1186/1471-2180-9-210.
- SUCHODOLSKI, Jan S., DOWD, Scot E., WILKE, Vicky, STEINER, Jörg M. et JERGENS, Albert E., 2012. 16S rRNA Gene Pyrosequencing Reveals Bacterial Dysbiosis in the Duodenum of Dogs with Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *PLoS ONE* Vol. 7, n° 6, pp. e39333. DOI 10.1371/journal.pone.0039333.
- SUCHODOLSKI, Jan S., MARKEL, Melissa E., GARCIA-MAZCORRO, Jose F., UNTERER, Stefan, HEILMANN, Romy M., DOWD, Scot E., KACHROO, Priyanka, IVANOV, Ivan, MINAMOTO, Yasushi, DILLMAN, Enricka M., STEINER, Jörg M., COOK, Audrey K. et TORESSON, Linda, 2012. The fecal microbiome in dogs with acute diarrhea and idiopathic inflammatory bowel disease. *PloS One*. 2012. Vol. 7, n° 12, pp. e51907. DOI 10.1371/journal.pone.0051907.
- SUCHODOLSKI, Jan S., XENOULIS, Panagiotis G., PADDOCK, Casey G., STEINER, Jörg M. et JERGENS, Albert E., 2010. Molecular analysis of the bacterial microbiota in duodenal biopsies from dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Veterinary Microbiology*. Vol. 142, n° 3-4, pp. 394-400. DOI 10.1016/j.vetmic.2009.11.002.
- SUN, Jun, MUSTAFI, Reba, CERDA, Sonia, CHUMSANGSRI, Anusara, XIA, Yinglin Rick, LI, Yan Chun et BISSONNETTE, Marc, 2008. Lithocholic acid down-regulation of NF-kappaB activity through vitamin D receptor in colonic cancer cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. Vol. 111, n° 1-2, pp. 37-40. DOI 10.1016/j.jsbmb.2008.01.003.
- SUN, Mingming, WU, Wei, LIU, Zhanju et CONG, Yingzi, 2017. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *Journal of Gastroenterology*. Vol. 52, n° 1, pp. 1-8. DOI 10.1007/s00535-016-1242-9.

SWANSON, Kelly S, DOWD, Scot E, SUCHODOLSKI, Jan S, MIDDELBOSS, Ingmar S, VESTER, Brittany M, BARRY, Kathleen A, NELSON, Karen E, TORRALBA, Manolito, HENRISSAT, Bernard, COUTINHO, Pedro M, CANN, Isaac KO, WHITE, Bryan A et FAHEY, George C, 2011. Phylogenetic and gene-centric metagenomics of the canine intestinal microbiome reveals similarities with humans and mice. *The ISME Journal*. Vol. 5, n° 4, pp. 639-649. DOI 10.1038/ismej.2010.162.

TARIQ, Raseen, SAHA, Srishti, SOLANKY, Dipesh, PARDI, Darrell S. et KHANNA, Sahil, 2021. Predictors and Management of Failed Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *Journal of Clinical Gastroenterology*. Vol. 55, n° 6, pp. 542-547. DOI 10.1097/MCG.0000000000001398.

TAYLOR, Sean C., NADEAU, Katia, ABBASI, Meysam, LACHANCE, Claude, NGUYEN, Marie et FENRICH, Joshua, 2019. The Ultimate qPCR Experiment: Producing Publication Quality, Reproducible Data the First Time. *Trends in Biotechnology*. Vol. 37, n° 7, pp. 761-774. DOI 10.1016/j.tibtech.2018.12.002.

THAO, Tran Dang Hien, RYU, Ho-Cheol, YOO, Seo-Hong et RHEE, Dong-Kwon, 2008. Antibacterial and anti-atrophic effects of a highly soluble, acid stable UDCA formula in *Helicobacter pylori*-induced gastritis. *Biochemical Pharmacology*. Vol. 75, n° 11, pp. 2135-2146. DOI 10.1016/j.bcp.2008.03.008.

THIBAUT, Morgane M. et BINDELS, Laure B., 2022. Crosstalk between bile acid-activated receptors and microbiome in entero-hepatic inflammation. *Trends in Molecular Medicine*. Vol. 28, n° 3, pp. 223-236. DOI 10.1016/j.molmed.2021.12.006.

TOLBERT, Katie, MURPHY, M., GAYLORD, L. et WITZEL-ROLLINS, A., 2022. Dietary management of chronic enteropathy in dogs. *Journal of Small Animal Practice*. Vol. 63, n° 6, pp. 425-434. DOI 10.1111/jsap.13471.

TORESSON, Linda, STEINER, Jörg M. et SUCHODOLSKI, Jan, 2021. Cholestyramine treatment in two dogs with presumptive bile acid diarrhoea: a case report. *Canine Medicine and Genetics*. Vol. 8, pp. 1. DOI 10.1186/s40575-021-00099-x.

TORESSON, Linda, SPILLMANN, Thomas, PILLA, Rachel, LUDVIGSSON, Ulrika, HELLGREN, Josefin, OLMEDAL, Gunilla et SUCHODOLSKI, Jan S., 2023. Clinical Effects of Faecal Microbiota Transplantation as Adjunctive Therapy in Dogs with Chronic Enteropathies—A Retrospective Case Series of 41 Dogs. *Veterinary Sciences* Vol. 10, n° 4, pp. 271. DOI 10.3390/vetsci10040271.

- TORRES, Joana, BONOVAS, Stefanos, DOHERTY, Glen, KUCHARZIK, Torsten, GISBERT, Javier P., RAINE, Tim, ADAMINA, Michel, ARMUZZI, Alessandro, BACHMANN, Oliver, BAGER, Palle, BIANCONE, Livia, BOKEMEYER, Bernd, BOSSUYT, Peter, BURISCH, Johan, COLLINS, Paul, EL-HUSSUNA, Alaa, ELLUL, Pierre, FREI-LANTER, Cornelia, FURFARO, Federica, GINGERT, Christian, GIONCHETTI, Paolo, GOMOLLON, Fernando, GONZÁLEZ-LORENZO, Marien, GORDON, Hannah, HLAVATY, Tibor, JUILLERAT, Pascal, KATSANOS, Konstantinos, KOPYLOV, Uri, KRUSTINS, Eduards, LYTRAS, Theodore, MAASER, Christian, MAGRO, Fernando, MARSHALL, John Kenneth, MYRELID, Pär, PELLINO, Gianluca, ROSA, Isadora, SABINO, Joao, SAVARINO, Edoardo, SPINELLI, Antonino, STASSEN, Laurents, UZZAN, Mathieu, VAVRICKA, Stephan, VERSTOCKT, Bram, WARUSAVITARNE, Janindra, ZMORA, Oded et FIORINO, Gionata, 2020. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's & Colitis*. Vol. 14, n° 1, pp. 4-22. DOI 10.1093/ecco-jcc/jjz180.
- TRAVIS, J., 1988. Structure, function, and control of neutrophil proteinases. *The American Journal of Medicine*. Vol. 84, n° 6A, pp. 37-42. DOI 10.1016/0002-9343(88)90156-8.
- TUNIYAZI, Maimaiti, HU, Xiaoyu, FU, Yunhe et ZHANG, Naisheng, 2022. Canine Fecal Microbiota Transplantation : Current Application and Possible Mechanisms. *Veterinary Sciences*. Vol. 9, n° 8, pp. 396. DOI 10.3390/vetsci9080396.
- VANTRAPPEN, G., GHOOS, Y., RUTGEERTS, P. et JANSSENS, J., 1977. Bile acid studies in uncomplicated Crohn's disease. *Gut*. septembre 1977. Vol. 18, n° 9, pp. 730-735. DOI 10.1136/gut.18.9.730.
- VERGNOLLE, Nathalie, 2016. Protease inhibition as new therapeutic strategy for GI diseases. *Gut*. juillet 2016. Vol. 65, n° 7, pp. 1215-1224. DOI 10.1136/gutjnl-2015-309147.
- VOGT, Stefanie L., PEÑA-DÍAZ, Jorge et FINLAY, B. Brett, 2015. Chemical communication in the gut: Effects of microbiota-generated metabolites on gastrointestinal bacterial pathogens. *Anaerobe*. Vol. 34, pp. 106-115. DOI 10.1016/j.anaerobe.2015.05.002.
- WANG, Linda X., FREY, Mark R. et KOHLI, Rohit, 2022. The Role of FGF19 and MALRD1 in Enterohepatic Bile Acid Signaling. *Frontiers in Endocrinology*. Vol. 12, pp. 799648. DOI 10.3389/fendo.2021.799648.
- WANG, Shuai, MARTINS, Rene, SULLIVAN, Megan C., FRIEDMAN, Elliot S., MISIC, Ana M., EL-FAHMAWI, Ayah, DE MARTINIS, Elaine Cristina Pereira, O'BRIEN, Kevin, CHEN, Ying, BRADLEY, Charles, ZHANG, Grace, BERRY, Alexander S. F., HUNTER, Christopher A., BALDASSANO, Robert N., RONDEAU, Mark P. et BEITING, Daniel P., 2019. Diet-induced remission in chronic enteropathy is associated with altered microbial community structure and synthesis of secondary bile acids. *Microbiome*. Vol. 7, pp. 126. DOI 10.1186/s40168-019-0740-4.
- WESSLER, Silja, SCHNEIDER, Gisbert et BACKERT, Steffen, 2017. Bacterial serine protease HtrA as a promising new target for antimicrobial therapy? *Cell Communication and Signaling : CCS* Vol. 15, pp. 4. DOI 10.1186/s12964-017-0162-5.

WINSTON, Jenessa A., SUCHODOLSKI, Jan S., GASCHEN, Frederic, BUSCH, Kathrin, MARSILIO, Sina, COSTA, Marcio C., CHAITMAN, Jennifer, COFFEY, Emily L., DANDRIEUX, Julien R.S., GAL, Arnon, HILL, Tracy, PILLA, Rachel, PROCOLI, Fabio, SCHMITZ, Silke Salavati, TOLBERT, M. Katherine, TORESSON, Linda, UNTERER, Stefan, VALVERDE-ALTAMIRANO, Érika, VEROCAI, Guilherme G., WERNER, Melanie et ZIESE, Anna-Lena, 2024. Clinical Guidelines for Fecal Microbiota Transplantation in Companion Animals. *Advances in Small Animal Care*. Vol. 5, n° 1, pp. 79-107. DOI 10.1016/j.yasa.2024.06.006.

WINSTON, Jenessa A. et THERIOT, Casey M., 2020. Diversification of host bile acids by members of the gut microbiota. *Gut Microbes*. Vol. 11, n° 2, pp. 158-171. DOI 10.1080/19490976.2019.1674124.

XENOULIS, Panagiotis G., PALCULICT, Blake, ALLENSPACH, Karin, STEINER, Jörg M., VAN HOUSE, Angela M. et SUCHODOLSKI, Jan S., 2008. Molecular-phylogenetic characterization of microbial communities imbalances in the small intestine of dogs with inflammatory bowel disease. *FEMS Microbiology Ecology*. Vol. 66, n° 3, pp. 579-589. DOI 10.1111/j.1574-6941.2008.00556.x.

XU, Xinwei, OCANSEY, Dickson Kofi Wiredu, HANG, Sanhua, WANG, Bo, AMOAH, Samuel, YI, Chengxue, ZHANG, Xu, LIU, Lianqin et MAO, Fei, 2022. The gut metagenomics and metabolomics signature in patients with inflammatory bowel disease. *Gut Pathogens*. Vol. 14, n° 1, pp. 26. DOI 10.1186/s13099-022-00499-9.

YU, Linda Chia-Hui, WEI, Shu-Chen et NI, Yen-Hsuan, 2018. Impact of microbiota in colorectal carcinogenesis: lessons from experimental models. *Intestinal Research*. Vol. 16, n° 3, pp. 346-357. DOI 10.5217/ir.2018.16.3.346.

ZE, Xiaolei, DUNCAN, Sylvia H, LOUIS, Petra et FLINT, Harry J, 2012. Ruminococcus bromii is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon. *The ISME Journal*. Vol. 6, n° 8, pp. 1535-1543. DOI 10.1038/ismej.2012.4.

ZHANG, Yanjia Jason, BOUSVAROS, Athos, DOCKTOR, Michael, KAPLAN, Abby, RUFO, Paul A., LEIER, McKenzie, WEATHERLY, Madison, ZIMMERMAN, Lori, NGUYEN, Le Thanh Tu, BARTON, Brenda, RUSSELL, George, ALM, Eric J. et KAHN, Stacy A., 2023. Higher alpha diversity and Lactobacillus blooms are associated with better engraftment after Fecal Microbiota Transplant in Inflammatory Bowel Disease. DOI 10.1101/2023.01.30.23285033.

ZHOU, Aiwu, WEI, Zhenquan, READ, Randy J. et CARRELL, Robin W., 2006. Structural mechanism for the carriage and release of thyroxine in the blood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Vol. 103, n° 36, pp. 13321-13326. DOI 10.1073/pnas.0604080103.

ZHOU, Lixing, ZHANG, Mingming, WANG, Yuming, DORFMAN, Robert Gregory, LIU, Hang, YU, Ting, CHEN, Xiaotian, TANG, Dehua, XU, Lei, YIN, Yuyao, PAN, Yida, ZHOU, Qian, ZHOU, Yihua et YU, Chenggong, 2018. Faecalibacterium prausnitzii Produces Butyrate to Maintain Th17/Treg Balance and to Ameliorate Colorectal Colitis by Inhibiting Histone Deacetylase 1. *Inflammatory Bowel Diseases*. Vol. 24, n° 9, pp. 1926-1940. DOI 10.1093/ibd/izy182.

ZIMMERMAN, Mary A., SINGH, Nagendra, MARTIN, Pamela M., THANGARAJU, Muthusamy, GANAPATHY, Vadivel, WALLER, Jennifer L., SHI, Huidong, ROBERTSON, Keith D., MUNN, David H. et LIU, Kebin, 2012. Butyrate suppresses colonic inflammation through HDAC1-dependent Fas upregulation and Fas-mediated apoptosis of T cells. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. Vol. 302, n° 12, pp. G1405-1415. DOI 10.1152/ajpgi.00543.2011.



**Pierre-Etienne, Léonard, Ludovic BRUCHIER**

**TITRE DE LA THÈSE :**

**Évolution de fonctionnalités microbiennes fécales après transplantation de microbiote fécal chez les chiens atteints d'entéropathie inflammatoire chronique.**

*Evolution of fecal microbial functions after fecal microbiota transplantation in dogs with chronic inflammatory enteropathy*

**Thèse d'État de Doctorat Vétérinaire : Nantes, le 21 Octobre 2024**

**RESUME**

Les entéropathies inflammatoires chroniques sont des affections complexes, marquées par diverses manifestations cliniques et biologiques. Le déséquilibre du microbiote intestinal a été reconnu comme un facteur clé dans ces atteintes. Les traitements actuels ne parviennent pas toujours à rétablir cet équilibre à moyen ou long terme, ni à offrir une qualité de vie satisfaisante aux chiens concernés. La transplantation de microbiote fécal apparaît ainsi comme une approche innovante pour restaurer cet équilibre microbien. Nous avons étudié l'évolution des fonctions microbiennes chez des chiens atteints d'entéropathie inflammatoire chronique, qui ont montré une amélioration clinique suite à la transplantation de microbiote fécal. Une amélioration clinique a été observée chez 65 % des chiens, accompagnée d'une augmentation des concentrations fécales de propionate et d'acétate, ainsi que des acides biliaires secondaires, et d'une réduction de l'activité protéolytique fécale. Cette étude fournit la preuve que la transplantation de microbiote fécal peut améliorer la condition clinique, en parallèle d'une amélioration des fonctions microbiennes. Des études supplémentaires corrélant ces résultats avec l'évolution de la composition microbienne sont nécessaires à l'avenir.

**MOTS CLES :**

- Chien
- Entéropathie inflammatoire chronique
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
- Transplantation fécale
- Acide gras volatil
- Activité protéolytique
- Acide biliaire
- Canine chronic enteropathy clinical activity index
- Microbiote gastro-intestinal

**DATE DE SOUTENANCE : 21 Octobre 2024**