

**VETAGRO SUP  
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2019 - Thèse n°061

***APPROCHE EVOLUTIVE DES COLOPATHIES CHRONIQUES  
A L'ORIGINE DE DIARRHEE CHEZ LE CHIEN***

**THESE**

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I

(Médecine - Pharmacie)

et soutenue publiquement le 18 octobre 2019

pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

*MOUROU Kévin*





**VETAGRO SUP  
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON**

Année 2019 - Thèse n°061

***APPROCHE EVOLUTIVE DES COLOPATHIES CHRONIQUES  
A L'ORIGINE DE DIARRHEE CHEZ LE CHIEN***

**THESE**

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I

(Médecine - Pharmacie)

et soutenue publiquement le 18 octobre 2019

pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

*MOUROU Kévin*





# ENSEIGNANTS DU CAMPUS VETERINAIRE DE VETAGRO SUP

ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
ALVES- DE- OLIVEIRA	Laurent	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
AYRAL	Florence	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BOULOCHER	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
CAROZZO	Claude	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
DELDIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DJELLOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
JANKOWIAK	Bernard	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
JOSSON-SCHRAMME	Anne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LEDOUX	Dorothee	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEGROS	Vincent	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOISSONNIER	Pierre	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
SABATIER	Philippe	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
SERGETNET	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
THOMAS-CANCIAN	Aurélié	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur



## REMERCIEMENTS

**Au Professeur Pascal Seve,**

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de médecine de Lyon  
Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,  
Hommages respectueux.

**A Madame le Professeur Marine Hugonnard,**

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,  
Pour avoir accepté de m'encadrer tout au long de mon travail. Pour son soutien, son aide et sa gentillesse sans pareils.  
Qu'elle trouve ici l'expression de mes plus sincères remerciements et de ma gratitude.

**A Monsieur le Professeur Jean-Luc Cadoré,**

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,  
Pour avoir accepté avec enthousiasme de faire partie de notre jury et de juger notre travail,  
avec toute son expérience.  
Sincères remerciements.









# TABLE DES MATIERES

<b>Table des annexes</b> .....	11
<b>Table des figures</b> .....	13
<b>Table des tableaux</b> .....	15
<b>Liste des abréviations</b> .....	17
<b>Introduction</b> .....	19
<b>1 Evolution des classifications des colopathies chroniques</b> .....	21
1.1 Etude temporelle des classifications.....	21
1.1.1 Evolution des diagnostics différentiels étiologiques.....	21
1.1.2 Evolution de l'estimation des prévalences causales .....	25
1.2 Démembrement nosographique des colopathies chroniques inflammatoires.....	28
1.2.1 Colopathies chroniques d'origine parasitaire.....	28
1.2.2 De la notion d'allergie et d'intolérance alimentaires à celle de « diarrhée répondant à un changement alimentaire ».....	29
1.2.3 Des colopathies chroniques bactériennes aux colopathies chroniques répondant aux antibiotiques .....	31
1.2.4 La colite histiocytaire ulcéreuse (CHU) : vers une cause infectieuse.....	35
1.2.5 Evolution des connaissances étiologiques et physiopathologiques des MICI du côlon ...	38
1.3 Caractérisation des colopathies chroniques fonctionnelles .....	45
1.3.1 Du syndrome du côlon irritable à la notion de diarrhée du côlon chronique idiopathique.....	45
1.3.2 Identification de diarrhées répondant aux fibres.....	47
<b>2 Evolution de la démarche diagnostique et thérapeutique lors de colopathie chronique</b> .....	49
2.1 Utilisation évolutive des outils sémiologiques et diagnostiques .....	50
2.1.1 Utilité de l'anamnèse et des commémoratifs pour différencier les causes de colopathies chroniques .....	50
2.1.2 Evolution de la caractérisation sémiologique des colopathies chroniques .....	51
2.1.3 Mise en évidence de l'utilité de scores cliniques pour orienter vers le processus causal .	52
2.1.4 Evolution de l'utilité diagnostique des examens sanguins.....	55
2.1.5 Evolution des techniques de recherche d'agents infectieux.....	55
2.1.6 Evolution de l'utilisation et de l'utilité diagnostique de l'imagerie médicale .....	63
2.1.7 Evolution de l'examen endoscopique .....	65
2.1.8 Avènement des biomarqueurs.....	70
2.2 Vers une approche systématique des colopathies chroniques .....	75
2.2.1 De la recherche de la cause à la réalisation d'essais thérapeutiques à visée diagnostique.....	75

2.2.2	Changements d'indications de la coloscopie et des biopsies coliques.....	81
2.2.3	Evolution de l'approche diagnostique des MICI du côlon .....	85
2.3	Evolution des modalités thérapeutiques .....	87
2.3.1	Evolution des traitements antiparasitaires .....	87
2.3.2	Evolution de la place de la nutrition .....	89
2.3.3	Antibiotiques.....	95
2.3.4	Anti-inflammatoires et immunosuppresseurs .....	102
2.4	Apport de nouvelles thérapies adjuvantes .....	109
2.4.1	Les probiotiques.....	109
2.4.2	La transplantation fécale.....	114
<b>3</b>	<b>Analyse critique et évolutive de la bibliographie.....</b>	<b>117</b>
3.1	Confusions en termes de dénomination des causes de colopathies chroniques chez le chien	117
3.1.1	Les MICI du chien, une extrapolation abusive des MICI de l'Homme ? .....	117
3.1.2	Les DRCA, les DRA et les MICI sont-elles des entités pathologiques distinctes ? .....	121
3.1.3	Utilisation confuse de la terminologie des colopathies chroniques inflammatoires .....	124
3.1.4	Evolution de l'utilisation de la terminologie des colopathies chroniques fonctionnelles .....	125
3.2	Etude critique des séries de cas de colopathies chroniques .....	128
3.2.1	Etudes concernées.....	128
3.2.2	Populations d'étude et conclusions proposées .....	129
3.2.3	Comparaison des démarches diagnostiques et analyse critique des résultats .....	132
	<b>Conclusion.....</b>	<b>135</b>
	<b>Bibliographie.....</b>	<b>137</b>
	<b>Annexes .....</b>	<b>151</b>

## **Table des annexes**

Annexe 1 : Formulaire d'évaluation du score CIBDAI.....	151
Annexe 2 : Formulaire d'évaluation endoscopique du côlon.....	152
Annexe 3 : Formulaire d'évaluation histopathologique de la muqueuse du côlon.....	154



## Table des figures

Figure 1 : Comparaison des prévalences estimées des différentes causes de colopathies chroniques avant et après les années 2000.....	27
Figure 2 : Classification des réactions adverses aux aliments (AFR) chez les carnivores domestiques	30
Figure 3 : Ensemble des mécanismes probables à l'origine de la réponse clinique des DRCA à une nouvelle alimentation adaptée.....	31
Figure 4 : Boxer cachectique atteint de colite histiocytaire ulcéreuse.....	35
Figure 5 : Coupe histologique de biopsie du côlon chez un chien atteint de colite ulcérateuse. Les flèches représentent des inclusions intracytoplasmiques PAS positives au sein d'un histiocyte.....	36
Figure 6 : Exemple de mécanismes pathogéniques suspectés des MICI dans les années 1990.....	40
Figure 7 : Mécanismes impliqués dans la tolérance immunitaire (A) et pathogénie suspectée des MICI à l'heure actuelle (B).....	44
Figure 8 : Selles liquides de volume diminué présentant du mucus et du sang en nature, caractéristiques d'une diarrhée d'origine colique.....	49
Figure 9 : Paramètres cliniques utilisés pour définir l'index clinique CIBDAI en 2003.....	52
Figure 10 : Mise en évidence de kystes de <i>Giardia duodenalis</i> par immunofluorescence directe.....	57
Figure 11 : Visualisation des <i>Escherichia coli</i> au sein de la muqueuse (flèche rouge) et dans les macrophages (flèches jaunes) du côlon grâce à la méthode FISH.....	61
Figure 12 : Panels diagnostiques proposés par le laboratoire IDEXX pour rechercher divers agents infectieux à l'origine de diarrhée chez les carnivores domestiques.....	62
Figure 13 : Coloscope rigide (A) pour l'exploration du côlon descendant et coloscope flexible (B) pour l'exploration complète du côlon.....	66
Figure 14 : Exemple de laxatif (Prepacol®) utilisé actuellement pour la préparation des chiens à la coloscopie.....	68
Figure 15 : aspect endoscopique normal du côlon. Noter la muqueuse rose pâle, lisse et brillante ainsi que la vascularisation de la sous-muqueuse.....	69
Figure 16 : colite ulcérateuse sévère et purulente chez un chien de race Malamute, d'aspect endoscopique franchement inhabituel. L'analyse histologique et la mise en culture de biopsies coliques ont été essentielles pour établir le diagnostic de CHU.....	69
Figure 17 : Approche diagnostique des colopathies chroniques proposée en 2005.....	76
Figure 18 : Démarche diagnostique actuelle standard des colopathies chroniques.....	76
Figure 19 : Evolution récente vers une approche diagnostique systématique des colopathies chroniques.....	78
Figure 20 : Place actuelle de la coloscopie dans la démarche diagnostique des colopathies chroniques.....	84
Figure 21 : Exemple de cocktail probiotique (Vivomixx®) commercialisé en France et utilisable chez le chien.....	110
Figure 22 : Présentation du protocole utilisé au campus vétérinaire de Lyon pour la réalisation de la transplantation de microbiote fécal.....	116
Figure 23 : Différences entre l'approche thérapeutique systématique des MICI de l'Homme et celle des supposées MICI du chien.....	118
Figure 24 : Approche thérapeutique des MICI proposée en 2011, considérant que ces maladies incluent différentes formes de gravité croissante.....	121





## Table des tableaux

Tableau I : Diagnostics différentiels des colopathies chroniques des années 1980 aux années 2000 ...	22
Tableau II : Evolution des diagnostics différentiels dans les années 2000.....	23
Tableau III : Classifications actuelles des colopathies chroniques.....	24
Tableau IV : Comparaison des données cliniques et des réponses aux traitements des chiens des deux études portant sur les « diarrhées du côlon chroniques idiopathiques » (CILBD) .....	48
Tableau V : Comparaison des caractéristiques des diarrhées de l'intestin grêle et du côlon .....	49
Tableau VI : Comparaison détaillée des deux index cliniques CIBDAI et CCECAI utilisés pour évaluer la gravité des entéropathies chroniques chez le chien .....	53
Tableau VII : Exemples d'anomalies hématologiques et biochimiques pouvant être retrouvées lors de colopathie chronique et leurs potentielles causes .....	55
Tableau VIII : Synthèse des tests diagnostiques des colites chroniques bactériennes et de leur utilité respective.....	59
Tableau IX : Protocole d'exploration diagnostique systématique des diarrhées chroniques du côlon chez le chien .....	80
Tableau X : Critères morphologiques et inflammatoires définis par la WSAVA en 2008 pour l'évaluation histologique de la muqueuse du côlon.....	83
Tableau XI : Exemples de molécules efficaces contre <i>Trichuris vulpis</i> et de spécialités disponibles pour le chien en France .....	88
Tableau XII : Exemples de molécules efficaces contre <i>Giardia duodenalis</i> et de spécialités disponibles pour le chien en France .....	88
Tableau XIII : Identification de facteurs nutritionnels clés pour la prise en charge alimentaire des colites chroniques .....	90
Tableau XIV : Evolution de la place de la nutrition dans la prise en charge thérapeutique des différentes formes de colopathies chroniques .....	95
Tableau XV : Evolution des indications et des modalités du traitement au métronidazole lors de colopathie chronique chez le chien.....	98
Tableau XVI : Réponses cliniques aux différents agents immunosuppresseurs utilisés pour le traitement des MICI chez le chien.....	108



## Liste des abréviations

ADN :	Acide désoxyribonucléique
AFR :	Adverse Food Reaction
AGV :	Acide Gras Volatils
AIEC :	Adherent-Invasive Escherichia Coli
AINS :	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIS :	Anti-inflammatoire stéroïdien
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ANCA :	AntiNeutrophil Cytoplasm Antibodies
ARD :	Antibiotic-Responsive Diarrhea
ARN :	Acide ribonucléique
BARF :	Biologically Appropriate Raw Food
B. :	Bifidobacterium
BID :	Bis in die
C. :	Clostridium
CAPC :	Companion Animal Parasite Council
CCECAI :	Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index
CIBDAI :	Chronic Inflammatory Bowel Disease Activity Index
CF :	Calprotectine Fécale
CHU :	Colite Histiocytaire Ulcéreuse
CILBD :	Chronic Idiopathic Large Bowel Diarrhea
CMH II :	Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe II
CPE :	Clostridium Perfringens Enterotoxin
CLO :	Campylobacter-Like Organism
CRP :	C-Reactive Protein
DAMP :	Damage-Associated Molecular Pattern
DRA :	Diarrhée Répondant aux Antibiotiques
DRCA :	Diarrhée Répondant à un Changement Alimentaire
E. :	Escherichia
EAACI :	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EFSA :	European Food Safety Authority
ELISA :	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
et al. :	et alii
FFFE :	Formalin-Fixed Paraffin-Embedded
FISH :	Fluorescence In Situ Hybridization
FMT :	Fecal Microbiota Transplantation
FOS :	Fructo-Oligosaccharides
FRLBD :	Fiber-Responsive Large Bowel Diarrhea
GALT :	Gut-Associated Lymphoid Tissue
GDH :	Glutamate déshydrogénase
GIST :	Gastro-intestinal stromal tumor
GWAS :	Genome-Wide Association Study
IBS :	Irritable Bowel Syndrome
IFA :	ImmunoFluorescence Assay
IL :	Interleukine
IL23R :	Interleukine-23 Receptor
IRGM :	Immunity Related GTPase M
KCS :	Kérato-conjonctivite sèche
L. :	Lactobacillus

MICI :	Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinale
MOS :	Mannan-Oligosaccharides
NADPH :	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
NCF :	Neutrophil Cytosolic Factor
NLR :	NOD-Like Receptor
PAMP :	Pathogen-Associated Molecular Pattern
PAS :	Periodic Acid Schiff
PCR :	Polymerase Chain Reaction
PO :	Per os
PRR :	Pattern Recognition Receptor
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
SIBO :	Small Intestinal Bacteria Overgrowth
SID :	Semel in die
SNP :	Single Nucleotide Polymorphism
spp :	Plural of Species
SRD :	Steroid-Responsive Diarrhea
TGF :	Tumor Growth Factor
TID :	Ter in die
TLR :	Toll-Like Receptor
TNF :	Tumor Necrosis Facteur
TRD :	Tylosine-Responsive Diarrhea
Treg :	Lymphocyte T régulateur
WSAVA :	World Small Animal Veterinary Association

## Introduction

Chez le chien et le chat, la diarrhée est un motif remarquablement fréquent de consultation vétérinaire, dans la mesure où elle impacte à la fois la qualité de vie de l'animal et le quotidien du propriétaire. Elle se caractérise par des selles de consistance diminuée, plus volumineuses et/ou plus fréquentes qu'à l'accoutumée. Les diarrhées aiguës sont les plus communes et répondent généralement favorablement à l'instauration d'un traitement symptomatique adapté. Les diarrhées sont qualifiées de chroniques lorsqu'elles évoluent de manière intermittente ou permanente depuis plus de trois semaines. Ces dernières sont également une raison fréquente de consultation mais elles nécessitent une démarche rigoureuse plus approfondie. En premier lieu, les diarrhées du côlon doivent être distinguées de celles de l'intestin grêle. Le « syndrome colique » définit le syndrome clinique caractérisé par des selles liquides avec la présence de mucus et/ou de sang en nature, associées à du ténesme ou de la dyschésie (Lecoindre et al, 2010).

Le côlon représente le segment du gros intestin situé entre le caecum et le rectum. Chez les carnivores domestiques, il est divisé en trois portions mal délimitées : le côlon ascendant, le côlon transverse et le côlon descendant. Globalement, le côlon assure plusieurs fonctions spécifiques : l'absorption des nutriments non digérés, l'absorption de l'eau et des électrolytes permettant de former les matières fécales, la sécrétion de mucus, la fermentation bactérienne ainsi que la défécation grâce à sa motilité spécifique. En cas de colopathie, la perturbation de n'importe quelle de ces fonctions peut résulter en l'apparition d'une diarrhée colique ou d'une constipation (Washabau et Day, 2013). Notre travail se limitera aux colopathies chroniques à l'origine de diarrhée chez le chien.

Depuis toujours, les causes de colopathies chroniques sont globalement peu nombreuses et les cliniciens disposent de plusieurs outils diagnostiques (examen des selles, examens sanguins, imagerie médicale, endoscopie...) ainsi que de nombreux traitements (vermifuges, alimentation, antibiotiques, sulfasalazine, corticoïdes, autres agents immunosuppresseurs...). Malheureusement, les colopathies chroniques canines n'ont jamais fait l'objet d'un intérêt particulier de la part des chercheurs, qui étudient plus volontiers les entéropathies chroniques. Avant ces dix dernières années, le constat est que la démarche diagnostique et la prise en charge thérapeutique des colopathies chroniques relevaient davantage de l'expérience des cliniciens que du suivi de recommandations consensuelles. En particulier, les livres de médecine interne et de gastroentérologie évoquaient plus fréquemment les observations cliniques des spécialistes que les résultats objectifs d'études publiées.

Depuis peu, l'évolution des connaissances des maladies a permis d'établir des recommandations plus précises. Néanmoins, bon nombre d'entre elles sont extrapolées à partir de celles formulées pour l'approche des entéropathies chroniques et ne sont pas encore suivies par l'ensemble des vétérinaires.

Aussi, l'objectif de cette étude bibliographique est d'apporter un regard évolutif et critique sur nos connaissances des colopathies chroniques canines ainsi que leur approche et leur gestion, et de mettre en lumière la conduite idéale à tenir lors de diarrhée chronique du côlon chez le chien.

Dans un premier temps, nous étudierons l'évolution de la nosographie des colopathies chroniques depuis les années 1980. En outre, les changements temporels des classifications sont le reflet de la caractérisation progressive des maladies et de l'évolution de certaines notions. Dans un second temps, nous présenterons l'évolution marquée de la démarche diagnostique et thérapeutique des colopathies chroniques. Enfin, nous analyserons et critiquerons la littérature scientifique dans la dernière partie de ce travail.

# **1 Evolution des classifications des colopathies chroniques**

## **1.1 Etude temporelle des classifications**

Les colopathies chroniques peuvent classiquement être divisées en colopathies chroniques inflammatoires, tumorales et fonctionnelles. Si leurs causes sont sensiblement les mêmes depuis 40 ans, les connaissances étiologiques et physiopathologiques de plusieurs maladies ont progressivement évolué et certaines entités pathologiques propres ont été caractérisées, à l'origine de reclassifications.

Dans un premier temps, trois périodes vont être étudiées : les années 1980 aux années 2000, les années 2000, et les années 2010 à aujourd'hui. Pour chaque période, les diagnostics différentiels étiologiques des colopathies chroniques seront énoncés. Dans un second temps, l'évolution de l'estimation des prévalences causales sera abordée.

### *1.1.1 Evolution des diagnostics différentiels étiologiques*

#### *1.1.1.1 Des années 1980 aux années 2000*

Les causes de colopathies chroniques à l'origine de diarrhée chronique du côlon unanimement citées sont les infestations parasitaires, les infections bactériennes, l'inflammation idiopathique, ainsi que les tumeurs du côlon (Bush 1984 ; Ettinger 1989 ; Thomas et al, 1996). De nombreux auteurs évoquent également les troubles fonctionnels du côlon, sous les termes de « syndrome du côlon irritable » (Ettinger, 1989, Thomas et al, 1996) ou de « diarrhée chronique du côlon induite par le stress » (Pidgeon, 1983).

Les infestations parasitaires regroupent principalement, sur notre territoire, la giardiose et la trichurose (Strombeck et Guilford, 1996 ; Ettinger, 1989).

Les agents bactériens à l'origine d'infection chronique du côlon cités sont *Salmonella spp*, *Campylobacter spp*, *Escherichia coli* et *Clostridium spp* (regroupant *Clostridium perfringens* et *Clostridium difficile*) (Ettinger, 1989 ; Thomas et al, 1996).

La colite chronique idiopathique est quant à elle divisée en colite lympho-plasmocytaire, colite éosinophilique, colite granulomateuse et colite histiocytaire ulcéreuse (CHU).

Les tumeurs du côlon les plus rencontrées sont les adénocarcinomes, les lymphomes et les léiomyosarcomes (Thomas et al, 1996).

**Tableau I : Diagnostics différentiels des colopathies chroniques des années 1980 aux années 2000 (source : K. Mourou)**

	Thomas et al, 1996	Ettinger, 1989
<b>Diagnostics différentiels étiologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colites parasitaires               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Trichuris vulpis</i></li> <li>- <i>Giardia duodenalis</i></li> </ul> </li> <li>• Colites bactériennes               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Salmonella spp</i></li> <li>- <i>Campylobacter jejuni</i></li> <li>- <i>C. perfringens</i> et <i>C. difficile</i></li> </ul> </li> <li>• Colites idiopathiques :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphoplasmocytaire</li> <li>- Eosinophilique</li> <li>- Suppurative</li> <li>- Granulomateuse</li> <li>- CHU</li> </ul> </li> <li>• Syndrome du côlon irritable</li> <li>• Tumeurs               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adénocarcinome</li> <li>- Lymphome</li> <li>- Léiomyosarcome</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colites parasitaires               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Trichuris vulpis</i></li> <li>- <i>Giardia duodenalis</i></li> </ul> </li> <li>• Colites bactériennes               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Salmonella spp</i></li> <li>- <i>Campylobacter jejuni</i></li> <li>- <i>Escherichia coli</i></li> </ul> </li> <li>• Colites idiopathiques :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphoplasmocytaire</li> <li>- Eosinophilique</li> <li>- Suppurative</li> <li>- Granulomateuse</li> <li>- CHU</li> </ul> </li> <li>• Syndrome du côlon irritable</li> <li>• Tumeurs               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adénocarcinome</li> <li>- Lymphome</li> </ul> </li> </ul>

#### 1.1.1.2 Dans les années 2000

Plusieurs modifications ont vu le jour dans les classifications des colopathies chroniques de certains livres de médecine interne et de gastroentérologie canine.

Tout d’abord, les colites chroniques idiopathiques sont désormais appelées MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques de l’Intestin) du côlon, en référence aux MICI de l’Homme incluant notamment la rectocolite hémorragique.

Parmi les causes infectieuses de colites chroniques autrefois citées, la trichurose et l’entérototoxicose à *Clostridium perfringens* sont considérées les plus importantes et sont donc globalement les plus abordées (Steiner, 2008 ; Moore et Morgan, 2008).

On peut également remarquer que des colites d’origine alimentaire sont évoquées. En particulier, l’allergie et l’intolérance alimentaires sont citées par plusieurs auteurs comme des causes de colopathies chroniques (Moore et Morgan, 2008 ; Sherding, 2003). De même, des diarrhées chroniques du côlon non spécifiques répondant à l’alimentation sont pour la première fois décrites dans un ouvrage (Sherding, 2003).

Dans le Handbook de Moore et Morgan, le diagnostic différentiel des MICI du côlon inclut également des « colites répondant aux antibiotiques » (Moore et Morgan, 2008). D’après les auteurs, cette entité fait référence à une adhérence ou une prolifération bactérienne intestinale mais n’est pas plus détaillée.

Ensuite, Leib propose en 2000 le terme de « diarrhée du côlon chronique idiopathique » (ou CILBD : Chronic Idiopathic Large Bowel Diarrhea) pour désigner les colopathies fonctionnelles du chien et met en évidence des colopathies répondant aux fibres (Leib, 2000). En conséquence, plusieurs auteurs décident de séparer les colopathies fonctionnelles en deux groupes : les diarrhées du côlon répondant aux fibres et le syndrome du côlon irritable (Steiner, 2008 ; Moore et Morgan, 2008). Par exemple, Steiner parle de FRLBD (Fiber Responsive Large Bowel Diarrhea) et d’IBS (Irritable Bowel Syndrome) même si la distinction entre ces deux entités n’est pas clairement définie (Steiner, 2008). En revanche, d’autres auteurs ne réalisent



pas cette distinction et évoquent uniquement le syndrome du côlon irritable (Jergens et Zoran, 2005).

Enfin, malgré la réponse clinique spectaculaire à l'enrofloxacin observée chez plusieurs chiens atteints de CHU à cette époque, cette maladie est toujours classée comme une forme peu fréquente de MICI (Steiner, 2008 ; Jergens et Zoran, 2005).

**Tableau II : Evolution des diagnostics différentiels dans les années 2000 (source : K. Mourou)**  
(en gras : nouvelles terminologies)

	Steiner, 2008	Moore et Morgan, 2008	Sherding, 2003
<b>Diagnostiques différentiels étiologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colites parasitaires - <i>Trichuris vulpis</i></li> <li>• Colites bactériennes - Entérotoxicose à <i>C. perfringens</i></li> <li>• <b>MICI du côlon :</b> - Lymphoplasmocytaire - Eosinophilique - Suppurative - Granulomateuse - CHU</li> <li>• <b>Diarrhée du côlon chronique idiopathique :</b> - Syndrome du côlon irritable - <b>Diarrhée du côlon répondant aux fibres (FRLBD)</b></li> <li>• Tumeurs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colites parasitaires - <i>Trichuris vulpis</i></li> <li>• Colites bactériennes : - Entérotoxicose à <i>Clostridium perfringens</i></li> <li>• <b>Colites répondant aux antibiotiques</b></li> <li>• <b>Allergie et intolérance alimentaires</b></li> <li>• <b>MICI du côlon :</b> - Lymphoplasmocytaire - Eosinophilique - Suppurative - Granulomateuse - CHU</li> <li>• Syndrome du côlon irritable</li> <li>• <b>Diarrhée du côlon répondant aux fibres (FRLBD)</b></li> <li>• Tumeurs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colites parasitaires : Trichurose</li> <li>• Colites bactériennes : - <i>Salmonella spp</i> - <i>Campylobacter jejuni</i> - <i>C. perfringens</i> et <i>C. difficile</i></li> <li>• <b>Allergie et intolérance alimentaires</b></li> <li>• <b>Diarrhée du côlon non spécifique répondant à l'alimentation</b></li> <li>• <b>MICI du côlon :</b> - Lymphoplasmocytaire - Eosinophilique - Suppurative - Granulomateuse - CHU</li> <li>• Syndrome du côlon irritable</li> <li>• <b>Diarrhée du côlon répondant aux fibres (FRLBD)</b></li> <li>• Tumeurs</li> </ul>

### 1.1.1.3 Des années 2010 à aujourd'hui

Si certaines classifications restent semblables à celles précédemment détaillées, à l'image de celle retrouvée dans la dernière version de l'Ettinger, de nouvelles classifications prennent forme et sont proposées par certains auteurs (Lecoindre et al, 2010).

Des colites chroniques d'origine alimentaire ont clairement été identifiées. Si certains évoquent toujours l'allergie et l'intolérance alimentaire, regroupées sous le terme de « réactions adverses à l'aliment » (ou AFR : Adverse Food Reaction), d'autres préfèrent le terme plus large de « diarrhée répondant à un changement alimentaire » (DRCA). Ce dernier inclut les AFR ainsi que certaines diarrhées chroniques du côlon répondant à l'alimentation mais ne semblant pas relever de l'allergie ou de l'intolérance alimentaire (Gaschen et Merchant, 2011 ; Lecoindre et al, 2010). De même, plusieurs publications récentes ont décrit des colites a priori non infectieuses et répondant aux antibiotiques, regroupées sous le terme de « diarrhée répondant aux antibiotiques » (DRA) (Hall, 2011 ; Livet, 2013).

Ainsi, à l’instar de la classification actuelle des entéropathies chroniques, les colopathies chroniques peuvent être classées en fonction de leur réponse à des essais thérapeutiques. On peut aujourd’hui distinguer des colopathies répondant à un changement alimentaire, des colopathies répondant aux antibiotiques, et des colopathies répondant à l’administration d’immunosuppresseurs représentant les MICI du côlon (Livet, 2013).

Néanmoins, les DRCA et les DRA sont des entités pathologiques récentes essentiellement décrites lors d’atteinte inflammatoire chronique de l’intestin grêle. Elles ne sont encore que peu définies dans les chapitres portant sur les affections chroniques du côlon dans les livres de médecine interne et de gastroentérologie (Ettinger et Feldman, 2010 ; Washabau et Day, 2013). En outre, les colopathies répondant aux antibiotiques ne sont pas encore décrites dans les différents ouvrages référencés et seuls quelques auteurs considèrent désormais les DRCA comme une affection spécifique dans les classifications des colopathies chroniques (Lecoindre et al, 2010). Ces observations sont à l’origine de confusions terminologiques qui seront discutées dans la troisième partie de ce travail.

Récemment, une cause infectieuse a été identifiée pour la colite histiocytaire ulcéreuse canine, longtemps considérée comme une forme grave et réfractaire de MICI du côlon. Elle a donc été séparée des colites chroniques idiopathiques par de nombreux auteurs (Ettinger et Feldman, 2010 ; Lecoindre et al, 2010). Etonnamment, elle est toujours définie dans un autre ouvrage comme une forme de MICI du côlon (Washabau et Day, 2013).

Enfin, concernant les colopathies fonctionnelles, les termes de « syndrome du côlon irritable » ou de « côlon spastique » sont toujours majoritairement retrouvés dans les livres de référence (Ettinger et Feldman, 2010 ; Washabau et Day, 2013). La séparation réalisée il y a quelques années entre les diarrhées répondant aux fibres et le syndrome du côlon irritable n’est globalement plus retrouvée dans les derniers ouvrages publiés. Cette observation fera également l’objet d’une discussion dans la troisième partie de ce travail.

**Tableau III : Classifications actuelles des colopathies chroniques (source : K. Mourou)**  
(en gras : nouvelles terminologies / noter la séparation de la CHU des MICI du côlon)

	<b>Ettinger et Feldman, 2010</b>	<b>Lecoindre et al, 2010</b>
<b>Diagnostics différentiels étiologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colites parasitaires               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Trichuris vulpis</i></li> <li>- <i>Giardia duodenalis</i></li> </ul> </li> <li>• Colites bactériennes               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>C. perfringens</i> et <i>C. difficile</i></li> </ul> </li> <li>• Allergie et intolérance alimentaires</li> <li>• MICI du côlon :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphoplasmocytaire</li> <li>- Eosinophilique</li> <li>- Suppurative</li> <li>- Granulomateuse</li> </ul> </li> <li>• CHU</li> <li>• Syndrome du côlon irritable</li> <li>• Tumeurs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colites parasitaires               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Trichuris vulpis</i></li> <li>- <i>Giardia duodenalis</i></li> </ul> </li> <li>• Colites bactériennes :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clostridioses</li> </ul> </li> <li>• <b>Colopathies chroniques répondant à l'alimentation</b></li> <li>• MICI du côlon :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphoplasmocytaire</li> <li>- Eosinophilique</li> <li>- Suppurative</li> <li>- Granulomateuse</li> </ul> </li> <li>• CHU</li> <li>• <b>Colopathies fonctionnelles :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Syndrome du côlon irritable</li> </ul> </li> <li>• Tumeurs</li> </ul>

-Le principal changement évolutif des classifications des colopathies chroniques réside dans la reconnaissance progressive à partir des années 2000 de colopathies chroniques inflammatoires répondant à l'alimentation et aux antibiotiques (DRCA et DRA).

-Dans les années 2000, les colopathies chroniques fonctionnelles ont été regroupées sous le terme de « diarrhée du côlon chronique idiopathique » (CILBD) et séparées en diarrhée répondant aux fibres (FRLBD) et syndrome du côlon irritable. Néanmoins, cette distinction n'est globalement plus retrouvée entre les années 2010 et aujourd'hui et seul le « syndrome du côlon irritable » est généralement évoqué.

-La CHU a récemment été séparée des MICI du côlon et représente désormais une affection à part entière dans la plupart des classifications.

-Les colopathies chroniques infectieuses, les colopathies chroniques tumorales et les MICI du côlon sont similairement retrouvées dans les classifications des trois périodes étudiées.

### 1.1.2 Evolution de l'estimation des prévalences causales

#### 1.1.2.1 Des années 1980 aux années 2000

Peu de données chiffrées ont été publiées concernant les prévalences des différentes affections chroniques du côlon à cette époque.

Dans les années 1980, les MICI du côlon sont les affections les plus communément citées (Bush, 1984 ; Simpson, 1998 ; Nelson et al, 1988). En 1984, *B. Bush* évoque que la majorité des colopathies chroniques est d'origine idiopathique au Royaume Uni. Toujours au Royaume Uni, 45% des cas référés à une école vétérinaire pour suspicion de maladie intestinale ont été identifiés comme atteints de colite idiopathique (Simpson, 1998).

Les infestations parasitaires, les infections bactériennes et les tumeurs du côlon sont citées dans de nombreux articles et livres de référence mais leur prévalence respective n'est pas stipulée. Concernant les colopathies fonctionnelles, les chiffres varient. Si certains auteurs évoquent que le syndrome du côlon irritable concerne moins de 5% des chiens présentant une diarrhée chronique du côlon (Strombeck et Guilford, 1996), d'autres évoquent qu'il peut représenter environ 10% des cas de colopathies chroniques (Simpson, 1998). Une étude belge réalisée en 1990 rapporte même une prévalence encore plus élevée des colopathies fonctionnelles. En effet, l'examen coloscopique et histologique du côlon de 40 chiens a révélé l'absence de lésions chez 7 chiens, soit 17,5% des animaux présentant une diarrhée chronique d'origine colique (Henroteaux, 1990).

#### 1.1.2.2 Des années 2000 à aujourd'hui

La première cause de colopathie chronique évoquée dans de nombreuses publications est l'infestation parasitaire. Par exemple, Leib écrit dans le livre de Steiner que *Trichuris vulpis* est l'une des causes les plus fréquentes de colite chronique (Steiner, 2008). Cependant, très peu de références permettent de justifier cette mention. En particulier, les deux références citées par l'auteur sont des publications personnelles où il réitère cette affirmation sans justification scientifique supplémentaire. De plus, dans les séries de cas de diarrhée ou de colopathies chroniques publiées à ce jour, la trichurose n'est jamais identifiée (Volkman et al, 2017 ;

Allenspach et al, 2007 ; Livet, 2013). Malgré une prévalence globale s'élevant à 3% d'après une étude portant sur 6555 chiens (Gates et Nolan, 2009), le pourcentage de chiens présentant une colopathie chronique clinique due à *Trichuris vulpis* est certainement assez faible.

Au contraire, l'infection à *Giardia duodenalis* semble plus fréquemment associée à la survenue de signes de colopathie chronique. Dans une étude européenne globale portant sur 8685 chiens présentant des signes cliniques gastro-intestinaux, presque 25% des prélèvements analysés étaient positifs pour *Giardia spp* (Epe et al, 2010). Plus précisément, dans une étude rétrospective récente portant sur 136 cas de diarrhée chronique, *Giardia spp* a été identifiée comme responsable des signes cliniques chez un nombre conséquent d'animaux. En effet, sur 36 chiens présentant des signes cliniques d'atteinte isolée du côlon, 7 chiens (19%) souffraient de giardiose (Volkman et al, 2017).

Enfin, l'étude rétrospective de Livet en 2013 soulève un point intéressant. Sur 26 chiens présentant une diarrhée chronique du côlon, des parasites ont été identifiés chez 14 chiens (53%). La majorité n'a pas répondu adéquatement à l'administration d'un traitement antiparasitaire seul. En outre, 7 chiens soit 27% présentaient une giardiose chronique sur la base de plusieurs coproscopies, et la vermifugation n'a apporté aucune amélioration chez 5 chiens. Au total, un seul chien sur les 26 concernés a été classé comme atteint d'une colopathie chronique d'origine parasitaire stricte. Cette étude montre que malgré un portage parasitaire très fréquent, d'autres causes sous-jacentes étaient en réalité responsables des signes de colopathie chronique dans la grande majorité des cas (Livet, 2013).

Viennent ensuite les colites d'origine alimentaire, représentant la forme la plus fréquente de diarrhée chronique du côlon notamment chez les jeunes chiens, puis les colites d'origine bactérienne (infectieuses et/ou répondant aux antibiotiques). Des auteurs ont suivi 70 chiens atteints de diarrhée chronique d'origine non infectieuse pendant 3 ans. Sur les 48 chiens présentant une diarrhée du côlon, 84% ont vu leurs signes cliniques rétrocéder à la suite d'un changement alimentaire (Allenspach et al, 2007). Dans l'étude rétrospective de Livet portant sur 26 chiens atteints de colopathie chronique, le diagnostic de DRCA a été établi chez 52% des chiens. Cinq chiens, soit 20% ont répondu à un traitement antibiotique et ont été classés comme atteints de DRA. Dans une autre étude, une DRA a été diagnostiquée chez 11% des chiens souffrant de diarrhée chronique du côlon (Volkman et al, 2017).

De manière globale, les DRCA représentent plus de la moitié des cas de colopathies chroniques à l'heure actuelle, et les DRA représentent quant à elles 15% des cas en moyenne.

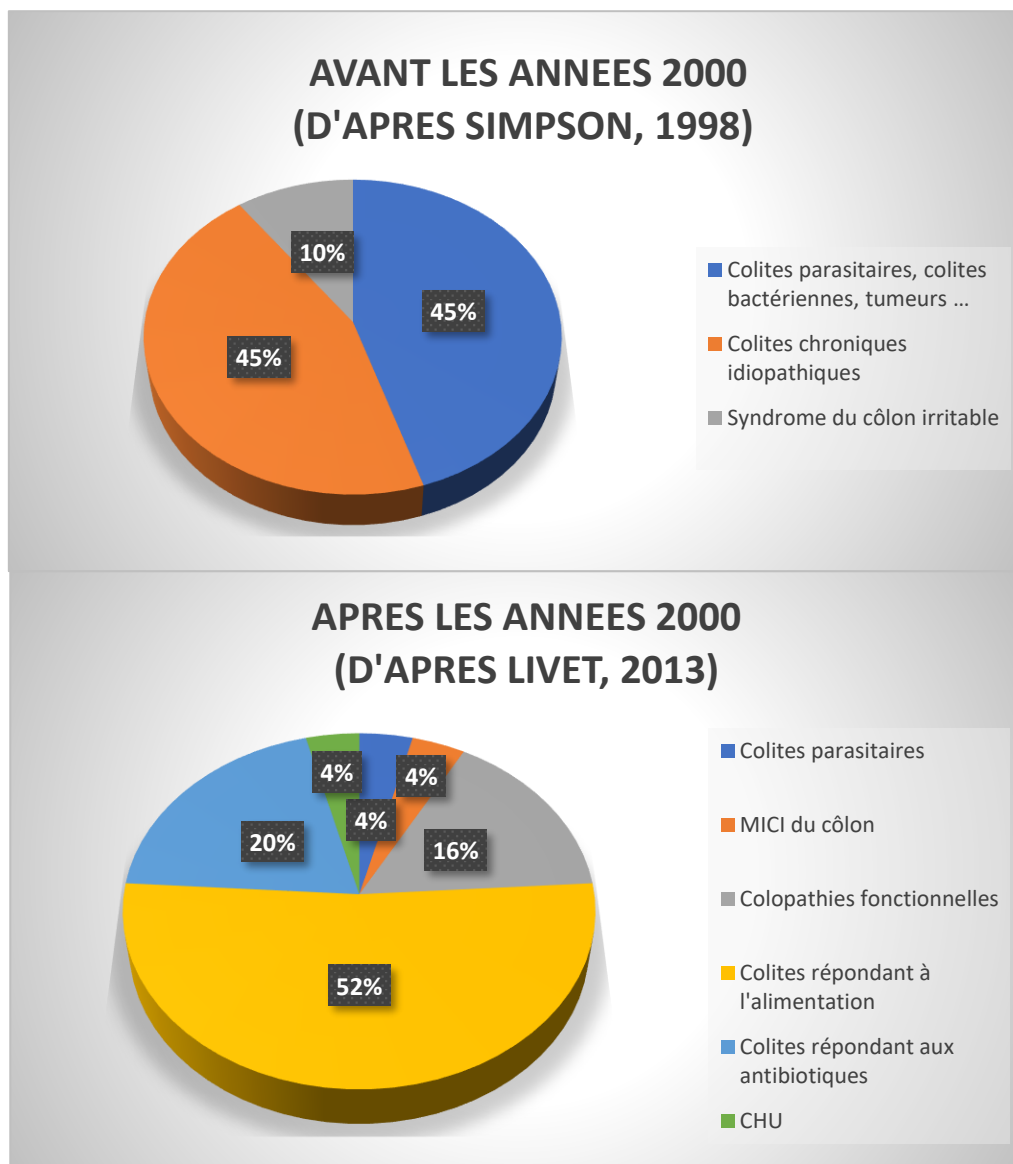
Concernant les colites chroniques idiopathiques, les chiffres actuels contrastent fortement avec les données autrefois publiées. Dans l'étude de Livet, 1 seul chien sur 26 (4%) présentait une MICI du côlon (Livet, 2013). Similairement, dans une autre étude, 1 seul chien souffrait de MICI sur les 36 chiens présentant une diarrhée chronique d'origine strictement colique (Volkman et al, 2017).

Enfin, la part des colopathies fonctionnelles semble significativement plus élevée aujourd'hui que celle rapportée il y a trente ans. Toujours dans l'étude rétrospective portant sur 26 chiens, une diarrhée du côlon chronique idiopathique (CILBD) a été identifiée chez 16% des chiens (Livet, 2013). Des chiffres encore plus élevés sont rapportés dans la littérature récente. Par

exemple, dans une étude réalisée aux Etats-Unis, la réalisation d'une coloscopie chez 74 chiens atteints de diarrhée chronique du côlon a permis le diagnostic de colopathie fonctionnelle chez 26% des chiens (Leib, 2000). Dans une étude prospective récente, presque 23% des chiens présentaient une CILBD (Lecoindre et Gaschen, 2011).

D'après ces résultats, en moyenne, environ 1 chien sur 5 présenté pour une diarrhée chronique du côlon est atteint de colopathie fonctionnelle.

Précisons ici que de nombreux chiens souffrant de diarrhée chronique ont une atteinte diffuse du tractus digestif, donc du côlon, mais ne sont pas inclus dans les chiffres rapportés ci-dessus. Ces chiffres concernent uniquement des chiens présentant des signes de colopathie chronique stricte. En particulier, les MICI sont des maladies qui affectent fréquemment le côlon, mais rarement de manière isolée. Dans une étude, 1 chien sur 4 souffrant de diarrhée chronique mixte est atteint de MICI, contre uniquement 1 sur 36 souffrant de diarrhée chronique du côlon (Volkman et al, 2017).



**Figure 1 : Comparaison des prévalences estimées des différentes causes de colopathies chroniques avant et après les années 2000 (source : K. Mourou)**

### 1.1.2.3 Discussion

Par définition, la colite chronique idiopathique est une affection inflammatoire chronique du côlon d'étiologie inconnue. Il est intéressant de relever qu'en 1998, dans le papier de J.W. Simpson, de très nombreuses causes sont citées comme pouvant être impliquées dans sa survenue, incluant le parasitisme, les infections bactériennes, l'allergie alimentaire ou encore une atteinte auto-immune. Cet article reflète bien l'impression globale émanant de la lecture des différentes publications scientifiques de cette époque, celle que le terme « MICI » était largement galvaudé (Simpson, 1998 ; Strombeck et Guilford, 1996). Ainsi, la reconnaissance récente d'affections inflammatoires répondant uniquement à l'alimentation ou aux antibiotiques sans avoir recours aux anti-inflammatoires laisse penser que le taux élevé de MICI rapporté initialement était certainement surestimé par un défaut d'identification de la cause sous-jacente. Aujourd'hui, les MICI représentent des affections spécifiques à l'origine de diarrhée chronique du côlon mais ne sont clairement pas les causes les plus fréquentes de colopathie chronique chez le chien.

La variation importante au cours du temps de l'estimation de certaines prévalences causales reflète l'évolution de la reconnaissance des causes de colopathies chroniques inflammatoires.

En outre, les MICI du côlon concernent en réalité moins de 10% des cas de colopathies chroniques et non pas 1 cas sur 2 comme il était rapporté avant les années 2000. Il a été identifié que les colites chroniques répondant à l'alimentation et celles répondant aux antibiotiques représentent au total presque 75% des cas.

## 1.2 Démembrement nosographique des colopathies chroniques inflammatoires

Les colopathies chroniques inflammatoires ont primitivement été séparées en colites chroniques infectieuses (parasitaires et bactériennes) et colites chroniques idiopathiques. La reconnaissance et la caractérisation progressives de colites chroniques répondant à l'alimentation et aux antibiotiques à partir des années 2000 ont mené à l'émergence de différentes notions qui seront détaillées dans cette partie. De même, l'évolution de la reconnaissance étiologique de la CHU, expliquant sa séparation des colites chroniques idiopathiques, sera évoquée. Enfin, l'évolution marquée des connaissances étiologiques et pathogéniques des MICI du côlon sera également abordée.

### 1.2.1 Colopathies chroniques d'origine parasitaire

Comme évoqué précédemment, l'infestation parasitaire est une cause historique et actuelle fréquente d'inflammation aigüe mais également chronique du côlon. Deux agents parasitaires pathogènes à l'origine de diarrhée chronique du côlon sont principalement retrouvés sur notre territoire : *Trichuris vulpis* et *Giardia duodenalis*. *Trichuris vulpis* est un parasite hématophage strict du côlon tandis que *Giardia duodenalis* est un parasite de l'intestin grêle pouvant mimer une atteinte colique.

Ces parasitoses en elles-mêmes ayant peu évolué pendant les dernières décennies, elles ne seront pas plus abordées ici. Les changements évolutifs en matière de diagnostic et de prise en charge thérapeutique seront traités dans la seconde partie.

### 1.2.2 De la notion d'allergie et d'intolérance alimentaires à celle de « diarrhée répondant à un changement alimentaire »

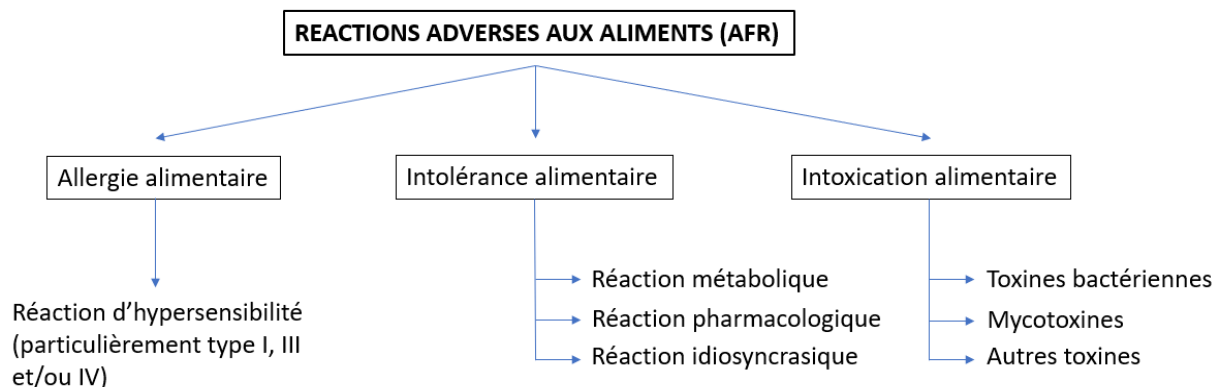
Il est depuis très longtemps suggéré que l'alimentation joue un rôle important dans l'apparition et la prise en charge thérapeutique de nombreuses diarrhées chroniques, essentiellement d'origine grêlique mais également colique. Avant les années 2000, des facteurs diététiques étaient suspectés d'être impliqués dans l'étiologie des MICI du côlon. Notamment, l'allergie et l'intolérance alimentaire étaient citées par de nombreux auteurs comme des causes probables de MICI (Simpson, 1998 ; Strombeck et Guilford, 1996). Cette association était notamment basée sur l'observation par certains auteurs de chiens dont la diarrhée chronique rétrocedait après l'introduction d'une alimentation hypoallergénique constituée de nouvelles sources protéiques (Simpson, 1992 ; Guilford, 1994).

Certaines publications ont d'ailleurs conforté cette observation. Dans une première étude, plus de 30% des chiens ont répondu à une alimentation hypoallergénique à base de protéine de mouton (Strombeck et Guilford, 1990). Dans une autre étude, sur 13 chiens atteints de colite chronique lympho-plasmocytaire, 11 (85%) ont vu leurs signes cliniques rétrocéder dans les 2 semaines suivant un changement alimentaire strict hypoallergénique à base de fromage blanc et de riz blanc. Au bout de 6 semaines, tous les chiens ont présenté une rémission clinique (Nelson et al, 1988).

Depuis, les connaissances pathogéniques des MICI ont significativement évolué et il est maintenant établi que l'alimentation ne joue pas un rôle direct dans l'apparition de ces maladies, mais peut seulement améliorer ou exacerber la réaction inflammatoire selon sa composition (Ettinger et Feldman, 2010). En parallèle, des colopathies d'origine alimentaire, incluant les réactions adverses aux aliments (AFR), ont été clairement définies et représentent des causes à part entière d'inflammation chronique intestinale chez le chien.

Les AFR sont un ensemble de réactions défavorables secondaires à l'ingestion de composants alimentaires chez certains individus. Chez l'Homme, en 2001, l'Académie Européenne de l'Allergie et de l'Immunologie Clinique (EAACI) a développé une classification des réactions adverses aux aliments, reconnue internationalement, afin d'uniformiser les différentes terminologies prêtant régulièrement à confusion. Cette classification peut également être utilisée chez le chien (**figure 2**) (Gaschen et Merchant, 2011).

Les AFR chez le chien comprennent donc l'allergie alimentaire, l'intolérance alimentaire et les intoxications. L'allergie alimentaire est définie comme une réponse adverse aberrante du système immunitaire suscitée par l'ingestion d'une substance alimentaire particulière, très souvent de nature protéique. L'intolérance alimentaire correspond quant à elle à une réponse non-immunologique à l'ingestion d'un produit alimentaire. Elle comprend des réactions d'origine métabolique, pharmacologique ou idiosyncrasique. Un exemple de réaction idiosyncrasique est typiquement l'intolérance au gluten, retrouvée par exemple chez les Setter Irlandais.



**Figure 2 : Classification des réactions adverses aux aliments (AFR) chez les carnivores domestiques (source : Gaschen et Merchant, 2011).**

Récemment, d'autres colopathies inflammatoires d'origine alimentaire ont été mises en évidence. En effet, certains chiens présentant une diarrhée chronique de l'intestin grêle ou du côlon répondent à un changement alimentaire mais ne rechutent pas à la réintroduction de l'aliment initial. Ces chiens ne souffrent donc pas d'une vraie AFR, comme une allergie ou une intolérance alimentaire (Gaschen et Merchant, 2011).

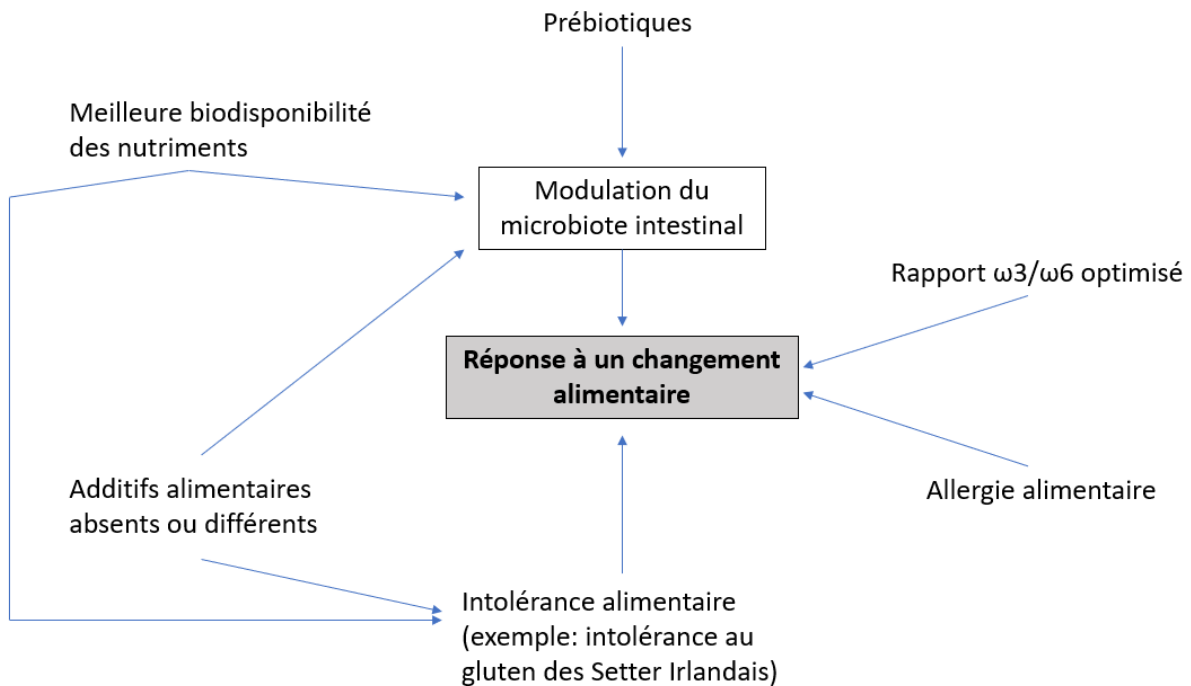
Dans une étude portant sur 70 chiens souffrant de diarrhée chronique, 56% des chiens ont répondu à un changement alimentaire. Parmi eux, la réintroduction de l'alimentation initiale après 14 semaines de changement alimentaire n'a pas entraîné de rechute chez 79% des chiens. Le diagnostic d'AFR a uniquement été établi chez les 8 chiens restant qui ont rechuté à la réintroduction de l'aliment initial (Allenspach et al, 2007).

Ainsi, le terme général de « diarrhée répondant à un changement alimentaire » (DRCA) a été défini. Les DRCA englobent les AFR ainsi que les diarrhées répondant à un changement alimentaire mais ne rechutant pas à la réintroduction de l'aliment initial (Allenspach et al, 2007 ; Gaschen et Merchant, 2011).

La pathogénie de ces dernières est actuellement inconnue. Il est possible que les chiens concernés soient atteints d'entérite ou de colite inflammatoire de faible intensité, de cause non identifiée, bénéficiant des propriétés de la nouvelle alimentation. La meilleure biodisponibilité des nutriments de ce type d'alimentation pourrait diminuer la quantité de substances non digérées et non absorbées, substances qui peuvent entraîner des changements dans la composition de la microflore intestinale. De plus, la présence de prébiotiques tels que les fructooligosaccharides peuvent également moduler le microbiome. Enfin, une augmentation du ratio  $\omega 3/\omega 6$  peut stimuler la synthèse d'eicosanoïdes moins inflammatoires et ainsi diminuer l'inflammation intestinale (**figure 3**) (Gaschen et Merchant, 2011).

En conséquence, aujourd'hui, la seule réponse à un traitement diététique chez un chien souffrant de diarrhée chronique ne permet pas d'établir un diagnostic d'allergie ou d'intolérance alimentaire. De manière générale, lorsqu'un chien présentant une diarrhée chronique de l'intestin grêle ou du côlon répond efficacement à un changement alimentaire avec une alimentation hyperdigestible, hypoallergénique ou riche en fibres, on parlera de DRCA (Lecoindre et al, 2010 ; Gaschen et Merchant, 2011).





**Figure 3 : Ensemble des mécanismes probables à l'origine de la réponse clinique des DRCA à une nouvelle alimentation adaptée (source : Gaschen et Merchant, 2011).**

-Avant les années 2000, l'allergie et l'intolérance alimentaires étaient suspectées d'être des causes sous-jacentes de MICI du côlon. Depuis, elles ont été regroupées sous le terme de « réaction adverse aux aliments » (AFR) et représentent des causes à part entière de colopathies chroniques.

-Certains chiens présentant une diarrhée chronique du côlon répondent à un changement alimentaire mais ne rechutent pas à la réintroduction de l'alimentation d'origine. Ces chiens ne souffrent donc pas d'AFR. Le terme général de « diarrhée répondant à un changement alimentaire » (DRCA) a alors été défini et regroupe l'ensemble de ces affections.

### 1.2.3 Des colopathies chroniques bactériennes aux colopathies chroniques répondant aux antibiotiques

Chez l'Homme, plusieurs bactéries entéropathogènes ont été identifiées comme des causes de diarrhée chronique. Parallèlement, les infections bactériennes gastro-intestinales sont depuis toujours suspectées et évoquées comme pouvant être à l'origine de diarrhée chronique chez le chien (Westermarck, 2016). Le plus fréquemment, ces infections concernent l'intestin grêle, soit de manière isolée, soit de manière concomitante avec le gros intestin. Cependant, certains agents pathogènes peuvent cibler spécifiquement le côlon et entraîner des colites chroniques. Par exemple, les entérobactéries telles que *Campylobacter jejuni* ou *Escherichia coli* infectent communément l'intestin grêle mais peuvent également entraîner une colite chronique (Ettinger et Feldman, 2010)

Depuis 30 ans, l'ensemble des livres de référence en gastroentérologie canine évoquent l'association entre différents agents bactériens et la survenue de colites chroniques. Cela concerne en particulier *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp* et *Campylobacter jejuni* (Ettinger, 1989 ; Steiner, 2008 ; Washabau et Day, 2013).

Cependant, plusieurs de ces organismes sont également des constituants normaux de la microflore intestinale et sont communément isolés chez des chiens sains, compliquant ainsi la caractérisation de leur implication clinique et leur diagnostic chez des chiens présentant une diarrhée chronique du côlon (Marks et Kather, 2003b).

#### 1.2.3.1 Interrogations récentes autour des colites chroniques bactériennes

Depuis plusieurs années, l'importance des colopathies chroniques d'origine bactérienne chez le chien est de plus en plus controversée et constitue d'ailleurs un sujet confus dans les livres de référence. Par exemple, le rôle exact de *C. difficile* dans les entérites chroniques du chien n'est pas identifié et est actuellement débattu. Si certaines études l'évoquent comme une cause importante, cette bactérie pourrait aussi être un simple pathogène opportuniste (Weese et al, 2001, Weese 2011). De même, certains auteurs comme Steiner considèrent que les colites à *Clostridium spp* sont très fréquentes tandis que d'autres les considèrent plus anecdotiques (Steiner, 2008 ; Lecoindre et al, 2010).

Pour la quasi-totalité des agents pathogènes cités, il est difficile d'établir une relation de causalité entre leur présence chez les animaux et les signes cliniques qu'ils manifestent. De nombreux auteurs affirment actuellement dans les livres de gastroentérologie que les bactéries entéropathogènes sont presque autant retrouvées chez des chiens sains que chez des chiens atteints de diarrhée, et que le rôle de ces bactéries dans l'apparition des signes cliniques est par conséquent très difficile à définir (Steiner 2008 ; Washabau et Day, 2013). En outre, *Clostridium perfringens* a été identifiée chez environ 80% de chiens sains et diarrhéiques (Weese et al, 2001 ; Marks et al, 2002). Aussi, *Clostridium difficile* a été isolée dans plus de 40% d'échantillons fécaux provenant à la fois de chiens sains et de chiens présentant de la diarrhée (Ettinger et Feldman, 2010).

Paradoxalement, même si aucun lien de causalité direct n'a été établi entre ces bactéries et l'apparition de signes cliniques digestifs chez le chien, on retrouve dans les livres de référence précédemment cités des tableaux présentant les signes cliniques associés à chaque type d'infection bactérienne (Washabau et Day, 2013). Ces données ne sont pas basées sur des études réalisées chez le chien mais plutôt extrapolées de la médecine humaine. Il est aujourd'hui tout à fait envisageable qu'un parallélisme abusif soit effectué entre l'Homme et l'animal, et que les bactéries à l'origine de diarrhée chronique chez l'Homme ne soient pas toutes des causes de diarrhée chez le chien (Westermarck, 2016).

Ces dernières années, de nombreuses études se sont intéressées à la composition de la microflore intestinale du chien. Malgré les progrès réalisés, celle-ci reste complexe et il est encore très difficile de distinguer une microflore normale d'une microflore anormale. Ainsi, des investigations supplémentaires sont nécessaires afin d'établir le pouvoir pathogène exact

des différents organismes cités et de nombreux autres agents bactériens jouant probablement un rôle dans certaines entérocopathies chroniques du chien. Par exemple, une souche d'*Escherichia coli* adhérente-invasive (ou AIEC : Adherent-Invasive Escherichia Coli) a récemment été identifiée comme la cause de la colite histiocytaire ulcéreuse chez le chien, maladie autrefois considérée comme auto-immune.

#### 1.2.3.2 Identification de colopathies répondant aux antibiotiques

Récemment, le terme de « diarrhée répondant aux antibiotiques » (DRA) a été défini pour qualifier certains types de diarrhées chroniques de l'intestin grêle pour lesquelles aucune cause sous-jacente (notamment infectieuse) n'a été identifiée et qui répondent complètement à un traitement antibiotique (Hall, 2011). Jusque dans les années 2000, ces diarrhées étaient regroupées sous le terme de « syndrome de prolifération bactérienne de l'intestin grêle » (ou SIBO : Small Intestinal Bacterial Overgrowth). Si ce syndrome est bien identifié chez l'Homme et notamment chez l'enfant, il est sujet à controverse chez les animaux de compagnie. Aujourd'hui, certaines études remettent en question l'existence d'une véritable augmentation primaire du nombre de bactéries intestinales et évoquent plutôt la présence d'une dysbiose intestinale. L'utilisation du terme DRA est alors préférée et actuellement recommandée (Hall 2011).

Certains chiens présentant une diarrhée chronique du côlon peuvent également répondre à un traitement antibiotique (Hall 2011 ; Lecoindre et al, 2010). Les résultats de plusieurs études menées récemment ont d'ailleurs appuyé cette affirmation (Volkman et al, 2017 ; Livet, 2013). Par extension, on pourra alors parler de colopathies répondant aux antibiotiques, même si ce terme n'est que très rarement employé à l'heure actuelle. Ces colopathies concernent des jeunes chiens de grande race, avec une prédisposition pour les Bergers Allemands. Elles ne sont pas reconnues chez les petites races et ne semblent pas se déclarer chez des animaux âgés (Hall, 2011).

Au fur et à mesure des années, plusieurs hypothèses ont été évoquées concernant les causes de DRA.

Historiquement, la pathogénie suspectée de cette affection était reliée à une augmentation idiopathique du nombre de bactéries intestinales. Aujourd'hui, face à l'absence de preuve d'une réelle prolifération bactérienne non contrôlée, les hypothèses diagnostiques sont plutôt centrées sur des anomalies de l'interaction hôte-bactéries. Certaines études évoquent une perméabilité intestinale anormale associée à une déplétion enzymatique de la bordure en brosse, à l'origine d'une dysfonction de la barrière intestinale. D'autres mentionnent une réaction immunitaire inappropriée de la muqueuse intestinale, une dysbiose ou encore une concomitance de ces différents mécanismes (Hall, 2011). Par exemple, les Bergers Allemands affectés présenteraient un défaut sécrétoire de la muqueuse intestinale en IgA, possiblement d'origine génétique (German et al, 2000c). Certaines études évoquent aussi des modifications de la reconnaissance bactérienne intestinale via les Toll-Like Receptors (TLR), à l'origine d'un dérèglement du système immunitaire et d'une possible perte de tolérance envers certains antigènes bactériens. En outre, Allenspach et ses collaborateurs ont mis en évidence une surexpression du TLR4

associée à une expression très basse du TLR5 dans tous les segments intestinaux de 13 Bergers Allemands présentant une DRCA ou une DRA, par rapport à des chiens sains de race Greyhound (Allenspach et al, 2010). Il a également été montré que les Bergers Allemands souffrant de DRA présentent une augmentation du nombre de lymphocytes T CD4 dans la *lamina propria* ainsi qu'une augmentation de l'expression de certaines cytokines (German et al, 2000b ; Peters et al, 2005). Le défaut sécrétoire en IgA pourrait alors être un épiphénomène relié à ces altérations du système immunitaire intestinal chez le Berger Allemand (Hall, 2011). L'implication possible d'un germe entéropathogène non identifié est également évoquée, incluant notamment *Helicobacter spp* ou une *Escherichia coli* entéropathogène. Le polymorphisme des TLR chez le Berger Allemand pourrait à nouveau expliquer sa susceptibilité génétique à une telle infection. Alternativement, l'infection pourrait être transmise pendant la périnatalité, de manière similaire à l'infection périnatale des jeunes Boxers par une *Escherichia coli* adhérente-invasive à l'origine de la colite histiocytaire ulcéreuse (Hall, 2011).

Enfin, plusieurs auteurs Finlandais ont récemment défini une possible forme spécifique de DRA : la « diarrhée répondant à la tylosine » (ou TRD : Tylosin-Responsive Diarrhea). Ce terme fait référence à des chiens présentant une diarrhée chronique de l'intestin grêle ou du côlon répondant à l'administration de tylosine en quelques jours (24h à 3 jours généralement). La TRD concerne des chiens jeunes ou d'âge moyen, de grande race, sans prédisposition de race identifiée (Westermarck et al, 2005b ; Kilpinen et al, 2011). La cause de cette affection demeure cependant inconnue malgré les recherches. La présence d'un germe entéropathogène spécifique sensible à la tylosine est suspectée, mais plusieurs causes sous-jacentes pourraient être impliquées. Aujourd'hui, il n'est pas identifié pourquoi la tylosine présente un effet favorable chez certains chiens présentant une entéropathie ou une colopathie chronique.

-Depuis les années 1980, l'ensemble des ouvrages de gastro-entérologie évoque les colopathies chroniques d'origine bactérienne chez le chien, et notamment les infections à *Clostridium spp*, *Salmonella spp* et *Campylobacter spp*. Néanmoins, ces dernières années, l'importance de ces colopathies et notamment des clostridioses est de plus en plus remise en question.

-Il a été montré que certains jeunes chiens de grande race atteints de diarrhée chronique du côlon, a priori non infectieuse, répondent complètement à un traitement antibiotique. Ces chiens sont atteints de « diarrhée répondant aux antibiotiques » (DRA). Ce terme a été défini dans les années 2000 et remplace celui de « syndrome de prolifération bactérienne intestinale » (SIBO) face à l'absence de preuves d'une réelle augmentation du nombre de bactéries intestinales chez les chiens affectés.

-La pathogénie des DRA demeure inconnue mais pourrait impliquer une dysbiose primaire ou une perte de tolérance immunitaire à certains antigènes bactériens liée à des mutations des TLR, notamment chez le Berger Allemand.

#### 1.2.4 La colite histiocytaire ulcéreuse (CHU) : vers une cause infectieuse

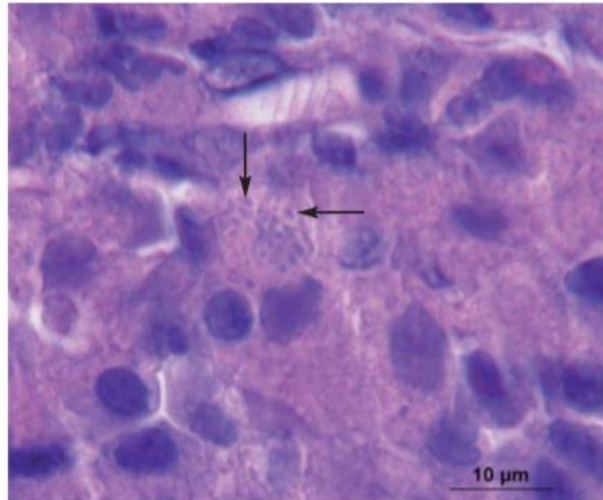
La colite histiocytaire ulcéreuse canine (CHU), également appelée colite ulcéreuse, est une forme rare de colite chronique, principalement rencontrée chez les Boxers et décrite sporadiquement chez des chiens d'autres races tels que les Bouledogues Français. La colite ulcéreuse a été décrite pour la première fois en 1965 aux Etats-Unis par Van Kruiningen dans un chenil de Boxers (Kruiningen, 1965). Elle a ensuite émergé en Australie, au Japon et en Europe.

Cette maladie affecte majoritairement des chiens jeunes de moins de 4 ans, sans prédisposition sexuelle, et se manifeste par des signes de colite sévère caractérisés par des selles mucoïdes, du ténésme et de l'hématochésie marquée. Les animaux concernés présentent également une perte de poids évoluant vers la cachexie dans certains cas sévères (**figure 4**).



**Figure 4 : Boxer cachectique atteint de colite histiocytaire ulcéreuse (source : Craven et al, 2011)**

La lésion histologique pathognomonique chez les Boxers atteints de CHU est l'infiltration de la muqueuse colique par un grand nombre d'histiocytes dont le cytoplasme est coloré positivement par l'acide périodique de Schiff (ou PAS : Periodic Acid Schiff) (**figure 5**). Cette infiltration s'accompagne régulièrement d'ulcérations de la muqueuse et d'une perte de cellules caliciformes. Ces lésions histologiques sont similaires à celles retrouvées dans la maladie de Whipple chez l'Homme. En effet, cette maladie rare est causée par l'infection bactérienne de l'intestin grêle par *Tropheryma whipplei*, et est diagnostiquée histologiquement par la présence d'inclusions intracytoplasmiques PAS positives dans les macrophages du chorion (Craven et al, 2011).



**Figure 5 : Coupe histologique de biopsie du côlon chez un chien atteint de colite ulcéreuse. Les flèches représentent des inclusions intracytoplasmiques PAS positives au sein d'un histiocyte (source : VetAgro Sup).**

Dans l'étude de Kruiningen en 1965, 6 chiens sur 9 présentant une colite ulcéreuse ont répondu à l'administration de chloramphénicol. Face à ces résultats, il évoquait alors la possible implication d'un agent bactérien, et plus particulièrement d'*Escherichia coli* dans la pathogénie de la maladie (Kruiningen, 1965).

Plusieurs études ont ensuite cherché à démontrer l'association entre la présence d'un pathogène et la CHU chez le chien. Par exemple, l'examen par microscopie électronique de prélèvements de muqueuse colique a révélé la présence de bactéries occasionnelles chez 4 chiens sur 13 atteints de CHU, et de très nombreux coccobacilles ressemblant à *Chlamydia spp* ont été observés dans les macrophages de 5 chiens (Kruiningen 1975). Cependant, ces observations n'étaient pas retrouvées dans les analyses histopathologiques d'autres études (Russel SW, 1971). Similairement, dans les années suivantes, *Mycoplasma spp* a été identifiée dans des prélèvements de côlon de 4 chiens sur 11 ainsi que dans les nœuds lymphatiques de drainage de 3 chiens sur 11 (Craven et al, 2011). Cependant, l'hypothèse que *Mycoplasma* constitue l'agent étiologique de la colite ulcéreuse a rapidement été réfutée puisque son inoculation chez des chiots Boxers de 2 mois n'a pas permis de reconduire les signes cliniques de la maladie (Bowe PS, 1982).

Certains auteurs ont alors supposé que les différentes bactéries visualisées dans les prélèvements étaient des pathogènes opportunistes, envahissant les tissus dans un contexte d'inflammation et d'ulcération (Hall, 1992). Dès lors, la CHU a été considérée comme une maladie à médiation immune idiopathique et a été classifiée parmi les MICI du côlon. Pour évaluer la réponse immunitaire au sein de la muqueuse colique, de l'immunohistochimie a été réalisée et a révélé une augmentation du nombre de plasmocytes à IgG, de lymphocytes T CD3+ et de cellules présentatrices d'antigènes à CMH II, similairement à ce qui est observé lors de rectocolite hémorragique chez l'Homme (Hall, 1992 ; German et al, 2000a).

Jusqu'en 2004, le traitement de la colite ulcéreuse consistait en l'administration d'agents immunosuppresseurs, souvent associés à des antibiotiques et/ou à un changement alimentaire. Cette prise en charge thérapeutique était généralement à l'origine d'une faible réponse clinique, menant parfois à l'euthanasie de certains animaux.

C'est au cours des 20 dernières années, sous l'impulsion des travaux de Simpson et Craven, que les connaissances étiologique et physiopathologique de la CHU ont majoritairement évolué. Deux études ont tout d'abord mis en évidence une rémission clinique longue chez des Boxers malades après l'administration d'enrofloxacin (Davies, 2004 ; Hostutler 2004). Ces observations ainsi que la mise en évidence en 1992 d'un agent bactérien responsable de la maladie de Whipple chez l'Homme ont motivé certains auteurs à rechercher un agent infectieux chez le chien par des techniques contemporaines de biologie moléculaire.

Chez tous les chiens d'une étude de 10 Boxers atteints de colite ulcéreuse, l'utilisation d'anticorps polyclonaux dirigés contre *Escherichia coli* a révélé la présence d'antigènes dans les macrophages de la *lamina propria* du côlon (Van Kruiningen, 2005). En 2006, l'utilisation de l'ARN ribosomique 16s dans le cadre de l'hybridation in situ en fluorescence (ou FISH : Fluorescence In Situ Hybridization) sur des biopsies coliques de 13 Boxers atteints de colite ulcéreuse a permis d'identifier une colonisation des histiocytes du chorion par des *Escherichia coli* adhérentes et invasives dans tous les prélèvements (Simpson et al, 2006).

Ces différentes observations ont permis de mettre en évidence une association entre la CHU et la présence d'un pathovar d'*Escherichia coli* adhérent et invasif dans la muqueuse colique des chiens affectés. Par ailleurs, cette souche présente des caractéristiques semblables à celles des AIEC identifiées chez l'Homme dans la maladie de Crohn (Craven et al, 2010a).

Afin de préciser le rôle de cette *Escherichia coli* dans la pathogénie de la CHU, Mansfield et ses collaborateurs ont mené une étude prospective sur 7 chiens. Des biopsies du côlon associées à une FISH ont été réalisées chez tous les chiens au moment du diagnostic puis chez 5 chiens après traitement antibiotique à l'enrofloxacin. Ce traitement a permis une résolution des signes cliniques chez tous les chiens en 15 jours. La FISH a révélé la présence d'*Escherichia coli* dans la muqueuse colique de tous les chiens avant traitement et est restée positive chez seulement 1 chien sur 5 après traitement. Chez ce chien, les prélèvements ont été réalisés dans un contexte de rechute des signes cliniques survenue 7 mois après l'administration du traitement. La mise en culture des biopsies a révélé la présence d'une *Escherichia coli* résistante à l'enrofloxacin, et une euthanasie a été décidée en raison de l'aggravation rapide de l'état clinique général. En conclusion, les auteurs ont mis en évidence une corrélation entre la résolution des signes cliniques et l'éradication d'*Escherichia coli* après l'administration d'enrofloxacin, ce qui suggère fortement que cette bactérie joue un rôle direct dans l'initiation et la progression de la maladie chez les Boxers génétiquement prédisposés à cette infection (Mansfield et al, 2009). Dans la continuité, une autre étude montrera que la sensibilité à l'enrofloxacin d'*Escherichia coli* impacte fortement la réponse clinique des animaux atteints de CHU (Craven et al, 2010a).

Des recherches ont alors été menées afin d'identifier la base génétique de la colite ulcéreuse chez le Boxer. Récemment, une étude d'association pangénomique a été conduite et a identifié un polymorphisme nucléotidique du gène NCF2 (Craven et al, 2010b). Chez l'Homme, une mutation de ce gène est à l'origine de la granulomatose septique chronique, maladie caractérisée par un défaut de phagocytose bactérienne liée à une anomalie de la NADPH oxydase et pouvant entraîner une colite chronique aux caractéristiques histologiques très proches de celles de la colite histiocytaire ulcéreuse canine (Craven et al, 2010b). Le gène NCF2 est alors considéré comme le gène candidat de la colite ulcéreuse du Boxer. Des études supplémentaires sont néanmoins nécessaires afin de confirmer son implication dans l'apparition de la maladie.

-La colite histiocytaire ulcéral (CHU) est une maladie décrite depuis 1965 qui concerne principalement de jeunes chiens de race Boxer. Avant les années 2000, de nombreux travaux de recherche ont échoué à associer la présence d'un agent pathogène au développement de la CHU. Elle a alors été considérée comme une maladie à médiation immunitaire idiopathique et classée parmi les MICI du côlon.

-A partir de 2004, plusieurs études successives ont rapporté une réponse clinique spectaculaire à l'administration d'enrofloxacin chez les chiens affectés et ont révélé la présence d'une souche d'*Escherichia coli* adhérente invasive dans la muqueuse colique de ces chiens, jouant un rôle direct dans l'initiation et la progression de la maladie.

-Des mutations génétiques sont très certainement impliquées dans le développement de la CHU chez le chien et font l'objet des dernières recherches publiées sur cette maladie.

-Alors que la CHU était autrefois associée à un pronostic défavorable voire sombre, la progression des connaissances étiologiques de cette maladie a permis de transformer son approche diagnostique, thérapeutique ainsi que son pronostic.

### 1.2.5 Evolution des connaissances étiologiques et physiopathologiques des MICI du côlon

#### 1.2.5.1 Définition et caractérisation des MICI du côlon

Chez l'Homme, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont bien définies et regroupent deux entités pathologiques distinctes : la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique. Des entéropathies inflammatoires chroniques similaires ont été identifiées chez les animaux et ont alors fait l'objet de nombreuses comparaisons et recherches (Cerquetella et al, 2010). Chez le chien notamment, le terme « MICI » désigne un groupe d'affections gastro-intestinales idiopathiques caractérisées par une inflammation chronique de la *lamina propria* de l'intestin grêle et/ou du côlon pour laquelle aucune cause sous-jacente n'a été identifiée (Ettinger et Feldman, 2010).

Les points communs et les différences des MICI du chien et de l'Homme, ainsi que l'utilisation confuse de ce terme dans la littérature feront l'objet d'une discussion dans la troisième partie de ce travail.

Les MICI du chien sont classées à la fois en fonction de la partie du tube digestif atteinte et en fonction de critères histopathologiques définis par le type de cellules inflammatoires prédominantes au sein de la muqueuse prélevée. Lorsque le côlon est affecté, on distingue classiquement plusieurs entités : la colite lympho-plasmocytaire (qui représente la forme la plus fréquente de MICI du côlon), la colite éosinophilique, la colite suppurative ou neutrophilique et l'entérocolite granulomateuse transmurale (Lecoindre et al, 2010). Rappelons qu'aujourd'hui, l'origine de la CHU est reconnue comme très certainement infectieuse et non plus idiopathique. Comme indiqué plus haut, la majorité des auteurs sépare alors cette maladie des MICI du côlon.

Généralement, les MICI sont soit diffuses, impliquant alors l'ensemble du tube digestif, soit limitées à l'intestin grêle. L'atteinte isolée du côlon est relativement rare (Ettinger et Feldman,



2010). Dans une étude rétrospective de 136 cas de diarrhée chronique, 1 seul chien sur 22 atteint de MICI (4,5%) présentait une infiltration isolée du côlon (Volkman et al, 2017).

Ces différences de distribution ne sont aujourd'hui pas expliquées, mais les mécanismes physiopathologiques à l'origine de l'inflammation sont supposés être les mêmes quelle que soit la partie du tube digestif affectée (Ettinger et Feldman, 2010). Depuis trente ans, de très nombreuses investigations ont été menées afin de préciser l'étiologie et la pathogénie des MICI chez l'Homme et les animaux, notamment par le biais de modèles expérimentaux. Même si l'origine des MICI n'est toujours pas complètement comprise aujourd'hui, des études ont progressivement vu le jour et ont permis d'identifier des probables mécanismes pathogéniques.

### *1.2.5.2 Etiologie et pathogénie des MICI*

#### *1.2.5.2.1 Hypothèses historiques*

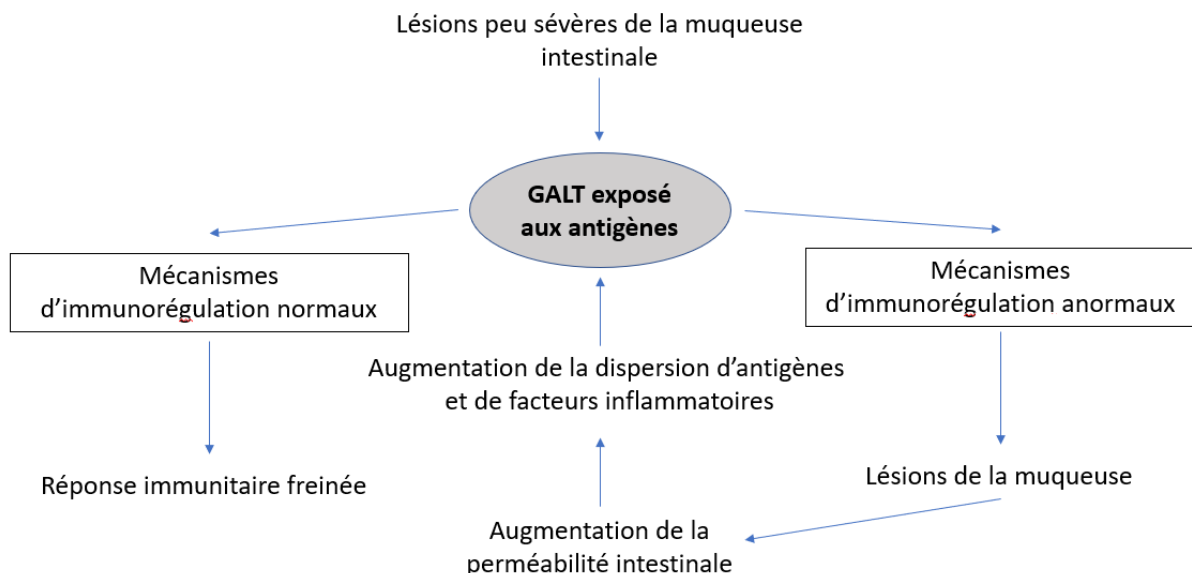
Par définition, les MICI sont des maladies idiopathiques. Néanmoins, dans les années 1990, de nombreuses causes sous-jacentes étaient suspectées en médecine vétérinaire, incluant notamment le parasitisme, une infection bactérienne, l'allergie alimentaire, la génétique, le stress ou un dérèglement du système immunitaire (Bush, 1984 ; Simpson, 1998 ; Strombeck et Guilford, 1996). A cette époque, deux principales hypothèses ont été explorées à la fois chez l'Homme et le chien pour expliquer le développement de ces maladies (Jergens, 1999).

La première est celle d'une réponse immunitaire appropriée à la présence d'un germe pathogène non identifié (Jergens, 1999). La suspicion d'une cause bactérienne est primitivement fondée sur la réponse clinique occasionnelle aux antibiotiques. Chez certains chiens atteints de diarrhée chronique idiopathique, des cliniciens ont observé une réponse clinique à l'administration de métronidazole, de tylosine ou de sulfasalazine, tandis que chez l'Homme l'administration de métronidazole permettait de maintenir une rémission clinique après la chirurgie (Ettinger, 1989 ; Jergens, 1999). L'implication de microorganismes pathogènes dans les MICI a alors été amplement investiguée. Des études expérimentales ont révélé que des souris élevées dans des conditions environnementales conventionnelles développaient des MICI, contrairement aux souris élevées dans un environnement exempt de germes (Jergens, 1999). D'autres chercheurs ont montré la présence d'une réaction spécifique d'anticorps à des antigènes bactériens intestinaux associée à l'absence de réaction à des antigènes alimentaires ou épithéliaux chez une souche de souris atteinte de colite (Brandwein SL, 1997). Cependant, les études menées chez le chien ont échoué à mettre en évidence un agent bactérien causal spécifique. Certains auteurs envisagent alors la possibilité que la flore intestinale commensale joue un rôle pathogène secondaire au sein d'un tractus digestif génétiquement prédisposé aux MICI (Ettinger, 1989).

La seconde hypothèse est celle d'une réponse à médiation immune anormale (Jergens, 1999). Comme chez l'Homme, cette hypothèse a rapidement fait consensus auprès des différents auteurs en médecine vétérinaire et a été appuyée par la réponse clinique de nombreux chiens à une alimentation hypoallergénique ainsi qu'à l'administration d'agents immunomodulateurs (Ettinger, 1989 ; Strombeck et Guilford, 1996). En outre, le développement des MICI impliquerait une hypersensibilité de l'hôte à une diversité d'antigènes bactériens, alimentaires

ou épithéliaux (Jergens, 1999). Cependant, l'origine de cette hypersensibilité n'est pas encore démontrée (Strombeck et Guilford, 1996). Certains auteurs pensent que ce phénomène immunitaire serait déclenché par un dysfonctionnement primaire des mécanismes d'immunorégulation du tissu lymphoïde associé au tube digestif (ou GALT : Gut-Associated Lymphoid Tissue) (Stonehower et al, 1998 ; German et al, 2001). Également, une augmentation de la perméabilité intestinale, primaire (génétique) ou secondaire à des lésions induites par une cause sous-jacente non identifiée pourrait favoriser la dispersion antigénique au sein de la *lamina propria*, à l'origine du débordement des mécanismes régulateurs de l'immunité (Strombeck et Guilford, 1996 ; Hall et Batt, 1990). Enfin, certains auteurs évoquent également l'implication de phénomènes auto-immuns. Chez l'Homme, il a été montré qu'environ 60% des patients souffrant de rectocolite hémorragique présentaient des auto-anticorps dirigés contre les colonocytes (Snook, 1990). Plusieurs mécanismes pourraient être impliqués. Par exemple, la dysfonction des lymphocytes T régulateurs laisserait échapper un clone lymphocytaire auto-réactif. Alternativement, certains antigènes luminaux pourraient partager des déterminants antigéniques avec des tissus sains et entraîner une déviation de la réponse immunitaire (Strombeck et Guilford, 1996). Dans tous les cas, l'initiation de cette réponse immunitaire serait à l'origine d'un cercle vicieux caractérisé par une exposition antigénique supplémentaire aggravant la réaction inflammatoire et l'augmentation de la perméabilité intestinale (**figure 6**) (Strombeck et Guilford, 1996 ; Simpson, 1998).

Ainsi, le type de réaction d'hypersensibilité associé aux caractéristiques propres des antigènes impliqués déterminerait la nature et la sévérité de l'infiltrat inflammatoire au sein de la partie du tube digestif concernée. Histologiquement, la présence des différentes cellules inflammatoires et des remaniements architecturaux de la muqueuse intestinale serait alors le reflet de cette réaction inflammatoire non spécifique à médiation immunitaire (Ettinger, 1989).



**Figure 6 : Exemple de mécanismes pathogéniques suspectés des MICI dans les années 1990 (source : Strombeck et Guilford, 1996)**

#### 1.2.5.2.2 Concept pathogénique actuel chez l'homme

L'hypothèse d'une pathogénie multifactorielle a progressivement été étudiée chez l'Homme et a gagné de plus en plus d'intérêt dans les années 2000. De nombreux travaux de recherche ont été menés et ont mis en exergue des prédispositions génétiques aux MICI, ainsi que l'implication de facteurs environnementaux, du microbiote intestinal et de réponses immunitaires inadéquates dans la pathogénie de la maladie (Podolsky, 2002 ; Danese, 2006 ; Kugathasan, 2007). Ainsi, le concept pathogénique actuel des MICI chez l'Homme repose sur une combinaison de facteurs environnementaux, bactériens, génétiques et immunitaires à l'origine d'une perte de la tolérance immunitaire à des antigènes luminaux bactériens (Zhang, 2014).

#### Facteurs immunologiques :

Au sein du tractus digestif, l'homéostasie est maintenue par l'équilibre entre les réactions contre les agents pathogènes et la tolérance envers la flore commensale et les autres antigènes intraluminaux inoffensifs. L'immunité innée représente la première ligne de défense contre les agents pathogènes. Constituée d'une barrière physique (épithélium digestif en outre) et d'une composante cellulaire, elle permet une réponse non spécifique et rapide à différents stimuli étrangers. Cette réponse est médiée par de nombreuses cellules telles que les cellules épithéliales, les cellules dendritiques, les neutrophiles ou encore les macrophages.

Cette forme d'immunité débute par la reconnaissance d'antigènes microbiens. Des récepteurs spécifiques de l'immunité innée, les PRR (Pattern Recognition Receptor), permettent la reconnaissance de motifs moléculaires associés à des germes pathogènes, les PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns). Parmi les PRR, les Toll-Like Receptors (TLRs) situés à la surface des cellules et les NOD-like receptors (NLRs) situés dans le cytoplasme jouent un rôle prépondérant dans l'activation des cellules de l'immunité innée. Une fois ces récepteurs stimulés, ils débutent leur activité pro-inflammatoire, participent directement à l'élimination des pathogènes et orientent l'immunité adaptative.

De récentes études immunologiques ont révélé des dysfonctionnements de l'immunité innée et adaptative lors de MICI, contribuant à la réponse inflammatoire disproportionnée. En particulier, des modifications fonctionnelles et d'expression de plusieurs TLRs et des NOD ont été mises en évidence. De plus, une augmentation de la perméabilité intestinale, une barrière épithéliale défective et une diminution de la sécrétion de peptides antimicrobiens ont également été observées chez les patients atteints de MICI et participent certainement à la pathogénie de la maladie. Ainsi, le dérèglement de l'immunité innée contribue très certainement à la perte de la tolérance immunitaire à certains antigènes et à l'activation inadéquate de voies inflammatoires.

### Facteurs génétiques :

Au cours des dernières décennies, les avancées technologiques en matière d'analyse et de séquençage ADN, ainsi que la réalisation de nombreuses études d'association pangénomique (ou GWAS : Genome-Wide Association Study) et l'identification de polymorphismes nucléotidiques (ou SNP : Single Nucleotide Polymorphism) ont permis d'améliorer la compréhension de la part génétique impliquée dans le développement des MICI. Chez certains patients, des mutations génétiques des gènes NOD2, ATG16L1 et IRGM ont notamment été mises en évidence, à l'origine d'un déficit de reconnaissance et d'autophagie<sup>1</sup> des bactéries intraluminales. Récemment, une association significative entre les MICI et une mutation du gène IL23R a été décrite. Le gène IL23R code pour le récepteur à l'interleukine IL-23, cytokine pro-inflammatoire impliquée dans le recrutement des cellules Th17. Ces cellules libèrent un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires (IL-17, IL-22, TNF...) à l'origine de lésions tissulaires et du passage supplémentaire d'antigènes à travers la *lamina propria*. La réaction inflammatoire qui s'en suit ne peut pas être régulée par les mécanismes conventionnels, menant ainsi à l'infiltrat inflammatoire observé lors de MICI.

### Implication du microbiote :

La dysbiose intestinale est un phénomène bien décrit lors de MICI. De nombreuses études se sont intéressées à la composition de la flore intestinale chez les patients atteints de MICI et ont montré une réduction significative de la biodiversité du microbiome fécal chez ces patients, une sous-représentation de certaines bactéries ainsi qu'une sur-représentation d'entérobactéries telles qu'*Escherichia coli* (Zhang, 2014). D'ailleurs, un nouveau phénotype d'*Escherichia coli* a été mis en évidence dans la maladie de Crohn, l'*Escherichia coli* adhérente-invasive (AIEC), semblable à celui impliqué dans la pathogénie de la CHU chez le chien. Les différentes études menées montrent son implication dans la pathogénie des MICI chez l'Homme. Son infection pourrait être une conséquence de l'inflammation mais pourrait aussi causer elle-même davantage d'inflammation et de dysbiose intestinale (Martinez-Madina et Garcia-Jil, 2014).

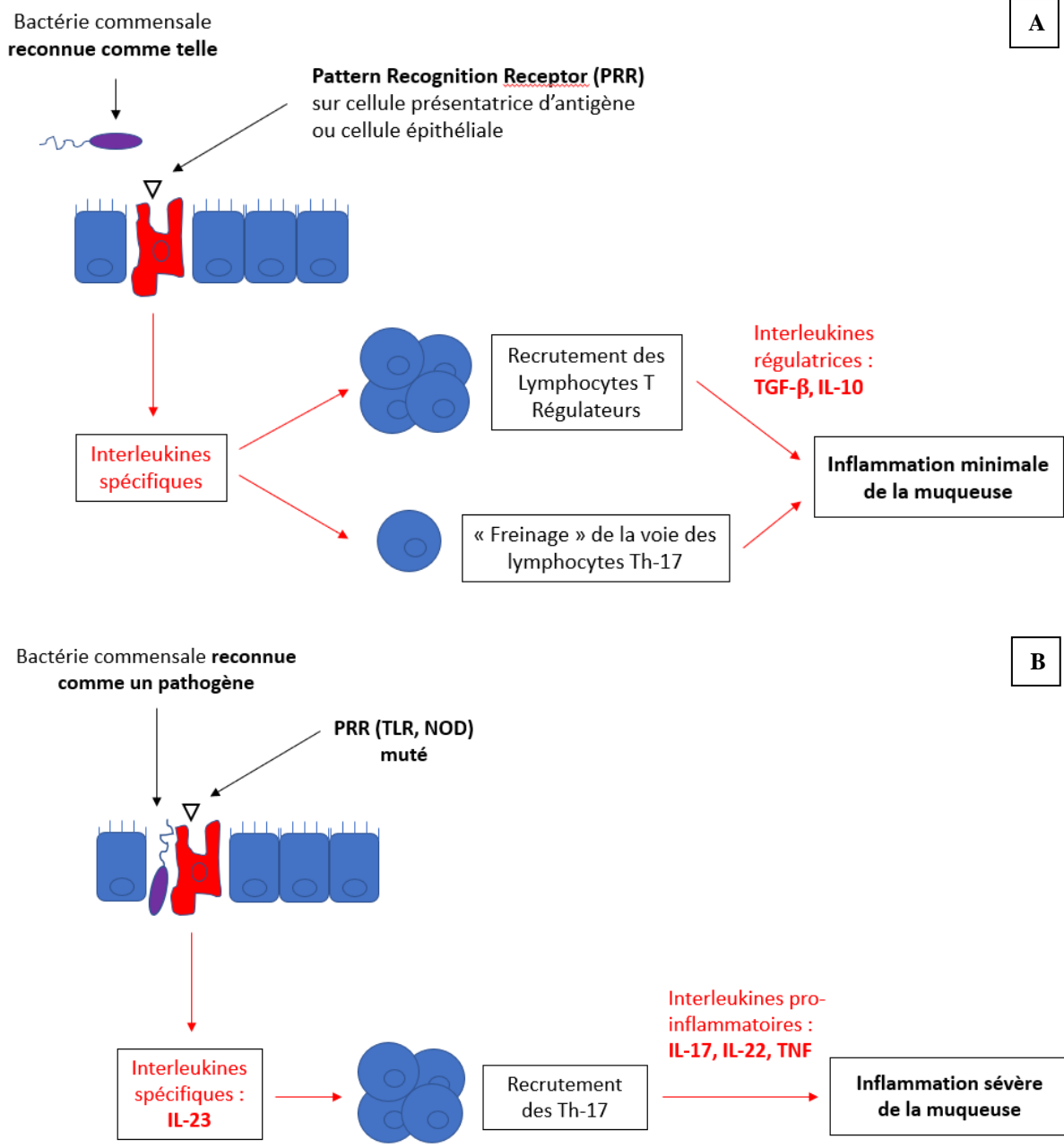
#### 1.2.5.2.3 Concept pathogénique actuel chez le chien

Ce concept pathogénique multifactoriel a donc été envisagé et étudié chez le chien au cours des deux dernières décennies. La présence d'un plus grand nombre de cellules productrices d'IgE dans le tractus digestif de chiens souffrant de MICI par rapport à des chiens sains conforte l'hypothèse précédemment avancée de réactions d'hypersensibilité dans la pathogénie de la maladie, notamment dirigées contre des antigènes luminaux (Locher, 2001). Comme chez l'Homme, le développement des MICI chez le chien serait la conséquence d'un dérèglement de l'immunité intestinale chez des individus génétiquement prédisposés (Jergens et Simpson, 2012). De récentes recherches montrent que les chiens atteints de MICI pourraient présenter

---

<sup>1</sup> L'autophagie est un mécanisme de dégradation lysosomale qui contribue au contrôle des agents infectieux intracellulaires et à la régulation de réponses immunitaires innées et adaptatives.

des altérations de la barrière intestinale, du système immunitaire inné et adaptatif et des changements du microbiome intestinal, à l'origine d'une perte de tolérance aux antigènes luminaux (Ettinger et Feldman, 2010). Cette perte de tolérance entrainerait le développement d'une inflammation chronique intestinale et est un des mécanismes les plus étudiés aujourd'hui pour expliquer le processus pathogénique des MICI chez le chien (**figure 7**) (Cerquetella et al, 2010). A ce propos, la diminution de l'apoptose lymphocytaire mise en évidence dans la muqueuse intestinale de chiens atteints de MICI pourrait participer à cette perte de tolérance et favoriser la persistance du processus inflammatoire (Dandrieux, 2008). De même, des facteurs génétiques jouent probablement un rôle central dans la pathogénie de la maladie chez le chien, menant à une réponse immunitaire inadéquate envers la microflore commensale intestinale. Plusieurs études se sont notamment intéressées à l'expression des TLR. Une étude menée en 2008 a montré que les TLR 2, 4 et 9, qui sont par nature stimulés par des bactéries, étaient surexprimés chez les chiens présentant une MICI par rapport aux chiens sains (Burgener et al, 2008). Une autre étude a montré une corrélation entre la sévérité de la maladie et l'expression intestinale du TLR2 (McMahon et al, 2007). Enfin, des polymorphismes nucléotidiques du TLR5 ont été associés à une augmentation du risque de développement de MICI dans 38 races (Kathrani et al, 2011). Parallèlement, une étude a montré que les bactéries de la flore intestinale de chiens atteints de MICI étaient différentes de celles de la microflore normale, renforçant ainsi l'idée d'une corrélation entre des changements du microbiome et les MICI chez les chiens prédisposés à cette affection (Xenoulis et al, 2008).



**Figure 7 : Mécanismes impliqués dans la tolérance immunitaire (A) et pathogénie suspectée des MUCI à l'heure actuelle (B) (source : Washabau et Day, 2013)**

En ce qui concerne l'alimentation, il est aujourd'hui admis qu'elle ne joue probablement pas un rôle direct dans la pathogénie des MUCI, mais de nombreux composants alimentaires peuvent avoir des effets délétères ou bénéfiques sur la microflore et la muqueuse intestinale, et les changements alimentaires pourraient influencer le processus inflammatoire dans la muqueuse des chiens atteints de MUCI. A ce jour, l'implication des antigènes alimentaires dans la pathogénie des MUCI du chien n'a pas vraiment été étudiée. Cependant, l'alimentation est considérée comme une part intégrale de l'approche thérapeutique de cette maladie (Ettinger et Feldman, 2010).

Précisons enfin que similairement à la colite histiocytaire ulcéreuse pour laquelle une origine infectieuse a récemment été identifiée, la colite éosinophilique et la colite neutrophilique pourraient être le reflet d'une cause sous-jacente non identifiée. Il est aujourd'hui supposé que l'infiltration éosinophilique serait le résultat d'une réaction d'hypersensibilité à des antigènes alimentaires ou parasitaires, tandis que l'infiltration neutrophilique serait secondaire à un agent bactérien non diagnostiqué tel que *Campylobacter spp*, connu pour attirer les polynucléaires neutrophiles. Cependant, ces suggestions ne sont pas basées sur des preuves scientifiques (Ettinger et Feldman, 2010).

-Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des maladies connues depuis plusieurs dizaines d'années à la fois chez l'Homme et le chien et caractérisées par une inflammation idiopathique de l'intestin grêle et/ou du côlon.

-Dans les années 1990, les gastroentérologues ont majoritairement suspecté l'implication d'une réaction d'hypersensibilité dans le développement des MICI.

-En dépit de très nombreux travaux de recherches menés ces trente dernières années, l'origine exacte des MICI demeure inconnue aujourd'hui. Néanmoins, des mécanismes pathogéniques ont récemment été identifiés chez l'Homme et sont également suspectés chez le chien. Le développement des MICI serait la conséquence d'une perte de tolérance immunitaire à des antigènes luminaux associée à des réactions inflammatoires disproportionnées chez des individus génétiquement prédisposés. Des facteurs environnementaux ainsi que le microbiote pourraient également jouer un rôle dans la pérennisation de l'inflammation intestinale.

### **1.3 Caractérisation des colopathies chroniques fonctionnelles**

Précédemment, plusieurs changements évolutifs relatifs aux colopathies fonctionnelles ont été observés dans les classifications des colopathies chroniques. Ces changements sont le reflet de l'évolution et de la caractérisation de certaines notions qui seront abordées dans cette partie.

#### *1.3.1 Du syndrome du côlon irritable à la notion de diarrhée du côlon chronique idiopathique*

Les colopathies chroniques fonctionnelles chez le chien sont caractérisées par une diarrhée chronique d'origine colique en l'absence de cause identifiée et en l'absence de lésions histologiques inflammatoires remarquables.

Ce type de diarrhée était autrefois appelé par certains auteurs « diarrhée du côlon induite par le stress ». En effet, certains types particuliers de chiens semblaient surreprésentés, comme les chiens de travail, de spectacle ou ayant vécu des perturbations environnementales. Le Berger Allemand semblait également prédisposé (Pidgeon, 1983).

A l'instar de la classification des troubles digestifs fonctionnels chez l'Homme, l'ensemble des colopathies fonctionnelles chez le chien a ensuite rapidement été regroupé sous le terme de « syndrome du côlon irritable ».

Même si certains auteurs précisent alors que son existence n'est pas prouvée chez le chien, comme Richter en 1989 dans la 3<sup>ème</sup> édition de l'Ettinger, ce terme a depuis été massivement employé par les cliniciens et repris dans les différents livres de médecine interne et de gastroentérologie jusqu'aujourd'hui.

Le syndrome du côlon irritable est une entité pathologique bien connue chez l'Homme. Selon la dernière version de la classification de Rome établie en médecine humaine, ce syndrome est défini comme un désordre fonctionnel chronique du tractus digestif se manifestant par une douleur abdominale associée à des troubles de la motilité colique se manifestant par une diarrhée et/ou de la constipation. D'autres signes cliniques tels que des ballonnements et de la distension abdominale sont souvent retrouvés (Lacy et Patel, 2017). La pathogénie du syndrome du côlon irritable n'est pas encore complètement élucidée, mais une dérégulation de l'axe « intestin-cerveau » d'origine multifactorielle est fortement suspectée. Des spasmes intestinaux, une hypersensibilité viscérale, des facteurs de stress environnementaux et la psychopathologie individuelle intrinsèque sont entre autres certainement impliqués dans le déclenchement de ce syndrome (Lecoindre et Gaschen, 2011). L'alimentation et le stress constituent également des facteurs favorisant l'apparition de ces troubles digestifs fonctionnels.

Chez le chien, le syndrome du côlon irritable n'est pas aussi uniformément et consensuellement défini. Des troubles de la motilité colique sont également suspectés chez les chiens présentant une colopathie fonctionnelle et expliquent le rapprochement naturellement opéré avec les troubles fonctionnels digestifs retrouvés chez l'Homme. C'est aussi pourquoi l'appellation « côlon spastique » est fréquemment utilisée par les cliniciens.

La motilité du côlon du chien est caractérisée par différents types de contractions spécifiques, permettant à la fois l'absorption finale d'eau et d'électrolytes et le stockage des matières fécales. Des troubles de la motilité du côlon ont été mis en évidence chez les chiens souffrant de colite et sont caractérisés par une augmentation des contractions géantes associée à une diminution du brassage des selles, se traduisant cliniquement par une augmentation de la fréquence de défécation, une urgence à la défécation et du ténesme (Sethi et Sarna, 1991). De même, d'autres études ont montré une corrélation entre des facteurs de stress et une altération de la motilité intestinale dans l'espèce canine (Cerquetella et al, 2018). Cependant, à ce jour, aucune étude de motilité intestinale n'a été réalisée sur des chiens présentant des colopathies chroniques non inflammatoires telles que celles fréquemment assimilées au syndrome du côlon irritable. C'est pourquoi l'appellation « diarrhée du côlon chronique idiopathique » (CILBD) a pour la première fois été employée par Leib en 2000, puis par Lecoindre et Gaschen en 2011. Malgré une différence purement descriptive, les auteurs suggèrent l'utilisation de ce terme tant que des études portant sur la motilité colique et la sensibilité viscérale des chiens atteints de colopathie fonctionnelle n'ont pas été réalisées (Lecoindre et Gaschen, 2011).



### 1.3.2 Identification de diarrhées répondant aux fibres

Il n'existe que très peu de séries de cas de chiens présentant une diarrhée du côlon chronique idiopathique (CILBD). Même si les colopathies fonctionnelles semblent affecter de nombreux chiens aujourd'hui, elles restent peu documentées.

En 2000, Leib décrit 37 chiens présentant une diarrhée chronique intermittente d'origine colique, pour lesquels l'ensemble des examens complémentaires (recherche de parasites, cytologie rectale et biopsies par endoscopie entre autres) n'a pas révélé d'anomalie significative. Un diagnostic de CILBD a alors été établi. Sur 27 chiens pris en charge par une alimentation hyperdigestible complémentée avec des fibres de psyllium, 96% ont présenté une rémission clinique à long terme. Par ailleurs, des traits de personnalité anormaux (anxiété de séparation, agressivité, hypersensibilité aux bruits...) ou des facteurs de stress environnementaux ont été identifiés chez 14 chiens. Tous ces chiens ont néanmoins répondu complètement à la supplémentation en psyllium seule.

Dix ans plus tard, une étude prospective est menée sur un effectif faible de 19 chiens atteints de CILBD. Le diagnostic est établi sur la base de l'absence de réponse à un traitement antiparasitaire et à un changement alimentaire pendant 3 semaines, associée à l'absence de lésions macroscopiques et histologiques du côlon. Une alimentation riche en fibres est prescrite à tous les chiens. Une très bonne réponse clinique a été observée chez 63% des chiens 1 mois après la réalisation du changement alimentaire, 21% ont répondu à l'ajout de molécules psychotropes, tandis que les 16% restants ont échappé à l'ensemble des traitements à long terme. Sur l'ensemble des 19 chiens, 8 (soit 42%) présentaient des modifications comportementales. Parmi eux, autant de chiens ont répondu à l'administration seule de fibres qu'à l'utilisation combinée de fibres et d'agents psychotropes (Lecoindre et Gaschen, 2011).

Les résultats de ces 2 études révèlent que la majorité des chiens atteints de « diarrhée du côlon chronique idiopathique » (CILBD) répondent à la seule complémentation alimentaire en fibres. Un faible nombre de chiens ne répond pas aux fibres et nécessite l'administration de médicaments psychotropes. L'appellation « Fiber-Responsive Large Bowel Diarrhea » (FRLBD) a alors été employée à partir des années 2000 pour désigner les colopathies chroniques fonctionnelles répondant aux fibres. Ainsi, parmi les « diarrhées du côlon chroniques idiopathiques » (CILBD), de nombreux auteurs ont réalisé une distinction entre les « diarrhées répondant aux fibres » (FRLBD) d'un côté et le « syndrome du côlon irritable » de l'autre (Steiner, 2008 ; Moore et Morgan, 2008).

Curieusement, ces deux études montrent que la présence de troubles comportementaux n'est pas rare chez les chiens répondant à l'administration seule de fibres. Dans l'étude de Leib, même s'il n'était pas possible d'établir une corrélation exacte entre la survenue d'événements stressants et celle de la diarrhée chez les chiens concernés, l'auteur écrit que ces derniers pourraient en réalité être atteints du « syndrome du côlon irritable » (Leib, 2000).

Ainsi, comme l'évoque Steiner, la relation entre les « diarrhées répondant aux fibres » (FRLBD) et le « syndrome du côlon irritable » n'est pas clairement établie. S'il est possible que les « FRLBD » représentent bien un syndrome à part entière, elles pourraient également constituer un sous-ensemble du « syndrome du côlon irritable » (Steiner, 2008).

Au cours des deux dernières décennies, la terminologie employée pour désigner les colopathies chroniques fonctionnelles du chien a considérablement varié selon les auteurs et a pu mener à des confusions, expliquant très probablement l'observation faite dans la partie 1.1.1 que de nombreux auteurs parlent uniquement de « syndrome du côlon irritable » dans les classifications des colopathies chroniques les plus récentes et ne réalisent plus la distinction entre les diarrhées répondant aux fibres (FRLBD) et le syndrome du côlon irritable. Ce sujet sera discuté dans la dernière partie de ce travail. Les deux études citées ci-dessus feront également l'objet d'une analyse critique plus approfondie.

-En l'absence d'études physiopathologiques menées chez les chiens atteints de colopathie chronique fonctionnelle, la notion de « syndrome du côlon irritable » empruntée à la médecine humaine a évolué en 2000 vers celle de « diarrhée du côlon chronique idiopathique » (CILBD), bien que la différence ne soit que purement descriptive.

-Deux séries de cas ont été publiées et montrent que la majorité des chiens atteints de CILBD répondent à l'administration seule de fibres. Les « diarrhées répondant aux fibres » (FRLBD) ont alors été définies et séparées du syndrome du côlon irritable par de nombreux auteurs dans les années 2000. Malgré tout, la distinction entre ces deux entités pathologiques n'est pas clairement établie.

**Tableau IV : Comparaison des données cliniques et des réponses aux traitements des chiens des deux études portant sur les « diarrhées du côlon chroniques idiopathiques » (CILBD) (source : K.Mourou)**

	Leib, 2000	Lecoindre et Gaschen, 2011
<b>Nombre de chiens</b>	37	19
<b>Age moyen</b>	6	6.3
<b>Durée des signes cliniques</b>	1 à 65 mois	3 à 24 mois
<b>Mucus dans les selles</b>	34 (92%)	19 (100%)
<b>Ténesme</b>	22 (59%)	19 (100%)
<b>Consistance des selles</b>	Score fécal moyen 2/5 (selles non formées)	Liquide chez 8 chiens (42%)
<b>Hématochézie</b>	29 (78%)	9 (47%)
<b>Vomissements</b>	23 (62%)	8 (42%)
<b>Perte de poids</b>	3 (8%)	Aucune rapportée
<b>Douleur abdominale pendant les épisodes</b>	5 (13%)	6 (32%)
<b>Traits de personnalité anormaux, facteurs de stress environnementaux</b>	14 (38%)	8 (42%)
<b>Réponse à long-terme à la supplémentation en fibres seule</b>	26/27 (96%)	12 (63%)
<b>Réponse aux traitements psychotropes</b>	Non évaluée	4 (21%)
<b>Absence de réponse au traitement</b>	1 (4%)	3 (16%)

## 2 Evolution de la démarche diagnostique et thérapeutique lors de colopathie chronique

**Introduction :** Identifier une colopathie chronique

Face à une diarrhée chronique, il est important de questionner le propriétaire sur les caractéristiques de la défécation et des selles en elles-mêmes. En effet, certains signes cliniques permettent de localiser anatomiquement l'atteinte digestive (Ettinger, 1989 ; Ettinger et Feldman, 2010). En outre, une nette augmentation de la fréquence des selles, des selles liquides de volume normal ou diminué avec la présence de mucus et/ou de sang en nature, l'urgence à la défécation et le ténesme sont typiques d'une atteinte colique (**figure 8**). De plus, lors d'atteinte colique pure, l'état général est le plus souvent conservé (**tableau V**).

**Tableau V : Comparaison des caractéristiques des diarrhées de l'intestin grêle et du côlon**  
(source : Washabau et Day, 2013)

Signes Cliniques	Intestin Grêle	Côlon
Fréquence de défécation	Normale à légèrement augmentée (2 à 4 fois par jour)	Très augmentée (> 5 fois par jour)
Urgence à la défécation	Absente	Généralement présente
Ténesme	Absent	Généralement présent
Volume des selles	Augmenté	Normal à diminué
Mucus	Généralement absent	Souvent présent
Hématochézie	Absente	Souvent présente
Méléna	Parfois présent	Absent
Stéatorrhée	Présente lors de malassimilation	Absente
Vomissements	Possibles	Rares
Perte de poids	Possible	Rare
Flatulences	Possibles	Rares



**Figure 8 : Selles liquides de volume diminué présentant du mucus et du sang en nature, caractéristiques d'une diarrhée d'origine colique (source : VetAgro Sup)**

La séparation entre « diarrhée de l'intestin grêle » et « diarrhée du côlon » présente néanmoins certaines limites. En effet, certaines maladies digestives peuvent impliquer l'ensemble du tube digestif mais se manifestent cliniquement par des signes d'atteinte d'un seul segment. Malgré tout, réaliser cette différenciation aide le clinicien à orienter la suite de sa démarche diagnostique (Washabau et Day, 2013).

Avant d'établir un diagnostic de colopathie chronique, il est important de rechercher et d'exclure les causes extradiigestives pouvant aboutir à des symptômes similaires. Celles-ci sont peu nombreuses et regroupent essentiellement la pancréatite, l'hypocorticisme et les maladies rénales chroniques. De même, la réalisation d'un examen clinique rigoureux permet d'identifier certaines affections recto-anales pouvant entraîner de la dyschésie, du ténésme et/ou de l'hématochézie (fistules périanales, hernie périnéale, affections des sacs anaux...).

La suite de ce travail abordera uniquement les colopathies chroniques *sensu stricto*.

## **2.1 Utilisation évolutive des outils sémiologiques et diagnostiques**

Quand une colopathie chronique est identifiée chez un chien, la première étape consiste à analyser précisément les éléments de l'anamnèse et des commémoratifs de ce dernier ainsi que les signes cliniques qu'il présente. Ensuite, différents examens complémentaires sont à disposition des cliniciens et peuvent être utilisés au cours de leur démarche.

L'évolution de l'utilité des données anamnestic-cliniques pour différencier les différentes causes de colopathies chroniques sera tout d'abord évoquée. En outre, le développement récent de scores cliniques a permis de mettre en évidence leur utilité relative pour orienter les cliniciens vers le processus causal. L'évolution de l'utilisation et de l'utilité des différents outils diagnostiques disponibles sera enfin abordée. L'approche diagnostique en elle-même sera traitée dans la partie 2.2.

### **2.1.1 Utilité de l'anamnèse et des commémoratifs pour différencier les causes de colopathies chroniques**

Le recueil précis des commémoratifs et de l'anamnèse auprès du propriétaire permet d'orienter le clinicien vers certaines affections particulières. L'âge, la race, l'historique alimentaire, le statut vaccinal, les protocoles de traitement antiparasitaires, le mode de vie de l'animal et l'historique des traitements mis en place sont autant de données importantes à recueillir (Ettinger, 1989 ; Washabau et Day, 2013).

D'après les résultats de plusieurs études récentes, les diarrhées chroniques du côlon chez les jeunes chiens sont la plupart du temps bénignes et correspondent majoritairement à des DRCA. Ces publications suggèrent également que les chiens souffrants de DRCA sont les plus jeunes. A l'inverse, les maladies plus graves telles que les MICI ou les tumeurs sont principalement observées chez des chiens plus âgés (Allenspach et al, 2007 ; Volkmann et al, 2017 ; Münster et al, 2006). En outre, dans une étude portant sur 203 cas de diarrhée chronique, la moyenne d'âge était de 3 ans pour les chiens souffrants de DRCA, de 2 ans pour ceux souffrants de DRCA et de 6 ans pour ceux atteints d'entéropathies répondant aux corticoïdes (Allenspach et al, 2016).

La race peut également orienter vers certaines affections particulières. En effet, une diarrhée chronique du côlon chez un jeune Boxer ou Bouledogue Français doit faire évoquer une CHU. De même, une diarrhée du même type chez un jeune Berger Allemand peut faire penser à une DRA.

### 2.1.2 Evolution de la caractérisation sémiologique des colopathies chroniques

Depuis toujours, peu de signes cliniques permettent d'orienter le clinicien préférentiellement vers certaines causes de colopathies chroniques. Néanmoins, la réalisation d'un examen clinique rigoureux n'en demeure pas moins nécessaire et peut fournir de précieuses informations.

La présence de sang en nature dans les selles diarrhéiques peut orienter le diagnostic mais n'est absolument pas spécifique. En effet, après l'exclusion de troubles de l'hémostase, il convient de rechercher prioritairement une colite parasitaire, une colite ulcérate, une MICI ou une tumeur colo-rectale (Ettinger et Feldman, 2010).

Autrefois, l'hématochézie était rarement rapportée lors de colopathie fonctionnelle (Sherding, 2003 ; Lecoindre et Gaschen, 2011). Cependant, à ce jour, les résultats des deux séries de cas portant sur des chiens atteints de diarrhée du côlon chronique idiopathique ne vont pas dans ce sens. En effet, l'hématochézie est rapportée chez 78% des chiens de la première étude et est retrouvée chez 47% des chiens de l'autre étude (Leib, 2000 ; Lecoindre et Gaschen, 2011).

La palpation abdominale est généralement normale lors de colopathie chronique mais elle peut toutefois révéler une douleur abdominale, des masses, un épaississement des anses digestives, une organomégalie ou une adénomégalie. Le toucher rectal doit être réalisé systématiquement et peut mettre en évidence une irrégularité de la muqueuse colique ou la présence d'une masse. Il permet aussi de récupérer un échantillon de selles et de caractériser l'aspect de la diarrhée. Aussi, l'examen clinique général permet d'identifier des signes d'atteinte systémique et/ou de complications (fièvre, déshydratation, pâleur des muqueuses...). La présence de signes généraux tels qu'une perte de poids, d'appétit ou de l'état général peut orienter vers une colopathie sévère telle qu'une CHU ou un processus néoplasique. Cependant, une atteinte digestive diffuse ou une maladie extradigestive sont à rechercher dans la plupart des cas. Par exemple, les MICI se manifestent généralement par des signes d'atteinte diffuse du tube digestif (vomissements, perte de poids...).

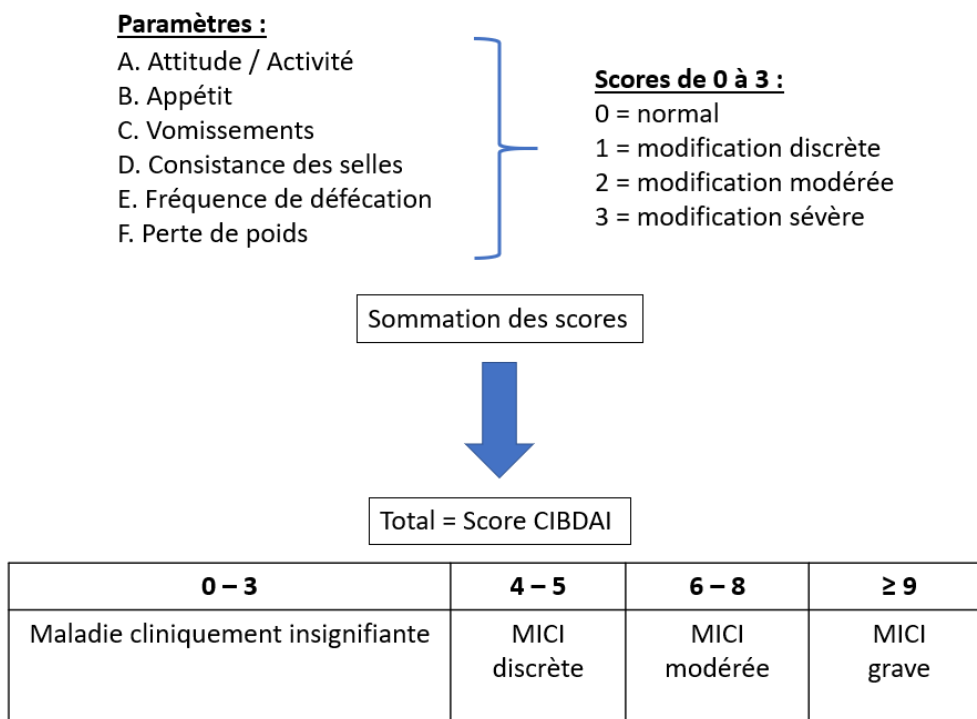
-Malgré l'évolution des connaissances et la meilleure caractérisation actuelle des colopathies chroniques, très peu d'éléments du bilan anamnestic-clinique sont spécifiques de leurs causes.

-Globalement, la caractérisation sémiologique des colopathies chroniques a très peu évolué. La réalisation d'une démarche diagnostique minutieuse est nécessaire pour établir un diagnostic.

### 2.1.3 Mise en évidence de l'utilité de scores cliniques pour orienter vers le processus causal

#### 2.1.3.1 Contexte de développement des index cliniques

Les MICI évoluent souvent de manière intermittente avec des périodes de rémission. Jusque dans les années 2000, l'évaluation de leur gravité était basée sur un compendium de critères cliniques, endoscopiques et histologiques variant fortement d'un clinicien à l'autre. En s'appuyant sur les scores cliniques utilisés chez l'Homme, le CIBDAI (Chronic Inflammatory Bowel Disease Activity Index) a été développé et validé en 2003 chez le chien afin de corrélérer les signes cliniques à la gravité des MICI (Jergens et al, 2003 ; Jergens, 2004). Cet index regroupe six critères cliniques notés de 0 à 3 (activité, appétit, vomissements, consistance et fréquence des selles, perte de poids). La note globale obtenue permet ensuite d'évaluer la sévérité des MICI. Elles sont considérées comme cliniquement insignifiantes entre 0 et 3, discrètes entre 4 et 5, modérées entre 6 et 8 et graves au-dessus de 9 (**figure 9 ; annexe 1**). Ainsi, ce score permet de quantifier la gravité de la maladie et son utilisation est répétable dans le temps : l'intensité des MICI peut être évaluée au moment du diagnostic mais également lors des différentes consultations de suivi pour estimer objectivement la réponse aux traitements instaurés. Par exemple, dans l'étude de 2003, la moyenne du CIBDAI est passée de 5,5 avant traitement à 1,6 après 2 à 3 semaines de traitement (Jergens et al, 2003). Dans une autre étude, l'absence de changement significatif du score CIBDAI après 10 semaines de traitement à base de prednisolone chez des chiens souffrants de MICI a motivé l'ajout d'un autre traitement immunosuppresseur (Allenspach et al, 2007).



**Figure 9 : Paramètres cliniques utilisés pour définir l'index clinique CIBDAI en 2003 (source : Jergens et al, 2003).**

Plus récemment, un autre index clinique a été développé : le CCECAI (Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index). Ce dernier inclut plusieurs paramètres supplémentaires par rapport au CIBDAI : la valeur de l'albuminémie, la présence d'ascite et d'œdèmes périphériques ainsi que la présence de prurit (Allenspach et al, 2007) (**tableau VI**). Selon les auteurs, le score CCECAI peut être utilisé pour tout chien présentant une entéropathie chronique.

**Tableau VI : Comparaison détaillée des deux index cliniques CIBDAI et CCECAI utilisés pour évaluer la gravité des entéropathies chroniques chez le chien (source : K. Mourou)**

CIBDAI (Jergens et al, 2003)	CCECAI (Allenspach et al, 2007)
<p><b>A - Attitude/Activité</b>            0 = normale            1 = faiblement diminuée            2 = modérément diminuée            3 = sévèrement diminuée</p> <p><b>B - Appétit</b>            0 = normal            1 = faiblement diminué            2 = modérément diminué            3 = sévèrement diminué</p> <p><b>C - Vomissements</b>            0 = aucun            1 = faible (1 vomissement/semaine)            2 = modéré (2 à 3 vomissements/semaine)            3 = sévère (&gt; 3 vomissements/semaine)</p> <p><b>D - Consistance des selles</b>            0 = normale            1 = molles, ou présence de sang et/ou de mucus            2 = très molles            3 = liquides ou aqueuses</p> <p><b>E - Fréquence de défécation</b>            0 = normale            1 = faiblement augmentée (2 à 3 fois/jour)            2 = modérément augmentée (4 à 5 fois/jour)            3 = sévèrement augmentée (&gt; 5 fois/jour)</p> <p><b>F - Perte de poids</b>            0 = aucune            1 = faible (&lt; 5% du poids)            2 = modérée (5-10% du poids)            3 = sévère (&gt; 10% du poids)</p> <p><b>CIBDAI 0 – 3 : pas de signification clinique</b>  <b>CIBDAI 4-5 : MICI discrète</b>  <b>CIBDAI 6-8 : MICI modérée</b>  <b>CIBDAI ≥ 9 : MICI grave</b></p>	<p><b>A + B + C + D + E + F +:</b></p> <p><b>G - Albuminémie</b>            0 = &gt;20g/L            1 = 15 - 20g/L            2 = 12 - 15g/L            3 = &lt;12g/L</p> <p><b>H - Ascite et œdèmes périphériques</b>            0 = absence            1 = discret épanchement ou œdèmes            2 = épanchement modéré et œdèmes            3 = épanchement sévère (abdomen et/ou thorax) et œdèmes</p> <p><b>I - Prurit</b>            0 = absence            1 = épisodes occasionnels de prurit            2 = épisodes réguliers mais cessant avec le repos            3 = prurit fréquent et perturbant le sommeil de l'animal</p> <p><b>CCECAI 0-3 : pas de signification clinique</b>  <b>CCECAI 4-5 : entéropathie discrète</b>  <b>CCECAI 6-8 : entéropathie modérée</b>  <b>CCECAI 9-11 : entéropathie grave</b>  <b>CCECAI ≥ 12 : entéropathie très grave</b></p>

### 2.1.3.2 Utilité diagnostique et pronostique des scores cliniques

Depuis la fin des années 2000, plusieurs études ont utilisé ces scores cliniques afin d'évaluer et de comparer la gravité des affections digestives à l'origine de diarrhée chronique. Curieusement, les chiens présentant une diarrhée chronique du côlon ont en moyenne un score CIBDAI ou CCECAI significativement moins élevé que ceux présentant une diarrhée chronique de l'intestin grêle (Allenspach et al, 2007 ; Volkmann et al, 2017).

De manière générale, les DRCA et les DRA ont une incidence clinique moindre que les MICI. Dans une étude rétrospective portant sur 136 cas de diarrhée chronique, les chiens souffrants de DRCA ou de DRA avaient un score CIBDAI moyen de 7 tandis que ceux atteints de MICI avaient un score moyen de 10 (Volkmann et al, 2017). D'autres auteurs ont même identifié que les DRCA présentaient l'index clinique le plus faible (Allenspach, 2016 ; Münster, 2006). Par exemple, dans une étude, le CCECAI moyen des DRCA était de 6, tandis que celui des DRA était de 8 et celui des MICI était de 9 (Allenspach et al, 2016).

Enfin, dans l'étude de Volkmann et ses collaborateurs, les chiens présentant un lymphome intestinal avaient en moyenne le score CIBDAI le plus élevé (11), tandis que ceux atteints de giardiose avaient en moyenne le score le moins élevé (6) (Volkmann et al, 2017).

Ainsi, d'après les résultats de ces différentes études, l'utilisation des scores cliniques CIBDAI et CCECAI en cas de colopathie chronique pourrait permettre d'orienter le diagnostic.

Ces scores ont également une valeur pronostique. En outre, la diminution du CIBDAI après traitement est corrélée à une évolution favorable des maladies (Allenspach et al, 2007). De même, dans une étude rétrospective récente, le score CIBDAI à l'inclusion était significativement plus élevé chez les chiens présentant une affection réfractaire aux traitements que chez ceux répondant de manière partielle ou complète (Volkmann et al, 2017). Dans une autre étude, l'écart entre le score initial et celui en fin de traitement était significativement plus important pour les DRCA et ce sont ces dernières qui ont présenté le meilleur pronostic à long terme (Allenspach et al, 2007).

D'après une étude, le CCECAI représente l'index clinique le plus performant en tant que facteur pronostique dans le suivi des entéropathies chroniques. Une valeur supérieure ou égale à 12 constitue un facteur pronostique négatif avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 83% (Allenspach et al, 2007).

-Les scores cliniques CIBDAI et CCECAI ont été développés dans les années 2000 afin de comparer et de suivre dans le temps la gravité clinique des entéropathies chroniques de manière plus objective.

-Les résultats de plusieurs récentes études montrent que ces index cliniques pourraient aider à orienter le diagnostic. Par exemple, les DRCA et les DRA sont associées à un score plus faible que les MICI.

-La diminution du score clinique après traitement est corrélée à une évolution favorable de la maladie.



### 2.1.4 Evolution de l'utilité diagnostique des examens sanguins

Depuis toujours, lors de colopathie chronique, les examens sanguins de routine ne présentent généralement pas d'anomalie significative. Cependant, la réalisation d'une numération et formule sanguine, d'une biochimie sanguine et d'une analyse urinaire est actuellement indiquée dans la plupart des cas dans le cadre d'un « bilan de base », et notamment chez les animaux présentant des signes d'atteinte systémique (Washabau et Day, 2013). De plus, la réalisation de ce « bilan de base » peut s'avérer utile si une anesthésie est envisagée pour réaliser une coloscopie (Ettinger, 1989).

Certaines anomalies peuvent représenter des indices diagnostiques (**tableau VII**). Par exemple, une anémie et/ou une hypoalbuminémie peut orienter vers une maladie inflammatoire chronique ou des saignements digestifs (parasitisme, inflammation...), une leucocytose est le plus souvent retrouvée lors d'inflammation/infection ou lors de processus néoplasique, une hyponatrémie associée à une hyperkaliémie évoque notamment une trichurose (si un hypocorticisme est exclu) et une éosinophilie peut également être retrouvée en cas de parasitisme ou d'allergie (Ettinger et Feldman, 2010).

**Tableau VII : Exemples d'anomalies hématologiques et biochimiques pouvant être retrouvées lors de colopathie chronique et leurs potentielles causes (source : Ettinger et Feldman, 2010)**

Anomalies hématologiques et biochimiques	Cause(s) potentielle(s)
Anémie non-régénérative discrète ou modérée	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inflammation</li></ul>
Anémie régénérative (hypochrome, microcytaire possiblement)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Saignements digestifs</li><li>- Trichurose</li><li>- MICI</li><li>- CHU</li><li>- Néoplasie</li></ul>
Leucocytose	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inflammation</li><li>• Infection</li><li>• Néoplasie</li></ul>
Eosinophilie	<ul style="list-style-type: none"><li>• Parasitisme</li><li>• Néoplasie (lymphome)</li></ul>
Hypoalbuminémie	<ul style="list-style-type: none"><li>• Saignements digestifs</li><li>• Entéropathie exsudative concomitante</li></ul>
Hyponatrémie <u>et</u> hyperkaliémie	<ul style="list-style-type: none"><li>• Trichurose</li><li>• Salmonellose</li></ul>

Depuis toujours, aucun changement hématologique ou biochimique n'est pathognomonique d'une cause de colopathie chronique.

### 2.1.5 Evolution des techniques de recherche d'agents infectieux

#### 2.1.5.1 Détection des parasites à l'origine de colite chronique

L'examen coproscopique des selles est une étape indispensable de la démarche diagnostique lors de colopathie chronique. Afin de rechercher les parasites responsables de diarrhée chronique du côlon, différentes techniques coproscopiques peuvent être utilisées.

L'analyse macroscopique des matières fécales permet à la fois d'en apprécier les caractéristiques et d'identifier certains nématodes adultes. Cependant, *Trichuris vulpis* est rarement observé à l'œil nu. De plus, *Giardia spp* n'est pas observable macroscopiquement. D'autres techniques sont classiquement utilisées depuis plusieurs dizaines d'années : l'examen microscopique sans enrichissement et les méthodes d'enrichissement par flottation et sédimentation (Ettinger, 1989).

L'observation microscopique sans enrichissement, aussi appelée coproscopie directe, consiste à observer sous microscope optique un mélange d'une petite quantité de selles avec une solution saline. Elle permet notamment de détecter les trophozoïtes mobiles de *Giardia spp*, particulièrement dans des selles diarrhéiques (Ettinger, 1989 ; Deguilhem, 2015). En revanche, cette technique ne permet pas de détecter les kystes de *Giardia spp*. Si certains auteurs l'évoquaient autrefois pour mettre en évidence *Trichuris vulpis* (Ettinger, 1989), elle n'est actuellement plus recommandée pour le diagnostic des helminthes. En effet, jusqu'à plus de 90% de faux-négatifs ont été rapportés (Berghoff et Steiner, 2011). De manière générale, la coproscopie directe présente une moins bonne sensibilité pour détecter les éléments parasitaires que les techniques d'enrichissement.

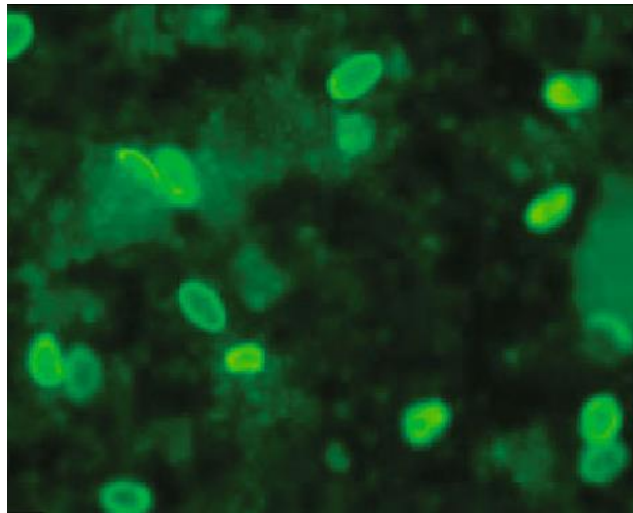
La méthode par flottation consiste à utiliser un liquide dense afin de faire remonter à la surface une grande variété d'éléments parasitaires, observés ensuite au microscope. Elle permet notamment de détecter les œufs de *Trichuris vulpis* et les kystes de *Giardia spp*. C'est d'ailleurs la méthode la plus utilisée en routine depuis les années 1990 pour détecter ces parasites.

Aujourd'hui, d'après les recommandations du Companion Animal Parasite Council (CAPC), la technique coproscopique de choix est la flottation avec centrifugation. Depuis une vingtaine d'années, plusieurs études ont montré qu'elle représente la meilleure des méthodes diagnostiques coproscopiques pour la détection de nombreux éléments parasitaires. En particulier, une étude a montré que la centrifugation permettait une meilleure détection des œufs de *Trichuris vulpis* et des kystes de *Giardia duodenalis* (Deguilhem, 2015).

Cependant, la détection de *Giardia spp* est rendue difficile du fait de la petite taille de ses kystes et de son excrétion intermittente. De plus, elle peut être impactée par le manque d'expérience de l'opérateur réalisant l'analyse (Dryden, 2006). Si un seul prélèvement est examiné, une sensibilité de détection de seulement 49% est rapportée. Ainsi, il est recommandé aujourd'hui de récolter et d'analyser 3 prélèvements de selles consécutifs (généralement en 2 à 3 jours) pour augmenter la sensibilité de cette technique à plus de 90% pour la détection de *Giardia spp* (Rishniw et al, 2010). Malgré les différentes preuves scientifiques apportées ces dernières années, la flottation avec centrifugation demeure tout de même moins utilisée en routine que la méthode de flottation simple (Deguilhem, 2015).

Plusieurs solutions de densités différentes ont été étudiées afin d'optimiser la sensibilité de ces techniques de flottation. D'après une récente étude, l'utilisation d'une solution de flottation de sucrose telle que la « Sheater's Solution » augmente la sensibilité de détection des œufs des helminthes dont *Trichuris vulpis* (Berghoff et Steiner, 2011). De même, l'utilisation d'une solution de flottation au sulfate de Zinc (ZnSO<sub>4</sub>) est recommandée pour la détection des kystes de *Giardia duodenalis* (Dryden, 2006).

Aujourd'hui, l'immunofluorescence directe (ou IFA : ImmunoFluorescence Assay) est considérée comme la méthode de référence pour le diagnostic de *Giardia duodenalis* chez le chien (Berghoff et Steiner, 2011 ; Rishniw et al, 2010). Cette technique consiste à mettre en contact un échantillon de selles avec un mélange d'anticorps dirigés contre des antigènes des kystes de *Giardia duodenalis* et marqués avec une molécule fluorescente (**figure 10**). Plusieurs kits ont été commercialisés comme le kit Merifluor® de MERIDIAN. Ces kits sont d'ailleurs utilisés par de nombreux laboratoires d'analyses. Plusieurs études ont été menées et montrent une sensibilité d'environ 90% pour la détection des kystes de *Giardia spp* via cette technique (Berghoff et Steiner, 2011). Cependant, son coût n'est pas négligeable.



**Figure 10 : Mise en évidence de kystes de *Giardia duodenalis* par immunofluorescence directe (source : Smith et Mank, 2011)**

D'autres techniques sont également disponibles de nos jours pour le diagnostic de *Giardia spp*. Des tests ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) ont notamment été élaborés, comme le test SNAP® Giardia commercialisé par IDEXX qui permet de détecter des antigènes dans les selles. Ce SNAP test, réalisable au chevet du patient, a été évalué dans plusieurs études et présente une sensibilité qui varie entre 67% et 85% selon les publications. Associé à une flottaison avec centrifugation, la sensibilité est excellente et s'approche des 98% (Gonin, 2017).

-Les techniques de coproscopie ont progressivement été optimisées pour la recherche des parasites à l'origine de colite chronique. La méthode par flottation avec centrifugation est idéale pour détecter *Trichuris vulpis* mais n'est encore que peu utilisée.

-L'IFA représente la méthode de référence pour le diagnostic de *Giardia spp*. Un SNAP test est également disponible et utilisable au chevet de l'animal.

#### 2.1.5.2 Evolution diagnostique des colites d'origine bactérienne

Chez l'Homme, des recommandations pratiques spécifiques ont été publiées pour le diagnostic des diarrhées infectieuses afin d'améliorer la rentabilité de la démarche diagnostique et de maximiser les chances de détection des bactéries entéropathogènes. Malgré un besoin similaire important en médecine vétérinaire et les progrès actuels réalisés, il n'existe pas encore de

véritable consensus universel concernant le diagnostic des entérocrites bactériennes chez le chien. Ce manque de recommandations associé aux connaissances physiopathologiques limitées par la mauvaise caractérisation de la microflore intestinale normale et pathogène des carnivores domestiques résulte en l'utilisation hasardeuse fréquente des tests diagnostiques et la mauvaise interprétation de leurs résultats (Marks et al, 2011). Comme indiqué dans la première partie de ce travail, établir une relation de causalité entre la présence d'un organisme et les signes cliniques demeure difficile puisque la majorité des agents bactériens peuvent faire partie de la flore commensale ou peuvent être détectés chez des animaux sains en dehors de toute manifestation digestive.

Plusieurs méthodes diagnostiques ont été développées afin d'identifier la présence de bactéries entéropathogènes dans les selles des chiens. On distingue la cytologie fécale, la coproculture, les tests immuno-enzymatiques et les techniques de biologie moléculaire comme la réaction de polymérisation en chaîne (ou PCR : Polymerase Chain Reaction).

Historiquement, l'examen cytologique de prélèvements de selles était considéré utile dans la démarche diagnostique des diarrhées du côlon infectieuses et a été utilisé pour la détection de *Campylobacter spp* ou des spores de *Clostridium spp* (Strombeck et Guilford, 1996).

En effet, *Campylobacter spp* présente une forme spiralée typiquement reconnaissable. Cependant, il a été montré que d'autres organismes, appelés « Campylobacter-Like Organisms » (CLOs), présentaient une morphologie similaire. Cet examen ne peut ainsi pas être interprété seul pour le diagnostic d'une campylobactériose et ne présente que peu d'intérêt clinique. De même, la détection d'endospores de *Clostridium perfringens* était utilisée par certains cliniciens pour établir le diagnostic d'infection à Clostridium. Cependant, ces spores sont aussi retrouvées dans les selles de chiens sains et les différentes études menées n'ont pas mis en évidence de corrélation entre la présence ou le nombre de spores et la présence de diarrhée (Weese, 2011).

Dans les années 2000, plusieurs auteurs affirment que la présence de nombreux polynucléaires neutrophiles à la cytologie fécale oriente préférentiellement vers une colite bactérienne tandis que l'absence de leucocytes est plutôt le reflet d'une diarrhée d'origine virale ou non spécifique. Cependant, aucune corrélation n'a été montrée entre la présence de leucocytes à la cytologie fécale et les résultats d'autres méthodes diagnostiques telles que la coproculture (Lauret, 2011). Ainsi, la cytologie fécale est un examen simple et rapide mais qui ne semble avoir aucune valeur diagnostique s'il est réalisé seul. Il n'est plus recommandé aujourd'hui.

Ces dernières années, la PCR a fait l'objet d'un intérêt croissant. Si elle bénéficie d'une forte spécificité et permet d'augmenter significativement la sensibilité de détection des agents infectieux, elle ne peut néanmoins toujours pas déterminer leur rôle dans l'apparition de la diarrhée. De plus, la PCR ne permet pas de déterminer la viabilité de la bactérie ni de réaliser un antibiogramme (Lauret, 2011). Ainsi, son intérêt est encore à définir aujourd'hui et l'utilisation de la coproculture et/ou des techniques d'immunodétection des toxines reste indispensable pour le diagnostic des colites bactériennes.

Pour chaque bactérie pouvant représenter une cause de colite chronique, les recommandations diagnostiques actuelles sont résumées dans le **tableau VIII** suivant :

**Tableau VIII : Synthèse des tests diagnostiques des colites chroniques bactériennes et de leur utilité respective (sources : Weese, 2011 ; Marks, 2011)**

Organisme	Test	Avantages	Inconvénients	Commentaires
<i>C. Difficile</i>	Cytologie fécale	Aucun	Non spécifique	Pas d'utilité
	Cytotoxicité sur culture cellulaire	Très spécifique Référence chez l'Homme	Technique peu disponible, coûteuse, longue et technique	Idéale mais peu pratique
	Coproculture	- Confirme la présence de l'organisme - Forte sensibilité si laboratoire expérimenté	- Difficile pour la plupart des laboratoires, technique longue - Pas spécifique d'une infection (colonisation possible) - Peut détecter des souches non toxigènes	- Utilité potentielle - Bonne VPN avec un laboratoire expérimenté - VPP limitée : non diagnostique si utilisée seule
	Détection de la glutamate déshydrogénase (GDH) par ELISA	- Rapide - Rentable - Forte sensibilité	- Pas spécifique d'une infection (colonisation possible) - Peut détecter des souches non toxigènes	- Excellente VPN - VPP limitée : non diagnostique si utilisée seule
	Détection de la toxine A ou A/B par ELISA	- Rapide - Pratique - Bon marché	- Kits disponibles non validés chez le chien - Sensibilité et spécificité discutables chez le chien - Nombre non négligeable de faux positifs	- Besoin de tests validés chez le chien - Détection conseillée des deux toxines - Combiner la recherche des toxines et de l'organisme dans les selles.
	PCR sur selles	- Rapide - Potentiellement très sensible - Permet de différencier les souches toxigènes et non toxigènes (détection des gènes)	- Pas spécifique d'une infection (colonisation possible) - Tests non validés chez le chien	- Non diagnostique si utilisée seule - Possible utilité pour appuyer une détection positive des toxines
<i>C. Perfringens</i>	Cytologie fécale	Aucun	Faible spécificité	Pas d'utilité
	Coproculture	Relativement simple	Animaux sains souvent positifs (jusqu'à 80%)	Utilité potentielle pour exclure l'infection
	Détection de la CPE par ELISA	Rapide	- Sensibilité et spécificité limitées - Ne détecte pas les autres toxines	Diagnostic présomptif en cas de positivité
	PCR sur selles	- Potentiellement rapide et sensible - Permet de rechercher des gènes codants pour des toxines spécifiques	- La plupart des tests recherchent le gène de l' $\alpha$ -toxine, présent chez de nombreux chiens sains - Tests non validés chez le chien	- Peu d'utilité à rechercher le gène de l' $\alpha$ -toxine - Rechercher le gène de la CPE pourrait être plus utile, en association avec la détection de la CPE
<i>Salmonella</i>	Coproculture	Confirme la présence de l'organisme	- Technique longue - Faux négatifs possibles (excrétion faible et intermittente)	Méthode diagnostique standard en association avec des signes cliniques évocateurs
	PCR sur selles ou bouillon d'enrichissement	Sensibilité relativement bonne	- Absence de tests validés chez le chien - Peu utilisée par les laboratoires - Pas de possibilité de réaliser un antibiogramme	Utilité pas encore clairement définie
<i>Campylobacter</i>	Cytologie fécale	Aucun	Non spécifique	Pas d'utilité
	Coproculture	Confirme la présence de l'organisme	- Requiert des conditions de culture particulières - Faux-négatifs possibles	Méthode diagnostique standard mais sensibilité et spécificité limitées
	PCR sur selles	Potentiellement plus sensible	- Absence de tests validés chez le chien - Pas de possibilité de réaliser un antibiogramme	Utilité pas encore clairement définie

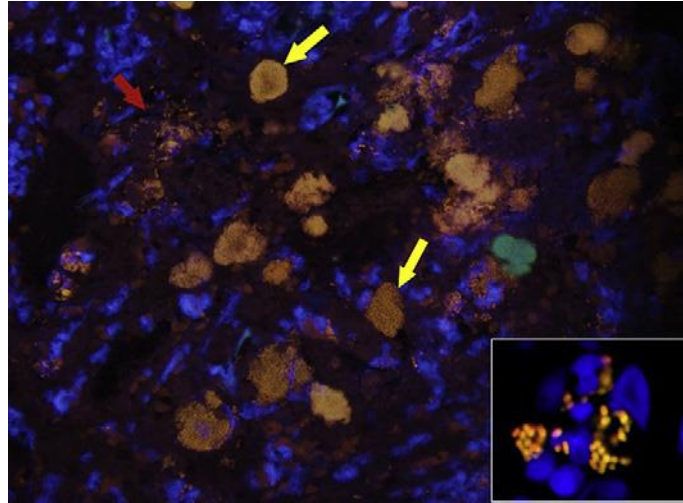
Le diagnostic des colites bactériennes peut représenter un véritable défi pour le clinicien et est, au mieux, une science inexacte. De nombreux tests diagnostiques ont été développés au cours des dernières décennies mais ces derniers souffrent globalement d'un manque de sensibilité et de spécificité et plusieurs d'entre eux ne sont pas validés chez le chien. Cependant, l'utilisation adéquate et raisonnée de ces tests diagnostiques peut augmenter les chances d'identifier la cause de l'infection, et ainsi guider le clinicien vers un traitement spécifique.

### 2.1.5.3 Cas particulier de la CHU

Après la réalisation de biopsies coliques par endoscopie, le diagnostic traditionnel de la CHU reposait sur la mise en évidence de lésions histologiques très évocatrices (ulcérations de la muqueuse, macrophages positifs pour la coloration PAS, perte des cellules caliciformes). L'évolution récente des connaissances étiologiques de la CHU évoquée dans la partie 1.2.4 a entraîné une avancée majeure dans le diagnostic de cette maladie. Désormais, l'identification d'*Escherichia coli* dans les macrophages de la *lamina propria* fait partie intégrante du diagnostic et est réalisée par la méthode FISH (Craven et al, 2011). Aujourd'hui, en regroupant les études, le diagnostic de la colite histiocytaire ulcéreuse canine a été établi chez plusieurs dizaines de chiens grâce à cette méthode. La mise en culture des tissus prélevés est ensuite effectuée pour isoler la souche d'*Escherichia coli* et réaliser un antibiogramme dans le but d'optimiser le traitement antibiotique.

La méthode FISH est réalisée directement sur les biopsies de la muqueuse colique qui sont fixées au formol et incluses dans la paraffine (ou FFFE : «Formalin-Fixed Paraffin-Embedded»). Cette technique de cytogénétique consiste à utiliser une sonde ADN/ARN marquée avec un fluorophore et à réaliser une hybridation avec un ADN cible dénaturé. La fluorescence utilisée permet notamment de s'affranchir de l'important fond inflammatoire des prélèvements et ainsi de beaucoup mieux visualiser les bactéries par rapport aux autres techniques autrefois utilisées.

Dans le cadre du diagnostic de la CHU, une sonde spécifique d'*Escherichia coli* est utilisée, souvent marquée avec le fluorophore Cy3. Elle est ensuite mise en contact avec les prélèvements dénaturés pour la réalisation de l'hybridation. Enfin, la microscopie en fluorescence est utilisée pour révéler l'endroit où la sonde est liée aux chromosomes (**figure 11**). En parallèle, la spécificité de la sonde est contrôlée en utilisant d'autres bactéries et l'hybridation est réalisée sur plusieurs prélèvements afin d'augmenter les chances de détection d'*Escherichia coli* (un minimum de 10 biopsies est recommandé). Avec cette technique, des résultats faux-positifs sont possibles mais très rares du fait de l'utilisation de sondes contrôles (Craven et al, 2011).



**Figure 11 : Visualisation des *Escherichia coli* au sein de la muqueuse (flèche rouge) et dans les macrophages (flèches jaunes) du côlon grâce à la méthode FISH (source : Craven et al, 2011)**

- Le diagnostic de la CHU reposait historiquement sur la présence de lésions très évocatrices à l'analyse histologique de biopsies endoscopiques du côlon.
- La technique FISH permet aujourd'hui d'identifier la présence d'*Escherichia coli* dans les biopsies coliques et représente désormais une étape essentielle de la démarche diagnostique.
- A l'avenir, cette méthode diagnostique pourrait être utilisée dans d'autres cas de suspicion de colite chronique d'origine bactérienne, comme par exemple lors de colite neutrophilique.

#### 2.1.5.4 Utilisation de panels diagnostiques d'agents infectieux

Face à la diversité des agents infectieux possiblement à l'origine d'entéocolites et au manque de critères épidémiologiques et cliniques caractéristiques de ces derniers, l'utilisation de « panels diagnostiques » a fait l'objet d'un intérêt croissant ces dernières années. Un panel diagnostique représente un ensemble de différents tests diagnostiques qui sont réalisés en parallèle ou à la suite. Aujourd'hui, de plus en plus de laboratoires en proposent dans leur répertoire d'analyses biologiques vétérinaires. Par exemple, le laboratoire IDEXX propose un ensemble de « Bilans Diarrhées » dont un « Bilan Diarrhée Exploration Chien » réalisable à partir de deux prélèvements de matières fécales. Celui-ci inclut la recherche de *Giardia spp*, de *Cryptosporidium spp*, de *Salmonella spp*, des gènes de la CPE et de l'alpha-toxine de *Clostridium perfringens* du Coronavirus canin entérique, du Parvovirus canin 2, du Paramyxovirus canin, le tout associé à une bactériologie, à une coproscopie et à une mycologie. Ce même laboratoire propose également un bilan PCR pour la recherche de différents agents infectieux à l'origine de diarrhée (**figure 12**).



BILANS DIARRHEES		
<b>Bilan Diarrhée Malabsorption Maldigestion</b>		
<input type="checkbox"/> PROFBL	- Chien	1mL S
<input type="checkbox"/> PROFBL1	- Chat	2mL S
	TLI, acide folique, vitamine B <sub>12</sub> , Spec cPL®/Spec fPL®	
<input type="checkbox"/> DIAK	<b>Bilan Diarrhée (chaton)</b>	2x Féc
	Trichomonas foetus PCR, Giardia spp. PCR, Cryptosporidium spp. PCR, coproscopie	
<input type="checkbox"/> DIAP	<b>Bilan Diarrhée exploration Chien</b>	2x Féc
	Giardia spp., Cryptosporidium spp., Salmonella sp. (pathogène), Clostridium perfringens entérotoxine (gène), Clostridium perfringens alpha-toxine (gène), Coronavirus canin entérique, Parvovirus canin 2, Paramyxovirus canin (Maladie de Carré), bactériologie, coproscopie, mycologie	
<input type="checkbox"/> PROFFC	<b>Bilan Diarrhée copro-bactério</b>	2x Féc
	Giardia ELISA, Cryptosporidies ELISA, coproscopie, bactériologie, mycologie	
<input type="checkbox"/> FDPP	<b>Bilan Diarrhée RealPCR (chat)</b>	1x Féc
<input type="checkbox"/> CDPP	<b>Bilan Diarrhée RealPCR (chien)</b>	1x Féc

**Figure 12 : Panels diagnostiques proposés par le laboratoire IDEXX pour rechercher divers agents infectieux à l'origine de diarrhée chez les carnivores domestiques (source : K. Mourou)**

L'utilisation de ces bilans diagnostiques présente certains avantages et inconvénients.

Tout d'abord, la recherche de multiples agents infectieux peut être pertinente et augmenter les chances de diagnostic, particulièrement si les agents inclus dans l'analyse sont pathogènes chez le chien et présents dans la région géographique concernée. De même, la recherche de plusieurs organismes permet d'identifier des co-infections et peut être plus rentable que la réalisation de multiples tests individuels. Enfin, ces panels diagnostiques pourraient être utiles pour collecter des données épidémiologiques dans les clientèles et les régions.

Cependant, de nombreux tests inclus dans ces bilans souffrent d'une faible spécificité et leurs résultats peuvent conduire à des erreurs de diagnostic (faux-positifs), particulièrement dans des régions où la prévalence des agents infectieux recherchés est faible. De plus, les associations de tests proposées ne sont pas forcément adaptées aux situations cliniques auxquelles le clinicien est confronté. Dans un certain nombre de cas, des agents pathogènes particuliers sont suspectés et les panels diagnostiques peuvent alors s'avérer plus coûteux et moins pertinents que la réalisation de tests individuels ciblés (Weese, 2011).

Prenons l'exemple de l'utilisation du « Bilan Diarrhée Exploration Chien » chez un chien présenté pour une colopathie chronique en France. Si la coproculture, la recherche de *Giardia spp* et la détection du gène de la CPE de *Clostridium perfringens* semblent pertinentes, ce bilan inclut de nombreux tests diagnostiques qui présentent peu d'intérêt dans cette situation clinique. En effet, les autres agents pathogènes recherchés ne sont pas des causes de colopathies chroniques, la présence de l'alpha-toxine de *Clostridium perfringens* ne permet pas d'établir un lien de causalité avec la diarrhée et les colites chroniques d'origine fongique sont très rares sur notre territoire. Ainsi, il semble plus pertinent et peut être même moins coûteux de rechercher les différents agents parasitaires et bactériens à l'origine de colite chronique par le biais de tests singuliers intelligemment choisis selon les différentes recommandations diagnostiques actuelles.



Enfin, les bilans PCR comme celui proposé par IDEXX ont l'avantage de présenter une forte sensibilité pour la détection d'agents infectieux. Néanmoins, comme discuté précédemment, la majorité de ces méthodes moléculaires ne sont pas validées aujourd'hui chez le chien et l'interprétation clinique de leurs résultats n'est généralement pas clairement établie.

Compte-tenu des inconvénients cités, du manque de puissance diagnostique et de validation de nombreux tests, il n'y a actuellement pas de recommandations consensuelles concernant l'utilisation des panels diagnostiques chez le chien.

Une approche intéressante serait de proposer des bilans comprenant des tests réalisés ou non en fonction des résultats de tests initiaux. Par exemple, pour *Clostridium difficile*, le panel diagnostique pourrait inclure en première ligne une technique de détection de l'organisme (coproculture ou détection de la GDH par ELISA). Etant donnée sa très bonne valeur prédictive négative, un résultat négatif permet d'exclure l'infection. En cas de résultat positif, une technique plus spécifique telle que la recherche des toxines par ELISA serait incluse dans le bilan (Weese, 2011).

## 2.1.6 Evolution de l'utilisation et de l'utilité diagnostique de l'imagerie médicale

### 2.1.6.1 Radiographies abdominales

En 1989, Richter écrit dans le livre de Stephen J. Ettinger que les radiographies abdominales n'ont que peu d'utilité dans l'exploration diagnostique des colopathies chroniques à l'origine de diarrhée. En effet, la plupart des cas impliquent des lésions de la muqueuse colique et les radiographies standards ne permettent pas de mettre en évidence de telles lésions. Ainsi, il recommande la réalisation d'une coloscopie et de biopsies du côlon pour augmenter la sensibilité et la précision de l'évaluation de la muqueuse intestinale. Dans certains cas particuliers (suspicion de processus tumoral, d'intussusception...) ou lorsque l'endoscopie ne peut pas être réalisée, des radiographies de contraste peuvent être envisagées pour améliorer la visualisation de la lumière du côlon et de sa paroi. Par exemple, certains cliniciens insufflent de l'air (11ml/kg environ) directement dans le côlon quand il est vide, ce qui permet de souligner sa position et d'identifier la présence d'une éventuelle masse ou d'un épaissement pariétal. Une autre technique consiste en la réalisation d'un lavement baryté en double contraste. L'animal doit suivre une diète stricte de 24 à 48h puis du baryum et de l'air sont introduits dans le côlon par voie rectale sous anesthésie générale. L'utilisation de la radioscopie et la réalisation de radiographies standards permet ensuite d'évaluer le remplissage du côlon par le baryum et de mettre en évidence la présence de lésions. Cette technique permet notamment de révéler des affections spécifiques telles que les intussusceptions, l'inversion du caecum ou les sténoses. De même, certaines maladies inflammatoires graves et certains processus néoplasiques peuvent être identifiés (Ettinger, 1989).

Aujourd'hui, le discours n'a pas vraiment évolué. La décision de réaliser des radiographies de l'abdomen caudal est généralement prise dans un contexte d'obstruction intra ou extra-luminale à l'origine de constipation (Washabau et Day, 2013). Dans le cadre d'une diarrhée chronique du côlon, les radiographies permettent essentiellement de révéler la présence d'une masse.

Néanmoins, cet examen est peu sensible. De plus, les masses sont principalement localisées en région colorectale chez le chien et sont mieux appréciées par toucher rectal que par radiographie.

La réalisation d'une échographie abdominale ou d'une coloscopie est actuellement préférée en première intention. De même, les radiographies de contraste du côlon sont très rarement effectuées de nos jours. En particulier, le lavement baryté présente de nombreux inconvénients : il nécessite une préparation et une anesthésie générale de l'animal, le remplissage du côlon est souvent incomplet et la rétention de selles peut conduire à des artefacts et à des erreurs d'interprétation (Ettinger et Feldman, 2010).

Les radiographies abdominales n'ont globalement jamais présenté une réelle utilité diagnostique en cas de colopathie chronique chez le chien. Les radiographies de contraste ne sont quasiment plus réalisées de nos jours.

#### 2.1.6.2 *Echographie abdominale*

Au cours des 20 dernières années, le matériel d'échographie abdominale et les compétences vétérinaires en imagerie ont drastiquement évolué. Aujourd'hui, certaines structures considèrent même l'échographie abdominale comme un élément du « bilan de base » à réaliser lors de diarrhée chronique chez le chien (Leib et al, 2012).

De nombreuses publications décrivent les anomalies échographiques retrouvées lors de diverses maladies gastro-intestinales. Cependant, il n'existe pas d'étude s'intéressant particulièrement aux images échographiques associées aux différentes formes de colopathie chronique. Cet examen d'imagerie non invasif est tout de même considéré comme plus utile que la radiographie lors de colopathie chronique, notamment pour évaluer l'épaisseur de la paroi colique et mettre en évidence la présence de masses. A ce propos, la conservation ou non de l'échostructure en couches de la paroi du côlon permet notamment de discriminer un épaissement non spécifique (lors de colite par exemple) d'une masse intra-pariétale (suggérant un processus néoplasique) (Ettinger et Feldman, 2010). De plus, l'échographie abdominale permet d'évaluer le reste du tube digestif, les nœuds lymphatiques satellites et les structures organiques extra-digestives. En cas d'anomalies particulières, elle offre également la possibilité de réaliser des prélèvements à l'aiguille fine (Washabau et Day, 2013).

Récemment, une étude menée aux Etats-Unis a évalué l'utilité diagnostique de l'échographie abdominale lors de diarrhée chronique chez le chien. Sur 87 chiens présentant une diarrhée chronique de l'intestin grêle, du côlon, ou mixte, l'échographie abdominale a été bénéfique pour le diagnostic et la prise en charge chez environ 1 chien sur 4, tandis qu'elle n'a montré aucune utilité dans environ 60% des cas. Les auteurs recommandent la réalisation d'une échographie abdominale préférentiellement chez les chiens présentant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : une diarrhée survenant la plupart des jours de la semaine, une perte significative de poids, une masse abdominale ou rectale palpable, une diarrhée à prédominance mixte, un âge avancé, une suspicion de processus néoplasique. De même, si le clinicien hésite entre proposer des essais thérapeutiques et réaliser des examens complémentaires supplémentaires tels qu'une endoscopie, l'absence d'anomalie significative à l'examen

échographique lui suggère de poursuivre une démarche conservatrice. Enfin, dans cette étude, l'échographie abdominale ne présentait pas d'utilité diagnostique chez les 35 chiens atteints de MICI (Leib et al, 2012).

D'après une autre étude, la présence d'une muqueuse intestinale normale, hypoéchogène chez un chien souffrant de diarrhée chronique possède une sensibilité de 80% et une spécificité de 81% pour le diagnostic d'une DRCA. De même, les auteurs ont montré une corrélation entre les lésions échographiques et le score CIBDAI avant traitement. Cependant, cette étude s'intéressait uniquement à la muqueuse de l'intestin grêle (Gaschen et al, 2008).

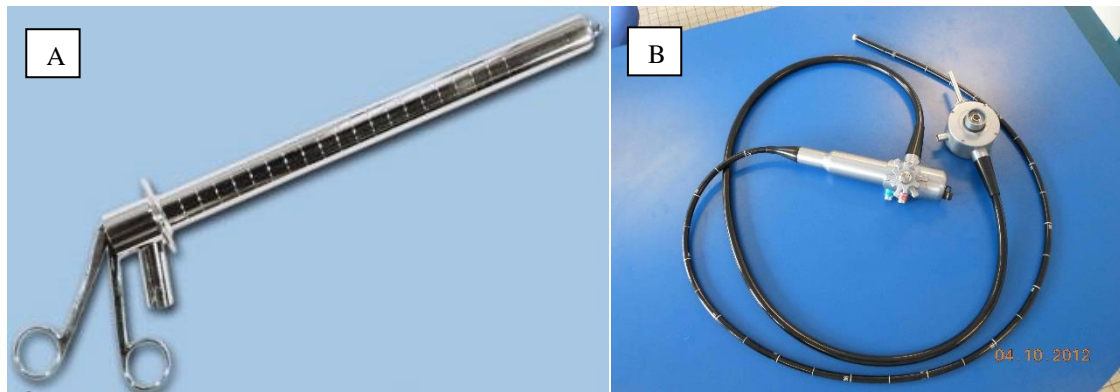
L'échographie abdominale a montré une utilité potentielle pour le diagnostic des colopathies chroniques chez le chien mais doit être le fruit d'une réflexion prenant en compte différents facteurs, notamment anamnestiques, cliniques et économiques.

### *2.1.7 Evolution de l'examen endoscopique*

La coloscopie fait référence à l'examen endoscopique de l'ensemble du côlon, comprenant le canal anal, le côlon descendant, transverse et ascendant, ainsi que le caecum et la papille iléale. Cet examen a été développé dans les années 1980 et a été utilisé massivement par les cliniciens afin de visualiser macroscopiquement l'aspect de la muqueuse colique et de réaliser des prélèvements ciblés pour analyse histologique. Malgré une préparation assez contraignante avant l'examen, la coloscopie est devenue une procédure incontournable pour investiguer les signes cliniques de colopathie chronique chez le chien, permettant dans de nombreux cas d'établir un diagnostic définitif par analyse histologique de biopsies étagées. Cette technique est d'ailleurs considérée comme peu douloureuse, peu dangereuse, peu invasive et relativement facile à apprendre et à réaliser (Tams et Rawlings, 2011).

#### *2.1.7.1 Evolution de l'instrumentation*

La coloscopie peut être menée avec un endoscope rigide ou flexible. Lorsqu'un endoscope rigide est utilisé, celui-ci permet uniquement l'observation du rectum et du côlon descendant. Ainsi, la visualisation de l'ensemble du côlon requiert l'utilisation d'un endoscope flexible (**figure 13**).



**Figure 13 : Coloscope rigide (A) pour l'exploration du côlon descendant et coloscope flexible (B) pour l'exploration complète du côlon (sources : A : Tams et Rawlings, 2011 ; B : VetAgro Sup)**

Il y a plusieurs dizaines d'années, la coloscopie rigide, ou rectoscopie était considérée comme la technique de choix pour explorer les signes d'atteinte chronique du côlon. En effet, étant donnée le caractère diffus de l'infiltrat inflammatoire de la majorité des affections de l'intestin grêle et du côlon, la réalisation de biopsies du côlon descendant était généralement considérée suffisante pour établir un diagnostic (Ettinger, 1989). De plus, la plupart des processus néoplasiques intestinaux se développant préférentiellement au niveau du rectum, la rectoscopie permettait de visualiser puis caractériser de telles lésions (Willard, 2001 ; Washabau et Day, 2013).

Malgré tout, les endoscopes rigides ne permettent pas le diagnostic d'affections infiltratives inflammatoires ou néoplasiques localisées au côlon transverse et au côlon ascendant, ni l'exploration du caecum et de l'iléon qui peut apporter des informations spécifiques. De plus, la visualisation de la muqueuse est moins bonne et le contrôle des pinces à biopsies moins aisé qu'avec les endoscopes flexibles (Tams et Rawlings, 2011). Enfin, une étude menée sur 58 chiens entre 1984 et 1987 a révélé l'absence de corrélation entre l'aspect macroscopique de la muqueuse intestinale et l'analyse histologique de celle-ci. Cette observation implique qu'une muqueuse colique d'apparence normale dans le côlon descendant n'est pas synonyme d'absence de maladie infiltrative ni d'absence d'atteinte plus crâniale, et que la réalisation de biopsies dans plusieurs régions du côlon peut s'avérer nécessaire pour établir un diagnostic (Roth, 1990). Ainsi, l'utilisation d'un endoscope flexible permet de prélever la muqueuse colique en différents endroits. D'ailleurs, la réalisation de biopsies étagées est actuellement recommandée, particulièrement en l'absence de lésions macroscopiques significatives ou lors d'atteinte multifocale (Washabau et Day, 2013 ; Washabau et al, 2010).

La coloscopie avec endoscope flexible représente aujourd'hui la technique de choix utilisée par de nombreux cliniciens (Tams et Rawlings, 2011). Etant donné le caractère diffus de nombreuses affections gastro-intestinales et les difficultés à corréler précisément les signes cliniques et la localisation anatomique des lésions, il est également recommandé d'effectuer une exploration de l'iléon à l'aide de l'endoscope flexible pendant la coloscopie, à moins qu'une lésion significative expliquant l'ensemble du tableau clinique ne soit mise en évidence dans le côlon (Ettinger et Feldman, 2010). Par ailleurs, la réalisation d'une iléoscopie doit être

envisagée si la maladie colique s'accompagne de signes d'atteinte générale tels qu'une perte de poids inexplicée.

La rectoscopie demeure tout de même une technique alternative permettant notamment de réaliser des biopsies de bonne taille, profondes et larges (Washabau et Day, 2013).

#### 2.1.7.2 *Evolution des protocoles de préparation*

Quelle que soit la technique utilisée, la préparation du chien est extrêmement importante puisque la présence de selles résiduelles peut masquer l'observation de la muqueuse colique et impacter la qualité des biopsies.

Plusieurs protocoles de préparation ont été proposés. L'animal doit tout d'abord suivre une diète alimentaire de 24 à 48h. Chez les animaux débilités, un régime sans résidus à partir de blanc de poulet peut être instauré les jours précédant l'examen. Ensuite, si une coloscopie est envisagée, il est nécessaire d'évacuer la totalité des matières fécales du côlon afin de permettre son évaluation complète. Pour ce faire, des lavements peuvent être réalisés mais ne sont généralement pas suffisants, sauf chez les chiens de petite taille et dans les cas où l'administration de laxatifs est contre-indiquée ou impossible. Dans la mesure du possible, des laxatifs oraux sont administrés la veille de la procédure. Les préparations contenant du polyéthylène glycol avec des électrolytes sont les plus utilisées depuis plusieurs décennies (CoLyte®) (Tams et Rawlings, 2011 ; Washabau et Day, 2013). Cette utilisation est notamment basée sur des études menées chez l'Homme et sur la publication de Richter à la fin des années 1980 montrant que l'administration d'une solution de polyéthylène glycol est préférable à la réalisation de multiples lavements pour préparer les chiens à la coloscopie (Richter et Cleveland, 1989). Depuis, plusieurs auteurs confirment que ces préparations permettent une vidange efficace du côlon. De plus, elles présentent peu d'effets secondaires. Une dose empirique de 20 à 30 ml/kg est recommandée et l'administration d'un tel volume est réalisée en hospitalisation et nécessite généralement l'utilisation d'une sonde naso-gastrique (Tams et Rawlings, 2011). Une autre préparation est disponible en France et contient un laxatif stimulant, le bisacodyl. Les propriétaires peuvent se procurer un coffret constitué de comprimés de bisacodyl et d'une solution liquide hypertonique créant une diarrhée osmotique (Prepacol®, **figure 14**). L'utilisation de ce coffret est relativement simple et peut être envisagée sans hospitalisation. Chez l'Homme, il a été montré que l'administration de petits volumes de phosphate de sodium hypertonique est aussi efficace pour nettoyer le côlon que les solutions usuelles de haut volume. Cependant, les résultats d'une étude réalisée chez le chien n'ont pas permis de recommander son utilisation puisque la qualité de la préparation était moins bonne comparée à celle obtenue avec un protocole contenant du polyéthylène glycol (Daugherty, 2008). Enfin, la dernière étape consiste à effectuer des lavements coliques à l'eau tiède juste avant la procédure pour finaliser la vidange du côlon.

Les protocoles à base de laxatifs cités ci-dessus étant généralement assez lourds, certains cliniciens préparent les animaux en associant uniquement une diète hydrique et la réalisation de plusieurs lavements successifs (Tams et Rawlings, 2011).



**Figure 14 : Exemple de laxatif (Prepacol ®) utilisé actuellement pour la préparation des chiens à la coloscopie (source : K.Mourou)**

### *2.1.7.3 Réalisation de la coloscopie et visualisation des lésions*

Au fur et à mesure des années et de l'essor de la coloscopie, plusieurs auteurs ont formulé des recommandations techniques dans les ouvrages de gastroentérologie, portant à la fois sur l'exploration complète du côlon et la manière de réaliser des biopsies. En particulier, des recommandations détaillées peuvent être retrouvées dans le livre « Small Animal Endoscopy » de Tams et Rawlings et ne seront pas abordées davantage dans ce travail (Tams et Rawlings, 2011).

La systématisation de la coloscopie a permis d'établir des critères morphologiques de normalité et de définir des types de lésions. La muqueuse normale du côlon est rose pâle, lisse, brillante et laisse apparaître des vaisseaux sanguins et des plaques lymphoïdes de quelques millimètres de diamètre (**figure 15**) (Tams et Rawlings, 2011). Lors de l'examen, on recherche notamment la présence d'une hyperhémie, d'une irrégularité et/ou d'une augmentation de la friabilité de la muqueuse, la disparition des vaisseaux sanguins, une congestion de la muqueuse ou encore des érosions ou des ulcères. Néanmoins, plusieurs de ces critères sont subjectifs, souffrent d'une hétérogénéité d'appréciation et sont considérés par certains auteurs comme non spécifiques. En particulier, certaines modifications morphologiques ont été retrouvées sur des portions intestinales histologiquement normales (Roth et al, 1990). D'ailleurs, comme indiqué précédemment, il a été montré que l'apparence de la muqueuse n'est pas corrélée à l'analyse histologique des prélèvements réalisés en son sein. Ainsi, même s'il semblerait intéressant d'établir un atlas des lésions endoscopiques pour homogénéiser l'interprétation des images, l'analyse histologique reste incontournable pour confirmer la présence d'une colopathie infiltrative ou l'absence de lésion et la réalisation de biopsies du côlon doit toujours être effectuée indépendamment de l'aspect de la muqueuse (**figure 16**). Il est nécessaire d'explorer complètement le côlon de manière systématique et rigoureuse afin de détecter l'ensemble des lésions, cibler les prélèvements et augmenter les chances de diagnostic. Dans le but d'éviter au maximum de manquer des lésions et de réaliser une exploration sérieuse et exhaustive, il est conseillé d'utiliser des formulaires standardisés d'endoscopie tels que ceux récemment développés par le WSAVA (World Small Animal Veterinary Association) (**annexe 2**).



**Figure 15 : aspect endoscopique normal du côlon. Noter la muqueuse rose pâle, lisse et brillante ainsi que la vascularisation de la sous-muqueuse (source : VetAgro Sup)**



**Figure 16 : colite ulcéraire sévère et purulente chez un chien de race Malamute, d'aspect endoscopique franchement inhabituel. L'analyse histologique et la mise en culture de biopsies coliques ont été essentielles pour établir le diagnostic de CHU (source : VetAgro Sup)**

Histologiquement, certaines affections coliques telles que les adénocarcinomes sont assez simples à diagnostiquer. En revanche, la caractérisation de l'inflammation lors de colite est bien plus complexe. Ces difficultés mènent à une grande variabilité d'interprétation entre les pathologistes et par conséquent à un manque de corrélation entre les rapports histologiques et les signes cliniques (Washabau et al, 2010 ; Willard, 2011). Ceci a notamment été à l'origine de l'évolution de la place de la coloscopie et des biopsies dans la démarche diagnostique des colopathies chroniques. Ce sujet sera abordé dans la partie 2.2.

#### 2.1.7.4 Innocuité de la coloscopie

La coloscopie avec endoscope flexible est une procédure historiquement considérée comme peu dangereuse chez le chien. Afin de justifier ce propos, Leib a rassemblé et passé en revue les complications de 355 coloscopies réalisées dans une école vétérinaire en 2004. Des complications majeures (aspiration pulmonaire de la solution de lavage, perforation du côlon, hémorragies importantes) ont concerné 0,85% des cas. Un seul chien n'a pas survécu à la procédure des suites de l'aspiration pulmonaire de laxatif. Par conséquent, le taux de mortalité rapporté est très faible (0,28%). Enfin, 6,5% des chiens ont présenté des vomissements au moment de l'administration de la solution de lavage. Au total, des complications mineures (incluant des vomissements et des complications inhérentes à la coloscopie ou à l'anesthésie) sont survenues dans 7,9% des cas. L'auteur conclut que la coloscopie est un examen relativement sûr pour explorer les signes de colopathie chronique chez le chien (Leib et al, 2004).

- La coloscopie était autrefois limitée préférentiellement à l'exploration du côlon descendant avec un rectoscope. Aujourd'hui, l'exploration complète du côlon à l'aide d'un endoscope flexible est privilégiée.
- Les protocoles de préparation ont été optimisés afin de permettre une vidange optimale du côlon avant l'examen.
- En raison d'un manque de corrélation entre l'apparence macroscopique et l'analyse histologique de la muqueuse du côlon, de multiples biopsies étagées doivent désormais être réalisées systématiquement.
- Il a été montré que cet examen complémentaire présente une bonne innocuité.

#### 2.1.8 Avènement des biomarqueurs

Au cours des dernières décennies, de nombreux biomarqueurs ont été explorés en gastroentérologie chez l'Homme, notamment pour élargir l'arsenal diagnostique en cas de suspicion de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique.

Chez le chien, des chercheurs ont parallèlement étudié l'utilité de certains biomarqueurs pour aider au diagnostic des entéropathies chroniques inflammatoires, évaluer leur gravité et suivre leur réponse aux traitements. A ce propos, disposer de biomarqueurs permettant de distinguer les différentes formes d'entéropathies et de colopathies chroniques serait très utile pour les cliniciens afin d'orienter précisément la suite de leur démarche.

Il est important de bien comprendre l'utilité clinique des différents biomarqueurs ainsi que leurs limites, afin de les utiliser de la manière la plus pertinente possible (Heilmann et Steiner, 2018). De plus, il faut être conscient que plusieurs des biomarqueurs cités ci-après sont encore à l'étude actuellement et que leur utilité pour le diagnostic des entéropathies et des colopathies chroniques doit encore être précisée.



### 2.1.8.1 Cobalamine et folates

Le dosage de la cobalamine (Vitamine B12) et des folates a gagné de plus en plus d'intérêt en gastroentérologie canine. La cobalamine et les folates sont des vitamines hydrosolubles dosables dans le sérum qui présentent une importance à la fois clinique et diagnostique.

Il y a plusieurs décennies, le syndrome de prolifération bactérienne intestinale (SIBO) idiopathique était diagnostiqué chez des chiens présentant une augmentation des folates sériques associée à une hypocobalaminémie dans un contexte de diarrhée chronique (Batt et Morgan, 1982). Néanmoins, des études ont montré que la sensibilité de cette association pour le diagnostic du SIBO était très faible et l'existence d'un tel syndrome est aujourd'hui amplement remise en question chez le chien (Hall, 2011). Certains auteurs affirment également que le dosage sanguin de ces vitamines est généralement inutile et non recommandé pour le diagnostic des DRA (Ettinger et Feldman, 2010). Néanmoins, en pratique, il reste souvent utilisé par les cliniciens aujourd'hui pour essayer de mettre en évidence une dysbiose intestinale.

L'hypocobalaminémie représente un marqueur diagnostique important d'entéropathie chronique puisque la vitamine B12 est absorbée exclusivement au niveau de l'intestin grêle distal. Comme indiqué précédemment, certaines affections digestives comme les MICI peuvent impliquer l'ensemble du tube digestif mais se manifester uniquement par des signes cliniques d'atteinte isolée du côlon. Ainsi, le dosage de la cobalamine peut s'avérer intéressant dans un certain nombre de cas de colopathies chroniques dans la mesure où il peut révéler une atteinte concomitante de l'intestin grêle distal (Ettinger et Feldman, 2010). De plus, il a été montré qu'un déficit en vitamine B12 est un facteur pronostique négatif. La mise en évidence d'une hypocobalaminémie requiert alors une supplémentation systématique (Heilmann et Steiner, 2018).

En cas de colopathie chronique, l'intérêt actuel du dosage de la cobalamine et des folates réside uniquement dans la recherche d'une atteinte concomitante de l'intestin grêle et/ou d'une dysbiose intestinale associée.
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### 2.1.8.2 CRP

La protéine C-Réactive (ou CRP : C-Reactive Protein) est une protéine de la phase aigüe de l'inflammation synthétisée principalement par le foie en réponse à un stimulus inflammatoire. En revanche, ce marqueur biologique de l'inflammation n'est pas spécifique. En conséquence, son augmentation chez le chien n'est pas spécifique d'une inflammation intestinale (Heilmann et Steiner, 2018). Néanmoins, des auteurs ont montré une augmentation sensible de la CRP moyenne des chiens atteints de MICI par rapport aux chiens sains (10.42 ug/ml versus 1.53 ug/ml ;  $P < 0.07$ ). Cette augmentation était significative chez les chiens présentant une forme modérée à sévère de MICI (score CIBDAI  $\geq 12$  ;  $P < 0.02$ ). De plus, ils ont mis en évidence une diminution marquée de la CRP ainsi que du score CIBDAI chez les chiens répondant positivement au traitement, suggérant que la CRP est un biomarqueur intéressant pour évaluer

la réponse thérapeutique lors de MICI (Jergens, 2004). Néanmoins, les résultats de publications plus récentes sont moins enthousiasmants. Dans une étude, seulement 7 chiens sur 33 souffrants de diarrhée chronique présentaient une valeur augmentée de la CRP. De plus, la concentration sérique en CRP n'était pas corrélée aux scores CIBDAI, endoscopiques et histologiques (Allenspach et al, 2007). Dans une autre étude, 15 chiens sur 16 atteints de MICI présentaient une discrète augmentation de la CRP qui n'était pas non plus corrélée à la gravité de la maladie (McCann et al, 2007). Ainsi, dans la dernière étude de Jergens, les auteurs concluent que la CRP peut être normale ou augmentée chez les chiens souffrants de MICI et que ce biomarqueur est essentiellement utile pour suivre l'évolution de la maladie (Jergens et al, 2010). Cependant, très récemment, des auteurs ont montré une corrélation entre la CRP et le CCECAI dans une étude portant sur 127 chiens souffrants d'entéropathie chronique. D'ailleurs, une concentration sérique de la CRP supérieure ou égale à 9,1 mg/L permettait de distinguer les chiens nécessitant l'administration d'immunosuppresseurs de ceux répondant à l'alimentation ou répondant aux antibiotiques avec une sensibilité de 72% et une spécificité de 100% (Heilmann et al, 2018).

- Selon les études, la CRP peut être normale à significativement augmentée chez les chiens atteints de MICI.
- Le dosage de la CRP est surtout utile dans le suivi des MICI et pour évaluer la réponse aux traitements.
- Etant donné le manque de spécificité de ce biomarqueur, la présence d'un processus inflammatoire ou infectieux concomitant doit être rigoureusement exclue par le clinicien afin d'interpréter correctement le résultat d'un dosage élevé (Jergens, 2004).

#### 2.1.8.3 *Anticorps anti-cytoplasmes des neutrophiles*

Les anticorps anti-cytoplasmes des polynucléaires neutrophiles (ou ANCA : AntiNeutrophil Cytoplasm Antibodies) sont des auto-anticorps circulants dirigés contre des antigènes du cytoplasme des granulocytes. Ces auto-anticorps sont distribués de manière caractéristique en région périnucléaire au sein des granulocytes et sont détectés par des méthodes d'immunofluorescence. Chez l'Homme, ils ont initialement été mis en évidence dans le sérum de patients atteints de vascularites à médiation immune. Dans les années 1990, ils ont également été trouvés chez les patients souffrants de MICI, et plus particulièrement chez ceux atteints de rectocolite hémorragique. En effet, selon les études, la prévalence des ANCA varie entre 50 et 80% chez les malades atteints de rectocolite hémorragique tandis qu'elle est estimée à moins de 30% chez les malades atteints de la maladie de Crohn (Berghoff et Steiner, 2011). Le manque de sensibilité et de spécificité des ANCA chez l'Homme implique qu'ils ne peuvent pas être utilisés de façon isolée chez tous les malades pour le diagnostic des MICI. Cependant, ils représentent un marqueur sérologique intéressant pouvant aider les cliniciens à préciser le cadre nosologique des colites d'origine indéterminée.

En conséquence, le dosage des ANCA a parallèlement été développé chez le chien. Les différentes études réalisées montrent une sensibilité variant de 23 à 51% et une spécificité variant de 83 à 95% pour le diagnostic des MICI. Compte tenu de la très faible sensibilité, les

auteurs concluent que les ANCA ne représentent pas un biomarqueur utile pour la détection des MICI chez le chien (Berghoff et Steiner, 2011). En revanche, dans une étude portant sur 39 chiens atteints de DRCA et 26 chiens atteints de MICI, le pourcentage de prélèvements positifs aux ANCA était significativement plus élevé dans le groupe de chiens présentant une DRCA (62%) que dans le groupe de chiens présentant une MICI (23%). Il semble donc que ce marqueur sérologique puisse aider au diagnostic des DRCA. Cependant, son dosage n'est actuellement pas réalisé en routine dans les laboratoires de diagnostic vétérinaires (Luckschander et al, 2006).

- Le dosage des ANCA dispose d'une sensibilité très faible pour le diagnostic des MICI chez le chien.
- Ce biomarqueur pourrait contribuer au diagnostic des DRCA, mais son dosage n'est quasiment jamais réalisé.

#### 2.1.8.4 Calprotectine et calgranuline C :

La calprotectine et la calgranuline C (autrement appelée protéine S100A12) appartiennent à la famille multigénique des protéines S100, famille qui elle-même fait partie des « signaux de danger » (ou DAMP : Damage-Associated Molecular Pattern). Les DAMP représentent des protéines nucléaires ou cytosoliques qui sont libérées à la suite de lésions tissulaires et qui peuvent perpétuer la réponse inflammatoire après leur reconnaissance via les TLR ou d'autres récepteurs de l'immunité. Les protéines S100 sont régulées par le calcium et possèdent des propriétés pro-inflammatoires. Elles sont retrouvées majoritairement dans les polynucléaires neutrophiles et dans une moindre mesure dans les macrophages et les cellules épithéliales. En particulier, la calprotectine représente 60% du contenu cytosolique des neutrophiles.

Chez l'Homme, la calprotectine fécale (CF) et la S100A12 sérique sont des marqueurs biologiques récents et non invasifs utilisés en gastroentérologie lors de MICI. En particulier, la CF permet de discriminer la présence de lésions de la muqueuse intestinale d'un syndrome fonctionnel et il a été montré que l'élévation de la CF est corrélée au degré de l'inflammation (Manceau, 2017). De même, la S100A12 est fortement exprimée dans la muqueuse intestinale lors de MICI et le taux circulant de cette protéine semble être un marqueur fiable pour le suivi de l'activité de cette maladie (Bordenave, 2008). Les MICI chez l'Homme étant communément associées à une infiltration neutrophilique de la *lamina propria*, l'augmentation des protéines S100 n'est pas étonnante. Chez le chien, au contraire, l'infiltration cellulaire est majoritairement lymphoplasmocytaire en cas d'inflammation chronique intestinale. Ainsi, il paraît contre-intuitif de retrouver une augmentation des protéines S100 lors d'entéropathie chronique (Berghoff et Steiner, 2011).

Néanmoins, plusieurs études récentes ont montré que ces protéines représentent des biomarqueurs intéressants d'inflammation chronique intestinale chez le chien (Heilmann et al, 2018 ; Grellet et al, 2013, Heilmann et al, 2014).

#### 2.1.8.4.1 Calprotectine fécale

Un test quantitatif permettant de doser la CF a été élaboré et validé chez le chien (Heilmann et al, 2010). Une étude menée en 2018 a montré une corrélation entre la CF et le score clinique CCECAI chez les chiens souffrants d'entéropathie chronique. Les chiens souffrants d'entéropathie chronique nécessitant l'administration d'immunosuppresseurs avaient une valeur plus élevée de la CF que les chiens présentant une DRCA ou une DRA (2,0 ug/g versus 1,4 ug/g). De plus, parmi les chiens atteints d'entéropathie nécessitant l'administration d'immunosuppresseurs, une valeur de la CF  $\geq 15,2$  ug/g au moment du diagnostic permettait de différencier ceux ne répondant pas aux traitements de ceux présentant une rémission complète avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 75%. Ainsi, les auteurs concluent que la CF représente un biomarqueur utile pour évaluer la gravité des entéropathies chroniques chez le chien (Heilmann et al, 2018).

De même, d'autres auteurs ont montré qu'une valeur seuil d'environ 50 microgrammes par gramme de matières fécales permettait de prédire la présence d'une entéropathie chronique grave (score CCECAI > 12) avec une sensibilité moyenne (53,3%) mais avec une bonne spécificité (91,7%) (Grellet et al, 2013).

#### 2.1.8.4.2 Protéine S100A12

Un test quantitatif permettant de mesurer la concentration fécale en S100A12 a également été développé chez le chien (Heilmann et al, 2010).

D'après les résultats d'une étude, une concentration fécale de la S100A12 supérieure ou égale à 490 ng/g permet de distinguer les chiens nécessitant un traitement immunosuppresseur de ceux atteints de DRCA ou de DRA avec une sensibilité et une spécificité de 64% et 77% respectivement. La protéine S100A12 serait également un marqueur utile pour prédire la réponse aux traitements chez les chiens atteints de MICI. Une valeur seuil de 2700 ng/g a été identifiée et permet de distinguer les chiens réfractaires aux traitements de ceux répondant au moins partiellement aux traitements avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 76%. Ainsi, un chien atteint de MICI et qui présente une concentration fécale en protéine S100A12 inférieure à 2700 ng/g au moment du diagnostic a 100% de chances de répondre au moins partiellement au traitement. Néanmoins, ces chiffres sont issus de l'analyse d'un très petit échantillon de chiens et doivent être interprétés avec précaution (Heilmann et al, 2016).

-La CF et la protéine S100A12 fécale sont des biomarqueurs potentiellement utiles pour évaluer la gravité des entéropathies et des colopathies chroniques chez le chien. Ils pourraient également servir à prédire la réponse aux traitements des chiens atteints de MICI.

-Ces biomarqueurs pourraient représenter des outils diagnostiques et de suivi précieux pour les cliniciens dans les années à venir.

-En s'inspirant de la médecine humaine, il serait intéressant d'évaluer la performance de la CF pour distinguer les colopathies chroniques fonctionnelles des colopathies chroniques inflammatoires chez le chien.

L'utilisation concomitante de plusieurs de ces biomarqueurs pourrait également s'avérer utile et renforcer la précision diagnostique. Par exemple, d'après la très récente étude de Heilmann en 2018, l'association du dosage de la CRP et du dosage de la CF permet de maximiser les chances de distinction des différentes formes d'entéropathies chroniques. En outre, une augmentation marquée de l'un de ces deux biomarqueurs ( $CF \geq 15,2\mu\text{g/g}$  OU  $CRP \geq 9,1\text{ mg/L}$ ) oriente le diagnostic vers une entéropathie chronique nécessitant l'administration d'immunosuppresseurs avec une sensibilité de 78% et une spécificité de 100% (contre, rappelons-le, une sensibilité de 72% et une spécificité de 100% pour la CRP utilisée seule et une sensibilité de 80% et une spécificité de 75% pour la CF utilisée seule) (Heilmann et al, 2018).

## **2.2 Vers une approche systématique des colopathies chroniques**

Après avoir abordé l'évolution des outils sémiologiques et diagnostiques à disposition des cliniciens dans la partie précédente, les objectifs à ce niveau sont de détailler les changements évolutifs de la démarche diagnostique en elle-même pour aborder les colopathies chroniques.

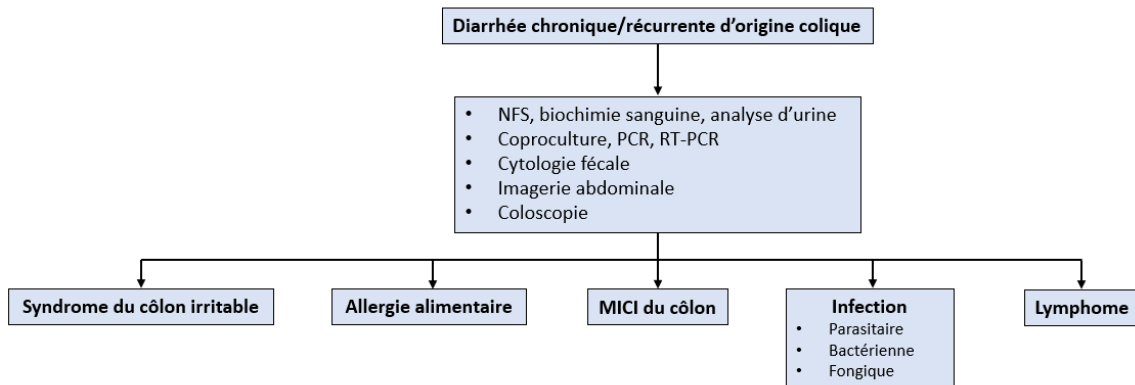
### **2.2.1 De la recherche de la cause à la réalisation d'essais thérapeutiques à visée diagnostique**

Avant les années 2000, très peu d'auteurs ont proposé une approche diagnostique détaillée des colopathies chroniques. Dans les principaux livres de référence, tels que le livre d'Ettinger de 1989 (Ettinger, 1989), aucune démarche à suivre face à une diarrhée chronique du côlon n'est clairement stipulée. Seul un auteur, en 1991, propose une telle démarche mais le contenu de sa publication n'est malheureusement pas disponible (Leib, 1991).

La liste des affections causales étant relativement courte lors de diarrhée chronique ou récurrente d'origine colique, les auteurs recherchaient généralement en premier lieu la présence de parasites ou d'agents bactériens (Nelson et al, 1988 ; Ettinger, 1989). En cas de négativité des différents tests diagnostiques, ces affections étaient exclues et d'autres examens complémentaires étaient alors envisagés. Dans la majorité des cas, une rectoscopie représentait la méthode diagnostique de choix. Parfois, lors de suspicion d'un processus néoplasique notamment, certains vétérinaires réalisaient d'abord des radiographies avec lavement baryté en double contraste pour confirmer et révéler la présence d'une masse. Lors de la rectoscopie, des biopsies du côlon descendant étaient réalisées puis soumises à analyse histologique afin d'établir un diagnostic définitif en distinguant les colites chroniques idiopathiques, le syndrome du côlon irritable et les processus néoplasiques.

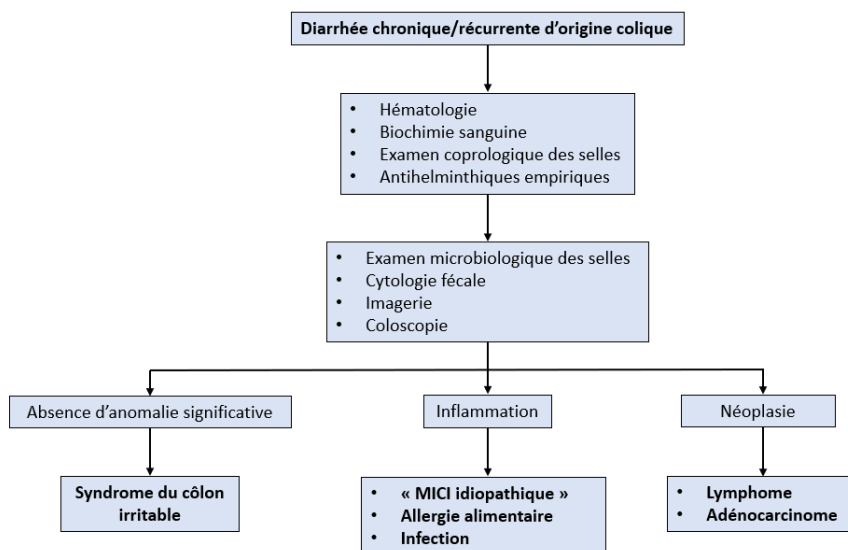
Dans les années 2000, la démarche diagnostique classiquement envisagée par les spécialistes en cas de diarrhée chronique d'origine colique chez le chien est une démarche approfondie incluant en première ligne un ensemble varié d'examen complémentaires dont les résultats permettront *in fine* d'identifier une des causes suivantes : une infection (parasitaire, bactérienne, fongique), une allergie alimentaire, une MICI, un processus néoplasique ou un syndrome du côlon irritable.

Les examens complémentaires proposés regroupent une numération et formule sanguine, une biochimie sanguine complète, une analyse d'urine, une analyse de selles comprenant coproculture, cytologie fécale et recherches PCR et RT-PCR d'agents infectieux, des examens d'imagerie médicale (radiographies/échographie abdominales) et une coloscopie associée à des biopsies coliques (**figure 17**) (Ettinger et Feldman, 2005).



**Figure 17 : Approche diagnostique des colopathies chroniques proposée en 2005 (source : Ettinger et Feldman, 2005)**

La même démarche diagnostique est retrouvée dans le chapitre des maladies du côlon du livre de Washabau de 2013 (Washabau et Day, 2013). Dans la dernière version du livre de référence d'Ettinger et Feldman (Ettinger et Feldman, 2010), l'approche diagnostique des colopathies chroniques n'a quasiment pas évolué (**figure 18**). Dans un premier temps, les auteurs conseillent de réaliser un bilan sanguin de routine, de répéter les coproscopies et d'envisager un traitement empirique anthelminthique. L'étape suivante inclut l'examen microbiologique des selles, les techniques d'imagerie abdominale et la coloscopie. Les résultats de ces différents examens complémentaires permettront alors de classer les colopathies chroniques en 3 grandes catégories : les colopathies chroniques fonctionnelles (syndrome du côlon irritable), les colopathies chroniques inflammatoires (infections, allergie alimentaire et MICI) et les colopathies chroniques tumorales (lymphome, adénocarcinome).



**Figure 18 : Démarche diagnostique actuelle standard des colopathies chroniques (source : Ettinger et Feldman, 2010)**

Ces vingt dernières années, de nombreuses études se sont intéressées à la nosographie des entéropathies et des colopathies chroniques chez le chien. Les DRCA et les DRA ont notamment été mises en évidence et des études ont récemment rapporté la forte prévalence de ces affections parmi les causes de colopathies chroniques (Livet, 2013 ; Allenspach et al, 2016 ; Volkmann et al, 2017). La méthode diagnostique de référence des DRCA est basée sur la résolution des signes cliniques après la mise en place d'une nouvelle alimentation spécifique (Gaschen et Merchant, 2011). Concernant les DRA, la seule preuve diagnostique disponible à l'heure actuelle est la réponse clinique à un traitement antibiotique empirique associée à une rechute à l'arrêt du traitement (Hall, 2011). Ainsi, la plupart des causes de colopathies chroniques peuvent être diagnostiquées par la réponse à des essais thérapeutiques plutôt que par la réalisation d'examens complémentaires exhaustifs. Par ailleurs, il est désormais reconnu que l'histopathologie ne permet généralement pas de distinguer les DRCA, les DRA et les MICI (voir partie 2.2.2). Ces différentes observations ont entraîné une évolution progressive de la démarche diagnostique globale des colopathies chroniques chez le chien et de nombreux spécialistes utilisent désormais une approche initiale séquentielle, consistant en la réalisation d'essais thérapeutiques successifs à visée diagnostique.

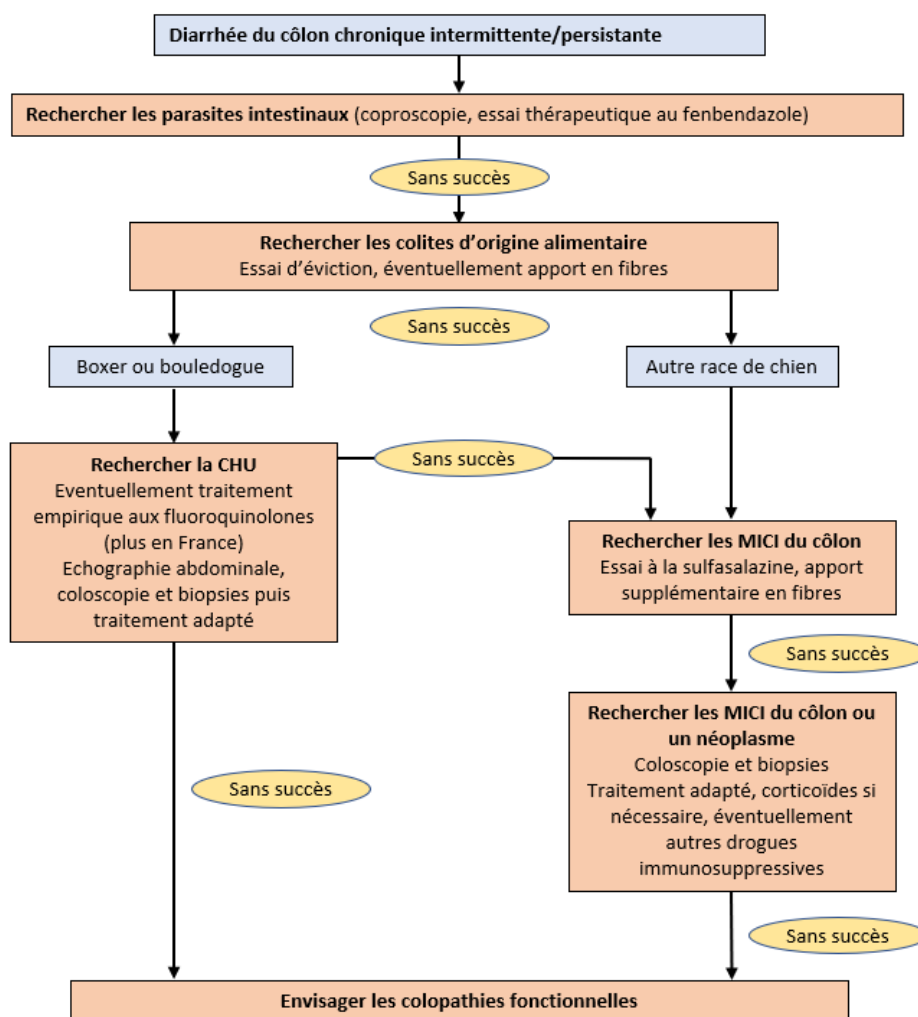
Par exemple, Leib propose la démarche diagnostique suivante dans le livre de Tams et Rawlings : après le recueil de l'historique complet et la réalisation d'un examen clinique approfondi, plusieurs analyses de selles sont réalisées pour rechercher les parasites à l'origine de colite chronique, en utilisant des techniques sensibles de détection. En parallèle, un traitement anthelminthique et une alimentation hautement digestible sont instaurés. Si les résultats des coproscopies sont négatifs et que la diarrhée persiste malgré ces essais thérapeutiques, on peut rechercher la CPE dans les selles ou instaurer un traitement antibiotique à base d'amoxicilline ou de métronidazole pour explorer une possible infection à *Clostridium perfringens*. Si les signes persistent encore, une coloscopie doit être envisagée pour réaliser des prélèvements (Tams et Rawlings, 2011).

D'autres auteurs proposent une approche séquentielle encore plus complète et détaillée. Premièrement, une coproscopie doit être réalisée suivie d'un traitement anthelminthique adapté ou à large spectre (fenbendazole). En l'absence de réponse clinique, il faut rechercher les colites d'origine alimentaire en réalisant un essai d'éviction et éventuellement en apportant des fibres à la ration. A cette étape, aucun examen complémentaire n'est envisagé et la réalisation de plusieurs essais diététiques différents peut s'avérer nécessaire. Les auteurs considèrent que les colites infectieuses à *Clostridium perfringens* sont anecdotiques et n'incluent pas d'essai thérapeutique à base d'antibiotiques dans leur arbre décisionnel. Ils écrivent toutefois qu'un traitement au métronidazole ou à la tylosine peut être instauré et permet d'éliminer rapidement les clostridies. Si l'ensemble de ces traitements ne permet pas de résoudre les signes cliniques, une démarche diagnostique plus approfondie doit être envisagée. A ce stade, il est possible de prendre en compte la race du chien pour orienter le diagnostic. Si le clinicien est face à un jeune Boxer ou Bouledogue Français, une CHU doit être évoquée. Les auteurs suggèrent de réaliser un traitement empirique aux fluoroquinolones. Cependant, la réglementation en vigueur en France à l'heure actuelle interdit un tel usage. D'après le décret n°2016-317 datant du 16 mars 2016, la prescription d'antibiotiques d'importance critique pour un usage curatif doit être

justifiée par les résultats d'un antibiogramme. Les situations d'urgence et celles où il est impossible de réaliser des prélèvements constituent les seules dérogations. Ainsi, dans la plupart des cas de suspicion de CHU, une coloscopie et des biopsies coliques devront être réalisées pour établir le diagnostic et justifier l'emploi des fluoroquinolones.

Si le clinicien est face à une autre race de chien, il semble plus logique de rechercher en premier lieu une MICI du côlon. Un essai thérapeutique peut être réalisé à ce stade, incluant l'administration de sulfasalazine et un apport supplémentaire en fibres. En cas d'échec, la réalisation de prélèvements coliques par coloscopie permettra de confirmer la présence d'une MICI ou de s'orienter vers un processus néoplasique ou une colopathie fonctionnelle (**figure 19**) (Lecoindre et al, 2010).

Si une colopathie chronique fonctionnelle est identifiée, il est également conseillé de procéder de manière systématique. Une supplémentation en fibres est recommandée en première intention pour n'importe quel chien, même si des troubles comportementaux sont identifiés. L'absence de réponse au traitement pourra ensuite justifier l'emploi de médicaments psychotropes (Lecoindre et Gaschen, 2011).



**Figure 19 : Evolution récente vers une approche diagnostique systématique des colopathies chroniques (source : Lecoindre et al, 2010)**



Mener une démarche diagnostique systématique paraît d'autant plus intéressante que le processus d'investigation standard employé par les spécialistes représente un coût non négligeable pour les propriétaires. De plus, cette approche alternative peut être utilisée par l'ensemble des vétérinaires et non seulement par ceux travaillant en structure accueillant des cas référés.

Dans une étude très récente, une approche diagnostique systématique a été menée chez 22 chiens présentant une diarrhée chronique (dont 11 une diarrhée chronique du côlon). Les auteurs ont réalisé divers essais thérapeutiques choisis au cas par cas et le taux de succès thérapeutique a ensuite été évalué dans l'objectif de prouver scientifiquement l'utilité d'une telle démarche. Les auteurs de cette étude sont des professeurs d'une école vétérinaire située dans une des régions les plus pauvres des Etats-Unis. Dans cette école, les propriétaires de chiens refusent généralement les démarches diagnostiques standards recommandées par contrainte financière et sont plutôt demandeurs d'approches alternatives et rentables. Face à cette demande et à l'évolution récente de l'approche diagnostique des entéropathies et des colopathies chroniques, les auteurs ont émis l'hypothèse que mener une démarche systématique peu dispendieuse lors de diarrhée chronique permettrait de résoudre les signes cliniques dans plus de 50% des cas. Les chiens inclus dans l'étude présentaient une diarrhée chronique évoluant depuis au moins deux semaines, sans anorexie associée, et pour laquelle aucune exploration diagnostique n'a été préalablement réalisée et aucun traitement n'a été instauré dans les 3 mois précédents la consultation. Pour chaque chien, le budget maximal fixé pour la démarche diagnostique et thérapeutique était de 300\$. Le succès thérapeutique était défini par une consistance normale des selles pendant au moins 1 mois après la fin des traitements. La persistance ou la récurrence d'une diarrhée en dépit de 6 semaines de divers traitements définissait l'échec thérapeutique. Pour tous les chiens, les auteurs ont conduit une démarche progressive et systématique individualisée, incluant hebdomadairement des tests diagnostiques simples et/ou des essais thérapeutiques jusqu'à résolution de la diarrhée. Treize chiens sur 22 ont présenté une résolution complète de leur symptomatologie, 3 chiens ont été perdus de vue, 1 chien est mort des suites d'une dirofilariose et 5 chiens ont présenté une persistance de leur diarrhée. La guérison clinique des 13 chiens a été obtenue par l'utilisation seule ou combinée d'une nouvelle alimentation spécifique (hautement digestible, hypoallergénique ou riche en fibres), d'anthelminthiques (fenbendazole), de probiotiques et d'antibiotiques (métronidazole). Une démarche plus approfondie et par conséquent plus coûteuse a été menée uniquement chez les 5 chiens ne répondant pas aux essais thérapeutiques et a permis d'établir un diagnostic définitif pour tous les chiens. Cette démarche incluait notamment des analyses sanguines variées, des radiographies, une échographie abdominale ainsi que des biopsies par endoscopie. Sur les 5 chiens, 4 ont répondu complètement à un traitement adapté (molécules immunosuppressives associées à un changement alimentaire, des probiotiques et/ou des antibiotiques). Le dernier chien s'est progressivement dégradé et a dû être euthanasié (Bryan et al, 2019).

Les résultats de cette étude montrent que la conduite d'une démarche diagnostique systématique peu dispendieuse a mené les auteurs à un taux de réussite thérapeutique de 72,2%. De plus, cette démarche a permis de limiter la réalisation d'examen complémentaires plus poussés et plus coûteux aux quelques chiens n'ayant pas répondu aux essais thérapeutiques.

Considérée dans son ensemble, cette démarche diagnostique et thérapeutique a permis la résolution des signes cliniques dans 94,4% des cas.

Les auteurs ont alors établi et proposé des protocoles d'exploration systématique des entéropathies et des colopathies chroniques (**tableau IX**). Ces protocoles constituent une base pour la réalisation de protocoles individualisés et peuvent ainsi être modifiés en fonction des différentes situations cliniques. Par ailleurs, ce sont les premiers à inclure des essais thérapeutiques basés sur de nouvelles thérapies adjuvantes (probiotiques et transplantation fécale).

**Tableau IX : Protocole d'exploration diagnostique systématique des diarrhées chroniques du côlon chez le chien (source : Bryan et al, 2019)**

<b>Semaines 1-2</b>	<p>Coproskopie par flottation          Coproskopie directe          Coproculture          SNAP ® Giardia sur selles</p> <p>Si tests négatifs :          Fenbendazole 50mg/kg SID pendant 5 jours          Eventuellement apport alimentaire en fibres</p> <p>Si coproskopie par flottation positive :          Traitement adapté au parasite identifié          Puis répéter le test dans 10-14 jours</p> <p>Si coproculture positive :  <i>Clostridium spp</i> : métronidazole 10-15 mg/kg BID pendant 5 jours</p> <p>Si coproskopie directe ou SNAP positifs :          Métronidazole 30 mg/kg BID pendant 3-5 jours</p>
<b>Semaine 3 (si la diarrhée persiste)</b>	<p>Changement alimentaire :          Alimentation hypoallergénique par exemple</p> <p>Supplémentation en fibres :          Psyllium ½ à 3 cuillères à soupe par jour en fonction de la taille de l'animal</p> <p>Probiotiques</p> <p>Si tests positifs semaines 1-2, répéter les tests après traitement</p> <p>Envisager des thérapies alternatives en cas de nouvelle positivité</p>
<b>Semaine 4 (si la diarrhée persiste)</b>	<p>Poursuivre le changement alimentaire et la supplémentation en fibres</p> <p>Changer de probiotiques</p>
<b>Semaine 5 (si la diarrhée persiste)</b>	<p>Poursuivre le changement alimentaire et la supplémentation en fibres</p> <p>Traitement antibiotique          Tylosine 25 mg/kg SID pendant 7-14 jours</p>
<b>Semaine 6 (si la diarrhée persiste)</b>	<p>Poursuivre le changement alimentaire et la supplémentation en fibres</p> <p>Transplantation de microbiote fécal</p> <p>Si aucune amélioration à la fin des 6 semaines, envisager des examens complémentaires plus poussés</p>
<b>Autre scénario</b>	<p>Jeune Boxer, Bouledogue Anglais ou Français n'ayant pas répondu à la démarche initiale</p> <p>Enrofloxacin 5-10 mg/kg SID pendant 6 semaines</p>

Ainsi, l'approche diagnostique systématique est l'approche qui paraît la plus pertinente à l'heure actuelle en cas de colopathie chronique chez le chien. Cependant, les cliniciens doivent être conscients qu'elle n'est pas applicable à l'ensemble des animaux et qu'une démarche exhaustive est parfois d'emblée nécessaire. En effet, certains chiens présentent un tableau clinique grave associé à des modifications biologiques significatives dès la première consultation. Chez ces animaux, les diagnostics différentiels incluent principalement les MICI, la CHU et un processus néoplasique. Ainsi, la réalisation d'essais thérapeutiques n'est pas raisonnable et la coloscopie est généralement directement conseillée afin de confirmer le diagnostic et d'instaurer rapidement le traitement adéquat (Simpson et Jergens, 2011 ; Bryan et al, 2019). L'approche systématique sera plutôt réservée aux chiens stables qui présentent une diarrhée chronique du côlon sans altération marquée de l'état général ni signes d'atteinte diffuse marquée de l'ensemble du tube digestif (perte de poids, ascite...), et dont les examens complémentaires, s'ils sont réalisés, ne révèlent pas d'anomalie significative (absence d'anémie, d'hypoalbuminémie et d'hypocobalaminémie notamment).

-La démarche diagnostique pour aborder une colopathie chronique a nettement évolué ces dix dernières années. Classiquement, les spécialistes réalisaient de nombreux examens complémentaires afin d'identifier la cause de la diarrhée chronique. Actuellement, la communauté scientifique privilégie dans la plupart des cas une démarche initiale systématique caractérisée par des essais thérapeutiques à visée diagnostique.

-Une démarche initiale exhaustive est désormais réservée aux chiens présentant une altération marquée de leur état général et/ou une atteinte digestive diffuse marquée.

-A l'avenir, l'utilisation des scores cliniques et des biomarqueurs décrits précédemment pourra certainement aider le clinicien à estimer objectivement la gravité de la maladie et à orienter précisément sa démarche diagnostique.

### 2.2.2 Changements d'indications de la coloscopie et des biopsies coliques

Historiquement, les vétérinaires réalisaient rarement des biopsies du tractus gastro-intestinal puisqu'il était nécessaire d'effectuer une laparotomie exploratrice pour obtenir des prélèvements. De plus, il est connu que le risque de déhiscence est bien plus grand après incision du côlon que du reste du tube digestif. Ainsi, les biopsies étaient réservées aux chiens gravement malades pour lesquels les différents essais thérapeutiques n'avaient pas été concluants (Willard, 2011). Dans les années 1980, l'avènement de l'endoscopie a offert aux cliniciens la possibilité de réaliser des biopsies intestinales de manière moins invasive et plus précoce. De nombreux vétérinaires espéraient que cette nouvelle méthode puisse identifier les causes de diarrhée chronique. Ces mêmes vétérinaires ont alors présenté une certaine euphorie lorsqu'ils ont découvert par le biais des analyses histologiques que les MICI étaient à l'origine de si nombreux signes cliniques (diarrhée, vomissements, selles mucoïdes, hématochézie, perte de poids...). Ainsi, jusque dans les années 2000, la coloscopie était utilisée quasiment en première ligne dans la démarche diagnostique des colopathies chroniques. En effet, l'absence évidente de cause (parasitaire et bactérienne entre autres) motivait la réalisation d'une coloscopie, notamment pour rechercher une MICI du côlon (Bush, 1984 ; Pidgeon, 1983). Plus encore, Richter écrit en

1989 que la coloscopie est indiquée dans n'importe quelle situation de suspicion de maladie chronique du gros intestin et rapporte plusieurs cas de trichurose diagnostiqués directement par coloscopie en visualisant les parasites adultes dans le côlon (Ettinger, 1989).

Cependant, cette euphorie s'est lentement transformée en scepticisme quand la quasi-totalité des résultats des analyses histopathologiques révélait un diagnostic d'entérite ou de colite lymphoplasmocytaire ou éosinophilique. Les rapports d'histologie ne rapportaient que très rarement une muqueuse « normale », même dans certaines situations cliniques où les biopsies étaient réalisées dans des régions intestinales logiquement saines. De même, de plus en plus de vétérinaires praticiens n'observaient pas de corrélation entre les modifications histologiques rapportées et la gravité des signes cliniques (Willard, 2011). La première preuve scientifique apportée pour justifier cette observation est une étude dans laquelle il a été montré qu'une même lame était interprétée différemment par 5 pathologistes (Willard et al, 2002). Les années suivantes, de nombreux auteurs ont tenté de montrer une corrélation entre les changements histologiques et l'intensité des signes cliniques. Lorsque Jergens et ses collaborateurs ont développé le CIBDAI en 2003, ils ont mis en évidence une corrélation entre la valeur du score clinique et l'intensité des lésions histologiques (Jergens et al, 2003). Cependant, les résultats de plusieurs autres études portant au total sur plus de 150 chiens n'ont montré aucune corrélation significative entre les modifications histologiques et l'intensité des signes cliniques. Même si l'histopathologie n'est pas une science exacte, la variabilité d'interprétation était assez grande pour préoccuper et frustrer les cliniciens dans leur démarche. En effet, les objectifs de l'analyse histologique pour un vétérinaire praticien sont notamment de faciliter la formulation d'un pronostic et de choisir des traitements appropriés.

Ainsi, l'interprétation des remaniements inflammatoires de la muqueuse intestinale s'est avérée très difficile à cette époque. La plupart des cas d'entéropathies ou de colopathies chroniques inflammatoires étaient pris en charge de la même manière presque indépendamment des résultats histologiques, ce qui remettait encore plus en question l'utilité des biopsies intestinales dans ce contexte (Willard, 2011).

La cause des erreurs d'interprétation histologique a été initialement partagée entre la mauvaise qualité des prélèvements réalisés par les cliniciens et le manque de standardisation de leur interprétation microscopique par les pathologistes (Willard et al, 2001 ; Day et al, 2008). Récemment, il a été montré que les conditions de conservation et d'envoi au laboratoire impactaient également la lecture des prélèvements (Willard et al, 2010). Dans le but de standardiser la lecture des biopsies intestinales, plus d'une quinzaine de grilles, basées majoritairement sur la nature et le degré de l'infiltrat inflammatoire prédominant, ont été proposés dans les années 2000. Malheureusement, malgré l'utilisation de critères spécifiques, aucune grille n'a fait l'objet d'une utilisation consensuelle et une variabilité d'interprétation inter-pathologistes persistait.

En 2008, dans le but d'uniformiser l'analyse des biopsies intestinales et de tenter de résoudre la variabilité d'interprétation inter-pathologistes, le groupe d'experts de la « World Small Animal Veterinary Association » (WSAVA) a développé des standards histopathologiques pour caractériser la nature et la sévérité de l'inflammation régnant au sein de la muqueuse (**tableau X ; annexe 3**). La mise en place d'une telle classification permet une évaluation plus précise et reproductible des lésions histologiques. Les auteurs ont alors espéré que ces standards seraient acceptés et utilisés internationalement (Day et al, 2008).

**Tableau X : Critères morphologiques et inflammatoires définis par la WSAVA en 2008 pour l'évaluation histologique de la muqueuse du côlon (source : Day et al, 2008)**

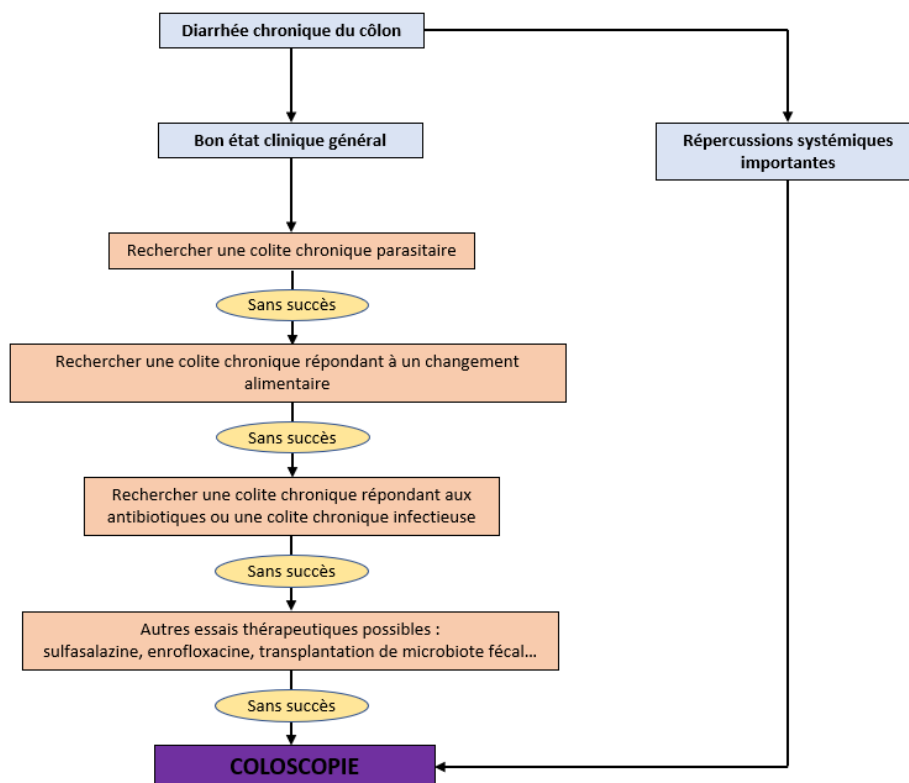
Critères morphologiques	Critères inflammatoires
Lésions de l'épithélium	Infiltration lymphoplasmocytaire de la <i>lamina propria</i>
Hyperplasie des cryptes	Infiltration éosinophilique de la <i>lamina propria</i>
Dilatation et déformation des cryptes	Infiltration neutrophilique de la <i>lamina propria</i>
Fibrose et atrophie de la muqueuse	Infiltration macrophagique de la <i>lamina propria</i>

Dans la foulée, un consensus a été établi pour l'évaluation de l'inflammation gastro-intestinale des animaux de compagnie. Les auteurs de ce consensus ont formulé des recommandations sur l'endoscopie, la réalisation des biopsies et leur analyse histopathologique (Washabau et al, 2010). Comme indiqué précédemment, ils conseillent l'utilisation de formulaires endoscopiques pour l'évaluation morphologique complète et détaillée du tube digestif. Ils évoquent également la technique de réalisation des biopsies et établissent des principes concernant la gestion des prélèvements, depuis la pince à biopsie jusqu'à l'envoi au laboratoire pour analyse. Enfin, ils conseillent l'utilisation universelle d'une seule classification pour l'évaluation histologique, telle que celle proposée par la WSAVA. Cependant, la même année, une étude a montré qu'il existait toujours une différence d'interprétation significative entre les pathologistes examinant une même lame à l'aide de la classification WSAVA (Willard et al, 2010). On peut alors se demander si l'amélioration de la qualité des prélèvements et de leur analyse microscopique permettrait *in fine* d'établir une corrélation entre l'histologie et les manifestations cliniques des entéropathies et des colopathies chroniques inflammatoires.

Les problèmes énoncés ci-dessus impliquent logiquement que l'histologie ne permet presque jamais de différencier les DRCA, les DRA et les MICI (Washabau et al, 2010). Les indications de la coloscopie ont alors progressivement changé. Dès 2001, Willard indique que la coloscopie est réservée aux cas ne répondant pas à un changement alimentaire et/ou à un traitement antibiotique, et aux cas où la maladie colique est associée à une hypoalbuminémie, une perte de poids ou des manifestations d'atteinte systémique. Il précise que cette nouvelle approche a entraîné la diminution significative du nombre de coloscopies réalisées par rapport aux 5 à 8 dernières années (Willard, 2001).

Aujourd'hui, ce concept est de plus en plus reconnu par les spécialistes en gastroentérologie canine. Par exemple, Lecoindre écrit dans le livre de Washabau que la coloscopie est indiquée premièrement pour les chiens stables présentant une diarrhée chronique du côlon ne répondant pas à des essais thérapeutiques empiriques, et secondairement pour ceux présentant des répercussions systémiques telles qu'une perte de poids, une hypoalbuminémie ou une anémie (Washabau et Day, 2013). Moins l'animal présente de complications ou de signes d'atteinte de l'état général (faible perte de poids, bonne note d'état corporel, concentration sérique en albumine normale, pas d'anorexie ni de léthargie, absence d'anomalie échographique significative), plus le clinicien devrait envisager de réaliser des essais thérapeutiques (antiparasitaires, changement d'alimentation, antibiotiques, probiotiques) plutôt qu'une endoscopie, au moins initialement (Washabau et al, 2010).

Ainsi, après exclusion rigoureuse des colopathies parasitaires, infectieuses, alimentaires ou répondant aux antibiotiques chez un animal stable, ou lors de maladie colique associée à un état général altéré, l'utilisation de la coloscopie et la réalisation de biopsies de qualité permettront, avec la coopération d'un pathologiste expérimenté, d'aboutir à un diagnostic définitif (**figure 20**).



**Figure 20 : Place actuelle de la coloscopie dans la démarche diagnostique des colopathies chroniques (source : K.Mourou)**

- En raison d'une importante variabilité d'interprétation inter-pathologistes, il est pratiquement impossible de différencier les DRCA, les DRA et les MICI sur la base de l'analyse histopathologique de biopsies coliques.
- Autrefois utilisée en première ligne, la coloscopie est désormais le plus souvent intégrée dans une démarche systématique et est réservée aux cas n'ayant pas répondu aux différents essais thérapeutiques.
- Une altération marquée de l'état général constitue le seul cas de figure où une coloscopie doit être réalisée en première intention.
- Dans tous les autres cas, elle est dorénavant réservée à un groupe d'animaux plus restreint et pour lesquels l'analyse histopathologique sera plus appropriée, plus utile et plus informative.

### *2.2.3 Evolution de l'approche diagnostique des MICI du côlon*

Le diagnostic des colites chroniques idiopathiques est avant tout un diagnostic d'exclusion. La démarche d'exclusion des autres causes digestives pouvant entraîner une inflammation chronique du côlon a progressivement évolué depuis plusieurs dizaines d'années. Comme évoqué précédemment, la réalisation d'essais thérapeutiques à visée diagnostique est de plus en plus privilégiée aujourd'hui, alors que les résultats d'examen complémentaires étaient essentiellement utilisés autrefois.

Dans les années 1980, l'ensemble des auteurs s'accordent sur la nécessité d'écarter le parasitisme et les infections bactériennes des hypothèses diagnostiques puisque ces affections peuvent entraîner des lésions histologiques inflammatoires similaires à celles retrouvées lors de MICI du côlon (Ettinger, 1989).

En 1984, Bush écrit qu'il n'existe pas de critères cliniques, biologiques, radiographiques, endoscopiques ou histopathologiques pathognomoniques des colites chroniques idiopathiques, et que ces dernières peuvent par conséquent faire l'objet d'un diagnostic abusif (Bush, 1984). Selon l'auteur, il est important de réunir les différentes conditions suivantes avant de parler de MICI du côlon :

- Confirmer la chronicité de l'affection.
- Reconnaître la présence de signes cliniques caractéristiques d'une atteinte colique.
- Etablir l'absence d'une cause évidente à l'origine de l'inflammation chronique du côlon.
- Confirmer la présence d'une inflammation intestinale en utilisant la coloscopie et l'analyse histopathologique de biopsies coliques.

De même, un autre auteur évoque en 1983 que le diagnostic des MICI du côlon repose sur l'exclusion des colites chroniques parasitaires et bactériennes et sur la mise en évidence d'une inflammation de la muqueuse à l'analyse histopathologique de prélèvements du côlon. Selon ses termes, l'association d'un simple « bilan de base » et d'un examen endoscopique permet le diagnostic des colites chroniques idiopathiques dans la majorité des cas (Pidgeon, 1983).

Les spécialistes en gastroentérologie ont ensuite progressivement souligné l'importance d'exclure les DRCA et les DRA avant d'envisager le diagnostic des MICI. Par exemple, Jergens indique qu'un essai thérapeutique diététique doit être réalisé afin d'exclure une potentielle allergie ou intolérance alimentaire (Jergens, 1999). Dans une communication datant de 2006, l'auteur précise que les lésions inflammatoires observées à l'histopathologie ne sont pas pathognomoniques des MICI et peuvent être le reflet d'une réponse inflammatoire non spécifique observée dans plusieurs autres maladies digestives telles que les DRCA et les DRA (en plus du parasitisme et des infections bactériennes). Ainsi, ces affections doivent être rigoureusement exclues au cours de la démarche diagnostique afin de confirmer l'origine idiopathique de l'inflammation observée à l'examen microscopique (Lecoindre, 2006).

Aujourd'hui, ce principe est majoritairement accepté et suivi par la communauté scientifique. D'après le consensus établi en 2010, l'ensemble des critères suivants est requis afin d'établir un diagnostic de MICI :

- Présence de signes cliniques gastro-intestinaux évoluant depuis plus de 3 semaines
- Examens complémentaires ne permettant pas de mettre en évidence une cause spécifique à l'origine de gastroentérocolite.
- Absence de réponse clinique aux essais thérapeutiques adéquatement mis en œuvre (anthelminthiques, changement alimentaire, antibiotiques).
- Preuve histologique d'une inflammation de la *lamina propria*
- Réponse clinique à l'administration d'anti-inflammatoires ou d'immunosuppresseurs.

La présence de lésions intestinales inflammatoires à l'examen histopathologique en l'absence de ces critères n'autorise pas le clinicien à formuler un diagnostic de MICI (Washabau et al, 2010).

- Depuis toujours, il n'existe pas d'éléments cliniques, biochimiques, échographiques, endoscopiques ou histologiques pathognomoniques des MICI du côlon.
- L'évolution du diagnostic des MICI du côlon réside essentiellement dans l'exclusion des DRCA et des DRA (en plus des colites chroniques infectieuses) par la réalisation d'essais thérapeutiques avant d'envisager une coloscopie et des biopsies.
- Ce changement d'approche diagnostique permet notamment d'éviter l'utilisation abusive de molécules immunosuppressives sur la base d'un examen histopathologique réalisé prématurément et montrant une inflammation non spécifique.



## **2.3 Evolution des modalités thérapeutiques**

Historiquement, le choix du plan thérapeutique lors de colopathie chronique dépendait essentiellement de la cause identifiée à l'issue d'une démarche diagnostique approfondie. Actuellement, une approche séquentielle à la fois diagnostique et thérapeutique est menée en première intention dans la majorité des cas. Cette approche consiste à objectiver directement la réponse clinique à différents essais thérapeutiques réalisés « à l'aveugle » en prenant en compte la probabilité estimée des causes. Ces essais incluent principalement des traitements anthelminthiques, des changements alimentaires et/ou des traitements antibiotiques. Bien entendu, lorsqu'une cause particulière est identifiée ou fortement suspectée, un traitement adapté est mis en place, et les cas graves font directement l'objet d'une exploration spécifique. Ainsi, les autres traitements moins anodins disponibles (molécules immunosuppressives, chimiothérapie, agents psychotropes...) sont réservés à certaines affections particulières mises en évidence par des examens complémentaires plus poussés réalisés soit en seconde intention, soit en première intention lors d'atteinte clinique marquée.

Dans cette partie, l'évolution des recommandations thérapeutiques sera abordée séparément pour chaque catégorie de traitement. Dans de nombreuses situations cliniques, plusieurs des traitements détaillés ci-dessous seront instaurés concomitamment. Par exemple, lorsqu'une démarche systématique est conduite, plusieurs essais thérapeutiques sont souvent réalisés simultanément (typiquement un changement alimentaire associé à un traitement anthelminthique). De même lors de MICI, les immunosuppresseurs sont communément accompagnés, au choix du clinicien, d'un changement alimentaire, de probiotiques et/ou d'antibiotiques.

### *2.3.1 Evolution des traitements antiparasitaires*

L'évolution principale des modalités du traitement antiparasitaire lors de colopathie chronique réside dans le fait que l'administration d'un vermifuge est systématiquement conseillée aujourd'hui, quels que soient les résultats des examens complémentaires. Quand la coproscopie est positive, un vermifuge spécifique est administré en fonction des parasites identifiés. Lorsque les résultats sont négatifs, une vermifugation à large spectre doit être envisagée car la présence d'éléments parasitaires dans les selles peut s'avérer intermittente et entraîner des faux négatifs (Lecoindre et al, 2010 ; Ettinger et Feldman, 2010).

Il y a plusieurs dizaines d'années, l'absence de vermifugation systématique explique certainement les cas rapportés de trichurose ayant nécessité la réalisation d'une coloscopie pour être diagnostiqués et pris en charge (Ettinger, 1989).

Depuis quarante ans, de nombreuses études ont évalué l'efficacité de diverses molécules contre *Trichuris vulpis* et *Giardia duodenalis*.

A titre d'exemple, Robertson et Burke ont montré que l'administration orale de fenbendazole (Panacur®) à la dose de 50 mg/kg SID pendant 3 jours est efficace dans 98 à 100% des cas de trichurose (Robertson et Burke, 1982). Ce protocole est toujours recommandé actuellement et

est utilisé par de très nombreux cliniciens en France, d'autant plus qu'il est également indiqué pour le traitement de la giardiose. A ce propos, seulement quatre molécules sont aujourd'hui considérées pertinentes pour le traitement de la giardiose chez le chien : le métronidazole, le fenbendazole, l'oxfendazole et le fébantel (en association avec le praziquantel et le pyrantel). Ces molécules sont toutes disponibles en France (Gonin, 2017). Seul le métronidazole (Metrobactin®) possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) avec indication *Giardia spp.*

Des exemples de molécules efficaces respectivement contre *Trichuris vulpis* et *Giardia duodenalis* sont donnés dans les tableaux suivants :

**Tableau XI : Exemples de molécules efficaces contre *Trichuris vulpis* et de spécialités disponibles pour le chien en France (source : K.Mourou)**

Molécule	Spécialité	Posologie	Efficacité rapportée	Référence
Fenbendazole	Panacur ®	50 mg/kg SID pendant 3 jours	98 à 100%	Robertson et Burke, 1982
Praziquantel/Emodepside	Profender ®	Praziquantel 5 mg/kg Emodepside 1 mg/kg en une prise	> 99%	Schimmel et al, 2009
Oxantel/Pyrantel /Praziquantel	Dolpac ®	Oxantel 20 mg/kg Pyrantel 5 mg/kg Praziquantel 5 mg/kg en une prise	100%	Schmid et al, 2010
Emodepside/Toltrazuril	Procox ®	Emodepside 0.45 mg/kg Toltrazuril 9 mg/kg en une prise	99.8%	Petry et al, 2013

**Tableau XII : Exemples de molécules efficaces contre *Giardia duodenalis* et de spécialités disponibles pour le chien en France (source : K.Mourou)**

Molécule	Spécialité	Posologie	Efficacité rapportée	Référence
Fenbendazole	Panacur ®	50 mg/kg SID pendant 3 jours	100%	Gonin, 2017
Métronidazole	Metrobactin ®	22 mg/kg BID pendant 5 jours  25 mg/kg SID pendant 5 jours  <u>Posologie recommandée :</u> 15 à 25 mg/kg/jour pendant 5 à 7 jours	67%  100%	Zimmer et Burrington, 1986  Decock et al, 2003
Oxfendazole	Dolthène ®	11.3 mg/kg pendant 3 jours	100% avec mesures d'hygiène concomitantes	Villeneuve et al, 2000
Fébantel (en association avec le pyrantel et le praziquantel)	Drontal ®	25 mg/kg pendant 3 jours  15 mg/kg pendant 3 jours  <u>Posologie recommandée :</u> 25 mg/kg pendant 3 jours	78 à 100%  Efficacité inconstante : 0 à 100%	Gonin, 2017

## 2.3.2 Evolution de la place de la nutrition

### 2.3.2.1 Alimentations d'intérêt en gastroentérologie

L'importance de la nutrition pour le traitement des affections gastro-intestinales et plus particulièrement des colopathies chroniques est soulignée depuis plusieurs décennies.

L'alimentation, en plus d'apporter les nutriments et de prévenir les carences nutritionnelles présente des effets bénéfiques reconnus sur la barrière muqueuse, la microflore, la motilité et le système immunitaire intestinaux (Zoran, 2003). Au fur et à mesure des années, les fournisseurs de nourriture spécialisée pour chien ont proposé divers types d'aliment pour le traitement des colites chroniques, en se basant sur les facteurs nutritionnels clés identifiés (digestibilité, protéines, acides gras polyinsaturés, fibres...) (**tableau XIII**). Plusieurs types d'aliments ont été préconisés dans les années 1980 et restent les aliments de choix aujourd'hui : l'alimentation hyperdigestible, l'alimentation hypoallergénique, l'alimentation riche en fibres et de façon plus anecdotique les aliments pauvres en graisses.

Les nutriments issus des aliments hyperdigestibles sont presque complètement absorbés dans l'intestin grêle. Ainsi, ce type d'alimentation forme peu de résidus et permet notamment de réduire le volume fécal (Zoran, 2003).

L'alimentation hypoallergénique permet quant à elle d'introduire une nouvelle source protéique à laquelle le chien n'a jamais été exposé auparavant. Parmi les aliments hypoallergéniques, on distingue les régimes d'éviction et les hydrolysats. Les régimes d'éviction comprennent de nouvelles protéines et de nouveaux glucides que l'animal n'a jamais ingérés, tandis que les hydrolysats correspondent à des aliments comprenant des protéines hydrolysées (pouvant contenir du poulet par exemple).

Enfin, les fibres présentent de nombreux effets bénéfiques sur la structure et le fonctionnement du côlon. Elles favorisent la nutrition des colonocytes et permettent de moduler la motricité colique, la consistance des selles et la microflore intestinale. Elles peuvent être divisées en fibres solubles et insolubles :

- Les fibres solubles sont fermentées par les bactéries de la microflore colique, à l'origine de la libération d'acide gras volatils (AGV) qui présentent des effets bénéfiques sur l'épithélium et la microflore coliques. Par ce fait, les fibres solubles agissent en tant que prébiotiques. Les prébiotiques sont définis comme des glucides complexes non-digestibles d'origine alimentaire. Ils incluent généralement des disaccharides (lactulose), des polysaccharides dont les fructo-oligosaccharides (FOS) et les manno-oligosaccharides (MOS), l'inuline et le psyllium. Ces composants alimentaires ne sont pas digérés dans l'intestin grêle et vont rejoindre le côlon où ils seront fermentés, résultant en la croissance et le métabolisme de bactéries considérées protectrices. La fermentation des prébiotiques par les bactéries coliques entraîne également la libération d'AGV.

- Les fibres insolubles, également appelées fibres non-fermentescibles, restent dans le tube digestif et permettent d'augmenter le volume fécal et de stimuler le transit.

**Tableau XIII : Identification de facteurs nutritionnels clés pour la prise en charge alimentaire des colites chroniques (source : Bush, 1984)**

Facteurs nutritionnels	Effets bénéfiques
<b>PROTEINES</b>	
Nouvelles sources protéiques limitées	Diminue le risque de réaction à des allergènes alimentaires
Quantité de protéines restreinte et haute digestibilité	Réduit la quantité de protéines résiduelles qui atteignent le côlon et provoquent une réaction allergique et/ou sont transformées en ammoniac (toxique pour la muqueuse)
<b>LIPIDES</b>	
Quantité de lipides restreinte (par exemple <15% de la matière sèche) et haute digestibilité	Minimise la sécrétion colique de fluides et d'électrolytes. Pourrait réduire la douleur post-prandiale.
<b>GLUCIDES</b>	
Haute digestibilité, faible quantité de lactose	Limite les résidus qui peuvent provoquer une diarrhée osmotique
<b>FIBRES</b>	
Augmentation de la quantité (par exemple 7 à 8% de la matière sèche)	
- Fibres insolubles	Absorbent l'eau, forment des selles plus molles et volumineuses, favorisent le transit et réduisent le ténésme.
- Fibres solubles	Après fermentation, libèrent des acides gras volatils qui favorisent la croissance de bactéries bénéfiques et fournissent de l'énergie aux colonocytes.
<b>AUTRES</b>	
Peu d'additifs alimentaires	Minimise le risque d'intolérance ou d'allergie alimentaire

### 2.3.2.2 Place historique de la nutrition dans le traitement des colopathies chroniques

Il y a environ 30 ans, plusieurs auteurs affirment que le contrôle diététique est important, voire essentiel lors de MICI du côlon (Bush, 1984 ; Ettinger, 1989). Certains soulignent l'efficacité de la diététique seule pour traiter certaines formes discrètes de MICI du côlon ainsi que pour maintenir une rémission clinique à long terme dans certaines situations (**tableau XIV**) (Simpson, 1998). Le choix du type d'aliment pour le traitement des MICI du côlon restait cependant controversé (Guilford, 1994). Généralement, un hydrolysate ou un régime d'éviction étaient préférés.

D'une part, puisque des antigènes alimentaires étaient suspectés d'être impliqués dans la pathogénie des MICI, une alimentation hypoallergénique était typiquement prescrite dans le but de diminuer la charge antigénique luminale. Cette alimentation se présentait sous la forme d'hydrolysats, de nouvelles protéines ou d'une ration ménagère remplissant les mêmes objectifs. Certains vétérinaires prescrivaient notamment du fromage blanc et de l'agneau mélangé avec du riz blanc (Strombeck et Guilford, 1990). Dans tous les cas, les à-côtés et tout autre type d'ingrédient étaient proscrits. L'animal devait être nourri pendant 6 à 10 semaines avec ce nouveau régime alimentaire afin de pouvoir en évaluer l'efficacité (Jergens, 1999). Par ailleurs, certains auteurs suggéraient d'introduire une seconde alimentation hypoallergénique

après 4 à 6 semaines en raison d'un risque d'hypersensibilité acquise au premier aliment (Strombeck et Guilford, 1996).

D'autre part, face à l'observation fréquente de la réponse clinique des MICI du côlon à l'alimentation hypoallergénique, un intérêt croissant a été porté sur la présence de véritables allergies alimentaires (Simpson et al, 1994 ; Simpson, 1998). Des régimes d'éviction étaient alors également envisagés. De tels régimes consistaient tout d'abord à apporter exclusivement de nouvelles protéines que le chien n'avait jamais rencontrées. Quand le chien présentait une rémission clinique, les composants de l'alimentation d'origine étaient ensuite réintroduits un à un pour observer une potentielle rechute et identifier l'aliment à l'origine de l'« allergie alimentaire ». Les propriétaires de chiens ne présentaient néanmoins que très rarement la volonté de procéder de cette manière une fois la résolution des signes cliniques observée (Simpson, 1998).

Dans une étude menée en 1988 portant sur 13 chiens atteints de MICI du côlon, l'instauration d'un régime alimentaire hypoallergénique constitué de riz blanc et de fromage blanc a permis la guérison complète de tous les chiens. Chaque chien a ensuite été nourri avec une alimentation industrielle sèche au choix parmi deux (D/D ou Science Diet Maximum Stress de Hill's). Onze chiens sur treize (85%) n'ont pas présenté de rechute. En revanche, le retour à l'alimentation d'origine a entraîné environ 80% de rechute (Nelson et al, 1988).

D'après les auteurs, les résultats de cette étude ont montré objectivement l'importance de la nutrition pour le traitement des MICI du côlon. De plus, la résolution des signes cliniques de tous les chiens nourris avec l'alimentation hypoallergénique associée au fort taux de rechute après retour à l'alimentation d'origine suggère fortement un rôle des antigènes alimentaires dans la pathogénie des MICI du côlon.

Cette étude fera l'objet d'une analyse critique plus approfondie dans la dernière partie de ce travail.

Parallèlement, de nombreuses études ont montré les bienfaits des fibres sur le côlon et suggéré leur intérêt pour le traitement des colopathies chroniques à l'origine de diarrhée du chien. En particulier, les fibres pourraient réduire l'intensité et la chronicité de l'inflammation colique (Simpson, 1998).

Malgré l'absence d'études cliniques, plusieurs cliniciens ont recommandé leur utilisation, certains préférant les fibres solubles comme le psyllium (Metamucil®) et d'autres les fibres insolubles comme le son de blé (Guilford, 1994). Selon certains auteurs, l'utilisation équilibrée des deux types de fibres pourrait également s'avérer bénéfique (Simpson, 1998). L'augmentation de la quantité de fibres ingérée pouvait être obtenue directement par la prescription d'une alimentation commerciale enrichie en fibres (3 à 7% de la matière sèche) ou par une complémentation de l'alimentation hypoallergénique (1 à 6 cuillères à café de psyllium par repas) (Simpson, 1998).

Dans une publication datant de 1998, l'auteur évoque une étude qu'il a menée chez des chiens atteints de MICI du côlon pour comparer l'efficacité thérapeutique d'une alimentation hypoallergénique, d'une alimentation hyperdigestible et d'une alimentation riche en fibres (majoritairement insolubles). Le diagnostic de MICI du côlon a été établi sur la base de signes

cliniques et de critères histologiques. Chaque chien a reçu de manière aléatoire une des trois alimentations citées associée à de la sulfasalazine en phase initiale du traitement à une dose allant de 20 à 40 mg/kg PO SID. Après 4 mois de suivi, seulement 18% des chiens du groupe « alimentation hyperdigestible » étaient cliniquement contrôlés avec l'alimentation seule. La sulfasalazine était encore nécessaire dans 72% des cas pour obtenir une rémission clinique. Dans le groupe « alimentation riche en fibres », 50% des chiens répondaient à l'alimentation seule. En revanche, 85% des chiens du groupe « alimentation hypoallergénique » répondaient à l'alimentation seule. Au bout de 8 mois de suivi supplémentaire, les 15% restants étaient également tous en rémission clinique avec uniquement ce régime alimentaire. Les auteurs ont alors conclu que l'alimentation hypoallergénique représentait la meilleure prise en charge nutritionnelle des MICI du côlon et que les antigènes alimentaires jouaient certainement un rôle important dans la pathogénie de ces maladies (Simpson, 1998).

Dans une autre étude, 8 chiens atteints de MICI (critères cliniques et histologiques) ont été nourris avec une alimentation constituée de protéines hydrolysées de soja (Royal Canin, Hypoallergenic®). Tous les chiens ont présenté une amélioration de leur symptomatologie entre 4 et 16 semaines après le changement de régime alimentaire. Parmi eux, 37,5% ont eu besoin de l'administration d'une médication supplémentaire (métronidazole ou prednisolone). Ces résultats ont donc suggéré une efficacité au moins partielle d'une alimentation hypoallergénique constituée de protéines hydrolysées de soja (Dossin et al, 2002).

Dans tous les cas, il n'était pas possible de prédire si telle alimentation permettrait de contrôler les signes cliniques de tel chien plus efficacement qu'une autre. Plusieurs essais diététiques pouvaient alors être effectués (Bush, 1984).

### 2.3.2.3 Evolution des indications du changement de régime alimentaire

A partir des années 2000, de multiples centres de référés à travers le monde ont observé une réponse clinique à l'alimentation seule de plus de 50% des cas d'entéropathies chroniques chez le chien (Marks et al, 2002 ; Allenspach et al, 2007, 2016 ; Mandigers et al, 2010). Plusieurs des études menées ont également attesté du rôle central de la nutrition dans la prise en charge de certaines colopathies chroniques.

Il est aujourd'hui reconnu que les chiens concernés ne sont pas atteints de formes frustes de MICI du côlon mais sont atteints de DRCA. Par ailleurs, comme évoqué précédemment, le diagnostic des MICI du côlon nécessite désormais l'exclusion de ces affections. Ces changements évolutifs rendent les études précédemment citées très critiquables du point de vue de leurs critères d'inclusion et sont aussi à l'origine de confusions terminologiques. Ces sujets seront abordés dans la troisième partie de ce travail.

Aujourd'hui, la place de la nutrition dans le traitement des différentes causes de colopathies chroniques a été définie : la nutrition est tout d'abord considérée accessoire dans le traitement des colites chroniques parasitaires, des colites chroniques infectieuses, des DRA et des colopathies chroniques tumorales. Néanmoins, une alimentation riche en fibres pourrait empêcher l'adhésion de certains parasites à la muqueuse colique et présenterait une efficacité contre les clostridies. Ensuite, la nutrition est considérée adjuvante dans la prise en charge des

MICI du côlon et des colopathies fonctionnelles. Lors de MICI du côlon, l'ajout d'un volet diététique à la prise en charge thérapeutique peut participer à une nette amélioration de la diarrhée. Lors de colopathie chronique fonctionnelle, l'alimentation riche en fibres est considérée adjuvante à la thérapie comportementale, même s'il a été montré qu'elle permet de contrôler à elle seule les signes cliniques d'un nombre conséquent d'animaux. Enfin, la nutrition est essentielle dans la prise en charge des DRCA (**tableau XIV**) (Livet, 2013).

#### *2.3.2.4 Prise en charge nutritionnelle des DRCA*

Certaines études récentes ont évalué l'efficacité des différents types d'alimentations pour le traitement de première ligne des DRCA. D'une manière générale, les chiens nourris avec des hydrolysats ou des régimes d'éviction présentent une très bonne réponse clinique à long terme (Allenspach et al, 2007 ; Mandigers et al, 2010 ; Allenspach et al, 2016).

Une étude prospective menée en 2010 a évalué la puissance thérapeutique d'un hydrolysate par rapport à une alimentation hyperdigestible. Uniquement 26 propriétaires ont accepté de participer à cet essai clinique. Dix-huit chiens ont reçu un hydrolysate et les 8 autres ont reçu une alimentation hyperdigestible. Les chiens ont ensuite été suivis 3 mois, 6-12 mois et 3 ans après le début du traitement diététique. Aucune différence significative concernant la réponse au traitement n'a été montrée entre les deux groupes au moment du premier contrôle. Cependant, le nombre de chiens demeurant asymptomatiques au second et au dernier contrôle était significativement plus élevé dans le groupe ayant reçu l'alimentation hypoallergénique. Les auteurs concluent alors que les hydrolysats pourraient être très efficaces pour le traitement à long terme des entéropathies chroniques (Mandigers et al, 2010).

Dans une autre étude, 39 chiens atteints de DRCA ont été nourris avec un régime d'éviction et ont presque tous présenté une rémission clinique 3 ans après le début du changement alimentaire (Allenspach et al, 2007).

Dans une dernière étude portant sur 203 cas de diarrhée chronique, 131 chiens étaient atteints de DRCA. Parmi eux, la moitié des chiens environ ont été nourris avec un régime d'éviction et l'autre moitié avec un hydrolysate. Les deux alimentations ont permis une rémission clinique à long terme (3 ans) sans différence significative (Allenspach et al, 2016).

En dépit de ces résultats, il n'est toujours pas possible à l'heure actuelle de savoir quelle alimentation sera à l'origine de la meilleure réponse clinique chez un chien donné atteint de DRCA. Ainsi, il est recommandé de réaliser différents essais diététiques afin de trouver l'aliment le plus adapté (Livet, 2012). En général, la plupart des chiens atteints de DRCA répondent à l'alimentation en quelques jours. Cependant, certains chiens présentent une rémission clinique jusqu'à 14 jours après le début du changement de régime alimentaire (Allenspach et al, 2007, 2016). Ainsi, on considère aujourd'hui qu'une amélioration des signes cliniques doit intervenir dans les 2 premières semaines de traitement diététique. Au-delà, un nouvel aliment peut être essayé (Gaschen et Merchant, 2011). Il est important de fournir ces informations au propriétaire pour favoriser au maximum l'observance du traitement diététique et ainsi améliorer les chances de succès thérapeutique (Gaschen et Merchant, 2011). Selon les études, le retour à l'alimentation d'origine en cas de DRCA est possible dans plus d'un cas sur trois. Cependant, on ne peut pas déterminer si un chien présentera ou non une rechute après

cette réintroduction. Pour cette raison, de nombreux propriétaires choisissent de garder la nouvelle alimentation une fois les signes cliniques contrôlés (Dandrieux, 2016).

Si un test de provocation est envisagé, tous les ingrédients doivent être réintroduits un à un comme expliqué ci-avant. En cas d'allergie alimentaire vraie, les signes cliniques digestifs apparaissent généralement quelques jours après la réintroduction de l'antigène concerné (Gaschen et Merchant, 2011).

Enfin, en cas d'échec des différents essais diététiques, une ration ménagère peut être envisagée avant d'explorer les autres causes de colopathies chroniques (Gaschen et Merchant, 2011).

### *2.3.2.5 Importance actuelle des fibres*

Deux séries de cas ont souligné l'importance des fibres pour le traitement des colopathies fonctionnelles chez le chien. Ces études ont été abordées dans la première partie et ne seront pas détaillées à nouveau (Leib, 2000 ; Lecoindre et Gaschen 2011). Les auteurs recommandent d'éviter l'utilisation excessive des médicaments psychotropes chez les chiens atteints de diarrhée du côlon chronique idiopathique. Une alimentation riche en fibres (exemple : Fibre Response Royal Canin ®) ou une complémentation en fibres solubles (exemple : psyllium, 0,5 à 3 cuillères à soupe par jour en fonction de la taille de l'animal) doivent être privilégiées en première intention chez tous les chiens (Lecoindre et Gaschen, 2011).

De même, les effets bénéfiques des fibres sur le côlon justifient leur utilisation dans l'approche systématique des colopathies chroniques. En outre, une alimentation riche en fibres est souvent prescrite initialement dans la démarche d'exclusion des DRCA. En cas de réponse positive, la démarche diagnostique n'est généralement pas poursuivie et il est tout à fait possible que l'animal soit en réalité atteint de diarrhée du côlon chronique idiopathique. Les colopathies fonctionnelles pourraient ainsi être sous-diagnostiquées aujourd'hui (Lecoindre et Gaschen, 2011).

Concernant les prébiotiques, leur utilité propre pour le traitement des colopathies chroniques n'a pas encore été précisément étudiée. Néanmoins, ils possèdent les mêmes propriétés que les fibres solubles et sont inclus dans la composition de plusieurs alimentations industrielles riches en fibres. Par exemple, la gamme Fibre Response Royal Canin ® contient des FOS.

-Avant les années 2000, la nutrition était intégrée essentiellement à la prise en charge des MICI du côlon. Il était rapporté que certaines formes discrètes répondaient à un changement alimentaire seul.

-Le concept a évolué et la nutrition a désormais une place centrale dans le traitement des colopathies chroniques puisqu'elle permet la guérison complète des chiens atteints de DRCA. En cas de MICI du côlon, son rôle est important mais uniquement adjuvant.

-Les chiens atteints de DRCA nourris avec une alimentation hypoallergénique présentent une très bonne réponse clinique à long terme mais il n'est toujours pas possible de déterminer quelle alimentation conviendra le mieux à un animal donné atteint de DRCA ou de MICI du côlon.

-Les fibres peuvent aussi être essentielles dans la prise en charge des diarrhées du côlon chroniques idiopathiques.



**Tableau XIV : Evolution de la place de la nutrition dans la prise en charge thérapeutique des différentes formes de colopathies chroniques (source : K.Mourou)**

Causes reconnues historiquement	Place historique de la nutrition	Causes reconnues actuellement	Place actuelle de la nutrition (source : Livet, 2013)
Colites chroniques parasitaires	<u>Non documentée</u>	Colites chroniques parasitaires	<u>Accessoire</u>
Colites chroniques infectieuses	<u>Non documentée</u>	Colites chroniques infectieuses	<u>Accessoire</u>
Colites chroniques idiopathiques (MICI du côlon)	<u>Adjuvante à essentielle :</u> - Essentielle car l'alimentation permet à elle seule de traiter certaines MICI discrètes - Adjuvante dans les autres cas car l'alimentation possède des effets bénéfiques sur la diarrhée	Colopathies chroniques répondant aux antibiotiques	<u>Accessoire</u>
Colopathies chroniques tumorales	<u>Non documentée</u>	Colopathies chroniques répondant à un changement alimentaire	<u>Essentielle :</u> Le changement alimentaire entraine la guérison clinique des chiens atteints de DRCA
Colopathies chroniques fonctionnelles	<u>Adjuvante :</u> - Fait partie de la prise en charge du syndrome du côlon irritable	Colites chroniques idiopathiques (MICI du côlon)	<u>Adjuvante :</u> Le changement alimentaire peut permettre une nette amélioration de la diarrhée
		Colopathies chroniques tumorales	<u>Accessoire</u>
		Colopathies chroniques fonctionnelles	<u>Adjuvante à essentielle :</u> - Essentielle car les fibres permettent la stabilisation de la majorité des chiens atteints de diarrhée du côlon chronique idiopathique - Adjuvante aux médicaments psychotropes dans les autres cas

### 2.3.3 Antibiotiques

Historiquement, lors de colopathie chronique, les antibiotiques étaient réservés à certains cas spécifiques d'infection, aux cas de dysbiose secondaire ou aux cas d'inflammation sévère pour lesquels une translocation bactérienne digestive était à craindre. Dans l'ensemble, l'administration d'antibiotiques « en routine » n'était pas recommandée, une antibiothérapie non indiquée pouvant aggraver les signes cliniques par dérèglement de la microflore intestinale. Toutefois, le métronidazole et la tylosine ont fait exception. En effet, certains auteurs ont rapporté des effets bénéfiques à long terme de ces antibiotiques lors de MICI du côlon, qui pour rappel étaient fréquemment diagnostiquées à cette époque (Ettinger, 1989 ; Jergens, 1999).

Depuis, le métronidazole et la tylosine ont fait l'objet de plusieurs publications et restent les antibiotiques les plus utilisés lors de colopathie chronique, mais dans des situations cliniques différentes d'autrefois. Récemment, des études ont également montré que l'antibiothérapie à base d'enrofloxacin représentait le traitement de choix de la CHU canine.

### 2.3.3.1 Utilisation évolutive du métronidazole

Le métronidazole est un antibiotique de la classe des nitroimidazoles qui présente plusieurs propriétés reconnues depuis plusieurs décennies. Le métronidazole est tout d'abord un antiprotozoaire. De plus, il permet d'éliminer une variété de bactéries intestinales anaérobies et présente des propriétés immunomodulatrices (Jergens, 1999).

#### 2.3.3.1.1 Du traitement des MICI au traitement de première intention

Lors de colopathie chronique, le métronidazole a initialement montré son efficacité pour le traitement de la giardiose (cf partie 2.3.1) et des MICI du côlon. Ainsi, il était essentiellement administré lorsque les examens complémentaires révélaient la présence de *Giardia spp* ou montraient une inflammation colique idiopathique.

En 2003, les résultats d'une étude réalisée in vitro ont montré que le métronidazole était probablement efficace pour le traitement des diarrhées associées à *Clostridium perfringens* chez le chien (Marks et Kather, 2003a). Depuis, il représente un des antibiotiques de choix recommandés pour le traitement des colopathies chroniques à clostridies. Le diagnostic de ces dernières étant difficile, un essai thérapeutique au métronidazole est de plus en plus couramment réalisé et permet d'éliminer rapidement les clostridies. Le dosage recommandé est de 10 à 15 mg/kg PO BID ou TID pendant 5 jours (Weese, 2011 ; Lecoindre et al, 2010). Néanmoins, des résistances au métronidazole ont récemment été mises en évidence dans une étude portant sur 50 souches de *Clostridium perfringens* (Gobeli et al, 2012).

Le métronidazole a également été de plus en plus utilisé afin de contrôler les signes cliniques des chiens atteints de DRA (Hall, 2011).

Dans une étude menée en 2016 portant sur 203 cas d'entéropathie chronique, 33 chiens (16%) ont répondu à l'administration seule de métronidazole (dose et durée non communiquées) dans les deux semaines suivant l'initiation du traitement. Néanmoins, après 6 à 12 mois de suivi, 100% des chiens ont présenté une rechute de la diarrhée, suggérant que ce traitement était insatisfaisant à long terme (Allenspach et al, 2016). Dans une autre étude, une DRA a été diagnostiquée chez 11 chiens sur 136 souffrants de diarrhée chronique. Parmi ces chiens, 9 ont répondu à l'administration de métronidazole (10 mg/kg PO BID pendant au moins 10 jours). Tous les chiens atteints de DRA ont présenté au minimum une amélioration de leur qualité de vie à l'issue de l'étude, la majorité ayant complètement guéri. Cependant, le dernier suivi a été réalisé aléatoirement pour chaque chien, jusqu'à 1 an maximum après la première consultation. Il est ainsi impossible de fournir le réel taux de rechute à 1 an (Volkman et al, 2017).

Bien que les DRA représentent une entité essentiellement décrite pour l'intestin grêle, certaines diarrhées chroniques du côlon répondent également à l'administration seule de métronidazole (Hall, 2011 ; Volkmann et al, 2017). La diminution de la microflore anaérobie du côlon et les effets immunomodulateur et anti-inflammatoire consécutifs à l'administration de métronidazole pourraient expliquer cette réponse favorable. Un traitement de 4 à 6 semaines à 10 mg/kg PO BID ou TID est initialement recommandé et peut être changé (par de l'oxytétracycline ou de la tylosine) au bout de 2 semaines en cas de réponse non optimale (Hall, 2011).

#### 2.3.3.1.2 *Le métronidazole est-il vraiment utile pour le traitement des MICI ?*

Dans les années 1980, des études ont démontré l'efficacité du métronidazole dans la prise en charge des MICI chez l'Homme. Bien qu'aucune étude contrôlée n'ait été conduite chez le chien à cette époque, plusieurs auteurs rapportent son efficacité lors de MICI du côlon dans cette espèce. En outre, certaines MICI frustes répondraient à l'administration seule de métronidazole (Jergens, 1999). Deux hypothèses ont été émises pour expliquer son efficacité : son action antimicrobienne contre les bactéries anaérobies permettrait de réduire la quantité d'antigènes bactériens contribuant à la réaction inflammatoire intestinale, ou son action immunomodulatrice permettrait d'inhiber la réponse immunitaire disproportionnée suspectée d'être à l'origine des MICI (Ettinger, 1989). Le métronidazole était donc souvent utilisé seul ou en association avec des corticostéroïdes ou avec la sulfasalazine chez les chiens présentant des signes cliniques ou des lésions histologiques modérées à sévères. Le dosage recommandé variait entre 10 et 20 mg/kg BID. Les effets secondaires rapportés étaient rares, incluant néanmoins une hépatotoxicité et une neurotoxicité lors de surdosage. En particulier, des troubles nerveux ont été observés chez 5 chiens traités avec du métronidazole pendant 3 à 14 jours à un dosage variant entre 67,3 et 129 mg/kg par jour (Ettinger, 1989 ; Dow et al, 1989).

Dans les années 2000, deux études ont été conduites afin d'évaluer l'efficacité du métronidazole lors de MICI chez le chien. La première étude porte sur 21 chiens présentant une entérite ou une entéocolite lymphoplasmocytaire. Du métronidazole a été administré chez 5 chiens dont la MICI était d'intensité faible à modérée (évaluée par le score CIBDAI). Au bout de 3 mois de suivi, 80% des chiens ont présenté une guérison clinique. Néanmoins, tous ces chiens ont également fait l'objet d'un changement alimentaire vers une alimentation hypoallergénique. Parallèlement, 6 autres chiens atteints de MICI discrète ont été traités uniquement avec une telle alimentation et ont tous présenté une rémission clinique. L'effet thérapeutique imputable au métronidazole est alors discutable (Münster et al, 2006). De plus, le diagnostic des MICI a été réalisé uniquement par analyse histopathologique, sans exclusion préalable des autres causes d'inflammation chronique du côlon. Ainsi, ces formes discrètes de MICI pouvant répondre aux antibiotiques, décrites à la fois dans cette étude mais également par certains auteurs dans les années 1980, pourraient en réalité représenter des DRA ou des colites bactériennes non diagnostiquées. La seconde étude est une étude prospective portant sur 54 chiens atteints de MICI. Ici, le diagnostic a été réalisé par histologie après exclusion des autres causes d'inflammation chronique (dont les DRCA et les DRA). Certains chiens ont été traités avec de

la prednisolone seule à 1 mg/kg BID tandis que les autres ont été pris en charge avec de la prednisolone à la même dose et du métronidazole à 10 mg/kg BID. Dans les deux groupes formés, plus de 80% des chiens ont présenté une amélioration des signes cliniques après 3 semaines de traitement. Ainsi, les auteurs n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes et ces résultats remettent en question l'utilité du métronidazole comme thérapie adjuvante dans la prise en charge thérapeutique des MICI au sens strict (Jergens et al, 2010). Malgré ces observations, de nombreux cliniciens continuent d'utiliser le métronidazole en combinaison avec les traitements principaux des MICI.

Très récemment, une étude a révélé des troubles nerveux chez 26 chiens traités au métronidazole à une dose moyenne de 21 mg/kg PO BID (Tauro et al, 2018). Cette dose est beaucoup moins élevée que celles rapportées dans l'étude antérieure de 1989 et se rapproche des doses recommandées pour la prise en charge des DRA et des colites bactériennes. Elle est même inférieure à celle indiquée pour le traitement de la giardiose dans le « Résumé des Caractéristiques du Produit » (RCP) du Metrobactin® (50 mg/kg/jour). Ainsi, une utilisation prudente du métronidazole est actuellement préconisée, et ce, quelle que soit la durée du traitement (Tauro et al, 2018).

**Tableau XVI : Evolution des indications et des modalités du traitement au métronidazole lors de colopathie chronique chez le chien (source : K. Mourou)**

	Indications du métronidazole en cas de colopathie chronique	Posologie recommandée
<b>Avant les années 2000</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement de la giardiose</li> <li>- Traitement des MICI : seul ou en association avec les corticoïdes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 25 à 50 mg/kg/jour pendant 5-7 jours</li> <li>- 10 à 15 mg/kg BID, possible au long-terme</li> </ul>
<b>Aujourd'hui</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement de la giardiose</li> <li>- Traitement des clostridioses suspectées ou diagnostiquées</li> <li>- Traitement empirique des DRA</li> <li>- Traitement adjuvant des MICI (peu de preuves d'efficacité)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 15 à 25 mg/kg/jour pendant 5-7 jours</li> <li>- 10 à 15 mg/kg BID ou TID pendant 5 jours</li> <li>- 10 mg/kg BID ou TID pendant 4 à 6 semaines</li> <li>- En général 10 à 15 mg/kg BID ou TID</li> </ul>

-Le métronidazole était utilisé historiquement pour traiter la giardiose (hors AMM) et certaines MICI du côlon. Dorénavant, il possède une AMM pour le traitement de la giardiose et est communément administré en première intention au cours de l'approche initiale des colopathies chroniques afin d'exclure une clostridiose ou une DRA.

-D'après les résultats de récentes études, l'utilité du métronidazole pour la prise en charge des MICI du côlon est discutable. Cet antibiotique reste toutefois souvent utilisé en association avec les corticoïdes, bien que son intérêt dans cette indication ne soit pas démontré.

-Une utilisation prudente du métronidazole est préconisée en raison de ses possibles effets secondaires sur le système nerveux, d'autant qu'ils peuvent survenir à des doses moins élevées que celles rapportées autrefois et proches des doses thérapeutiques actuellement recommandées.

#### 2.3.3.2 Utilisation évolutive de la tylosine

La tylosine est un antibiotique de la famille des macrolides classiquement utilisé comme additif alimentaire pour les animaux de production. Avant les années 2000, cet antibiotique était rarement employé lors de colopathie chronique. L'utilisation de tylosine était tout de même considérée comme une alternative chez certains chiens atteints de MICI ne répondant pas aux autres thérapies conventionnelles. En revanche, son mode d'action était inconnu. Le dosage recommandé variait substantiellement selon les auteurs, de 10 mg/kg BID jusqu'à 200 mg/kg BID (Ettinger, 1989 ; Bush, 1984).

Dans les années 2000, la tylosine est devenue l'antibiotique presque exclusivement utilisé par les vétérinaires finlandais parmi ceux disponibles pour le traitement des DRA. Des « diarrhées répondant à la tylosine » (TRD) ont été définies et considérées comme une possible forme spécifique de DRA (Westermarck et al, 2005b). Plusieurs études ont alors été menées, toutes en Finlande, dans l'objectif d'évaluer scientifiquement l'efficacité de la tylosine contre les diarrhées chroniques chez le chien.

Dans une première étude portant sur 7 chiens présentant une diarrhée chronique, la prescription de tylosine seule à 20 mg/kg PO SID pendant 10 jours a entraîné une amélioration clinique partielle et transitoire pendant 3 semaines. En revanche, l'association entre une alimentation hyperdigestible et la tylosine a permis la guérison complète de tous les chiens, suggérant une synergie entre ces deux traitements (Westermarck et al, 2005a).

La même année, une deuxième étude a enrôlé 14 chiens présentant un historique de diarrhée récurrente évoluant depuis plus d'un an et ayant déjà répondu à la tylosine. L'administration de tylosine à 12 mg/kg PO SID pendant 2 semaines a permis une résolution rapide des signes cliniques dans 92% des cas. Neuf chiens (85%) ont rechuté dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement. Un nouveau traitement de 2 semaines a alors été instauré. Tous les chiens ont rechuté dans les 30 jours suivant l'arrêt de la tylosine et l'ajout de probiotiques n'a pas permis de prolonger la période asymptomatique. Chez ces 9 chiens, l'administration de prednisone à 1,5 mg/kg PO SID pendant 3 jours n'a pas entraîné d'amélioration clinique et un traitement à base de tylosine a de nouveau été instauré pendant 2 semaines supplémentaires pour compléter

l'étude (Westermarck et al, 2005b). L'absence de réponse à la prednisone dans cette étude suggère que les signes cliniques des TRD ne sont pas liés à une MICI et conforte bien l'idée que les TRD et plus largement les DRA représentent une affection inflammatoire distincte et non pas des MICI de faible intensité.

L'efficacité de la tylosine a récemment été confirmée dans une troisième étude portant sur 71 chiens cliniquement sains mais suivis pour diarrhée récurrente de cause inconnue. Pendant une période de suivi de 2 mois, 27 chiens ont développé des signes de diarrhée. Certains chiens ont alors été traités avec de la tylosine à 25 mg/kg PO SID pendant 7 jours et les autres avec un placebo. Les 3 derniers jours du traitement, la consistance des selles a été évaluée à l'aide de scores spécifiques. Les résultats de cette étude prospective montrent que 85% des chiens traités avec la tylosine ont présenté une rémission de la diarrhée, contre 29% des chiens traités avec un placebo (Kilpinen et al, 2011).

Ces différentes études ont montré que la tylosine était efficace contre certaines diarrhées chroniques nommées TRD et entraînait une résolution rapide des signes cliniques, généralement en 3 jours.

Le dosage actuellement recommandé est de 20 à 25 mg/kg PO SID. Récemment, il a été montré que des doses plus faibles de tylosine, jusqu'à 5 mg/kg PO SID, étaient également efficaces et entraînaient une résolution de la diarrhée en quelques jours (Kilpinen et al, 2014). Certains auteurs recommandent un traitement de 7 à 14 jours (Kilpinen et al, 2015), tandis que d'autres conseillent une durée de traitement de 4 à 6 semaines (Hall, 2011). Lors de TRD, la consistance des selles demeure normale tant que le traitement est poursuivi. Néanmoins, les signes de diarrhée réapparaissent chez de nombreux chiens dans les semaines ou les mois suivant l'arrêt du traitement (Kilpinen et al, 2011). D'après les études conduites, en moyenne plus de 3 chiens sur 4 présentent une rechute dans les 30 jours après l'arrêt de la tylosine (Westermarck et al, 2005b ; Kilpinen et al, 2014). Par ailleurs, la durée du traitement ne semble pas avoir d'effet sur le taux et le délai de rechute.

Actuellement, lors de diarrhée chronique du côlon, la tylosine est de plus en plus utilisée pour traiter ou exclure les colopathies répondant aux antibiotiques et n'est pratiquement plus incluse dans la prise en charge des MICI (Westermarck et al, 2005a). Par exemple, dans un protocole d'approche systématique des colopathies chroniques, les auteurs proposent de réaliser un essai thérapeutique à base de tylosine à 25 mg/kg PO SID pendant 7 à 14 jours (Bryan et al, 2019).

Le mécanisme d'action de la tylosine demeure inconnu. Elle posséderait des propriétés anti-inflammatoires bénéfiques mais pourrait également modifier la microflore intestinale en contribuant à la croissance des bactéries favorables à la qualité de la barrière muqueuse. Une étude menée en 2015 a montré que l'administration de tylosine était associée à une augmentation du nombre de bactéries lactiques et d'entérocoques dans l'intestin des chiens présentant une TRD (Kilpinen et al, 2015). On pourrait alors supposer que ces entérocoques aient des effets probiotiques et participent à la résolution des signes de diarrhée (Westermarck, 2016).

-Autrefois très rarement utilisée lors de colopathie chronique, la tylosine a récemment montré son efficacité pour le traitement des DRA chez le chien. Certains auteurs l'utilisent préférentiellement par rapport au métronidazole et ont défini des « diarrhées répondant à la tylosine » (TRD).

-Les difficultés à se procurer cet antibiotique en France dans des formes galéniques adaptées au chien représentent néanmoins un inconvénient majeur empêchant de l'utiliser en routine.

#### 2.3.3.3 Discussion

Le métronidazole et la tylosine sont deux antibiotiques de choix qui présentent une bonne efficacité pour contrôler les signes cliniques des chiens présentant une DRA. Néanmoins, d'après les résultats des études, la réponse clinique semble de courte durée dans la majorité des cas, quel que soit l'antibiotique utilisé. Cette observation pourrait remettre en question la véritable utilité des antibiotiques pour le traitement des entéropathies et des colopathies chroniques à long terme. On peut aussi se demander si des traitements concomitants, tels qu'un changement alimentaire, doivent être instaurés pour obtenir un contrôle pérenne des signes cliniques. Enfin, le fort taux de rechutes implique que ces antibiotiques sont fréquemment utilisés sur de très longues durées voire même à vie chez certains chiens. Une telle pratique peut amener à soulever la problématique de l'antibiorésistance (Dandrieux, 2016). Par ailleurs, la réalisation d'essais thérapeutiques avec ces antibiotiques au cours de la démarche diagnostique des colopathies chroniques sera peut-être remise en question à l'avenir, particulièrement en France où les inquiétudes autour de l'antibiorésistance sont grandes.

#### 2.3.3.4 Cas particulier du traitement de la CHU

La colite histiocytaire ulcéreuse canine représente la seule forme de colopathie chronique, et même plus largement la seule maladie intestinale chronique pour laquelle une invasion bactérienne de la muqueuse a été démontrée chez le chien. Par ailleurs, plusieurs études ont révélé une association entre la résolution complète des signes cliniques et l'éradication des bactéries après administration d'enrofloxacin (Hostutler et al, 2004 ; Mansfield et al, 2009). Les études en question ont été détaillées dans la première partie de ce travail et ne seront pas abordées à nouveau.

Historiquement, le traitement de la CHU canine reposait essentiellement sur la corticothérapie. D'autres médicaments, tels que la sulfasalazine ou même certains antibiotiques comme le chloramphénicol ont été utilisés mais ne permettaient pas la résolution des signes cliniques.

Depuis la publication des études citées ci-dessus, les cliniciens ont alors utilisé préférentiellement les fluoroquinolones pour traiter la CHU. Certains auteurs recommandent un traitement long de 4 à 6 semaines (Mansfield et al, 2009).

Cependant, la résistance bactérienne aux fluoroquinolones est devenue un problème émergent chez les animaux de compagnie (Lechowski et al, 2013). Plus particulièrement, dans une étude portant sur 14 cas de colite ulcéreuse, les souches d'*Escherichia coli* impliquées étaient

résistantes à l'enrofloxacin dans 42% des cas. La résistance aux fluoroquinolones semble ainsi fréquente et/ou d'émergence récente lors de CHU. Par conséquent, les auteurs concluent que le traitement antibiotique devrait être guidé par la mise en culture de la muqueuse colique et la réalisation d'un antibiogramme plutôt que d'être instauré empiriquement (Craven et al, 2010a). Paradoxalement, d'autres auteurs recommandent en 2013 de réaliser un traitement empirique avec de l'enrofloxacin (10 à 15 mg/kg SID pendant 8 semaines) en cas de signes cliniques évocateurs chez un Boxer ne répondant pas aux traitements probabilistes de première ligne (changement alimentaire, antiparasitaires), avec réévaluation de la prescription au bout de 2 semaines si les signes cliniques n'ont pas changé ou s'ils sont réapparus après une rémission initiale (Lechowski et al, 2013). En cas de suspicion de CHU chez un chien d'autre race, ils indiquent qu'il est possible de réaliser un essai thérapeutique de 2 semaines, avec réévaluation à la fin du traitement.

Ces recommandations récentes ne sont cependant pas applicables en France. En effet, comme détaillé précédemment, la prescription d'antibiotiques critiques en l'absence de réalisation d'un antibiogramme est désormais interdite dans ce pays face à la problématique émergente de l'antibiorésistance. Ainsi, les recommandations formulées par Craven en 2010 doivent être suivies prioritairement, excepté dans certains cas d'urgence vitale où l'administration empirique d'enrofloxacin peut être envisagée.

- L'évolution des connaissances étiologiques de la CHU a drastiquement modifié sa prise en charge thérapeutique. Divers traitements comme les corticoïdes étaient autrefois instaurés sans succès. Depuis le milieu des années 2000, l'enrofloxacin est le traitement de choix de cette maladie.
- Des résistances à l'enrofloxacin ont été identifiées et représentent un problème émergent.
- Dans le contexte global d'antibiorésistance, l'administration empirique d'enrofloxacin en cas de suspicion de CHU est désormais interdite en France, excepté en cas d'urgence vitale. La prescription de cet antibiotique doit être justifiée par la mise en culture de la muqueuse colique et la réalisation d'un antibiogramme.

#### 2.3.4 *Anti-inflammatoires et immunosuppresseurs*

Depuis toujours, l'utilisation d'anti-inflammatoires et d'agents immunosuppresseurs lors de colopathie chronique est réservée à certains cas particuliers d'inflammation modérée ou marquée représentés essentiellement par les MICI du côlon. Le traitement palliatif de certaines tumeurs coliques peut également inclure des molécules immunosuppressives telles que les corticoïdes, mais ce sujet ne sera pas abordé ci-après.

Autrefois, il était rapporté que certaines formes discrètes de MICI répondaient uniquement à l'alimentation, tandis que les formes modérées à graves nécessitaient un traitement médicamenteux afin de moduler l'inflammation intestinale (Jergens, 1999). Depuis, les critères définissant les MICI du côlon ont évolué et l'administration d'anti-inflammatoires ou d'immunosuppresseurs est nécessairement requise lorsqu'une MICI du côlon est diagnostiquée (Dandrieux, 2016). La réponse aux immunosuppresseurs fait d'ailleurs partie des critères diagnostiques actuels des MICI (Washabau et al, 2010).



La sulfasalazine représente l'anti-inflammatoire le plus utilisé lors de colite chronique. Les agents immunosuppresseurs incluent principalement les glucocorticoïdes. Dans certains cas réfractaires, d'autres molécules telles que la ciclosporine peuvent être utilisées.

#### *2.3.4.1 Utilisation évolutive de la sulfasalazine*

L'acide 5-aminosalicylate (5-ASA), autrement appelé mésalazine, est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui a montré son efficacité pour le traitement de la rectocolite hémorragique chez l'Homme. Chez le chien, la mésalazine est préférentiellement administrée sous forme de prodrogue (Ettinger et Feldman, 2010).

La sulfasalazine représente une telle prodrogue. Elle est constituée d'une molécule de sulfapyridine (antibiotique de la famille des sulfamides) liée par une liaison azo à l'acide 5-aminosalicylate. Quand la sulfasalazine est administrée oralement, la liaison des deux molécules la constituant permet une absorption minimale dans l'intestin grêle estimée entre 10 et 30% (Ettinger, 1989 ; Jergens, 1999). Une fois arrivée dans le côlon, la sulfasalazine est clivée par les bactéries de la microflore locale. La molécule de sulfapyridine est presque entièrement absorbée puis métabolisée dans le foie et éliminée dans les urines. Le 5-ASA reste quant à lui dans le côlon où il exerce ses effets anti-inflammatoires directement sur la muqueuse en inhibant la synthèse des prostaglandines et surtout des leucotriènes.

Dès les années 1980, la sulfasalazine est citée comme le traitement de choix de la plupart des cas de MICI du côlon chez le chien (Jergens, 1999 ; Ettinger, 1989). Le dosage recommandé variait généralement entre 20 et 50 mg/kg PO TID. Certains auteurs adaptaient le dosage aux lésions histologiques. Quand ces dernières étaient discrètes, le traitement était généralement arrêté au bout de 3 semaines. Dans les cas d'inflammation marquée, un traitement de 6 semaines ou plus était souvent prescrit (Ettinger, 1989). Généralement, la sulfasalazine était prescrite pour un minimum de 4 semaines. En cas de réponse clinique favorable, le dosage était ensuite graduellement diminué de 25 à 50% par intervalles de 2 à 3 semaines, puis éventuellement arrêté. A ce stade, l'alimentation spécifique constituait le seul traitement de fond pour contrôler les signes cliniques (Bush, 1984 ; Jergens, 1999).

Aujourd'hui, la sulfasalazine est toujours indiquée pour traiter les MICI du côlon. Par ailleurs, certains auteurs indiquent qu'elle peut être utilisée en tant que dernier essai thérapeutique avant d'envisager la réalisation d'une coloscopie (Lecoindre et al, 2010).

Le dosage actuellement recommandé est plus faible qu'auparavant et varie entre 10 et 30 mg/kg PO TID pendant 4 à 6 semaines. Par ailleurs, la dose totale administrée ne doit pas dépasser 1 g (Ettinger et Feldman, 2010). Une diminution progressive de la dose est également recommandée par intervalles de 10-15 jours. L'administration de la dose initiale peut passer de TID à BID, puis une demi dose est prescrite BID et enfin SID. (Lecoindre et al, 2010).

Les principaux effets secondaires de la sulfasalazine ont été décrits dans les années 1980 et incluent la kératoconjonctivite sèche (KCS) et les vomissements. La KCS se caractérise par une diminution ou un arrêt de la production lacrymale à l'origine d'une inflammation conjonctivale et cornéenne.

Dans une étude menée en 1985, 13 chiens traités avec de la sulfasalazine ont présenté une KCS bilatérale. Par ailleurs, la diminution de la production lacrymale était permanente dans 92% des cas (Sansom et al, 1985).

Dans une autre étude, le 5-ASA a été administré à des chiens par voie orale pendant 12 mois à une dose non communiquée. La première KCS a été mise en évidence par un test de Schirmer après 5,5 mois et a progressé à la fois en incidence et en gravité (Barnett et Joseph, 1987). En moyenne, les signes cliniques de KCS apparaissent au bout de 6 à 8 mois de traitement et sont généralement permanents (Ettinger, 1989).

Ainsi, quand la sulfasalazine est prescrite, il est actuellement recommandé de quantifier régulièrement la production lacrymale afin de détecter une diminution de la production lacrymale, arrêter le traitement le plus rapidement possible et ainsi éviter la survenue d'une KCS irréversible (Ettinger et Feldman, 2010).

Afin d'éviter les troubles digestifs, il est conseillé d'administrer la sulfasalazine avec un repas (Sansom et al, 1985 ; Ettinger et Feldman, 2010).

Aujourd'hui, le mécanisme exact d'apparition de la KCS demeure inconnu. La sulfapyridine a longtemps été suspectée d'être la molécule à l'origine de lésions des glandes lacrymales. Néanmoins, le développement de nouvelles prodrogues comme l'olsalazine constituées uniquement de 5-ASA n'a pas permis d'éliminer complètement l'apparition de signes de KCS, même si ces derniers sont plus rarement décrits (Ettinger et Feldman, 2010).

Si l'olsalazine est utilisée, un dosage de 5 à 15 mg/kg PO TID pendant 4 à 6 semaines est conseillé, sans dépasser 1g in toto.

-La sulfasalazine est un AINS spécifique du côlon qui représente un traitement de choix des MICI du côlon depuis les années 1980. Un essai thérapeutique peut être envisagé avant la réalisation d'une coloscopie.

-En cas de traitement à la sulfasalazine, la production lacrymale doit être régulièrement quantifiée en raison de son principal effet secondaire rapporté : la KCS.

#### 2.3.4.2 *Utilisation évolutive des corticoïdes*

Les bénéfices des glucocorticoïdes résident dans leurs propriétés anti-inflammatoires par inhibition de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes. A haute dose, ils possèdent également des propriétés immunosuppressives. Depuis la découverte d'une composante immunologique certaine dans la pathogénie des MICI, les corticoïdes ont été utilisés avec succès chez l'Homme. Néanmoins, ils ne permettent pas une rémission clinique à long terme. Chez le chien, ils ont également fait l'objet d'une utilisation de plus en plus fréquente lors de MICI et plusieurs cliniciens ont rapporté leur efficacité dans différents ouvrages de référence (Ettinger, 1989 ; Thomas et al, 1996).

Dans les années 1980, les corticoïdes étaient principalement indiqués pour les formes graves de MICI du côlon ne répondant pas à l'alimentation, au métronidazole ou à la sulfasalazine (Ettinger, 1989). Ils étaient donc considérés comme un traitement de deuxième ligne de ces maladies.

La prednisone et la prednisolone représentaient les corticoïdes les plus utilisés en raison de leur faible durée d'action, leur faible coût et leur disponibilité. Une réponse bénéfique était généralement observée à un dosage immunosuppresseur de 1 à 2 mg/kg/j en association avec un changement de régime alimentaire. Le traitement était initialement recommandé sur 2 à 4 semaines. Une fois la rémission clinique obtenue, la dose était réduite progressivement de 25% à des intervalles de 1 à 2 semaines pendant 3 à 10 semaines (Jergens, 1999 ; Bush, 1984).

Plusieurs études ont depuis été menées pour prouver et caractériser plus précisément l'efficacité des corticoïdes pour le traitement des MICI.

Dans une étude de 2006 portant sur 21 chiens atteints de MICI diagnostiquée sur la base de critères cliniques et histologiques, 10 présentaient une forme grave et ont tous été pris en charge avec de la prednisolone à la dose immunosuppressive de 0,9 à 2 mg/kg/j associée à un régime alimentaire hypoallergénique. Dans certains cas, de la sulfasalazine ou de l'azathioprine étaient ajoutées au plan thérapeutique. Après 3 mois de suivi, les résultats ont montré une rémission clinique dans 60% des cas et une mauvaise réponse au traitement dans les 40% restants (Münster et al, 2006).

La même année, une autre étude portant sur 26 chiens atteints de MICI a montré que l'association de corticostéroïdes et d'un changement alimentaire avait permis de diminuer significativement les scores CIBDAI et donc les signes cliniques des animaux. En outre, 85% des chiens présentaient un score compatible avec une MICI modérée à grave avant traitement, contre 32% uniquement après traitement (Luckschander et al, 2006).

Dans une étude randomisée contrôlée, les auteurs ont évalué la rémission clinique de 54 chiens atteints de MICI (après exclusion des DRCA et des DRA) et traités soit avec de la prednisolone seule à 1 mg/kg BID, soit avec de la prednisolone à la même dose associée au métronidazole à 10 mg/kg BID. Le taux de rémission était similaire et dépassait les 80% dans les deux groupes (88% et 83% respectivement) (Jergens et al, 2010). Dans une autre étude portant sur 34 chiens atteints de MICI, 16 ont reçu de la prednisolone à 1 mg/kg BID pendant 3 semaines puis à 0,5 mg/kg BID pendant 3 semaines supplémentaires. Après 42 jours de traitement, 69% des chiens ont présenté une rémission clinique (Dye et al, 2013).

Les résultats de ces différentes études démontrent l'efficacité de la prednisolone seule dans la phase initiale du traitement des MICI.

Deux autres études ont également évalué le potentiel thérapeutique à long terme de la prednisolone. Dans une première étude Suisse, 21 chiens atteints de MICI ont été pris en charge par un changement alimentaire et de la prednisolone à 2 mg/kg/j pendant 10 jours puis à dose décroissante progressive pendant 10 semaines. Après 3 ans de suivi, une rémission clinique est rapportée dans 48% des cas (Allenspach et al, 2007). Dans la seconde étude, les auteurs ont utilisé divers protocoles immunosuppresseurs incluant de la prednisolone à dose non communiquée pour le traitement de 39 chiens atteints de MICI. Ces chiens ont été suivis sur une période allant de 6 à 12 mois et seuls 12,5% d'entre eux ont présenté une rémission clinique (Allenspach et al, 2016).

Aujourd'hui, les corticoïdes sont indiqués lors de colopathie chronique inflammatoire ne répondant pas à un traitement antiparasitaire, aux changements alimentaires, aux antibiotiques et à la sulfasalazine. Etant donné que l'alimentation et les antibiotiques permettent de traiter respectivement les DRCA et les DRA et non pas certaines formes particulières de MICI du côlon, les corticoïdes représentent en réalité un traitement de première ligne de ces dernières, au même titre que la sulfasalazine.

Ils peuvent être utilisés à titre d'essai dans certaines situations. Néanmoins, en raison de leurs effets secondaires nombreux (prise de poids, polyphagie, polyuro-polydipsie, halètement...), il est conseillé de réaliser une coloscopie et des biopsies coliques afin de confirmer le diagnostic et de s'assurer de leur indication avant d'envisager leur administration (Ettinger et Feldman, 2010).

Le traitement immunosuppresseur usuel des MICI du côlon inclut toujours la prednisone ou la prednisolone, mais à une dose deux fois plus élevée qu'autrefois, variant de 2 à 4 mg/kg/j (soit 1 à 2 mg/kg toutes les 12 h) pendant 10 à 14 jours. Cette dose sera ensuite progressivement diminuée pendant plusieurs semaines (Ettinger et Feldman, 2010). Il est également très important d'associer un volet diététique à la prise en charge.

En cas d'échec du traitement ou en cas d'effets secondaires jugés trop importants, le clinicien peut alors envisager l'utilisation alternative d'autres agents immunosuppresseurs. Par ailleurs, lorsque les signes cliniques rechutent après la fin du traitement, réitérer l'administration de corticoïdes ne semble plus efficace, même si la dose est augmentée (Steiner, 2008).

Le budésonide (Entocort®) est un autre anti-inflammatoire stéroïdien (AIS) qui a été développé récemment pour le traitement des MICI chez l'Homme. Ce glucocorticoïde non halogéné subit un métabolisme hépatique de premier passage immédiatement après absorption intestinale.

Bien qu'il affecte l'axe hypophysio-surrénalien chez le chien, il pourrait causer moins d'effets secondaires que les autres corticoïdes. Par exemple, 11 chiens atteints de MICI ont été traités avec du budésonide à la dose de 3 mg/m<sup>2</sup> SID. Après 30 jours de traitement, aucun effet secondaire n'a été rapporté. Par ailleurs, les auteurs de cette étude ont également montré que le budésonide était rapidement absorbé et métabolisé chez les chiens atteints de MICI et avait entraîné une réponse clinique adéquate dans 73% des cas (Pietra et al, 2013).

Dans une étude randomisée contrôlée en double aveugle portant sur 40 chiens atteints de MICI, deux groupes ont été composés : un groupe recevant de la prednisone (1 mg/kg BID pendant 3 semaines puis 0,5mg/kg BID pendant 3 semaines), l'autre groupe recevant du budésonide (1 mg jusqu'à 5 mg SID selon le poids des chiens). Après 6 semaines de traitement, le taux de rémission clinique était similaire dans les deux groupes (69% et 78% respectivement). De même, la fréquence et la gravité des effets secondaires rapportés par les propriétaires étaient également semblables dans les deux groupes (Dye et al, 2013). D'après cette étude, le budésonide est aussi efficace que la prednisone pour induire la rémission des MICI du chien mais ne semble pas limiter les effets secondaires du traitement. La dose recommandée est de 3 mg/m<sup>2</sup> SID.

Etonnamment, les résultats d'une récente étude n'ont pas montré d'efficacité du budésonide pour le traitement des MICI chez le chien. En effet, l'administration du budésonide n'a pas permis d'atténuer la symptomatologie ni de diminuer les scores CIBDAI des chiens malades (Rychlik et al, 2016).

#### 2.3.4.3 Utilisation évolutive des autres immunosuppresseurs

Si l'administration de doses immunosuppressives de corticoïdes permet la rémission clinique de la plupart des MICI du côlon du chien, un certain nombre ne répond pas à la phase initiale d'induction du traitement ou rechuteront après quelques mois (Allenspach et al, 2007).

Lors d'affections réfractaires au traitement initial, plusieurs molécules alternatives ont été étudiées et peuvent être utilisées.

La ciclosporine est un agent immunosuppresseur qui inhibe la fonction des lymphocytes T. Deux études ont évalué son efficacité pour le traitement des MICI réfractaires et rapportent des résultats variables.

Dans une première étude, 14 chiens atteints de MICI réfractaires aux corticoïdes ont été traités avec de la ciclosporine seule à 5 mg/kg SID PO pendant 10 semaines. Une amélioration de l'état clinique a été observée chez 11 chiens soit 79% des cas. Parmi eux, 8 ont présenté une guérison complète. Chez ces 8 chiens, le traitement a pu être interrompu sans récurrence après 10 semaines. Des effets secondaires transitoires ont été observés au cours des 2 premières semaines de traitement chez 5 chiens (vomissements et dysorexie chez 4 chiens, alopecie et hyperplasie gingivale chez 1 chien). La plupart des effets secondaires ont disparu après une réduction de la dose (Allenspach et al, 2006).

Dans une autre étude, la ciclosporine a été administrée à la même posologie à un groupe de 8 chiens ne répondant pas aux glucocorticoïdes. Le suivi a été réalisé à long terme sur 3 ans et révèle une rémission clinique chez seulement 2 chiens soit 25% des cas (Allenspach et al, 2007). La différence de réponse thérapeutique observée entre ces deux études suggère que la ciclosporine présente une efficacité à court terme chez la majorité des chiens atteints de MICI et soulève la question de la rémission à long terme de ces derniers. Les effectifs sont toutefois trop faibles pour conclure.

L'azathioprine est un antimétabolite très utilisé chez l'Homme pour maintenir la rémission clinique des patients atteints de MICI. Etonnamment, l'utilisation d'azathioprine pour le traitement des MICI chez le chien n'est rapportée qu'anecdotiquement dans plusieurs études, souvent en association avec d'autres médicaments (Allenspach et al, 2016 ; Münster et al, 2006). A l'heure actuelle, aucune série de cas n'a été réalisée pour évaluer précisément son efficacité.

L'azathioprine peut toutefois être utilisée chez les chiens atteints de MICI réfractaire et chez ceux qui rechutent lors du sevrage de la corticothérapie. Elle peut également être associée à la prednisone dans la prise en charge initiale des cas graves de MICI. La dose initiale recommandée est de 2 mg/kg SID pendant 2 semaines, puis 2 mg/kg tous les 2 jours pendant 2 à 4 semaines, puis 1 mg/kg tous les 2 jours. Plusieurs semaines (2 à 4) de traitement sont souvent nécessaires pour obtenir un effet maximum (Ettinger et Feldman, 2010). Le médicament est

généralement bien toléré, mais les effets secondaires incluent une atteinte de la moelle osseuse, l'hépatotoxicité et la pancréatite. Des contrôles hématologiques et biochimiques réguliers sont donc recommandés tout au long du traitement.

D'autres agents immunosuppresseurs, tels que le chlorambucil, le mycophénolate ou le méthotrexate sont très rarement utilisés lors de MICI réfractaire chez le chien mais pourraient être étudiés à l'avenir.

**Tableau XVI : Réponses cliniques aux différents agents immunosuppresseurs utilisés pour le traitement des MICI chez le chien (source : K. Mourou)**

Molécule	Diagnostique	Effectif	Posologie	Suivi	Résultats	Référence
Prednisolone	MICI	26 chiens	2 mg/kg/jour pendant 10 jours puis dose dégressive pendant 10 semaines	10 semaines	Diminution significative du score CIBDAI	Luckschander et al, 2006
Prednisolone	MICI	25 chiens	2 mg/kg/jour pendant 3 semaines	3 semaines	88% rémission clinique	Jergens et al, 2010
Prednisolone	MICI	16 chiens	2 mg/kg/jour pendant 3 semaines puis 1 mg/kg/jour pendant 3 semaines	6 semaines	69% rémission clinique	Dye et al, 2013
Budésonide	MICI	18 chiens	1 à 5 mg/chien/jour pendant 42 jours	42 jours	78% rémission clinique	Dye et al, 2013
Budésonide	MICI grave	7 chiens	2 mg/chien/jour pendant 30 jours	30 jours	57% aucune amélioration clinique 43% diminution mineure du score CIBDAI	Rychlik et al, 2016
Ciclosporine	MICI réfractaire aux corticoïdes	14 chiens	5 mg/kg SID pendant 10 semaines	6 mois à 2 ans	79% amélioration clinique dont 57% guérison complète	Allenspach et al, 2006
Ciclosporine	MICI réfractaire aux corticoïdes	8 chiens	5 mg/kg SID pendant 10 semaines	3 ans	25% rémission clinique	Allenspach et al, 2007

-Les corticoïdes étaient autrefois considérés comme un traitement de deuxième ligne des MICI du côlon après l'alimentation, les antibiotiques et la sulfasalazine. En réalité, l'alimentation et les antibiotiques permettent de traiter spécifiquement les DRCA et les DRA et les corticoïdes représentent un traitement de première ligne de toute MICI du côlon au sens strict, au même titre que la sulfasalazine.

-Plusieurs études ont montré leur efficacité dans la phase initiale du traitement des MICI.

-Malgré des résultats prometteurs, d'autres études sont nécessaires afin d'évaluer précisément l'intérêt du budésonide pour le traitement des MICI.

-En cas d'échec thérapeutique, la ciclosporine ou d'autres agents immunosuppresseurs peuvent être utilisés. Cependant, leur efficacité reste mal définie.

## **2.4 Apport de nouvelles thérapies adjuvantes**

Ces dernières années, plusieurs thérapies adjuvantes ont fait l'objet d'un intérêt croissant pour la prise en charge des entéropathies chroniques des carnivores domestiques (Makielski et al, 2019). Parmi elles, deux (probiotiques, transplantation de microbiote fécal) pourraient être utilisées à l'avenir au cours de l'approche initiale des colopathies chroniques du chien (Bryan et al, 2019) ou pour la prise en charge en seconde intention de certaines colopathies chroniques réfractaires aux traitements usuels.

### *2.4.1 Les probiotiques*

Chez l'Homme, l'association entre la microflore intestinale et le développement des MICI a progressivement été reconnue. Cette observation a alors fait émerger l'idée que modifier la communauté microbienne de l'intestin pourrait avoir des effets bénéfiques sur l'inflammation et améliorer la santé du tube digestif. De nombreuses études se sont alors intéressées au potentiel thérapeutique des probiotiques. Parallèlement, au cours des dernières décennies, l'importance du microbiote dans la pathogénie des entéropathies chroniques inflammatoires du chien a de plus en plus été mise en avant. En outre, des modifications de la composition du microbiote ont aussi été montrées chez les chiens atteints de MICI. C'est ainsi que les probiotiques font également l'objet d'une attention particulière dans cette espèce.

#### *2.4.1.1 Définitions*

Les probiotiques sont définis de manière générale comme des micro-organismes vivants retrouvés dans l'alimentation ou dans des compléments alimentaires et qui, une fois ingérés, vont être capables de s'implanter chez l'hôte et d'améliorer sa santé. Chez le chien, ces micro-organismes sont administrés dans l'intention d'améliorer son équilibre microbien intestinal. Les probiotiques sont composés essentiellement de bactéries lactiques sélectionnées à partir de la microflore commensale du côlon. Aujourd'hui, quatre souches ont été étudiées par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (ou EFSA : European Food Safety Authority) pour évaluer leur innocuité et leur efficacité en tant que probiotiques chez le chien. Celles-ci incluent deux souches d'*Enterococcus faecium*, *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium spp.*

*animalis*. De nombreuses autres souches sont également utilisées dans les produits commercialisés en Europe. Cependant, les données concernant leur innocuité et leurs propriétés probiotiques sont limitées. Aujourd'hui, la plupart des spécialités conçues pour le chien sont composées d'un mélange de différents probiotiques. Par exemple, le VSL#3® et le Vivomixx® (**figure 21**) contiennent les souches suivantes : *Lactobacillus acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *Bifidobacterium breve*, *B. infantis*, *B. longum* et *Streptococcus thermophilus* (Schmitz et Suchodolski, 2016). Ces cocktails probiotiques sont par ailleurs utilisés dans plusieurs des études cliniques récentes citées ci-après.

Le terme « symbiotique » fait référence à des préparations combinant à la fois des probiotiques et des prébiotiques.



**Figure 21 : Exemple de cocktail probiotique (Vivomixx®) commercialisé en France et utilisable chez le chien (source : K.Mourou)**

#### 2.4.1.2 Propriétés des probiotiques

De nombreuses études réalisées in vitro chez l'Homme ou sur des modèles animaux se sont intéressées aux propriétés des probiotiques et il a été montré que ces derniers présentent des effets bénéfiques sur la santé de la muqueuse intestinale.

Par exemple, l'utilisation du VSL#3® chez des souris déficientes en interleukine IL-10 a entraîné la restauration de leur barrière intestinale. De même, les probiotiques permettent de renforcer les jonctions serrées de l'épithélium digestif et de recruter des IgA. Ils peuvent également entrer en compétition avec des agents pathogènes en interférant avec leur adhérence à la muqueuse intestinale ou en stimulant la production de mucus. Ces mécanismes seraient par ailleurs spécifiques de certaines souches telles que la *Lactobacillus GG* (Schmitz et Suchodolski, 2016 ; Ewaschuk et Dieleman, 2006).

Ensuite, les probiotiques peuvent modifier la microflore intestinale. En effet, ces derniers occupent l'espace physique, consomment des substrats et sécrètent des substances antimicrobiennes telles que des acides gras, l'acide lactique ou l'acide acétique, diminuant ainsi la croissance et l'invasion des agents pathogènes. Par exemple, certaines études ont montré que le VSL#3® supprimait l'invasion de *Salmonella dublin*, tandis que *B. infantis* supprimait la croissance de *Bacteroides vulgatus* (Ewaschuk et Dieleman, 2006).



De plus, dans une étude réalisée in vitro, certaines bactéries probiotiques diminuaient l'expression et la production des toxines de *Salmonella spp*, *Escherichia coli* et *Clostridium perfringens* (Schmitz et Suchodolski, 2016).

Enfin, les probiotiques ont la capacité de moduler le système immunitaire intestinal par des interactions complexes qui ne seront pas plus détaillées ici.

Malgré une utilisation de plus en plus fréquente des probiotiques chez le chien, peu d'études ont investigué leur relation avec les cellules intestinales, le système immunitaire digestif et la composition du microbiote intestinal dans cette espèce (Schmitz et Suchodolski, 2016). Néanmoins, leurs bénéfices sont supposés être les mêmes que ceux détaillés ci-dessus.

#### 2.4.1.3 Utilité des probiotiques lors de diarrhée chronique chez le chien

Dans les années 2000, les résultats d'études variées in vitro et d'essais cliniques réalisés sur différentes espèces animales ont suggéré que les probiotiques auraient des propriétés anti-inflammatoires et ont généré un certain enthousiasme en médecine humaine. Un intérêt particulier a alors été porté sur le potentiel thérapeutique des probiotiques pour le traitement des MICI. Cependant, le nombre d'études rigoureuses, randomisées et contrôlées publiées à ce jour est relativement faible. Quelques études ont montré une relative efficacité des probiotiques pour induire et maintenir une rémission clinique chez certains patients atteints de rectocolite hémorragique. En revanche, ils n'ont pas entraîné les effets escomptés chez ceux souffrants de la maladie de Crohn.

Parallèlement, les premiers essais cliniques ont été réalisés chez le chien pour évaluer la potentielle efficacité des probiotiques pour le traitement des entéropathies chroniques inflammatoires dans cette espèce.

Une première étude ex vivo a été menée en 2005 sur 12 chiens atteints d'entéropathie chronique. Des prélèvements intestinaux ont été réalisés et cultivés ensuite soit avec des souches individuelles de probiotiques, soit avec un cocktail probiotique composé de deux souches de *Lactobacillus acidophilus* et une souche de *Lactobacillus johnsonii*, soit avec un placebo. Via l'utilisation de la RT-PCR, les auteurs ont montré une augmentation de la production d'interleukine IL-10 et de TGF- $\beta$ 1 (Tumor Growth Factor) dans les prélèvements cultivés avec les probiotiques, à l'origine d'une diminution du ratio cytokines pro-inflammatoires/cytokines régulatrices. Ainsi, les probiotiques pourraient présenter des effets favorables sur l'expression cytokinique, en particulier via la stimulation des lymphocytes T régulateurs (Treg), et contribuer à diminuer l'inflammation lors d'entéropathie chronique chez le chien. Néanmoins, les effets in vivo pourraient être complètement différents des effets mis en évidence dans cette étude ex vivo (Sauter et al, 2005). Par conséquent, l'année suivante, un essai clinique in vivo a été mené sur 21 chiens atteints de DRCA. Un groupe de chiens a reçu une nouvelle alimentation associée au cocktail probiotique précédemment décrit (*Lactobacillus acidophilus* et *L. johnsonii*). L'autre groupe, représentant le groupe contrôle, a reçu la même alimentation ainsi qu'un placebo. Les auteurs ont ensuite réalisé des biopsies intestinales et évalué le profil cytokinique de chaque chien. Malheureusement, en dépit d'une amélioration des signes

cliniques similaire dans les deux groupes, le traitement probiotiques n'a pas permis d'augmenter l'expression de cytokines régulatrices de l'inflammation. Les auteurs ont uniquement montré une persistance des bactéries probiotiques dans l'intestin des chiens traités. Ainsi, les effets anti-inflammatoires des probiotiques observés dans les situations in vitro et ex vivo pourraient être significativement moins marqués in vivo (Sauter et al, 2006).

Quelques années plus tard, deux études ont évalué différents effets du probiotique *Enterococcus faecium* SF68.

En 2009, 20 chiens naturellement infectés par *Giardia duodenalis* ont reçu soit *Enterococcus faecium*, soit un placebo pendant 6 semaines. La rémission clinique était similaire pour tous les chiens et les résultats n'ont pas montré de diminution de l'excrétion kystique de *Giardia spp* chez les chiens ayant reçu le probiotique. De plus, les auteurs ont évalué la réponse immunitaire innée et adaptative dans les deux groupes et n'ont pas montré d'utilité du probiotique *Enterococcus faecium* pour moduler cette réponse (Simpson et al, 2009).

Une autre étude menée en 2011 sur 182 chiens de refuges n'a pas montré d'effet préventif d'*Enterococcus faecium* sur la diarrhée (Bybee et al, 2011).

Ces dix dernières années, plusieurs études cliniques ont essayé de confirmer l'efficacité des probiotiques pour le traitement des entéropathies chroniques inflammatoires et particulièrement des MICI.

Dans une première étude randomisée, 20 chiens atteints de MICI ont été divisés en deux groupes : un groupe recevant uniquement le cocktail probiotique VSL#3® et l'autre groupe recevant de la prednisolone et du métronidazole. Après 8 semaines de traitement, les probiotiques se sont avérés aussi efficaces que la corticothérapie puisque les symptômes des chiens se sont améliorés de manière similaire avec chacun des 2 traitements. De plus, les probiotiques ont conduit à une augmentation des protéines constitutives des jonctions serrées qui assurent l'intégrité de la barrière muqueuse. Les auteurs ont également montré une diminution de l'infiltration intestinale en lymphocytes CD3+ dans les deux groupes et une augmentation de l'expression des lymphocytes Treg dans le tissu intestinal des chiens traités avec le VSL#3. Enfin, des changements du microbiote fécal ont été révélés après l'administration du cocktail probiotiques (Rossi et al, 2014). Ces résultats à la fois très prometteurs et intrigants ont alors appelé à réaliser des recherches supplémentaires pour définir la place des probiotiques dans la prise en charge thérapeutique des MICI chez le chien.

Face aux modifications du microbiote fécal rapportées dans l'étude de Rossi, une autre étude randomisée contrôlée a été menée dans la foulée pour évaluer l'effet des probiotiques sur le microbiote intestinal.

Trente-quatre chiens atteints de MICI ont été enrôlés dans l'étude et divisés en deux groupes : un groupe recevant un régime d'éviction, de la prednisone et le cocktail probiotique Vivomixx®, l'autre groupe recevant uniquement un régime d'éviction et de la prednisone. Après 8 semaines de traitement, des biopsies intestinales ont été réalisées à nouveau et l'utilisation de la technique FISH a permis d'évaluer la composition et la distribution spatiale du microbiote intestinal. Une rapide et progressive rémission clinique a été observée dans les

deux groupes : après 3 semaines de traitement, plus de 80% des chiens de chaque groupe ont vu leur score CIBDAI diminuer de plus de 50% ; après 8 semaines de traitement, plus de 90% des chiens de chaque groupe présentaient une diminution de plus de 75% de leur score CIBDAI initial. La méthode FISH a révélé que les deux traitements ont modulé le nombre de bactéries intestinales de manière similaire et ont entraîné une augmentation du nombre d'espèces bactériennes résidentes dans le mucus intestinal. De plus, une augmentation de *Lactobacillus spp* a été montrée dans le mucus du côlon des chiens ayant reçu les probiotiques, tandis que les autres chiens présentaient une augmentation de *Bifidobacterium spp*. Enfin, similairement à l'étude précédente, l'expression des protéines des jonctions serrées était augmentée dans le groupe ayant reçu le Vivomixx®. Ces résultats suggèrent que les probiotiques pourraient préserver la fonction de barrière intestinale et diminuer ainsi l'inflammation (White et al, 2017).

Enfin, une dernière étude a évalué l'utilité d'un symbiotique pour le traitement des DRCA. Sur les 45 chiens inclus dans l'étude, 12 chiens présentaient une DRCA. Parmi eux, 7 chiens ont reçu un régime d'éviction associé à un symbiotique contenant *Enterococcus faecium* et 5 chiens ont reçu un régime d'éviction associé à un placebo pendant 6 semaines. Les auteurs n'ont montré aucune différence significative entre les deux groupes concernant l'amélioration clinique, les signes histologiques et l'expression intestinale de gènes sélectionnés codants pour des protéines de l'inflammation (Schmitz et al, 2015).

Les probiotiques utilisés, leur dosage et leur fréquence d'administration varient énormément d'un clinicien et d'une étude à l'autre. Ainsi, il est difficile de comparer les résultats des différentes publications. Plusieurs des études citées ci-dessus remettent tout de même en question les effets du probiotique le plus utilisé historiquement, *Enterococcus faecium*, particulièrement chez les chiens malades. En revanche, les cocktails de *Lactobacillus spp* comme le VSL#3® pourraient représenter une thérapie alternative intéressante des entéropathies et des colopathies chroniques chez le chien, et notamment des MICI (Schmitz et Suchodolski, 2016).

Depuis peu, l'utilité des probiotiques pour le traitement du syndrome du côlon irritable est étudiée chez l'Homme. Il serait également intéressant d'évaluer leur intérêt dans la prise en charge des diarrhées du côlon chroniques idiopathiques du chien.

-En dépit de l'utilisation de plus en plus répandue des probiotiques chez le chien et de résultats d'études in vitro prometteurs, les preuves scientifiques de leur utilité clinique pour le traitement des entéropathies et des colopathies chroniques sont encore trop anecdotiques aujourd'hui.

-Les cocktails probiotiques récemment développés pourraient néanmoins représenter une thérapie alternative intéressante des colopathies chroniques et notamment des MICI du côlon.

#### 2.4.2 La transplantation fécale

La transplantation de microbiote fécal (ou FMT : Fecal Microbiota Transplantation) est un traitement médical non-pharmacologique consistant à transférer des selles d'un donneur sain dans le tractus intestinal d'un receveur dans l'objectif de rééquilibrer la microflore intestinale altérée de ce dernier. Chez l'Homme, la FMT est une méthode ancestrale qui a été remise au goût du jour ces dix dernières années, notamment en raison de son efficacité contre les infections récurrentes à *Clostridium difficile* ne répondant pas aux antibiotiques. Actuellement, elle est utilisée de plus en plus fréquemment avec succès pour le traitement d'autres maladies digestives et extra-digestives (Chaitman et al, 2016). En médecine vétérinaire, cette technique est utilisée depuis de nombreuses années chez les animaux de production. Chez le chien, elle a prouvé son intérêt dans la prise en charge thérapeutique de la parvovirose puisqu'elle est associée à un rétablissement clinique plus rapide des chiots atteints (Pereira et al, 2018). De manière générale, la FMT semble indiquée pour toute affection pouvant entraîner une altération ou un déséquilibre de la microflore intestinale. Ainsi, cette technique pourrait représenter une alternative thérapeutique intéressante lors d'entéropathie ou de colopathie chronique inflammatoire ne répondant pas aux prises en charges usuellement recommandées. Néanmoins, peu d'études ont été publiées à l'heure actuelle et il n'existe pas encore de recommandations pratiques pour son utilisation.

La première publication chez le chien date de 2013 et décrit un cas clinique de MICI éosinophilique réfractaire aux traitements pour laquelle l'administration de selles fraîches par voie rectale a permis une amélioration rapide en 24h de la consistance des selles et une résolution complète des signes cliniques pendant 3 mois (Weese et al, 2013).

L'année suivante, l'efficacité de la FMT a été évaluée dans une série de 8 cas de diarrhée chronique réfractaire à *Clostridium perfringens*. Tous les chiens ont présenté une résolution rapide des signes cliniques. L'expression du gène de l'alpha toxine a été recherchée par PCR après la FMT et s'est révélée négative chez 6 chiens sur 8 (Murphy et al, 2014).

Récemment, des auteurs ont réalisé une FMT chez 16 chiens atteints de MICI ne répondant pas à l'approche thérapeutique habituelle. L'administration de selles a été effectuée par voie endoscopique chez 9 chiens et par voie orale sous forme de capsules congelées chez 7 chiens. Tous les chiens ont ensuite été évalués cliniquement 1 mois puis 3 mois après la FMT, à l'aide du score CCECAI. Les résultats révèlent une diminution du CCECAI associée à une amélioration de l'état clinique chez la majorité des chiens. L'absence de groupe contrôle et de caractérisation précise du microbiote intestinal avant et après FMT par des techniques de séquençage représentent les deux principales limites de cette étude. Malgré tout, les auteurs concluent que la FMT pourrait représenter un traitement palliatif d'intérêt des MICI réfractaires aux thérapies usuelles (Bottero et al, 2017).

Enfin, un cas de diarrhée récurrente associée à *Clostridium difficile* chez un jeune Bouledogue Français de 8 mois a récemment été traité avec succès grâce à la FMT réalisée par voie orale (Sugita et al, 2019).

Récemment, un groupe d'auteurs a donné un aperçu des indications cliniques et de la réalisation technique de la FMT chez les carnivores domestiques (Chaitman et al, 2016).

Globalement, l'administration des selles peut être réalisée par voie orale (via intubation nasogastrique ou duodéoscopie) ou par voie rectale (via coloscopie ou sonde rectale). Pour ce faire, une simple sédation suffit généralement, à moins qu'une endoscopie ne soit envisagée concomitamment. A l'heure actuelle, il n'est pas encore démontré qu'une voie d'administration soit meilleure qu'une autre. L'administration orale de capsules contenant des selles du donneur a récemment montré son efficacité chez l'Homme et pourrait représenter une option de choix à l'avenir chez le chien. Par ailleurs, l'administration orale de capsules congelées a semblé efficace dans l'étude de 2017 citée ci-avant. Concernant la sélection du donneur, il n'existe pas encore de recommandations mais il paraît judicieux de choisir un chien en bonne santé, non obèse, correctement médicalisé, qui n'a pas présenté de troubles gastro-intestinaux ni fait l'objet d'un traitement antibiotique récemment.

Différents protocoles ont été proposés chez l'Homme pour préparer les selles du donneur avant transplantation. Au campus vétérinaire de Lyon, le protocole global suivant est utilisé au centre de soins intensifs pour certains cas de parvovirose : le donneur est un chien sain, correctement vacciné et régulièrement vermifugé, qui n'a ni reçu d'antibiotiques ni présenté de diarrhée ou de vomissements dans les 6 mois précédant la FMT. L'échantillon de selles récupéré est soit utilisé directement à l'état frais, soit congelé pour une utilisation ultérieure. La préparation consiste simplement à mélanger et homogénéiser 10 grammes de selles avec 10 à 15 mL de NaCl 0,9% stérile. Le mélange est aspiré dans une seringue reliée ensuite à une sonde urinaire. Cette sonde est insérée directement dans le rectum du chien receveur sédaté, sur environ 5 cm, et le mélange est administré lentement. Le bassin du chien est enfin surélevé à environ 45° pour aider la diffusion des selles transplantées par gravité (**figure 22**). Plusieurs FMT sont parfois répétées toutes les 48h jusqu'à résolution de la diarrhée.



**Figure 22 : Présentation du protocole utilisé au campus vétérinaire de Lyon pour la réalisation de la transplantation de microbiote fécal (source : VetAgro Sup)**

Chez l'Homme, les effets secondaires rapportés sont très rares. Pour le moment, aucun effet secondaire n'a été montré chez les animaux de compagnie mais il n'est pas encore possible d'affirmer complètement l'innocuité de cette nouvelle thérapie adjuvante (Chaitman et al, 2016).

-La transplantation de microbiote fécal est une thérapie adjuvante ancienne récemment remise au goût du jour qui pourrait s'avérer très intéressante pour le traitement de certaines colopathies chroniques ne répondant pas aux traitements usuels, comme certaines infections à *Clostridium spp* réfractaires aux antibiotiques ou certaines MICI réfractaires aux immunosuppresseurs.

-D'autres études sont nécessaires pour évaluer précisément son efficacité et son innocuité chez le chien.

### **3 Analyse critique et évolutive de la bibliographie**

En théorie, l'évolution de la nosographie des colopathies chroniques observée entre les années 1980 et aujourd'hui est associée au changement progressif de leur approche diagnostique et thérapeutique, comme évoqué dans les parties précédentes.

Néanmoins, en réalité, la reconnaissance et/ou la dénomination des différentes causes de colopathies chroniques sont variables dans la littérature scientifique, ce qui peut mener à des confusions et à un défaut d'uniformisation de la conduite à tenir face à une diarrhée chronique du côlon.

#### **3.1 Confusions en termes de dénomination des causes de colopathies chroniques chez le chien**

Les confusions terminologiques concernent essentiellement les colopathies chroniques inflammatoires (DRCA, DRA et MICI) ainsi que les colopathies chroniques fonctionnelles. Elles sont issues avant tout d'une volonté historique peut-être abusive de comparer et de relier les différentes maladies gastro-intestinales de l'Homme à celles du chien.

##### *3.1.1 Les MICI du chien, une extrapolation abusive des MICI de l'Homme ?*

Pour rappel, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) de l'Homme sont caractérisées par une inflammation de la paroi intestinale dans un contexte de signes cliniques gastro-intestinaux chroniques. Elles regroupent principalement deux entités pathologiques bien définies : la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

La maladie de Crohn peut toucher la totalité du tractus gastrointestinal, de la bouche à l'anus, et peut infiltrer l'ensemble de la paroi intestinale. Elle est caractérisée cliniquement par de la diarrhée, des douleurs abdominales et une perte de poids. La rectocolite hémorragique, ou colite ulcéreuse, est caractérisée par des lésions ulcéraives de la muqueuse du côlon exclusivement. En plus de la diarrhée, des douleurs abdominales et de la perte de poids, la rectorragie est un signe clinique fréquemment observé lors de rectocolite hémorragique.

Généralement, le diagnostic des MICI repose sur une association de critères cliniques, biologiques (dosage des ANCA, de la calprotectine fécale), endoscopiques, histologiques et d'imagerie médicale (Wehkamp et al, 2016).

Comme évoqué dans la première partie de ce travail, les concepts physiopathologiques des MICI ont évolué ces dernières années. Aujourd'hui, il est supposé qu'une interaction complexe entre des facteurs intrinsèques et extrinsèques (incluant génétique, système immunitaire inné et adaptatif, environnement, alimentation et microbiote intestinal) serait à l'origine d'une perte de tolérance immunitaire, menant à une inflammation intestinale disproportionnée et pérenne (Wehkamp et al, 2016).

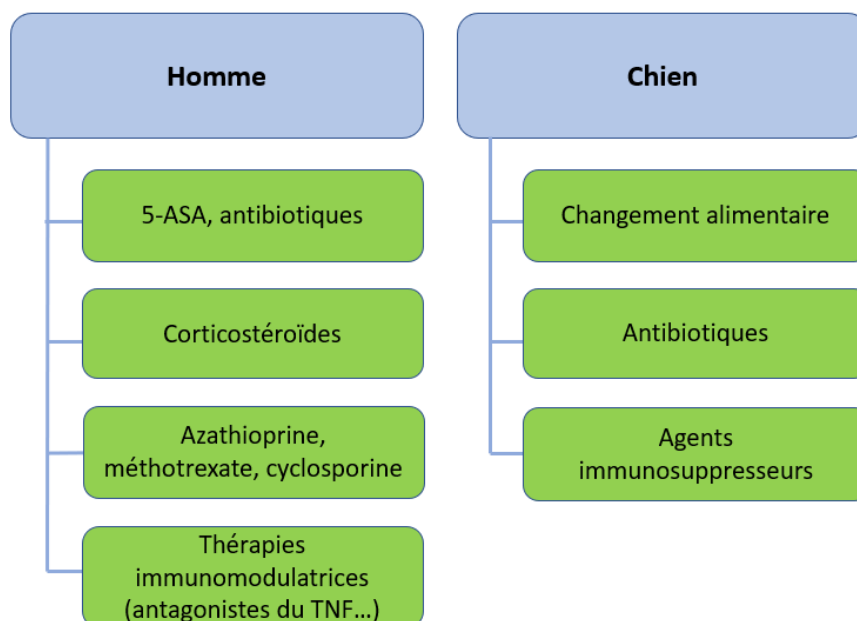
Comme l'Homme, le chien peut aussi développer des entéropathies et des colopathies chroniques caractérisées par des signes cliniques digestifs évoluant depuis plus de 3 semaines. Historiquement, le diagnostic des colites chroniques idiopathiques canines était établi après exclusion des causes extra-digestives, infectieuses, parasitaires et de certaines causes digestives

spécifiques (corps étranger, intussusception...). A partir des années 1990, le terme « MICI du côlon » a progressivement remplacé l'appellation « colite chronique idiopathique » dans les différents ouvrages.

De manière générale, un parallèle a volontairement été établi entre les MICI de l'Homme et les affections digestives chroniques idiopathiques du chien.

Néanmoins, plusieurs différences entre ces deux espèces ont été soulignées et révèlent une utilisation historique abusive du terme « MICI » en médecine vétérinaire.

- Chez l'Homme, le traitement médical à base de molécules immunosuppressives a un rôle central dans la prise en charge des MICI et est essentiel pour contrôler l'inflammation intestinale et obtenir une rémission clinique. En revanche, ces vingt dernières années, il a été montré qu'un traitement immunosuppresseur n'était pas nécessaire chez de nombreux chiens pour lesquels un diagnostic de MICI était établi. En effet, une forte proportion de chiens étaient contrôlés avec un changement alimentaire seul, tandis que d'autres répondaient à une antibiothérapie (Dandrieux, 2016 ; **figure 23**).
- De même, il a été rapporté que 70% des patients atteints de la maladie de Crohn ont besoin d'une chirurgie (résection iléo caecale, résection du grêle, stricturoplastie, colectomie segmentaire ou subtotale...) dans les 10 ans suivant le diagnostic pour contrôler les signes cliniques (Wehkamp et al, 2016). Même si ce pourcentage peut probablement être réduit par l'utilisation de plus en plus fine des thérapies immunosuppressives (diversité des molécules, combinaisons possibles de molécules, développement des agents immunomodulateurs), cette modalité thérapeutique est propre à l'Homme puisque le besoin de réaliser une chirurgie chez les chiens atteints de MICI est extrêmement rare (Dandrieux, 2016).



**Figure 23 : Différences entre l'approche thérapeutique systématique des MICI de l'Homme et celle des supposées MICI du chien (source : Dandrieux, 2016).**



Ces différences entre l'approche thérapeutique des MICI de l'Homme et du chien ont alors laissé suspecter une utilisation inadaptée de ce terme par les vétérinaires. L'appellation « MICI » telle qu'elle était primitivement utilisée chez le chien englobait en réalité plusieurs formes remarquablement différentes par rapport aux MICI de l'Homme dont la définition et les critères diagnostiques sont beaucoup plus standardisés (Cerquetella, 2010 ; Dandrieux, 2016).

Pour cette raison, les appellations « entéropathie chronique » et « colopathie chronique » ont progressivement été préférées à celles de « MICI » et de « MICI du côlon » chez le chien. Les gastro-entérologues ont ensuite classé les entéropathies et les colopathies chroniques selon leur réponse au traitement. Les DRCA et les DRA ont notamment été reconnues en tant que telles. Si elles sont utilisées, les dénominations « MICI » ou « MICI du côlon » impliquent dorénavant que des essais thérapeutiques diététiques et antibiotiques ont échoué, qu'une inflammation intestinale a été démontrée et qu'une thérapie immunosuppressive est nécessaire pour contrôler la maladie. Les cas concernés sont désormais réunis sous l'appellation générale « entéropathies répondant aux immunosuppresseurs » (Dandrieux, 2016).<sup>2</sup>

L'évolution de la nosographie des entéropathies et des colopathies chroniques peut finalement soulever la question suivante : les « entéropathies répondant aux immunosuppresseurs » du chien sont-elles comparables aux MICI de l'Homme ?

Comme détaillées dans la première partie de ce travail, les études récemment menées chez le chien évoquent des mécanismes pathogéniques proches de ceux impliqués dans le développement des MICI de l'Homme. Une perte de tolérance immunitaire à des antigènes luminaux associée à des modifications du microbiote chez des individus génétiquement prédisposés serait à l'origine de MICI également dans l'espèce canine. En outre, des modifications de l'expression de plusieurs récepteurs TLR ont été mises en évidence chez les chiens atteints d'entéropathie répondant aux immunosuppresseurs (Kathrani et al, 2010 ; Kathrani, House et al, 2011). De même, des polymorphismes nucléotidiques du gène *NOD2* ont été montrés chez des Bergers Allemands malades, rappelant la mutation génétique impliquée dans la maladie de Crohn (Kathrani et al, 2014).

Néanmoins, plusieurs études ont investigué le processus inflammatoire associé à ces maladies et ont révélé des différences entre l'Homme et le chien. Les progrès réalisés ces dernières années dans le domaine de l'immunologie en médecine humaine ont permis d'identifier des profils cytokiniques spécifiques différents entre les malades atteints de la maladie de Crohn et ceux atteints de rectocolite hémorragique. En outre, les lymphocytes Th1 et Th17 sont principalement impliqués dans la maladie de Crohn tandis que les lymphocytes Th2 prédominent en cas de rectocolite hémorragique (Cerquetella, 2010 ; Ettinger et Feldman, 2010). L'identification précise des médiateurs inflammatoires impliqués a ainsi permis le développement de traitements spécifiques chez l'Homme. Par exemple, le tofacitinib est utilisé lors de rectocolite hémorragique et permet de diminuer la sécrétion de plusieurs cytokines Th2

---

<sup>2</sup> L'appellation « colopathies répondant aux immunosuppresseurs » n'a pas encore été employée dans la littérature.

(Kathrani et al, 2019). Au contraire, les études menées chez le chien peinent à montrer la prédominance d'un profil cytokinique spécifique et les résultats de ces études sont même parfois contradictoires et difficiles à interpréter (Ettinger et Feldman, 2010).

Très récemment, des études d'association pangénomiques ont identifié des polymorphismes nucléotidiques des interleukines IL-4, IL-5 et IL-13 chez des Bergers Allemands pour lesquels un diagnostic de MICI a été établi, suggérant que des cytokines Th2 pourraient être impliquées dans la pathogénie de ces maladies dans cette race (Peirevan et al, 2018). Similairement, une étude publiée en 2019 a montré une diminution de l'expression de l'ARNm des interleukines IL-13 et IL-33 dans la muqueuse duodénale de Bergers Allemands atteints d'entéropathie chronique par rapport à des chiens sains de race Beagle (Kathrani et al, 2019). Néanmoins, dans la première étude, le diagnostic de MICI a uniquement été basé sur des critères histologiques et les DRCA et les DRA n'ont pas été exclus. Dans la seconde étude, les entéropathies chroniques n'ont pas été classées en fonction de leur réponse au traitement. Ainsi, l'interprétation des résultats est très difficile. D'autres études sont donc nécessaires afin de déterminer s'il existe un véritable lien entre les entéropathies répondant aux immunosuppresseurs du chien et les MICI de l'Homme. A terme, ces études pourraient permettre le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour le traitement des supposées MICI en médecine vétérinaire.

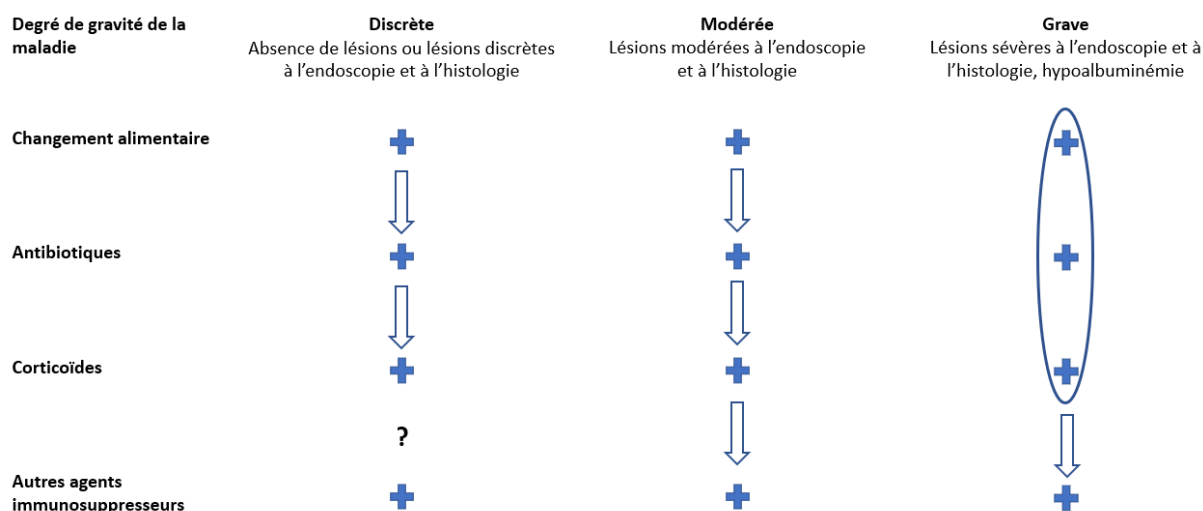
-Les entéropathies et les colopathies chroniques inflammatoires du chien ont rapidement été comparées aux MICI de l'Homme. Cependant, certaines formes spécifiques au chien (DRCA, DRA) ont été reconnues et reflètent la diversité des causes de maladies inflammatoires chroniques intestinales dans cette espèce, toutes n'étant pas d'origine immune. Cette reconnaissance d'entités non décrites en médecine humaine montre ainsi que tout n'est pas transposable du chien à l'Homme.

-Malgré les progrès réalisés en médecine humaine, les mécanismes impliqués dans le développement des MICI de l'Homme sont loin d'être complètement élucidés à ce jour. Si certains aspects ont été similairement retrouvés chez le chien, trop peu d'études permettent d'établir une véritable relation entre les maladies touchant respectivement ces deux espèces. Aussi, face à la diversité reconnue des entéropathies et des colopathies chroniques canines et à l'utilisation encore abusive du terme « MICI », ce dernier pourrait tendre à disparaître à l'avenir. Par ailleurs, depuis une dizaine d'années, les entéropathies et les colopathies chroniques du chien sont classées en fonction de leur réponse à des essais thérapeutiques et de nombreux spécialistes remplacent désormais le terme général « MICI » par l'appellation « entéropathies répondant aux immunosuppresseurs ».

### 3.1.2 Les DRCA, les DRA et les MICI sont-elles des entités pathologiques distinctes ?

Actuellement, les différentes formes d'entéropathies chroniques du chien et la classification qui en découle sont reconnues par l'ensemble de la communauté scientifique. Néanmoins, la pathogénie respective des DRCA, des DRA et des MICI est loin d'être élucidée. Si la majorité des auteurs les considèrent comme des entités pathologiques propres de causes différentes, d'autres estiment qu'il est possible que ces 3 catégories reflètent une gravité croissante du même processus inflammatoire (Makielski et al, 2019).

Par exemple, dans une publication récente, les auteurs regroupent l'ensemble des entéropathies et des colopathies chroniques inflammatoires du chien (dont les DRCA, les DRA et même la CHU) sous le terme « MICI ». Ils précisent alors que parmi ces MICI, certaines formes discrètes répondront à l'alimentation ou aux antibiotiques, tandis que des formes plus graves nécessiteront l'administration de corticoïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs (Simpson et Jergens, 2011). Cette vision des choses peut engendrer de la confusion pour les lecteurs et modifier l'approche diagnostique et thérapeutique des MICI par rapport à celle recommandée ces dernières années. En effet, les auteurs cités ne recommandent pas une démarche diagnostique systématique d'exclusion mais privilégient une démarche thérapeutique séquentielle une fois le diagnostic de MICI établi par histologie et sa gravité évaluée par des critères cliniques, paracliniques, endoscopiques et histologiques. En cas de lésions marquées, ils recommandent d'associer directement un changement alimentaire, des antibiotiques et des corticoïdes (**figure 24**).



**Figure 24 : Approche thérapeutique des MICI proposée en 2011, considérant que ces maladies incluent différentes formes de gravité croissante (source : Simpson et Jergens, 2011)**

Ainsi, d'après certains auteurs, les DRCA, les DRA et les MICI pourraient représenter différents phénotypes d'expression d'une même entité pathologique. La pathogénie de ces affections impliquerait de façon commune une interaction complexe entre la génétique de l'hôte, son microenvironnement intestinal (composants alimentaires et bactériens), son système immunitaire et des facteurs environnementaux (Simpson et Jergens, 2011). Actuellement, un projet de recherche européen mené par Dirk Werling, Karin Allenspach et d'autres chercheurs chez des chiens de différentes races atteints d'entéropathie chronique a pour objectif d'identifier des génotypes qui sont spécifiquement associés à leur réponse à l'alimentation, aux antibiotiques ou aux corticoïdes. Par ailleurs, chez l'Homme, les progrès génétiques réalisés ces dernières années et l'identification de certaines caractéristiques phénotypiques des MICI pourraient permettre de classer ces maladies en différentes sous-unités plus homogènes et à terme entraîner une modification de la dichotomie classique entre maladie de Crohn et rectocolite hémorragique.

Bien qu'elle aille à l'encontre des idées actuelles, l'hypothèse que les DRCA, les DRA et les MICI partagent une même pathogénie est de plus en plus répandue et appelle à la discussion. En effet, en analysant les résultats de quelques études, certains mécanismes pathogéniques semblent se recouper.

Tout d'abord, plusieurs études ont essayé de caractériser les profils cytokiniques des chiens atteints de DRCA, de DRA, ou de MICI, mais leurs résultats sont variables et peinent à différencier ces affections. Dans une première étude portant sur une population de Bergers Allemands, l'expression de plusieurs cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-2 et le TNF-alpha était significativement plus élevée dans les biopsies intestinales des chiens atteints de DRA ou de MICI que dans celles des chiens sains. Cependant, aucune différence significative n'a été montrée entre les deux groupes de chiens malades. D'après les auteurs, ces résultats suggèrent la présence de réponses immunitaires accrues à la fois lors de DRA et de MICI chez les Bergers Allemands (German et al, 2000b). Similairement, une autre étude a révélé une augmentation significative de l'expression de l'IL-2 et du TNF-alpha dans les biopsies de chiens atteints de MICI du côlon lymphoplasmocytaire. Cependant, le diagnostic a été établi uniquement sur des critères histologiques et les DRCA et les DRA n'ont pas été exclues par les auteurs (Ridyard et al, 2002). En 2006, les auteurs d'une autre étude ont supposé que les profils cytokiniques pourraient aider à différencier objectivement les DRCA et les MICI. Pour ce faire, ils ont comparé l'expression de plusieurs cytokines d'intérêt dans les biopsies intestinales de 10 chiens atteints de DRCA et de 7 chiens atteints de MICI avant traitement. Cependant, aucune différence significative n'a été montrée entre les deux groupes. Les auteurs soulignent la difficulté de comprendre la pathogénie et la physiopathologie respectives des DRCA et des MICI chez le chien (Sauter et al, 2007).

De même, des auteurs ont récemment mis en évidence des différences d'expression de certains TLR chez des Bergers Allemands atteints de DRCA ou de DRA par rapport à des chiens sains, rappelant ainsi le polymorphisme nucléotidique des récepteurs TLR associé au développement des MICI (Allenspach et al, 2010). Par ailleurs, un des mécanismes pathogéniques suspectés des DRA est une perte de tolérance immunitaire envers certaines bactéries luminales, comme pour les MICI (Hall, 2011).

Certains auteurs indiquent enfin qu'il existe des preuves anecdotiques que certains Bergers Allemands atteints de DRA dans leur jeune âge peuvent postérieurement développer une MICI (Ettinger et Feldman, 2010). A ce propos, la faible efficacité rapportée des traitements antibiotiques pour contrôler à long terme les DRA soulève la question de la progression de ces maladies, nécessitant à terme d'autres traitements relevant davantage de l'immunosuppression ou de l'immunomodulation.

Une étude menée en 2004 a montré que les auto-anticorps ANCA étaient des marqueurs spécifiques des MICI chez le chien (Allenspach et al, 2004). Dans une étude menée 2 ans plus tard, les auteurs ont rapporté une augmentation significative du taux d'ANCA chez plus d'un chien sur deux atteints de DRCA. Cette observation pourrait alors suggérer l'implication fréquente d'un dérèglement immunitaire dans le développement de ces maladies, similairement aux MICI (Luckschander et al, 2006 ; Simpson et Jergens, 2011). Cependant, toujours dans cette étude, le taux d'ANCA était moindre chez les animaux atteints de MICI, ce qui demeure inexpliqué. Enfin, il a été montré chez l'Homme que les récepteurs nucléaires sont des médiateurs de l'inflammation qui pourraient jouer un rôle dans le développement des MICI. Dans une étude menée chez le chien, les auteurs ont observé une augmentation de l'expression de certains récepteurs nucléaires chez des chiens atteints de DRCA et de MICI. L'expression du récepteur nucléaire MDR1 était même significativement plus élevée chez les chiens atteints de DRCA que chez les chiens atteints de MICI (Greger et al, 2006).

A l'heure actuelle, les preuves de l'existence d'un unique processus pathologique impliqué dans le développement des DRCA, des DRA et des MICI sont indiscutablement manquantes. Malgré tout, de nombreuses études récemment publiées comme celle de Kathrani et al. en 2019 recherchent les mécanismes pathogéniques des entéropathies chroniques au sens large et n'opèrent pas la distinction entre les différentes entités reconnues. Ces études se basent sur les données de la médecine humaine et font nécessairement une comparaison entre les entéropathies chroniques du chien et les MICI de l'Homme, comme autrefois, et sans reprendre la notion de DRCA et de DRA.

- De nos jours, une hypothèse répandue avance que les DRCA, les DRA et les MICI pourraient représenter différents phénotypes d'expression d'un même processus pathologique de gravité croissante, associés à des traits génotypiques spécifiques.
- Les différentes formes d'entéropathies et de colopathies chroniques impliqueraient communément une interaction complexe entre la génétique des individus, leur microenvironnement intestinal et leur système immunitaire.
- De nombreuses autres études sont nécessaires afin d'élucider les mécanismes pathogéniques respectifs des DRCA, des DRA et des MICI et ainsi de comprendre si ces différentes formes d'entéropathies et de colopathies chroniques possèdent des causes différentes ou relèvent de la même maladie.

### 3.1.3 Utilisation confuse de la terminologie des colopathies chroniques inflammatoires

Face à la reconnaissance progressive de colites chroniques d'origine alimentaire dans les années 2000, certains gastro-entérologues ont commencé à classer les colopathies chroniques selon leur réponse au traitement (Lecoindre, 2010). A partir des années 2010, plusieurs études ont également rapporté une réponse aux antibiotiques fréquente de certains chiens atteints de diarrhée chronique du côlon. La terminologie utilisée pour désigner les différentes formes d'entéropathies chroniques a alors également été employée pour classer les colopathies chroniques. Ainsi, les colites chroniques répondant à l'alimentation et les colites chroniques répondant aux antibiotiques ont été englobées respectivement sous les termes « DRCA » et « DRA » (Hall, 2011 ; Livet, 2013 ; Volkmann et al, 2017).

Néanmoins, les colopathies chroniques suscitent beaucoup moins d'intérêt que les entéropathies chroniques et leur démembrement nosographique est par conséquent bien moins étudié et universellement admis.

En outre, de nombreux ouvrages de référence et de gastro-entérologie ne reconnaissent pas encore la présence des DRCA et des DRA parmi les causes de colopathies chroniques inflammatoires et continuent d'évoquer uniquement les MICI du côlon (en dehors des causes parasitaires et bactériennes).

Par exemple, la terminologie employée dans le chapitre portant sur les maladies du gros intestin de la dernière version du livre d'Ettinger et Feldman n'a pratiquement pas évolué par rapport à celle retrouvée dans la 3<sup>ème</sup> version de 1989. La seule différence notable réside dans la reconnaissance actuelle de l'allergie alimentaire comme une cause de colite chronique. Les termes « DRCA » et « DRA » ne sont pas retrouvés et les auteurs abordent uniquement les MICI du côlon, dont certaines formes répondent à un changement alimentaire, d'autres à une antibiothérapie, et d'autres nécessitent des molécules anti-inflammatoires ou immunosuppressives. Paradoxalement, les DRCA et les DRA sont citées comme des causes à part entière d'entéropathies chroniques dans le chapitre portant sur les maladies de l'intestin grêle. Plus encore, les auteurs précisent que ces affections doivent être exclues avant d'établir un diagnostic définitif de MICI (Ettinger et Feldman, 2010).

Similairement, Washabau et Day soulignent l'importance des colites chroniques d'origine alimentaire mais reconnaissent uniquement l'allergie et l'intolérance alimentaires ainsi que certaines formes frustes de MICI du côlon répondant à l'alimentation. Le terme « DRCA » n'est jamais employé dans cet ouvrage et seules les MICI du côlon sont considérées (Washabau et Day, 2013).

En réalité, tous les livres parus aujourd'hui débattent des colites chroniques d'origine bactérienne mais aucun n'aborde clairement les DRA dans les chapitres portant sur les maladies du côlon. Seule une thèse (Livet, 2013) et quelques rares études (Hall, 2011 ; Volkmann et al, 2017) ont établi un diagnostic de DRA chez des chiens présentant une diarrhée chronique d'origine colique.

Ces différences de reconnaissance des causes de colopathies chroniques inflammatoires et d'utilisation de leur terminologie peuvent susciter chez les lecteurs un sentiment de confusion et d'incompréhension. Par ailleurs, elles expliquent certainement la variabilité des démarches diagnostiques et thérapeutiques proposées en fonction des ouvrages et des publications. Comme évoqué précédemment, certains auteurs privilégient désormais une démarche diagnostique systématique d'exclusion composée d'essais thérapeutiques successifs (Lecoindre, 2010 ; Bryan et al, 2019), tandis que d'autres auteurs emploient encore comme autrefois une démarche d'exclusion exhaustive. C'est une fois le diagnostic de MICI du côlon établi que ces derniers proposent une approche thérapeutique séquentielle pour en traiter les différentes formes de gravité croissante (Ettinger et Feldman, 2010 ; Washabau et Day, 2013 ; Simpson et Jergens, 2011). Bien que recommandée par plusieurs auteurs, la conduite d'une telle démarche n'est pas anodine dans la mesure où elle peut s'avérer coûteuse pour le propriétaire, invasive pour l'animal, et qu'elle pourrait mener à l'utilisation abusive de certaines molécules immunosuppressives telles que les corticoïdes sur la base de modifications histologiques non spécifiques et non corrélées à la gravité de l'atteinte clinique.

L'étude bibliographique des colopathies chroniques inflammatoires canines révèle un manque flagrant d'uniformité de la terminologie médicale employée et par conséquent de la démarche diagnostique et thérapeutique à suivre en cas de diarrhée chronique du côlon chez le chien, à l'origine de confusions pour les cliniciens en quête d'information.

#### 3.1.4 Evolution de l'utilisation de la terminologie des colopathies chroniques fonctionnelles

Les colopathies fonctionnelles du chien représentent des affections relativement fréquentes décrites depuis plusieurs dizaines d'années. Dès les années 1980, ces maladies étaient comparées aux troubles fonctionnels digestifs de l'Homme et regroupées sous le terme anglais « IBS » (Irritable Bowel Syndrome) correspondant au « syndrome de l'intestin irritable » également appelé « syndrome du côlon irritable ».

Pour rappel, dans les années 2000, un auteur a conseillé l'utilisation de l'appellation « diarrhée du côlon chronique idiopathique » (CILBD) plutôt que celle de « syndrome du côlon irritable » pour désigner l'ensemble des colopathies fonctionnelles du chien, tant que des études physiopathologiques n'aient été réalisées (Leib, 2000 ; Leib, 2009). Parallèlement, il a été montré qu'une proportion importante de chiens atteints de « diarrhée du côlon chronique idiopathique » (CILBD) répondaient aux fibres, tandis que d'autres nécessitaient l'administration de médicaments psychotropes. Les CILBD ont donc été classées en deux groupes : les « diarrhées répondant aux fibres » et les « diarrhées possiblement associées au stress » (Lecoindre et Gaschen, 2011). Ainsi, plusieurs auteurs ont employé le terme « FRLBD » (Fiber-Responsive Large Bowel Diarrhea) pour désigner les cas répondant aux fibres et ont réservé l'appellation de « syndrome du côlon irritable » à d'autres cas particuliers, dont ceux nécessitant l'administration supplémentaire de médicaments psychotropes (Steiner, 2008 ; Moore et Morgan, 2008).

Toutefois, l'utilisation d'une telle terminologie peut être critiquable en plusieurs points.

- Comme évoqué dans la première partie, la distinction entre les « diarrhées répondant aux fibres » (FRLBD) et le « syndrome du côlon irritable » n'est pas claire actuellement (Steiner, 2008). Par exemple, de nombreux chiens atteints de « FRLBD » présentent des troubles comportementaux et les cas concernés pourraient se chevaucher avec ceux associés au « syndrome du côlon irritable ». De même, certains chiens atteints du « syndrome du côlon irritable » répondent à l'administration seule de fibres. Ainsi, ces deux entités ne sont pas clairement définies, se superposent et il est tout à fait possible qu'elles représentent en réalité une seule et même maladie.
- De plus, d'après certains auteurs, s'il est tentant d'effectuer un rapprochement entre les diarrhées idiopathiques du chien nécessitant l'administration de médicaments psychotropes et les troubles fonctionnels digestifs de l'Homme, et ainsi de diagnostiquer un « syndrome du côlon irritable » chez les animaux concernés, les preuves de l'existence d'un tel syndrome chez le chien manquent réellement. Ainsi, les auteurs recommandent de parler uniquement de « diarrhée du côlon chronique idiopathique » (Lecoindre et Gaschen, 2011).
- Aujourd'hui, une complémentation en fibres est souvent réalisée au cours de l'approche initiale des colopathies chroniques et peut entraîner une rémission clinique. Les chiens concernés sont par définition atteints de « diarrhée répondant à un changement alimentaire » (DRCA), mais certains cas pourraient en réalité présenter une « diarrhée répondant aux fibres » (FRLBD). Ainsi, des confusions sont possibles entre ces deux entités.
- Enfin, l'utilisation des termes « CILBD » et « FRLBD » n'est pas commune pour les vétérinaires praticiens. En général, ces derniers préfèrent parler simplement de « syndrome du côlon irritable ».

Ces différentes observations soulignent et expliquent la variabilité des termes employés par les auteurs ces deux dernières décennies.

Dans un souci probable d'uniformisation et de simplification de la terminologie, les livres de médecine interne et de gastro-entérologie les plus récents utilisent presque exclusivement l'appellation de « syndrome du côlon irritable » pour désigner les colopathies chroniques fonctionnelles du chien (Ettinger et Feldman, 2010 ; Lecoindre et al, 2010 ; Washabau et Day, 2013). Même s'il est reconnu que la majorité des chiens atteints du « syndrome du côlon irritable » répondent à l'administration seule de fibres, le terme « FRLBD » n'est presque plus employé de nos jours et la séparation entre ces entités est désormais rarement réalisée.



Un groupe de cliniciens-chercheurs a récemment essayé de répondre à la question suivante : le syndrome du côlon irritable est-il également présent chez le chien ? (Cerquetella et al, 2018). Selon eux, l'analyse des résultats des études menées chez le chien est en faveur de la présence d'un syndrome similaire au « syndrome du côlon irritable » de l'Homme : au total, 83 cas de « diarrhée du côlon chronique idiopathique » ont été rapportés dans la littérature (Leib, 2000 ; Leib, 2009 ; Lecoindre et Gaschen, 2011). Des événements stressants et/ou des traits de personnalité anormaux ont été identifiés chez 30 à 42% des chiens atteints. Dans l'étude de Lecoindre et Gaschen, des épisodes de constipation ont même été rapportés chez certains chiens, ce qui rappelle curieusement la symptomatologie pouvant être retrouvée chez l'Homme. De plus, les auteurs de cette étude ont déjà observé des cas de « diarrhée du côlon chronique idiopathique » survenant dans un contexte post-inflammatoire, de manière similaire au « syndrome de l'intestin irritable post-infectieux » de l'Homme (Lecoindre et Gaschen, 2011).

Les auteurs concluent qu'une altération de la motilité intestinale pourrait être associée à des facteurs de stress chez certains chiens présentant une « diarrhée du côlon chronique idiopathique », les cas concernés pouvant ainsi s'apparenter au « syndrome du côlon irritable » de l'Homme (Cerquetella et al, 2018).

-Face à la variabilité importante de la terminologie employée pour désigner les colopathies fonctionnelles du chien au cours des deux dernières décennies, de nombreux auteurs n'utilisent plus que l'appellation « syndrome du côlon irritable » dans la littérature actuelle.

-Par ailleurs, un groupe d'auteurs a récemment suggéré qu'un syndrome semblable au « syndrome du côlon irritable » de l'Homme survient bien chez les chiens, ce qui peut dans l'absolu justifier l'utilisation d'une telle appellation.

-Même si la majorité des chiens atteints du « syndrome du côlon irritable » répondent à l'administration seule de fibres, l'utilisation du terme « FRLBD » défini dans les années 2000 n'est actuellement plus recommandée, car elle peut entraîner des confusions entre les cliniciens.

-La réalisation d'études physiopathologiques est toujours requise afin d'évaluer objectivement s'il existe un réel lien entre les troubles fonctionnels digestifs de l'Homme et du chien, et ainsi d'uniformiser la démarche diagnostique et thérapeutique des « diarrhées du côlon chroniques idiopathiques » en médecine vétérinaire.

## **3.2 Etude critique des séries de cas de colopathies chroniques**

Ces dernières décennies, les colopathies chroniques canines n'ont malheureusement suscité que peu d'intérêt parmi la communauté scientifique internationale. Seules quelques séries de cas ont été publiées à ce jour puisque les chercheurs s'intéressent essentiellement aux entéropathies chroniques.

Afin de conclure ce travail, quatre séries de cas publiées à différentes époques vont faire l'objet d'une analyse critique. Les démarches diagnostiques conduites par les auteurs seront notamment comparées afin d'illustrer l'évolution importante de l'approche des colopathies chroniques au fur et à mesure du temps et l'importance de suivre les recommandations diagnostiques actuelles.

### *3.2.1 Etudes concernées*

La première étude, « Nutritional Management of Idiopathic Chronic Colitis in the Dog » (Nelson et al, 1988), est une étude prospective menée en 1988, dont l'objectif principal est d'évaluer objectivement l'efficacité de la nutrition pour le traitement des MICI du côlon.

Cette étude sera appelée « étude 1 ».

La deuxième étude, « Treatment of Chronic Idiopathic Large-Bowel Diarrhea in Dogs with a Highly Digestible Diet and Soluble Fiber: A Retrospective Review of 37 Cases » (Leib, 2000), est une étude rétrospective menée en 2000 afin de décrire la réponse thérapeutique des « diarrhées du côlon chroniques idiopathiques » (CILBD) à une alimentation hyperdigestible complétée avec des fibres solubles.

Cette étude sera appelée « étude 2 ».

La troisième étude, « Chronic Idiopathic Large Bowel Diarrhea in the Dog » (Lecoindre et Gaschen, 2011), porte également sur les « diarrhées du côlon chroniques idiopathiques ». Elle a été menée de manière prospective en 2011. Son objectif réside essentiellement dans la caractérisation des colopathies fonctionnelles afin d'établir des recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les cliniciens.

Cette étude sera appelée « étude 3 ».

Enfin, la quatrième et dernière étude, « Chronic Diarrhea in Dogs – Retrospective Study in 136 Cases » (Volkman et al, 2017), est une étude rétrospective menée en 2017, dont l'objectif est d'évaluer les différentes causes sous-jacentes de diarrhée chronique chez le chien et d'identifier des facteurs pronostiques. Elle n'est pas centrée sur les diarrhées du côlon.

Cette étude sera appelée « étude 4 ».

### 3.2.2 Populations d'étude et conclusions proposées

#### 3.2.2.1 Etude 1 (Nelson et al, 1988)

Treize chiens atteints de MICI du côlon ont été inclus dans cette étude prospective. Les critères d'inclusion étaient les suivants : tous les chiens présentaient des signes cliniques typiques d'une diarrhée du côlon. La durée d'évolution des symptômes avant la présentation variait entre 1 semaine et 4 ans. La recherche de parasites intestinaux par de multiples coproscopies devait être négative. La recherche de *Clostridium sp*, *Salmonella sp* et *Campylobacter sp* par coproculture devait également être négative. Ensuite, une rectoscopie était réalisée pour exclure certaines causes spécifiques (corps étranger, masses...) et réaliser des biopsies du côlon descendant. Le diagnostic de MICI était établi si au moins 2 biopsies présentaient une infiltration cellulaire inflammatoire.

Avant l'admission, de multiples traitements ont été instaurés sans succès. Ainsi, 5 chiens avaient été nourris avec une nouvelle alimentation, 6 avaient reçu un traitement antiparasitaire et 6 autres un traitement antibiotique.

Les 13 chiens sélectionnés ont été nourris pendant l'étude avec une alimentation stricte hypoallergénique composée de 2/3 de riz blanc et d'1/3 de fromage blanc. Tous les chiens ont présenté une rémission clinique au bout de 8 jours en moyenne. A ce stade, chaque chien a été nourri avec une nouvelle alimentation au choix parmi 2 alimentations industrielles (D/D ou Science Diet Maximum Stress de Hill's).

Ce changement alimentaire n'a pas entraîné de rechute chez 11 chiens sur 13 (85%). L'alimentation d'origine a alors été réintroduite chez ces 11 chiens. Cette réintroduction a entraîné une récurrence de la diarrhée en deux semaines chez 9 chiens (82%). Tous ces chiens ont alors été nourris à nouveau avec une alimentation industrielle (D/D ou Science Diet pour 7 chiens, autre alimentation sèche pour 2 chiens à la demande des propriétaires) et n'ont plus présenté de signes cliniques.

D'après les auteurs, ces résultats illustrent l'importance de la nutrition pour le traitement des MICI du côlon ainsi que son potentiel rôle dans la pathogénie de ces maladies. Tous les chiens ont guéri avec une alimentation hypoallergénique et les signes cliniques de la plupart d'entre eux ont ensuite été contrôlés avec une alimentation industrielle équilibrée.

Etant donnée l'absence de réponse préalable de 5 chiens à un changement alimentaire, les auteurs soulignent qu'il est difficile de prédire quel type d'alimentation permettra de résoudre efficacement les signes de colites. De même, la durée du changement alimentaire chez ces 5 chiens était peut-être trop courte pour observer une réponse clinique bénéfique.

#### 3.2.2.2 Etude 2 (Leib, 2000)

Trente-sept chiens atteints de « diarrhée du côlon chronique idiopathique » (CILBD) ont été sélectionnés rétrospectivement. Le diagnostic a été établi comme suit : les chiens présentaient une diarrhée du côlon évoluant depuis plus de 4 semaines. Les examens sanguins n'ont pas révélé d'anomalies significatives. La recherche de *Trichuris vulpis* par coproscopies était négative. La recherche de bactéries pathogènes par coproculture était également négative. La recherche de la toxine CPE de *Clostridium perfringens* et une cytologie fécale ont également

été réalisées chez certains chiens et étaient négatives. Pour reprendre les termes de l'auteur, « l'indiscrétion alimentaire » a également été exclue. Des changements alimentaires ont préalablement été effectués chez 35 chiens avec peu de succès. Parmi eux, 24 chiens ont été nourris avec une alimentation hyperdigestible (23 avec Hill's i/d et 1 avec Purina EN), 8 avec une alimentation hypoallergénique (Hill's d/d), 4 avec une alimentation riche en fibres (Hill's w/d), 2 avec une alimentation « rénale » (Hill's k/d) et 13 avec une alimentation ménagère contenant du bœuf ou du poulet. Une complémentation en fibres solubles a été réalisée sans succès chez 4 chiens. De même, 25 chiens ont été traités avec du métronidazole ou de la sulfasalazine, avec ou sans prednisolone, ce qui n'a pas entraîné d'amélioration clinique. Un examen coloscopique et des biopsies ont enfin été réalisés et n'ont pas révélé d'anomalies majeures, ce qui a permis d'aboutir au diagnostic de CILBD.

La grande majorité des chiens ont alors été nourris avec une alimentation hyperdigestible (Hill's i/d) complétement avec du psyllium (Metamucil), dont la quantité variait entre 0,5 à 3 cuillères à soupe en fonction de la taille des animaux.

Sur les 27 chiens concernés, 96% ont répondu favorablement après un suivi d'une durée moyenne de 15 mois. La réponse était considérée excellente dans 63% des cas, très bonne dans 22% des cas et bonne dans 11% des cas. Seul un chien (4%) n'a pas répondu à ce changement alimentaire.

Etant donnée l'absence de réponse clinique préalable à l'alimentation hyperdigestible Hill's i/d chez 23 chiens, les auteurs suggèrent que la réponse au traitement observée dans leur étude est liée à la complémentation en fibres. De même, 4 chiens n'avaient pas répondu au psyllium, mais la quantité administrée était 2 à 3 fois moins élevée.

Ainsi, dans cette étude, la complémentation en fibres solubles est efficace pour réduire voire éliminer les signes cliniques de la majorité des chiens atteints de CILBD.

### *3.2.2.3 Etude 3 (Lecoindre et Gaschen, 2011)*

Sur 84 chiens présentés pour diarrhée chronique du côlon sur une période de 2 ans, 19 étaient atteints de « diarrhée du côlon chronique idiopathique » (CILBD) et ont été inclus dans une étude prospective. Les critères diagnostiques étaient les suivants : tout d'abord, les examens sanguins de routine ne montraient pas de changements remarquables et l'examen coproscopique était négatif. Ensuite, un traitement anthelminthique (fenbendazole 50 mg/kg PO SID pendant 5 jours) a été instauré et les chiens ont été nourris avec une nouvelle alimentation hyperdigestible pauvre en graisses (Gastrointestinal Low Fat, Royal Canin) pendant 3 semaines, sans succès. Enfin, la coloscopie et l'examen histopathologique de prélèvements de muqueuse colique ne révélaient pas d'anomalies.

Une fois le diagnostic établi, les chiens ont été divisés en deux groupes. Les chiens du premier groupe ont été nourris avec l'alimentation Canine Fiber Response de Royal Canin, contenant 20,5% de fibres représentées majoritairement par des fibres insolubles, associées à quelques fibres solubles (psyllium) et des prébiotiques (FOS). Les chiens du second groupe ont été

nourris avec l'alimentation WD de Hill's, contenant 29,5% de fibres dont 28,4% de fibres insolubles et 1,1% de fibres solubles.

Onze chiens ont également reçu des antibiotiques (métronidazole 10-15 mg/kg BID et marbofloxacin 2 mg/kg PO SID pendant plusieurs jours), 2 chiens ont reçu de la sulfasalazine et 5 chiens ont reçu des antispasmodiques musculotropes.

Sur les 19 chiens, 12 (63%) ont répondu sur le long terme à la supplémentation seule en fibres, 4 (21%) ont eu besoin de l'administration ultérieure de médicaments psychotropes, et 3 (16%) n'ont pas répondu aux différents traitements envisagés. Une alimentation industrielle a été réintroduite chez 7 chiens, et seulement 2 ont présenté une rechute des signes cliniques.

Ainsi, les auteurs concluent que la majorité des chiens atteints de CILBD répondent à une alimentation riche en fibres. En raison de possibles rechutes, ils précisent également que la supplémentation à long terme est parfois nécessaire.

#### *3.2.2.4 Etude 4 (Volkman et al, 2017)*

Cent trente-six chiens présentant une diarrhée chronique (de l'intestin grêle, du côlon ou mixte) ont été étudiés rétrospectivement. Les chiens étaient sélectionnés si la diarrhée persistait depuis plus de 3 semaines et si des examens sanguins de routine, une coproscopie et un SNAP ® Giardia avaient été réalisés et étaient négatifs. Divers examens complémentaires ont été envisagés afin de rechercher des causes extra-digestives. De même, des examens microbiologiques des selles, des examens d'imagerie et des biopsies digestives par voie endoscopique ou par laparotomie ont été réalisés chez certains chiens. Afin de mieux caractériser les « entéropathies inflammatoires non-infectieuses », une approche systématique a été menée. Initialement, les chiens ont reçu une alimentation ménagère composée de nouvelles protéines, une alimentation commerciale hypoallergénique (Hill's z/d) ou un régime d'éviction (Hill's d/d). Un diagnostic de DRCA a été établi chez les chiens répondant à ce changement alimentaire. Si aucune amélioration clinique n'était observée dans les 2 à 4 semaines, un nouvel essai diététique était réalisé ou un essai thérapeutique à base de métronidazole ou de tylosine était envisagé. Une réponse positive au traitement antibiotique permettait d'établir un diagnostic de DRA. Enfin, un diagnostic de MICI était établi chez les chiens ne répondant ni à l'alimentation, ni aux antibiotiques et pour lesquels l'administration d'agents immunosuppresseurs (prednisolone, cyclosporine) était requise pour contrôler les signes cliniques.

Sur 136 chiens, 36 présentaient une colopathie chronique. Aucune affection extra-digestive n'était à l'origine de diarrhée chronique du côlon.

Sur les 36 cas de colopathie chronique, 7 présentaient une giardiose. Vingt ont répondu au changement alimentaire et étaient donc atteints de DRCA. Un diagnostic de DRA a été établi chez 4 chiens ayant répondu aux antibiotiques. Enfin, un chien était atteint de MICI du côlon et un chien présentait un lymphome. Les colopathies fonctionnelles n'ont pas été rapportées dans cette étude et n'ont certainement pas été identifiées.

Face à l'importance des colopathies chroniques inflammatoires non infectieuses ne relevant pas d'un traitement immunosuppresseur, les auteurs soulignent la nécessité de réaliser une approche diagnostique par étapes, incluant des essais thérapeutiques afin d'éliminer les causes parasitaires, les DRCA et les DRA avant d'envisager une MICI.

### 3.2.3 Comparaison des démarches diagnostiques et analyse critique des résultats

Pour rappel, l'objectif de l'étude 1 (Nelson et al, 1988) est d'évaluer l'efficacité de la nutrition pour le traitement des MICI du côlon. La démarche diagnostique conduite dans cette étude est cohérente avec les recommandations formulées à l'époque de sa publication. En effet, dans les années 1980, les MICI du côlon étaient diagnostiquées par analyse histologique après exclusion des causes parasitaires et bactériennes. Néanmoins, d'autres affections entraînant une inflammation chronique de la muqueuse colique ont été reconnues ultérieurement (les DRCA et les DRA). A posteriori, le diagnostic de MICI du côlon était certainement abusif dans l'étude 1 en raison de l'absence d'exclusion de telles affections.

L'échantillon de cette étude prospective est de faible taille, les auteurs ayant inclus uniquement 13 chiens. L'âge moyen de ces derniers était de 4,5 ans, ce qui est comparable à l'âge moyen des chiens atteints de MICI du côlon rapporté par d'autres auteurs à cette période. Par exemple, Bush écrit en 1984 que 65% des chiens atteints de MICI du côlon sont âgés de moins de 5 ans (Bush, 1984). Ces données contrastent avec celles retrouvées dans l'étude 4 (étude rétrospective portant sur 136 cas de diarrhée chronique), où l'âge moyen des chiens atteints de MICI était de 8 ans. En revanche, l'âge moyen des chiens atteints de DRCA était de 5,3 ans, ce qui est proche de celui rapporté dans l'étude 1 où, rappelons-le, les animaux ont majoritairement répondu à un changement alimentaire.

Ainsi, les résultats de cette étude pourraient en réalité souligner l'importance des DRCA parmi les causes de colopathies chroniques inflammatoires. Étonnement, les auteurs rapportent un taux de rechute élevé de 82% quand l'alimentation d'origine est réintroduite par rapport à celui de 21% évoqué plus récemment dans une autre étude (Allenspach et al, 2007). Cette différence pourrait être expliquée par les modalités de réalisation du changement alimentaire. En effet, dans l'étude d'Allenspach et al, l'alimentation d'origine a été réintroduite après 14 semaines de changement alimentaire, tandis que cette réintroduction a été envisagée très rapidement dans l'étude 1, directement après la réussite du 2<sup>ème</sup> essai diététique.

Les études 2 (Leib, 2000) et 3 (Lecoindre et Gaschen, 2011) visaient particulièrement à démontrer l'utilité des fibres dans le traitement des « diarrhées du côlon chroniques idiopathiques » (CILBD). Les démarches diagnostiques conduites respectivement dans ces deux études reflètent l'évolution progressive de l'approche des colopathies chroniques. Comme recommandé dans les années 2000, une démarche diagnostique assez exhaustive (nombreux examens complémentaires) a été menée dans l'étude 2, tandis qu'une démarche plus ciblée intégrant des essais thérapeutiques (traitement anthelminthique, essai diététique) a été menée dans l'étude 3, à l'instar des recommandations formulées au temps de sa publication. De plus, face à la reconnaissance récente des colites chroniques d'origine alimentaire (fin des années

1990), l'auteur de l'étude 2 a également exclu « l'indiscrétion alimentaire » par la réalisation de changements alimentaires avant d'envisager le diagnostic de « diarrhée du côlon chronique idiopathique ».

Les études 2 et 3 sont les deux premières études cliniques à mettre l'accent sur les fibres dans le traitement des colopathies chroniques. Néanmoins, certaines limites peuvent être identifiées. Dans l'étude 2, l'auteur ne fournit pas d'informations concernant la durée et le nombre d'essais diététiques réalisés pour exclure « l'indiscrétion alimentaire ». De plus, certaines alimentations comme l'alimentation « rénale » ou l'alimentation ménagère à base de poulet ou de bœuf ne semblent pas les plus adaptées pour traiter efficacement les colites chroniques d'origine alimentaire.

Dans l'étude 3, un seul changement alimentaire a été réalisé pendant 3 semaines et était identique pour tous les chiens. Cette démarche est étonnante dans la mesure où l'un des auteurs de cette étude recommande dans un ouvrage datant de 2010 la réalisation de plusieurs essais diététiques afin d'exclure rigoureusement les DRCA (Lecoindre et al, 2010).

Ainsi, dans les deux études, certains chiens auraient peut-être pu répondre à une alimentation autre qu'enrichie en fibres telle qu'une alimentation hypoallergénique, qui a montré son efficacité dans plusieurs autres études.

Similairement, les auteurs de l'étude 3 n'ont pas réalisé d'essai thérapeutique à base d'antibiotiques au cours de leur approche initiale. En revanche, des antibiotiques ont été prescrits à la majorité des chiens après avoir établi le diagnostic, en même temps que l'aliment riche en fibres, et pourraient avoir contribué à l'amélioration des signes cliniques, biaisant ainsi les résultats de l'étude. De même, en l'absence de groupes contrôles dans les deux études, les propriétés intrinsèques de la nouvelle alimentation prescrite (en dehors des fibres) pourraient avoir joué un rôle à long terme dans la rémission clinique observée.

Enfin, comme le soulignent les auteurs des deux études, il est possible que l'analyse histologique n'ait pas permis de diagnostiquer certains cas de colites en raison de biopsies réalisées en phase quiescente de la maladie ou prélevées en zones saines. Par ailleurs, il a été montré que l'histologie souffre d'une grande variabilité d'interprétation inter-pathologistes, et que l'absence de lésions histologiques n'est pas totalement spécifique de l'absence d'inflammation. En guise d'illustration, dans l'étude 4, six analyses histologiques ne présentaient aucune modification sur les 34 réalisées, alors que 3 chiens étaient atteints de DRCA, 2 de DRA et 1 de MICI. Ces observations soulignent l'importance de réaliser initialement plusieurs essais thérapeutiques afin d'exclure les DRCA et les DRA et d'éviter au maximum de baser le diagnostic uniquement sur l'examen histopathologique. Par exemple, pour les 3 cas d'échec thérapeutique rapportés dans l'étude 3, le diagnostic correct pourrait ne pas avoir été établi en raison d'une approche trop peu systématique (absence de plusieurs changements alimentaires, absence de traitement antibiotique). Pour ces chiens, un examen histopathologique normal ne permet pas de conclure de façon univoque à une CILBD.

Face aux résultats des études 2 et 3, la question de la place de l'alimentation riche en fibres peut être soulevée. En effet, l'ajout de fibres se justifie actuellement dans l'approche initiale des colopathies chroniques en raison de ses effets bénéfiques prouvés sur le côlon. Néanmoins, en cas de rémission clinique, la différence entre les DRCA et les colopathies fonctionnelles ne peut

pas être réalisée. Plus encore, les « diarrhées du côlon chroniques idiopathiques » risquent d'être significativement sous-diagnostiquées au profit des DRCA. Néanmoins, sur un plan pratique, cette approche est recommandable dans la mesure où elle permet de limiter la réalisation d'une coloscopie et de biopsies à certains cas bien particuliers, et ainsi d'éviter au maximum de faire face à des situations où l'histologie soulève plus de questions qu'elle n'amène de solutions.

Concernant la dernière étude (Volkman et al, 2017), les auteurs ont suivi scrupuleusement les recommandations diagnostiques actuelles. Après l'exclusion des causes extra-digestives de diarrhée chronique, les auteurs ont réalisé une démarche systématique constituée d'essais thérapeutiques successifs permettant d'identifier les causes parasitaires, les DRCA et les DRA. En cas d'échec, une coloscopie et des biopsies coliques étaient réalisées et permettaient d'établir un diagnostic final.

Ainsi, cette étude rétrospective a permis de mieux caractériser l'importance des causes de colopathies chroniques chez le chien. En particulier, plus d'un chien sur deux présentant une diarrhée chronique du côlon est atteint de DRCA. Les MICI du côlon, bien qu'elles soient communes, ne représentent pas du tout la cause la plus fréquente de colopathie chronique.

Les auteurs soulignent congrûment la nécessité d'aborder les colopathies chroniques de manière systématique et rigoureuse. Il est essentiel de réaliser des essais thérapeutiques permettant d'exclure le parasitisme, les DRCA et les DRA avant d'envisager un diagnostic de MICI du côlon.

L'analyse critique de quatre études publiées à différentes époques permet d'illustrer l'évolution de la démarche diagnostique des colopathies chroniques au fur et à mesure du temps, évolution consécutive à une meilleure connaissance des causes de colites chroniques. En l'absence d'exclusion rigoureuse des DRCA et des DRA, les résultats des études peuvent être biaisés, comme l'illustre l'étude 1 menée en 1988.

Par ailleurs, l'examen histologique de biopsies coliques est une étape essentielle du diagnostic de certaines affections telles que les colopathies chroniques fonctionnelles. Cependant, en raison d'une grande variabilité d'interprétation, elle peut rapidement mener à un diagnostic abusif si elle n'est pas intégrée dans une démarche systématique d'exclusion. Par exemple, un examen histopathologique normal ne permet pas à lui seul de conclure à l'absence d'inflammation et d'établir un diagnostic de colopathie chronique fonctionnelle. Ainsi, afin d'éviter au mieux les erreurs diagnostiques ainsi que l'utilisation inappropriée de certains médicaments, une démarche diagnostique systématique et complète reposant sur des essais thérapeutiques séquentiels est aujourd'hui recommandée dans la plupart des cas, associée à une utilisation raisonnée de l'imagerie, de l'endoscopie et de l'histologie.



## Conclusion

Historiquement, les colopathies chroniques canines à l'origine de diarrhée étaient principalement divisées en colites chroniques infectieuses (parasitaires et bactériennes), MICI du côlon, colopathies chroniques fonctionnelles et colopathies chroniques tumorales. Depuis vingt ans, l'évolution des connaissances de ces affections a été à l'origine du remodelage progressif de leurs classifications.

Tout d'abord, la reconnaissance progressive de « diarrhées répondant à un changement alimentaire » (DRCA) et de « diarrhées répondant aux antibiotiques » (DRA) a considérablement changé la nosographie des colopathies chroniques inflammatoires. Plus encore, les DRCA et les DRA représentent au total presque 75% des cas de colopathies chroniques. Les véritables MICI du côlon, sans doute bien plus rares qu'autrefois imaginé, pourraient partager des facteurs pathogéniques communs aux MICI de l'Homme. Elles nécessitent désormais par définition même l'emploi de molécules anti-inflammatoires ou immunosuppressives pour permettre d'en contrôler les signes cliniques. En ce qui concerne les colopathies fonctionnelles, trois études ont permis de mieux les caractériser. Il a été identifié que la majorité de ces « diarrhées du côlon chroniques idiopathiques » (CILBD) répondent à l'administration seule de fibres, les autres nécessitant l'ajout de médicaments psychotropes. Un nombre conséquent de chiens atteints de colopathies chroniques fonctionnelles présentent des troubles anxieux et certaines manifestations cliniques rappelant le « syndrome du côlon irritable » de l'Homme. Enfin, l'agent causal de la colite histiocytaire ulcéreuse (CHU) a été identifié au milieu des années 2000 grâce à l'utilisation d'une nouvelle technique de biologie moléculaire, la FISH, qui a permis d'identifier *Escherichia coli* dans la muqueuse du côlon des chiens atteints. Par conséquent, cette maladie a été séparée des MICI du côlon.

Actuellement, la communauté scientifique considère que les DRCA, les DRA et les MICI représentent des entités pathologiques de causes différentes. Néanmoins, une hypothèse qui gagne du terrain est que ces affections représentent des phénotypes différents d'un même processus pathologique, associés à des génotypes spécifiques. La réalisation d'études ultérieures permettra de clarifier s'il s'agit d'entités pathologiques indépendantes ou d'une unique maladie incluant des formes de gravité différente.

Dans tous les cas, une démarche diagnostique systématique constituée d'essais thérapeutiques successifs et adéquatement choisis (antiparasitaires, changements alimentaires, antibiotiques, probiotiques voire transplantation de microbiote fécal) a progressivement remplacé la démarche d'exclusion exhaustive historiquement recommandée. Cette approche pragmatique permet d'explorer la plupart des causes de colopathies chroniques et de réserver la coloscopie à un panel de chiens bien plus restreint qu'autrefois. En outre, l'exclusion des DRCA et des DRA doit désormais être réalisée avant d'envisager le diagnostic des MICI du côlon, limitant ainsi l'utilisation abusive d'agents immunosuppresseurs sur la base d'un examen histopathologique non spécifique réalisé trop tôt.

Néanmoins, cette approche pourrait encore évoluer en raison de la problématique très actuelle de l'antibiorésistance. Les essais thérapeutiques à base d'antibiotiques pourraient être remis en question à l'avenir et la place de l'antibiothérapie en gastroentérologie canine pourrait notoirement reculer.

Malgré l'évolution marquée des concepts, l'analyse critique de la littérature scientifique révèle un besoin important d'uniformisation de la terminologie médicale employée pour désigner les colopathies chroniques ainsi que des recommandations diagnostiques et thérapeutiques formulées. En effet, leur variabilité importante dans les ouvrages et les études peut entraîner des confusions pour les lecteurs.

S'il est gratifiant de savoir que la cause d'au moins une maladie digestive chronique, la CHU, a été complètement élucidée ces vingt dernières années, la pathogénie de la plupart des colopathies chroniques canines demeure non élucidée à ce jour. Dans les années à venir, la réalisation d'études physiopathologiques permettra peut-être de mieux caractériser certaines maladies et, à l'image de la CHU, d'améliorer considérablement leur prise en charge thérapeutique ainsi que leur pronostic en orientant plus justement le traitement voire en développant de nouvelles modalités thérapeutiques.

## Bibliographie

1. Allenspach, K., Luckschander, N., Styner, M., Seibold, F., Doherr, M., Aeschbach, D., and Gaschen, F. (2004). Evaluation of assays for perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies and antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* in dogs with inflammatory bowel disease. *American Journal of Veterinary Research*. *65*, 1279–1283.
2. Allenspach, K., Rüfenacht, S., Sauter, S., Gröne, A., Steffan, J., Strehlau, G., and Gaschen, F. (2006). Pharmacokinetics and clinical efficacy of cyclosporine treatment of dogs with steroid-refractory inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. *20*, 239–244.
3. Allenspach, K., Wieland, B., Gröne, A., and Gaschen, F. (2007). Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. *21*, 700–708.
4. Allenspach, K., House, A., Smith, K., McNeill, F.M., Hendricks, A., Elson-Riggins, J., Riddle, A., Steiner, J.M., Werling, D., Garden, O.A., et al. (2010). Evaluation of mucosal bacteria and histopathology, clinical disease activity and expression of Toll-like receptors in German shepherd dogs with chronic enteropathies. *Veterinary Microbiology*. *146*, 326–335.
5. Allenspach, K., Culverwell, C., and Chan, D. (2016). Long-term outcome in dogs with chronic enteropathies: 203 cases. *Veterinary Record*. *178*, 368.
6. Barnett, K.C., and Joseph, E.C. (1987). Keratoconjunctivitis sicca in the dog following 5-aminosalicylic acid administration. *Human Toxicology*. *6*, 377–383.
7. Barr, S.C., Bowman, D.D., Heller, R.L., and Erb, H.N. (1993). Efficacy of albendazole against giardiasis in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. *54*, 926–928.
8. Berghoff, N., and Steiner, J.M. (2011). Laboratory Tests for the Diagnosis and Management of Chronic Canine and Feline Enteropathies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. *41*, 311–328.
9. Bordenave, L., Georges, A., Corcuff, J.-B., and Vigier, M.-P. (2008). Un nouveau marqueur sérique de la pathologie inflammatoire de l'intestin : la protéine S100A12. *Médecine Nucléaire* *32*, 190–192.
10. Bottero E., Benvenuti E., Ruggiero P. (2017) Fecal microbiota transplantation (FMT) in 16 dogs with idiopathic IBD. *Veterinaria*. *31*, 31–45.
11. Bouzid, M., Halai, K., Jeffreys, D., and Hunter, P.R. (2015). The prevalence of *Giardia* infection in dogs and cats, a systematic review and meta-analysis of prevalence studies from stool samples. *Veterinary Parasitology*. *207*, 181–202.
12. Bowe, P.S., Van Kruiningen, H.J., and Rosendal, S. (1982). Attempts to produce granulomatous colitis in Boxer dogs with a mycoplasma. *Canadian Journal of Comparative Medicine*. *46*, 430–433.

13. Brandwein, S.L., McCabe, R.P., Cong, Y., Waites, K.B., Ridwan, B.U., Dean, P.A., Ohkusa, T., Birkenmeier, E.H., Sundberg, J.P., and Elson, C.O. (1997). Spontaneously colitic C3H/HeJBir mice demonstrate selective antibody reactivity to antigens of the enteric bacterial flora. *Journal of Immunology*. *159*, 44–52.
14. Bryan, C.E., Cade, J.C., Mackin, A.J., and Sullivant, A.M. (2019). Evaluation of a structured individualised protocol as a potential cost-effective diagnostic and therapeutic approach to chronic diarrhoea in the dog. *Veterinary Medicine and Science*. *5*, 210–221.
15. Burgener, I.A., König, A., Allenspach, K., Sauter, S.N., Boisclair, J., Doherr, M.G., and Jungi, T.W. (2008). Upregulation of toll-like receptors in chronic enteropathies in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. *22*, 553–560.
16. Bush, B. (1995). Colitis in the dog. In *Practice*. *17*, 410.
17. Bybee, S.N., Scorza, A.V., and Lappin, M.R. (2011). Effect of the probiotic *Enterococcus faecium* SF68 on presence of diarrhea in cats and dogs housed in an animal shelter. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. *25*, 856–860.
18. Cave, N.J., Marks, S.L., Kass, P.H., Melli, A.C., and Brophy, M.A. (2002). Evaluation of a routine diagnostic fecal panel for dogs with diarrhea. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. *221*, 52–59.
19. Cerquetella, M., Spaterna, A., Laus, F., Tesei, B., Rossi, G., Antonelli, E., Villanacci, V., and Bassotti, G. (2010). Inflammatory bowel disease in the dog: differences and similarities with humans. *World Journal of Gastroenterology*. *16*, 1050–1056.
20. Cerquetella, M., Rossi, G., Spaterna, A., Tesei, B., Jergens, A.E., Suchodolski, J.S., and Bassotti, G. (2018). Is irritable bowel syndrome also present in dogs? *Tierärztliche Praxis. Ausgabe K, Kleintiere/Heimtiere*. *46*, 176–180.
21. Chaitman, J., Jergens, A.E., Gaschen, F., Garcia-Mazcorro, J.F., Marks, S.L., Marroquin-Cardona, A.G., Richter, K., Rossi, G., Suchodolski, J.S., and Weese, J.S. (2016). Commentary on key aspects of fecal microbiota transplantation in small animal practice. *Veterinary Medicine: Research and Reports*. *7*, 71–74.
22. Corwin, R.M., McCurdy, H.D., and Pratt, S.E. (1982). Effect of febantel against *Ancylostoma caninum* and *Trichuris vulpis* infections in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. *43*, 1100–1102.
23. Craven, M., Dogan, B., Schukken, A., Volkman, M., Chandler, A., McDonough, P.L., and Simpson, K.W. (2010a). Antimicrobial resistance impacts clinical outcome of granulomatous colitis in boxer dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. *24*, 819–824.
24. Craven, M., Acland, G.M., Mezey, J., Boyko, A., Wang, W., Meurs, K., McDonough, S., and Simpson, K.W. (2010b). W1250 Genome-Wide Association Scan Reveals Polymorphisms in the P67phox Subunit (Ncf2) of the NADPH Oxidase Complex in Boxer Dogs With Adherent and Invasive *E.Coli*-Associated Granulomatous Colitis: A Potential Model of Chronic Granulomatous Disease. *Gastroenterology*. *138*, S-683.

25. Craven, M., Mansfield, C.S., and Simpson, K.W. (2011). Granulomatous colitis of boxer dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 41, 433–445.
26. Dandrieux, J.R. (2016). Inflammatory bowel disease versus chronic enteropathy in dogs: are they one and the same? *Journal of Small Animal Practice*. 57, 589–599.
27. Dandrieux, J.R., Bornand, V.F., Doherr, M.G., Kano, R., Zurbriggen, A., and Burgener, I.A. (2008). Evaluation of lymphocyte apoptosis in dogs with inflammatory bowel disease. *American Journal of Veterinary Research*. 69, 1279–1285.
28. Danese, S., and Fiocchi, C. (2006). Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 12, 4807–4812.
29. Daugherty, M.A., Leib, M.S., Rossmeisl, J.H., Almy, F.S., and Ward, D.L. (2008). Safety and efficacy of oral low-volume sodium phosphate bowel preparation for colonoscopy in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 22, 31–36.
30. Davies, D.R., O’Hara, A.J., Irwin, P.J., and Guilford, W.G. (2004). Successful management of histiocytic ulcerative colitis with enrofloxacin in two Boxer dogs. *Australian Veterinary Journal*. 82, 58–61.
31. Day, M.J., Bilzer, T., Mansell, J., Wilcock, B., Hall, E.J., Jergens, A., Minami, T., Willard, M., and Washabau, R. (2008). Histopathological Standards for the Diagnosis of Gastrointestinal Inflammation in Endoscopic Biopsy Samples from the Dog and Cat: A Report from the World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group. *Journal of Comparative Pathology*. 138, S1–S43.
32. Deguilhem, C. (2015). Les techniques de coprologie chez les carnivores domestiques et les lagomorphes : évaluation du kit uranotest copro®. Thèse d’état de doctorat vétérinaire. Faculté de médecine de Créteil.
33. Dossin, O., Semin, MO., Raymond, I., et al. (2002). Soy hydrolysate in the management of canine IBD: a preliminary study [abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 16, 327.
34. Dow, S.W., LeCouteur, R.A., Poss, M.L., and Beadleston, D. (1989). Central nervous system toxicosis associated with metronidazole treatment of dogs: five cases (1984–1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 195, 365–368.
35. Dryden, M.W., Payne, P.A., and Smith, V. (2006). Accurate diagnosis of *Giardia* spp and proper fecal examination procedures. *Veterinary Therapeutics: research in applied veterinary medicine*. 7, 4–14.
36. Dye, T.L., Diehl, K.J., Wheeler, S.L., and 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*. 27, 1385–1391.
37. Epe, C., Rehkter, G., Schnieder, T., Lorentzen, L., and Kreienbrock, L. (2010). *Giardia* in symptomatic dogs and cats in Europe--results of a European study. *Veterinary Parasitology*. 173, 32–38.

38. Ettinger S.J. (1989). Textbook of Veterinary Internal Medicine, 3<sup>rd</sup> edition. W.B. Saunders. 2, 1397-1420.
39. Ettinger S.J., and Feldman E.C. (2005). Textbook of Veterinary Internal Medicine, 6<sup>th</sup> edition. W.B. Saunders. 1384.
40. Ettinger S.J., and Feldman E.C. (2010). Textbook of Veterinary Internal Medicine 7<sup>th</sup> edition. W.B. Saunders. 2, 3643-3892.
41. Ewaschuk, J.B., and Dieleman, L.A. (2006). Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*. 12, 5941–5950.
42. Gaschen, F.P., and Merchant, S.R. (2011). Adverse food reactions in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 41, 361–379.
43. Gaschen, L., Kircher, P., Stüssi, A., Allenspach, A., Gaschen, F., Doherr, M., and Gröne, A. (2008). Comparison of ultrasonographic findings with clinical activity index (cibdai) and diagnosis in dogs with chronic enteropathies. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 49, 56–64.
44. Gates, M.C., and Nolan, T.J. (2009). Endoparasite prevalence and recurrence across different age groups of dogs and cats. *Veterinary Parasitology*. 166, 153–158.
45. German, A.J., Hall, E.J., Kelly, D.F., Watson, A.D., and Day, M.J. (2000a). An immunohistochemical study of histiocytic ulcerative colitis in boxer dogs. *Journal of Comparative Pathology*. 122, 163–175.
46. German, A.J., Helps, C.R., Hall, E.J., and Day, M.J. (2000b). Cytokine mRNA expression in mucosal biopsies from German shepherd dogs with small intestinal enteropathies. *Digestive Diseases and Sciences*. 45, 7–17.
47. German, A.J., Hall, E.J., and Day, M.J. (2000c). Relative deficiency in IgA production by duodenal explants from German shepherd dogs with small intestinal disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 76, 25–43.
48. German, A.J., Hall, E.J., and Day, M.J. (2001). Immune cell populations within the duodenal mucosa of dogs with enteropathies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 15, 14–25.
49. Gobeli, S., Berset, C., Burgener, I., and Perreten, V. (2012). Antimicrobial susceptibility of canine *Clostridium perfringens* strains from Switzerland. *Schweizer Archive Tierheilkunde*. 154, 247–250.
50. Gonin, O. (2017). Analyse factuelle du traitement de la giardiose canine. Thèse d'état de doctorat vétérinaire. Université Claude-Bernard – Lyon 1.
51. Greger, D.L., Gropp, F., Morel, C., Sauter, S., and Blum, J.W. (2006). Nuclear receptor and target gene mRNA abundance in duodenum and colon of dogs with chronic enteropathies. *Domestic Animal Endocrinology*. 31, 327–339.

52. Grellet, A., Heilmann, R.M., Lecoindre, P., Feugier, A., Day, M.J., Peeters, D., Freiche, V., Hernandez, J., Grandjean, D., Suchodolski, J.S., et al. (2013). Fecal calprotectin concentrations in adult dogs with chronic diarrhea. *American Journal of Veterinary Research*. *74*, 706–711.
53. Guilford, W.G. (1994). New ideas for the dietary management of gastrointestinal tract disease. *Journal of Small Animal Practice* *35*, 620–624.
54. Hall, E.J. (2011). Antibiotic-Responsive Diarrhea in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. *41*, 273–286.
55. Hall, E.J., and Batt, R.M. (1990). Enhanced intestinal permeability to <sup>51</sup>Cr-labeled EDTA in dogs with small intestinal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. *196*, 91–95.
56. Hall, E.J., Tennant, B.J., Payne-Johnson, C.E., and Kelly, D.F. (1992). Boxer colitis. *Veterinary Record*. *130*, 148.
57. Heilmann, R.M., and Steiner, J.M. (2018). Clinical utility of currently available biomarkers in inflammatory enteropathies of dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. *32*, 1495–1508.
58. Heilmann, R.M., Grellet, A., Allenspach, K., Lecoindre, P., Day, M.J., Priestnall, S.L., Toresson, L., Procoli, F., Grützner, N., Suchodolski, J.S., et al. (2014a). Association between fecal S100A12 concentration and histologic, endoscopic, and clinical disease severity in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. *158*, 156–166.
59. Heilmann, R.M., Volkmann, M., Otoni, C.C., Grützner, N., Kohn, B., Jergens, A.E., and Steiner, J.M. (2016). Fecal S100A12 concentration predicts a lack of response to treatment in dogs affected with chronic enteropathy. *Veterinary Journal*. *215*, 96–100.
60. Heilmann, R.M., Berghoff, N., Mansell, J., Grützner, N., Parnell, N.K., Gurtner, C., Suchodolski, J.S., and Steiner, J.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*. *32*, 679–692.
61. Henroteaux M. (1990). Results of an endoscopical study of canine colonic diseases. Predominance of idiopathic colitis. *Annales de Médecine Vétérinaire*. *134*, 89–92.
62. Hostutler, R.A., Luria, B.J., Johnson, S.E., Weisbrode, S.E., Sherding, R.G., Jaeger, J.Q., and Guilford, W.G. (2004). Antibiotic-responsive histiocytic ulcerative colitis in 9 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. *18*, 499–504.
63. Jergens, A.E. (1999). Inflammatory bowel disease. Current perspectives. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. *29*, 501–521.
64. Jergens, A.E., Schreiner, C.A., Frank, D.E., Niyo, Y., Ahrens, F.E., Eckersall, P.D., Benson, T.J., and Evans, R. (2003). A Scoring Index for Disease Activity in Canine Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* *17*, 291–297.

65. Jergens, A.E. (2004). Clinical assessment of disease activity for canine inflammatory bowel disease. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 40, 437–445.
66. Jergens, A.E., and Zoran, D. (2005). Diseases of the colon and rectum. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology*, 2<sup>nd</sup> edition. British Small Animal Veterinary Association.
67. Jergens, A.E., and Simpson, K.W. (2012). Inflammatory bowel disease in veterinary medicine. *Frontiers in Bioscience*. 4, 1404–1419.
68. Jergens, A.E., Crandell, J., Morrison, J.A., Deitz, K., Pressel, M., Ackermann, M., Suchodolski, J.S., Steiner, J.M., and Evans, R. (2010). Comparison of oral prednisone and prednisone combined with metronidazole for induction therapy of canine inflammatory bowel disease: a randomized-controlled trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 24, 269–277.
69. Kathrani, A., House, A., Catchpole, B., Murphy, A., Werling, D., and Allenspach, K. (2011). Breed-independent toll-like receptor 5 polymorphisms show association with canine inflammatory bowel disease. *Tissue Antigens*. 78, 94–101.
70. Kathrani, A., Werling, D., and Allenspach, K. (2011). Canine breeds at high risk of developing inflammatory bowel disease in the south-eastern UK. *Veterinary Record*. 169, 635.
71. Kathrani, A., Lee, H., White, C., Catchpole, B., Murphy, A., German, A., Werling, D., and Allenspach, K. (2014). Association between nucleotide oligomerisation domain two (Nod2) gene polymorphisms and canine inflammatory bowel disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 161, 32–41.
72. Kathrani, A., Lezcano, V., Hall, E.J., Jergens, A.E., Seo, Y.-J., Mochel, J.P., Atherly, T., and Allenspach, K. (2019). Interleukin-13 and interleukin-33 mRNA are underexpressed in the duodenal mucosa of German Shepherd dogs with chronic enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 33, 1660-1668.
73. Kilpinen, S., Spillmann, T., Syrjä, P., Skrzypczak, T., Louhelainen, M., and Westermarck, E. (2011a). Effect of tylosin on dogs with suspected tylosin-responsive diarrhea: a placebo-controlled, randomized, double-blinded, prospective clinical trial. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 53, 26.
74. Kilpinen, S., Spillmann, T., and Westermarck, E. (2014). Efficacy of two low-dose oral tylosin regimens in controlling the relapse of diarrhea in dogs with tylosin-responsive diarrhea: a prospective, single-blinded, two-arm parallel, clinical field trial. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 56, 43.
75. Kilpinen, S., Rantala, M., Spillmann, T., Björkroth, J., and Westermarck, E. (2015). Oral tylosin administration is associated with an increase of faecal enterococci and lactic acid bacteria in dogs with tylosin-responsive diarrhoea. *Veterinary Journal*. 205, 369–374.
76. Kirkpatrick, C.E. (1990). Enteric protozoal infections. In *Infectious Diseases of the Dog and Cat*, 4<sup>th</sup> edition. W.B. Saunders. 804-814.



77. Kugathasan, S., and Fiocchi, C. (2007). Progress in basic inflammatory bowel disease research. *Seminars in Pediatric Surgery*. 16, 146–153.
78. Lacy, B.E., and Patel, N.K. (2017). Rome Criteria and a Diagnostic Approach to Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 6.
79. Lauret, A. (2011). Intérêts et limites de la coproculture dans le diagnostic des diarrhées d'origine bactérienne du chien et le chat. Thèse d'état de doctorat vétérinaire. Université Claude-Bernard – Lyon 1.
80. Lechowski, R., Cotard, J.P., Boulouis, H.J., Kietzman, M., Farca, A.M., Fontaine, J., Caney, S., Dupree, G., and REQUEST Group (2013). Proper use of quinolones for canine colitis ambulatory treatment: literature review and REQUEST guidelines. *Polish Journal of Veterinary Science*. 16, 193–197.
81. Lecoindre, P. (2006). Chronic inflammatory bowel diseases, etiopathogeny, diagnosis. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 159, 333-342.
82. Lecoindre, P., and Gaschen, F.P. (2011). Chronic Idiopathic Large Bowel Diarrhea in the Dog. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 41, 447–456.
83. Lecoindre, P., Gaschen, F., Monnet, E., et al. (2010). Gastroentérologie du chien et du chat. Wolters Kluwer France. 125-131 ; 255-267 ; 320-342 ; 475-490.
84. Leib, M.S. (2000). Treatment of chronic idiopathic large-bowel diarrhea in dogs with a highly digestible diet and soluble fiber: a retrospective review of 37 cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 14, 27-32.
85. Leib, M.S., Baechtel, M.S., and Monroe, W.E. (2004). Complications associated with 355 flexible colonoscopic procedures in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 18, 642–646.
86. Leib, M.S., Larson, M.M., Grant, D.C., Monroe, W.E., Troy, G.C., Panciera, D.L., Rossmesl, J.H., and Werre, S.R. (2012). Diagnostic Utility of Abdominal Ultrasonography in Dogs with Chronic Diarrhea. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 26, 1288–1294.
87. Livet, V. (2013). Importance et place de la nutrition dans la prise en charge des colopathies chroniques chez le chien : Etude bibliographique et étude clinique rétrospective. Thèse d'état de doctorat vétérinaire. Université Claude-Bernard - Lyon 1.
88. Luckschander, N., Allenspach, K., Hall, J., Seibold, F., Gröne, A., Doherr, M.G., and Gaschen, F. (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*. 20, 221–227.
89. Makielski, K., Cullen, J., O'Connor, A., and Jergens, A.E. (2019). Narrative review of therapies for chronic enteropathies in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 33, 11–22.

90. Manceau, H., Chicha-Cattoir, V., Puy, H., and Peoc'h, K. (2017). Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: update and perspectives. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 55, 474–483.
91. Mandigers, P.J.J., Biourge, V., van den Ingh, T.S.G. a. M., Ankringa, N., and 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*. 24, 1350–1357.
92. Mansfield, C.S., James, F.E., Craven, M., Davies, D.R., O'Hara, A.J., Nicholls, P.K., Dogan, B., MacDonough, S.P., and Simpson, K.W. (2009). Remission of Histiocytic Ulcerative Colitis in Boxer Dogs Correlates with Eradication of Invasive Intramucosal *Escherichia coli*. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23, 964–969.
93. Marks, S.L., and Kather, E.J. (2003a). Antimicrobial susceptibilities of canine *Clostridium difficile* and *Clostridium perfringens* isolates to commonly utilized antimicrobial drugs. *Veterinary Microbiology*. 94, 39–45.
94. Marks, S.L., and Kather, E.J. (2003b). Bacterial-associated diarrhea in the dog: a critical appraisal. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 33, 1029–1060.
95. Marks, S.L., Laflamme, D.P., and McAloose, D. (2002). Dietary trial using a commercial hypoallergenic diet containing hydrolyzed protein for dogs with inflammatory bowel disease. *Veterinary Therapeutics: research in applied veterinary medicine*. 3, 109–118.
96. Marks, S.L., Rankin, S.C., Byrne, B.A., and Weese, J.S. (2011). Enteropathogenic bacteria in dogs and cats: diagnosis, epidemiology, treatment, and control. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 25, 1195–1208.
97. Martinez-Medina, M., and Garcia-Gil, L.J. (2014). *Escherichia coli* in chronic inflammatory bowel diseases: An update on adherent invasive *Escherichia coli* pathogenicity. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 5, 213–227.
98. McCann, T.M., Ridyard, A.E., Else, R.W., and Simpson, J.W. (2007). Evaluation of disease activity markers in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Journal of Small Animal Practice*. 48, 620–625.
99. McMahon, L.A., House, A.K., Catchpole, B., Elson-Riggins, J., Riddle, A., Smith, K., Werling, D., Burgener, I.A., and Allenspach, K. (2010). Expression of Toll-like receptor 2 in duodenal biopsies from dogs with inflammatory bowel disease is associated with severity of disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 135, 158–163.
100. Moore, E.L., and Morgan, V.R. (2008). Diseases of the Large Intestine. In *Handbook of Small Animal Practice*, 5<sup>th</sup> edition. 383–393.
101. Moron-Soto, M., Gutierrez, L., Sumano, H., Tapia, G., and Alcalá-Canto, Y. (2017). Efficacy of nitazoxanide to treat natural *Giardia* infections in dogs. *Parasites and Vectors*. 10, 52–52.

102. Münster, M., Hörauf, A., and Bilzer, T. (2006). Assessment of disease severity and outcome of dietary, antibiotic, and immunosuppressive interventions by use of the canine IBD activity index in 21 dogs with chronic inflammatory bowel disease. *Berliner and Munchener Tierärztliche Wochenschrift*. *119*, 493–505.
103. Murphy, T., Chaitman, J., Han, E. (2014). Use of fecal transplant in eight dogs with refractory *Clostridium perfringens* associated diarrhea [abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. *28*, 976–1134.
104. Nelson, R.W., Stookey, L.J., and Kazacos, E. (1988). Nutritional management of idiopathic chronic colitis in the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. *2*, 133–137.
105. Peirevan, A., Bertolini, F., Rothschild, M.F., Simpson, K.W., Jergens, A.E., Allenspach, K., and Werling, D. (2018). Genome-wide association studies of inflammatory bowel disease in German shepherd dogs. *PLoS One*. *13*, e0200685
106. Pereira, G.Q., Gomes, L.A., Santos, I.S., Alfieri, A.F., Weese, J.S., and Costa, M.C. (2018). Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. *32*, 707–711.
107. Peters, I.R., Helps, C.R., Lait, P.L., Harris, C., Lee, A.C., Jones, C.A., Hall, E.J., and Day, M.J. (2005). Detection of allelic variants of the canine IGHA gene by fluorescence resonance energy transfer melting temperature examination. *Journal of Immunological Methods*. *304*, 60–67.
108. Petry, G., Altreuther, G., Wolken, S., Swart, P., and Kok, D.J. (2013). Efficacy of emodepside plus toltrazuril oral suspension for dogs (Procox®, Bayer) against *Trichuris vulpis* in naturally infected dogs. *Parasitology. Research*. *112*, 133–138.
109. Pidgeon, G.L. (1983). Chronic disorders of the exocrine pancreas, small bowel, and large bowel. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. *13*, 541–550.
110. Pietra, M., Fracassi, F., Diana, A., Gazzotti, T., Bettini, G., Peli, A., Morini, M., Pagliuca, G., and Roncada, P. (2013). Plasma concentrations and therapeutic effects of budesonide in dogs with inflammatory bowel disease. *American Journal of Veterinary Research*. *74*, 78–83.
111. Podolsky, D.K. (2002). Inflammatory bowel disease. *The New England Journal of Medicine*. *347*, 417–429.
112. Richter, K.P., and Cleveland, M.B. (1989). Comparison of an orally administered gastrointestinal lavage solution with traditional enema administration as preparation for colonoscopy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. *195*, 1727–1731.
113. Ridyard, A.E., Nuttall, T.J., Else, R.W., Simpson, J.W., and Miller, H.R.P. (2002). Evaluation of Th1, Th2 and immunosuppressive cytokine mRNA expression within the colonic mucosa of dogs with idiopathic lymphocytic–plasmacytic colitis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* *86*, 205–214.

114. Rishniw, M., Liotta, J., Bellosa, M., Bowman, D., and Simpson, K.W. (2010). Comparison of 4 *Giardia* diagnostic tests in diagnosis of naturally acquired canine chronic subclinical giardiasis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. *24*, 293–297.
115. Roberson, E.L., and Burke, T.M. (1982). Evaluation of granulated fenbendazole as a treatment for helminth infections in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. *180*, 53–55.
116. Rossi, G., Pengo, G., Caldin, M., Palumbo Piccionello, A., Steiner, J.M., Cohen, N.D., Jergens, A.E., and Suchodolski, J.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*. *9*, e94699.
117. Roth, L., Walton, A.M., Leib, M.S., and Burrows, C.F. (1990a). A grading system for lymphocytic plasmacytic colitis in dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. *2*, 257–262.
118. Roth, L., Leib, M.S., Davenport, D.J., and Monroe, W.E. (1990b). Comparisons between endoscopic and histologic evaluation of the gastrointestinal tract in dogs and cats: 75 cases (1984-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. *196*, 635–638.
119. Russell, S.W., Gomez, J.A., and Trowbridge, J.O. (1971). Canine histiocytic ulcerative colitis. The early lesion and its progression to ulceration. *Laboratory Investigation*. *25*, 509–515.
120. Rychlik, A., Kołodziejska-Sawerska, A., Nowicki, M., and Szweda, M. (2016). Clinical, endoscopic and histopathological evaluation of the efficacy of budesonide in the treatment of inflammatory bowel disease in dogs. *Polish Journal of Veterinary Sciences*. *19*, 159–164.
121. Sansom, J., Barnett, K.C., and Long, R.D. (1985). Keratoconjunctivitis sicca in the dog associated with the administration of salicylazosulphapyridine (sulphasalazine). *Veterinary Record*. *116*, 391–393.
122. Sauter, S.N., Allenspach, K., Gaschen, F., Gröne, A., Ontsouka, E., and Blum, J.W. (2005). Cytokine expression in an ex vivo culture system of duodenal samples from dogs with chronic enteropathies: modulation by probiotic bacteria. *Domestic Animal Endocrinology*. *29*, 605–622.
123. Sauter, S.N., Benyacoub, J., Allenspach, K., Gaschen, F., Ontsouka, E., Reuteler, G., Cavadini, C., Knorr, R., and Blum, J.W. (2006). Effects of probiotic bacteria in dogs with food responsive diarrhoea treated with an elimination diet. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. *90*, 269–277.
124. Sauter, S.N., Allenspach, K., and Blum, J.W. (2007). Cytokine mRNA abundance in intestinal biopsies from dogs with chronic diarrhea. *Veterinarni Medicina*. *52*, 353–364.

125. Schimmel, A., Altreuther, G., Schroeder, I., Charles, S., Cruthers, L., Kok, D.J., Kraemer, F., and Krieger, K.J. (2009). Efficacy of emodepside plus praziquantel tablets (Profender tablets for dogs) against mature and immature adult *Trichuris vulpis* infections in dogs. *Parasitology Research*. *105*, 17-22.
126. Schmitz, S., and Suchodolski, J. (2016). Understanding the canine intestinal microbiota and its modification by pro-, pre- and synbiotics – what is the evidence? *Veterinary Medicine and Science*. *2*, 71–94.
127. Schmitz, S., Werling, D., and Allenspach, K. (2015). Effects of Ex-Vivo and In-Vivo Treatment with Probiotics on the Inflammasome in Dogs with Chronic Enteropathy. *PLoS One*. *10*, e0120779.
128. Sethi, A.K., and Sarna, S.K. (1991). Colonic motor activity in acute colitis in conscious dogs. *Gastroenterology*. *100*, 954–963.
129. Sherding, R.G. (2003). Diseases of the Large Intestine. In *Handbook of Small Animal Gastroenterology*, 2<sup>nd</sup> edition. W.B. Saunders. 251–285.
130. Simpson, J.W. (1992). Role of nutrition in aetiology and treatment of diarrhoea. *Journal of Small Animal Practice*. *33*, 167-171.
131. Simpson, J.W. (1998). Diet and large intestinal disease in dogs and cats. *The Journal of Nutrition*. *128*, 2717-2722.
132. Simpson, K.W., and Jergens, A.E. (2011). Pitfalls and progress in the diagnosis and management of canine inflammatory bowel disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. *41*, 381–398.
133. Simpson, J.W., Maskell, I.E., and Markwell, P.J. (1994). Use of a restricted antigen diet in the management of idiopathic canine colitis. *Journal of Small Animal Practice*. *35*, 233–238.
134. Simpson, K.W., Dogan, B., Rishniw, M., Goldstein, R.E., Klaessig, S., McDonough, P.L., German, A.J., Yates, R.M., Russell, D.G., Johnson, S.E., et al. (2006). Adherent and invasive *Escherichia coli* is associated with granulomatous colitis in boxer dogs. *Infection and Immunity*. *74*, 4778–4792.
135. Simpson, K.W., Rishniw, M., Bellosa, M., Liotta, J., Lucio, A., Baumgart, M., Czarnecki-Maulden, G., Benyacoub, J., and Bowman, D. (2009). Influence of *Enterococcus faecium* SF68 probiotic on giardiasis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. *23*, 476–481.
136. Smith, H.V., and Mank, T.G. (2011). Diagnosis of Human Giardiasis. In *Giardia: A Model Organism*. Springer. 353–377.
137. Snook, J. (1990). Are the inflammatory bowel diseases autoimmune disorders? *Gut*. *31*, 961–963.
138. Steiner, J.M. (2008). *Small Animal Gastroenterology*. Schlutersche Verlag. 217-240.

139. Stonehewer, J., Simpson, J.W., Else, R.W., and Macintyre, N. (1998). Evaluation of B and T lymphocytes and plasma cells in colonic mucosa from healthy dogs and from dogs with inflammatory bowel disease. *Research in Veterinary Science*. 65, 59–63.
140. Strombeck, D.R., and Guilford, W.G. (1990). Maldigestion, malabsorption, bacterial overgrowth and protein losing enteropathy. In *Small Animal Gastroenterology*. W.B. Saunders. 296-319.
141. Strombeck, D.R., and Guilford, W.G. (1996). *Small Animal Gastroenterology*, 3<sup>rd</sup> edition. W.B. Saunders. 451-486.
142. Sugita, K., Yanuma, N., Ohno, H., Takahashi, K., Kawano, K., Morita, H., and Ohmori, K. (2019). Oral faecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in a dog: a case report. *BMC Veterinary Research* 15, 11.
143. Tams, T., and Rawlings, C. (2011). *Small Animal Endoscopy*, 3<sup>rd</sup> edition. Mosby. 217-244.
144. Tangtrongsup, S., and Scorza, V. (2010). Update on the diagnosis and management of *Giardia* spp infections in dogs and cats. *Topics in Companion Animal Medicine*. 25, 155–162.
145. Tauro, A., Beltran, E., Cherubini, G., Coelho, A., Wessmann, A., Driver, C., and Rusbridge, C. (2018). Metronidazole-induced neurotoxicity in 26 dogs. *Australian Veterinary Journal*. 96, 495–501.
146. Thomas, D.A., Simpson, J.W., and Hall, E.J. (1996). *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology*, 1<sup>st</sup> edition. British Small Animal Veterinary Association. 114-150.
147. Van Kruiningen, H.J. (1975). The ultrastructure of macrophages in granulomatous colitis of Boxer dogs. *Veterinary Pathology*. 12, 446–459.
148. Van Kruiningen, H.J., Montali, R.J., Strandberg, J.D., and Kirk, R.W. (1965). A granulomatous colitis of dogs with histologic resemblance to Whipple's disease. *Veterinary Pathology*. 2, 521–544.
149. Van Kruiningen, H.J., Civco, I.C., and Cartun, R.W. (2005). The comparative importance of *E. coli* antigen in granulomatous colitis of Boxer dogs. *Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*. 113, 420–425.
150. Volkmann, M., Steiner, J.M., Fosgate, G.T., Zentek, J., Hartmann, S., and Kohn, B. (2017). Chronic Diarrhea in Dogs - Retrospective Study in 136 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 31, 1043–1055.
151. Washabau, R.J., and Day, M.J. (2013). *Canine and Feline Gastroenterology*. W.B. Saunders. 267–321; 729–777.

152. Washabau, R.J., Day, M.J., Willard, M.D., Hall, E.J., Jergens, A.E., Mansell, J., Minami, T., Bilzer, T.W., and WSAVA International Gastrointestinal Standardization Group (2010). Endoscopic, biopsy, and histopathologic guidelines for the evaluation of gastrointestinal inflammation in companion animals. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. *24*, 10–26.
153. Weese, J.S. (2011). Bacterial enteritis in dogs and cats: diagnosis, therapy, and zoonotic potential. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. *41*, 287–309.
154. Weese, J.S., Costa, M.C., Webb, J.A. (2013). Preliminary clinical and microbiome assessment of stool transplantation in the dog and the cat [abstract]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. *27*, 604–756.
155. Weese, J.S., Staempfli, H.R., Prescott, J.F., Kruth, S.A., Greenwood, S.J., and Weese, H.E. (2001). The roles of *Clostridium difficile* and enterotoxigenic *Clostridium perfringens* in diarrhea in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. *15*, 374–378.
156. Wehkamp, J., Götz, M., Herrlinger, K., Steurer, W., and Stange, E.F. (2016). Inflammatory Bowel Disease. *Deutsches Arzteblatt International*. *113*, 72–82.
157. Westermarck, E. (2016). Chronic Diarrhea in Dogs: What Do We Actually Know About It? *Topics in Companion Animal Medicine* *31*, 78–84.
158. Westermarck, E., Frias, R., and Skrzypczak, T. (2005a). Effect of diet and tylosin on chronic diarrhea in beagles. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. *19*, 822–827.
159. Westermarck, E., Skrzypczak, T., Harmoinen, J., Steiner, J.M., Ruaux, C.G., Williams, D.A., Eerola, E., Sundbäck, P., and Rinkinen, M. (2005b). Tylosin-responsive chronic diarrhea in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. *19*, 177–186.
160. White, R., Atherly, T., Guard, B., Rossi, G., Wang, C., Mosher, C., Webb, C., Hill, S., Ackermann, M., Sciabarra, P., et al. (2017). Randomized, controlled trial evaluating the effect of multi-strain probiotic on the mucosal microbiota in canine idiopathic inflammatory bowel disease. *Gut Microbes* *8*, 451–466.
161. Willard, M.D. (2001). Colonoscopy, proctoscopy, and ileoscopy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. *31*, 657–669.
162. Willard, M., and Mansell, J. (2011). Correlating clinical activity and histopathologic assessment of gastrointestinal lesion severity: current challenges. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. *41*, 457–463.
163. Willard, M.D., Lovering, S.L., Cohen, N.D., and Weeks, B.R. (2001). Quality of tissue specimens obtained endoscopically from the duodenum of dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. *219*, 474–479.
164. Willard, M.D., Jergens, A.E., Duncan, R.B., Leib, M.S., McCracken, M.D., DeNovo, R.C., Helman, R.G., Slater, M.R., and Harbison, J.L. (2002). Interobserver variation among histopathologic evaluations of intestinal tissues from dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. *220*, 1177–1182.

165. Willard, M.D., Moore, G.E., Denton, B.D., Day, M.J., Mansell, J., Bilzer, T., Wilcock, B., Gualtieri, M., Olivero, D., Lecoindre, P., et al. (2010). Effect of tissue processing on assessment of endoscopic intestinal biopsies in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 24, 84–89.
166. Xenoulis, P.G., Palculict, B., Allenspach, K., Steiner, J.M., Van House, A.M., and Suchodolski, J.S. (2008). Molecular-phylogenetic characterization of microbial communities imbalances in the small intestine of dogs with inflammatory bowel disease. *FEMS Microbiology Ecology*. 66, 579–589.
167. Zhang, Y.-Z., and Li, Y.-Y. (2014). Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology*. 20, 91–99.
168. Zimmer, J.F., Burrington, D.B. (1986). Comparison of four protocols for the treatment of canine giardiasis. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 22, 168–172.
169. Zoran, D. (2003). Nutritional management of gastrointestinal disease. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 18, 211–217.



## Annexes

### Annexe 1 : Formulaire d'évaluation du score CIBDAI (source : Jergens, 2004)

**Appendix**

**Standardized Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index (CIBDAI) Scoring Sheet for Measuring Severity of Canine Inflammatory Bowel Disease**

---

**Canine IBD Scoring**

Date: \_\_\_\_\_

History: \_\_\_\_\_

---

**CIBDAI Criteria:**

A. Attitude/Activity	0-normal	1-slightly decreased	2-moderately decreased	3-severely decreased
B. Appetite:	0-normal	1-slightly decreased	2-moderately decreased	3-severely decreased
C. Vomiting:	0-normal	1-slightly increased	2-moderately increased	3-severely increased
D. Stool consistency:	0-normal	1-soft feces blood/mucus	2-very soft feces	3-watery diarrhea
E. Stool frequency:	0-normal	1-slightly increased (3 X/day)	2-moderately increased (3-5 X/day)	3-severely increased (>5 X/day)
F. Weight Loss:	0-none	1-mild (<5% loss)	2-moderate (5%-10% loss)	3-severe (>10% loss)

**CIBDAI Score:**

Clinically Insignificant Total score of 0-3	Mild IBD Total score of 4-5	Moderate IBD Total Score of 6-8	Severe IBD Total Score >9

**Laboratory Tests:**      CBC                      Biochemistries                      Urinalysis                      Fecal

**Comments:** \_\_\_\_\_

**Pathologic Markers:**      CRP \_\_\_\_\_                      Folate \_\_\_\_\_

TLi \_\_\_\_\_                      Cobalamin \_\_\_\_\_

**Endoscopy:**      Upper GI                      Lower GI                      Both

**Diet:** \_\_\_\_\_

**Drug:**      Prednisone (1-4 mg/kg)

Prednisone + metronidazole (10 mg/kg)

---

CBC=complete blood count, CRP=c-reactive protein, TLi=trypsin-like immunoreactivity, GI=gastrointestinal

**Annexe 2 : Formulaire d'évaluation endoscopique du côlon (source : WSAVA)**

**Endoscopic Examination Report: Lower Gastrointestinal Endoscopy**

Date of procedure: \_\_\_\_\_ Case number: \_\_\_\_\_


**Patient and client information:**  
(card or stamp)

**Procedure(s):** \_\_\_\_\_  
 Indication(s) for procedure: \_\_\_\_\_  
 Endoscope(s) used: \_\_\_\_\_  
 Forceps used: \_\_\_\_\_  
 Method of preparing colon: \_\_\_\_\_

**Problems/complications:** None  Colonic preparation inadequate   
 Perforation  Excessive bleeding  Anesthetic complications  Excessive time  Other   
 Comments: \_\_\_\_\_  
 Unable to complete full examination: why? \_\_\_\_\_  
 Unable to obtain adequate biopsies: why? \_\_\_\_\_  
 Visualization obscured: why? \_\_\_\_\_

**Sampling:** Biopsy  Brush cytology  Washing  Aspiration

**Documentation:** Video  Photographs   
 Colon: Normal  Foreign body  Parasite(s)  Mass  Polyp   
 Visualized: Ileocolic valve  Cecocolic valve (dog)  Cecum (cat)   
 If did not see ileocolic valve area, how far was the scope advanced? \_\_\_\_\_

Lesion	Code	Comments (include location)
Hyperemia/vascularity		
Discoloration		
Friability/hemorrhage		
Erosion/ulcer		
Intussusception		
Stricture		
Artifact		
Other		

Code: Normal = 0 Mild = 1 Moderate = 2 Severe = 3

Figure 27-47 A similar form developed for the lower GI tract and sponsored by the World Small Animal Veterinary Association (<http://www.wsava.org/StandardizationGroup.htm>). (Reprinted with permission from the WSAVA Gastrointestinal Standardization Group.)

Ileum **Not examined**

Tried to pass scope through ileocolic valve: Successful  Unsuccessful

Tried to biopsy the ileum: Successful  Unsuccessful

Biopsies taken by: Direct visualization  Blindly passing forceps through ileocolic valve

Normal  Foreign body  Parasite(s)  Mass

Lesion	Code	Comments (include location)
Can't inflate lumen		
Hyperemia/vascularity		
Edema		
Discoloration		
Friability/hemorrhage		
Erosion/ulcer		
Lacteal dilatation		
Texture of mucosa		
Mass		
Other		

Cecum **Not examined**

Tried to intubate the cecum (dog): Successful  Unsuccessful

Normal  Foreign body  Parasite(s)  Mass

Lesion	Code	Comments (include location)
Can't inflate lumen		
Hyperemia/vascularity		
Edema		
Discoloration		
Friability/hemorrhage		
Texture		
Erosion/ulcer		
Other		

Code: Normal = 0 Mild = 1 Moderate = 2 Severe = 3

Comments and recommendations: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Endoscopist signature \_\_\_\_\_



This standard form was developed by the WSAVA Gastrointestinal Standardization Group (Drs. Washabau, Willard, Hall, Jergens, Day, Mansell, Wilcox, Minami, Guilford, and Biltzer) with sponsorship from Hill's Pet Nutrition.

Form 97-07 rev 04

**Annexe 3 : Formulaire d'évaluation histopathologique de la muqueuse du côlon  
(source : WSAVA)**



**STANDARD FORM FOR ASSESSMENT OF COLONIC MUCOSA**

Pathologist \_\_\_\_\_ Case number \_\_\_\_\_

Number of pieces of colonic tissue on slide \_\_\_\_\_

Tissue present

Inadequate       Too superficial       Adequate depth

Number of colonic tissues abnormal \_\_\_\_\_

**MORPHOLOGICAL FEATURES**

	Normal	Mild	Moderate	Marked
Surface epithelial injury	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crypt hyperplasia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Crypt dilation/distortion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fibrosis/atrophy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**INFLAMMATION**

Lamina propria lymphocytes and plasma cells	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lamina propria eosinophils	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lamina propria neutrophils	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lamina propria macrophages	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**FINAL DIAGNOSIS**

- Normal colon
- Lymphoplasmacytic inflammatory
- Eosinophilic inflammatory
- Neutrophilic inflammatory
- Histiocytic/granulomatous inflammatory
- Mucosal atrophy/fibrosis (non-inflammatory)
- Other

**OTHER COMMENTS**



**MOUROU Kévin**

**APPROCHE EVOLUTIVE DES COLOPATHIES CHRONIQUES A L'ORIGINE DE DIARRHEE CHEZ LE CHIEN**

**Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon, le 18 octobre 2019**

**RESUME :** Les colopathies chroniques sont des affections fréquentes chez le chien. Leur classification historique regroupe les colopathies chroniques infectieuses, les MICI du côlon, les colopathies chroniques fonctionnelles et les colopathies chroniques tumorales. Ces vingt dernières années, la reconnaissance de « diarrhées répondant à un changement alimentaire » (DRCA) et de « diarrhées répondant aux antibiotiques » (DRA), la meilleure caractérisation des MICI du côlon et des colopathies fonctionnelles ainsi que la découverte de l'agent causal de la colite ulcéraire ont entraîné une évolution marquée de la nosographie des colopathies chroniques ainsi que de leur approche. En outre, une démarche diagnostique systématique constituée d'essais thérapeutiques successifs (antiparasitaires, changements alimentaires, antibiotiques, probiotiques...) a progressivement remplacé la démarche d'exclusion exhaustive initialement recommandée. La coloscopie et l'histologie sont désormais réservées à un panel de chiens bien plus restreint qu'autrefois, limitant ainsi les diagnostics impropres de MICI du côlon et la prescription abusive de molécules immunosuppressives. Néanmoins, l'analyse de la bibliographie montre comment, malgré l'avancée des connaissances, la reconnaissance et la dénomination des différentes causes de colopathies chroniques du chien restent variables dans la littérature scientifique et comment cela participe à entretenir une certaine confusion et un défaut d'uniformisation de la conduite à tenir face à une diarrhée chronique du côlon.

**MOTS CLES :**

- Côlon
- Colopathie
- Diarrhée
- Chien

**JURY :**

Président : Monsieur le Professeur SEVE  
1er Assesseur : Madame le Docteur HUGONNARD  
2ème Assesseur : Monsieur le Professeur CADORE

**DATE DE SOUTENANCE :** 18 octobre 2019