RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

VetAgro Sup

CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n°120

INTERETS ET LIMITES DE LA TRANSPLANTATION FECALE POUR LE TRAITEMENT DE LA PARVOVIROSE CANINE ETUDE RETROSPECTIVE SUR 48 CAS (2016-2020)

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 8 décembre 2022
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

GOULARD-ROGER Charlotte

UNIVERSITÉ DE LYON

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

VetAgro Sup

CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2022 - Thèse n°120

INTERETS ET LIMITES DE LA TRANSPLANTATION FECALE POUR LE TRAITEMENT DE LA PARVOVIROSE CANINE ETUDE RETROSPECTIVE SUR 48 CAS (2016-2020)

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 8 décembre 2022
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

GOULARD-ROGER Charlotte

UNIVERSITÉ DE LYON

Liste des enseignants du campus vétérinaire de Lyon

(14/09/2022)

Mme	ABITBOL	Marie	Professeur
M.	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Mme	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Mme	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Mme	BECKER	Claire	Maître de conférences
Mme	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Mme	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
M.	BENOIT	Etienne	Professeur
M.	BERNY	Philippe	Professeur
Mme	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
M.	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
M.	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
M.	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
M.	BUFF	Samuel	Professeur
M.	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
M.	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
M.	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Mme	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
M.	CHABANNE	Luc	Professeur
Mme	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
M.	CHAMEL	Gabriel	Maître de conférences
M.	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Mme	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Maître de conférences
Mme	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Mme	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Mme	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
M.	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
M.	GALIA	Wessam	Maître de conférences
Mme	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
M.	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Mme	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Mme	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Mme	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
M.	JUNOT	Stéphane	Professeur
M.	KODJO	Angeli	Professeur
Mme	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Mme	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Mme	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Mme	LE GRAND	Dominique	Professeur
Mme	LEBLOND	Agnès	Professeur
Mme	LEDOUX	Dorothée	Maître de conférences
M.	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Mme	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
M.	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
M.	LEPAGE	Olivier	Professeur
Mme	LOUZIER	Vanessa	Professeur
M.	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
M.	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
M.	MARCHAL	Thierry	Professeur
Mme	MOSCA	Marion	Maître de conférences
M.	MOUNIER	Luc	Professeur
Mme	PEROZ	Carole	Maître de conférences
M.	PIN	Didier	Professeur
Mme	PONCE	Frédérique	Professeur
Mme	PORTIER	Karine	Professeur
Mme	POUZOT-NEVORET	Céline	Maître de conférences
Mme	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Mme	REMY	Denise	Professeur
Mme	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
M.	ROGER	Thierry	Professeur
M.	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
M.	SCHRAMME	Michael	Professeur
Mme	SERGENTET	Delphine	Professeur
M.	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Mme	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
M.	VIGUIER	Eric	Professeur
Mme	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothée	Chargé d'enseignement contractuel
M.	ZENNER	Lionel	Professeur

Remerciements au jury

A Monsieur le Professeur Bernard ALLAOUCHICHE,
De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de médecine de Lyon,
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse,
Pour le temps que vous m'avez consacré et votre aide précieuse pour l'analyse des données,
Hommages respectueux.

A Madame la Docteure Marine HUGONNARD
De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,
Pour m'avoir proposé ce sujet de thèse,
Pour votre encadrement, votre disponibilité et votre bienveillance,
Mes sincères remerciements.

A Madame la Docteure Céline POUZOT-NEVORET
De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,
Pour avoir accepté mon sujet de thèse,
Pour votre encadrement, votre disponibilité et vos conseils,
Mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Mark KIM
De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,
Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse,
Mes sincères remerciements.

Table des matières

TABLE DES ANNEXES **11**

TABLE DES FIGURES **13**

TABLE DES TABLEAUX **15**

LISTE DES ABREVIATIONS **17**

INTRODUCTION **19**

PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE **21**

1. PARVOVIROSE CANINE 21
   - *a. Epidémiologie* *21*
     - i. Parvovirus 21
     - ii. Facteurs individuels prédisposant à l'infection 22
       - AGE 22
       - IMMUNITE 22
       - RACE 23
       - CONDITIONS D'ELEVAGE 24
       - SAISON 24
       - GENRE 24
   - *b. Pathogénèse* *24*
     - i. Type de cellules touchées 24
     - ii. Pathogenèse 24
     - iii. Facteurs de l'hôte prédisposant à la sévérité clinique 25
       - TAUX DE RENOUVELLEMENT CELLULAIRE 25
       - IMMUNITE 26
       - RACE 26
       - MASSE CORPORELLE 26
   - *c. Transmission* *27*
     - i. Voies de transmission 27
     - ii. Incubation 27
     - iii. Excrétion fécale du virus 27
   - *d. Signes cliniques* *28*
     - i. Forme entérique 28
     - ii. Forme subclinique 28
     - iii. Myocardite 28
     - iv. Autres formes cliniques 28
     - v. Complications 29
   - *e. Signes paracliniques* *29*
     - i. Imagerie 29
     - ii. Hématologie 29
     - iii. Biochimie 30
     - iv. Endocrinologie 31
     - v. Equilibre ionique 31
     - vi. Equilibre acido-basique 31
   - *f. Diagnostic différentiel* *32*
   - *g. Démarche diagnostique* *32*
     - i. Anamnèse, commémoratifs et signes cliniques 32
     - ii. Examens complémentaires 32
       - IMAGERIE MEDICALE 32
       - ANALYSES SANGUINES 32
       - TESTS D'IDENTIFICATION VIRALE 32
       - TESTS SEROLOGIQUES 34
     - iii. Histopathologie 34

h. Facteurs pronostiques ... *34*
i. Epidémiologiques ... 34
ii. Cliniques ... 35
iii. Hématologiques ... 35
iv. Biochimiques ... 35
v. Facteurs hormonaux ... 36
vi. Facteurs ioniques ... 36
vii. Scores et index de gravité ... 36
i. Méthodes de prévention ... *39*
i. Prophylaxie sanitaire ... 39
ii. Prophylaxie médicale – vaccination ... 39
INTERET DE LA VACCINATION ... 39
PROTECTION CROISEE ... 40
ECHECS VACCINAUX ... 41
LA VACCINATION EN PRATIQUE ... 42
EXCRETION FECALE DE LA SOUCHE VACCINALE ET INTERFERENCE AVEC LES TESTS DIAGNOSTICS ... 44
j. Méthodes de traitement ... *44*
i. Traitement à la maison ... 44
ii. Traitement classique ... 46
FLUIDOTHERAPIE ... 46
ANTI-INFECTIEUX ... 47
ANTIEMETIQUES ... 48
ANALGESIQUES ... 50
NUTRITION ENTERALE PRECOCE ... 50
ANTIHELMINTHIQUES ... 51
PANSEMENTS DIGESTIFS ... 51
ANTIACIDES ... 52
MONITORING ... 52
iii. Traitements divers ... 52
IMMUNOTHERAPIE ... 52
ANTIVIRAUX ... 53
TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FECAL ... 53
k. A retenir ... *54*
2. LE MICROBIOTE INTESTINAL ET SES DEREGLEMENTS ... 57
a. Importance du microbiote intestinal ... *57*
i. Définition ... 57
ii. Mise en place et développement du microbiote intestinal ... 57
iii. Stabilité du microbiote intestinal ... 58
iv. Variabilité du microbiote intestinal sain ... 59
v. Composition bactérienne du microbiote intestinal sain ... 60
PRINCIPALES BACTERIES RETROUVEES CHEZ LE CHIEN ... 60
VARIATION DE LA COMPOSITION BACTERIENNE EN FONCTION DU SEGMENT INTESTINAL CONSIDERE ... 62
VARIATION DE LA COMPOSITION BACTERIENNE EN FONCTION DE SA POSITION DANS LA LARGEUR DE L'INTESTIN ... 63
vi. Fonctions réalisées par le microbiote intestinal et interactions avec l'hôte ... 63
FONCTIONS REALISEES PAR LE MICROBIOTE ... 63
INTERACTIONS DU MICROBIOTE AVEC L'HOTE ... 64
INTERACTIONS DE L'HOTE AVEC LE MICROBIOTE ... 65
INTERACTIONS ENTRE BACTERIES COMMENSALES ET VIRUS ENTERIQUES ... 66
vii. Techniques d'analyse du microbiote ... 67
b. Le microbiote intestinal et ses dérèglements ... *68*
i. Dysbioses ... 68
DEFINITION DES DYSBIOSES ... 68
EVALUATION DE LA SEVERITE DE LA DYSBIOSE ... 68
ii. Causes des dysbioses ... 69
ELEMENTS NEGATIFS DURANT LA CONSTRUCTION DU MICROBIOTE INTESTINAL ... 69
ANOMALIES ANATOMIQUES ... 69

GENETIQUE 69
ALIMENTATION 69
MEDICAMENTS 70
MALADIES 70
iii. Dérèglements du microbiote intestinal canin en cas de désordre gastrointestinal aigu 71
DIARRHEE AIGUE CHEZ DES CHIENS ADULTES 71
PARVOVIROSE 73
SYNTHESE DES VARIATIONS ENGENDREES PAR LES TROUBLES GASTROINTESTINAUX AIGUS 76
c. Manipulations thérapeutiques du microbiote 79
i. Alimentation 79
REGIME ALIMENTAIRE 79
ALIMENTS COMPLEMENTAIRES 80
ii. Antibiotiques 81
UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES EN CAS DE DESORDRE GASTROINTESTINAL CHRONIQUE 82
UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES EN CAS DE DESORDRE GASTROINTESTINAL AIGU 83
iii. Transplantation de microbiote fécal 83
d. A retenir 84
3. LA TRANSPLANTATION FECALE (OU TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FECAL) 85
a. Histoire de la TMF 85
i. En médecine humaine 85
ii. En médecine vétérinaire 85
b. Intérêts et indications de la TMF 85
i. En médecine humaine 85
ii. En médecine vétérinaire 87
TROUBLES NON GASTROINTESTINAUX 87
TROUBLES GASTROINTESTINAUX CHRONIQUES 87
TROUBLES GASTROINTESTINAUX AIGUS 89
c. Méthodes 91
i. Sélection du donneur 91
ii. Fraicheur et conservation des selles 92
iii. Voies d'administration 92
iv. Techniques en médecine vétérinaire et posologies 94
v. Fréquence 95
d. Sécurité et effets secondaires 95
e. Limites 96
f. Réglementation 97
g. A retenir 98

PARTIE II : ETUDE RETROSPECTIVE SUR 48 CAS AU SIAMU ENTRE 2016 ET 2020 99

1. INTRODUCTION 99
2. MATERIELS ET METHODES 101
a. Sélection des cas 101
i. Recueil de cas 101
ii. Critères d'inclusion 101
iii. Critères d'exclusion 101
iv. Recueil de données des cas sélectionnés 102
PARTICIPATION A L'ETUDE OBSERVATIONNELLE DES PRATIQUES DE TMF DE S. SALAVATI 102
RECUEIL DE DONNEES NECESSAIRES A NOTRE ETUDE 102
b. Description des traitements 105
i. Traitements réalisés en fonction des groupes 105
GROUPE CONTROLE 105
GROUPE TF 105
ii. Méthode de TF employée 106
SELECTION DU DONNEUR 106
VOIE D'ADMINISTRATION 106
PROTOCOLE 106

FREQUENCE D'ADMINISTRATION 106
c. Méthode de traitement statistique 106
i. Logiciel utilisé 106
ii. Traitement statistique des données comparant le groupe TF au groupe contrôle 107
TRAITEMENT STATISTIQUE DES VARIABLES QUALITATIVES 107
TRAITEMENT STATISTIQUE DES VARIABLES QUANTITATIVES DE DISTRIBUTION NORMALE 107
TRAITEMENT STATISTIQUE DES VARIABLES QUANTITATIVES DE DISTRIBUTION NON NORMALE 107
iii. Traitement statistique des données comparant le groupe des animaux survivants à celui des animaux décédés 107
3. RESULTATS 109
a. Description du groupe TF et du groupe contrôle 109
i. Sélection des cas 109
ii. Données descriptives : épidémiologiques, anamnestiques, cliniques et paracliniques 109
iii. Traitements réalisés 111
iv. Effets secondaires de la TF 111
b. Résultats de la comparaison du groupe TF avec le groupe contrôle 112
i. Paramètres cliniques 112
ii. Paramètres hématologiques 113
c. Résultats de la comparaison entre les animaux survivants et les animaux décédés 114
4. DISCUSSION 115
a. Principaux résultats de l'étude 115
i. Durée d'hospitalisation, durée de résolution de la diarrhée et taux de survie 115
ii. Paramètres hématologiques 118
iii. Effets secondaires 119
iv. Comparaison des résultats avec la littérature 119
TAUX DE SURVIE 119
DUREE D'HOSPITALISATION 119
DUREE DE RESOLUTION DE LA DIARRHEE 119
v. Bilan de l'étude rétrospective 120
b. Facteurs de gravité 120
c. Limites de l'étude 121
i. Caractère rétrospectif 121
ii. Taille des groupes et nombre de cas 122
iii. Définition de la gravité initiale 122
iv. Identification de la souche virale 124
v. Biais socioéconomique 125
vi. Procédure de TF 125
vii. Moment de réalisation de la TF 125
viii. Absence d'analyse de microbiote 125
CONCLUSION 127
BIBLIOGRAPHIE 129
ANNEXES 145

Table des annexes

Annexe 1 : Questionnaire de Silke Salavati……..……*145*

Annexe 2 : Description de la méthode de transplantation de microbiote fécal……..*146*

Annexe 3 : Traitements standards administrés pour chacun des deux groupes……*149*

Table des figures

Figure 1 : Illustration de la fenêtre de sensibilité *42*

Figure 2 : Facteurs influençant le développement du microbiote intestinal (MI) *58*

Figure 3 : Illustration simplifiée des mécanismes impliqués pour la balance pro- et anti-inflammatoires de la muqueuse intestinale *(A : individu sain ; B : dysbiose)* *66*

Table des tableaux

Tableau I : Score assigné à différents symptômes cliniques en cas de diarrhée aiguë..... 37

Tableau II : Score assigné à différents symptômes cliniques en cas de diarrhée aiguë, dont la parvovirose..... 37

Tableau III : Score assigné à différents symptômes cliniques et paracliniques en cas de parvovirose 37

Tableau IV : Caractérisation de la gravité des diarrhées aiguës, après addition des scores assignés aux symptômes présentés dans les tableaux II et III..... 38

Tableau V : Antiémétiques disponibles pour la gestion de la parvovirose canine..... 50

Tableau VI : Quelques stratégies antiparasitaires pouvant être mises en place lors d'infestation parasitaire concomitante à une parvovirose 51

Tableau VII : Facteurs épidémiologiques prédisposant l'infection par le parvovirus 55

Tableau VIII : Résumé des facteurs de risque de sévérité clinique de la parvovirose 56

Tableau IX : Taxonomie des principaux composants du microbiote intestinal, basée sur le séquençage ADN..... 61

Tableau X : Résumé des principaux phyla et ordres bactériens retrouvés dans les différents segments intestinaux de chiens 62

Tableau XI : Résumé de l'évolution de la composition bactérienne et de l'abondance relative des bactéries présentes dans les selles, chez des chiens atteints de troubles gastro-intestinaux aigus..... 76

Tableau XII : Résumé de l'évolution des fonctions et des métabolites présents dans différents échantillons, chez des chiens atteints de troubles gastrointestinaux aigus 78

Tableau XIII : Avantages et inconvénients des différentes voies d'administration lors de la réalisation de TMF..... 93

Tableau XIV : Posologies et matériel nécessaires pour différentes techniques de TMF..... 95

Tableau XV : Données épidémiologiques, anamnestiques, diagnostiques et comorbidités déterminées à l'admission 103

Tableau XVI : Données cliniques et paracliniques présentes à l'admission 104

Tableau XVII : Données en lien avec l'hospitalisation..... 105

Tableau XVIII et XVIIIbis : Description du groupe TF et du groupe contrôle à l'admission *109*

Tableau XIX : Présentation des taux de survie, taux de guérison, durée de résolution de la diarrhée et durée d'hospitalisation du groupe TF et du groupe contrôle *112*

Tableau XX : Evolution des comptages lymphocytaire et leucocytaire du groupe TF et du groupe contrôle *113*

Tableau XXI : Résumé des différences significatives à l'admission entre les chiens survivants et les chiens décédés appartenant aux groupes TF et contrôle *114*

Tableau XXII : Résumé des différences significatives après l'admission entre les chiens survivants et les chiens décédés appartenant aux groupes TF et contrôle *114*

Tableau XXIII : Résumé des caractéristiques de sept cas constituant le groupe TF, qui ont reçu leur première TF après 48h d'hospitalisation *117*

Liste des abréviations

AB : acides biliaires

ADN : acide désoxyribonucléique

AGCC : acides gras à chaine courte. Le propionate, le butyrate et l'acétate font partie des AGCC.

ALAT : alanine amino-transférase

AMM : autorisation de mise sur le marché

ARN : acide ribonucléique

ARNr 16S : gène codant l'ARN de la sous unité ribosomale 16S. Son séquençage permet notamment la différenciation des OTU et ainsi de connaître la composition taxonomique bactérienne présente dans un échantillon.

CFU : colonies formant des unités. C'est une unité de comptage des colonies bactériennes lors de leur culture.

CLOVIS : logiciel de gestion des dossiers médicaux commun aux quatre écoles vétérinaires françaises

CPV-2 : parvovirus canin

CPV-2a, CPV-2b, CPV-2c : trois variants du parvovirus canin circulant actuellement dans le monde. De nombreuses autres mutations issues de ces variants existent mais n'ont pas toujours été nommées voire identifiées.

CRI : constant rate infusion (perfusion à débit constant)

CRP : protéine C réactive (protéine de la phase aiguë de l'inflammation)

FC : fréquence cardiaque

FR : fréquence respiratoire

GALT : tissu lymphoïde associé à la muqueuse intestinale

$HCO3^-$: ion bicarbonate

IgM : immunoglobuline M ; **IgA :** immunoglobuline A

IH : méthode d'inhibition de l'hémagglutination. Méthode de titrage des anticorps sériques. Le titre en IH est majoritairement défini comme l'inverse de la plus grande dilution sérique encore capable d'inhiber l'activité d'hémagglutination d'une quantité connue de virus.

MGB : minor groove binder. Technique utilisée en PCR temps-réel, utilisant des sondes capables d'identifier les souches vaccinales présentes sur le marché et permettant ainsi la différenciation entre animal vacciné et animal infecté.

MI : microbiote intestinal

MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Elle regroupe plusieurs entités pathologiques comme la maladie de Crohn et la colite ulcérative chez l'Homme. Chez le chien, la MICI est un

diagnostic d'exclusion des entéropathies chroniques de l'intestin, elle répond généralement au traitement immunosuppresseur.

NLR : ratio neutrophiles / lymphocytes

NOD : nucleotide-binding oligomerization domain molecules (protéines cytoplasmiques servant à la reconnaissance de motifs moléculaires, notamment bactériens)

NV : méthode de neutralisation virale. Méthode de titrage des anticorps sériques. Le titre en NV est majoritairement défini comme l'inverse de la plus grande dilution sérique capable de neutraliser complètement le virus.

OTU : unité taxonomique opérationnelle. Elle représente un groupe d'individus dont la similarité entre les séquences du gène ARNr 16S est supérieure à 97 %.

PAL : phosphatase alcaline

PCR : polymérase chain reaction. Technique moléculaire permettant de répliquer des séquences ciblées de génome de virus notamment, afin de caractériser les souches présentes dans un échantillon. Il existe différentes techniques, dont la PCR classique ou la PCR temps réel (technique quantitative).

SDHA : syndrome de diarrhée hémorragique aiguë

SIAMU : service de Soins Intensifs, Anesthésiologie et Médecine d'Urgence à VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon

SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique

TF : transplantation fécale

TLR : toll like receptor (récepteurs servant à la reconnaissance de motifs moléculaires, notamment bactériens)

TMF : transplantation de microbiote fécal

TNF : tumor necrosis factor

Tr : température rectale

VP2 : protéine de la capside des parvovirus

WSAVA : World Small Animal Veterinary Association (Association Mondiale des Vétérinaires pour Petits Animaux)

<u>Unités utilisées</u>
bpm : battements par minute ; **mpm** : mouvements par minute ; **°C** : degré celsius
C/µL : cellules par microlitre
g : gramme(s) ; **mg** : milligramme(s) ; **kg** : kilogramme(s)
L : litre(s) ; **µL** : microlitre(s) ; **mL** : millilitre(s) ; **dL** : décilitre(s)
m : mètre(s) ; **cm :** centimètre(s)
min : minute(s) ; **h** : heure(s) ; **j** : jour(s)
mol : mole(s) ; **nmol** : nanomole(s)

<u>Voies d'injection</u>
PO : per os ; **SC** : sous-cutané ; **IM** : intramusculaire ; **IV** : intraveineux

Introduction

La parvovirose canine est une maladie contagieuse causée par un parvovirus, infectant prioritairement les chiots de moins de six mois, et provoquant une diarrhée aiguë sévère dont l'issue est le plus souvent fatale en l'absence de traitement. Ce dernier est symptomatique et s'effectue en hospitalisation pour maximiser les chances de réussite.

En parallèle, le microbiote intestinal et le système immunitaire des chiots continuent leur construction durant les premiers mois de vie. Ainsi, la présence d'un perturbateur majeur comme le parvovirus, ayant un tropisme pour les cellules intestinales et le tissu lymphoïde, peut être à l'origine de dérèglements non seulement au moment de la déclaration de la maladie, mais aussi sur le long terme.

Il apparaît donc primordial que le traitement mis en place permette la survie de l'animal et un rétablissement clinique rapide, tout en prenant en compte l'importance du rétablissement d'une barrière intestinale et d'un système immunitaire compétents. C'est alors que la transplantation de microbiote fécal intervient.

Cette technique, datant de plusieurs siècles, suscite un intérêt grandissant depuis son succès pour le traitement des infections récurrentes à *Clostridioides difficile* chez l'Homme. Elle a le potentiel de rétablir le microbiote intestinal d'un receveur malade à partir du transfert de selles d'un individu donneur sain, la difficulté résidant notamment en la définition d'un individu et d'un microbiote intestinal sain. Or, les données concernant le protocole de réalisation de la transplantation de microbiote fécal ainsi que les indications thérapeutiques pour lesquelles cette technique est efficace manquent. En médecine vétérinaire, elle semble prometteuse pour le traitement des affections gastrointestinales. Cette thèse s'inscrit dans ce contexte où la collection de données est importante pour permettre de préciser les utilisations possibles de la transplantation de microbiote fécal.

Les objectifs de cette thèse sont d'apporter des données supplémentaires concernant les bénéfices et les risques de la transplantation de microbiote fécal pour le traitement de la parvovirose canine.

Elle est articulée en deux parties :

- La première partie est bibliographique. Tout d'abord, une synthèse de la littérature concernant la parvovirose a été réalisée, avec un appui porté sur les modifications biologiques permettant de caractériser sa gravité. Puis une synthèse des données concernant le microbiote intestinal a été effectuée afin de comprendre son importance pour l'hôte et en quoi il est un levier d'action intéressant pour la gestion des cas de parvovirose. Troisièmement, une synthèse des pratiques de transplantation de microbiote fécal a été faite.

- La seconde partie est expérimentale et consiste en une étude rétrospective, où un groupe d'animaux traités par traitement standard et transplantation fécale a été comparé à un groupe contrôle. Une présentation des matériels et méthode a tout d'abord été réalisée puis les résultats ont été exposés. Une analyse de ces résultats, la comparaison de ces résultats avec ceux de la littérature et une exposition des limites de l'étude ont aussi été effectuées.

PARTIE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Parvovirose canine

L'objectif de cette partie est de détailler l'épidémiologie, la pathogénèse, les modes de transmission de la maladie afin de comprendre comment elle se propage et les désordres qu'elle engendre dans l'organisme, ainsi que ses manifestations cliniques et paracliniques qui sont nécessaires pour grader la sévérité de la maladie, évaluer le pronostic, et traiter en conséquence. Cette partie a notamment pour but d'introduire tous les paramètres qui ont été nécessaires à prendre en compte pour l'étude rétrospective.

a. Epidémiologie

i. Parvovirus

Le virus de la parvovirose canine appartient à la famille des Parvoviridae, à la sous-famille des Parvovirinae infectant les vertébrés, au genre *Protoparvovirus* infectant les mammifères, et à l'espèce *Carnivore Protoparvovirus 1* (1). La famille des Parvoviridae regroupe des virus caractérisés par leur petitesse, leur absence d'enveloppe et la présence d'un simple brin d'ADN (2,3). Cette dernière caractéristique implique l'infection de cellules continuant à se diviser et à synthétiser de l'ADN. Ainsi, une fois arrivés dans le noyau des cellules, les *Parvovirus* utilisent la machinerie cellulaire afin de produire des particules virales puis, étant cytopathiques, ils conduisent à la mort de la cellule (4). Une autre propriété des *Parvovirus* est que ce sont des virus résistants. Le CPV-2 peut survivre plusieurs mois voire plus d'un an dans l'environnement sous conditions favorables, dont l'absence de lumière solaire, et il résiste à de nombreux désinfectants (2–6).

Dans la famille des Parvoviridae, il existe des virus adéno-associés et des virus autonomes. Adéno-associés signifie que ces virus ne peuvent se répliquer ou assembler les particules virales qu'avec l'aide des enzymes produites par les cellules infectées par un adénovirus. En revanche, les virus autonomes sont capables de se répliquer sans les enzymes de l'adénovirus. Ces derniers sont pathogènes. (7)

Le premier parvovirus autonome a été isolé dans les années 1960. Nommé CPV-1, ou minute virus des canidés, il cause des troubles digestifs et respiratoires chez les chiots de cinq à 21 jours et peut aussi être la cause de mortinatalité et d'avortement. Un virus génétiquement et antigéniquement non apparenté au CPV-1 a émergé dans les années 1970, probablement à partir du virus de la panleucopénie féline nommé FPV ou d'un parvovirus infectant des carnivores sauvages tels que le renard, le raton laveur ou le vison. Nommé CPV-2, ce virus a rapidement colonisé la surface du globe mais a été supplanté par les variants CPV-2a et CPV-2b qui sont apparus au début des années 1980. (2,3,7–9) Enfin, au début des années 2000, un troisième variant nommé CPV-2c a été détecté en Italie et s'est rapidement propagé aux autres pays (5). Ces trois variants sont aujourd'hui présents dans le monde tandis que le CPV-2 ne circule plus, n'étant présent que dans certaines formulations vaccinales.

Les trois variants ne différant entre eux que d'un seul acide aminé sur la protéine VP2 et ne différant du CPV-2 que de cinq à six acides aminés, il est à noter que ces virus sont source de protection croisée, propriété notamment intéressante pour la vaccination. (4,5) Ces trois variants sont actuellement responsables de la parvovirose canine et seraient cliniquement indistingables, bien que ce dernier point ne fasse pas consensus (5,10), certains auteurs suggérant une pathogénicité augmentée du variant CPV-2c, notamment chez des animaux adultes et/ou correctement vaccinés (11). Enfin, ces variants ont un spectre d'hôtes plus large que le CPV-2 initial et sont aussi la cause de maladie clinique chez les chats (2,7).

Récemment, certains virologues suggèrent de regrouper les trois variants sous l'appellation « clade CPV-2a », qui forme une branche distincte phylogénétiquement du CPV-2. Cette appellation n'étant pas celle utilisée largement dans la littérature, nous garderons l'appellation classique des trois variants dans cette thèse et nous ne ferons pas référence au « clade CPV-2a » (12).

ii. Facteurs individuels prédisposant à l'infection

AGE

Les chiots entre six semaines et six mois sont les plus sensibles pour le développement d'une parvovirose clinique (2,7,9). Les adultes peuvent aussi développer une maladie clinique mais, le plus souvent, ils ont déjà une immunité grâce à la vaccination ou par infection naturelle (7). Ainsi, s'ils contractent la parvovirose, l'infection est le plus souvent subclinique (9).

IMMUNITE

Dans les premières semaines de vie, les chiots sont protégés par les anticorps maternels, si tant est que le transfert colostral a bien été réalisé et que la mère possédait une bonne qualité et quantité d'anticorps (9). Ces anticorps maternels ont une demi-vie de huit à 13 jours (9,13,14). Ainsi, la maladie est rarement rencontrée chez les nouveaux nés, et elle se rencontre dès que la quantité d'anticorps maternels décline (9,13).

Plusieurs études ont démontré que les chiens non vaccinés ont entre deux et 12 fois plus de risques de développer une parvovirose clinique que les chiens vaccinés (15–17). De plus, l'immunité conférée chez un chiot qui survit à la parvovirose est censée le protéger d'une nouvelle infection durant 20 mois et possiblement toute la vie (2,3,9).

Nous comprenons donc que l'immunité est un facteur important de l'infection et de la déclaration d'une parvovirose clinique, cette immunité pouvant provenir d'anticorps maternels ou d'anticorps synthétisés à la suite d'une infection ou d'une vaccination réalisée à un moment approprié de la vie de l'animal (9,14). Ceci sera détaillé plus loin, dans la partie *Prévention-prophylaxie vaccinale (I.1.i.ii)*.

RACE

Concernant les races « prédisposées », il semblerait que les races à risque d'infection par le parvovirus par rapport aux chiens croisés soient principalement les races Dobermann pinscher et Rottweiler, et secondairement les races English springer spaniel, Berger allemand, Labrador retriever, American pit bull terrier et Yorkshire terrier (15,18,19). D'après une étude sur plus de 1400 cas de parvovirose menée en Australie (20), il semblerait que les chiens de chasse et les chiens de type Retriever, Spaniel, Setter, Pointer et Griffon ont une plus forte mortalité que les chiens croisés. Ces études semblent concourir au fait que certaines races sont plus sensibles à l'infection ou à la gravité clinique de la parvovirose, laissant penser à un facteur génétique déterminant la fonction immunitaire, qui pourrait jouer un rôle prédisposant à la maladie (13). En effet, l'immunité est en partie déterminée génétiquement, c'est-à-dire que les proportions en lymphocytes sanguins varient selon la race, de même que la réponse sérologique à l'infection ou à la vaccination. Certains individus sont ainsi appelés non répondeurs (13,21). Un lien a été mis en évidence entre la forte prévalence de non répondeurs à la vaccination contre la parvovirose chez les Rottweiler et les Dobermann et le fort risque d'infection et de gravité clinique dans ces races (7,22). Le facteur immunité est donc aussi à prendre en compte de manière non négligeable dans la sensibilité raciale à la parvovirose, en plus de la sensibilité individuelle liée aux concentrations en anticorps présentes dans l'organisme.

Considérant la race comme facteur protecteur contre l'infection ou la mortalité, dans leur étude rétrospective sur 283 cas confirmés de parvovirose et 834 cas contrôles d'âge équivalent, Houston et al (15) ont montré que les Cocker spaniel et les Caniches nains ont un risque plus faible de développer une parvovirose. En parallèle, une étude a démontré des plus petits taux de mortalité pour les Terriers et les chiens de travail (20).

Néanmoins, les études ne concordent pas toujours à prouver qu'une race est plus à risque d'être infectée ou de développer une forme clinique grave de parvovirose qu'une autre (16,23). Par exemple, dans leur étude rétrospective sur 94 cas de parvovirose et 188 individus contrôle, Kalli et al (16) n'ont pas montré de probabilité plus grande de déclarer une parvovirose dans une race spécifiquement, bien qu'il apparaisse dans la discussion la faible représentation des Dobermann et des Rottweiler dans leur étude.

En revanche, ce avec quoi la majorité les études et revues de la littérature sont d'accord, c'est que les chiens de pure race semblent plus à risque d'être infectés par le parvovirus que les chiens croisés ; cela étant probablement lié aux conditions d'élevage, les chiens de pure race provenant le plus souvent d'élevages où la densité de la population est plus importante et où l'hygiène peut être défectueuse. (16,20,23)

CONDITIONS D'ELEVAGE

Concernant les conditions d'élevage, il a été montré que les chiots sont plus à risque d'être infectés par le parvovirus s'ils sont issus d'un élevage, notamment s'il comporte un grand volume de chiens. (24)

SAISON

Concernant la saison, les pics de parvovirose clinique sont variables en fonction des études et des pays concernés : selon Duijvestijn et al (24), les chiots sont plus à risque d'être infectés par le parvovirus au printemps (Pays-bas). Or, dans l'étude de Houston et al (15), il y a trois fois plus de risques d'observer une parvovirose clinique en juillet, août et septembre (Canada). A l'inverse, dans leur étude sur sept ans où 654 chiens atteints de parvovirose ont été autopsiés, Pospischil et Yamaho (19) ont montré que novembre, décembre et janvier sont les mois où la parvovirose est la plus fréquente (Allemagne). Pour Kalli et al (16), aucune différence saisonnière n'a été mise en évidence (Grèce). Nous pouvons néanmoins mettre en relation les pics de parvovirose clinique au moment où les chiennes mettent bas et où les regroupements canins sur des lieux de loisir ou d'exposition sont fréquents (3,20).

GENRE

La plupart des études ne montrent pas de prédisposition de sexe ou de genre. Seuls Houston et al (15) ont démontré que, chez les chiens de plus de six mois, les mâles entiers ont deux fois plus de risques que les femelles entières de développer une parvovirose.

b. Pathogénèse

i. Type de cellules touchées

Les parvovirus requièrent des cellules en division rapide pour leur réplication (2,3,9). Ainsi, les tissus touchés sont principalement l'épithélium des cryptes intestinales et le tissu lymphoïde comme le thymus, les nœuds lymphatiques ou la moelle osseuse (9,22). Toutefois, le tropisme cellulaire varie selon l'âge de l'animal ; le myocarde pouvant être touché chez les chiots de moins de trois semaines. Le tissu nerveux peut aussi être atteint. La parvovirose est dite maladie systémique parce que le virus peut être isolé à partir d'échantillons de poumon, rate, foie, rein et de myocarde. (2,22)

ii. Pathogenèse

La réplication virale a lieu tout d'abord dans les tissus lymphoïdes de la sphère oro-pharyngée, des nœuds lymphatiques mésentériques et du thymus. Un à cinq jours après l'infection se produit une virémie marquée, qui peut durer jusqu'à 60 jours (25). Le virus se distribue alors principalement dans les cellules à division rapide de la cavité orale, la muqueuse œsophagienne, l'intestin grêle, et le tissu lymphoïde comme le thymus, les ganglions lymphatiques ou la moelle osseuse (2,9).

Selon le type de cellules touchées, les désordres engendrés sont une leucopénie sévère, une atrophie villositaire intestinale et une destruction des entérocytes des cryptes ; ces deux derniers sont responsables de malabsorption, diarrhée, vomissements, pouvant eux-mêmes engendrer une déshydratation sévère voire une hypovolémie, des déséquilibres électrolytiques et acido-basiques. La fonction de barrière de l'intestin étant atteinte et la leucopénie souvent présente, des translocations bactériennes sont possibles, et peuvent conduire à une bactériémie et une endotoxémie, parfois responsables de coagulation intravasculaire disséminée, d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), d'une dysfonction multi-organique puis de la mort. (2,3,26,27)

Il ne faut pas négliger l'importance des translocations bactériennes, de l'endotoxémie et du SIRS dans la pathogenèse de la parvovirose (3,16,26). *Escherichia coli* a été retrouvée dans les poumons ou le foie de 90% des chiots morts de parvovirose (28).

Enfin, l'infection par le parvovirus augmente le risque de développer une entéropathie chronique par la suite (29). Il est supposé que l'atrophie villositaire, la destruction des entérocytes et la lymphopénie consécutives à l'infection entraînent des conséquences sur le développement de la tolérance immunitaire aux antigènes présents dans la lumière intestinale, augmentant ainsi le risque d'entéropathie chronique répondant à un changement alimentaire (29,30). Toutefois, l'étude (29) ayant mis en évidence cet impact sur le long terme de la parvovirose n'a pas pu déterminer si cet impact était lié à l'infection virale, au traitement antibiotique souvent nécessaire lors de cette infection ou aux deux.

iii. Facteurs de l'hôte prédisposant à la sévérité clinique

TAUX DE RENOUVELLEMENT CELLULAIRE

Le principal facteur prédisposant à la sévérité clinique semble être le taux de renouvellement cellulaire, qui est naturellement élevé pour les cellules lymphoïdes et intestinales. Plus ce taux est élevé, plus la maladie est sévère (7,22).

Age

De haut taux de renouvellement cellulaire sont corrélés à l'âge de l'animal. Ainsi, Ling et al (20) ont montré que les animaux de moins de 12 mois d'âge ont une probabilité plus grande de mourir à la suite de l'infection par un parvovirus. En parallèle, dans l'étude statistique basée sur plus de 7600 autopsies, Pospischil et Yamaho (19) ont montré que 80% des cas de parvovirose entéritique autopsiés étaient des chiens de moins de six mois. La parvovirose serait ainsi plus sévère chez les chiots entre six semaines et six mois (3,7).

Affections concomitantes

De même, des affections concomitantes peuvent être responsables d'un haut taux de renouvellement cellulaire comme les infections parasitaires (*Giardia*, *Isospora*,…), virales (*Coronavirus* principalement) ou bactériennes (*Salmonella*,…) (3,7,22,31,32).

Facteurs de stress

Des facteurs de stress comme le sevrage ou la surpopulation sont aussi liés à un fort taux de renouvellement (3,22,31,32) ; en particulier durant le sevrage, car les entérocytes des cryptes ont un index mitotique plus élevé du fait des changements alimentaires et de la flore bactérienne inhérents à cette période (15).

IMMUNITE

Un autre facteur important concernant la sévérité clinique est le facteur immunitaire. Lors d'une infection par le parvovirus canin, la réponse immunitaire engendrée est de nature humorale et systémique. Une réaction immunitaire humorale locale se met en place et permet de limiter l'excrétion fécale du virus mais c'est l'immunité humorale systémique qui limite la virémie, l'excrétion fécale et qui est responsable du rétablissement clinique. L'immunité locale est considérée comme non protectrice. (2,7,32,33) L'immunité humorale est donc non seulement un facteur protecteur de l'infection, comme expliqué en partie *I.1.a.ii*, mais elle est aussi un facteur capable de limiter la sévérité clinique.

RACE

Nous pouvons rappeler ici la sensibilité particulière des races Rottweiler et Dobermann pinscher (13), mais aussi Labrador retriever, American pitbull terrier, Berger allemand (15,22), Spaniel, Setter, Pointer, Griffon (20) de développer une parvovirose grave ; ceci ayant été expliqué partiellement par la forte prévalence de non répondeurs à la vaccination chez les Rottweiler et les Dobermann pinscher (13,14) ou par le fait que la fonction immunitaire est déterminée génétiquement et qu'il existe une grande variation entre les différentes races concernant la proportion en lymphocytes sanguins ou encore réponse sérologique à la vaccination (21). Néanmoins, nous rappelons que toutes les études n'ont pas réussi à trouver une corrélation entre race et issue de la maladie (16,23).

MASSE CORPORELLE

Enfin, une étude s'attachant aux facteurs de risque de mortalité de la parvovirose a montré que les chiens de plus faible masse corporelle sont plus à risque de mourir et que la perte de masse est significativement corrélée avec une augmentation du risque de mortalité. (34)

c. *Transmission*

i. Voies de transmission

La parvovirose canine se transmet par voie féco-orale (7,22) et par voie oro-nasale (22,35). Cette transmission peut être directe à partir de selles ou de vomissements issus d'un individu infecté, ou bien indirecte à partir de l'environnement ou de matériel souillé par de la matière contaminée (2,3,7,22). Nous rappelons que le parvovirus peut survivre plusieurs années dans l'environnement et plusieurs mois dans le pelage, ce qui permet de nombreuses infections indirectes et ce qui rend son éradication compliquée, entre autres causes (2,3,14).

ii. Incubation

L'incubation peut s'étendre de deux à 14 jours mais dure principalement quatre à sept jours (2,3,9).

iii. Excrétion fécale du virus

L'excrétion virale dans les selles commence trois à quatre jours après une exposition orale (2,7,33) et quelques jours avant le début des signes cliniques de la maladie (2,9,33).

La durée d'excrétion du virus dans les selles dépend de la méthode de détection utilisée. Deux revues de la littérature s'accordent à dire que l'excrétion dure trois à quatre semaines après l'infection (22,31) et certains auteurs (7,36) rapportent que cette excrétion décline considérablement après une voire deux semaines. Or, dans un article de Decaro et al (37), les auteurs ont montré que le parvovirus peut être détectée par PCR temps réel jusqu'à 50 jours post-infection. Cette étude porte sur six chiots bergers allemands provenant de deux portées différentes et infectés par une souche CPV-2c. Les auteurs mettent néanmoins en garde sur le fait que la PCR détecte des particules virales sans déterminer si elles sont encore infectieuses. Avec les méthodes d'hémagglutination et d'isolation virale, le virus n'a été détecté que jusqu'à 11 jours (médiane de 4,5 jours) et 13 jours (médiane de 6,5 jours) respectivement. De plus, il a été montré que des chiots n'étaient plus contagieux pour des chiens sensibles dès 25 jours après infection (38), et un auteur (2) rapporte que l'excrétion fécale de virus infectieux dure maximum 10 jours après inoculation.

En parallèle, il a été montré dans une étude (39) que 2 % des chiens adultes cliniquement sains avec des titres en anticorps considérés comme protecteurs ont excrété une faible quantité de souche virale de terrain dans leurs selles avant la vaccination. L'hypothèse est alors émise que l'immunité humorale locale ne soit pas corrélée à l'immunité humorale systémique, permettant ainsi l'excrétion fécale du virus malgré un titre en anticorps considéré comme protecteur. Des auteurs préconisent donc de plus amples investigations afin de déterminer précisément les relations entre statut immunitaire, excrétion du virus dans les selles et infection active. (25,39) Cela soulève par ailleurs des interrogations quant à la contamination environnementale, étant donné que même des chiens cliniquement sains peuvent excréter du parvovirus dans leur selles (39), et que des animaux infectés excrètent des particules virales jusqu'à 50 jours après l'infection (37).

d. *Signes cliniques*

i. Forme entérique

La forme clinique la plus commune est une entérite aiguë chez les chiots entre six semaines et six mois. Cette entérite commence initialement par des signes non spécifiques comme la léthargie, l'anorexie, la dépression et la fièvre puis d'autres signes apparaissent, tels que des vomissements, une diarrhée de l'intestin grêle pouvant être mucoïde à hémorragique avec des selles de consistance molle à aqueuse. Une douleur abdominale marquée est fréquemment observée (3). On peut par ailleurs noter une déshydratation voire un choc hypovolémique avec des muqueuses pâles, un temps de recoloration capillaire augmenté, un pouls filant, une tachycardie et une température des extrémités plus faible. La fièvre élevée (jusqu'à 41°C) (2) peut aussi laisser place à une hypothermie (3,16).

De plus, le virus conduisant à la destruction des cellules des cryptes intestinales ainsi que des précurseurs lymphoïdes, il permettrait ainsi aux bactéries d'accéder à la circulation sanguine. Ainsi, des signes d'endotoxémie, de septicémie à coliformes, de SIRS ou de dysfonctionnement multi-organique peuvent être observés. La mort de l'animal peut aussi se produire. (2,3,16,23,28,31,40)

Il est à noter que la diarrhée hémorragique serait une conséquence de l'endotoxémie et de la production de cytokines, et ne semblerait pas dériver directement de l'infection virale (27,40).

ii. Forme subclinique

La forme asymptomatique est une forme subclinique de parvovirose, dans laquelle les chiens excrètent le virus sans exprimer aucun symptôme. Elle arrive chez les chiens adultes (7) ou chez les chiots encore protégés de la maladie clinique par les anticorps maternels (2).

iii. Myocardite

La myocardite est une forme clinique de parvovirose extrêmement rare de nos jours du fait de l'utilisation largement répandue de vaccins. Elle s'observe principalement à la suite d'une infection in utero ou chez les chiots de moins de huit semaines nés d'une mère non vaccinée. Les symptômes observés varient entre une dyspnée, des signes de congestion cardiaque ou une mort subite. Ils peuvent être précédés de signes digestifs. (2,3)

iv. Autres formes cliniques

D'autres formes cliniques extrêmement rares de parvovirose peuvent aussi être observées, comme un érythème polymorphe ou des signes neurologiques. Ces derniers peuvent être causés par une méningite ou une leucoencéphalite lympho-histiocytaire mais sont le plus souvent secondaires aux troubles de la coagulation, à l'hypoglycémie ou à l'hypoxie présents lors de la maladie. (2,3)

v. Complications

Des complications liées à l'état clinique de l'animal peuvent être présentes comme une intussusception intestinale, une hypoglycémie, des œdèmes, ou une bronchopneumonie par fausse déglutition (3,31,35,41). Des thromboses ou phlébites peuvent aussi être observées en conséquence de l'état d'hypercoagulabilité (2). Enfin, des infections au niveau du site du cathéter peuvent se produire (2).

e. Signes paracliniques

i. Imagerie

Les signes radiographiques sont non spécifiques (22). De même, aucun signe échographique n'est pathognomonique (22,31,42), bien que des modifications évocatrices d'une parvovirose puissent être mises en évidence, comme l'observation d'un iléus intestinal avec la présence de fluides et de gaz dans les anses, des intestins hypo-motiles ou encore une diminution de l'épaisseur de la muqueuse duodénale ou jéjunale plus ou moins associée à une moucheture hyperéchogène de la muqueuse (42). Une lymphadénite mésentérique modérée peut aussi être observée (3). La sévérité des signes échographiques est corrélée avec la condition clinique des animaux infectés et avec l'histopathologie (42).

ii. Hématologie

Les signes paracliniques les plus fréquemment observés lors de parvovirose sont causés par la destruction des précurseurs hématopoïétiques dans la moelle osseuse, le thymus, les nœuds lymphatiques et la rate, ainsi qu'à une augmentation de la demande en globules blancs par le tractus intestinal inflammé. Ils sont aussi la conséquence de l'endotoxémie et parfois du sepsis. Ils consistent en une diminution marquée du nombre de leucocytes et d'une lymphopénie, parfois accompagnée de neutropénie ou de neutrophilie en cas de sepsis. (3,16,22,31,43,44)

Ainsi, monocytose et leucocytose neutrophilique sont aussi possibles selon les cas (16,44). Bien qu'une leucopénie soit le plus souvent présente, le nombre de leucocytes peut donc être dans les valeurs usuelles si une neutrophilie est induite par des translocations bactériennes et compense la lymphopénie provoquée par le parvovirus (5).

Concernant les globules rouges, une anémie peut être observée, dont les causes principales sont l'hémorragie intestinale liée à la destruction de l'épithélium des cryptes ainsi que la fluidothérapie (3,22). Cette anémie n'est donc pas expliquée par la suppression de l'érythropoïèse car les globules rouges ont une durée de vie qui excède largement la durée de l'expression clinique de la parvovirose (43,45).

Une baisse de la production plaquettaire causée par l'action directe du virus mais aussi par des composés immunologiques peut être mise en évidence. Il est par ailleurs important de noter que la thrombocytopénie, même subclinique, peut altérer la perméabilité vasculaire et contribuer à la dissémination extravasculaire du virus. (22) Une thrombocytose peut néanmoins être présente (16).

Enfin, un état d'hypercoagulabilité peut être présent en cas de parvovirose (2,3). Ainsi, une augmentation du temps de thromboplastine partielle activée et de la concentration en fibrinogène et une diminution de l'activité de l'antithrombine peuvent être observés (3). Cet état d'hypercoagulabilité pourrait être mis en lien avec la perte d'antithrombine III au niveau intestinal, un processus médié par des endotoxines ou des cytokines liées à l'inflammation systémique, ou par des dommages endothéliaux et une hyperfibrinogénémie, sans qu'aucune de ces causes n'ait réellement été démontrée (22,46).

iii. Biochimie

Concernant les paramètres biochimiques, une hypoglycémie ou une hyperglycémie légère à modérée peuvent être observées (16).

Une hypoprotéinémie, une hypoalbuminémie, une hypogammaglobulinémie, ainsi qu'une hyper-alpha2-globulinémie peuvent aussi apparaître. Ce dernier phénomène est à mettre en lien avec la synthèse hépatique de protéines de la phase aigüe de l'inflammation. (47)

Une augmentation des protéines de la phase aiguë de l'inflammation peut aussi être notée chez les chiens atteints de parvovirose, dont principalement l'augmentation de la protéine C-réactive (CRP). En effet, plus la maladie est sévère et plus la CRP va être augmentée (48). Une autre étude corrobore ces résultats, en démontrant que la CRP augmente significativement entre les survivants et les non survivants à l'admission, 12h et 24h après l'admission (26).

Le Tumor necrosis factor (TNF) et l'endotoxine sont augmentés dans le plasma des chiens affectés par la parvovirose, tandis qu'ils ne sont pas détectables chez des chiens sains (27).

Des signes non spécifiques peuvent aussi être observés comme l'augmentation de l'urée et de la créatinine, en lien avec une insuffisance pré-rénale causée par la déshydratation. De même, l'augmentation des PAL, ALAT et de la bilirubinémie peut être expliquée par l'hypoxie hépatique provoquée par l'hypovolémie, l'absorption de toxines à la suite de la perte de la barrière intestinale ou parfois l'âge de l'animal (16,22,49), car il y a une augmentation des PAL d'origine osseuse chez le jeune animal.

Une augmentation des peroxydes lipidiques érythrocytaires liée à l'altération des concentrations en enzymes antioxydantes peut être observée. Ces signes de stress oxydatifs peuvent aussi être reliés à la destruction des globules rouges et donc l'anémie. (22,50) En parallèle, une augmentation des triglycérides sériques et une diminution du cholestérol total sérique ainsi qu'une diminution des lipoprotéines de haute densité peuvent aussi être remarqués, en particulier chez les chiens sévèrement atteints par la parvovirose (51).

Enfin, une diminution des concentrations plasmatiques en citrulline, qui est un acide-aminé produit par le foie et les intestins et est donc un marqueur de souffrance des entérocytes, a été observée chez les chiens atteints de parvovirose en comparaison à des chiens sains (34).

iv. Endocrinologie

Un taux de cortisol (supérieur à 248 nmol/L) et une concentration en thyroxine basse (inférieure à 8,12 nmol/L) ont été observés à l'admission chez des animaux atteints de parvovirose en comparaison à des chiens sains (cortisol à 77 nmol/L et thyroxine à 35 nmol/L). Ces indicateurs sont restés extrêmes à 24 et 48h chez les chiens malades qui n'ont pas survécu. En comparaison, les chiens qui ont survécu avaient des valeurs en cortisol plus basses et des valeurs en thyroxine plus hautes dès 24h après l'admission. (52)

Dans une autre étude, Schoeman et Herrtage (53) ont montré que les concentrations en thyroxine libre et en thyroxine sont significativement plus faibles chez les chiens atteints de parvovirose que chez les chiens sains, et sont encore significativement plus faibles chez les chiens qui n'ont pas survécu en comparaison à ceux qui ont survécu.

v. Equilibre ionique

Concernant les désordres électrolytiques, les troubles observés sont principalement ceux liés aux vomissements, à la diarrhée et à l'anorexie comme l'hypokaliémie, l'hyponatrémie ou l'hypochlorémie (16,22,31,49,50).

D'autres troubles peuvent être notés comme l'hypocalcémie ou l'hypomagnésémie (16,31). Néanmoins, dans une étude prospective comportant 72 chiens atteints de parvovirose, les concentrations en magnésium total ou en magnésium ionisé n'ont pas été significativement différentes entre les chiens sains et les chiens atteints de parvovirose, ni entre les chiens qui ont survécu et ceux qui sont morts de la parvovirose (54).

vi. Equilibre acido-basique

Nous pouvons finalement préciser que des désordres acido-basiques peuvent être observés en cas de parvovirose, et qu'ils varient entre acidose métabolique ou alcalose métabolique en fonction de la sévérité des vomissements et de la perte des ions HCO3- au niveau intestinal. (22,55)

f. Diagnostic différentiel

Un diagnostic différentiel doit être réalisé entre la parvovirose et d'autres causes de gastroentérite aigüe. Nous pouvons citer d'autres infections virales telles que la coronavirose ou la maladie de Carré, des infections bactériennes comme la salmonellose, ou encore la pancréatite, l'hypoadrénocorticisme, les manifestations aiguës de maladie chronique de l'intestin, l'intussusception intestinale, le corps étranger digestif ou diverses intoxications. (3)

g. Démarche diagnostique

Le diagnostic de parvovirose s'effectue grâce à la combinaison de nombreux critères.

i. Anamnèse, commémoratifs et signes cliniques

Premièrement, la présence de signes cliniques liés à un trouble gastrointestinal aigu tels que des vomissements aigus, une diarrhée d'odeur nauséabonde et d'aspect variable, associés à une atteinte de l'état général avec léthargie et anorexie chez un chiot non vacciné ou dont le protocole de primo-vaccination n'est pas terminé est fortement évocateur de parvovirose (2). Il est important d'écarter au moment de l'anamnèse l'hypothèse d'une intoxication.

ii. Examens complémentaires

IMAGERIE MEDICALE

Des examens complémentaires comme la radiographie abdominale ou l'échographie abdominale sont intéressants pour écarter des maladies du diagnostic différentiel, comme le corps étranger digestif ou l'intussusception intestinale (3).

ANALYSES SANGUINES

La numération formule sanguine, la biochimie, l'ionogramme ou la mesure des gaz sanguins permettent quant à eux d'adapter la prise en charge thérapeutique, en indiquant par exemple la réalisation de transfusion, en aiguillant la correction des désordres acido-basiques et électrolytiques ou la prise en charge de l'hypoglycémie, tout ceci dans le but de maximiser les chances de réussite du traitement (22,31). Ces examens sont aussi utiles pour caractériser la gravité de la maladie et évaluer le pronostic en fonction de paramètres connus, qui affectent la durée d'hospitalisation ou la survie de l'animal.

TESTS D'IDENTIFICATION VIRALE

La suspicion peut ensuite être confirmée à l'aide de tests fécaux détectant les antigènes viraux. Ces tests rapides se réalisent au chevet du patient, principalement quatre à sept jours après l'infection ce qui correspond au pic d'excrétion maximal du virus dans les selles, et sont capables de détecter aussi bien le variant CPV-2c que les variants CPV-2a et 2b (2,3,5,10). Leur spécificité est supérieure à 90 % mais leur sensibilité est variable de 16 à 80 % selon la

méthode de gold standard définie dans les études (3,10,31,56,57). Des faux négatifs existent en effet si le test est réalisé en dehors du pic d'excrétion fécale, si les particules virales sont diluées par la diarrhée ou même neutralisées par les anticorps se retrouvant dans la lumière intestinale (2,3,5,57). Plus rarement, des faux positifs peuvent être observés si le test est réalisé moins de dix jours après une vaccination par un vaccin vivant atténué (2). Une étude (39) a montré qu'environ un quart des chiens vaccinés avec un vaccin vivant atténué utilisant la souche CPV-2 excrètent le virus dans leur selles. La réalisation d'une PCR temps réel, c'est-à-dire quantitative, peut donc être indiquée dans ces cas car il a été montré que l'excrétion virale restait plus faible chez un animal vacciné que chez un animal infecté naturellement. L'utilisation de la technologie MGB (minor groove binder) lors de la réalisation des PCR temps réel permet plus précisément de différencier souche vaccinale et souche de terrain (2,5).

La PCR sur échantillon de selles peut aussi être réalisée dans un laboratoire. C'est actuellement la technique la plus spécifique et la plus sensible, notamment car elle n'est pas affectée par la présence d'anticorps dans la lumière intestinale (5). Elle est intéressante si la suspicion clinique est forte avec un test antigénique négatif. En revanche, des faux positifs existent avec cette technique dans certains cas de désordre intestinal chronique concomitant ou en cas de vaccination récente avec un vaccin vivant atténué (3,39). Dans ce dernier cas, la réalisation d'une PCR temps-réel permet de trancher entre animal vacciné ou animal infecté naturellement (2,3,5,39). Une PCR sur sang récolté dans un tube EDTA peut aussi s'avérer utile pour le diagnostic de parvovirose dans les dernières étapes de l'infection, étant donné que la virémie dure longtemps (5,37,58).

Il est à noter que la caractérisation du variant a peu d'intérêt en pratique clinique, étant donné que le pronostic et le traitement ne sont pas affectés par la souche infectante (5).

La méthode d'hémagglutination sur hématies de porc peut aussi être réalisée pour l'identification du parvovirus, l'hémagglutination étant une caractéristique de ces virus (2). Pour avoir une sensibilité optimale, la capacité d'hémagglutination du virus doit être conservée. De plus, cette technique est difficile à mettre en œuvre car elle nécessite des érythrocytes frais. Enfin, sa sensibilité est bien inférieure à celle de la PCR. (5,57)

L'isolation virale à partir de tissus ou de selles est une méthode diagnostique principalement utilisée en recherche car elle est longue à mettre en œuvre avec une période d'incubation de cinq à dix jours et elle nécessite la disponibilité de cultures cellulaires. De plus, d'autres méthodes telles que l'immunofluorescence ou l'hémagglutination sont nécessaires pour identifier les antigènes viraux. Sa sensibilité est inférieure à celle de la PCR. (5,57)

La microscopie électronique est aussi une méthode diagnostique rarement utilisée en pratique. Elle permet d'identifier la morphologie des parvovirus et d'identifier des co-infections, notamment avec le coronavirus (3). Cette méthode reste néanmoins peu spécifique et sensible (5).

TESTS SEROLOGIQUES

Des tests sérologiques sont aussi réalisables et utilisent la méthode ELISA (tests rapides réalisables en clinique) ou des méthodes de titrage d'anticorps comme l'inhibition de l'hémagglutination (IH) ou la neutralisation virale (NV).

Les titres en anticorps sériques peuvent être détectés dès trois à quatre jours après l'infection et restent constants durant au moins un an (2). Ainsi, les tests sérologiques ne sont utiles pour le diagnostic d'une infection active que si ce sont les IgM qui sont dosées (22), ou si une séroconversion est mise en évidence par IH ou NV (2). Les tests sérologiques servent donc plutôt à vérifier la qualité de l'immunité de l'animal, qu'elle provienne d'anticorps maternels ou d'anticorps synthétisés à la suite d'une vaccination, car le titre en anticorps du sérum mesuré par IH ou NV est globalement bien corrélé avec l'immunité (2). Bien que l'IH soit la méthode gold standard pour l'évaluation de l'immunité humorale au CPV-2, Cavalli et al (59) suggèrent que cette technique n'est pas la plus adéquate pour évaluer l'immunité protectrice des chiens et que la méthode de NV serait plus appropriée.

iii. Histopathologie

Après le décès de l'animal, l'histopathologie peut être pratiquée. L'hybridation in situ peut permettre d'augmenter la sensibilité de détection du virus dans les tissus. (3)

h. Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques présentés ici affectent la durée d'hospitalisation ou la survie de l'animal. Certaines études se sont attachées à démontrer la valeur pronostique de certains biomarqueurs à l'admission de l'animal, mais d'autres ont permis d'établir un pronostic en fonction de la valeur ou de la variation de ces biomarqueurs jusqu'à 24 ou 48 heures après admission.

i. Epidémiologiques

Des articles et revues de la littérature s'accordent à dire que le jeune âge (3,7,19,20,22,60), certaines races ou le fait d'être de pure race (2,3,13,20,21,32), un faible poids (34), ou encore la présence d'affections concomitantes (3,7,22,31,32) sont des facteurs pronostiques négatifs pour la survie de l'animal. Ceci a été détaillé dans la partie *I.1.b.iii*.

L'immunité et l'historique vaccinal sont aussi des facteurs à prendre en compte pour le pronostic (7,13).

Enfin, Ling et al (20) ont montré que la saison avait un impact sur le pronostic de l'animal, ce dernier ayant plus de risques de mourir s'il est atteint de parvovirose en été.

ii. Cliniques

Dans leur étude sur 94 chiots atteints de parvovirose et 188 chiots contrôle d'âges similaires, Kalli et al (16) ont montré que la présence de vomissements ou de dépression à l'admission augmente la durée d'hospitalisation de 2 et 1,75 jours respectivement.

iii. Hématologiques

L'absence de leucopénie inférieure à 4 500 C/µL et de lymphopénie inférieure à 1 000 C/µL 24h post admission est associée à une valeur prédictive positive (VPP) de 100% de survie, et respectivement 97% et 100% de survie 48h post admission. De plus, en comparant les valeurs à l'admission et 24h après, le nombre de lymphocytes et de leucocytes était significativement supérieur 24h après admission dans le groupe des survivants. (43)

D'après une autre étude (16), les chiens présentant une lymphopénie inférieure à 1 000 C/µL à l'admission avaient une durée d'hospitalisation plus longue de près de deux jours que les chiens ayant une valeur en lymphocytes supérieure à 1 000 C/µL.

Enfin, dans une étude rétrospective sur 70 chiots entre deux et six mois présentant une diarrhée aiguë et 15 chiots sains servant de contrôle, Dinler (44) a documenté l'utilité du ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR) à l'admission pour évaluer la sévérité d'une maladie provoquant une diarrhée aiguë. Ce ratio permet de prédire la mortalité avec une sensibilité de 64 % et une spécificité de 78 % si sa valeur est supérieure à 4,47. L'auteur met néanmoins en garde quant à l'interprétation de ce ratio, dont les valeurs de référence peuvent être très larges. Il préconise donc de considérer l'âge de l'animal avant d'interpréter le NLR.

iv. Biochimiques

Kalli et al 2010 (16) ont par ailleurs montré que les chiens comportant une hypoalbuminémie inférieure à 2,3 g/dL à l'admission avaient une durée d'hospitalisation plus longue de deux jours et demi comparé aux chiens ne présentant pas cette hypoalbuminémie.

Dans une étude prospective sur 79 chiens atteints de parvovirose, McClure et al (26) ont démontré que l'augmentation de la CRP supérieure à 97,3 mg/L 24h post admission a une sensibilité de 87 % et une spécificité de 79 % de prédire la mort de l'animal. De plus, la durée d'hospitalisation chez les survivants était plus longue chez ceux dont la concentration en CRP était élevée. Selon ces auteurs, la mesure de la concentration en CRP est très intéressante pour évaluer le pronostic car cette protéine augmente rapidement, elle est indépendante de la race, de la taille de l'animal et même de l'administration de médicaments. De plus, Kocaturk et al (48) ont montré que plus la parvovirose est sévère, plus la CRP est élevée.

Le TNF a été mesuré dans le sérum de chiots infectés et une association significative a été mise en évidence entre l'augmentation de l'activité TNF et la mortalité (27).

L'hypocholestérolémie inférieure à 2,6 mg/dL serait observée chez les chiens les plus sévèrement atteints par la parvovirose et les concentrations en cholestérol total sérique seraient plus basses chez les chiens qui n'ont pas survécu à la maladie (51).

Enfin, Panda et al (50) ont montré que les chiens les plus sévèrement affectés avaient une augmentation significativement supérieure des peroxydes lipidiques érythrocytaires et de l'activité de la catalase, qui est une enzyme antioxydante, que les chiens légèrement affectés par la parvovirose.

v. Facteurs hormonaux

Schoeman, Goddard et Herrtage (52) ont montré qu'une augmentation du taux de cortisol supérieure à 224 nmol/L 48h après l'admission avait une valeur prédictive positive de mortalité de 100 %, avec une sensibilité de 75 % et une spécificité de 100 %. Dans cette même étude, nous rappelons que les non-survivants ont gardé des valeurs en cortisol hautes et des valeurs en thyroxine basses 24 et 48h après l'admission, tandis que les chiens qui ont survécu ont eu une diminution significative du cortisol et une augmentation légère mais significative de la thyroxine. De même, dans une autre étude, Schoeman et Herrtage (53) ont montré que les non-survivants avaient des valeurs en thyroxine significativement plus basses que les survivants aux moments de l'admission et 24h et 48h après l'admission.

vi. Facteurs ioniques

Panda et al (50) ont montré que les chiens sévèrement affectés par la parvovirose avaient une kaliémie significativement plus basse que les chiens sains, sans qu'un seuil n'ait été établi.

vii. Scores et index de gravité

Plusieurs scores ont été établis afin de pouvoir grader la sévérité des troubles gastrointestinaux, cette gradation permettant ainsi d'évaluer le pronostic et d'adapter la prise en charge. Ces scores sont différents si la maladie est aiguë (44,61,62) ou chronique (63,64). De plus, certains prennent en compte uniquement les manifestations cliniques de la maladie (62,63), tandis que d'autres intègrent des paramètres hématologiques à l'évaluation (61,64).

Ainsi, l'APPLE score et l'APPLE fast score (61) prennent en compte des critères cliniques, comme l'état de vigilance de l'animal, mais aussi des critères paracliniques, comme le dosage d'albumine, de glucose, de lactates et la quantité de plaquettes, pour pouvoir grader la sévérité de maladies dans le contexte des soins intensifs, qui s'applique notamment à certains cas de parvovirose.

En revanche, le CADSI (62) prend uniquement en compte des paramètres cliniques, qui sont décrits dans le tableau page suivante. Il est adapté pour les entéropathies aiguës, comme la parvovirose.

Tableau I : Score assigné à différents symptômes cliniques en cas de diarrhée aiguë
Le CADSI est un index, qui correspond à la somme des scores pour chacun des paramètres que sont l'activité, l'appétit, la fréquence de vomissements, la consistance des selles et la fréquence de défécation.

Score	Activité	Appétit	Fréquence de vomissements	Consistance des selles	Fréquence de défécation
0	Normale	Normal	Absence	Normale	Normale
1	Légèrement ↓	Légèrement ↓	1 x/j	Humides	2-3 x/j
2	Modérément ↓	Modérément ↓	2-3 x/j	Molles	4-5 x/j
3	Sévèrement ↓	Sévèrement ↓	> 3 x/j	Aqueuses	> 5 x/j

Source : (62)

Par ailleurs, certains articles ont défini des grilles pour grader la sévérité clinique de la parvovirose plus spécifiquement. Nous citerons deux grilles qui ont été réutilisées pour l'étude rétrospective (partie *II* de ce document).

Tableau II : Score assigné à différents symptômes cliniques en cas de diarrhée aiguë, dont la parvovirose

Scores	Consistance des selles	Vigilance	Déshydratation
0	Normales, bien moulées	Normale	Absente (yeux normaux et brillants)
1	Molles	Dépression légère	Légère (pli de peau inférieur à 3s)
2	Semi-liquides	Dépression modérée	Modérée (pli de peau entre 3 et 10s)
3	Liquides, aqueuses	Dépression sévère	Sévère (pli de peau supérieur à 10s)

Sources : (50,65)

Tableau III : Score assigné à différents symptômes cliniques et paracliniques en cas de parvovirose

Scores	Consistance des selles	Vigilance	Déshydratation	Leucocytes (10^3 C/µL)
0	Normales, bien moulées	Normale	Absente (yeux normaux et brillants)	5,5 – 12,5
1	Molles	Dépression légère	Légère (pli de peau inférieur à 3s)	4,5 – 5,49 ou 12,51 – 15
2	Semi-liquides	Dépression modérée	Modérée (pli de peau entre 3 et 10s)	3,5 – 4,49 ou 15,01 – 17,5
3	Liquides, aqueuses	Dépression sévère	Sévère (pli de peau supérieur à 10s)	< 3,5 ou > 17,5

Sources : (48,50,51)

Tableau IV : Caractérisation de la gravité des diarrhées aiguës, après addition des scores assignés aux symptômes présentés dans les tableaux II et III

Index de gravité		Sévérité du cas
selon Panda et al Tableau II (50)	selon Kocaturk et al Tableau III (48)	
0		Chien sain
1-3	1-4	Maladie légère
4-6	5-8	Maladie modérée
7-9	9-12	Maladie sévère

Sources : (48,50)

Enfin, nous avons développé l'importance du SIRS dans la pathogénèse de la parvovirose. C'est pourquoi certains auteurs se sont attachés à étudier le lien entre les critères du SIRS et le pronostic.

Dans l'étude de Kalli et al (16), il a été montré que le risque de mortalité est bien supérieur chez les chiens présentant les signes du SIRS (3 critères sur 4) à l'admission comparé à ceux ne les présentant pas. Les valeurs retenues pour les critères étaient :

- ✓ fréquence cardiaque (FC) > 140 bpm
- ✓ fréquence respiratoire (FR) > 30 mpm
- ✓ température rectale (Tr) > 39,2 °C ou < 37,8 °C
- ✓ comptage leucocytaire > 17 000 celulles/µL ou < 6000 cellules/µL.

En revanche, une étude sur 72 chiens atteints de parvovirose a montré que la grille du SIRS telle qu'elle est décrite en 1991 n'est pas corrélée avec l'issue (23). Il faut toutefois noter que seulement deux des quatre critères suivants étaient utilisés pour caractériser le SIRS :

- ✓ FC > 140 bpm
- ✓ FR > 30 mpm ou pression en CO2 veineuse ou artérielle < 32 mmHg
- ✓ Tr > 39,4 °C ou < 37,8 °C
- ✓ comptage leucocytaire > 16 000 celulles/µL ou < 6000 cellules/µL ou encore neutrophiles non segmentés > 3%.

De plus, dans cette même étude, ce sont les signes du SIRS selon la définition de 2001 qui sont corrélés avec la mortalité. Ces signes sont les mêmes que ceux de 1991, avec en plus des critères impliquant le temps de recoloration capillaire et la couleur des muqueuses.

Nous précisons que l'absence d'anomalie des critères cités précédemment est aussi une information importante à prendre en compte pour le pronostic de l'animal (66).

i. Méthodes de prévention

i. Prophylaxie sanitaire

En zone saine, le maintien d'une bonne hygiène dans un chenil est indispensable pour limiter la survenue et la progression des maladies. Bien que la socialisation du chiot dès son acquisition soit de première importance, il faut s'astreindre à sortir le chiot dans une zone où la pression d'infection est connue et faible, avec des animaux en bonne santé, par exemple à l'école du chiot. Un groupe d'experts internationaux proposant la mise à jour des protocoles de vaccination (WSAVA) reconnait la nécessité de socialisation pour le chiot, qui est tout à fait possible si les recommandations précédemment citées sont respectées et si la primo-vaccination en cours du chiot est correctement effectuée (13), ce qui sera détaillé par la suite.

En zone infectée, lorsqu'un animal est atteint de parvovirose, il faut procéder à son isolement. La durée de l'isolement ne fait pas consensus. Selon certaines sources, le chien peut rester contagieux pour d'autres chiens sensibles jusqu'à 25 jours post infection (38), tandis que d'autres rapportent que la période d'excrétion de virus infectieux excède rarement 10 jours après inoculation (2). Avec des méthodes de détection extrêmement sensibles comme la PCR temps réel, le parvovirus peut être détecté dans les selles jusqu'à 50 jours post infection, sans qu'il ait été prouvé que cette excrétion puisse engendrer l'infection d'animaux sensibles (37). De plus, des mesures de biosécurité classiques doivent être entreprises. Le matériel en contact avec le chien doit rester dans l'enceinte qui lui est réservée. Il est par ailleurs nécessaire d'enfiler une surblouse, des surchaussures et de se laver correctement les mains afin d'éviter la contamination des autres chiens vivant à proximité. Les selles doivent aussi être ramassées et jetées. Enfin, à la fin de l'épisode, un nettoyage et une désinfection accrues du matériel et des locaux sont nécessaires. Or, les ammoniums quaternaires sont inefficaces pour inactiver le parvovirus canin (6). L'utilisation de soude diluée au 1/30 durant dix minutes à une heure est préconisée (2). Le peroxymonosulfate de potassium et les aldéhydes, tels que le formaldéhyde ou le glutaraldéhyde, sont aussi efficaces contre les virus non enveloppés, avec un temps de contact minimal de dix minutes (2,3). Le lavage de l'animal est préconisé pour éliminer les particules infectieuses de son pelage (3).

ii. Prophylaxie médicale – vaccination

INTERET DE LA VACCINATION

La vaccination contre la parvovirose est considérée comme un vaccin essentiel, c'est-à-dire que tous les chiens devraient être vaccinés indépendamment de leur environnement direct ou de leur localisation géographique contre cette maladie d'importance majeure. La vaccination contre la parvovirose avec des vaccins atténués protège à 98% contre la maladie clinique. (13)

PROTECTION CROISEE

Comme nous l'avons évoqué dans le paragraphe *I.1.a.i*, les trois variants CPV-2a, CPV-2b et CPV-2c et le CPV-2 sont source de protection croisée. En effet, les variants ne différant pour la protéine de capside VP2 que de cinq à six acides aminés du CPV-2, une vaccination par cette souche induit aussi une immunité protectrice à l'encontre de tous les variants (4,14,67,68). De même, il a été montré dans un essai randomisé qu'une vaccination à six et neuf semaines d'âge à l'aide d'une souche CPV-2b chez des chiots beagle dépourvus d'anticorps maternels engendrait une réponse sérologique considérée comme protectrice pour les variants CPV-2a, -2b, et -2c (69). Un essai contrôlé impliquant la vaccination de cinq chiots à trois semaines d'intervalle à l'aide d'une souche CPV-2b, puis une mise à l'épreuve trois semaines plus tard avec une souche CPV-2c, a montré la protection contre les signes cliniques de la maladie (70).

Néanmoins, l'efficacité des vaccins concernant les différentes souches et variants circulants sur le terrain a été remise en cause dans quelques études et rapports de cas (2,5,11,59). Ainsi, des cas de parvovirose dans un élevage en Italie, causés par le variant CPV-2c, ont été rapportés chez des chiens adultes correctement vaccinés (11). De plus, une étude menée en 2007 a rapporté que les anticorps neutralisants vis-à-vis des trois variants sont produits en plus faible quantité lors d'une vaccination par le CPV-2, tout en restant supérieure au seuil de protection contre la maladie clinique et l'infection ; ce seuil étant un titre supérieur ou égal à 1 :80 mesuré par IH (59). Ce seuil de protection est par ailleurs discuté, car il a été rapporté que certaines souches étaient capables d'induire la maladie malgré un titre en anticorps maternels supérieurs à 1 :80 (14). Par ailleurs, la plupart des études démontrant l'efficacité de la vaccination à l'encontre des trois variants ont exposé un faible nombre de chiots à une souche infectieuse trois à quatre semaines après la dernière vaccination, au moment où la quantité d'anticorps est maximale (67,68,70). Ceci soulève des doutes quant à la réelle efficacité de cette vaccination sur la durée (11). En parallèle, il est suggéré que l'immunité conférée par ces vaccins décroisse conséquemment avec le temps et que certains chiens adultes correctement vaccinés puissent tout de même contracter la maladie, notamment si la souche infectante est plus virulente ou possède un tropisme plus fort pour les chiens adultes, comme ce peut être le cas pour certaines souches du variant CPV-2c (5,59).

Toutefois, les observations de terrain semblent suggérer que les vaccins sont efficaces dans la grande majorité des cas contre les souches circulantes, étant donné que la plupart des animaux infectés par le parvovirus sont des chiots dont la quantité en anticorps maternels diminue (5). De plus, une étude menée entre 2013 et 2018 montre que plus de 90% des cas de pharmacovigilance rapportant un manque d'efficacité du vaccin concerne les jeunes animaux de moins d'un an. La plupart sont des animaux n'ayant pas reçu le rappel de vaccination entre six mois et un an d'âge (71).

Ainsi, la majorité des échecs vaccinaux aurait lieu chez les jeunes animaux, il paraît alors intéressant d'étudier les autres causes de ces échecs vaccinaux, qui peuvent venir de l'hôte d'une part, ou du vaccin d'autre part.

ECHECS VACCINAUX

Les échecs vaccinaux peuvent provenir d'une erreur de stockage ou de transport du vaccin, ce qui est peu probable au vu de la grande résistance du virus dans l'environnement. Ces échecs peuvent aussi provenir d'un problème lors de l'injection ou d'une absence d'injection conduisant au non-respect des protocoles vaccinaux. (14)

Les échecs vaccinaux peuvent aussi être liés à l'état physiologique ou pathologique de l'animal : présence de maladies intercurrentes, carences alimentaires, immunosénescence liée à l'âge, ou bien à des facteurs génétiques : il existe en effet des non répondeurs à la vaccination, et la fréquence de non-répondeurs diffère en fonction des races (14). Cette fréquence a été évaluée à un pour mille pour la vaccination parvovirose. Les chiens de races Rottweiler et Dobermann pinscher sembleraient avoir un plus grand risque d'être non-répondeurs lors de vaccinations contre le CPV que d'autres races (13), mais des études épidémiologiques et prospectives concernant la prévalence de non répondeurs manquent.

Enfin, la principale cause d'échec vaccinal dans le cas de la parvovirose canine est la présence d'anticorps maternels au moment de la vaccination (2–4,13,14). En effet, les vaccins utilisés actuellement sont des vaccins vivants atténués, dits réplicatifs. Ils ont donc besoin de se répliquer au site de l'injection avant d'induire une réponse immunitaire protectrice chez le chiot. Or, les anticorps maternels sont des anticorps neutralisants qui vont empêcher l'entrée du virus dans la cellule et donc sa réplication. (4) Ainsi, un titre en anticorps maternels de 1 :20 mesuré par IH est suffisant pour bloquer l'immunisation active (14). De plus, ces anticorps maternels peuvent persister jusqu'à 15 semaines d'âge chez le chiot, et quelques rares fois un peu plus (4,13,14) ; cette date dépend de la quantité de colostrum bue par le chiot, facteur lui-même dépendant de la taille de la portée, de la force de l'individu ou des capacités maternelles de la mère (21), mais elle dépend aussi de nombreux autres facteurs comme la quantité et la qualité des anticorps maternels présents dans le colostrum et la vitesse de disparition des anticorps maternels absorbés par le chiot. Cette vitesse de disparition des anticorps est liée à la vitesse de croissance du chiot ou encore à sa rencontre avec le parvovirus. Lorsque le titre en anticorps maternels est inférieur à 1 :80 (mesuré par la méthode IH), alors l'immunité est considérée comme non protectrice. Ainsi, on ne peut pas prévoir la quantité d'anticorps maternels encore présente chez le chiot mais, si cette quantité dépasse le seuil d'interférence vaccinale (titres IH > 1 :20) et si cette quantité est inférieure au seuil de protection clinique (titres IH < 1 :80), alors le chiot est réfractaire à la vaccination tout en n'ayant pas d'immunité suffisante contre le parvovirus : on appelle cela la fenêtre de sensibilité, illustrée par la figure ci-après. La durée de cette période est évaluée à deux semaines environ. (14,21)

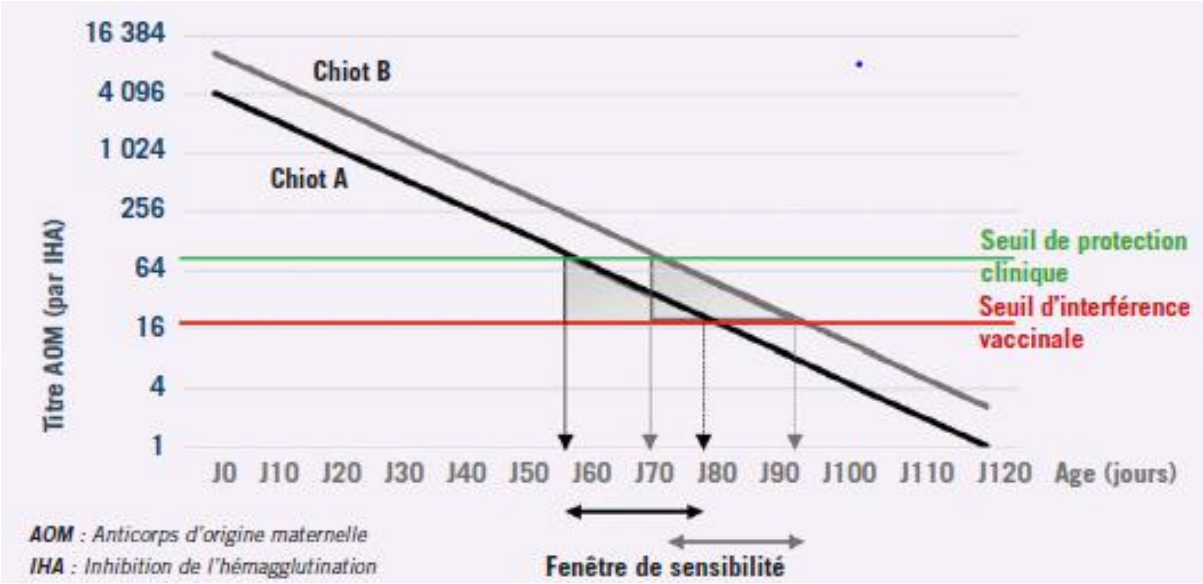

Figure 1 : Illustration de la fenêtre de sensibilité
Source : (4)
Les chiots A et B, issus d'une même portée, ont eu une prise de colostrum différente. Le chiot A sera protégé contre la parvovirose jusqu'à 55 jours environ et répondra à la vaccination à partir de 78 jours. Le chiot B sera protégé jusqu'à 70 jours mais ne répondra pas à la vaccination avant 90 jours.

LA VACCINATION EN PRATIQUE

Protocoles de vaccination avec un vaccin vivant atténué

Le WSAVA a proposé un protocole de vaccination actualisé en janvier 2016 dans le but de diminuer cette fenêtre de sensibilité. Ce protocole consiste en une primo-vaccination à huit, 12 et 16 semaines d'âge puis la réalisation d'un booster entre six et 12 mois d'âge. Ces injections répétées ont pour vocation de stimuler l'immunité d'un chiot dont les anticorps maternels auraient interféré avec les précédentes vaccinations. En effet, dès la première injection chez un animal en capacité de répondre, un vaccin atténué permet le développement d'une réponse immunitaire protectrice en trois à cinq jours. Les rappels peuvent ensuite être effectués tous les trois ans, car il a été montré que l'immunité conférée par ces vaccins est supposée durer longtemps. En effet, neuf ans après la vaccination, il a été montré que des chiens étaient encore protégés contre la parvovirose (13,72).

Le protocole de primo-vaccination est bien sûr à adapter selon la race et le contexte environnemental du chiot, notamment en zone endémique, avec une vaccination pouvant débuter à six semaines et s'étendre jusqu'à 20 semaines d'âge, avec des rappels espacés de deux à quatre semaines (13).

Réalisation de tests sérologiques

Le WSAVA souligne aussi l'intérêt des tests sérologiques pour vérifier non seulement l'efficacité du protocole de primovaccination, mais aussi la nécessité d'effectuer le rappel tous les trois ans (13). Dans le premier cas, le test sérologique doit être réalisé au plus tôt quatre semaines après la fin de la primo-vaccination et, dans le deuxième cas, le test est réalisé avant l'injection vaccinale afin de savoir si l'immunité est suffisante ou non. En effet, la vaccination reste un acte médical dont il faut pondérer la balance bénéfices/risques en gardant à l'esprit que des effets secondaires plus ou moins graves sont parfois reportés (21), notamment en cas de survaccination (13). En termes de réalisation pratique, les tests sérologiques disponibles sont des tests réalisables au chevet du patient (*Cf I.1.g.ii*), dont le prix reste néanmoins plus élevé que celui d'une vaccination. Nous pouvons rappeler ici qu'il existe d'autres méthodes de titrage d'anticorps, qui sont les méthodes classiques de laboratoire de neutralisation virale ou d'inhibition de l'hémagglutination. Le titre en anticorps du sérum déterminé par ces méthodes est globalement bien corrélé avec la protection contre l'infection (2).

Vaccins disponibles

Pour répondre à ce problème de persistance d'anticorps maternels, les vaccins n'ont eu de cesse d'évoluer. Des nouveaux vaccins ont ainsi été développés au cours des années 1990 – vaccins « modified live virus » : faible passage, haut titre, vivants atténués – afin de permettre une meilleure stimulation de la réponse immunitaire du chiot en présence d'anticorps maternels par rapport aux vaccins inactivés (7,73,74), tout en gardant à l'esprit que les vaccins inactivés gardent un intérêt dans certains cas particuliers, comme la chienne gestante ou le chien immunodéprimé (7).

Plus récemment, d'autres vaccins ont été développés, ayant toujours pour but commun de réduire la fenêtre de sensibilité. On peut citer les <u>vaccins vivants atténués administrés par voie nasale</u>, qui ont montré une efficacité équivalente à ceux administrés par voie parentérale (75). Nous pouvons aussi évoquer les <u>vaccins surtitrés</u>, qui contiennent une concentration en particules vaccinales 100 fois plus élevée que les vaccins classiques, encore peu utilisés en routine mais dont l'utilisation semble intéressante dans des élevages ayant été touchés par le parvovirus où l'environnement reste très probablement contaminé, pour des chiots de plus de quatre semaines et moins de moins de 12 semaines d'âge ayant encore des concentrations en anticorps maternels élevées (4). Enfin, les essais expérimentaux concernant un <u>vaccin vivant atténué recombinant</u> Nobivac®DP plus, qui exprime une protéine de capside CPV-2c tout en étant issu d'une souche vaccinale CPV-2, montrent une efficacité en présence d'anticorps maternels sur une mère néanmoins vaccinée avec un autre type de vaccin que le Nobivac®DP plus. Ce vaccin est réservé aux très jeunes chiots dès quatre semaines d'âge, et ne doit pas être effectué en parallèle d'une vaccination L4. En l'absence d'études complémentaires, il est nécessaire de vacciner les chiots avec un protocole classique dès 12 semaines d'âge (4).

Les vaccins vivants atténués sont en mesure de se répliquer dans le tractus intestinal du chien vacciné. Ainsi, le parvovirus a été détecté dans les selles de chiens adultes jusqu'à 28 jours après la vaccination, avec la méthode PCR temps réel. L'identification de la souche excrétée a pu être faite pour trois échantillons seulement aux jours 3 et 7, et la souche excrétée était la souche vaccinale dans 2/3 des cas. La plus forte charge virale était observée au jour 3. Il n'a pas été prouvé que l'excrétion fécale de la souche vaccinale permettait d'immuniser des chiens naïfs. (39) Dans une autre étude, la souche vaccinale a été détectée dans les selles par PCR temps réel durant une vingtaine de jours en moyenne après la vaccination avec une souche CPV-2 et une douzaine de jours après la vaccination avec une souche CPV-2b. Toutefois, les tests rapides de détection d'antigènes fécaux au chevet du patient n'ont été positifs dans aucun des cas, alors que les niveaux d'excrétion auraient dû permettre cette détection. (25,76) Il ressort de ces études qu'une charge virale conséquente est excrétée une dizaine de jours après la vaccination et qu'elle perdure jusqu'à 28 jours. Il convient donc d'être critique quant au résultat des tests rapides de détection d'antigènes fécaux si le chien a été vacciné dans les dix jours avant leur réalisation.

Il est aussi intéressant de noter que même des animaux ayant un titre en anticorps élevé peuvent excréter du virus dans leur selles après la vaccination, sans que cela soit corrélé à une réponse humorale adéquate ou à la présence d'effets secondaires. Il est donc possible d'être infecté subclinique par une souche de terrain et d'excréter le virus dans les selles malgré la vaccination et la présence d'anticorps protecteurs. (39)

j. Méthodes de traitement

Sans traitement, le taux de survie d'un chien atteint de parvovirose est de 9,1 %. Il varie de 64 % à plus de 80 % avec traitement, que ce dernier soit réalisé en hospitalisation ou à la maison, en fonction de l'état clinique de l'animal. (3,18,20,27,31,77)

i. Traitement à la maison

Ce traitement n'est à n'envisager que si les propriétaires sont capables de réaliser des soins et injections à leur animal, s'ils peuvent reconnaître les signes d'aggravation de la maladie, s'ils manquent de moyens financiers et si la gravité clinique de l'animal n'est pas trop importante, en particulier l'animal doit peser plus de 4 kg et avoir un âge supérieur à quatre mois (78). Cette possibilité thérapeutique était déjà rapportée dans une revue de 1993 (9).

Plus récemment, dans un essai clinique prospectif comparant 20 chiens ayant reçu un traitement adapté aux contraintes du traitement à la maison et 20 chiens contrôle ayant reçu un traitement standard en hospitalisation (78), les probabilités de réussite du traitement à la maison sont aussi grandes que celles du traitement en hospitalisation. Néanmoins, de nombreuses limitations sont discutées dans cette étude. D'une part, la gravité clinique des animaux autorisés à être soignés à la maison était très probablement plus faible que celle des

animaux nécessitant une hospitalisation. D'autre part, les animaux étudiés étaient maintenus en hospitalisation pour l'étude, permettant ainsi la réalisation de contrôles quotidiens du potassium et du glucose.

Dans cet essai clinique, une prise en charge d'urgence a été faite avant la mise en place du traitement « à la maison ». Un cathéter veineux a été posé, la déshydratation et les pertes hydriques ont été estimées et une perfusion adaptée de cristalloïdes à 15-45 mL/kg par voie intraveineuse (IV) a été mise en place jusqu'à rétablissement des signes du choc hypovolémique comme la fréquence cardiaque, le temps de recoloration capillaire, la qualité du pouls, la concentration sérique en lactates et la température corporelle. Ceci a permis la correction de l'hypoglycémie à l'aide d'un bolus à 1-2 mL/kg IV de dextrose à 25%. Si nécessaire, des mesures de réchauffement de l'animal étaient entreprises jusqu'à ce que la température rectale soit à 37,2 °C. Enfin, une injection de céfovécine 8 mg/kg par voie sous-cutanée (SC) a été réalisée ; le choix de l'antibiotique ayant été discuté dans l'article concernant l'antibiorésistance.

Ensuite, il était délivré aux propriétaires de quoi permettre l'hydratation de l'animal sous forme de perfusion sous-cutanée, arrêter les vomissements et effectuer la réalimentation :

- maropitant 1 mg/kg SC toutes les 24h,
- cristalloïdes 30mL/kg SC en alternant les points d'injection, toutes les 6h,
- nutrition entérale appétente et adaptée aux besoins des animaux convalescents, pour proposer ou gaver l'animal à la seringue toutes les 6h.

Des soins étaient aussi effectués : prise de température rectale toutes les 6h pour vérifier le maintien d'une température supérieure à 37,2 °C afin de limiter la vasoconstriction périphérique et de permettre l'absorption des fluides par voie sous-cutanée, surveillance de la glycémie et de la kaliémie. Si la glycémie était inférieure à 4,44 mmol/L ou la kaliémie inférieure à 3,4 mmol/L, un sirop riche en fructose (1-5 mL par voie orale (PO) par animal toutes les 4 à 6h) ou une complémentation orale en potassium (2 mmol/L/4,5kg PO toutes les 4 à 6h) étaient proposés.

Enfin, si les animaux traités par ce protocole se dégradaient avec une lactatémie supérieure à 4 mmol/L, une fièvre supérieure à 40 °C, une déshydratation sévère avec deux mesures du pli de peau à 8 %, une perte de poids de 10 %, ou un état de vigilance et de maintien diminués, alors ces animaux étaient réintégrés dans le protocole d'hospitalisation.

ii. Traitement classique

Le traitement opéré classiquement est symptomatique. Il repose principalement sur l'administration de fluides, d'anti-infectieux, d'antiémétiques et d'analgésiques. La nutrition entérale joue aussi un rôle important pour le recouvrement rapide de l'animal (22,30,31). De plus, la prise en charge des affections intercurrentes, comme l'intussusception intestinale, l'hypoglycémie, les œdèmes périphériques ou la bronchopneumonie par fausse déglutition est aussi nécessaire pour la réussite du traitement (35).

FLUIDOTHERAPIE

Elle a pour buts de maintenir l'hydratation, la pression oncotique et de corriger les désordres acidobasiques et électrolytiques. Le site du cathéter doit être maintenu propre et les cathéters périphériques doivent être changés toutes les 72 heures (31,79). Un cathéter veineux central peut aussi être posé. Il comporte plusieurs avantages comme la possibilité de le laisser en place toute la durée de l'hospitalisation, d'effectuer facilement un prélèvement sanguin, de mesurer la pression veineuse et de limiter la contamination par des vomissements (31,35). Néanmoins, les chiens atteints de parvovirose ont fréquemment un état hypercoagulable et il peut être contre-indiqué de poser un cathéter veineux central afin d'éviter le risque de thrombose, bien que le lien entre thrombose et ce type de cathéter n'ait pas été établi selon Mylonakis et al (31,46). En cas d'hypovolémie sévère, la pose de cathéter veineux peut être délicate et la voie intra-osseuse peut être utilisée pour rétablir la volémie (22,31,35). La fluidothérapie est à adapter selon les signes cliniques : fréquence cardiaque, couleur et sécheresse des muqueuses, temps de recoloration capillaire, pouls, concentration en lactates sanguins, état de vigilance, température des extrémités et pourcentage de déshydratation.

Le traitement du choc hypovolémique consiste en un rétablissement du volume vasculaire en une à deux heures à l'aide de bolus de cristalloïdes : 15-30 mL/kg IV administrés jusqu'à trois fois, toutes les 10 à 15 minutes. Si ces bolus ne suffisent pas, l'utilisation de vasopresseurs ou de colloïdes peut être indiquée. (31,80)

La correction de la déshydratation se fait plus lentement. L'hydratation doit être rétablie en 12 ou 24 heures. Pour ce faire, le pourcentage de déshydratation est mesuré et le débit de perfusion est calculé en fonction de la déshydratation, des pertes en eau mesurées et de la maintenance, cette dernière étant de 40-60 mL/kg/j chez le chien. (31,80)

L'utilisation de colloïdes est intéressante en présence d'hypoalbuminémie inférieure à 2 g/dL principalement, ou bien si des œdèmes périphériques sont observés ou encore en cas d'hypoprotéinémie inférieure à 4 g/dL. Il faut néanmoins peser la balance bénéfices/risques de leur utilisation car ils peuvent avoir des effets sur la coagulation et gêner la production d'albumine endogène par le foie (22,32,35,81). Il ne semble pas y avoir d'effets secondaires (saignements) à la suite d'une perfusion de colloïdes synthétiques, lorsque celle-ci ne dépasse pas 20 mL/kg/j (31,80,81).

L'hypokaliémie doit aussi être corrigée, avec un rétablissement lent inférieur à 0,5 mEq/kg/h (22,31,32,80).

L'hypoglycémie doit être prise en charge à l'aide d'une perfusion de cristalloïdes complémentée en dextrose ou glucose à 2,5 ou 5% (22,31,32,80).

La prise en charge des désordres acido-basiques est aussi importante (22,31).

Enfin, une transfusion de sang total peut être envisagée en cas d'anémie sévère (22,31), tandis que la transfusion de plasma réfrigéré en cas d'hypoalbuminémie n'est pas recommandée pour augmenter la pression oncotique (3,22,31,32,80,81).

ANTI-INFECTIEUX

L'utilisation d'antibiotiques est préconisée, du fait de l'immunodépression due au parvovirus et du risque important de translocations bactériennes (2,3,22,31,32,35,82). Nous discuterons en fin de paragraphe en quoi cette utilisation systématique est aujourd'hui controversée. Etant donné la nausée et le risque important de translocations bactériennes (*Escherichia coli* notamment), il est nécessaire d'administrer les antibiotiques à large spectre par voie parentérale. Les protocoles rapportés sont ceux ayant fait l'objet d'une revue de la littérature. (2,3,22,31,32,35)

En 2010, Goddard et Leisewitz (22) décrivent l'utilisation d'amoxicilline-acide clavulanique 20 mg/kg IV toutes les 8h, possiblement combinée à l'amikacine 20 mg/kg IV, IM, ou SC, une fois par jour, maximum cinq jours, et seulement si l'animal présente une hydratation correcte et des paramètres rénaux dans les normes (32).

En 2012, Greene (2) décrit l'association d'une pénicilline (ampicilline 10-20 mg/kg IV, IM, ou SC toutes les 6-8h durant trois à cinq jours) avec un aminoside (seulement une fois que l'animal est bien hydraté, gentamicine 6-8 mg/kg IM, SC, ou IV une fois par jour pendant trois à cinq jours).

En 2014 et 2016, Sykes (3) et Mylonakis et al (31) préconisent l'utilisation d'ampicilline 20-40 mg/kg IV toutes les 6-8h ou de céfoxitine 20-30 mg/kg IV toutes les 8h, pouvant être associées à l'enrofloxacine 5-10 mg/kg IV toutes les 24h, maximum cinq jours du fait de sa toxicité sur le cartilage des jeunes animaux (32).

En 2020, Mazzafero (35) évoque les utilisations :

- d'ampicilline à 20-40 mg/kg IV toutes les 8h
- de l'association ampicilline-sulbactam à 30-50 mg/kg IV toutes les 6-8h
- de cefoxitine à 20-30 mg/kg IV toutes les 8h
- d'enrofloxacine à 10 mg/kg IV toutes les 24h

Le metronidazole 15-20 mg/kg PO toutes les 12 heures (22) ou 10 mg/kg IV toutes les 8h (81) peut aussi être utilisé, durant maximum dix jours. Son utilisation est intéressante notamment en présence de protozoaires, à un dosage toutefois plus élevé.

Néanmoins, l'utilisation systématique d'antibiotiques pour le traitement des diarrhées aiguës est actuellement controversée, du fait de l'émergence de résistances bactériennes et de leur impact à plus ou moins long terme sur le microbiote intestinal - ce dernier point sera abordé en partie *I.2.c.ii*. Concernant les résistances bactériennes, une étude menée en 2017 sur 62 chiens atteints de gastroentérite hémorragique et 10 chiens sains servant de contrôle a montré que les bactéries fécales étaient sensibles à 95 % pour la gentamicine mais seulement 25 % pour l'enrofloxacine. Le maximum de résistance était observé pour l'amoxicilline (83). Une autre étude publiée en 2022 met en garde contre les nombreuses résistances bactériennes retrouvées dans les tissus de 23 chiots morts de parvovirose (84). A partir des 23 chiots, 43 souches bactériennes ont pu être mises en évidence ; la majorité étant des bactéries Gram négatives (31/43) et la plus forte prévalence étant pour *E. coli* (19/43). Toutes les souches Gram négatives étaient résistantes à la cefquinome, la méthicilline et le metronidazole selon la méthode de diffusion utilisant des disques d'antibiotique. Dix souches Gram positives étaient résistantes au metronidazole et neuf à la cefquinome selon cette même méthode. Dix-sept bactéries multirésistantes ont été mises en évidence. Enfin, 50 % des *Enterobacteriaceae* (Gammaproteobacteria) isolées comportaient au moins un gène codant pour les Beta-lactamases. Ces résultats amènent à raisonner la prescription d'antibiotiques pour la réserver aux cas présentant des signes de sepsis et/ou d'immunodépression (32,62,84,85).

ANTIEMETIQUES

Les vomissements constituent l'un des signes cliniques majeurs chez les chiens atteints de parvovirose. L'utilisation d'antiémétiques est préconisée afin de rétablir un certain confort pour l'animal, de permettre sa réalimentation et de limiter les complications liées aux vomissements tels que la bronchopneumonie par fausse déglutition ou la sténose œsophagienne. Néanmoins, une étude rapporte que l'utilisation d'antiémétiques serait responsable d'une durée d'hospitalisation prolongée, remettant ainsi en cause l'utilisation du métoclopramide, qui était la principale molécule utilisée dans cette étude (86). Il apparait toutefois dans la discussion que le caractère rétrospectif de l'étude ne permettait pas d'avoir une caractérisation de la gravité des cas. Ainsi, les animaux les plus gravement atteints étaient très probablement ceux dont la prise en charge a nécessité l'utilisation d'antiémétiques. Enfin, une absence de réponse au traitement antiémétique doit conduire le clinicien à réévaluer le patient concernant la présence de corps étranger, d'intussusception, de reflux œsophagien ou de pancréatite (32).

Prochlorperazine (22,32)

La prochlorperazine est un dérivé des phénothiazines, antagoniste des récepteurs dopaminergiques et alpha-adrénergiques. Elle limite l'activation des chémorécepteurs de la zone gâchette et des récepteurs alpha-adrénergiques sur le centre du vomissement, mais n'est plus utilisée actuellement en raison du risque élevé d'effets secondaires, dont l'hypotension ou la sédation marquées.

Maropitant (31)

Le maropitant est un antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1, impliqués dans de nombreuses voies de transmission convergeant au centre du vomissement. L'action du maropitant est donc périphérique et centrale. Il est actuellement la molécule de choix chez les chiens pour lutter contre les vomissements, et peut être utilisé en combinaison avec le métoclopramide. Son utilisation chez les chiots de moins de huit semaines n'est pas préconisée dans l'AMM du fait d'un risque d'hypoplasie de la moelle osseuse (78). Néanmoins, il faut peser la balance bénéfices/risques de son utilisation, étant donné que l'anorexie et les vomissements répétés peuvent conduire à une hypoglycémie, une déshydratation et une hypokaliémie dramatiques chez des chiots de moins de huit semaines.

Métoclopramide (22,31,32)

Le métoclopramide est un antagoniste dopaminergique, dont l'action réside principalement en l'inhibition de la zone gâchette, mais aussi en un effet pro-kinétique sur le tractus intestinal supérieur et en un renforcement du sphincter œsophagien distal. Son utilisation doit être raisonnée chez les patients à risque d'intussusception du fait de son action sur la motilité intestinale.

Ondansetron ou dolastron (22,31,32)

L'ondansetron et le dolasetron sont des antagonistes des récepteurs de la sérotonine. Ils ont ainsi principalement une action inhibitrice de la zone gâchette.

Posologies

Différentes posologies sont relatées dans les différentes études et revues de la littérature, une partie des pratiques sont synthétisées dans le tableau page suivante.

Tableau V : Antiémétiques disponibles pour la gestion de la parvovirose canine

Molécule	Posologie
Maropitant	1 mg/kg SC toutes les 24h (3,31,35)
Métoclopramide	0,2-0,4 mg/kg IV IM SC toutes les 6-8h (2,31,32,35) 1-2 mg/kg/jour CRI (2,3,30–32)
Ondansetron	0,1-0,15 mg/kg IV toutes les 24h (31) 0,1-0,15 mg/kg IV toutes les 6-12h (2,32) 0,5 mg/kg IV toutes les 8h (35) 0,5-1 mg/kg IV toutes les 12h (3)
Dolasetron	0,5 mg/kg IV toutes les 24h (31) 1 mg/kg IV toutes les 24h (2)

Sources : notées pour chaque ligne du tableau

ANALGESIQUES

La gestion de la douleur est importante dans la prise en charge des animaux atteints de parvovirose, car la douleur abdominale est souvent marquée. Toutefois, l'utilisation d'opioïdes doit être raisonnée du fait de leur action inhibitrice de la motilité intestinale (32).

L'utilisation de buprénorphine 0,01-0,02 mg/kg IV toutes les 8h ou de butorphanol 0,1-0,2 mg/kg/h est préférable à l'utilisation de morphiniques µ agonistes purs, car ces derniers sont émétisants (35).

Nous pouvons noter ici l'intérêt du maropitant, antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1, ce qui lui confère des propriétés analgésiques viscérales (35,87).

L'utilisation de lidocaïne 15-30 µg/kg/min IV CRI peut aussi être envisagée comme régulateur de la mobilité intestinale, apportant alors un certain degré d'analgésie (35).

Les alpha2-agonistes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont en revanche contre-indiqués en cas de parvovirose, du fait du risque d'hypotension déjà marqué pour cette affection et du risque de vasoconstriction et d'hypoperfusion digestive et rénale inhérents à l'utilisation de ces molécules (35).

NUTRITION ENTERALE PRECOCE

La nutrition entérale précoce paraît essentielle car la présence de nutriments dans la lumière intestinale est le stimulus le plus important pour la croissance, la réparation et l'intégrité de la muqueuse, tout ceci permettant de réduire les translocations bactériennes et les phénomènes qui en découlent. Ainsi, dans leur essai clinique contrôlé randomisé, Mohr et al ont montré que la nutrition entérale mise en place dès 12 heures post admission permettait une amélioration clinique plus rapide, un gain de poids, et une amélioration de la fonction

barrière de l'intestin. L'aliment utilisé était un aliment sec du commerce, dont la quantité administrée était 1/3 de la quantité calculée le premier jour, 2/3 le deuxième jour et la totalité le troisième jour. Cette quantité était calculée à partir du besoin énergétique à l'entretien multiplié par un facteur de maladie 1,5. (30) Nous rappelons aussi ici que Dossin et al (34) ont montré que le poids était négativement corrélé à la mortalité. Ainsi, un gain de poids permettrait d'augmenter les chances de survie.

ANTIHELMINTHIQUES

La réalisation d'un traitement anthelminthique est préconisée en cas d'infestation parasitaire, cette dernière étant un facteur prédisposant et aggravant de la parvovirose (22). Le tableau suivant synthétise quelques stratégies antiparasitaires disponibles.

Tableau VI : Quelques stratégies antiparasitaires pouvant être mises en place lors d'infestation parasitaire concomitante à une parvovirose

Molécule antiparasitaire	Posologie	Durée du traitement	Indication
Fenbendazole	50 mg/kg PO, une fois par j	Durant 3 à 5 j	*Toxocara canis* *Toxascaris leonina* *Ankylostoma sp* *Trichuris vulpis**** *Taenia sp* *Giardia duodenalis ********
Oxfendazole	11,3 mg/kg PO, une fois par j	Durant 3 j	
Pyrantel *	5-10 mg/kg PO, une fois par j	Une fois **	*Toxocara canis* *Ankylostoma sp*
Molécule antibiotique avec action parasitaire	Posologie	Durée du traitement	Indication
Sulfaméthoxazole - triméthoprime	12,5 mg/kg PO de sulfaméthoxazole, deux fois par j	Durant 5 à 20 j	*Coccidies*
Toltrazuril	9 mg/kg PO, une fois par j	Une fois	*Isospora sp*
Metronidazole	25 mg/kg PO, deux fois par j	Durant 5 à 7 j	*Giardia duodenalis*

PO : per os, par la bouche ; j : jours ; mg/kg : milligramme(s) par kilogramme
** L'association avec le fébantel 15 mg/kg une fois par jour permet d'élargir le spectre à Trichuris vulpis*
*** L'administration doit être répétée 10 jours plus tard car seuls les adultes sont éliminés par le traitement*
**** Pour Trichuris vulpis : répéter la dose de fenbendazole 3 semaines puis 3 mois après le premier traitement*(35)
***** Des résistances de G. duodenalis au fenbendazole sont décrites. Un traitement de 5 jours est préconisé* (88)
Sources : (35,88)

PANSEMENTS DIGESTIFS

Des pansements intestinaux peuvent être utilisés à condition qu'ils puissent être donnés par voie orale et que les vomissements soient contrôlés. Aucune étude n'a démontré leur bénéfice chez les chiens atteints de parvovirose. (22,31)

ANTIACIDES

Les antiacides bloquent les récepteurs H2, ce qui limite l'action de l'histamine sur la cellule pariétale, diminuant ainsi la production d'acide chlorhydrique. A ce jour, leur utilité n'a pas été démontrée chez les chiens atteints de parvovirose. (22,31)

MONITORING

Il est intéressant de réaliser une évaluation clinique de l'animal plusieurs fois par jour, afin d'évaluer les paramètres tels que la déshydratation, la volémie, l'état de douleur et de nausée de l'animal et d'adapter le traitement en conséquence (35).

Des analyses sanguines peuvent aussi être effectuées quotidiennement afin de vérifier le rétablissement du potassium, du glucose, des protéines totales, des électrolytes et de contrôler l'état acido-basique de l'animal (35).

Enfin, le suivi de l'hématologie est aussi important pour le pronostic, notamment 24h et 48h après l'admission (43).

iii. Traitements divers

IMMUNOTHERAPIE

La transfusion de plasma réfrigéré enrichi en immunoglobulines G anti-CPV est utile anecdotiquement pour immuniser l'animal de manière passive (22,31,32). Dans l'étude de Van Nguyen et al (89), l'administration de sérum hyper-immun précocement avant l'apparition des signes cliniques a permis de limiter l'expression clinique de la maladie. Néanmoins, cette technique est complexe à mettre en œuvre et aucun résultat n'a été observé pour une infection naturelle lorsqu'une injection de sérum hyper-immun effectuée après l'apparition des signes cliniques est réalisée (90).

L'immunothérapie à l'aide du facteur de stimulation des colonies granulocytaires (G-CSF) recombinant humain ou canin n'a pas montré d'amélioration des taux de survie chez les chiens traités (3,31,91). En parallèle, l'utilisation d'une protéine bactéricide recombinante ($rBPI_{21}$) n'a pas permis de réduire les concentrations en endotoxine, ni la durée d'hospitalisation, ni d'améliorer significativement la survie (3,31,77). De même, l'utilisation d'antiserum d'endotoxine équine n'a pas démontré de résultat concluant (3,31,54). L'utilisation de ces molécules n'est donc pas préconisée pour le traitement de la parvovirose actuellement.

ANTIVIRAUX

L'utilisation d'interféron oméga félin à la posologie $2,5.10^6$ UI/kg/jour IV pendant trois jours consécutifs a permis d'améliorer l'entérite et de diminuer la mortalité, mais son utilisation reste très couteuse donc peu réalisée en pratique (31,92).

L'utilisation d'oseltamivir, qui est un inhibiteur des neuraminidases, ne paraît pas utile en premier lieu car le parvovirus n'utilise pas de neuraminidase pour la réplication, mais son utilité pourrait résider dans une action sur les infections secondaires causées par les bactéries (3,22). L'utilisation d'oseltamivir à 2 mg/kg PO pendant cinq jours a permis un gain de poids et une amélioration des paramètres hématologiques. En revanche, la durée d'hospitalisation et la survie n'ont pas été améliorées dans le groupe traité. (93) Ainsi, en regard du risque de résistance lié à l'utilisation de cette molécule, la balance bénéfices/risques ne penche pas en la faveur de l'utilisation de l'oseltamivir (3,31).

TRANSPLANTATION DE MICROBIOTE FECAL

La transplantation de microbiote fécal (TMF) est une technique prometteuse comme traitement adjuvant de la parvovirose canine (35,94). Elle fera l'objet de la partie *I.3.*

k. A retenir

Parvovirus :
- trois variants présents actuellement dans le monde : CPV-2a, CPV-2b, CPV-2c
- cliniquement indistingables (controverse concernant le variant CPV-2c)
- persistance élevée dans l'environnement

Facteurs épidémiologiques prédisposant l'infection : Tableau VII ci-dessous

Transmission :
- voies indirecte et directe
- à partir de l'environnement ou de matériel contaminé par selles ou vomissements
- excrétion une dizaine de jours dans les selles après l'infection

Pathogenèse :
- infection des cellules à division rapide (épithélium intestinal, tissu lymphoïde)
- malabsorption intestinale
- immunodépression sévère
- altération de la fonction de barrière de l'intestin

} Translocations bactériennes, SIRS, Dysfonctionnement multiorganique, Mort

Signes cliniques :
- principalement : forme entérique (abattement, anorexie, vomissements, diarrhée plus ou moins aqueuse et plus ou moins hémorragique, déshydratation, fièvre)
- complications fréquentes : hypothermie, hypoglycémie, intussusception intestinale, bronchopneumonie par fausse déglutition, œdèmes

Principaux signes paracliniques : leucopénie, lymphopénie, anémie, état d'hypercoagulabilité, hypoalbuminémie, augmentation CRP et TNF et cortisol, troubles ioniques et acido-basiques

Diagnostic : épidémiologique et clinique/paraclinique, tests antigéniques rapides sur échantillon fécal (faux positifs 10 jours après la vaccination), PCR et PCR temps-réel

Pronostic et facteurs de sévérité clinique : Tableau VIII ci-dessous

Prévention : vaccin essentiel
- interférence vaccination et anticorps maternels → fenêtre de sensibilité du chiot
- protection croisée (controverse concernant des variants CPV-2c hypervirulents)
- titrage d'anticorps pour évaluer la protection (méthodes IH ou NV)

Traitement : survie environ 9 % sans traitement et 60-80 % avec traitement
- en hospitalisation majoritairement
- symptomatique : fluidothérapie, anti-infectieux, antiémétiques, analgésie, nutrition entérale précoce, antiparasitaires, pansements gastriques, surveillance
- traitements divers : immunothérapie, antiviraux ; traitement émergent : TMF

Tableau VII : Facteurs épidémiologiques prédisposant l'infection par le parvovirus

Age	6 semaines à 6 mois (2,7,9)
Race	- Pure race (16,20,23) - Races prédisposées : Rottweiler, Dobermann pinscher… (13,15,18,19)
Immunité et statut vaccinal*	- Baisse de la concentration en anticorps maternels, fenêtre de sensibilité (4,9,13) - Absence de primo-vaccination complète comportant une dernière injection après 16 semaines d'âge et de rappel entre 26 et 52 semaines d'âge (13,14)

** Les méthodes d'analyse sérologique (IH ou NV) sont les méthodes les plus fiables pour évaluer le statut immunitaire de l'animal, contrairement au statut vaccinal seul.*

Le genre ne semble pas influencer le risque d'infection par la parvovirose. Concernant la saison, une variabilité des pics d'infection est observée en fonction de la localisation géographique, aucune généralisation n'est donc possible pour ce paramètre.

Sources : notées pour chaque ligne du tableau

Tableau VIII : Résumé des facteurs de risque de sévérité clinique de la parvovirose

Facteurs épidémiologiques, anamnestiques et affections intercurrentes	Age (19,20)	Moins de 6 mois
	Race (13,20,21)	- Pure race - Races prédisposées (Rottweiler, Dobermann pinscher)
	Immunité (13,20,21,33)	- Animaux non vaccinés - Animaux non correctement vaccinés - Faibles répondeurs à la vaccination
	Masse corporelle (34)	Faible masse corporelle
	Facteurs de stress (20)	- Sevrage - Surpopulation
	Affections intercurrentes (3,7,32)	- Infections ou infestations : parasites, virus, bactéries - Comorbidités - Complications
	Saison (20)	Eté
Facteurs cliniques et paracliniques augmentant la durée d'hospitalisation (16)	Léthargie	Présence à l'admission
	Vomissements	Présence à l'admission
	Lymphopénie	< 1 000 C/µL à l'admission
	Hypoalbuminémie	< 2,3 g/dL à l'admission
Facteurs cliniques et paracliniques augmentant la mortalité	Signes du SIRS (16,23)	Présence de 3 critères sur 4 ou évaluation en 6 critères **
	CADSI (44,62)	CADSI = 12,9 ± 2,2 est prédictif de mortalité *
	NLR (44)	> 4,47 chez les chiots entre 2 et 6 mois d'âge
	Leucopénie (43)	< 4 500 C/µL à 24h et 48h post admission
	Lymphopénie (43)	< 1 000 C/µL à 24h et 48h post admission
	Evolution des comptages lymphocytes et leucocytes (43)	Absence d'augmentation entre les valeurs d'admission et les valeurs 24h post admission
	CRP (26,48)	> 97,3 mg/L 24h post admission
	TNF (27)	Augmentation
	Peroxydes lipidiques (50)	Augmentation
	Activité de la catalase (50)	Augmentation
	Cholestérolémie (51)	< 2,6 mg/dL
	Kaliémie (50)	Diminution
	Cortisolémie (52)	> 224 nmol/L 48h post admission Persistance de valeurs élevées 48h post admission
	Thyroxinémie (52,53)	Diminution et persistance de valeurs basses

* CADSI = 7,8 ± 3,4 quand les chiens survivent (44). Les chiens étudiés sont ceux présentant une diarrhée aiguë. Le CADSI a été calculé dans cet article selon la méthode décrite par Werner et al (62).

*** Plus de détails ont été donnés en partie I.1.h.vii. Nous rappelons que l'absence d'anomalies dans les critères est aussi un paramètre important à prendre en compte pour la survie de l'animal* (66).

Sources : inspiré de (60) et complété par les sources notées dans le tableau

2. Le microbiote intestinal et ses dérèglements

Cette partie a pour objectif de définir le microbiote intestinal, de rendre compte de son importance et des nombreux rôles qu'il joue, dans le but de comprendre en quoi ses dérèglements sont problématiques et liés à de nombreuses maladies, dont la parvovirose, et en quoi le microbiote intestinal est une véritable cible et arme thérapeutique.

a. Importance du microbiote intestinal

i. Définition

Le microbiote intestinal est un ensemble de bactéries, d'archées, de virus, de champignons et de protozoaires, en interaction complexe et dynamique entre eux et avec l'hôte, qui sont impliqués dans les processus physiologiques de ce dernier (95–99). D'après des méthodes d'analyse moléculaires, l'intestin des mammifères contiendrait entre 10^{12} et 10^{14} cellules microbiennes, ce qui est environ 10 fois plus que le nombre de cellules constituant l'hôte (100,101). La diversité en termes de composition et de fonctions du microbiote seront respectivement abordées dans les parties *I.2.a.v* et *I.2.a.vi.*

ii. Mise en place et développement du microbiote intestinal

Tout d'abord, le microbiote intestinal est créé par la transmission de bactéries au moment de la naissance à partir des microbes maternels et de l'environnement, la transmission de bactéries in utero étant par ailleurs controversée (95). De plus, la présence d'un environnement sélectif dans l'intestin du nouveau-né a été démontrée chez l'Homme, puisque l'enfant humain possède un microbiote intestinal qui ressemble plus au microbiote de la mère durant le premier trimestre de gestation qu'au microbiote de la mère au moment de la mise-bas. Cet environnement sélectif permet ainsi la colonisation de certains organismes et inhibe le développement d'autres. (95,102) En effet, de nombreux mécanismes et récepteurs permettent une distinction immunologique entre les organismes pathogènes et commensaux, orientant ainsi la colonisation du tube digestif (103).

La maturation du microbiote suit alors un programme de développement ordonné et consiste en un passage d'un microbiote infantile peu diversifié tant au niveau compositionnel qu'au niveau fonctionnel, en un microbiote adulte mature, relativement stable et hautement diversifié et complexe. Durant ce processus, des changements majeurs dans la composition du microbiote apparaissent, notamment au moment du sevrage avec l'introduction d'une alimentation solide. (95) Bien que ces changements majeurs participent à la variabilité du microbiote entre les individus, un schéma de développement du microbiote intestinal commun aux individus permettrait une certaine convergence de ce microbiote vers des caractéristiques taxonomiques et fonctionnelles communes (95,104).

Enfin, le microbiote intestinal est appelé à évoluer, de manière plus ou moins importante et temporaire, tout au long de la vie, selon différents facteurs tels que l'environnement, les maladies rencontrées et l'alimentation (95,96). Ces évolutions peuvent

contribuer au développement normal d'un microbiote intestinal sain, mais elles peuvent aussi induire des dysbioses. Le développement du microbiote intestinal est illustré par la figure suivante. Sur cette figure sont aussi reportés quelques facteurs de dysbiose temporaire et permanente, sujets qui seront abordés plus amplement en partie *I.2.b.ii*.

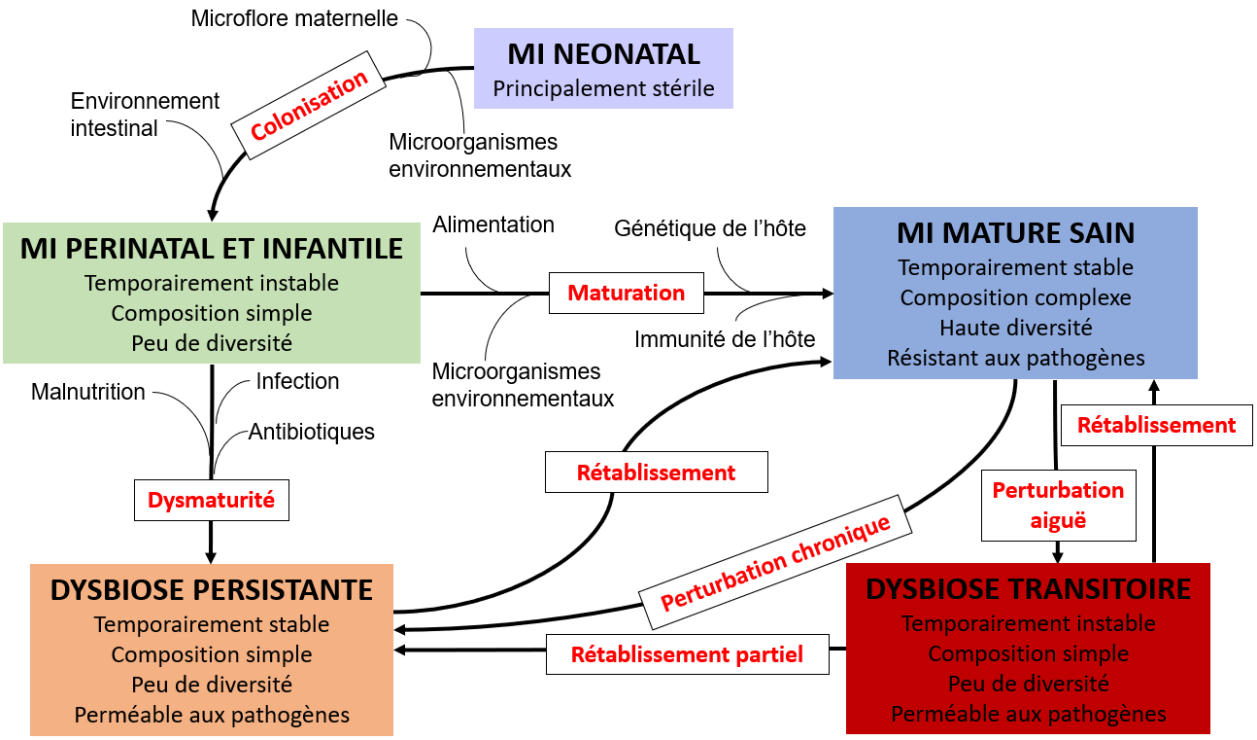

Figure 2 : Facteurs influençant le développement du microbiote intestinal (MI)
Source : (95)
Cette illustration présente l'évolution du MI en fonction de l'âge de l'animal, et les facteurs d'influence de ce développement. Les évolutions entre les états sains et les dysbioses transitoires ou permanentes seront abordées en partie I.2.b.ii.

Chaque animal possède un profil microbiotique intestinal unique, caractérisé par une certaine proportion d'espèces et de souches bactériennes. Toutefois, les caractéristiques fonctionnelles des gènes microbiens sont conservées, ce qui rend la « fonction microbienne » comparable entre les différents individus. (95,100,104,105) Ainsi, il existerait un noyau commun de fonctions et de microorganismes intestinaux entre les êtres humains, appelé « noyau phylogénétique » (101,106–108).

iii. Stabilité du microbiote intestinal

Un microbiote adulte sain est caractérisé par une diversité de composition et de fonctions, qui sont relativement stables au cours du temps (95,99,108). Ainsi, le microbiote possède une résistance à la perturbation mais aussi une résilience, c'est-à-dire qu'il est capable de revenir à son état antérieur dans une certaine mesure après une perturbation. Ces capacités sont généralement tributaires d'une diversité suffisante. (108,109)

iv. Variabilité du microbiote intestinal sain

Le processus de maturation du microbiote intestinal du jeune à l'adulte, comme décrit un peu plus haut, fait partie des facteurs de variation physiologique du microbiote intestinal ; c'est-à-dire que l'âge est un facteur d'influence du microbiote. Cette maturation, pour peu qu'elle soit saine, consiste toujours en une augmentation de la diversité compositionnelle et fonctionnelle (95,104).

En parallèle, l'alimentation, l'environnement géographique, le mode de vie et des facteurs héréditaires influencent la composition et le développement du microbiote intestinal et sont responsables d'une haute variabilité interpersonnelle (95,96,99,108,110,111). Chez l'adulte sain, l'alimentation affecte de manière prépondérante la composition du microbiote, de manière qualitative et quantitative, sur le court terme et le long terme (95,96,99,108,112). Le rôle de la génétique de l'hôte dans la composition du microbiote intestinal n'a pas encore été élucidé et serait moins prépondérant que celui de l'alimentation et de l'environnement (95).

On peut évaluer la variabilité du microbiote intestinal à l'aide de différents indices mesurant la richesse et l'abondance relative d'unités taxonomiques opérationnelles (OTU) ; une OTU étant un groupe d'individus ayant une similarité de séquence du gène codant l'ARN de la sous unité ribosomale 16S de plus de 97 %. L'intérêt de ce gène ARNr 16S est qu'il possède des régions qui sont non seulement conservées de manière universelle chez les bactéries mais qui possède aussi des séquences hypervariables, cette variabilité permettant la différenciation des différentes OTU et la détermination de la composition taxonomique d'un échantillon. (95,99)

Il existe deux indices permettant de mesure la variabilité du microbiote qui sont la variabilité alpha et la variabilité beta. La variabilité alpha consiste en la diversité observée au sein d'un échantillon d'un individu, tandis que la variabilité beta représente la diversité entre différents échantillons. (95) Concernant la variabilité alpha, il existe des estimateurs de l'abondance des espèces de l'échantillon, comme le Chao-1, tandis que d'autres sont des estimateurs de la diversité d'espèces au sein de l'échantillon, comme le Shannon et le Simpson. Globalement, plus ces indices sont élevés et plus la diversité est forte. (113,114) Concernant la diversité beta, il existe par exemple l'Unifrac, qui intègre des données sur la phylogénie, ou l'analyse des dissimilarités (115–117).

Globalement, si on prend l'exemple de la parvovirose, les études concordent à montrer le microbiote intestinal est plus riche (nombre d'espèces plus grand) chez les individus sains que chez les individus malades, notamment car l'estimateur Chao-1 de la diversité alpha est plus grand chez les chiens sains. De plus, les espèces présentes sont différentes entre les individus sains et malades (113,116), et ces différences seront détaillées en partie *I.2.b.iii*.

v. Composition bactérienne du microbiote intestinal sain

PRINCIPALES BACTERIES RETROUVEES CHEZ LE CHIEN

Les principaux phyla bactériens retrouvés dans le tractus intestinal du chien sont les Firmicutes, les Bacteroidetes, mais aussi les Fusobacteria, les Actinobacteria et enfin les Proteobacteria (95,99–101,105,116,118). Concernant les genres bactériens, *Clostridium* domine avec une abondance relative variant de 7 à 22 % (95,119). Il est important de noter que le genre *Clostridium* contient de nombreuses espèces, dont certaines peuvent devenir pathogènes et ont parfois été associées à la présence de diarrhée, comme *Clostridium difficile** et *Clostridium perfringens.* En revanche, les termes *Clostridium* cluster IV, XI et XIVa se réfèrent à des bactéries bénéfiques, productrices d'acides gras à chaines courtes (AGCC), comme *Ruminococcus* et *Faecalibacterium*. (118,120,121)

Dans les selles, les phyla prédominants sont les Firmicutes, les Bacteroidetes, et les Fusobacteria (95,122). Une revue de la littérature décrit que les genres *Clostridium, Bacteroides* et *Prevotella* sont prédominants dans les échantillons fécaux (100). Enfin, dans une étude, le statut sain a été associé avec la présence dans les selles de différents genres bactériens tels que *Prevotella, Blautia, Faecalibacterium, Eubacterium* et des genres non classés appartenant aux familles suivantes : *Ruminococcaceae, Lachnospiraceae, Clostridia, Coprobacillaceae* (123).

Enfin, il ne faut pas oublier que certaines bactéries, telles que *Clostridium difficile**, *Clostridium perfringens, Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* et *Salmonella,* sont reconnues comme entéropathogènes car elles ont été associées à la présence de diarrhée, de manière plus ou moins spécifique. Leur abondance est en général plus élevée chez les animaux atteints de diarrhée aiguë que chez les animaux sains, mais elles peuvent aussi se retrouver chez ces derniers. L'analyse de certaines de leurs toxines permettrait de les associer à la diarrhée de manière plus fiable, mais les relations de cause à effet restent encore imprécises. (83,97,100,118,124)

* *Clostridium difficile* est actuellement renommée *Clostridioides difficile* (famille *Peptostreptococcaceae*). Toutefois, la plupart des études étudiées étant antérieures à ce changement, le terme *Clostridium difficile* sera utilisé dans cette thèse.

Tableau IX : Taxonomie des principaux composants du microbiote intestinal, basée sur le séquençage ADN

PHYLUM	CLASSE	ORDRE	FAMILLE	GENRE
Firmicutes	*Clostridia*	*Eubacteriales (ou Clostridiales)*	*Oscillospiraceae (ou Ruminococcaceae)*	*Ruminococcus*
				Faecalibacterium
			Clostridiaceae	*Clostridium*
			Peptostreptococca-ceae	*Clostridioides*
			Eubacteriaceae	*Eubacterium*
			Lachnospiraceae	*Blautia*
				Roseburia
				Coprococcus
	Bacilli	*Lactobacillales*	*Lactobacillaceae*	*Lactobacillus*
			Streptococcaceae	*Streptococcus*
			Enterococcaceae	*Enterococcus*
	Erysipelotrichia	*Erysipelotrichales*	*Coprobacillaceae*	*Catenibacterium*
				Coprobacillus
			Turicibacteraceae	*Turicibacter*
			Erysiphelotricha-ceae	*Allobaculum*
	Negativicutes	*Selenomonadales*	*Selenomonada-ceae*	*Megamonas*
		Veillonellales	*Veillonellaceae*	*Dialister*
				Megasphaera
				Veillonella
Bacteroidetes	*Bacteroidia*	*Bacteroidales*	*Prevotellaceae*	*Prevotella*
			Bacteroidaceae	*Bacteroides*
Actinobacteria	*Coriobacteriia*	*Coriobacteriales*	*Coriobacteriaceae*	*Collinsella*
			Atopobiaceae	*Olsenella*
		Eggerthellales	*Eggerthellaceae*	*Slackia*
				Eggerthella
	Actinomycetia	*Bifidobacteriales*	*Bifidobacteriaceae*	*Bifidobacterium*
Fusobacteria	*Fusobacteriia*	*Fusobacteriales*	*Fusobacteriaceae*	*Fusobacterium*
Proteobacteria	*Gamma-proteobacteria*	*Enterobacteriales*	*Enterobacteriaceae*	*Escherichia*
				Shigella
		Aeromonadales	*Succinivibriona-ceae*	*Succinivibrio*
				Anaero-biosporillum
	Beta-proteobacteria	*Burkholderiales*	*Sutturellaceae*	*Sutterella*
	Alpha-proteobacteria	*Rickettsiales*	*Anaplasmataceae*	*Anaplasma*

Sources : (95,125,126)

Or, la composition bactérienne varie en fonction du segment intestinal considéré (95,127). C'est ce que nous allons maintenant décrire.

Chez des chiens, des études basées sur la culture bactérienne ont montré que l'abondance bactérienne augmente à mesure qu'on se rapproche du colon : il y aurait 10^1 à 10^6 colonies formant des unités (CFU) par gramme dans l'estomac, 10^2 à 10^6 CFU/g dans l'intestin grêle et 10^8 à 10^{11} CFU/g dans le colon (105,128). De plus, l'intestin grêle possède plutôt des bactéries aérobies et anaérobies facultatives tandis que le colon contient principalement des anaérobies (105,129). La densité en microorganismes est plus élevée dans le colon (127).

Concernant la composition taxonomique (95,100,122,127) :

- Les *Lactobacillales* sont présentes uniformément tout le long des intestins.
- Au niveau duodénal et jéjunal, les *Clostridiales* représentent environ 40 % de l'abondance relative totale en bactéries. On y retrouve aussi de nombreuses *Enterobacteriales* et quelques *Bacteroidales*.
- Au niveau de l'iléon, du gros intestin et du rectum, ce sont les *Bactéroidales* et les *Fusobacteriales* qui sont principalement retrouvés. Les *Enterobacteriales* sont présentes en plus faible proportion que dans les segments antérieurs et les *Clostridiales* ne représentent plus que 25 % de l'abondance relative.

Tableau X : Résumé des principaux phyla et ordres bactériens retrouvés dans les différents segments intestinaux de chiens

Segment intestinal	Ordres bactériens principalement rencontrés	Phyla correspondants
Duodénum	***Clostridiales,*** *Lactobacillales* ***Enterobacteriales*** *Bacteroidales*	**Firmicutes** **Proteobacteria** Bacteroidetes
Jéjunum	***Enterobacteriales*** ***Clostridiales,*** *Lactobacillales*	**Proteobacteria** **Firmicutes**
Colon, iléon	***Fusobacteriales*** ***Enterobacteriales*** ***Bacteroidales*** *Bifidobacteriales* *Clostridiales, Lactobacillales*	**Fusobacteria** **Proteobacteria** **Bacteroidetes** Actinobacteria Firmicutes

Sources : (95,100,122,127)

VARIATION DE LA COMPOSITION BACTERIENNE EN FONCTION DE SA POSITION DANS LA LARGEUR DE L'INTESTIN

Le microbiote présent dans la lumière de l'intestin est différent de celui présent au niveau de la muqueuse, ceci pour une portion intestinale donnée (105,106). Ceci a une implication pour les maladies associées aux dysbioses, car certaines maladies sont liées à la prolifération de bactéries adhérentes à la muqueuse intestinale (comme la colite granulomateuse du Boxer) et d'autres sont associées à une croissance augmentée de bactéries au niveau de la lumière (comme en cas d'insuffisance pancréatique exocrine où une augmentation de substrats non digérés dans la lumière intestinale est observée) (105).

En parallèle, le microbiote est différent au niveau de cryptes intestinales et au niveau de la surface. Ceci a notamment son importance lors de l'analyse du microbiote en cas de dysbiose, car il a été montré que des chiens ayant une entéropathie inflammatoire chronique du colon avaient une baisse des comptages bactériens totaux au niveau des cryptes alors qu'il n'y avait pas de différence significative avec les chiens sains concernant les comptages bactériens au niveau de la muqueuse en surface. (105,130)

vi. Fonctions réalisées par le microbiote intestinal et interactions avec l'hôte

FONCTIONS REALISEES PAR LE MICROBIOTE

Les interactions que le microbiote intestinal partage avec l'hôte sont d'une importance capitale pour ce dernier. En effet, le microbiote est impliqué dans les mécanismes d'homéostasie énergétique, du métabolisme, de la santé de l'épithélium intestinal avec notamment une action sur la nutrition des entérocytes, la régulation de la quantité de mucus, des jonctions serrées et de la prolifération cellulaire ; mais le microbiote intestinal est aussi impliqué dans le développement et la régulation du système immunitaire local et systémique, et enfin dans le développement neurocomportemental (95,96,98,100,105,131–133).

De plus, le génome microbien confère des capacités métaboliques qui dépassent celles de l'hôte seul, par la conversion des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires au niveau du colon, la digestion de sucres complexes et la production d'AGCC ou de métabolites, d'acides aminés et vitamines K et B importants pour la santé de l'hôte (95,105,129,133–135).

De manière plus large, les principales catégories de gènes bactériens relatifs au métabolisme de l'hôte retrouvées dans les intestins de chiens, affectent le métabolisme des glucides (12 à 13 % des séquences totales), le métabolisme des protéines (8-9 %) et acides aminés (7 %), la synthèse des membranes cellulaires (7 %), la synthèse de vitamines et de leurs cofacteurs (6 %) et la synthèse des acides nucléiques (7 %) (95,99,136). Nous comprenons alors aisément qu'une altération dans la composition du microbiote entraîne des conséquences en termes de métabolisme et de santé de l'hôte (123).

Il existe un réseau de signaux locaux adaptés à l'environnement local et à la communauté microbienne locale, qui permet ces interactions entre le microbiote et l'hôte. Ceci est appelé la « niche » et équivaut à un écosystème (95,103,104,106). Ces niches sont différentes selon le segment intestinal considéré, mais aussi en fonction de l'épaisseur des couches de mucus et de la localisation de la bactérie : intraluminale ou sur l'épithélium (95,105,127,130). Ainsi, certains rôles sont assignés à certaines niches écologiques, bien qu'il faille garder à l'esprit que les interactions entre microorganismes et hôtes sont complexes et pas encore complètement connues (123). Ainsi, le microbiote de l'iléon et du colon jouerait un rôle prépondérant dans la régulation de l'immunité en comparaison à l'intestin proximal, notamment par la production d'AGCC, dont le butyrate, l'acétate et le propionate font partie (95,137). Ainsi, par le biais de la production de métabolites, le microbiote interagit avec l'hôte.

Par exemple, bien que les rôles des AGCC concernant la santé de l'hôte ne sont pas totalement élucidés, ils sembleraient être une source d'énergie pour les colonocytes, maintenir la barrière épithéliale par renforcement des jonctions serrées, aider à réguler la mobilité intestinale et stimuler la production de composés anti-inflammatoires. Les principaux genres bactériens impliqués dans cette production sont *Ruminococcus, Faecalibacterium*, *Blautia, Turicibacter* mais *Enterococcus, Lactobacillus*, *Streptococcus* et *Bacteroides* (95,105,137,138). Plus précisément, les familles *Ruminococcaceae* (principalement le genre *Faecalibacterium*) et *Lachnospiraceae* (*Blautia*, *Coprococcus, Roseburia*) sont d'importants producteurs de butyrate (100,139) et certaines espèces de *Bifidobacterium* produisent de l'acétate (140).

Concernant *Faecalibacterium prausnitzii*, il a été montré que cette espèce sécrétait des métabolites aux propriétés anti-inflammatoires, par la down-regulation de l'interféron gamma et de l'interleukine 12, ainsi que l'augmentation de la sécrétion d'interleukine 10 (141).

En parallèle, les acides biliaires (AB) primaires qui ne sont pas réabsorbés dans l'iléon sont convertis en acide désoxycholique et acide lithocholique dans le colon. Ces AB secondaires ont des propriétés antimicrobiennes, anti-inflammatoires, et interviennent dans le métabolisme du glucose et des lipides. La principale espèce bactérienne responsable de la conversion des AB chez le chien est *Clostridium hiranonis*. (105,133,142)

Par ailleurs, d'autres métabolites produits par le microbiote jouent un rôle important dans la santé de l'hôte, comme les indoles qui sont des dérivés du métabolisme du tryptophane ou les vitamines B et K qui sont absorbées et utilisées par l'hôte (105,143).

Enfin, par la production d'antimicrobiens et la compétition pour les nutriments, les bactéries commensales empêchent la croissance des bactéries pathogènes, rendant ainsi un nouveau service à l'hôte (105).

Réciproquement, l'hôte est aussi capable d'interaction avec son microbiote intestinal. Plusieurs mécanismes permettent de réguler la flore microbienne. Par exemple, le mucus empêche la colonisation de l'épithélium par les bactéries luminales. De plus, l'acidité gastrique, les sels biliaires ou les enzymes pancréatiques ont aussi des propriétés antibactériennes. Par ailleurs, la motilité intestinale normale a son importance pour empêcher les bactéries d'adhérer à l'épithélium intestinal, tout comme la valve iléo-colique empêche leur migration rétrograde. La présence d'oxygène et le pH sélectionnent aussi les bactéries présentes. (97)

En parallèle, la régulation de l'immunité est une fonction importante qui incombe en partie au tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT). Ce dernier est composé des follicules lymphoïdes et des cellules M, dont le rôle est de prélever des antigènes présents dans la lumière intestinale et de les présenter aux cellules dendritiques pour évaluation et présentation aux cellules B et T ; tout ceci permettant la tolérance aux microorganismes commensaux. Cette tolérance est ainsi basée sur la discrimination entre des milliards de microorganismes commensaux et d'un rare pathogène invasif. En parallèle, la reconnaissance initiale des microbes par les cellules épithéliales, les macrophages et les cellules dendritiques est permise par des récepteurs (TLR et NOD) capables de reconnaître des marqueurs moléculaires présents sur les microorganismes. Ainsi, le microorganisme est l'initiateur d'une réponse immunitaire, qui peut être protectrice ou pathogène selon les signaux reconnus par les cellules et les cytokines pro- ou anti- inflammatoires qu'elles ont libéré en conséquence. (95,144)

La figure suivante illustre les types d'interaction impliqués dans la régulation de la balance inflammatoire entre l'hôte et son microbiote.

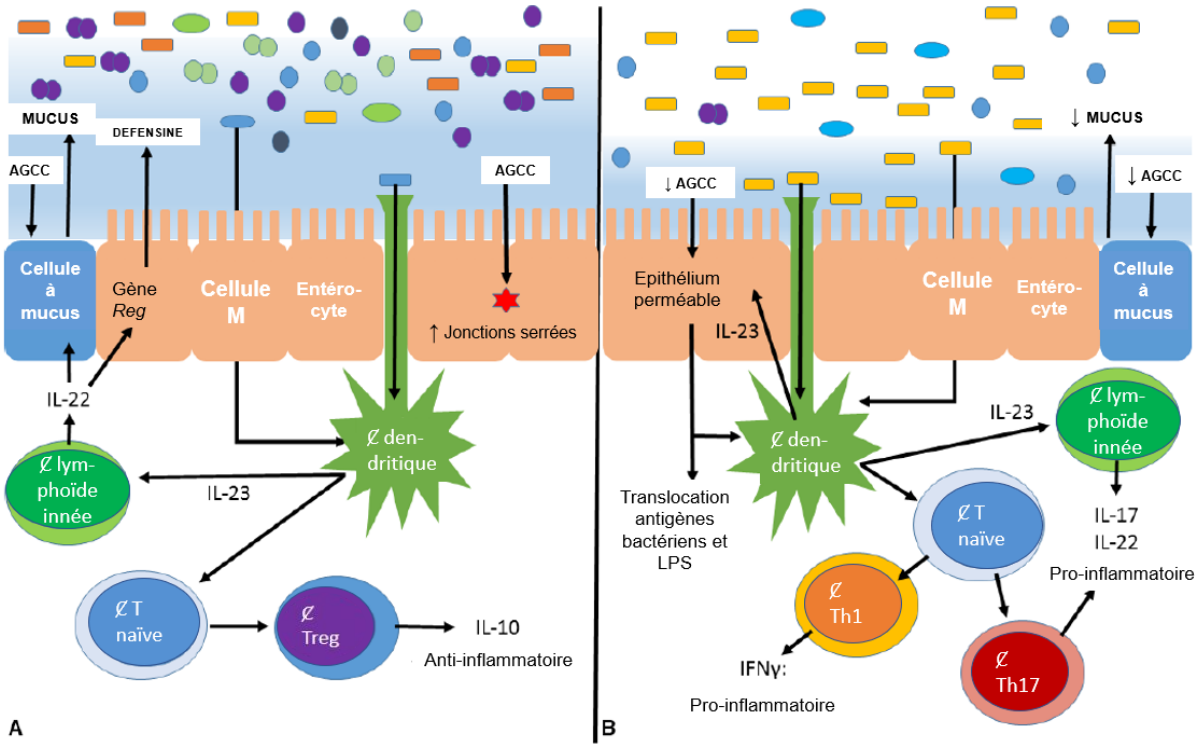

Figure 3 : Illustration simplifiée des mécanismes impliqués pour la balance pro- et anti-inflammatoires de la muqueuse intestinale (A : individu sain ; B : dysbiose)
Source : (95)
Le microbiote intestinal est représenté ici tout en haut de l'image par des rectangles, des ovales, des ronds et des ronds accolés de différentes couleurs.
***AGCC** : acides gras à chaines courtes ; ↓ : diminution ; **IFNγ** : interféron gamma ; **IL** : interleukine*
***LPS** : lipopolysaccharide, endotoxine présente sur la membrane externe des bactéries Gram négatives*
***ℓ** : cellule ; **ℓ Treg** : cellule T régulatrice, rôle anti-inflammatoire*
***ℓ Th1 et Th17** : cellules T impliquées dans différentes voies pro-inflammatoires*

INTERACTIONS ENTRE BACTERIES COMMENSALES ET VIRUS ENTERIQUES

Comme nous l'avons montré précédemment, les bactéries commensales résistent à l'infection virale grâce aux métabolites qu'elles produisent et grâce à leurs interactions avec l'hôte. Or, elles peuvent aussi promouvoir l'infection par certains virus, comme les rotavirus, les norovirus ou les astrovirus, via différents moyens, directs ou indirects. (131,145)

Concernant les moyens directs, les bactéries peuvent conférer à certains virus une meilleure stabilité et une meilleure infectivité à l'aide de leurs polysaccharides. Elles peuvent aussi promouvoir l'attachement du virus aux cellules cibles, notamment grâce au LPS. Concernant les moyens indirects, les bactéries peuvent induire un micro-environnement de tolérance immunologique, promouvant ainsi la tolérance de l'hôte aux antigènes viraux. Elles peuvent aussi supprimer le signalement réalisé par l'interféron gamma. (131,145)

Inversement, les virus ont aussi une action sur les bactéries composant le microbiote intestinal, en modifiant les proportions relatives avec notamment une baisse du nombre de bactéries bénéfiques et une augmentation des bactéries pathogènes. En parallèle, en agissant sur certains organes et notamment sur l'axe cerveau-intestin, les virus peuvent entraîner des changements du microbiote intestinal. (145)

Ainsi, à travers toutes ces interactions, nous comprenons que les virus peuvent affecter dramatiquement l'homéostasie de l'hôte en interférant avec son microbiote, et nous supposons que la modulation du microbiote intestinal pourrait avoir un effet thérapeutique sur l'infection virale. Ceci sera abordé en partie *I.2.c*.

vii. Techniques d'analyse du microbiote

Le prélèvement utilisé pour évaluer le microbiote a son importance dans l'évaluation de ce dernier. Ainsi, on ne sait pas dans quelle mesure un échantillon fécal reflète le microbiote des différentes régions intestinales (95), cet échantillon étant plutôt représentatif du microbiote de la lumière du colon (99). En parallèle, nous avons vu qu'il existait des variations entre le microbiote des cryptes et de la surface, et entre le microbiote intraluminal et muqueux, ceci complexifiant encore plus l'évaluation du microbiote (105,106). En parallèle, l'évaluation de l'abondance relative des microorganismes dépend de la sensibilité des méthodes d'extraction de l'ADN et des techniques d'analyses utilisées (95,99).

La culture bactérienne était tout d'abord utilisée. Or, la majorité des bactéries présentes dans le tractus gastrointestinal ne sont pas cultivables (99). L'apparition des méthodes d'analyse moléculaire ont permis une meilleure compréhension du microbiote. (105)

Il a déjà été évoqué en partie *I.2.a.iv* l'existence du gène ARNr 16S. Les techniques moléculaires sont basées en grande partie sur l'étude de ce gène. Elles comprennent la PCR quantitative, la technique FISH (Fluorescent In Situ Hybridization), la technique RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) ou encore les techniques de séquençage du génome, avec par exemple la méthode de Sanger, Illumina ou le pyroséquançage-454 (99). Mais ces techniques moléculaires nous informent principalement sur la composition taxonomique du microbiote (95,99,105,146).

La métagénomique et la métatranscriptomique sont des technologies d'analyse du génome et de l'expression des gènes contenus dans un échantillon, à l'aide du séquençage massif de l'ADN et de l'ARN. Certes, ces disciplines permettent une étude phylogénétique du microbiote présent dans l'échantillon, mais elles donnent aussi un aperçu des fonctions réalisées, ce qui est fondamental pour comprendre les rôles du microbiote et ses relations avec l'hôte. En parallèle, la métabolomique étudie la composition des molécules présentes dans un échantillon à l'aide de la spectrométrie de masse et de la spectroscopie par résonnance magnétique nucléaire. Cette discipline investigue notamment les interactions métaboliques entre l'hôte et le microbiote. (95,99,101,105,146)

En pratique clinique, des offres permettant de réaliser des profils microbiens avec des analyses qualitatives et quantitatives du microbiote fécal, et des techniques de mesure des métabolites fécaux du microbiote sont aujourd'hui commercialisées. Toutefois, leur interprétation reste peu fiable et est influencée par les conditions de prélèvement, ce qui rend leur utilisation peu souhaitable actuellement. Seules les méthodes décrites précédemment sont validées scientifiquement mais elles ne sont pas encore disponibles pour la pratique clinique. (109)

b. Le microbiote intestinal et ses dérèglements

i. Dysbioses

DEFINITION DES DYSBIOSES

Les dysbioses sont des altérations pathologiques du microbiote intestinal. Elles sont caractérisées par une baisse de la diversité en espèces microbiennes et un changement dans les proportions relatives en organismes, notamment une baisse de la proportion relative en espèces produisant les AGCC chez le chien (113,116). Ainsi, les dysbioses s'accompagnent d'altérations fonctionnelles, qui sont en général concomitantes avec le développement ou l'entretien d'inflammation digestive (110) et systémique et avec des relations métaboliques altérées entre le microbiote et l'hôte (95,123).

La nature et l'amplitude des dysbioses varient en fonction de l'individu et de la maladie rencontrée. Ainsi, le terme de dysbiose n'implique pas uniquement la présence ou la croissance d'organismes pathogènes. L'absence d'organismes commensaux importants suffit à définir une dysbiose, de même que la perte de structure de l'écosystème intestinal avec des changements entre les proportions de bactéries présentes dans la lumière ou adhérentes à la muqueuse intestinale ou une réduction de la diversité bactérienne (95,105,109). Les mécanismes participant à la création des dysbioses seront détaillés par la suite.

EVALUATION DE LA SEVERITE DE LA DYSBIOSE

Il existe un index permettant de quantifier la dysbiose. Il a été mis en place pour les chiens atteints d'entéropathie inflammatoire chronique. Il se nomme index de dysbiose et est corrélé négativement avec la diversité alpha en se basant sur les résultats de PCR quantitative de huit groupes bactériens d'intérêt (*E. coli, C. hiranonis, Faecalibacterium, Turicibacter, Streptococcus, Blautia, Fusobacterium,* et bactéries totales) à partir d'échantillons de selles. Ainsi, une valeur inférieure à 0 est évocatrice d'eubiose ; la valeur 0 ayant une sensibilité de 74 % et une spécificité de 95 % de différencier la dysbiose de l'eubiose. Plus la valeur augmente, plus la déviation par rapport à l'état d'eubiose est grande. (147)

ii. Causes des dysbioses

Les mécanismes de régulation du microbiote intestinal ont été détaillés dans la partie concernant les fonctions du microbiote intestinal et ses interactions avec l'hôte. Toute perturbation de ces facteurs régulateurs peut être cause de dysbiose.

ELEMENTS NEGATIFS DURANT LA CONSTRUCTION DU MICROBIOTE INTESTINAL

La présence d'éléments négatifs à la naissance ou durant les premières années de vie de l'enfant, comme un mauvais état de santé maternelle, une naissance prématurée, un traitement antibiotique de la mère ou de l'enfant ou une malnutrition, risque fortement d'impacter négativement sur le long terme la composition microbiote intestinal, ne menant pas à la formation d'un microbiote intestinal mature et sain, c'est-à-dire un microbiote relativement stable, diversifié et complexe tant au niveau de sa composition que des fonctions qu'il réalise (95,96,108,137,148). Par ailleurs, il existerait une fenêtre temporelle durant laquelle le microbiote intestinal impacterait directement le développement du système immunitaire, de l'épithélium intestinal et du cerveau (148). On comprend alors l'importance des premières années de vie pour la composition d'un microbiote intestinal sain et d'une santé durable, le microbiote intestinal étant l'une des barrières permettant une résistance aux infections, notamment virales (145).

ANOMALIES ANATOMIQUES

La présence de zones de striction, d'adhérences, ou de néoformations sont cause de dysbiose car elles altèrent le support anatomique sur lequel vivent les bactéries. De plus, la résection chirurgicale de la valve iléocolique, censée limiter la remontée rétrograde de bactéries dans l'intestin grêle, est aussi source de dysbiose. (105)

GENETIQUE

Bien que la génétique n'apparaisse pas comme le facteur principal des dysbioses (97), il semblerait que certaines prédispositions génétiques favorisent leur apparition. Ainsi, les Braque de Weimar, les Bergers allemands, les Rottweilers, les Border Collie et les Boxer semblent prédisposés aux entéropathies chroniques (64).

ALIMENTATION

Nous rappelons que l'alimentation est un facteur important de variation du microbiote adulte sain (95,96,101,108,112). Par exemple, chez l'Homme, une alimentation omnivore engendre une augmentation de l'abondance de *Bacteroides*, tandis qu'une alimentation vegan engendre une augmentation de l'abondance des bactéries telles que *Prevotella* ou *Faecalibacterium* (149,150). De plus, l'alimentation occidentale constituée de peu de fibres est à l'origine de dysbiose, de dégradation de la couche de mucus et d'augmentation de la perméabilité intestinale associée à de l'inflammation (150,151). Enfin, dans une étude chez

l'Homme, un régime enrichi en matières grasses a induit une baisse du butyrate et de *Faecalibacterium* et une augmentation de *Bacteroides* et d'*Alistipes*, genres associés aux marqueurs lipidiques dont le cholestérol total (134,152). Nous comprenons par ces exemples que l'alimentation peut être bénéfique mais aussi néfaste pour le microbiote, étant dans le dernier cas à l'origine de dysbiose, elle-même ayant été reliée à des risques augmentés de développer certaines maladies.

Toutefois, le chien est un carnivore qui possède un tube digestif plus court que l'Homme (101). Ainsi, les résultats des études menées chez l'Homme ne sont pas complètement extrapolables au chien.

Par ailleurs, il a été montré que le régime alimentaire module des mécanismes épigénétiques, ce qui peut résulter en une augmentation de risque de développer une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) (134). Ainsi, l'alimentation n'influence pas uniquement la composition du microbiote et les relations métaboliques que ce dernier entretient avec l'hôte, son rôle dans la santé de l'hôte semblerait être bien plus large.

MEDICAMENTS

L'administration de certains médicaments peut aussi engendrer une dysbiose, de manière plus ou moins durable ; cette dysbiose pouvant être associée au développement de certaines maladies immunitaires ou inflammatoires. Par exemple, l'utilisation d'antibiotiques durant le jeune âge a été associée avec le développement d'asthme, d'atopie, d'obésité et de désordres du spectre autistique chez les enfants (153–156). Un autre exemple peut être cité, dans lequel l'administration d'oméprazole, qui est un inhibiteur de la pompe à protons, a causé une diminution *d'Helicobacter* et une augmentation de la proportion de Firmicutes et de Fusobacteria dans l'estomac des chiens traités. Une hausse de l'abondance relative d'*Enterococcus* et une baisse de l'abondance relative de *Porphyromonas* et *Helicobacter* dans le dudodénum des animaux traités ont aussi été notées. Enfin, un changement du microbiote fécal a été observé avec une augmentation relative de l'abondance de *Lactobacillus* et une diminution de la proportion relative de *Faecalibacterium* et *Bacteroides*. (157)

MALADIES

Nous avons vu précédemment que l'âge, des facteurs héréditaires, l'alimentation et l'environnement jouaient un rôle important pour le maintien d'un microbiote sain et étaient cause de variations physiologiques, parfois pathologiques, de ce microbiote. Toutefois, les altérations causées par ces facteurs sont en général faibles en comparaison aux altérations observées chez des individus malades (101).

De plus, il a été montré que les variations du microbiote intestinal sont associées à certains processus pathologiques de l'hôte, sans toujours pouvoir déterminer si la dysbiose est la cause ou la conséquence de ces processus (95,100). En particulier, les désordres gastrointestinaux aigus et chroniques sont associés à des dysbioses intestinales et fécales (97,100). En effet, les changements de motilité intestinale, de pH, de taux en oxygène ou encore la présence de sang peuvent engendrer une dysbiose (97). L'inflammation est aussi un facteur favorisant la dysbiose et l'ampleur de la maladie (158).

En médecine humaine, la dysbiose a aussi été associée avec la down-regulation de métabolites immunomodulateurs, comme les indoles et les AB secondaires. Ainsi, chez l'Homme, d'autres maladies que les désordres gastrointestinaux ont été associées aux dysbioses, comme l'asthme, l'obésité, le syndrome métabolique, les maladies cardiovasculaires, les désordres immunitaires et les maladies neurocomportementales avec notamment les désordres du spectre autistique ou la dépression. (95,105,148,152,159) Les variations du microbiote intestinal sont donc associées aux inflammations gastrointestinales aiguës ou chroniques, mais aussi plus largement à certains désordres affectant d'autres appareils.

iii. Dérèglements du microbiote intestinal canin en cas de désordre gastrointestinal aigu

DIARRHEE AIGUE CHEZ DES CHIENS ADULTES

Analyse des communautés bactériennes

Première étude, diarrhée hémorragique

Dans une étude analysant des échantillons fécaux de 32 chiens sains, 12 chiens atteints de diarrhée aiguë non hémorragique, 13 chiens atteints de diarrhée aiguë hémorragique et 19 chiens atteints de MICI, ce sont les chiens atteints de diarrhée aiguë hémorragique qui avaient les altérations les plus fortes de leur microbiote fécal (125). Les animaux atteints de diarrhée aiguë ont été classés selon les signes cliniques car la cause de la diarrhée n'a pas été identifiée et, bien que certains pathogènes potentiels aient été identifiés comme *E. coli*, *Isospora*, *Giardia/Cryptosporidium*, *C. perfringens* entérotoxigénique, et *C. difficile* toxigénique, aucune association n'a été réalisée entre un pathogène spécifique et la diarrhée.

Ainsi, les altérations du microbiote fécal des chiens atteints de diarrhée hémorragique étaient caractérisées par une baisse significative des genres *Blautia* et *Turicibacter* et des bactéries de la famille des *Ruminococcaceae,* contenant le genre *Faecalibacterium*. En parallèle, une augmentation significative de *Sutterella sp* et *C. perfringens* a été observée. (125) Néanmoins, la taille des groupes était faible et les échantillons comparés provenaient d'hôpitaux et de pays différents. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer les résultats observés dans cette étude.

Deuxième étude, SDHA

Dans une étude sur sept chiens atteints du SDHA (syndrome de diarrhée hémorragique aiguë), les auteurs caractérisent la dysbiose par une diminution des membres importants du microbiote intestinal comme *Ruminococcaceae*. Une tendance à la baisse de *Faecalibacterium spp* et *Bifidobacterium spp* est notée au jour 3, à mesure que la phase aiguë de l'inflammation progresse. En outre, il a été démontré que la dysbiose durait plus longtemps que les changements des biomarqueurs mesurant la perte protéique et l'inflammation. (160)

Troisième étude, diarrhée aiguë

Enfin, une autre étude impliquant 13 chiens sains et 13 chiens atteints de diarrhée aiguë, dont six chiens atteints de diarrhée aiguë non hémorragique et sept chiens de diarrhée aiguë hémorragique, a montré des altérations dans la composition bactérienne du microbiote fécal mais aussi des altérations métaboliques (123). La cause de la diarrhée n'a pas été déterminée dans cette étude, les chiens inclus n'avaient seulement pas reçu d'antibiotiques le mois précédent l'admission et la diarrhée a été résolue en un mois.

La diversité bactérienne était plus faible dans les selles des chiens malades, avec des estimateurs de la diversité alpha que sont le Chao-1 et le Shannon significativement plus bas que pour les chiens sains (123).

Il n'y avait pas de différences entre les communautés bactériennes des chiens atteints de diarrhée hémorragique et de diarrhée non hémorragique. En revanche, par comparaison aux chiens sains, les chiens malades comportaient une sous-représentation du phylum Bacteroidetes, du genre *Faecalibacterium* et d'un genre non classé de *Ruminococcaceae*. En parallèle, le genre *Clostridium* était sur-représenté chez les chiens atteints de diarrhée aiguë. De plus, il semblerait que les *Clostridiaceae* contribueraient à la majeure partie des gènes analysés chez les chiens atteints de diarrhée. (123)

Bilan

Les résultats de ces trois études (123,125,160) sont globalement concordants, avec une diminution de la prévalence de certains taxons comme *Ruminococcaceae, Faecalibacterium* (et parfois *Blautia, Turicibacter, Bifidobacterium et* Bacteroidetes) et l'augmentation des *Clostridium* (et parfois *Sutterella*).

Or, *Faecalibacterium*, *Blautia* et *Turicibacter* sont impliqués dans la production des AGCC, dont l'importance a été démontrée pour la santé des chiens. De plus, certaines espèces de *Faecalibacterium* sécréteraient des peptides anti-inflammatoires, d'où l'importance de celles-ci pour la santé de l'hôte. (125)

En parallèle, il a été suspecté que les endotoxines bactériennes produites par *C. perfringens* soient impliquées dans la pathogénie du SDHA. Il est à noter que deux des études précédentes rapportent une augmentation de *Clostridium*. Or, dans une des études citées précédemment (160), une faible prévalence de l'entérotoxine de *C. perfringens* et de la toxine

A/B de *C. difficile* ont été observées, ce qui remet en cause le rôle de ces toxines dans la pathogénie du SDHA. Une revue de la littérature (105) suggère que la prévalence de la toxine NetF produite par *C. perfringens* serait significativement supérieure chez les chiens atteints du SDHA. Des études supplémentaires sont nécessaires pour investiguer le rôle de cette toxine dans la pathogénie du SDHA.

Analyse fonctionnelle

Concernant l'analyse fonctionnelle, qui a été réalisée dans la troisième étude mentionnée précédemment (123), aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les chiens malades et sains concernant l'abondance de gènes appartenant au métabolisme, au traitement de l'information génétique, au traitement de l'information environnementale et enfin aux processus cellulaires. Les auteurs expliquent cela par une certaine convergence du contenu génétique des bactéries du tractus intestinal. Nous verrons que des différences fonctionnelles peuvent être mises en évidence dans le cas de la parvovirose (113).

Par ailleurs, concernant les métabolites, une diminution des dérivés produits par le métabolisme du tryptophane, tels que l'acide kynurénique, le 2-méthylindole ou le 5-méthyl-1H-indole-3-carbaldéhyde, a été observée dans le sérum et les urines des chiens malades. Or, ces molécules favoriseraient le renforcement de la barrière intestinale et la production de mucus et ils joueraient un rôle anti-inflammatoire, notamment via l'augmentation de l'expression de l'interleukine 10 et la diminution de l'activation du TNF. Néanmoins, des études supplémentaires sont nécessaires pour caractériser les rôles des métabolites du tryptophane chez les chiens atteints de diarrhée aiguë. (123)

Enfin, une diminution de la concentration fécale en acide propionique et une augmentation en acide butyrique ont été observées chez les chiens atteints de diarrhée aiguë. Aucune différence n'a pu être mise en évidence concernant la concentration fécale totale en AGCC. L'augmentation de l'acide butyrique est surprenante, étant donné que cet AGCC est produit en partie par *Faecalibacterium*, genre bactérien sous-représenté chez les individus malades. Les auteurs mettent donc en évidence que les interactions sont complexes, et que l'augmentation du butyrate peut être liée à une diminution de son utilisation par l'épithélium. La simple mesure des AGCC fécaux n'est ainsi pas suffisante pour rendre compte de la complexité des altérations fonctionnelles engendrées par la dysbiose lors de diarrhée. (123)

PARVOVIROSE

Analyse des communautés bactériennes

Première étude

Une étude concernant quatre chiens infectés par la parvovirose et quatre chiens servant de contrôle a réalisé une analyse taxonomique des bactéries présentes dans les selles, et a montré que le parvovirus est associé à une dysbiose et à une baisse de la diversité alpha au moment de la déclaration de la maladie (116).

En parallèle, au moment de l'infection, Proteobacteria était le phylum prédominant chez les chiens atteints de parvovirose, *Enterobacteriaceae* était la famille la plus abondante (36,4% de la population bactérienne totale) et les genres les plus représentés étaient *Sutterella* (15,5%), *Clostridium* (9,1%), *Anaerobiospirillum* (8,1%) et *Helicobacter* (7,8%) (116).

Inversement, les chiens sains avaient une proportion plus élevée de Bacteroidetes et Fusobacteria et une augmentation significative des genres *Prevotella* et *Lactobacillus* était observée. En effet, les genres *Sutterella* (21%), *Fusobacterium* (16,1%), *Prevotella* (14,2%), *Lactobacillus* (13,1%) et *Bacteroides* représentaient 73,1% des taxa totaux dans les selles de ces chiens (116).

Deuxième étude

Une autre étude a effectué une analyse métagénomique et une analyse fonctionnelle des flores bactériennes fécales de 15 chiens atteints de parvovirose et de 15 chiens sains (113). Une baisse de la diversité globale des espèces en comparaison aux chiens sains a été mise en évidence.

De plus, il a été montré une absence significative de *Alloprevotella* et *Sutterella*, une diminution de *Collinsella* et une augmentation significative de l'abondance relative de *Romboutsia*, *Erysipelatoclostridium*, *Anaerotruncus* et *Blautia* dans les selles des chiens infectés. Une tendance à l'augmentation de *Escherichia*, *Lachnoclostridium*, du groupe *Ruminococcus gnavus* et d'une espèce bactérienne non cultivable, appartenant à la famille des *Lachnospiraceae* a aussi été notée. (113)

Alloprevotella n'a été retrouvé que dans les échantillons fécaux des chiens sains, ce qui suggère que l'environnement intestinal des chiens atteints de parvovirose est défavorable au développement *d'Alloprevotella*, qui joue un rôle de décomposition des sucres. (113)

En parallèle, il y avait aussi une tendance à l'augmentation de *Campylobacter*, *Bacteroides* et *Clostridium* dans les échantillons fécaux des chiens infectés. L'augmentation de *Bacteroides* est surprenante car c'est sa diminution qui a été reliée aux MICI (100,113). Les auteurs expliquent cette discordance par le fait que la composition microbienne est variable en fonction de la maladie impliquée. Il n'y a donc pas un unique profil de dysbiose.

Troisième étude

Enfin, une étude s'intéressant à la présence de *C. perfringens*, *C. difficile* et de leurs toxines chez 82 chiens atteints de parvovirose a montré la présence de *C. perfringens* de type A dans 40 échantillons, soit près de la moitié des chiens étudiés (161). Ceci n'est pas surprenant, étant donné que *C. perfringens* fait partie du microbiote intestinal des chiens sains. En revanche, un échantillon sur les 40 était positif pour les gènes encodant les toxines NetE et NetF. Or, nous avons vu que la toxine NetF était associée à l'entérite hémorragique, à la différence de l'entérotoxine cpe qui peut aussi être présente chez les chiens sains (105).

Cette étude (161) a aussi montré qu'un seul échantillon sur 10 était positif pour la toxine A/B de *C. difficile*.

Ainsi, comme le parvovirus induit une baisse conséquente de la réponse immunitaire ainsi qu'une altération de la fonction barrière de l'intestin, il est supposé que ce virus puisse être un facteur prédisposant de l'infection par d'autres entéropathogènes. Toutefois, seule la coinfection entre le parvovirus et le coronavirus est bien documentée (24,161). L'intérêt de cette étude (161) est de montrer que *C. perfringens* entéropathogène et *C. difficile* toxigénique peuvent être présentes en cas de parvovirose, apportant ainsi une documentation supplémentaire concernant la dysbiose associée à la parvovirose, sans toutefois établir de lien de causalité entre les deux. De plus, il faut garder à l'esprit que *C. perfringens* et *C. difficile* sont commensales du tube digestif des chiens, et que l'identification de leurs facteurs de virulence ainsi que le rôle des *Clostridium* en tant qu'entéropathogènes mérite encore des investigations (24,83,161).

Bilan

Ainsi, les données des deux premières études (113,116) sont globalement concordantes, notamment concernant la diminution de *Sutterella* et des *Prevotellaceae*. De plus, les trois études (113,116,161) rapportent l'augmentation de *Clostridium* chez les chiens atteints de parvovirose, la dernière étude (161) apportant des précisions quant à la sécrétion de toxines par les *Clostridium*. En revanche, l'augmentation des *Enterobacteriaceae* et la diminution de *Lactobacillus* n'est documentée que dans une étude (116), et deux études (113,116) sont contradictoires quant à la variation des Bacteroidetes.

Analyse fonctionnelle

Concernant l'analyse fonctionnelle, une étude (113) a estimé, à l'aide d'une analyse prédictive du gène 16S rRNA, que les chiens infectés avaient un enrichissement du génome en fonctions de « réplication, recombinaison et réparation », « transport de nucléotides et métabolisme », « transcription » et « métabolisme de défense », alors que le génome des chiens sains était enrichi en fonctions de « transport d'acides aminés et métabolisme », « transport des glucides et métabolisme » et « production d'énergie et conversion ». Les auteurs émettent l'hypothèse que le microbiote intestinal des chiens atteints de parvovirose est impliqué dans des évènements moléculaires qui interfèrent avec la réplication de l'ADN au sein de la population bactérienne, sans pouvoir l'affirmer totalement car aucun échantillon des chiens atteints de parvovirose n'était infecté par un unique taxon bactérien dont le rôle entéropathogène est documenté et sûr. De plus, il n'a pas pu être établi de profil de dysbiose unique et identique pour tous les chiens atteints de parvovirose. (113)

Les variations de la composition taxonomique en fonction des différentes maladies rencontrées dans les études citées précédemment et dans d'autres études analysées dans une revue de la bibliographie sont résumées dans le tableau suivant.

Tableau XI : Résumé de l'évolution de la composition bactérienne et de l'abondance relative des bactéries présentes dans les selles, chez des chiens atteints de troubles gastro-intestinaux aigus

Etude, population affectée et *méthode d'analyse du microbiote employée*	Evolution significative des populations chez les chiens malades (CN) en comparaison aux chiens contrôle (CNS)
Wang et al, 2019 (113) Parvovirose, 15 CN 15 CNS *Séquençage métagénomique (Illumina HiSeq 2500 platform)*	Baisse diversité espèces bactériennes (Chao-1) ↑ abondance relative : - *Romboutsia (Clostridiales, Peptostreptococcaceae)* - *Erysipelatoclostridium (Erysipelotrichaceae)* - *Anaerotruncus (Ruminococcaceae)* - *Blautia (Lachnospiraceae)* tendance à ↑ *Campylobacter*, *Bacteroides* et *Clostridium* Absence *Alloprevotella* et *Sutterella*
Park et al, 2019 (116) Parvovirose, 4 CN 4 CNS *Séquençage du gène ARNr 16S (Illumina MiSeq sequencing)*	Baisse diversité espèces bactériennes (Chao-1) ↑ Proteobacteria ↑*Enterobacteriaceae* (36,4% de la population bactérienne totale) tendance à ↑ *Clostridium, Helicobacter* ↓ Bacteroidetes ↓ Fusobacteria ↓ *Prevotella* ↓ *Lactobacillus* tendance à ↓ *Bacteroides, Sutterella*
Silva et al, 2017 (161) * Parvovirose , 82 CN Pas de contrôle	- moitié des échantillons : *C. perfringens* de type A - 1/40 : + gène netE et netF (*C. perfringens* de type A) - 1/10 : + toxine A/B (*C. difficile)*
Duijvestijn et al, 2016 (24) * Diarrhée aiguë, 113 CN 56 CNS	parvovirus associé à coronavirus ou *Cystoisospora* mais pas d'association démontrée entre parvovirus et *Clostridium, E. coli, Campylobacter* ou *Salmonella*
Heilmann et al, 2017 (160) SDHA, 7 CN Pas de contrôle *PCR quantitative de Proteobacteria, Ruminococcaceae, Faecalibacterium sp, et Bifidobacterium sp*	Au cours de la progression de la maladie, au jour 3 : ↓ *Ruminococcaceae* tendance à ↓ *Faecalibacterium, Bifidobacterium*
Suchodolski et al, 2012 (125) Diarrhée aiguë (hémorragique), 13 CN 32 CNS *PCR quantitative pour certains groupes bactériens d'intérêt et séquençage du gène ARNr 16S (pyroséquençage-454)*	Pas de différence significative du Chao-1 et Shannon ↓ *Blautia* (*Lachnospiraceae*) ↓ *Turicibacter (Turicibacteraceae)* ↓ *Ruminococcaceae* et genre *Faecalibacterium* ↑ *Sutterella* ↑ *C. perfringens*

Guard et al, 2015 (123) Diarrhée aiguë (hémorragique ou non), 13 CN 13 CNS *PCR quantitative pour certains groupes bactériens d'intérêt et séquençage du gène ARNr 16S (pyroséquençage-454)*	Baisse diversité espèces bactériennes (Chao-1, Shannon) ↓ Bacteroidetes ↓ genre non classé de *Ruminococcaceae* ↓ *Faecalibacterium* ↑ *Clostridium*

CN : chien(s) ; CNS : chien(s) sain(s) servant de contrôle ; ↑ : augmentation ; ↓ : diminution

* Ces deux études ne sont pas totalement des études du microbiote fécal. Elles ont ciblé certains entéropathogènes afin d'étudier leur co-occurrence en cas de parvovirose ou de diarrhée aiguë respectivement.

Sources : notées pour chaque ligne du tableau

Nous remarquons donc que, peu importe la cause, les diarrhées aiguës sont associées à des dysbioses. Honneffer et al (100) décrivent que les familles *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* et le genre *Faecalibacterium* sont communément diminués en cas de désordre gastrointestinal. Barko et al (95) décrivent que la majorité des études impliquant la métagénomique identifient une baisse de l'abondance relative des Bacteroidetes ainsi qu'une augmentation des proportions en *Clostridia* (Firmicutes) et Proteobacteria. De plus, des microorganismes normalement mineurs dans le tractus gastrointestinal des animaux sains peuvent devenir majeurs chez des animaux malades. Concernant notre tableau, aucun schéma de dysbiose unique n'émerge de la littérature, au vu du faible nombre d'animaux étudiés dans les études, du faible nombre de publications existantes et de la grande variabilité individuelle. Toutefois, il ressort que les animaux atteints de diarrhée aiguë, peu importe la cause, ont globalement une diminution de l'abondance relative en Bacteroidetes et *Ruminococacceae*, dont le principal genre diminué est *Faecalibacterium*. En parallèle, une augmentation du genre *Clostridium* est presque toujours observée et une augmentation des Proteobacteria, des *Enterobacteriaceae et d'Enterococcus* (*Enterococcaceae*) est parfois notée. Ceci est cohérent avec ce que les deux revues de la littérature citées précédemment (95,100) ont décrit. Enfin, certaines études (113,116,125) sont contradictoires concernant les *Lachnospiraceae* (*Blautia*) et les Betaproteobacteria (*Sutterella*).

Bien que la plupart des études n'aient pas réalisé d'analyse fonctionnelle, il est intéressant de mettre en lumière que, chez les animaux atteints de diarrhée aiguë, la plupart des bactéries dont l'abondance est diminuée sont des productrices de AGCC ou de métabolites bénéfiques pour l'hôte (Cf *I.2.a.vi*). Quelques limitations à cela doivent toutefois être apportées. Il a été observé dans une étude (123) que la quantité de propionate dans les selles était diminuée mais la quantité de butyrate augmentée, ceci conduisant à une quantité de AGCC fécaux inchangée. Nous rappelons que la mesure des AGCC fécaux n'est probablement pas suffisante pour rendre compte de la complexité des altérations fonctionnelles engendrées par la dysbiose en cas de diarrhée aiguë (123). De plus, l'évaluation du genre *Clostridium* sans évaluer ses espèces n'est pas tout à fait satisfaisante, étant donné que de très nombreuses espèces sont contenues dans ce genre et que le caractère causal de certaines espèces (*C. difficile* et *C. perfringens*) concernant les diarrhées aiguës ou la prédisposition à l'infection (par le parvovirus notamment) est encore mal établi (24,83,161).

Ces données permettent ainsi de comprendre en quoi les dysbioses associées aux désordres gastrointestinaux aigus influencent la santé de l'hôte. Le tableau suivant synthétise les variations fonctionnelles observées précédemment.

Tableau XII : Résumé de l'évolution des fonctions et des métabolites présents dans différents échantillons, chez des chiens atteints de troubles gastrointestinaux aigus

Etude, population affectée	Echantillon et *méthode d'analyse utilisée*	Evolution significative des fonctions ou des **métabolites** chez les chiens malades par rapport aux chiens contrôle
Wang et al, 2019 (113) Parvovirose, 15 chiens 15 chiens contrôle	Selles *Analyse fonctionnelle via le logiciel PICRUSt (Phylogenetic Investigation of Communities by Reconstruction of Unobserved States)*	↑ *« réplication, recombinaison et réparation »* ↑ *« transport de nucléotides et métabolisme »* ↑ *« transcription »* ↑ *« métabolisme de défense »* ➔ Dysbiose associée avec interférence avec réplication de l'ADN
Guard et al, 2015 (123) Diarrhée aiguë (hémorragique), 13 chiens 13 chiens contrôle	Selles *Analyse fonctionnelle via le logiciel PICRUSt*	→ *« métabolisme »* → *« traitement de l'information génétique »* → *« traitement de l'information environnementale »* → *« processus cellulaires »* ➔ Pas d'association de la dysbiose avec ces mécanismes
	Urine et sérum *Approche métabolomique ciblée et non ciblée*	↓ 2-méthylindole, 5-méthyl-1H-indole-3-carbaldéhyde, acide kynurénique (molécules issues du métabolisme du tryptophane) ➔ **Etat métabolique modérément altéré (contrairement à ce qui a été observé dans les diarrhées chroniques, avec un état métabolique sévèrement altéré** (162)**)** ➔ **↓ molécules impliquées dans :** **- renforcement barrière intestinale** **- production mucus** **- rôle antiinflammatoire (↑ IL-10, ↓ TNF)**

↑ : augmentation ; → : pas de différence entre les chiens malades et sains ; ↓ : diminution

Sources : (113,123)

Pour conclure, les dérèglements compositionnels et fonctionnels observés sont autant de cibles thérapeutiques pour le rétablissement d'un microbiote sain dont les interactions avec l'hôte redeviennent bénéfiques pour ce dernier. Il paraît néanmoins important de souligner que les études mentionnées analysent principalement des échantillons fécaux, alors que la manière dont un échantillon fécal reflète le microbiote des régions intestinales reste à éclaircir (95). Des études supplémentaires sont nécessaires pour savoir si les variations observées dans les échantillons fécaux peuvent avoir une implication thérapeutique.

c. *Manipulations thérapeutiques du microbiote*

i. Alimentation

L'alimentation joue un rôle prépondérant pour la santé et la manipulation thérapeutique du microbiote intestinal puisqu'elle est le principal facteur de variation du microbiote adulte, sur le court et long terme, tant quantitativement que qualitativement (95,96,108,112,134).

REGIME ALIMENTAIRE

L'influence de l'alimentation concernant les variations physiologiques mais aussi pathologiques a déjà été expliquée en partie *I.2.b.ii*. En médecine vétérinaire, les aliments hyperdigestibles et hypoallergéniques utilisant des protéines hydrolysées sont souvent en première ligne en cas d'épisode de diarrhée aiguë ou d'entéropathie chronique respectivement (105). Nous cherchons à comprendre ici pourquoi l'alimentation est une arme thérapeutique intéressante mais complexe à utiliser dans le cadre des dysbioses.

Certaines interventions diététiques affectent la composition et l'activité du microbiote intestinal, ceci pouvant avoir un effet clinique bénéfique sur l'hôte (99,101). Or, en médecine humaine, la comparaison d'un régime alimentaire à base de céréales complètes avec un régime contenant des céréales raffinées a été réalisée. Le premier régime a été associé à une masse corporelle plus basse, une réduction des marqueurs d'inflammation systémique de bas grade comme la CRP et l'interleukine 6, sans altération de la sensibilité à l'insuline ni changement de la composition du microbiote intestinal ; l'analyse du microbiote étant réalisée sur des échantillons fécaux via des méthodes moléculaires (163). Ceci montre que les effets bénéfiques d'un changement alimentaire ne passent pas nécessairement par un changement de la composition du microbiote intestinal (134).

De plus, un nutriment peut être utilisé par différentes bactéries, produisant ainsi des métabolites différents (150). En parallèle, des voies métaboliques alternatives peuvent se mettre en place chez les carnivores, notamment pour la production d'AGCC (101). Ainsi, une même intervention diététique n'a pas le même effet sur des individus différents.

L'utilisation de l'alimentation pour le traitement est donc complexe. C'est pourquoi il peut être intéressant d'établir des profils de microbiote afin de mieux cibler le régime alimentaire à visée thérapeutique (97,164). En parallèle, il est intéressant de définir des cibles microbiennes dont l'action est connue et bénéfique, comme *Prevotella*, *Faecalibacterium prausnitzii* et le ratio Firmicutes/Bacteroidetes en médecine humaine (150), ou *Clostridium hiranonis* en médecine vétérinaire (105).

Les pro-, pré-, et synbiotiques, qui sont des aliments complémentaires (165), ont pour objectif une modification fonctionnelle ou structurelle du microbiote intestinal afin d'améliorer la santé de l'hôte (166). Toutefois, il faut souligner que ces compléments alimentaires ne sont pas soumis à la rédaction d'un dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Ainsi, la fiabilité, la qualité et l'efficacité des préparations commerciales ne sont pas assurées. (97,110,122,166,167)

Prébiotiques

Un prébiotique est un complément alimentaire composé de glucides non absorbables, tels que l'inuline, les polysaccharides comme les fructo-oligosaccharides ou encore les galacto-oligosaccharides. Un prébiotique est destiné à favoriser sélectivement la croissance ou l'activité d'un nombre limité de bactéries bénéfiques, qui appartiennent principalement aux genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*. (95,97,105,166,168)

Certains prébiotiques agissent de sorte à générer des AGCC. Ils peuvent modifier le micro-environnement intestinal de sorte à moduler l'inflammation et le pH. Enfin, le psyllium, qui est une fibre soluble et fermentescible, affecte le métabolisme des AB. (95,97,105,169)

Généralement, ils n'induisent que peu d'effets secondaires ou peuvent induire des flatulences ou de la diarrhée. La réponse clinique dépend des individus, et le niveau de preuves concernant l'efficacité pour une maladie donnée est faible. (105,110)

Probiotiques

Un probiotique est un complément alimentaire composé d'organismes vivants qui, ingérés en quantité adéquate, sont destinés à exercer un effet positif sur l'hôte (95,97,105,166,168,170). Il est essentiel de connaître le nombre et la quantité de micro-organismes composant le probiotique, de même que l'espèce, la souche, et l'état (vivant ou mort) ; car tous ces facteurs influencent les mécanismes d'action. (105,166–168) Chez les animaux, seulement quelques souches bactériennes sont actuellement autorisées, avec une innocuité (et parfois une efficacité) démontrées dans l'espèce cible (166,168,171) : *Enterococcus faecium* NCIMB 10415 (4b1705 et 4b1707), *Bacillus velezensis* DSM 15544 (4b1820), *Saccharomyces cerevisiae* MUCL 39885 (4b1710), *Lactobacillus acidophilus* CECT 4529 (4b1715).

Les probiotiques peuvent agir selon différents mécanismes. Certains régulent à la hausse la production de protéines des jonctions serrées, limitant ainsi le passage des organismes pathogènes entre les cellules épithéliales. D'autres permettent l'augmentation de la sécrétion de mucus par les cellules caliciformes de l'intestin, le protégeant ainsi de la colonisation bactérienne. Les probiotiques peuvent aussi favoriser la production de défensines, limitant ainsi la propagation de certains pathogènes. Les probiotiques peuvent moduler la réponse immunitaire, en induisant une tolérance à l'encontre des organismes commensaux. (166,172) Enfin, certains probiotiques, comme les Lactobacilles ou les

Bifidobactéries ont aussi une action antivirale, qui peut être directe par inhibition du virus ou indirecte par production de métabolites modulant la réponse immunitaire de l'hôte (145).

Ainsi, concernant la parvovirose, une étude (173) a démontré l'intérêt de l'utilisation d'un probiotique (mélange de nombreuses souches bactériennes) pour la réduction du score de gravité clinique dès le troisième jour d'hospitalisation. De plus, une amélioration du comptage lymphocytaire a aussi été significativement plus grande dans le groupe traité avec le probiotique. Toutefois, une autre étude (174) sur 100 chiens atteints de diarrhée hémorragique aiguë n'a pas montré d'amélioration de la survie ou de la durée d'hospitalisation dans le groupe traité avec un probiotique contenant *Lactobacillus acidophilus* DSM 13241. Enfin, une revue de la littérature (168) parue en 2019 s'intéressant aux effets des probiotiques dans la prévention ou le traitement des troubles gastrointestinaux chez les chiens pointe la faible robustesse des études pour prouver une amélioration supplémentaire apportée par le probiotique en parallèle du changement alimentaire, en ce qui concerne les troubles chroniques. Pour les troubles aigus, ils conféreraient une amélioration légère de la consistance des selles et de la durée d'hospitalisation, mais la pertinence clinique de ces observations reste douteuse. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer les indications de certaines souches probiotiques et les mécanismes d'action par lesquels elles rétablissent la santé de l'hôte, afin de permettre une utilisation des probiotiques plus précise et plus efficace (166).

Synbiotiques

Les synbiotiques sont une association de pré- et probiotiques. Cette association doit faciliter l'implantation des souches bénéfiques apportées et favoriser la croissance d'un nombre limité de bactéries commensales, dans le but d'améliorer la santé de l'hôte. (166,168)

ii. Antibiotiques

Les antibiotiques ont une action bactéricide ou bactériostatique, c'est-à-dire qu'ils détruisent ou inhibent la croissance des bactéries, de manière plus ou moins large selon leur spectre d'activité. Par leur action sur la multiplication bactérienne, les antibiotiques altèrent la composition du microbiote intestinal, en diminuant la diversité microbienne et en opérant des changements d'abondances de certains taxons bactériens et des changements métaboliques (97,105,118,175). Certaines études ont montré qu'ils impactaient parfois le microbiote sur le long terme, et le microbiote de l'animal traité ne retrouve pas toujours son homéostasie initiale (105,153,162).

Le métronidazole est un antibiotique fréquemment utilisé lors de désordre gastrointestinal chronique. Dans une étude (118), après 14 jours d'administration à 12,5 mg/kg deux fois par jour chez des chiens sains, une baisse de la diversité bactérienne des échantillons fécaux prélevés sur les individus traités a été observée, associée à une augmentation de la proportion en *Bifidobacterium* (Actinobacteria), *Enterobacteriales* (Proteobacteria), *Lactobacillales* (Firmicutes) et une diminution de la proportion en *Bacteroides* (Bacteroidetes), *Turicibacter, Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Veillonellaceae* et *Clostridiaceae* (Firmicutes). Après quatre semaines d'arrêt du traitement, le microbiote avait de nouveau changé, dans un état plus proche que celui du jour 0 mais sans être tout à fait identique.

En parallèle, la rifaximine 25 mg/kg deux fois par jour pendant 21 jours est un antibiotique qui a permis dans plus de 80 % des cas l'amélioration clinique des chiens atteints de MICI, avec des résultats aussi probants que ceux obtenus avec le métronidazole 15 mg/kg deux fois par jour pendant 21 jours. L'étude n'a pas permis de déterminer si l'effet thérapeutique était obtenu par l'impact sur le microbiote ou par les propriétés immunomodulatrices de ces antibiotiques. (176)

Par ailleurs, l'utilisation de tylosine 25 mg/kg pendant sept jours en cas de diarrhée chronique répondant aux antibiotiques, a permis l'augmentation de la proportion en entérocoques dans les selles. Le mécanisme par lequel la diarrhée est stoppée est probablement lié à la sélection *d'Enterococcus* résistants à la tylosine, ces souches résistantes ayant des propriétés probiotiques. (177)

Or, l'utilisation systématique d'antibiotique sans réalisation d'un examen complémentaire confirmant que l'entéropathie chronique répond à ces antimicrobiens est aujourd'hui remise en cause. En effet, les antibiotiques sont créateurs d'antibiorésistance, comme cela a déjà été évoqué dans la partie sur le traitement de la parvovirose. Cela est d'autant plus vrai pour les entéropathies chroniques car la démarche diagnostique est souvent longue et de nombreux antimicrobiens sont souvent essayés pour parvenir à guérir l'animal, les rechutes étant fréquentes à l'arrêt du traitement. (105,175) Or, seulement 8 à 16 % des diarrhées chroniques ayant fait l'objet d'un traitement antibiotique sont réellement des diarrhées répondant aux antibiotiques. De plus, par leur action sur le microbiote et sa diversité, l'utilisation d'antibiotiques peut être préjudiciable pour l'animal. Elle doit donc être raisonnée. (175)

Par leur impact sur le microbiote intestinal et par la création de résistances bactériennes, l'utilisation des antibiotiques est aussi remise en cause aussi dans le cadre des entéropathies aiguës (32,62,83–85,153). Ainsi, deux études (62,85) ont montré une équivalence entre un traitement à l'amoxicilline/acide clavulanique et un traitement placebo concernant la durée et la qualité du rétablissement clinique chez des chiens atteints de diarrhée aiguë, hémorragique ou non, sans signe de sepsis. En parallèle, une étude (153) sur 18 chiens atteints de diarrhée aiguë sans signes de sepsis a montré que l'administration de metronidazole 15 mg/kg PO deux fois par jour durant sept jours entrainait un index de dysbiose toujours élevé à 28 jours post traitement et une concentration en AB primaires significativement plus élevée que les chiens sains. A la fin du traitement et 21 jours plus tard, les chiens traités avec le metronidazole avaient une abondance en *Clostridium hiranonis* significativement plus faible que chez les chiens sains et une proportion en *Escherichia coli* significativement plus élevée.

Il semblerait donc raisonnable de réserver l'utilisation d'antibiotiques aux animaux présentant des signes de sepsis et/ou d'immunosuppression, ou pour lesquels la cause infectieuse a été diagnostiquée et le traitement antibiotique indiqué (32,62,85,175). C'est dans ce contexte de nécessité de raisonnement de la prescription d'antibiotiques que la TMF intervient.

iii. Transplantation de microbiote fécal

La TMF est une autre méthode de manipulation du microbiote intestinal. Les mécanismes par lesquels elle exerce un effet bénéfique sur la santé du receveur sont mal connus, mais semblent être reliés à la reconstruction ou restructuration du microbiote intestinal (178). Son utilisation sera détaillée dans la partie suivante.

d. A retenir

Microbiote intestinal (MI) : bactéries, archées, virus, champignons et protozoaires, en interaction complexe et dynamique entre eux et avec l'hôte, impliqués dans les processus physiologiques de ce dernier, dont :
- le métabolisme,
- la fonction de barrière de l'intestin* : régulation des jonctions serrées et de la prolifération des entérocytes, nutrition des entérocytes, action sur la production de mucus,
- la régulation du système immunitaire* local et systémique et régulation de la balance pro- et anti-inflammatoire.

** Etant donné l'importance du SIRS et des translocations bactériennes dans la pathogénie de la parvovirose, nous comprenons alors en quoi le MI peut jouer un rôle dans la limitation de la gravité de la parvovirose*.

Le génome microbien confère des capacités métaboliques qui dépassent celles de l'hôte seul, par :
- la conversion des AB primaires en AB secondaires au niveau du colon,
- la production d'AGCC, de métabolites, d'acides aminés et de vitamines K et B ; qui sont non seulement des composés utiles à la nutrition de l'hôte mais qui possèdent aussi des activités régulatrices de l'immunité et des interactions hôte-MI (notamment les AGCC).

Un MI sain est diversifié, tant au niveau taxonomique que fonctionnel, et possède une certaine stabilité. Toutefois, une grande variabilité existe entre les différents individus, expliquée notamment par l'âge, l'alimentation, l'environnement, le mode de vie et la génétique. Néanmoins, le type de prélèvement (fécal, biopsie) et la méthodes d'analyse (culture bactérienne, séquençage du gène ARNr 16s, séquençage massif) sont primordiaux pour caractériser le MI.

Dysbioses : altérations pathologiques du MI, caractérisées par un changement dans les proportions relatives en microorganismes et une baisse de leur diversité, ainsi que des altérations fonctionnelles, notamment dans les services rendus à l'hôte. Elles sont causées principalement par :
- des facteurs héréditaires
- certains médicaments, comme les antibiotiques
- une alimentation non saine
- certaines maladies, comme les désordres gastrointestinaux. Toutefois, il est difficile de déterminer si les maladies sont la conséquence ou la cause des dysbioses.

Par exemple, la parvovirose est associée à une ↓ de la diversité en espèces microbiennes, une ↓ des proportions relatives des genres *Prevotella* et *Sutterella* et une ↑ des *Enterobacteriaceae* et du genre *Clostridium*. Les diarrhées aiguës (et hémorragiques) sont associées à une ↓ des espèces produisant les AGCC. Une synthèse a été réalisée à la fin du paragraphe *I.2.b.iii.*

Moyens de traitement des dysbioses :
- alimentation
- prébiotiques : glucides destinés à favoriser la croissance ou l'activité de bactéries bénéfiques
- probiotiques : organismes vivants destinés à exercer un effet positif sur l'hôte
- antibiotiques : destruction ou inhibition de la croissance de certaines bactéries… à risques de développement de résistance bactérienne et de déséquilibrer au long terme le MI
- TMF

3. La transplantation fécale (ou transplantation de microbiote fécal)

La TMF est une technique impliquant le transfert d'un mélange de selles d'un ou plusieurs individus sains (donneurs) dans l'intestin d'un receveur malade afin de modifier son microbiote intestinal et d'améliorer sa santé (178–180). L'objectif de cette partie est de décrire l'histoire de la TMF, ses indications et ses limites en médecine humaine et vétérinaire et les méthodes qui sont aujourd'hui employées.

a. Histoire de la TMF

i. En médecine humaine

La TMF était déjà pratiquée en Chine au 4ème siècle pour le traitement des intoxications alimentaires ou de la diarrhée (181). En 1958, en Amérique du Nord, quatre patients atteints d'entérocolite pseudomembraneuse sont traités avec succès par la TMF (179,182). Toutefois, la première indication de la TMF qui lui vaut le statut de médicament aux Etats-Unis est l'infection à *Clostridium difficile* (180), aujourd'hui renommée infection à *Clostridioides difficile* (126). Un taux de guérison atteignant les 90% est obtenu grâce à la TMF (95,180).

ii. En médecine vétérinaire

Le transfert de contenu ruminal est documenté depuis le 17ème siècle pour les animaux d'élevage (183). Or, l'intérêt de la TMF en pratique clinique chez les petits animaux n'a émergé que récemment au 20ème siècle, avec la renommée grandissante de cette technique à la suite des traitements fructueux des infections à *Clostridioides difficile* (179).

b. Intérêts et indications de la TMF

i. En médecine humaine

L'indication principale est l'infection récurrente à *C. difficile*., pour laquelle la TMF est le traitement de choix. De nombreux autres domaines d'application sont en cours de recherche, avec des résultats variables, qui dépendent bien évidemment de la maladie, mais aussi du mode d'administration de la TMF ainsi que du microbiote du receveur et de la sélection des donneurs (type de microbiote présent dans les selles, mélange de selles de plusieurs donneurs). De plus, plus la TMF est réalisée précocement, et plus les chances de réussite sont grandes. (111,180)

La TMF est actuellement utilisée avec succès chez certains patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin comme la maladie de Crohn ou les colites ulcératives (95,111). Elle semble aussi prometteuse en cas de troubles fonctionnels de l'intestin, comme le syndrome de l'intestin irritable, mais aussi en cas de cirrhose ou d'encéphalopathie hépatique (111,159).

Concernant l'obésité, des études ont proposé des mécanismes expliquant l'association entre l'obésité et le microbiote. Par exemple, des souris axéniques transplantées par des contenus caecaux de souris conventionnelles ont pris du poids et augmenté leur

insulinorésistance, malgré une restriction calorique. Ainsi, chez des individus obèses, le microbiote permettrait d'augmenter le gain d'énergie à partir de la prise alimentaire, d'induire des changements chez l'hôte dans le métabolisme du glucose et des lipides, et d'entretenir une inflammation de bas grade conduisant à l'insulinorésistance. Certains de ces mécanismes passent par la modulation de l'expression du gène *Fiaf,* qui est un gène de l'hôte codant pour un inhibiteur des lipoprotéines lipases circulantes, par le microbiote. (135) En parallèle, la réalisation de TMF provenant de donneurs minces en tant que traitement du syndrome métabolique semble être prometteuse chez l'Homme, avec notamment une variation dans la composition du microbiote intestinal et une augmentation de la sensibilité à l'insuline des receveurs sur le court terme (six semaines). Toutefois, ces effets ne sont pas toujours présents sur le long terme (trois mois). (159,184)

Concernant les désordres neurocomportementaux, la TMF a aussi des applications (159). Par exemple, dans un essai clinique sur 18 enfants affectés par l'autisme traités par TMF, une amélioration des symptômes gastrointestinaux et comportementaux a été observée. Huit semaines après traitement, ces enfants avaient un microbiote intermédiaire entre celui du donneur et leur microbiote avant traitement. En parallèle, il semblerait que la TMF puisse améliorer la dépression et l'anxiété par une hausse de la diversité bactérienne. (185)

Par ailleurs, la TMF serait intéressante pour le traitement des patients en état critique. Bien que peu de données soient actuellement disponibles, la dysbiose est fréquemment associée aux maladies critiques du fait de l'altération extrême de l'homéostasie du patient, des lésions d'ischémie-reperfusion du tractus gastrointestinal, de l'anorexie, mais aussi à cause des traitements employés tels que l'intubation endotrachéale ou nasogastrique, les antibiotiques, ou encore les médicaments modulant la motilité intestinale ou le pH gastrique. Or, le microbiote étant un des composants de la barrière intestinale (les deux autres étant la couche de mucus et les cellules épithéliales jointives grâce aux jonctions serrées), on comprend aisément que sa restauration peut aider à limiter les translocations bactériennes et les états de dérégulation immunitaire, sepsis voire mort qui en découlent. (132) Une revue de la littérature (132) rapporte alors que la TMF semble intéressante dans les cas d'infection sévère à *C. difficile* notamment comme alternative à la colectomie, de MICI sévère, de diarrhée sévère secondaire à l'utilisation d'antibiotiques ou encore de choc septique. Nous rappelons que les chances de réussite de la TMF diminuent quand la sévérité de la maladie est plus grande. Enfin, la réalisation de TMF chez des patients immunodéprimés est décrite, sans augmentation des effets secondaires chez ces individus comparé aux patients non immunodéprimés (111,132).

De plus, la TMF pourrait avoir des applications en oncologie, avec notamment une augmentation de la réponse à l'immunothérapie du mélanome ou même pour traiter la dysbiose et certains troubles gastrointestinaux induits par la cisplatine et d'autres molécules de chimiothérapie (159).

Enfin, la TMF permettrait de décoloniser l'intestin de bactéries multirésistantes, et de prévenir une récidive de l'infection (132,159).

ii. En médecine vétérinaire

Peu d'études décrivant l'utilisation de la TMF chez le chien existent (179). Elle est ainsi souvent considérée quand les thérapeutiques classiques ne fonctionnent pas pour le traitement d'un trouble gastrointestinal. Néanmoins, elle a le potentiel d'améliorer la santé de l'animal dès lors que celui-ci a une dysbiose (178). Les mécanismes par lesquels la TMF exerce un pouvoir bénéfique semblent être liés à une augmentation de la richesse du microbiote, un changement dans l'abondance relative des bactéries vers un microbiote qui se rapproche de celui du donneur sain, limitant ainsi la croissance de bactéries pathogènes et rétablissant des interactions bénéfiques avec l'hôte (186). L'apport de bactériophages présents dans les selles du donneur peut aussi contribuer aux effets bénéfiques. (179,187) L'utilisation de la TMF doit s'inscrire dans une démarche diagnostique et thérapeutique (110,179). Nous allons aborder brièvement les maladies canines pour laquelle la TMF semble être prometteuse.

TROUBLES NON GASTROINTESTINAUX

L'utilité de la TMF en cas de troubles non gastrointestinaux est peu documentée en médecine canine. Une étude a relié l'anxiété et les entéropathies inflammatoires chroniques idiopathiques chez le chien, en montrant que la fréquence des chiens anxieux était plus grande chez les chiens atteints de MICI idiopathique que chez les chiens sains (188), mais l'utilité de la TMF n'a pas été étudiée en parallèle. Par ailleurs, dans une étude observationnelle (189) s'intéressant à la pratique de la TMF par les vétérinaires de 11 pays différents, un seul praticien (sur 33 praticiens pratiquant la TMF) a mentionné l'utilisation de la TMF pour les troubles extra-digestifs, comme les troubles urinaires.

TROUBLES GASTROINTESTINAUX CHRONIQUES

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Les MICI constituent un diagnostic d'exclusion chez les animaux. Leur cause est inconnue, mais un mélange de facteurs impliquant la génétique, l'environnement, une dérégulation immunitaire semble jouer un rôle important dans leur déclenchement, accompagné de changements du microbiote intestinal. Elles répondent généralement au traitement immunosuppresseur. De nombreuses variations du microbiote intestinal ont été décrites en cas de MICI, sans savoir s'ils sont la cause ou la conséquence de la maladie. Ils semblent toutefois participer à l'entretien de l'inflammation intestinale. (97,125,179) En médecine humaine, la réalisation de TMF permet un taux de rémission extrêmement variable chez des individus atteints de MICI ; cette variabilité étant en partie expliquée par le type de maladie impliquée et par le mode d'administration du transplant (111). Peu de données sont disponibles en médecine vétérinaire (97).

Plusieurs rapports de cas sont tout de même encourageants. Par exemple, dans un rapport de cas de Weese et al (190), un chien de trois ans atteint de MICI éosinophilique depuis deux ans a connu une amélioration clinique après la réalisation d'une TMF par lavement, et est resté sans signes cliniques les trois mois suivants. Deux jours après le traitement, son microbiote intestinal reflétait plus celui du donneur que le sien avant traitement, et la diversité bactérienne était augmentée. Un autre rapport de cas (191) sur un chien mâle caniche nain de 10 ans atteint de MICI lymphoplasmocytaire a montré des résultats similaires et une efficacité sur le long terme de la TMF, qui a néanmoins été réalisée toutes les trois semaines durant six mois. Un troisième rapport de cas (192) concernant un chien de neuf ans, présentant une entéropathie chronique réfractaire aux traitements antibiotiques (metronidazole-spiramycine et tylosine) et corticoïdes (prednisolone, plusieurs doses essayées) depuis trois ans a décrit une amélioration du microbiote intestinal avec une baisse des Fusobacteria et une augmentation des Firmicutes. Une guérison clinique six mois après la réalisation de deux TMF a été observée ; le protocole de TMF consistant en l'administration de capsules orales une fois par jour pendant 30 jours.

Une étude de cas (193) sur 16 chiens de plus de deux ans atteints de MICI réfractaire aux traitements immunosuppresseurs a aussi montré un intérêt de la TMF, aussi bien par voie orale que par endoscopie par voie basse, malgré la continuation du traitement antibiotique pour la plupart des cas. En effet, 14 chiens ont eu une réduction de leur score de gravité clinique (CCECAI) un mois après la transplantation. Toutefois, cinq chiens sur 14 ont présenté une aggravation de ce score entre un et trois mois après la TMF. Cette dernière semble donc avoir un effet limité dans le temps, d'autant plus que la sévérité initiale est grande. Les résultats de cette série de cas doivent néanmoins être interprétés avec précaution car aucun groupe contrôle a été constitué.

Ainsi, ces études de cas ouvrent la voie pour des études à plus large échelle permettant de standardiser le protocole de TMF le plus adapté pour la réussite du traitement, tout en gardant à l'esprit que chaque dysbiose est unique et que la composition du transplant a son importance pour cette réussite (105,159,193).

Colite granulomateuse (histiocytaire)

La colite granulomateuse est causée par une *Escherichia coli* invasive et adhérente à la muqueuse intestinale. Le Boxer et le Bouledogue français sont des races prédisposées. L'administration de fluoroquinolones durant huit semaines est le traitement utilisé pour obtenir une rémission clinique. (97) Toutefois, nous avons vu en partie *I.2.c.ii* qu'un traitement antibiotique sur le long terme est controversé, tant pour ses effets néfastes sur le microbiote intestinal que pour le risque d'antibiorésistance (97,105,175). Des études sont nécessaires pour déterminer si la TMF est une alternative intéressante pour le traitement de la colite granulomateuse, bien que le fait que la bactérie se situe au niveau de la muqueuse intestinale rende cette option thérapeutique moins pertinente qu'en cas de dysbiose luminale (105).

Diarrhée post sevrage

Du fait d'un microbiote intestinal instable et des changements inhérents au sevrage, il est fréquent que les chiots présentent de la diarrhée autour de cette période. La réalisation de TMF par voie orale à l'aide d'une seringue durant cinq jours consécutifs n'a pas permis de montrer que le microbiote intestinal des chiots reflétait plus celui de la mère à la fin du traitement, la technique d'analyse utilisée étant le séquençage de l'ARN ribosomal 16S. L'étude n'a par ailleurs pas pu démontrer que la réalisation de TMF à six semaines d'âge empêchait l'arrivée de diarrhée, puisqu'aucun des chiots contrôle n'a présenté de diarrhée durant la période d'étude. (194) Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour caractériser l'intérêt de la TMF pour le traitement de la diarrhée en post-sevrage.

Diarrhée aiguë, sans signes de SIRS

Il a été évoqué précédemment que les diarrhées aiguës, qu'elles soient hémorragiques ou non, sont associées aux dysbioses (97,100,113,116,123,125).

Une étude (153) sur 18 chiens atteints de diarrhée aiguë sans signes de sepsis a montré que la réalisation d'une TMF à l'admission était aussi efficace pour guérir la diarrhée que l'administration de metronidazole 15 mg/kg PO deux fois par jour durant sept jours. De plus, à 28 jours post admission, les chiens ayant reçu une TMF avaient un index de dysbiose et une concentration en AB primaires significativement plus bas que les chiens traités au metronidazole. Leurs diversités microbiennes alpha et beta et leur diversité en métabolites étaient proches de celles des chiens contrôle, alors que ce n'était pas le cas des chiens traités au metronidazole. La TMF semble donc avoir un réel intérêt pour le traitement des diarrhées aiguës sans signe de SIRS associé, ni cause parasitaire ou virale déterminée.

Syndrome de diarrhée hémorragique aiguë (SDHA)

Nous avons vu précédemment que le SDHA était associé aux dysbioses (160). La TMF aurait donc un intérêt pour le traitement de ce syndrome.

Deux rapports de cas (195) concernant un chien de deux ans et une chienne de 12 ans atteints de SDHA décrivent un rétablissement en trois semaines et 10 jours respectivement avec un traitement classique complété d'une TMF réalisée par sondage rectal, une à deux fois par jour.

Dans une étude de Burchell et al (196) comportant huit chiens atteints de diarrhée hémorragique aiguë, la moitié ont reçu une TMF par coloscopie et l'autre moitié un traitement placebo. Cette étude a montré que la diversité alpha des échantillons fécaux était plus grande entre l'admission et la sortie chez les receveurs. Toutefois, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre cet index à l'admission et 30 jours après la sortie d'hospitalisation. La TMF n'aurait donc impacté que transitoirement le microbiote intestinal des receveurs.

Une autre étude menée par Gal et al (197) sur huit chiens atteints de SDHA a montré une absence de bénéfice clinique de la TMF par rapport aux chiens contrôle mais une augmentation de la diversité bactérienne, et notamment une augmentation des communautés bactériennes productrices d'AGCC.

Bien que ces études et rapports de cas soient encourageants, des études supplémentaires sont nécessaires pour mettre en évidence un lien entre amélioration clinique et diversité du microbiote dans le cadre du SDHA, ainsi que pour établir protocole de transplantations permettant un rétablissement du microbiote sur le long terme.

Entérite à Clostridium

Le genre *Clostridium* est parfois associé aux diarrhées aiguës, notamment en cas de relargage de toxines, ces dernières dépendant de l'espèce bactérienne incriminée (83,100,161).

Un rapport de cas de Murphy et al (198) concernant huit chiens atteints de diarrhée associée à *C. perfringens* réfractaire au traitement antibiotique a montré une efficacité de la TMF réalisée par lavement pour résoudre la diarrhée. Après une à trois TMF, six chiens sur huit avaient une PCR négative pour l'expression de gènes de toxines de *C. perfringens*.

Un autre rapport de cas (199) concernant un chien mâle de huit mois présentant une diarrhée intermittente depuis quatre mois, dont l'analyse PCR sur selles a montré la présence des toxines A et B de *C. difficile*, a montré la résolution de la diarrhée en trois jours après la réalisation de TMF par voie orale, alors que les traitements antibiotiques précédents (tylosine, erythromycine) n'avaient pas amélioré la diarrhée, et que l'administration d'antidiarrhéiques et de probiotiques n'ont amélioré la consistance des selles que lors du traitement. La réalisation de PCR sur selles sept jours après la TMF est revenue négative pour les toxines A et B de *C. difficile*, et l'est restée jusqu'à quatre mois et demi plus tard.

Ainsi, la TMF semble avoir un réel intérêt chez le chien dans le cas des diarrhées associées à *Clostridium* ; et nous rappelons que la TMF est le traitement de choix pour les infections à *C. difficile* en médecine humaine (180), bien que la pathogénie des infections à *C. difficile* soit bien différente chez l'Homme et chez le chien (101).

Parvovirose

Nous avons vu précédemment que la parvovirose était associée à des dysbioses majeures (113,116,161). En effet, le parvovirus infecte les cellules épithéliales intestinales, diminuant alors l'absorption et augmentant la perméabilité de l'intestin. Actuellement, il n'y a pas de certitude concernant les mécanismes permettant à la TMF de résoudre les signes cliniques associés à une diarrhée virale. Il est supposé que cette diarrhée soit perpétuée par la dysbiose bactérienne engendrée par l'inflammation, l'hypersécrétion, l'hypermotilité et les changements d'osmolalité et de pH liés à l'infection virale. La TMF semble participer à la reconstruction d'un microbiote sain et à la formation de métabolites bénéfiques, permettant ainsi l'arrêt de la diarrhée. (94,97,105)

Dans un essai clinique randomisé (94) sur 66 cas de parvovirose canine (variant CPV-2b), 33 chiens ont reçu un traitement standard dès l'admission (fluides isotoniques complémentés en chlorure de potassium et antibiotiques par voie intraveineuse, administration d'antiémétiques et de protecteurs gastriques) et les 33 chiens restants ont reçu ce traitement standard dès l'admission et une TMF six à douze heures après l'admission. Les auteurs ont montré que les chiens transplantés ont passé significativement moins de temps en hospitalisation : trois jours en moyenne, contre six jours pour les chiens ayant reçu uniquement le traitement standard. De plus, parmi les survivants, la diarrhée s'est résolue en 48h d'hospitalisation pour plus de 60 % des chiens transplantés et pour moins de 5 % des chiens appartenant au groupe contrôle. Néanmoins, aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant la mortalité dans les deux groupes. La procédure s'est avérée sans effets secondaires immédiats.

Il faut néanmoins noter que le groupe de chiens transplantés est en moyenne d'1,5 mois plus âgé que le groupe contrôle. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'intérêt de la TMF comme traitement de la parvovirose, étant donné qu'un des facteurs de sévérité de la parvovirose est l'âge (19,20).

c. Méthodes

i. Sélection du donneur

La sélection d'un donneur sain est une des étapes cruciales dans la réalisation d'une TMF, car elle peut être à l'origine de la transmission de maladies. Ceci sera développé en *1.3.d*.

L'établissement de critères permettant de définir si un donneur est sain paraît nécessaire, mais aucun consensus n'est actuellement établi (179,189). De plus, un des intérêts de la TMF est que cette méthode est simple et peu coûteuse (159,189,200). Ainsi, l'intérêt de la méthode est limité si un grand nombre d'analyses onéreuses sont nécessaires pour déterminer si le donneur est sain. La constitution d'une coprothèque paraît intéressante dans le sens où certains donneurs peuvent être utilisés à plusieurs reprises, s'ils sont classés sains après avoir réalisé les analyses nécessaires et si leurs selles ont conduit à une voire plusieurs réussites thérapeutiques (159,179). L'utilisation de tels donneurs permettrait de maximiser les chances de réussite du traitement et minimiser le risque d'effets indésirables.

Un donneur sain peut être défini comme un chien correctement vacciné et régulièrement vermifugé, qui n'a pas d'antécédents de maladie, diarrhée, vomissements ou d'administration d'antibiotiques dans les six derniers mois (200).

D'autres définitions plus restrictives peuvent être appliquées, le non-respect d'un des critères suivants étant une justification pour l'exclusion du don. Un donneur sain peut donc aussi être défini comme un chien âgé de plus d'un an et de moins de 10 ans, ayant une note d'état corporel idéale, dont les vaccins essentiels sont à jour, la vermifugation régulière et l'alimentation équilibrée excluant la viande crue. Le donneur ne devrait pas avoir d'antécédent d'affection gastrointestinale chronique, d'allergie, de maladie à médiation

immune, de problème comportemental ou de cancer. Il doit être en bonne santé, avoir un score fécal (consistance, aspect macroscopique) normal et ne pas être suspect d'infection par un entéropathogène, qu'il soit bactérien, viral, fongique ou parasitaire, et ne doit pas avoir été traité avec des antibiotiques dans les trois à six derniers mois. (97,110,178,179)

Des examens complémentaires peuvent aussi être réalisés. La détection de parasites digestifs par la méthode de coproscopie par flottation sur trois prélèvements consécutifs et la réalisation d'un test rapide de détection d'antigènes de *Giardia duodenalis* paraît indispensable (110,179,189). D'autres analyses sur les selles peuvent être réalisées, telles qu'une PCR permettant la détection de bactéries entéropathogènes ou de leur toxines (*Campylobacter sp*, *Salmonella sp*, *Clostridium coli, Clostridium jejuni*, toxine cpe et NetE NetF pour *Clostridium perfringens*, toxines A et B pour *Clostridioides difficile*, toxines stx1 ou LT pour *Escherichia coli*…) ou encore la détection de virus et parasites entéropathogènes (parvovirus, coronavirus, rotavirus, *Giardia sp., Toxocara sp.*, *Cystoisospora sp., Cryptosporidium sp.*) (24,83). Enfin, des analyses sanguines comme une biochimie, une numération formule sanguine ou un dosage des folates et de la vitamine B12 peuvent être conseillées afin de s'assurer qu'un désordre gastrointestinal n'est pas en cours (110,179). La réalisation d'un index de dysbiose, qui doit être inférieur à 0, paraît aussi intéressante (147,179).

ii. Fraicheur et conservation des selles

L'échantillon de selles peut être utilisé à l'état frais. Il peut aussi être conservé au réfrigérateur à 4 °C jusqu'à une semaine. La congélation entre -20 et -80 °C est possible pour une utilisation dans les trois mois ; dans ce cas, l'ajout de glycérol jusqu'à une concentration finale de 10 % est nécessaire pour la conservation du prélèvement. (201) Une fois les selles décongelées ou émises, la TMF doit être réalisée dans les six heures. (179,180)

Nous rappelons que le microbiote fécal est en partie constitué de bactéries anaérobies, la bonne conservation du prélèvement en conditions anaérobies (dans un sac plastique hermétiquement fermé par exemple) et une préparation rapide du transplant sont donc indispensables pour la réussite de la TMF (110,179,180).

iii. Voies d'administration

En médecine humaine, il existe des capsules orales contenant les selles du donneur. L'administration préalable d'inhibiteurs de la pompe à protons afin d'éviter la destruction du transplant administré par voie orale est rapportée (159), mais leur utilisation doit rester précautionneuse en regard de leurs effets secondaires potentiels sur le microbiote intestinal (180). D'autres méthodes existent, comme le sondage nasogastrique, nasojéjunal, l'endoscopie digestive haute ou basse ou le sondage rectal (180). La réalisation d'un lavage colique préalable à la TMF est controversée et non recommandée (180). Enfin, l'utilisation de la voie haute pour la TMF implique une certaine durée pour que le transplant atteigne le colon et certains micro-organismes peuvent ne pas survivre à l'acidité gastrique ; c'est pourquoi la

voie basse est préférée en cas d'urgence. Toutefois, aucun consensus n'est actuellement établi sur la supériorité de l'une des deux voies. (178,180)

En médecine vétérinaire, plusieurs voies d'administration sont décrites. Le transplant peut être administré par voie orale. L'administration par voie nasoduodénale ou nasogastrique est aussi possible. (179) La réalisation d'un sondage colique ou rectal à l'aide d'une sonde souple introduite par l'anus est aussi décrite. Elle a l'avantage de ne pas nécessiter d'anesthésie. (110,200) Enfin, l'administration du transplant par endoscopie digestive présente un intérêt diagnostic et l'avantage du choix du lieu de dépôt, à hauteur de la valvule iléo-caecale. Néanmoins, cette technique nécessite l'anesthésie générale de l'animal au préalable. (110,178)

Les avantages et inconvénients de chaque voie d'administration sont synthétisés dans le tableau suivant.

Tableau XIII : Avantages et inconvénients des différentes voies d'administration lors de la réalisation de TMF

Méthodes de TMF en médecine vétérinaire	Avantages	Inconvénients
Voie orale (capsules orales)	- Facilité d'administration - Pas d'anesthésie nécessaire - Faible coût	- Risque de destruction de certains microorganismes par acidité gastrique ? - Nécessité d'administration d'un inhibiteur de la pompe à protons avant transplantation ?
Intubation nasoduodénale ou nasogastrique	- Faible coût	- Anesthésie nécessaire - Risque de destruction de certains microorganismes par acidité gastrique ?
Endoscopie digestive (par voie haute ou basse)	- Choix du lieu de dépôt - Possibilité de caractériser la gravité de l'atteinte intestinale	- Anesthésie générale nécessaire - Matériel spécifique - Coût élevé - Risque de traumatisme de la muqueuse rectale
Sondage rectal ou colique	- Facilité d'administration - Pas d'anesthésie nécessaire - Faible coût - Même efficacité que l'endoscopie digestive si pas de lavage colique préalable	- Risque de traumatisme de la muqueuse rectale - Administration limitée aux dernières portions du tube digestif - Souvent nécessité de répéter les administrations

Les modes d'administration surlignés en gras ont montré une grande efficacité en médecine humaine pour la résolution de l'entérocolite à C. difficile, avec la coloscopie comportant le plus fort taux de résolution. Le sondage rectal présente un intérêt notamment lorsque la coloscopie est contre-indiquée. (180) *Ces résultats ne sont pas totalement applicables à la médecine vétérinaire et à la parvovirose, les maladies canines impliquant aussi fréquemment l'intestin grêle* (179).

Sources : (110,178–180,189,200)

iv. Techniques en médecine vétérinaire et posologies

La préparation du transplant devrait être réalisée sous une hotte, dans un espace dédié avec des mesures de biosécurité et de désinfection adaptées aux bactéries capables d'émettre des spores (97,180).

Nous rappelons aussi que cette préparation doit être la plus rapide possible pour une bonne conservation du transplant (174,179). De nombreuses méthodes et posologies sont décrites.

En médecine humaine, il est conseillé d'utiliser au moins 30 g de selles et de les mélanger dans une solution stérile de NaCl 0,9%, dont le volume est trois à cinq fois supérieur à celui des selles. La préparation est ensuite homogénéisée, filtrée puis introduite dans le matériel stérile utilisé pour la TMF. (180)

En médecine vétérinaire, une quantité minimale de 1-5 grammes de selles/kg de receveur est conseillée (153). Après prélèvement des selles, celles-ci peuvent être diluées à raison d'1 g de selles pour 4 g de NaCl 0,9%. Puis une homogénéisation et une filtration sont réalisés. La filtration a l'intérêt d'éliminer le matériel qui pourrait obstruer la sonde. (178,179) Ensuite, 10 mL de transplant/kg de receveur sont introduits par le rectum à l'aide d'un endoscope digestif ou d'une sonde souple (110). Le sondage rectal ne nécessite pas obligatoirement l'anesthésie de l'animal (200).

Le transplant doit rester le plus longtemps possible dans le tractus gastrointestinal afin de permettre le meilleur contact et la meilleure implantation possible des microorganismes. Ainsi, après TMF, l'animal doit rester immobile durant 30 minutes et son activité doit être limitée dans les quatre à six heures afin d'éviter une évacuation trop précoce du transplant. (179,180)

L'utilisation de médicaments ralentissant la motilité intestinale est contre-indiquée en cas de cause infectieuse de la diarrhée (178,180).

Le tableau suivant synthétise les différentes techniques de TMF utilisées en médecine vétérinaire.

Tableau XIV : Posologies et matériel nécessaires pour différentes techniques de TMF

Méthodes de TMF	Matériel nécessaire	Dose
Voie orale	- Seringue	- 60 g selles dans 50 mL eau pour un chien de 11 kg (199)
Intubation nasoduodénale ou nasogastrique	- Sonde d'intubation - Anesthésie	- Nécessité d'administration plus lente pour éviter les fausses routes, dose souvent plus faible que par voie basse (50 mL en médecine humaine) (180)
Coloscopie	- Endoscope digestif - Anesthésie	Quantité préparée : - Minimmum 1 – 2 g de selles du donneur par kg de receveur, à mélanger avec une proportion variable de NaCl 0,9% stérile (110) - Jusqu'à 2,5 – 5 g de selles du donneur/kg de receveur (179) - En humaine : administration de 200 à 500 mL/individu (20 à 100g de selles et dilution 1 :3 à 1 :5 avec du NaCl 0,9%) (180) Volume et concentration administrés : - 10 mL/kg d'animal receveur (dilution 1 :4) ou 10 mL par animal receveur (dilution 1 :1) (110,200)
Lavement rectal ou colique	- Sonde souple - Longueur 15 à 30 cm - Largeur selon la taille de l'animal	

Sources : (110,179,180,189,199,200)

v. Fréquence

La réalisation de plusieurs TMF est parfois nécessaire pour observer un rétablissement clinique satisfaisant, notamment en cas d'atteinte sévère ou chronique (159,179,180). Des rythmes d'administration variables sont décrits, avec la réalisation de TMF toutes les 24-48h à toutes les semaines pendant un mois (189).

En cas de parvovirose, entre une et trois TMF réalisées à 48h d'intervalle sont en moyenne nécessaires pour que la diarrhée se résolve (200).

En cas de désordre gastrointestinal chronique, il peut être nécessaire de réitérer la TMF tous les deux à trois mois (110).

d. Sécurité et effets secondaires

Peu de données sont actuellement disponibles en médecine vétérinaire concernant l'efficacité et l'innocuité de la TMF (178). Une étude observationnelle (189) sur les pratiques de TMF chez les petits animaux a récolté des informations pour 33 hôpitaux. Quatre d'entre eux ont rapporté des effets secondaires juste après la réalisation de la TMF, qui étaient : aggravation de la diarrhée pour les quatre cas avec apparition d'une diarrhée hémorragique pour trois d'entre eux, et augmentation des flatulences.

Ainsi, des effets secondaires peuvent être observés directement après la TMF, tels qu'une douleur abdominale, des flatulences, de la constipation ou de la diarrhée (97). D'autres effets secondaires potentiels attendus sont la transmission directe d'organismes pathogènes (bactéries, virus, parasites ou champignons) ou la prise de poids (135,178) ; ces effets pouvant être évités par une sélection rigoureuse des donneurs. Enfin, les risques de complications inhérents à la méthode de TMF employée sont rarement décrits, comme la perforation intestinale ou la bronchopneumonie par fausse déglutition (180).

En médecine humaine, bien que des effets secondaires de la TMF soient rares, des cas de fièvre sévère, de bactériémie et de mort ont été rapportés pour quelques patients (180). Par conséquent, les données démontrant l'efficacité et l'innocuité de la TMF sur le court et long terme étant peu robustes excepté pour les infections récurrentes à *C. difficile* chez l'Homme, cette méthode reste un moyen thérapeutique complémentaire dont la balance bénéfices/risques doit être mesurée, ou a minima un contrôle des effets secondaires à court et long terme doit être réalisé (95,97,159).

e. Limites

Une des premières limites de la TMF est la difficulté à définir l'eubiose. En effet, les individus sains n'ont pas tous le même microbiote intestinal. En parallèle, les causes et les manifestations structurelles et fonctionnelles des dysbioses ne sont pas clairement documentées pour toutes les maladies. Enfin, il est très probable que ce soit un large panel de microbes qui contribue aux rôles bénéfiques du microbiote, comme le rôle de barrière à l'encontre des pathogènes, plutôt que quelques microorganismes. Il est important de comprendre que les rôles protecteurs du microbiote sont portés par plusieurs mécanismes et par un équilibre entre des facteurs environnementaux et externes, par le mode de vie de l'hôte, et par la variété d'espèces composant son microbiote. De plus, les individus ne répondent pas de la même manière à la TMF car leurs microbiotes initiaux ainsi que leurs dysbioses sont différents, et donc leurs capacités de synthèse de métabolites aussi. D'où la complexité à rétablir le microbiote. (96,99,106,119,178,202)

De plus, il n'est pas certain que les bénéfices de la TMF soient uniquement liés au transfert de bactéries commensales vivantes, car cette méthode permet aussi le transfert de virus, protéines, acides biliaires, vitamines, AGCC et autres métabolites qui n'ont pas encore été identifiés (95). Par ailleurs, le transfert de selles stériles a permis d'éliminer les symptômes de cinq patients ayant une infection à *C. difficile* (203). On ne connaît ainsi pas précisément par quels mécanismes la TMF améliore l'état clinique de l'hôte.

Par ailleurs, plusieurs administrations de TMF sont souvent nécessaires pour permettre une amélioration clinique, notamment en cas de maladie sévère ou chronique (159,179,180), laissant penser que le microbiote intestinal du donneur n'arrive pas à s'implanter ou alors les changements microbiotiques engendrés ne sont pas suffisants pour améliorer l'état clinique (108,196). De plus, plusieurs rapports de cas et quelques études ont

montré une augmentation de la diversité bactérienne (153,196) et une correspondance de la composition du microbiote intestinal du receveur avec celle du donneur quelques jours à un mois après la TMF (190–192). Néanmoins, peu d'études ont investigué l'évolution de ce microbiote dans le temps, et une rechute de la maladie quelques semaines ou mois après la TMF est aussi rapportée (193). On ne sait donc pas dans quelle mesure les changements microbiotiques engendrés par la TMF durent dans le temps.

C'est pourquoi l'établissement d'indications précises et d'une procédure standardisée de réalisation de la TMF paraissent intéressantes, de même que l'établissement de profils de microbiote intestinal, selon des méthodes claires et validées scientifiquement. Enfin, l'identification de cibles microbiennes dont la présence est reconnue comme bénéfique ou dont le rôle anti-inflammatoire est reconnu (comme *Faecalibacterium prausnitzii*, certaines espèces de *Clostridium* ou *Bacteroides*) dans certaines affections parait indiquée pour augmenter les chances de réussite du traitement. (97,150,179,186)

En parallèle, certaines maladies comme la parvovirose nécessitent l'utilisation d'antibiotiques étant donné l'état d'immunodépression sévère souvent présent lors de la maladie (2,3,22,31,32,35,82,175). Or, l'utilisation d'antibiotiques de manière concomitante à la TMF peut être considérée comme contre-productive (110,179,180,204). Une étude a pourtant montré l'intérêt de la TMF malgré l'utilisation d'antibiotiques concomitante (94). Il reste important de souligner que cette méthode thérapeutique est le plus souvent complémentaire au traitement standard (178), notamment en cas de parvovirose (200).

f. Réglementation

La réglementation de la TMF varie en fonction des pays. Par exemple, aux Etats-Unis, le microbiote fécal est considéré comme un médicament (205). Il en est de même pour la France, le microbiote fécal étant « considéré comme un médicament conformément à l'article L. 5111-1 du Code de la Santé publique, qui définit un médicament comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. *[…]* » » (205,206).

Ainsi, sans autorisation de mise sur le marché, le microbiote fécal est soumis au même cadre législatif et réglementaire que les « préparations magistrales et hospitalières (article L. 5121-1 du Code de la Santé publique), ou aux médicaments expérimentaux destinés à un essai clinique (article L. 5121-1-1 du même code) » (205).

g. A retenir

Histoire : existence de la TMF depuis plusieurs siècles mais réelle renommée depuis le 20ème siècle (traitement des infections récurrentes à *Clostridioides difficile* en médecine humaine).

Intérêts et indications en médecine vétérinaire :
- troubles gastrointestinaux principalement ; potentiel d'améliorer les symptômes dès que la maladie est associée à une dysbiose
- résultats prometteurs en cas de diarrhée aigue (notamment lors d'absence de signes du SIRS)
- résultats inconstants en cas de diarrhée chronique (MICI)

Mécanismes d'action supposés de la TMF :
- augmentation de la richesse en espèces microbiennes,
- changement dans l'abondance relative des bactéries vers un microbiote qui se rapproche de celui du donneur sain,
- limitation de la croissance de bactéries pathogènes,
- rétablissement des interactions bénéfiques avec l'hôte,
- apport de métabolites et bactériophages présents dans les selles du donneur.

Méthodes :
- sélection du donneur : étape cruciale
- utilisation de selles fraîches ou congelées, dans les 6h, conservation anaérobie
- voie d'administration : efficacité équivalente du sondage rectal et de l'endoscopie digestive basse
- immobilité de l'animal au moins 30 min après la procédure si administration par voie basse
- posologie : 1 – 5 g de selles du donneur par kg de receveur, à mélanger avec une proportion variable de NaCl 0,9 % stérile (dilutions de 1 :1 à 1 :4 décrites, administration par voie basse d'un volume maximal de 10 mL/kg de receveur)
- fréquence : répétition des administrations souvent nécessaire (toutes les 48h en cas de maladie aiguë, toutes les semaines à mois en cas de maladie chronique)

Sécurité et effets secondaires :
- sécurité généralement bonne mais encore peu documentée,
- description de cas de fièvre et troubles digestifs (constipation, diarrhée, flatulences)
- importance de la sélection de donneurs pour limiter le transfert d'organismes pathogènes (parasites, virus, bactéries) ou l'induction d'une maladie chronique

Limites :
- pas d'indications précises, ni de procédure standardisée
- manque de définition et de documentation concernant les mécanismes d'action de la TMF
- difficultés à définir l'eubiose et établir des profils de microbiote des malades et des donneurs pour optimiser la réussite du traitement
- difficultés de l'implantation durable du microbiote après une ou plusieurs TMF
- manque de données concernant l'utilisation d'antibiotiques concomitante (parvovirose)

Réglementation : considéré comme un médicament, soumis aux mêmes règles que les préparations magistrales

PARTIE II : ETUDE RETROSPECTIVE SUR 48 CAS AU SIAMU ENTRE 2016 ET 2020

1. Introduction

La parvovirose canine est une maladie contagieuse aiguë bien connue, affectant principalement les chiots de six semaines à six mois et provoquant un abattement parfois sévère, une dysorexie voire une anorexie, des vomissements et une diarrhée qui peut être mucoïde, hémorragique, de consistance molle à aqueuse (2,3,7,9). En l'absence de traitement, le taux de survie est très bas, de l'ordre de 9,1 % (3,27). Or, ce traitement est uniquement symptomatique, le plus souvent effectué en hospitalisation pour obtenir de meilleures chances de réussite (3,77). De nombreuses études ont évalué l'intérêt de nouveaux traitements plus spécifiques de la parvovirose, comme l'immmunothérapie (3,22,31,32,54,77,89–91) ou les antiviraux (3,22,31,92), mais elles ont rarement réussi à montrer une amélioration du taux de survie avec ces traitements.

Or, nous avons vu que la parvovirose était associée à une dysbiose intestinale importante (113,116,161). Par ailleurs, la transplantation de microbiote fécal (TMF) a le potentiel d'améliorer l'état clinique du receveur dès lors que ce dernier présente une dysbiose (178). Le potentiel de la TMF est en cours d'exploration, tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire.

En médecine humaine par exemple, elle est le traitement de choix des infections récurrentes à *Clostridioides difficile* (180). Toutefois, de nombreuses études prometteuses se sont penchées sur son intérêt dans le traitement de maladies digestives comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, les troubles fonctionnels de l'intestin, les encéphalopathies hépatiques, mais aussi dans le cadre d'affections extradigestives comme l'obésité, l'autisme, ou encore dans le cadre oncologique ou dans le contexte des soins intensifs (95,111,132,159,184,185).

En médecine vétérinaire, seulement des maladies gastrointestinales ont été étudiées. La TMF est quelquefois salvatrice dans le cadre de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin réfractaires aux traitements (97,190–193), mais c'est pour le traitement des maladies aiguës qu'elle semble aujourd'hui la plus prometteuse (179). Nous pouvons citer le syndrome de diarrhée hémorragique aiguë (195–197), les diarrhées aiguës associées ou non à la prolifération de *Clostridium* (153,198,199), et enfin la parvovirose (94). Les auteurs (94) ayant étudié l'intérêt de la TMF pour le traitement de la parvovirose canine ont montré que le groupe ayant reçu une TMF présentait une réduction de la durée d'hospitalisation et de la durée de résolution de la diarrhée par rapport au groupe contrôle. Aucun effet secondaire direct après la TMF n'a été rapporté. Néanmoins, le groupe ayant reçu une TMF était en moyenne d'un mois et demi plus âgé que le groupe contrôle. De plus, quelques rares effets secondaires de la TMF ont été documentés dans la littérature (97,135,178,180,189).

L'intérêt de cette étude est d'apporter des données supplémentaires concernant la réalisation de la TMF dans le cadre du traitement de la parvovirose canine. L'avis subjectif des cliniciens du SIAMU de VetAgro Sup ayant pratiqué la TMF chez les chiens atteints de parvovirose est que ces chiens survivent mieux et récupèrent mieux depuis que la méthode de TMF est mise en place. Le but de l'étude est donc d'avoir des données objectives permettant de déterminer si la TMF a effectivement aidé ces chiens à guérir.

Les objectifs de cette étude rétrospective sont tout d'abord de déterminer si la TMF, en tant que traitement complémentaire au traitement symptomatique, apporte un bénéfice clinique pour la gestion des cas de parvovirose, avec notamment une diminution de la durée de résolution de la diarrhée et de la durée d'hospitalisation et par conséquent des coûts engendrés par celle-ci. Un objectif annexe est l'étude de la cinétique des populations leucocytaires, qui est un paramètre important pour le pronostic de la parvovirose. Un dernier objectif est d'apporter une documentation supplémentaire concernant les effets secondaires engendrés par la TMF.

2. Matériels et méthodes

a. *Sélection des cas*

i. Recueil de cas

Lorsque les animaux sont reçus à VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon, ils sont enregistrés sur un logiciel de gestion des dossiers médicaux nommé CLOVIS, commun aux quatre écoles vétérinaires françaises. Il permet de compiler les données relatives au propriétaire, à l'animal, aux hospitalisations (examens cliniques, examens complémentaires et traitements administrés chaque jour) ainsi qu'aux consultations pour lesquelles cet animal a été présenté.

La méthode de transplantation fécale (TF)* a été mise en place au centre d'urgences vétérinaires de VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon (SIAMU - service de Soins Intensifs, Anesthésiologie et Médecine d'Urgence) en 2018. A l'aide du logiciel CLOVIS, tous les animaux atteints de parvovirose et ayant reçu une TF entre 2018 et 2020 ont été identifiés avec les mots clés « parvovirose », « diarrhée », « vomissements », ou « transplantation fécale ». Ils étaient ensuite classés dans le groupe TF.

Les cas constituant le groupe contrôle ont été recueillis à l'aide des mots clés « parvovirose », « diarrhée », « vomissements » sur une période de quatre ans, c'est-à-dire que tous les chiens atteints de parvovirose entre 2016 et 2017 et tous les chiens atteints de parvovirose mais n'ayant pas reçu de TF entre 2018 et 2020 ont été inclus dans l'étude.

**Aucune analyse de microbiote n'ayant été réalisée sur les échantillons fécaux des cas étudiés, nous préférerons utiliser le terme « transplantation fécale » pour cette seconde partie.*

ii. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion suivants devaient être respectés pour que les animaux entrent dans l'étude rétrospective :

- Animaux admis au SIAMU entre 2016 et 2020,
- Dossier CLOVIS de l'animal comportant : âge, race, sexe, issue,
- Hospitalisation au SIAMU acceptée par le propriétaire,
- Présence de diarrhée à l'admission ou durant la journée d'admission,
- Présence de signes cliniques évocateurs de parvovirose et présence d'au moins un test positif (test rapide de détection des antigènes du parvovirus ou test PCR sur selles).

iii. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion suivants ont été appliqués :

- Absence de détermination de l'issue (survie ou mort de l'animal) dans CLOVIS,
- Absence d'acceptation de l'hospitalisation par le propriétaire,
- Absence de diarrhée à l'admission ou durant la journée d'admission,
- Absence de test rapide positif ou absence de PCR sur selles positive.

iv. Recueil de données des cas sélectionnés

PARTICIPATION A L'ETUDE OBSERVATIONNELLE DES PRATIQUES DE TMF DE S. SALAVATI

Premièrement, une contribution a été apportée à l'étude observationnelle de Silke Salavati sur les pratiques de TMF chez le chien (189). Cette étude avait pour objectif d'évaluer la connaissance et l'expérience que les praticiens ont actuellement à propos de la TMF pour le traitement de diverses affections. Pour ce faire, un questionnaire a été envoyé à des praticiens généralistes et spécialistes de différents pays ; les rubriques de ce questionnaire sont fournies en annexe 1. Nous avons ainsi extrait des données de 22 cas de TMF pour compléter ce questionnaire.

Par la suite, des données supplémentaires ont été extraites pour répondre aux besoins spécifiques de notre étude.

RECUEIL DE DONNEES NECESSAIRES A NOTRE ETUDE

Pour chaque chien inclus dans l'étude, les paramètres suivants étaient récoltés : âge, race, sexe, poids, statut immunitaire, durée des signes cliniques avant admission, cas référé ou première intention, affections intercurrentes et complications présentes à l'admission, résultat du test antigénique parvovirose, résultat de la PCR sur selles le cas échéant, résultat de la coproscopie simple, données de l'examen clinique*, critères du SIRS*, index de scores cliniques de Panda et al* et Kocaturk et al*, CADSI*, Apple fast score*, nombre de lymphocytes, neutrophiles et leucocytes**, ratio neutrophiles sur lymphocytes*, paramètres biochimiques*, ionogramme*, issue à la sortie d'hospitalisation, durée d'hospitalisation, durée de résolution de la diarrhée.

** ces paramètres ont été déterminés à l'admission*
*** ces paramètres ont été déterminés à l'admission, 24h et 48h après admission*

La définition de chaque critère est indiquée dans les tableaux XV, XVI et XVII situés sur les pages suivantes.

Des données précisant les traitements administrés dans chacun des groupes ont aussi été relevées.

Les autres données utiles à la documentation de l'innocuité de la méthode de TF employée, comme la présence d'effets secondaires immédiatement après la réalisation de la TF, ont aussi été recherchées pour chaque animal à l'aide du logiciel CLOVIS.

Tableau XV : Données épidémiologiques, anamnestiques, diagnostiques et comorbidités déterminées à l'admission

Paramètre observé (unité)	Définition du paramètre utilisée pour l'étude
PARAMETRES EPIDEMIOLOGIQUES	
Age (en mois)	
Race	Nom de la **race** ou mention « **croisé** »
Sexe	**Femelle (F)** ou **Mâle (M)**
Poids (en kg)	
Statut immunitaire	Réalisation d'un **protocole complet (I)** de vaccination* ou **protocole incomplet (NI)**
PARAMETRES ANAMNESTIQUES	
Durée des signes cliniques avant admission au SIAMU (en jours)	Nombre de jours entre **le début des signes cliniques et l'admission au SIAMU**
Cas référé ou première intention	**Cas référé (R)** : cas ayant déjà été pris en charge par un autre vétérinaire sans obtenir de guérison **Première intention (I)** : cas étant présenté au SIAMU sans prise en charge préalable par un autre vétérinaire
Signes cliniques avant admission	- Présence de **vomissements** (fréquence) - Présence de **diarrhée** (fréquence d'émission des selles, consistance) - **Appétit**
COMORBIDITES	
Présence d'affections intercurrentes	Toute **affection non liée à la parvovirose** présente au moment de l'admission
Présence de complications	Seulement les **intussusceptions intestinales** et les **broncho-pneumonies par fausse déglutition,** lorsqu'elles étaient présentes dans les premières 48h d'admission, ont été répertoriées
PARAMETRES DIAGNOSTIQUES	
Test antigénique parvovirose (test SNAP Parvo, IDEXX®)	Réalisation sur tous les chiens inclus dans l'étude
PCR sur selles (laboratoire d'analyses : VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon)	Réalisation de la PCR lorsque le test SNAP était négatif malgré la présence de signes cliniques et épidémiologiques évocateurs de parvovirose
Coproscopie simple (laboratoire d'analyses : VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon)	Réalisation à la discrétion du clinicien : détection d'œufs de nématodes, d'oocystes *d'Isospora sp*, de kystes de *Giardia sp*

** Un animal est considéré comme ayant un protocole complet de vaccination s'il a reçu deux injections à 3-5 semaines d'intervalle ET si la deuxième injection a eu lieu après 12 semaines d'âge. Cette définition est différente de celle préconisée par le WSAVA dans son guide concernant les nouvelles directives de vaccination* (13) *car les vétérinaires ont eu besoin de quelques années pour adapter leurs protocoles et les RCP des vaccins ne mentionnent pas toujours l'importance d'une troisième injection après 16 semaines révolues.*

Tableau XVI : Données cliniques et paracliniques présentes à l'admission

Paramètre observé à l'admission* (unité)	Définition du paramètre utilisée pour l'étude
PARAMETRES CLINIQUES ET PARACLINIQUES	
Données de l'examen clinique	- Etat de vigilance, déshydratation - Douleur à la palpation abdominale - Valeurs des constantes vitales (FC, FR et Tr) - Autres caractéristiques cliniques en fonction du cas
Numération formule sanguine (LaserCyte Dx puis Procyte, IDEXX®)	Détermination du nombre de lymphocytes, neutrophiles et leucocytes sanguins (en 10^3 C/µL) à l'admission, 24h après admission, 48h après admission
Comparaison de la valeur des lymphocytes et leucocytes avec une valeur seuil	- Pour les lymphocytes : valeur seuil de 1 000 C/µL - Pour les leucocytes : valeur seuil de 4 500 C/µL Comme décrit dans (43)
Ratio neutrophiles / lymphocytes	Réalisation du ratio comme décrit dans Dinler (44)
Biochimie (Catalyst Dx, IDEXX®)	- Mesures principalement réalisées : lactates, glucose, albumine, protéines totales - Mesures faites en fonction de l'état clinique de l'animal : globulines, urée, créatinine, phosphatases alcalines (PAL), alanine amino-transférases (ALAT)
Ionogramme (Catalyst Dx, IDEXX®)	Détermination de la kaliémie, chlorémie et natrémie
Gaz sanguins et CRP	Mesure à la discrétion du clinicien
INDEX CLINIQUES ET PARACLINIQUES	
CADSI	Réalisation de l'index comme décrit dans Werner et al (62) **
Index de score clinique	Réalisation de deux index de scores cliniques, nommés Panda et al et Kocaturk et al, comme décrit en partie *I.1.h.vii* dans les tableaux II, III, IV (48,50)
SIRS	Présence de 3 critères comme décrit dans Kalli et al (16)
Apple fast score	Réalisation du score comme décrit dans Hayes et al (61)

***En gras** : ces examens complémentaires d'urgence étaient réalisés dans la majorité des cas, mais toujours en fonction des moyens financiers du propriétaire*

** Les index et scores cliniques ont été réalisés en fonction de l'anamnèse et des observations réalisées durant les premières 24h d'hospitalisation. Les données paracliniques n'ont été répertoriés que pour les chiens ayant eu une prise de sang dans les 24 heures précédant ou suivant l'admission.*

*** Une légère modification a été réalisée concernant le paramètre « vomissements » afin de permettre une exploitation plus juste des données présentes dans les dossiers CLOVIS. Ainsi, la fréquence de vomissements a été déterminée de la sorte : score 0 si absence de vomissements ; score 1 si vomissements 1 fois par jour ; score 2 si vomissements 2 fois par jour ; score 3 si vomissements supérieurs ou égaux à 3 fois par jour. De plus, afin de limiter la subjectivité pour les paramètres « appétit », « attitude » et « consistance des selles », une définition précise a été attribuée à chaque score. Concernant l'attitude, un score de 0 était attribué si les mots « normal » ou « alerte » étaient présents pour décrire le comportement de l'animal ; score 1 pour « calme » ; score 2 pour « abattu » ; score 3 pour « très abattu » ou « décubitus ». Concernant l'appétit, un score de 0 était attribué si l'appétit était qualifié de « normal » ; score 1 pour « dysorexie » ; score 2 pour un animal nourri par sonde naso-gastrique ou naso-oesophagienne ; score 3 pour « anorexie ». Concernant la consistance des selles, un score de 0 était attribué si les mots « selles normales » ou « selles moulées » étaient présents ; score 1 pour « selles molles » ; score 2 pour « diarrhée » ; score 3 pour « selles liquides » ou « diarrhée profuse ».*

Tableau XVII : Données en lien avec l'hospitalisation

Paramètre observé (unité)	Définition du paramètre utilisée pour l'étude
Issue à la sortie d'hospitalisation	**Survie (S)** ou **Décès (D)** **Guéri (G)*** ou **Non guéri (NG)**
Durée d'hospitalisation (en jours)	Nombre de jours entre **l'admission** et la **sortie**
Durée de résolution de la diarrhée depuis l'admission (en jours)**	Nombre de jours entre **l'admission** et **l'arrêt de la diarrhée**
Durée de résolution de la diarrhée depuis la réalisation de la première TF (en jours)**	Nombre de jours entre la **première TF** et **l'arrêt de la diarrhée**

** Un animal est considéré comme guéri lorsqu'il survit et ne présente plus de diarrhée à la sortie d'hospitalisation. Un animal est défini comme non guéri lorsqu'il ne survit pas ou lorsqu'il présente encore de la diarrhée au moment de la sortie d'hospitalisation.*

*** La diarrhée est considérée comme résolue lorsque les mots « selles moulées », « selles de consistance normale », « absence de diarrhée » étaient répertoriés dans les dossiers CLOVIS.*

b. Description des traitements

i. Traitements réalisés en fonction des groupes

GROUPE CONTROLE

Le groupe contrôle a reçu un traitement standard uniquement, entrepris dès l'admission. Le traitement standard consistait en général en :

- une fluidothérapie adaptée à la volémie, la déshydratation et les pertes
- un traitement antibiotique en cas de lymphopénie et/ou de diarrhée hémorragique
- un traitement antiémétique
- un traitement antidiarrhéique
- une analgésie
- une nutrition entérale précoce principalement réalisée par sonde naso-gastrique ou naso-oesophagienne

La réalisation d'autres traitements spécifiques des affections intercurrentes était laissée à la discrétion du clinicien en charge du cas.

GROUPE TF

Le groupe TF a reçu un traitement standard dont le protocole de mise en place était identique au groupe contrôle. En parallèle du traitement standard, ce groupe a reçu une à plusieurs TF. Une répétition des TF toutes les 48h jusqu'à résolution de la diarrhée était réalisée.

ii. Méthode de TF employée

Le protocole de réalisation de la TF est disponible en annexe 2 (200).

SELECTION DU DONNEUR

Le donneur était un chien d'étudiant, non apparenté et n'appartenant pas au même foyer des chiens malades. Le donneur respectait les critères suivants : bonne santé, score fécal normal, vaccination correcte et vermifugation régulière, n'ayant pas présenté de vomissements, de diarrhée et n'ayant pas été traité par des antibiotiques dans les six mois précédant la TF.

VOIE D'ADMINISTRATION

La TF était réalisée par sondage rectal, à l'aide d'une sonde urinaire de 15 cm de longueur dont l'extrémité était coupée.

PROTOCOLE

La TF était préparée en mélangeant 10 g de selles fraîches d'un donneur sain avec 10 à 15 mL d'une solution de NaCl 0,9% stérile. Après homogénéisation, l'ensemble de la préparation était prélevé à l'aide d'une seringue de 20 mL reliée à une sonde urinaire de 15 cm de longueur dont l'extrémité était coupée. Cette sonde était introduite dans le rectum de l'animal malade à raison de cinq centimètres environ puis la préparation était administrée lentement. A la fin de la procédure, l'animal était maintenu en décubitus latéral, l'arrière-train légèrement relevé à 45 degrés, durant deux minutes afin que la solution puisse diffuser par gravité. Cette méthode ne nécessitait pas de sédation de l'animal.

FREQUENCE D'ADMINISTRATION

Le protocole a été répété toutes les 48h jusqu'à atteindre une résolution de la diarrhée. Le nombre de TF a été reporté dans les données récoltées.

c. *Méthode de traitement statistique*

i. Logiciel utilisé

Le logiciel de traitement statistique utilisé était le logiciel JMP de SAS. Il a permis de décrire les deux groupes, de déterminer si certains paramètres étaient significativement différents* entre ces deux groupes, et d'effectuer une comparaison concernant la survie, la durée d'hospitalisation et le temps de résolution de la diarrhée.

** pour un paramètre, une variation entre le groupe TF et le groupe contrôle comportant une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme significativement différente.*

ii. Traitement statistique des données comparant le groupe TF au groupe contrôle

TRAITEMENT STATISTIQUE DES VARIABLES QUALITATIVES

Pour les variables qualitatives que sont la race, le sexe, le statut immunitaire, le type d'admission (cas référé ou première intention), la présence d'affections intercurrentes ou de complications, la présence de vomissements à l'admission, le nombre de chiens dont les lymphocytes sont inférieurs à 1 000 C/µL, les leucocytes inférieurs à 4 500 C/µL, l'albuminémie inférieure à 22,9 g/L, la kaliémie inférieure à 3,5 mmol/L, la présence des critères du SIRS à l'admission, le taux de survie et le statut vis-à-vis de la guérison, un test du Khi2 d'indépendance a été utilisé pour effectuer la comparaison entre le groupe TF et le groupe contrôle.

TRAITEMENT STATISTIQUE DES VARIABLES QUANTITATIVES DE DISTRIBUTION NORMALE

La normalité de la distribution était évaluée par représentation graphique des données ainsi que par la réalisation du test de Shapiro-Wilk, la valeur de p inférieure à 0,05 étant indicative du rejet de l'hypothèse selon laquelle les variables suivent une loi normale.

Pour les variables quantitatives de distribution normale que sont l'Apple score, le CADSI, les index cliniques de Panda et al et Kocaturk et al, l'albuminémie, et la kaliémie, un test paramétrique de Student (analyse de la variance) a été utilisé pour comparer le groupe TF et le groupe contrôle.

Les variables paramétriques sont représentées par leur moyenne et leur écart-type.

TRAITEMENT STATISTIQUE DES VARIABLES QUANTITATIVES DE DISTRIBUTION NON NORMALE

Pour les variables quantitatives de distribution non normale que sont l'âge, la durée des signes cliniques avant l'admission, le NLR, le nombre lymphocytes et leucocytes, la durée de résolution de la diarrhée, et la durée d'hospitalisation, un test de la somme des rangs de Mann Whitney était effectué pour comparer le groupe TF au groupe contrôle.

Les variables non paramétriques sont représentées par leur médiane et l'écart interquartile.

iii. Traitement statistique des données comparant le groupe des animaux survivants à celui des animaux décédés

Pour cette analyse, les animaux des deux groupes (TF et contrôle) ont été regroupés puis séparés en deux autres groupes : survivants et décédés.

Les variables qualitatives ont été traitées de la même manière que celle décrite précédemment avec un test du Khi2 d'indépendance. Etant donné le faible nombre d'observations malgré le regroupement des populations « TF » et « contrôle », les variables quantitatives ont toutes été traitées à l'aide d'un test non paramétrique, qui est celui de la somme des rangs de Mann Whitney.

3. Résultats

a. Description du groupe TF et du groupe contrôle

i. Sélection des cas

Initialement, 22 cas constituaient le groupe TF et 44 cas constituaient le groupe contrôle. Dans le groupe TF : un cas a été exclu car l'issue n'était pas présente dans le dossier médical et deux cas ont été exclus car, malgré la présence de signes cliniques évocateurs de parvovirose, le test antigénique était négatif et aucune PCR sur selles n'a été réalisée. Dans le groupe contrôle : cinq cas ont été exclus car l'issue n'était pas présente dans le dossier médical, six cas ont été exclus car ils ne présentaient pas de test rapide ou PCR positif, et quatre cas ont été exclus car ils ne présentaient pas de diarrhée durant la journée d'admission.

Ainsi, 19 cas ont constitué le groupe TF et 29 cas ont constitué le groupe contrôle. Pour le groupe contrôle, 23 cas ont été inclus entre 2016 et 2017 et six cas entre 2018 et 2020.

ii. Données descriptives : épidémiologiques, anamnestiques, cliniques et paracliniques

Les tableaux pages suivantes présentent les caractéristiques épidémiologiques, anamnestiques, cliniques et paracliniques du groupe contrôle et du groupe TF.

Tableau XVIII et XVIIIbis : Description du groupe TF et du groupe contrôle à l'admission

TABLEAU XVIII	Groupe TF (19 individus)	Groupe contrôle (29 individus)	Valeur de P	Nombre d'observations
PARAMETRES EPIDEMIOLOGIQUES				
Age (mois)	4 (3 – 7,5)	5,5 (3 – 10,3)	0,41	48
Race	Descriptif ci-après			
Sexe	F : 47 % ; M : 53 %	F : 62 % ; M : 38 %	0,32	48
Statut immunitaire	I : 32 % ; NI : 68 %	I : 41 % ; NI : 59 %	0,49	48
PARAMETRES ANAMNESTIQUES				
Durée entre le début des signes cliniques et l'admission (jours)	3 (2 – 7)	2 (1 – 3)	0,18	48
Traitement de première intention ou référé	I : 26 % R : 74 %	I : 41 % R : 59 %	0,29	48
COMORBIDITES				
Présence d'affections intercurrentes	21 %	17 %	0,74	48
Présence de complications	5 %	7 %	0,82	48
Présence d'affections inter-currentes et/ou de complications	21 %	21 %	0,98	48
Type d'affections intercurrentes et/ou de complications présentes*	Corona + intuss Cestodose Péritonite Dyspl rén bilat cong	Coronavirose Corona + ankyl Giardiose Isosporose Isosporose + BP BP		48

** corona = coronavirose ; intuss = intussusception jéjuno-iléo-caeco-colique ; dyspl rén bilat cong = dysplasie rénale bilatérale congénitale ; ankyl = ankylostomose ; BP = bronchopneumonie par fausse déglutition*

TABLEAU XVIIIbis	Groupe TF (19 individus)	Groupe contrôle (29 individus)	Valeur de P	Nombre d'observations*
PARAMETRES CLINIQUES ET PARACLINIQUES A l'ADMISSION**				
Clinique				
Vomissements	74 %	62 %	0,40	29 19
Biochimiques				
Albuminémie (g/L)	26,5 ± 2 x 5,3	27,3 ± 2 x 4,3	0,58	27 17
Hypoalbuminémie Alb ≤ 22,9 g/L	29 %	7 %	**0,05**	27 17
Kaliémie (mmol/L)	3,8 ± 2 x 0,6	3,8 ± 2 x 0,5	0,90	27 16
Hypokaliémie K ≤ 3,4 mmol/L	31 %	30 %	0,90	27 16
Hématologiques				
Lymphocytes % chiens < 1 000 C/µL	47%	38 %	0,58	26 17
Leucocytes % chiens < 4 500 C/µL	47%	39 %	0,61	28 17
NLR	3,8 (1,8 - 8,3)	1,8 (0,2 – 4,4)	0,12	18 12
INDEX CLINIQUES ET PARACLINIQUES A L'ADMISSION**				
CADSI (/15)	9,6 ± 2 x 2,9	8,8 ± 2 x 2,7	0,33	29 19
Index Panda et al (/9)	5,6 ± 2 x 1,9	5,8 ± 2 x 1,3	0,64	29 19
Index Kocaturk et al (/12)	7,5 ± 2 x 2,3	7,6 ± 2 x 2,2	0,88	28 19
Présence des critères du SIRS (3/4)	21 %	36 %	0,21	28 19
Apple fast score (/50) ***	23,6 ± 2 x 4,1	23 ± 2 x 6,6	0,78	13 13

Alb = albuminémie ; K = kaliémie

** Chiffre du haut : nombre d'observations pour le groupe contrôle ; chiffre du bas : nombre d'observations pour le groupe TF*

*** Nous rappelons que les scores cliniques ont été réalisés en fonction de l'anamnèse et des observations réalisées durant les premières 24h d'hospitalisation. Les données paracliniques n'ont été répertoriés que pour les chiens ayant eu une prise de sang dans les 24 heures précédant ou suivant l'admission.*

**** Nombre d'observations faible pour ce paramètre.*

Concernant la race des chiens inclus dans l'étude, le groupe TF était constitué de 6 chiens croisés, 2 Yorkshire terriers, 1 Beauceron, 1 Berger allemand, 1 Bouledogue anglais, 1 Bouledogue français, 1 Chihuahua, 1 Cocker américain, 1 Golden retriever, 1 Labrador, 1 Malamute, 1 Staffordshire américain, 1 Staffordshire bull terrier. Le groupe contrôle était composé de 3 chiens croisés, 5 Staffordshire américains, 2 Bergers allemands, 2 Bouviers bernois, 2 Malinois, 1 Airedale, 1 Berger australien, 1 Berger belge, 1 Border collie, 1 Boxer, 1 Cane corso, 1 Cavalier King Charles, 1 Chihuahua, 1 Dalmatien, 1 Dogue allemand, 1 Jack russel terrier, 1 Lagotto romagnolo, 1 Samoyède, 1 Staffordshire bull terrier et 1 Yorkshire terrier.

Nous pouvons remarquer qu'aucune race définie précédemment comme prédisposée à développer une parvovirose sévère (Rottweiler, Dobermann pinscher) n'est présente dans les deux groupes. En parallèle, trois (16 %) chiens de petite race appartiennent au groupe TF et quatre (14 %) chiens de petite race appartiennent au groupe contrôle, les petites races concernées étant : Yorkshire terrier, Chihuahua, Jack russel terrier et Cavalier King Charles.

Le groupe TF et le groupe contrôle sont non statistiquement différents concernant les paramètres épidémiologiques, anamnestiques, cliniques et paracliniques à l'admission, exceptée l'hypoalbuminémie significativement plus fréquente dans le groupe TF. L'impact de ce paramètre sur les capacités de l'animal à répondre positivement à la TF n'a toutefois pas pu être étudié.

Un grand nombre de paramètres ont été utilisés pour évaluer la gravité initiale : âge, race, statut vaccinal, présence d'affections intercurrentes ou de complications de la parvovirose à l'admission, présence de vomissements à l'admission, CADSI, index cliniques de Panda et al et Kocaturk et al, seuils lymphocytaires et leucocytaires, ratio neutrophiles sur lymphocytes, critères du SIRS. Tous ces paramètres à l'admission sont similaires entre les deux groupes.

iii. Traitements réalisés

Le détail concernant le traitement standard administré pour chacun des groupes est disponible en annexe 3.

Pour le groupe TF, concernant le moment de la réalisation de la première TF : trois (3/19) animaux ont reçu leur première TF durant la journée de leur admission, neuf (9/19) animaux le lendemain de leur admission, un (1/19) animal deux jours après, quatre (4/19) animaux trois jours après, un (1/19) animal quatre jours après, un (1/19) animal sept jours après. Ainsi, 12 animaux sur 19 ont reçu leur première TF dans les 48 premières heures d'hospitalisation.

Enfin, concernant le nombre de TF réalisées dans le groupe TF : 14 animaux (14/19) ont reçu une seule TF, trois animaux (3/19) en ont reçu deux, et deux animaux (2/19) en ont reçu trois.

iv. Effets secondaires de la TF

Concernant les effets secondaires, seulement deux animaux (2/19) ont présenté de la diarrhée immédiatement après la réalisation de la TF. Aucun autre effet secondaire n'a été rapporté. Aucune mort n'a été imputée à la réalisation de la TF puisque, dans le groupe TF, un seul animal est décédé pour cause d'euthanasie à la suite d'une aggravation soudaine quatre jours après la TF, cette aggravation s'étant manifestée par une hypoalbuminémie sévère, des œdèmes, une hypoglycémie et une hypovolémie.

b. *Résultats de la comparaison du groupe TF avec le groupe contrôle*

i. Paramètres cliniques

Le tableau suivant présente les paramètres d'intérêt que sont le taux de survie, le taux de guérison, la durée de résolution de la diarrhée et la durée de prise en charge.

Tableau XIX : Présentation des taux de survie, taux de guérison, durée de résolution de la diarrhée et durée d'hospitalisation du groupe TF et du groupe contrôle

	Groupe TF (19 individus)	Groupe contrôle (29 individus)	Valeur de P	Nombre d'observations*
Taux de survie (n(%))	18 (95 %)	24 (83 %)	0,22	29 19
Taux de guérison (n(%))	G : 15 (79 %) NG : 4 (21 %)	G : 22 (76 %) NG : 7 (24 %)	0,80	29 19
Durée de résolution de la diarrhée** (en jours) : - après admission (groupe contrôle) - après la première TF (groupe TF)	3 (0,5 – 6,5)	2,3 (1 – 4)	0,76	22 15
Durée d'hospitalisation*** (en jours)	7 (4 – 8,3)	3,5 (2,3 – 6)	**0,02**	24 18

** Chiffre du haut : nombre d'observations pour le groupe contrôle ; chiffre du bas : nombre d'observations pour le groupe TF*

*** La durée de résolution de la diarrhée a été calculée à partir de la sous-population d'animaux guéris*

**** La durée d'hospitalisation a été calculée à partir de la sous-population d'animaux survivants*

Nous n'observons aucune différence significative entre le groupe TF et le groupe contrôle, excepté pour la durée d'hospitalisation, qui est deux fois plus élevée pour le groupe TF. Toutefois, nous pouvons noter que le taux de survie est supérieur pour le groupe TF par rapport au groupe contrôle, bien que cette différence soit non significative.

ii. Paramètres hématologiques

Le tableau suivant présente l'évolution des lymphocytes et leucocytes dans les deux groupes.

Tableau XX : Evolution des comptages lymphocytaire et leucocytaire du groupe TF et du groupe contrôle

	Groupe TF (19 individus)	Groupe contrôle (29 individus)	Valeur de P	Nombre d'observations *
L à T0 (10^3 C/µL)	1,1 (0,6 – 1,7)	1,1 (0,8 – 2,4)	0,49	26 17
L à T24 (10^3 C/µL)	0,8 (0,5 – 2)	2 (0,4 – 2,5)	0,33	22 11
L à T48 (10^3 C/µL)	1,7 (1 – 2,5)	1 (0,5 – 1,6)	**0,05**	14 13
Colonne de remontée lymphocytaire entre T0 et T24 (10^3 C/µL)	0,3 (-0,1 – 0,9)	0,5 (-0,6 – 1,2)	0,94	20 8
Colonne de remontée lymphocytaire entre T0 et T48 (10^3 C/µL)	0,9 (0,3 – 1,4)	0 (-0,4 – 0,4)	**0,02**	14 12
GB à T0 (10^3 C/µL)	4,7 (2,3 – 13,1)	6,7 (2,7 – 13,5)	0,93	28 17
GB à T24 (10^3 C/µL)	2,8 (1,6 – 10,7)	8 (3,9 – 12,2)	0,19	23 12
GB à T48 (10^3 C/µL)	7,7 (2 – 12,9)	3,7 (1,9 – 11,7)	0,66	15 14

T0 : jour de l'admission (24 premières heures) ; T24 : lendemain de l'admission ; T48 : surlendemain de l'admission ; L : lymphocytes ; GB : leucocytes

** Chiffre du haut : nombre d'observations pour le groupe contrôle ; chiffre du bas : nombre d'observations pour le groupe TF*

Nous observons une différence significative entre le groupe TF et le groupe contrôle à partir de 48h après l'admission, le groupe TF présentant une augmentation du nombre de lymphocytes entre T0 et T48 et atteignant une valeur significativement supérieure à celle du groupe contrôle.

Aucune différence significative n'est mise en évidence pour le comptage leucocytaire entre le groupe contrôle et le groupe TF, bien que nous observions que la valeur des leucocytes 48h après l'admission est supérieure à la valeur d'admission pour le groupe TF mais pas pour le groupe contrôle.

c. *Résultats de la comparaison entre les animaux survivants et les animaux décédés*

Au total, six chiens sont décédés : un (1/19) dans le groupe TF et cinq (5/29) dans le groupe contrôle. Les tableaux suivants synthétisent uniquement les paramètres épidémiologiques, anamnestiques, cliniques et paracliniques dont la différence est significative (valeur de p inférieure à 0,05 ou proche de 0,05).

Tableau XXI : Résumé des différences significatives à l'admission entre les chiens survivants et les chiens décédés appartenant aux groupes TF et contrôle

	Animaux survivants (42 individus)	Animaux décédés (6 individus)	Valeur de P	Nombre d'observations*
Nombre de chiens présentant des vomissements (n (%))	26 (62 %)	6 (100 %)	0,06	42 6
Nombre de chiens présentant du sang dans les selles (n (%))	21 (50 %)	6 (100 %)	**0,02**	42 6
CADSI (/15)	9 (7-11)	12 (9,5 – 13)	**0,03**	42 6
Index Panda et al (/9)	6 (4 – 7)	6,5 (6 – 8)	**0,05**	42 6
Index Kocaturk et al (/12)	7 (6 – 9)	9,5 (8,3 – 11)	**0,04**	41 6

Tableau XXII : Résumé des différences significatives après l'admission entre les chiens survivants et les chiens décédés appartenant aux groupes TF et contrôle

	Animaux survivants (42 individus)	Animaux décédés (6 individus)	Valeur de P	Nombre d'observations*
Lymphocytes (10^3 C/µL) à T0**	1,2 (0,6 – 1,7)	0,8 (0,7 – 3,4)	1	37 6
Lymphocytes (10^3 C/µL) à T48**	1,3 (1 – 1,9)	0,5 (0,3 – 1,5)	0,07	23 4
Colonne de remontée lymphocytaire entre T0 et T48** (10^3 C/µL)	0,4 (0 – 1,1)	- 1,2 (- 2,6 – - 0,4)	**0,01**	22 4

** Chiffre du haut : nombre d'observations pour le groupe « survivants » ; chiffre du bas : nombre d'observations pour le groupe « décédés »*
*** T0 = à l'admission ; T48 = 48h après admission*

Ainsi, le groupe des animaux décédés avait des index CADSI, Panda et al et Kocaturk et al significativement plus élevés que les animaux survivants. De plus, tous les chiens décédés présentaient des vomissements et une diarrhée hémorragique à l'admission de manière significativement supérieure aux animaux survivants. Enfin, après 48h d'hospitalisation, le groupe des animaux décédés présentait une lymphopénie significativement plus sévère et leur nombre de lymphocytes avait diminué par rapport à l'admission, alors que le groupe des animaux survivants présentait une augmentation des lymphocytes.

4. Discussion

a. *Principaux résultats de l'étude*

i. Durée d'hospitalisation, durée de résolution de la diarrhée et taux de survie

Les taux de survie du groupe TF et du groupe contrôle sont élevés (respectivement 95 % et 83 %). Bien qu'aucune différence significative n'ait été observée entre ces deux groupes, un seul animal (1/19) du groupe TF est décédé contre cinq animaux (5/29) dans le groupe contrôle. Il semblerait donc que la TF, en complément du traitement standard, ait une tendance à améliorer la survie. Des études supplémentaires sont nécessaires pour appuyer cette tendance.

Nous observons une durée d'hospitalisation significativement plus élevée pour le groupe TF que pour le groupe contrôle. Or, seulement trois animaux dans le groupe TF ont reçu une TF le jour de leur admission. Ainsi, même si la TF avait exercé un effet bénéfique sur la durée d'hospitalisation, cet effet aurait été masqué par le fait que la plupart des animaux (14/19) ont reçu leur première TF entre 24 et 72h suivant leur entrée au SIAMU. Toutefois, nous pouvons émettre deux hypothèses pour expliquer le fait que la durée d'hospitalisation soit significativement plus grande pour le groupe TF. La première hypothèse est que la TF exerce un effet négatif sur l'animal, qui a alors besoin de plus de temps pour guérir. Cette hypothèse est en contradiction avec les précédentes études impliquant différentes maladies évoquées en partie bibliographique, qui ont observé pour les paramètres de résolution de la diarrhée (94,153,190–193,195,198,199) ou de durée d'hospitalisation (94), soit un effet bénéfique de la TF soit une absence d'effet, mais pas un effet négatif. De plus, dans notre étude, bien que ce résultat soit non significatif, le taux de survie est supérieur pour le groupe TF que pour le groupe contrôle. En parallèle, la durée de résolution de la diarrhée est équivalente dans les deux groupes. Ainsi, cette première hypothèse n'est pas satisfaisante. Une deuxième hypothèse est que le groupe TF était plus gravement atteint, nécessitant ainsi plus de temps pour guérir. La fréquence d'hypoalbuminémie à l'admission et la durée des signes cliniques avant admission corroborent cette hypothèse, mais pas le taux de survie, qui est équivalent entre les deux groupes. Nous pouvons donc supposer que la différence de gravité était suffisante pour augmenter la durée d'hospitalisation dans le groupe TF mais pas pour impacter le taux de survie.

Enfin, la durée de résolution de la diarrhée est équivalente entre les deux groupes (3 jours pour le groupe TF ; 2,3 jours pour le groupe contrôle ; $p = 0,76$). Toutefois, ce paramètre « durée de résolution de la diarrhée à partir de la première TF (groupe TF) ou admission (groupe contrôle) » a été déterminé différemment entre les deux groupes car la TF n'a pas été réalisée le jour de l'admission pour 16 chiens (16/19). Ce calcul permettait ainsi d'évaluer plus précisément l'impact de la TF sur la résolution de la diarrhée. Or, cela peut ne pas paraître complètement satisfaisant car ce calcul ne prend pas en compte la durée pendant laquelle le traitement standard était mis en place avant que la TF soit réalisée pour le groupe TF. Nous

avons plusieurs justifications à cela. Tout d'abord, dans notre étude, la plupart des cas (18/19) ont reçu une TF car leur diarrhée persistait malgré le traitement standard. Ainsi, l'impact du traitement standard sur la résolution de la diarrhée était négligeable avant la mise en place de la TF. Ensuite, dans l'étude de Pereira et al (94), la plupart des chiens traités par TF en complément du traitement standard ont guéri en moins de 48h contre plus 96h pour les chiens n'ayant reçu que le traitement standard. Ainsi, théoriquement, l'impact bénéfique de la TF peut être mis en évidence si celle-ci est mise en place dans les 48 premières heures d'hospitalisation. Néanmoins, dans notre étude, sept cas (7/19) ont reçu une TF après 48h d'hospitalisation. Le tableau XXIII, situé page suivante, permet de se représenter pourquoi la TF a été instaurée à tel moment de l'hospitalisation et de déduire, au cas par cas, l'intérêt qu'elle a pu avoir dans la prise en charge de l'animal.

Tableau XXIII : Résumé des caractéristiques de sept cas constituant le groupe TF, qui ont reçu leur première TF après 48h d'hospitalisation

N° dossier	L19-10017	*L18-4387*	L18-5221	L18-8092	L18-10576	L19-7172	L18-5193
Race	Bouledogue français	*Croisé*	Beauceron	Croisé	Yorkshire terrier	Bouledogue anglais	Yorkshire terrier
Age (mois)	2,5	*4*	70	4	2,5	4,5	7,5
Comorbidités	Cestodose		Péritonite		Dysplasie rénale congénitale	Coronavirose + intussusception	
Evolution parvovirose jusqu' à TF (nombre de j avant admission)	Aiguë (3j), R Faible amélioration	*Aiguë (0,5j),I*	Aiguë (7j), R Persistance diarrhée	Aguë (4j), I Persistance diarrhée	Subaiguë (11j),R Persistance diarrhée	Subaiguë (13j),R Persistance diarrhée	Aiguë (2j), R Persistance diarrhée
Durée d' hospi-talisation (en jours)	7	*4*	10	4	4	6	8
Durée de résolution de la diarrhée après admission (en jours)	7	*2*	4	3,5	3,5	6	7,5
Moment de la TF	T 2j	*T 3j*	T 3j	T 3j	T 3j	T 4j	T 7j
Nombre de TF réalisées	1	*1*	1	1	1	1	1
Statut guérison	**NG**	*G*	G	G	G	**NG**	G
Issue et remarques	Euthanasie car dégradation brutale 4 jours après la TF (hypoalbuminé mie, œdème face, hypovolémie, hypoglycémie)	*Guérison (absence de diarrhée) avant la TF*	Résolution diarrhée 1j après TF Hospita-lisation longue du fait d'une anorexie persistante	Présence de selles moulées 0,5j après TF	Présence de selles moulées 0,5j après TF	Diarrhée abondante persistant jusqu' à TF Amélioration fréquence et consistance selles après TF mais diarrhée toujours présente en fin hospitalisation	Présence de selles moulées 0,5j après TF

T2j = 48h après l'admission ; T3j = 3 jours après l'admission ; T4j = 4 jours après l'admission ; T7j = 7 jours après l'admission
I = traitement de première intention ; R = cas référé

A la lecture du tableau XXIII, un chien (1/7) a reçu une TF alors que la diarrhée s'était résolue la veille. Ce chien a évolué vers la guérison en quatre jours et nous n'avons pas pu noter de bénéfice supérieur de la TF par rapport au traitement standard mis en place les jours précédents. Néanmoins, les six autres chiens (6/7) ont reçu une TF car ils présentaient une diarrhée persistante malgré le traitement standard. Sur ces six chiens, quatre (4/6) ont eu une résolution de cette diarrhée le jour suivant la TF, un chien (1/6) a eu une amélioration de la fréquence d'émission des selles et de leur consistance et un chien (1/6) a dû être euthanasié quelques jours plus tard du fait de complications de la parvovirose. Ainsi, pour la majorité de ces cas, la TF paraît bénéfique pour permettre une résolution de la diarrhée en moins de deux jours.

Concernant la durée d'hospitalisation, sur les quatre chiens (4/6) qui ont guéri, trois chiens (3/4) sont sortis le lendemain de la TF car ils avaient un bon état général, présentaient un appétit spontané et leur diarrhée s'était résolue à la suite de la TF. En revanche, un chien est resté hospitalisé sept jours du fait d'une anorexie persistante. Ainsi, la TF a apporté un bénéfice variable concernant la durée d'hospitalisation, cette dernière semblant être raccourcie lorsque la sortie dépend de la résolution de la diarrhée mais pas lorsqu'elle dépend d'autres paramètres comme la reprise d'un appétit spontané.

En bilan, une guérison a été observée pour 4/6 chiens moins de 24h après une seule TF tandis qu'elle n'a pas eu d'effet bénéfique sur un chien qui a développé des complications létales de parvovirose, ni sur un autre qui a nécessité une seconde hospitalisation pour cause de récidive d'intussusception intestinale. Aucun suivi sur le long terme des chiens n'a pu être mené, donc aucune conclusion ne peut être tirée quant aux éventuelles rechutes, ni sur les bénéfices que la TF peut apporter sur le long terme concernant l'état clinique de l'animal et son microbiote intestinal.

ii. Paramètres hématologiques

Tandis qu'aucune amélioration clinique significative de la TF en comparaison au groupe contrôle n'a pu être notée, le groupe TF a présenté, dès 48h, une augmentation des lymphocytes et leucocytes. En effet, le nombre de lymphocytes était significativement plus élevé dans le groupe TF que dans le groupe contrôle au bout de 48h après l'admission.

Cette augmentation pourrait être liée au fait que le tissu lymphoïde du groupe TF est moins atteint que celui du groupe contrôle, répondant ainsi mieux au traitement. Ceci est pourtant en désaccord avec l'analyse des paramètres hématologiques à l'admission. Nous rappelons qu'aucune différence n'a été mise en évidence entre le groupe contrôle et le groupe TF à l'admission concernant le nombre de lymphocytes, la prévalence d'animaux ayant un comptage lymphocytaire inférieur à 1 000 C/µL et un comptage leucocytaire inférieur à 4 500 C/µL.

Une autre hypothèse serait que la réalisation de la TF a permis d'améliorer ces paramètres hématologiques. Toutefois, il faut rester prudent quant à l'interprétation de ce rebond puisque seulement 12 chiens sur 19 ont reçu leur première TF dans les 48 premières heures d'hospitalisation. D'autres études sont donc nécessaires pour évaluer si la TF, à travers la restructuration du microbiote intestinal, permet réellement une augmentation du nombre de lymphocytes circulants.

iii. Effets secondaires

Sur 19 animaux étudiés dans le groupe TF, seulement deux animaux ont présenté de la diarrhée immédiatement après la TF. Aucun autre effet secondaire imputable à la TF n'a été rapporté durant l'hospitalisation des animaux. Ainsi, la méthode de TF utilisée possède une bonne innocuité sur le court terme. Cependant, le caractère rétrospectif de l'étude peut faire que des effets secondaires bénins n'ont pas été mentionnés dans les compte rendus CLOVIS.

iv. Comparaison des résultats avec la littérature

TAUX DE SURVIE

Dans l'étude de Pereira et al (94), le taux de survie des chiens traités uniquement par le traitement standard était de 64 % et celui des chiens traités par le traitement standard et la TF était de 79 %. Ces valeurs sont plus faibles que celles observées dans notre étude, avec respectivement 83 % et 95 % de survie.

DUREE D'HOSPITALISATION

Dans l'étude de Pereira et al (94), les chiens traités uniquement par le traitement standard ont été hospitalisés en moyenne 2,2 jours de plus (soit 5,57 jours) que les chiens traités par TF (soit 3,31 jours d'hospitalisation en moyenne). Cela est différent dans notre étude, avec une durée d'hospitalisation faible pour le groupe ayant reçu uniquement le traitement standard (médiane de 3,5 jours) et une durée d'hospitalisation élevée pour le groupe TF (médiane de 7 jours).

DUREE DE RESOLUTION DE LA DIARRHEE

Dans l'étude de Pereira et al (94), la diarrhée de 16 chiens (16/26) ayant reçu une TF moins de 12h après l'admission en complément du traitement standard, a été résolue en moins de 48h, tandis que la diarrhée de la majorité des chiens traités uniquement par le traitement standard s'est résolue en plus de 48h : entre 48 et 96h pour neuf chiens (9/21) et plus de 96h pour onze chiens (11/21). Cela est une nouvelle fois différent dans notre étude, puisque le groupe ayant reçu uniquement un traitement standard a eu une durée de résolution de diarrhée de 2,3 jours en médiane, contre 3 jours pour le groupe ayant reçu une à plusieurs TF.

v. Bilan de l'étude rétrospective

Dans notre étude, les taux de survie des deux groupes étaient supérieurs à ceux observés dans l'étude de Pereira et al (94). Aucun bénéfice clinique de la TF (durée d'hospitalisation, durée de résolution de la diarrhée) n'a pu être mis en évidence dans notre étude, contrairement à l'étude de Pereira et al. Néanmoins, dans notre étude, les durées d'hospitalisation et de résolution de la diarrhée étaient très faibles dans le groupe contrôle. Ainsi, nous pouvons envisager que le traitement standard, extrêmement performant dans notre étude, ait pu masquer le bénéfice apporté par la TF. D'autres études, réalisées en clinique généraliste, sont donc nécessaires pour pouvoir évaluer le bénéfice de la TF pour la gestion des cas de parvovirose.

Concernant les effets secondaires et la sécurité de la TF, notre étude est en accord avec les études et revues de la littérature citées précédemment (94,179,180,189). La méthode de TF employée a présenté une bonne innocuité sur le court terme puisque seulement 11 % des cas (2/19) ont présenté un effet secondaire de faible gravité (diarrhée juste après la TF). Toutefois, aucune analyse des effets secondaires sur le long terme n'a été réalisée.

b. *Facteurs de gravité*

Dans notre étude, nous avons évalué la gravité initiale avec plusieurs paramètres (*âge, race, statut vaccinal, comorbidités, présence de vomissements à l'admission, albuminémie, CADSI, réalisation de deux autres index cliniques complémentaires au CADSI, comptages lymphocytaire et leucocytaire inférieurs à un certain seuil, ratio neutrophiles sur lymphocytes, présence de critères du SIRS*). Contrairement à l'étude de Pereira et al (94), tous ces paramètres de gravité étaient non statistiquement différents à l'admission, à l'exception de la fréquence d'hypoalbuminémie. Nous rappelons que l'âge est un facteur de gravité de la parvovirose canine car les chiots ont un taux de renouvellement cellulaire élevé et le parvovirus nécessite des cellules en division rapide pour se répliquer. Certaines études (19,20) ont par ailleurs montré que les jeunes chiens avaient un plus grand risque de mourir de la parvovirose que les chiens plus âgés. Nous pouvons aussi réaliser un parallèle entre le jeune âge et un plus grand risque d'inefficacité de la vaccination par interférence du vaccin avec les anticorps maternels, ainsi que le jeune âge avec un faible poids ; ces deux paramètres étant eux aussi des facteurs de gravité de la parvovirose. De plus, la race est elle aussi un critère de gravité car la prévalence de non répondeurs à la vaccination est plus grande dans certaines races (Rottweiler, Dobermann pinscher) (13,14). Une sensibilité génétique serait aussi suspectée (20,21). Certaines études (15,20) ont aussi montré que les chiens appartenant à ces races avaient plus de risques de développer une parvovirose grave. Nous pouvons néanmoins nuancer ce point car toutes les études (16,23) n'ont pas trouvé de corrélation entre race et issue, de même que la forte prévalence d'une race dans la population canine peut biaiser ces résultats.

L'hypoalbuminémie était significativement plus fréquente dans le groupe TF que dans le groupe contrôle. Lors de parvovirose, l'hypoalbuminémie est multifactorielle (anorexie, troubles digestifs, malabsorption, inflammation, etc) (16). Les chiens appartenant au groupe TF avaient des signes cliniques durant depuis plus longtemps (médiane de 3 (2 – 7) jours) que ceux du groupe contrôle (médiane de 2 (1 – 3) jours). Bien que ce paramètre soit non statistiquement différent, l'hypoalbuminémie plus fréquente du groupe TF peut s'expliquer par une durée plus longue de la maladie avant l'admission.

Enfin, la comparaison du groupe des animaux survivants à celui des animaux décédés a permis de montrer que ce dernier groupe était plus gravement atteint par la parvovirose, le CADSI et les deux autres index cliniques étant plus élevés. De plus, leur nombre de lymphocytes a continué de chuter durant l'hospitalisation contrairement aux animaux survivants, ce qui est signe que leur organisme a continué de défaillir malgré le traitement. Non seulement ces résultats permettent de confirmer que, lorsque les animaux sont plus gravement atteints, leur risque de mortalité est plus élevé, mais ces résultats permettent aussi d'appuyer la pertinence des paramètres présence de vomissements, CADSI, index de Panda et al et index de Kocaturk et al pour la caractérisation de la gravité initiale dans notre étude. De plus, ces résultats permettent d'appuyer l'intérêt du suivi de la cinétique lymphocytaire pour évaluer les chances de survie après la mise en place du traitement. Enfin, l'absence de différence significative entre les animaux décédés et les animaux survivants concernant d'autres paramètres de gravité, comme l'âge, la race, la présence de comorbidités, etc. pourrait provenir du faible nombre d'animaux inclus dans cette étude et du faible taux de mortalité.

c. *Limites de l'étude*

i. Caractère rétrospectif

Une des limites de cette étude est son caractère rétrospectif.

Premièrement, les cas du groupe TF ont été inclus entre l'année de mise en place de la TF au SIAMU de VetAgro Sup (2018) jusqu'en 2020. En revanche, les cas du groupe contrôle ont été inclus entre 2016 et 2017 (23/29 cas) et entre 2018 et 2020 (6/29 cas). L'inclusion de cas entre 2016 et 2017 était nécessaire pour constituer un groupe qui n'ait reçu que le traitement standard. De plus, il était important d'inclure dans le groupe contrôle les six cas qui n'ont pas reçu de TF entre 2018 et 2020 pour obtenir une plus grande homogénéité de traitement standard entre le groupe TF et le groupe contrôle. Toutefois, on peut se demander pourquoi certains chiens entre 2018 et 2020 n'ont pas reçu de TF. L'hypothèse que ces chiens avaient une diarrhée moins importante ne nécessitant pas la réalisation de TF, peut être émise. Cette hypothèse n'est pas retenue car les paramètres concernant la diarrhée (fréquence d'émission des selles et consistance) étaient de gravité équivalente entre les chiens contrôle et les chiens TF inclus sur la période 2018-2020 (résultats non montrés).

Deuxièmement, le traitement ne pouvait pas être totalement identique pour tous les animaux, d'une part car certains animaux avaient déjà vu un vétérinaire, d'autre part car le traitement mis en place au SIAMU dépendait de l'état clinique de chaque animal. Concernant le premier point, la proportion d'animaux référés n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes (groupe TF : 74 % ; groupe contrôle 59 % ; p = 0,29). En parallèle, l'évaluation de la gravité initiale des animaux admis au SIAMU a permis de prendre en compte l'évolution de la maladie avant l'admission. De plus, le critère « présence de diarrhée à l'admission » avait pour objectif d'exclure tout animal dont la diarrhée avait été résolue par un traitement antérieur à l'admission. Par ailleurs, concernant les traitements effectués durant l'hospitalisation au SIAMU, la mise en place du traitement standard a respecté un protocole homogène entre les deux groupes. Enfin, le même protocole de TF a aussi été appliqué à tous les animaux du groupe TF et, bien que la TF n'ait pas été réalisée au même moment de l'admission pour tous les chiens, le paramètre « durée de résolution de la diarrhée » a été construit de manière à prendre en compte cette particularité afin d'évaluer de la manière la plus précise possible l'effet de la TF.

Enfin, la date précise du dernier rappel vaccinal n'était pas renseignée dans les dossiers sur CLOVIS. Ainsi, de possibles interférences entre le vaccin et les tests de diagnostic rapide ne peuvent pas être exclues si la vaccination a eu lieu moins de 10 jours avant l'épisode clinique de parvovirose. Toutefois, la combinaison des deux critères d'inclusion « présence de signes cliniques évocateurs de parvovirose » et « test rapide ou PCR sur selles positif » limite le risque d'inclusion de faux cas de parvovirose, puisqu'il a été démontré (207) que la présence de signes cliniques après une vaccination est le plus souvent liée à une infection de terrain plutôt qu'aux effets secondaires de la vaccination. Ainsi, la présence de signes cliniques évocateurs de parvovirose en parallèle d'un test rapide positif est très fortement en faveur d'une parvovirose, même si la vaccination a eu lieu moins de 10 jours avant l'épisode clinique.

ii. Taille des groupes et nombre de cas

Seulement 19 cas ont pu être récoltés dans le groupe TF et 29 dans le groupe contrôle. Ceci limite la puissance des analyses statistiques et donc la possibilité de mettre en évidence une différence significative. C'est pourquoi la réalisation d'études à plus large échelle est importante.

iii. Définition de la gravité initiale

Si le groupe contrôle et le groupe TF avaient présenté des sévérités cliniques initiales différentes, alors les différences observées entre ces deux groupes concernant la survie, la durée d'hospitalisation et la durée de résolution de la diarrhée auraient été biaisées par le fait que les symptômes étaient plus graves à l'admission pour un groupe que pour l'autre. La détermination de la gravité clinique initiale était donc impérative afin d'établir l'intérêt de la TF pour le traitement de la parvovirose.

Or, du fait du caractère rétrospectif de l'étude, les données exposées précédemment (*Cf I.1.h* et tableau VIII p.58) concernant l'influence de paramètres épidémiologiques, anamnestiques, cliniques et paracliniques sur le pronostic ne peuvent pas toutes être utilisées car, soit ces paramètres n'ont pas été analysés sur les chiots, soit les paramètres n'ont pas été répertoriés dans les dossiers sur CLOVIS. Ceci est notamment le cas pour l'Apple score et l'Apple fast score (61), car la valeur des lactates manquait pour de nombreux cas.

De même, le poids (34) n'a pas pu être évalué dans notre étude. C'est pourquoi la taille des animaux a été prise en compte : 16 % et 14 % des chiens du groupe TF et du groupe contrôle respectivement appartenaient aux petites races. Cette proportion était donc équivalente entre les deux groupes.

En parallèle, peu d'informations étaient disponibles concernant le statut immunitaire des chiens. Tout d'abord, ce statut immunitaire a été évalué à partir du statut vaccinal de l'animal. Il aurait été préférable d'effectuer un dosage des anticorps sériques afin de réellement déterminer le statut immunitaire et donc la capacité de l'animal à être protégé de l'infection et des formes cliniques graves, mais ce dosage n'a pas été réalisé. Ensuite, le protocole de vaccination était considéré comme complet lorsqu'il respectait deux critères : la réalisation de deux injections vaccinales à 3 - 5 semaines d'intervalle et la réalisation d'une deuxième injection après 12 semaines d'âge. Or, cette définition ne correspond pas à celle préconisée par le WSAVA dans son guide concernant les nouvelles directives de vaccination (13). Nous avons en effet considéré dans cette étude que les vétérinaires ont eu besoin de quelques années pour adapter leurs protocoles, et les RCP des vaccins ne mentionnent pas toujours l'importance d'une troisième injection après 16 semaines révolues. Notre définition comporte cependant quelques limites comme le montrent les résultats : 32 % et 41 % des chiens du groupe TF et du groupe contrôle respectivement comportaient un protocole de vaccination complet selon notre définition. Ainsi, plus d'1/3 des chiens admis au SIAMU comportaient deux injections vaccinales avec la seconde réalisée après 12 semaines d'âge. Cela met ainsi en évidence l'importance d'une injection vaccinale après 16 semaines d'âge.

Certains paramètres, bien qu'intéressants pour définir la gravité initiale, n'ont pas été mesurés car ils n'appartenaient pas au protocole de prise en charge et/ou parce qu'ils impliquaient des coûts trop élevés pour les propriétaires. Ces paramètres sont la CRP (26,48), le TNF (27), les peroxydes lipidiques (50), l'activité de la catalase (50), la cholestérolémie (51), la cortisolémie (52) et la thyroxinémie (52,53). D'autres paramètres ont donc été employés pour définir la gravité initiale de la parvovirose, comme décrit dans le tableau XVI, p.106.

Les valeurs des lymphocytes et leucocytes ainsi que leurs évolutions ne sont pas disponibles pour tous les chiens à l'admission, 24h et 48h après. Toutefois, il ne paraît pas utile de prendre en compte des données disponibles à 24 et 48h post admission pour déterminer la gravité initiale de la parvovirose car elles reflètent la réponse au traitement et non uniquement cette gravité initiale. C'est pourquoi ce sont les valeurs initiales déterminées

dans les 24h précédant ou suivant l'admission qui ont été comparées aux seuils définis dans Matériels et Méthodes (43) et ont été utilisées pour déterminer la gravité initiale.

Le comptage des neutrophiles à l'admission n'a pas été utilisé comme paramètre évaluant la gravité initiale car la différenciation entre neutrophiles segmentés et non segmentés n'était pas réalisée, alors que la valeur prédictive positive de survie est donnée par l'augmentation du nombre de neutrophiles non segmentés (43). Toutefois, le ratio neutrophiles sur lymphocytes (44) ne nécessitant pas cette différenciation entre neutrophiles segmentés et non segmentés, il a été utilisé pour les chiots entre deux et six mois d'âge.

L'index clinique CADSI (62) comporte ses limites du fait que le remplissage des dossiers et la précision de l'état clinique de l'animal varient en fonction de l'étudiant en charge du cas. Or, le CADSI comporte un réel intérêt dans le cas de la parvovirose, notamment s'il est utilisé en combinaison avec les comptages lymphocytaires et leucocytaires. C'est pourquoi le recueil de données cliniques a tout de même été réalisé et, afin de limiter la subjectivité lors du recueil de ces données, l'attribution de chaque score clinique dépendait de mots précis recherchés dans les dossiers CLOVIS, comme décrit sous le tableau XVI, p.106.

Les grilles de score clinique détaillées dans les articles de Kocaturk et al (48) et Panda et al (50) ont aussi été utilisées pour cette étude, car elles ont été réalisées spécifiquement pour la parvovirose après compilation de données pertinentes pour cette maladie.

D'autres paramètres paracliniques d'admission comme la kaliémie et l'albuminémie ont un intérêt pour déterminer la gravité initiale car elles ont été associées à une augmentation du risque de mortalité augmenté ou de la durée d'hospitalisation (16,50).

Enfin, les paramètres du SIRS tels que définis dans l'étude de Kalli et al (16) ont été utilisés pour déterminer la gravité clinique initiale. En effet, les valeurs seuil des paramètres mesurés (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, température rectale et comptage leucocytaire) ne font pas consensus entre les différents cliniciens (66). Nous avons donc choisi pour cette étude rétrospective les critères du SIRS de Kalli et al, puisque ces derniers ont été corrélés avec un risque accru de mortalité, et puisque les données concernant la couleur des muqueuses et le temps de recoloration capillaire n'étaient pas toujours mentionnées dans les dossiers pour les valeurs d'admission.

iv. Identification de la souche virale

La souche de parvovirus n'a pas été déterminée pour notre étude. Bien qu'il semblerait que les variants CPV-2a, CPV-2b et CPV-2c aient le même potentiel pathogène (5), certains rapports de cas (11,67) ont mis en évidence que la souche CPV-2c pouvait être plus virulente et provoquer une maladie plus grave chez certains individus. Ainsi, la présence de cette souche de manière différente entre les deux groupes pourrait fausser le taux de mortalité.

v. Biais socioéconomique

L'euthanasie peut représenter un biais socio-économique si les animaux sont euthanasiés pour cause de manque de moyens financiers. Dans cette étude, un animal a été euthanasié dans le groupe contrôle et un autre dans le groupe TF. Les deux euthanasies étaient justifiées médicalement car leurs états cliniques se sont aggravés à la suite de complications de la parvovirose au bout de plusieurs jours d'hospitalisation et leur pronostic de survie était extrêmement faible. Ainsi, le biais socioéconomique n'est pas retenu dans cette étude.

vi. Procédure de TF

Les chiens du groupe TF ont suivi le même protocole de traitement standard que les chiens du groupe contrôle. Ainsi, 13 chiens (13/19) ont été traités avec des pénicillines potentialisées dans le groupe TF. Or, nous avons dit précédemment qu'un traitement antibiotique mené en parallèle d'une TF pouvait être contre-productif (110,179,180,204), ceci étant notamment basé sur un article en médecine humaine étudiant les causes d'échec de TF lors d'infections récurrentes à *C. difficile* (204). Toutefois, l'étude de Pereira et al (94) a montré l'intérêt de la TF pour le traitement de la parvovirose, dont la pathogénie est bien différente à celle des infections à *C. difficile* chez l'Homme, malgré l'utilisation d'antibiotiques concomitante. Notre étude n'a pas montré de bénéfice supérieur de la TF en comparaison à un traitement standard concernant la durée de résolution de la diarrhée et la durée d'hospitalisation. Il ne peut pas être exclu que cette absence de bénéfice clinique soit liée au fait que 2/3 des chiens ont reçu un traitement antibiotique en parallèle.

vii. Moment de réalisation de la TF

La durée médiane des signes cliniques avant l'admission au SIAMU était de trois jours pour le groupe TF. De plus, la majorité des chiens ont reçu leur TF entre un et trois jours après l'admission au SIAMU. Or, plus la TF est réalisée tôt dans l'évolution de la maladie et plus elle a de chances de réussir (108,111). Il est probable que la TF ait été réalisée trop tard pour de nombreux cas, rendant ainsi plus difficile l'implantation du microbiote du donneur et ayant donc un bénéfice clinique moindre.

viii. Absence d'analyse de microbiote

Une dernière limite de cette étude est l'absence d'évaluation du microbiote de la population TF et de la population contrôle. En effet, la réalisation d'une analyse aurait pu permettre de comprendre les dérèglements microbiotiques se déroulant chez les chiens atteints de parvovirose, de comprendre si la TF avait permis le transfert et l'implantation du microbiote du donneur, et éventuellement d'expliquer certaines absences d'amélioration clinique à la suite de la première TF.

Conclusion

Notre travail propose une synthèse des informations concernant la parvovirose. Cette maladie infectieuse provoque une diarrhée aiguë chez les chiots principalement. Certains paramètres cliniques et paracliniques sont précieux pour caractériser la gravité et le pronostic. Une présentation du microbiote intestinal du chien a ensuite été réalisée et a permis de comprendre en quoi ce microbiote est essentiel pour la santé de l'hôte, notamment immunitaire et métabolique, et en quoi certaines maladies sont associées aux dérèglements du microbiote, faisant de ce dernier une cible particulièrement intéressante pour le traitement. La présentation du microbiote a aussi permis de souligner que son étude et sa caractérisation au cours d'une intervention thérapeutique sont difficiles. Enfin, les données essentielles concernant la TMF en médecine humaine et vétérinaire ont été présentées, en particulier concernant les indications prometteuses, les protocoles d'administration, les limites et les effets secondaires possibles.

L'étude rétrospective comparant deux groupes de chiens atteints de parvovirose traités de façon conventionnelle avec ou sans TF additionnelle n'a montré aucun bénéfice clinique significatif (durée de résolution de la diarrhée, durée d'hospitalisation, taux de survie, taux de guérison) de la TF en comparaison avec le traitement standard seul, ce qui est contraire aux conclusions de l'étude princeps de Pereira (94). En revanche, cette étude rétrospective corrobore les données de la littérature concernant l'innocuité de la procédure de TF. Elle a aussi mis en évidence une augmentation significativement supérieure du nombre de lymphocytes 48h après hospitalisation chez les chiens ayant reçu une à plusieurs TF en parallèle du traitement standard, en comparaison au groupe contrôle qui n'a reçu que le traitement standard. Dans notre étude, la mortalité semblait davantage associée à des critères intrinsèques de gravité qu'aux modalités de prise en charge avec ou sans TF. Toutefois, un faible nombre de cas a été étudié et la majorité des chiens ont reçu un traitement antibiotique en parallèle de la TF, ce qui a pu limiter l'implantation des bactéries bénéfiques. De plus, les chiens du groupe TF présentaient une hypoalbuminémie plus fréquente (facteur de gravité) par rapport au groupe contrôle à l'admission. Enfin, les deux groupes avaient une durée de résolution de la diarrhée courte (2 à 3 jours) ce qui a pu tendre à masquer une éventuelle différence.

D'après la bibliographie, la TMF apparaît comme une technique d'intérêt pour le traitement des diarrhées aiguës du chien. Son bénéfice demande toutefois à être confirmé par de la médecine factuelle et les indications précisées. Pour la parvovirose, il serait notamment intéressant d'approfondir le travail expérimental en étudiant l'intérêt de la TF en fonction de différents paliers de gravité. De plus, il serait utile de préciser l'intérêt de la TF en pratique clinique généraliste par rapport à celle dans un service de soins intensifs (bénéfice réel par rapport au coût additionnel possible et au personnel requis notamment). Enfin, sur un plan physiopathologique, la réalisation d'analyses de microbiote intestinal ou fécal serait souhaitable pour tenter de corréler la résolution de la dysbiose et la guérison clinique.

Bibliographie

1. Schoch CL. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools [Internet]. 2020 [cité 20 juill 2022]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Tree&id=246878&lvl=3&lin=f&keep=1&srchmode=1&unlock

2. Greene CE, Decaro N. Section I - Chapter 8 : Canine viral enteritis. In: Infectious diseases of the dog and cat. 4eme edition. Saint Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2012. p. 67-74.

3. Sykes JE. Chapter 14 : canine parvovirus infections and other viral enteritides. In: Canine and feline infectious diseases. Saint Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2014. p. 141-51.

4. Bessière P, Boullier S. La mise en place d'un protocole de primo-vaccination en trois injections. Dépêche Tech. 2022;192:11-4.

5. Decaro N, Buonavoglia C. Canine parvovirus — a review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. Vet Microbiol. 2012;155(1):1-12.

6. Kennedy MA, Mellon VS, Caldwell G, Potgieter LN. Virucidal efficacy of the newer quaternary ammonium compounds. J Am Anim Hosp Assoc. 1995;31(3):254-8.

7. Smith-Carr S, Macintire DK, Swango LJ. Canine Parvovirus. Part I. Pathogenesis and Vaccination. Small Anim Gastroentrology. 1997;19(2):125-33.

8. Hoelzer K, Parrish CR. The emergence of parvoviruses of carnivores. Vet Res. 2010;41(6):39.

9. Pollock RVH, Coyne MJ. Canine parvovirus. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 1993;23(3):555-68.

10. Markovich JE, Stucker KM, Carr AH, Harbison CE, Scarlett JM, Parrish CR. Effects of canine parvovirus strain variations on diagnostic test results and clinical management of enteritis in dogs. J Am Vet Med Assoc. 2012;241(1):66-72.

11. Decaro N, Desario C, Elia G, Martella V, Mari V, Lavazza A, et al. Evidence for immunisation failure in vaccinated adult dogs infected with canine parvovirus type 2c. New Microbiol. 2008;31(1):125-30.

12. Voorhees IEH, Lee H, Allison AB, Lopez-Astacio R, Goodman LB, Oyesola OO, et al. Limited intrahost diversity and background evolution accompany 40 years of canine parvovirus host adaptation and spread. J Virol. 2020;94(1):e01162-19.

13. Day MJ, Horzinek MC, Schultz RD, Squires RA. WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats : WSAVA Vaccination Guidelines. J Small Anim Pract. 2016;57(1):1-45.

14. Decaro N, Buonavoglia C, Barrs VR. Canine parvovirus vaccination and immunisation failures : are we far from disease eradication? Vet Microbiol. 2020;247:108760.

15. Houston DM, Ribble CS, Head LL. Risk factors associated with parvovirus enteritis in dogs : 283 cases (1982-1991). J Am Vet Med Assoc. 1996;208(4):542-6.

16. Kalli I, S. Leontides L, E. Mylonakis M, Adamama-Moraitou K, Rallis T, F. Koutinas A. Factors affecting the occurrence, duration of hospitalization and final outcome in canine parvovirus infection. Res Vet Sci. 2010;89(2):174-8.

17. Godsall SA, Clegg SR, Stavisky JH, Radford AD, Pinchbeck G. Epidemiology of canine parvovirus and coronavirus in dogs presented with severe diarrhoea to PDSA PetAid hospitals. Vet Rec. 2010;167(6):196-201.

18. Glickman LT, Domanski LM, Patronek GJ, Visintainer F. Breed-related risk factors for canine parvovirus enteritis. J Am Vet Med Assoc. 1985;187(6):589-94.

19. Pospischil A, Yamaho H. Parvovirus enteritis in dogs based on autopsy statistics (1978-1985). Tierarztl Prax. 1987;15(1):67-71.

20. Ling M, Norris JM, Kelman M, Ward MP. Risk factors for death from canine parvoviral-related disease in Australia. Vet Microbiol. 2012;158(3-4):280-90.

21. Day MJ. Immune system development in the dog and cat. J Comp Pathol. 2007;137:10-5.

22. Goddard A, Leisewitz AL. Canine parvovirus. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2010;40(6):1041-53.

23. Alves F, Prata S, Nunes T, Gomes J, Aguiar S, Aires da Silva F, et al. Canine parvovirus : a predicting canine model for sepsis. BMC Vet Res. 2020;16(1):199.

24. Duijvestijn M, Mughini-Gras L, Schuurman N, Schijf W, Wagenaar JA, Egberink H. Enteropathogen infections in canine puppies : (co-)occurrence, clinical relevance and risk factors. Vet Microbiol. 2016;195:115-22.

25. Decaro N, Buonavoglia C. Canine parvovirus post-vaccination shedding : interference with diagnostic assays and correlation with host immune status. Vet J. 2017;221:23-4.

26. McClure V, van Schoor M, Thompson PN, Kjelgaard-Hansen M, Goddard A. Evaluation of the use of serum C-reactive protein concentration to predict outcome in puppies infected with canine parvovirus. J Am Vet Med Assoc. 2013;243(3):361-6.

27. Otto CM, Drobatz KJ, Soter C. Endotoxemia and tumor necrosis factor activity in dogs with naturally occurring parvoviral enteritis. J Vet Intern Med. 1997;11(2):65-70.

28. Turk J, Miller M, Brown T, Fales W, Fischer J, Gosser H, et al. Coliform septicemia and pulmonary disease associated with canine parvoviral enteritis : 88 cases (1987-1988). J Am Vet Med Assoc. 1990;196(5):771-3.

29. Kilian E, Suchodolski JS, Hartmann K, Mueller RS, Wess G, Unterer S. Long-term effects of canine parvovirus infection in dogs. Qiu J, éditeur. Plos One. 2018;13(3):e0192198.

30. Mohr AJ, Leisewitz AL, Jacobson LS, Steiner JM, Ruaux C, Williams DA. Effect of early enteral nutrition on intestinal permeability, intestinal protein loss, and outcome in dogs with severe parvoviral enteritis. J Vet Intern Med. 2003;17(6):791-8.

31. Mylonakis M, Kalli I, Rallis TS. Canine parvoviral enteritis : an update on the clinical diagnosis, treatment, and prevention. Vet Med Res Rep. 2016;7:91-100.

32. Prittie J. Canine parvoviral enteritis : a review of diagnosis, management, and prevention. J Vet Emerg Crit Care. 2004;14(3):167-76.

33. Meunier PC, Cooper BJ, Appel MJG, Lanieu ME, Slauson DO. Pathogenesis of canine parvovirus enteritis : sequential virus distribution and passive immunization studies. Vet Pathol. 1985;22(6):617-24.

34. Dossin O, Rupassara SI, Weng HY, Williams DA, Garlick PJ, Schoeman JP. Effect of parvoviral enteritis on plasma citrulline concentration in dogs. J Vet Intern Med. 2011;25(2):215-21.

35. Mazzaferro EM. Update on canine parvoviral enteritis. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2020;50(6):1307-25.

36. Macartney L, McCandlish IA, Thompson H, Cornwell HJ. Canine parvovirus enteritis 2 : pathogenesis. Vet Rec. 1984;115(18):453-60.

37. Decaro N, Desario C, Campolo M, Elia G, Martella V, Ricci D, et al. Clinical and virological findings in pups naturally infected by canine parvovirus type 2 Glu-426 mutant. J Vet Diagn Invest. 2005;17(2):133-8.

38. Pollock RVH. Experimental canine parvovirus infection in dogs. Cornell Vet. 1982;72(2):103-19.

39. Freisl M, Speck S, Truyen U, Reese S, Proksch AL, Hartmann K. Faecal shedding of canine parvovirus after modified-live vaccination in healthy adult dogs. Vet J. 2017;219:15-21.

40. Isogai E, Isogai H, Onuma M, Mizukoshi N, Hayashi M, Namioka S. Escherichia coli associated endotoxemia in dogs with parvovirus infection. Nihon Juigaku Zasshi Jpn J Vet Sci. 1989;51(3):597-606.

41. Rallis TS, Papazoglou LG, Adamama-Moraitou KK, Prassinos NN. Acute enteritis or gastroenteritis in young dogs as a predisposing factor for intestinal intussusception: a retrospective study. J Vet Med. 2000;47(8):507-11.

42. Stander N, Wagner WM, Goddard A, Kirberger RM. Ultrasonographic appearance of canine parvoviral enteritis in puppies. Vet Radiol Ultrasound Off J Am Coll Vet Radiol Int Vet Radiol Assoc. 2010;51(1):69-74.

43. Goddard A, Leisewitz AL, Christopher MM, Duncan NM, Becker PJ. Prognostic usefulness of blood leukocyte changes in canine parvoviral enteritis. J Vet Intern Med. 2008;22(2):309-16.

44. Dinler Ay C. Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic biomarker in puppies with acute diarrhea. J Vet Emerg Crit Care. 2021;32(1):83-9.

45. Potgieter LN, Jones JB, Patton CS, Webb-Martin TA. Experimental parvovirus infection in dogs. Can J Comp Med. 1981;45(3):212-6.

46. Otto CM, Rieser TM, Brooks MB, Russell MW. Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enteritis. J Am Vet Med Assoc. 2000;217(10):1500-4.

47. van den Broek AH. Serum protein electrophoresis in canine parvovirus enteritis. Br Vet J. 1990;146(3):255-9.

48. Kocaturk M, Tvarijonaviciute A, Martinez-Subiela S, Tecles F, Eralp O, Yilmaz Z, et al. Inflammatory and oxidative biomarkers of disease severity in dogs with parvoviral enteritis. J Small Anim Pract. 2015;56(2):119-24.

49. Jacobs R, Weiser MG, Hall RL, Kowalski JJ. Clinicopathologic features of canine parvoviral enteritis. J Am Anim Hosp Assoc. 1980;16:809-14.

50. Panda D, Patra RC, Nandi S, Swarup D. Oxidative stress indices in gastroenteritis in dogs with canine parvoviral infection. Res Vet Sci. 2009;86(1):36-42.

51. Yilmaz Z, Senturk S. Characterisation of lipid profiles in dogs with parvoviral enteritis. J Small Anim Pract. 2007;48(11):643-50.

52. Schoeman JP, Goddard A, Herrtage ME. Serum cortisol and thyroxine concentrations as predictors of death in critically ill puppies with parvoviral diarrhea. J Am Vet Med Assoc. 2007;231(10):1534-9.

53. Schoeman JP, Herrtage ME. Serum thyrotropin, thyroxine and free thyroxine concentrations as predictors of mortality in critically ill puppies with parvovirus infection: a model for human paediatric critical illness ? Microbes Infect. 2008;10(2):203-7.

54. Mann FA, Boon GD, Wagner-Mann CC, Ruben DS, Harrington DP. Ionized and total magnesium concentrations in blood from dogs with naturally acquired parvoviral enteritis. J Am Vet Med Assoc. 1998;212(9):1398-401.

55. Nappert G, Dunphy E, Ruben D, Mann FA. Determination of serum organic acids in puppies with naturally acquired parvoviral enteritis. Can J Vet Res. 2002;66(1):15-8.

56. Schmitz S, Coenen C, König M, Thiel HJ, Neiger R. Comparison of three rapid commercial canine parvovirus antigen detection tests with electron microscopy and polymerase chain reaction. J Vet Diagn Investig Off Publ Am Assoc Vet Lab Diagn Inc. 2009;21(3):344-5.

57. Desario C, Decaro N, Campolo M, Cavalli A, Cirone F, Elia G, et al. Canine parvovirus infection : which diagnostic test for virus ? J Virol Methods. 2005;126(1-2):179-85.

58. Decaro N, Campolo M, Desario C, Elia G, Martella V, Lorusso E, et al. Maternally-derived antibodies in pups and protection from canine parvovirus infection. Biologicals. 2005;33(4):261-7.

59. Cavalli A, Martella V, Desario C, Camero M, Bellacicco AL, De Palo P, et al. Evaluation of the antigenic relationships among canine parvovirus type 2 variants. Clin Vaccine Immunol. 2008;15(3):534-9.

60. Schoeman JP, Goddard A, Leisewitz AL. Biomarkers in canine parvovirus enteritis. N Z Vet J. 2013;61(4):217-22.

61. Hayes G, Mathews K, Doig G, Kruth S, Boston S, Nykamp S, et al. The acute patient physiologic and laboratory evaluation (APPLE) score : a severity of illness stratification system for hospitalized dogs. J Vet Intern Med. 2010;24(5):1034-47.

62. Werner M, Suchodolski JS, Straubinger RK, Wolf G, Steiner JM, Lidbury JA, et al. Effect of amoxicillin-clavulanic acid on clinical scores, intestinal microbiome, and amoxicillin-resistant Escherichia coli in dogs with uncomplicated acute diarrhea. J Vet Intern Med. 2020;34(3):1166-76.

63. Jergens AE, Schreiner CA, Frank DE, Niyo Y, Ahrens FE, Eckersall PD, et al. A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. J Vet Intern Med. 2003;17:291-7.

64. Allenspach K, Wieland B, Gröne A, Gaschen F. Chronic enteropathies in dogs : evaluation of risk factors for negative outcome. J Vet Intern Med. 2007;21(4):700-8.

65. Walker PG, Constable PD, Morin DE, Foreman JH, Drackley JK, Thurmon JC. Comparison of hypertonic saline-dextran solution and lactated Ringer's solution for resuscitating severely dehydrated calves with diarrhea. J Am Vet Med Assoc. 1998;213(1):113-21.

66. Otto CM. Sepsis in veterinary patients : what do we know and where can we go? J Vet Emerg Crit Care. 2007;17(4):329-32.

67. Spibey N, Greenwood NM, Sutton D, Chalmers WSK, Tarpey I. Canine parvovirus type 2 vaccine protects against virulent challenge with type 2c virus. Vet Microbiol. 2008;128(1-2):48-55.

68. Siedek EM, Schmidt H, Sture GH, Raue R. Vaccination with canine parvovirus type 2 (CPV-2) protects against challenge with virulent CPV-2b and CPV-2c. Berl Munch Tierarztl Wochenschr. 2011;124(1-2):58-64.

69. Wilson S, Illambas J, Siedek E, Stirling C, Thomas A, Plevová E, et al. Vaccination of dogs with canine parvovirus type 2b (CPV-2b) induces neutralising antibody responses to CPV-2a and CPV-2c. Vaccine. 2014;32(42):5420-4.

70. Wilson S, Stirling C, Borowski S, Thomas A, King V, Salt J. Vaccination of dogs with Duramune DAPPi + LC protects against pathogenic canine parvovirus type 2c challenge. Vet Rec. 2013;172(25):662-662.

71. Guillemet D. Analyse rétrospective des échecs de vaccination contre la parvovirose chez le chiot et le chaton à partir des déclarations de pharmacovigilance reçues entre 2013 et 2018 [Thèse de Doctorat Vétérinaire]. [Toulouse]: Université Paul Sabatier; 2018.

72. Schultz RD, Thiel B, Mukhtar E, Sharp P, Larson LJ. Age and long-term protective immunity in dogs and cats. J Comp Pathol. 2010;142 Suppl 1:102-8.

73. Buonavoglia C, Tollis M, Buonavoglia D, Puccini A. Response of pups with maternal derived antibody to modified-live canine parvovirus vaccine. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 1992;15(4):281-3.

74. Yule TD, Roth MB, Dreier K, Johnson AF, Palmer-Densmore M, Simmons K, et al. Canine parvovirus vaccine elicits protection from the inflammatory and clinical consequences of the disease. Vaccine. 1997;15(6-7):720-9.

75. Martella V, Cavalli A, Decaro N, Elia G, Desario C, Campolo M, et al. Immunogenicity of an intranasally administered modified live canine parvovirus type 2b vaccine in pups with maternally derived antibodies. Clin Diagn Lab Immunol. 2005;12(10):1243-5.

76. Decaro N, Crescenzo G, Desario C, Cavalli A, Losurdo M, Colaianni ML, et al. Long-term viremia and fecal shedding in pups after modified-live canine parvovirus vaccination. Vaccine. 2014;32(30):3850-3.

77. Otto CM, Jackson CB, Rogell EJ, Prior RB, Ammons WS. Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) for treatment of parvovirus enteritis : a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. J Vet Intern Med. 2001;15(4):355-60.

78. Venn EC, Preisner K, Boscan PL, Twedt DC, Sullivan LA. Evaluation of an outpatient protocol in the treatment of canine parvoviral enteritis : outpatient treatment protocol in parvoviral enteritis. J Vet Emerg Crit Care. 2017;27(1):52-65.

79. Lobetti RG, Joubert KE, Picard J, Carstens J, Pretorius E. Bacterial colonization of intravenous catheters in young dogs suspected to have parvoviral enteritis. J Am Vet Med Assoc. 2002;220(9):1321-4.

80. Brown AJ, Otto CM. Fluid therapy in vomiting and diarrhea. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2008;38(3):653-75.

81. Mazzaferro EM, Rudloff E, Kirby R. The role of albumin replacement in the critically ill veterinary patient. J Vet Emerg Crit Care. 2002;12(2):113-24.

82. Werner M, Unterer S. Use of antimicrobials in acute canine diarrhea - overview of potential risks, indications and alternatives. Tierarztl Prax Ausg K Klientiere Heimtiere. 2021;49(2):110-20.

83. Priya AK, Balagangatharathilagar M, Chandrasekaran D, Parthiban M, Prathaban S. Prevalence of enteropathogens and their antibiotic sensitivity pattern in puppies with hemorrhagic gastroenteritis. Vet World. 2017;10(8):859-63.

84. Schirò G, Gambino D, Mira F, Vitale M, Guercio A, Purpari G, et al. Antimicrobial resistance (AMR) of bacteria isolated from dogs with canine parvovirus (CPV) infection : the need for a rational use of antibiotics in companion animal health. Antibiotics. 2022;11(2):142.

85. Unterer S, Strohmeyer K, Kruse BD, Sauter-Louis C, Hartmann K. Treatment of aseptic dogs with hemorrhagic gastroenteritis with amoxicillin/clavulanic acid: a prospective blinded study. J Vet Intern Med. 2011;25(5):973-9.

86. Mantione NL, Otto CM. Characterization of the use of antiemetic agents in dogs with parvoviral enteritis treated at a veterinary teaching hospital : 77 cases (1997-2000). J Am Vet Med Assoc. 2005;227(11):1787-93.

87. Marquez M, Boscan P, Weir H, Vogel P, Twedt DC. Comparison of NK-1 receptor antagonist (maropitant) to morphine as a pre-anaesthetic agent for canine ovariohysterectomy. Plos One. 2015;10(10):e0140734.

88. ESCCAP. La giardiose chez le chien et le chat [Internet]. ESCCAP - European Scientific Counsel Companion Animal Parasites. 2020 [cité 10 juin 2022]. Disponible sur: https://www.esccap.org/uploads/docs/xrd0fhm9_1059_ESCCAP_Giardia_Fact_Sheet__French_v4.pdf

89. Van Nguyen S, Umeda K, Yokoyama H, Tohya Y, Kodama Y. Passive protection of dogs against clinical disease due to canine parvovirus-2 by specific antibody from chicken egg yolk. Can J Vet Res. 2006;70(1):62-4.

90. Bragg RF, Duffy AL, DeCecco FA, Chung DK, Green MT, Veir JK, et al. Clinical evaluation of a single dose of immune plasma for treatment of canine parvovirus infection. J Am Vet Med Assoc. 2012;240(6):700-4.

91. Duffy A, Dow S, Ogilvie G, Rao S, Hackett T. Hematologic improvement in dogs with parvovirus infection treated with recombinant canine granulocyte-colony stimulating factor. J Vet Pharmacol Ther. 2010;33(4):352-6.

92. Martin V, Najbar W, Gueguen S, Grousson D, Eun HM, Lebreux B, et al. Treatment of canine parvoviral enteritis with interferon-omega in a placebo-controlled challenge trial. Vet Microbiol. 2002;89(2-3):115-27.

93. Savigny MR, Macintire DK. Use of oseltamivir in the treatment of canine parvoviral enteritis. J Vet Emerg Crit Care San Antonio Tex. 2010;20(1):132-42.

94. Pereira GQ, Gomes LA, Santos IS, Alfieri AF, Weese JS, Costa MC. Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. J Vet Intern Med. 2018;32(2):707-11.

95. Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, Williams DA. The gastrointestinal microbiome : a review. J Vet Intern Med. 2018;32(1):9-25.

96. Gasbarrini G, Mosoni C. The gut microbiota- its history, characterization and role in different ages and environmental conditions and in gastrointestinal, metabolic and neurodegenerative pathologies. Microbiota Health Dis. 2019;1:e143.

97. Redfern A, Suchodolski J, Jergens A. Role of the gastrointestinal microbiota in small animal health and disease. Vet Rec. 2017;181(14):370-370.

98. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and in disease. Curr Opin Gastroenterol. 2015;31(1):69-75.

99. Deng P, Swanson KS. Gut microbiota of humans, dogs and cats : current knowledge and future opportunities and challenges. Br J Nutr. 2015;113(1):6-17.

100. Honneffer J, Minamoto Y, Suchodolski JS. Microbiota alterations in acute and chronic gastrointestinal inflammation of cats and dogs. World J Gastroenterol. 2014;20(44):16489-97.

101. Pilla R, Suchodolski JS. The role of the canine gut microbiome and metabolome in health and gastrointestinal disease. Front Vet Sci. 2020;6:498.

102. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Bäckhed HK, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. Cell. 2012;150(3):470-80.

103. Round JL, Lee SM, Li J, Tran G, Jabri B, Chatila TA, et al. The toll-like receptor pathway establishes commensal gut colonization. Science. 2011;332(6032):974-7.

104. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. PLoS Biol. 2007;5(7):e177.

105. Ziese AL, Suchodolski JS. Impact of changes in gastrointestinal microbiota in canine and feline digestive diseases. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2021;51(1):155-69.

106. Marteau P. L'importance clinique du microbiote intestinal. Gastroentérologie Clin Biol. 2010;34(4):99-103.

107. Tap J, Mondot S, Levenez F, Pelletier E, Caron C, Furet JP, et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. Environ Microbiol. 2009;11(10):2574-84.

108. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature. 2012;489(7415):220-30.

109. Marteau P, Doré J, Seksik P. Microbiote et MICI [Internet]. Association française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie. 2018 [cité 24 juill 2022]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2018/03/131_138_Marteau.pdf

110. Drut A. Intégrez le microbiote digestif dans vos prises en charge de troubles gastro-intestinaux [Internet]. Les Vet'Ateliers Agria - Agria Assurance pour animaux. 2021 [cité

15 juin 2022]. Disponible sur: https://www.agria.fr/les-vetateliers-agria/#/microbiote-digestif

111. Heath RD. Fecal microbiota transplantation and its potential therapeutic uses in gastrointestinal disorders. North Clin Istanb. 2018;5(1):79-88.

112. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature. 2014;505(7484):559-63.

113. Wang B, Wang XL. Species diversity of fecal microbial flora in Canis lupus familiaris infected with canine parvovirus. Vet Microbiol. 2019;237:108390.

114. Kim BR, Shin J, Guevarra RB, Lee JH, Kim DW, Seol KH, et al. Deciphering diversity indices for a better understanding of microbial communities. J Microbiol Biotechnol. 2017;27(12):2089-93.

115. Segata N, Izard J, Waldron L, Gevers D, Miropolsky L, Garrett WS, et al. Metagenomic biomarker discovery and explanation. Genome Biol. 2011;12(6):R60.

116. Park JS, Guevarra RB, Kim BR, Lee JH, Lee SH, Cho JH, et al. Intestinal microbial dysbiosis in beagles naturally infected with canine parvovirus. J Microbiol Biotechnol. 2019;29(9):1391-400.

117. Lozupone C, Knight R. UniFrac : a new phylogenetic method for comparing microbial communities. Appl Environ Microbiol. 2005;71(12):8228-35.

118. Igarashi H, Maeda S, Ohno K, Horigome A, Odamaki T, Tsujimoto H. Effect of oral administration of metronidazole or prednisolone on fecal microbiota in dogs. Plos One. 2014;9(9):e107909.

119. Garcia-Mazcorro JF, Dowd SE, Poulsen J, Steiner JM, Suchodolski JS. Abundance and short-term temporal variability of fecal microbiota in healthy dogs. MicrobiologyOpen. 2012;1(3):340-7.

120. Suchodolski JS. Companion animal symposium : microbes and gastrointestinal health of dogs and cats. J Anim Sci. 2011;89(5):1520-30.

121. Liu C, Finegold SM, Song Y, Lawson PA. Reclassification of Clostridium coccoides, Ruminococcus hansenii, Ruminococcus hydrogenotrophicus, Ruminococcus luti, Ruminococcus productus and Ruminococcus schinkii as Blautia coccoides gen. nov., comb. nov., Blautia hansenii comb. nov., Blautia hydrogenotrophica comb. nov., Blautia luti comb. nov., Blautia producta comb. nov., Blautia schinkii comb. nov. and description of Blautia wexlerae sp. nov., isolated from human faeces. Int J Syst Evol Microbiol. 2008;58(8):1896-902.

122. Lee D, Goh TW, Kang MG, Choi HJ, Yeo SY, Yang J, et al. Perspectives and advances in probiotics and the gut microbiome in companion animals. J Anim Sci Technol. 2022;64(2):197-217.

123. Guard BC, Barr JW, Reddivari L, Klemashevich C, Jayaraman A, Steiner JM, et al. Characterization of microbial dysbiosis and metabolomic changes in dogs with acute diarrhea. Monleon D, éditeur. Plos One. 2015;10(5):e0127259.

124. Marks SL, Rankin SC, Byrne BA, Weese JS. Enteropathogenic bacteria in dogs and cats : diagnosis, epidemiology, treatment, and control. J Vet Intern Med. 2011;25(6):1195-208.

125. Suchodolski JS, Markel ME, Garcia-Mazcorro JF, Unterer S, Heilmann RM, Dowd SE, et al. The fecal microbiome in dogs with acute diarrhea and idiopathic inflammatory bowel disease. Plos One. 2012;7(12):e51907.

126. Schoch CL. NCBI taxonomy browser (Bacteria) [Internet]. NCBI Taxonomy : a comprehensive update on curation, resources and tools. 2020 [cité 17 juin 2022]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Tree&id=2&lvl=3&srchmode=1&keep=1&unlock

127. Suchodolski JS, Camacho J, Steiner JM. Analysis of bacterial diversity in the canine duodenum, jejunum, ileum, and colon by comparative 16S rRNA gene analysis. FEMS Microbiol Ecol. 2008;66(3):567-78.

128. Mentula S, Harmoinen J, Heikkilä M, Westermarck E, Rautio M, Huovinen P, et al. Comparison between cultured small-intestinal and fecal microbiotas in beagle dogs. Appl Environ Microbiol. 2005;71(8):4169-75.

129. Honneffer JB, Steiner J, Lidbury J, Suchodolski J. Variation of the microbiota and metabolome along the canine gastrointestinal tract. Metabolomics. 2017;13:26.

130. Giaretta PR, Suchodolski JS, Jergens AE, Steiner JM, Lidbury JA, Cook AK, et al. Bacterial biogeography of the colon in dogs with chronic inflammatory enteropathy. Vet Pathol. 2020;57(2):258-65.

131. Karst SM. The influence of commensal bacteria on infection with enteric viruses. Nat Rev Microbiol. 2016;14(4):197-204.

132. Cibulková I, Řehořová V, Hajer J, Duška F. Fecal microbial transplantation in critically ill patients — structured review and perspectives. Biomolecules. 2021;11(10):1459.

133. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions : metabolism of nutrients and other food components. Eur J Nutr. 2018;57(1):1-24.

134. Rajilić-Stojanović M, Milivojević V. Nutrition and gut microbiota. Microbiota Health Dis. 2020;2:e193.

135. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. Proc Natl Acad Sci. 2007;104(3):979-84.

136. Swanson KS, Dowd SE, Suchodolski JS, Middelbos IS, Vester BM, Barry KA, et al. Phylogenetic and gene-centric metagenomics of the canine intestinal microbiome reveals similarities with humans and mice. ISME J. 2011;5(4):639-49.

137. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, et al. The microbial metabolites, short chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. Science. 2 août 2013;341(6145):10.1126/science.1241165.

138. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T cell generation. Nature. 2013;504(7480):451-5.

139. Pryde SE, Duncan SH, Hold GL, Stewart CS, Flint HJ. The microbiology of butyrate formation in the human colon. FEMS Microbiol Lett. 2002;217(2):133-9.

140. Fukuda S, Toh H, Taylor TD, Ohno H, Hattori M. Acetate-producing bifidobacteria protect the host from enteropathogenic infection via carbohydrate transporters. Gut Microbes. 2012;3(5):449-54.

141. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(43):16731-6.

142. Blake AB, Guard BC, Honneffer JB, Lidbury JA, Steiner JM, Suchodolski JS. Altered microbiota, fecal lactate, and fecal bile acids in dogs with gastrointestinal disease. Plos One. 2019;14(10):e0224454.

143. Whitfield-Cargile CM, Cohen ND, Chapkin RS, Weeks BR, Davidson LA, Goldsby JS, et al. The microbiota-derived metabolite indole decreases mucosal inflammation and injury in a murine model of NSAID enteropathy. Gut Microbes. 2016;7(3):246-61.

144. Moresco EMY, LaVine D, Beutler B. Toll-like receptors. Curr Biol. 2011;21(13):488-93.

145. Lv Z, Xiong D, Shi J, Long M, Chen Z. The interaction between viruses and intestinal microbiota : a review. Curr Microbiol. 2021;78(10):3597-608.

146. Costa M, Weese JS. Methods and basic concepts for microbiota assessment. Vet J. 2019;249:10-5.

147. AlShawaqfeh MK, Wajid B, Minamoto Y, Markel M, Lidbury JA, Steiner JM, et al. A dysbiosis index to assess microbial changes in fecal samples of dogs with chronic inflammatory enteropathy. FEMS Microbiol Ecol. 2017;93(11):1-8.

148. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life : health and disease. Front Immunol. 2014;5:427.

149. Trefflich I, Jabakhanji A, Menzel J, Blaut M, Michalsen A, Lampen A, et al. Is a vegan or a vegetarian diet associated with the microbiota composition in the gut ? Results of a new

cross-sectional study and systematic review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020;60(17):2990-3004.

150. Zec M, Rajilić-Stojanović M. Nutrition and microbiota. Microbiota Health Dis. 2020;2:e293.

151. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N, Hickey CA, Wolter M, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. Cell. 2016;167(5):1339-53.

152. Wan Y, Wang F, Yuan J, Li J, Jiang D, Zhang J, et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors : a 6-month randomised controlled-feeding trial. Gut. 2019;68(8):1417-29.

153. Chaitman J, Ziese AL, Pilla R, Minamoto Y, Blake AB, Guard BC, et al. Fecal microbial and metabolic profiles in dogs with acute diarrhea receiving either fecal microbiota transplantation or oral metronidazole. Front Vet Sci. 2020;7:192.

154. Ungaro R, Bernstein CN, Gearry R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014;109(11):1728-38.

155. Johnson CC, Ownby DR, Alford SH, Havstad SL, Williams LK, Zoratti EM, et al. Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(6):1218-24.

156. Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. Pediatrics. 2015;135(4):617-26.

157. Garcia-Mazcorro JF, Suchodolski JS, Jones KR, Clark-Price SC, Dowd SE, Minamoto Y, et al. Effect of the proton pump inhibitor omeprazole on the gastrointestinal bacterial microbiota of healthy dogs. FEMS Microbiol Ecol. 2012;80(3):624-36.

158. Craven M, Egan CE, Dowd SE, McDonough SP, Dogan B, Denkers EY, et al. Inflammation drives dysbiosis and bacterial invasion in murine models of ileal Crohn's disease. Plos One. 2012;7(7):e41594.

159. Ianiro G, Segal JP, Mullish BH, Quraishi MN, Porcari S, Fabiani G, et al. Fecal microbiota transplantation in gastrointestinal and extraintestinal disorders. Future Microbiol. 2020;15(12):1173-83.

160. Heilmann RM, Guard MM, Steiner JM, Suchodolski JS, Unterer S. Fecal markers of inflammation, protein loss, and microbial changes in dogs with the acute hemorrhagic diarrhea syndrome (AHDS). J Vet Emerg Crit Care. 2017;27(5):586-9.

161. Silva ROS, Dorella FA, Figueiredo HCP, Costa ÉA, Pelicia V, Ribeiro BLD, et al. Clostridium perfringens and C. difficile in parvovirus-positive dogs. Anaerobe. 2017;48:66-9.

162. Minamoto Y, Otoni CC, Steelman SM, Büyükleblebici O, Steiner JM, Jergens AE, et al. Alteration of the fecal microbiota and serum metabolite profiles in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. Gut Microbes. 2015;6(1):33-47.

163. Roager HM, Vogt JK, Kristensen M, Hansen LBS, Ibrügger S, Mærkedahl RB, et al. Whole grain-rich diet reduces body weight and systemic low-grade inflammation without inducing major changes of the gut microbiome : a randomised cross-over trial. Gut. 2019;68(1):83-93.

164. Singh-Rambiritch S, Sinha R, Reddy C, Nakamoto A, Irudayanathan C. A couple's personalized-care intervention for weight-loss and diabetes based on DNA and gut biome profiles : a case study. Openventio. 2019;6(2):25-34.

165. Règlement (UE) 2015/2283 du Parlement européen et du Conseil du 25 novembre 2015 relatif aux nouveaux aliments, modifiant le règlement (UE) n° 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant le règlement (CE) n° 258/97 du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) n° 1852/2001 de la Commission (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L 2015. Disponible sur: http://data.europa.eu/eli/reg/2015/2283/oj/fra

166. Schmitz S, Suchodolski J. Understanding the canine intestinal microbiota and its modification by pro-, pre- and synbiotics – what is the evidence ? Vet Med Sci. 2016;2(2):71-94.

167. Marteau P. Probiotiques : ne pas jeter bébé avec l'eau du bain. Presse Médicale. 2018;47(5):417-8.

168. Jensen AP, Bjørnvad CR. Clinical effect of probiotics in prevention or treatment of gastrointestinal disease in dogs : a systematic review. J Vet Intern Med. 2019;33(5):1849-64.

169. Buhman KK, Furumoto EJ, Donkin SS, Story JA. Dietary psyllium increases fecal bile acid excretion, total steroid excretion and bile acid biosynthesis in rats. J Nutr. 1998;128(7):1199-203.

170. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;11(8):506-14.

171. European Commission. Directorate General for Health and Food Safety. European Union register of feed additives pursuant to Regulation (CE) No 1831/2003. Annex I, List of additives. [Internet]. Règlement CE Released date 21.06.2022, 2022 p. 1-195. Disponible sur: https://data.europa.eu/doi/10.2875/229969

172. Thomas CM, Versalovic J. Probiotics-host communication. Gut Microbes. 2010;1(3):148-63.

173. Arslan HH, Aksu DS, Terzi G, Nisbet C. Therapeutic effects of probiotic bacteria in parvoviral enteritis in dogs. Rev Med Veterinaire. 2012;163(2):55-9.

174. Camargo PL, Ortolani MBT, Uenaka SA, Motta MB, Braga CDR, Santos PC, et al. Avaliação do efeito da suplementação terapêutica com probiótico em cães filhotes com gastrenterite hemorrágica. Semina Ciênc Agrár. 2006;27(3):453-62.

175. Cerquetella M, Rossi G, Suchodolski JS, Salavati Schmitz S, Allenspach K, Rodríguez-Franco F, et al. Proposal for rational antibacterial use in the diagnosis and treatment of dogs with chronic diarrhoea. J Small Anim Pract. 2020;61(4):211-5.

176. Menozzi A, Dall'Aglio M, Quintavalla F, Dallavalle L, Meucci V, Bertini S. Rifaximin is an effective alternative to metronidazole for the treatment of chronic enteropathy in dogs : a randomised trial. BMC Vet Res. 2016;12(1):217.

177. Kilpinen S, Rantala M, Spillmann T, Björkroth J, Westermarck E. Oral tylosin administration is associated with an increase of faecal enterococci and lactic acid bacteria in dogs with tylosin-responsive diarrhoea. Vet J. 2015;205(3):369-74.

178. Garcia-Mazcorro JF, Chaitman J, Jergens AE, Gaschen F, Marks S, Marroquin-Cardona A, et al. Commentary on key aspects of fecal microbiota transplantation in small animal practice. Vet Med Res Rep. 2016;7:71-4.

179. Chaitman J, Gaschen F. Fecal microbiota transplantation in dogs. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2021;51(1):219-33.

180. Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, Rajilić-Stojanović M, Kump P, Satokari R, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. Gut. 2017;66(4):569-80.

181. Zhang F, Cui B, He X, Nie Y, Wu K, Fan D. Microbiota transplantation : concept, methodology and strategy for its modernization. Protein Cell. 2018;9(5):462-73.

182. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery. 1958;44(5):854-9.

183. DePeters EJ, George LW. Rumen transfaunation. Immunol Lett. 2014;162(2):69-76.

184. Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, Smits LP, Hartstra AV, Udayappan SD, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition. Cell Metab. 2017;26(4):611-619.e6.

185. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A, et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms : an open-label study. Microbiome. 2017;5(1):10.

186. Niederwerder MC. Fecal microbiota transplantation as a tool to treat and reduce susceptibility to disease in animals. Vet Immunol Immunopathol. 2018;206:65-72.

187. Zuo T, Wong SH, Lam K, Lui R, Cheung K, Tang W, et al. Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in Clostridium difficile infection is associated with treatment outcome. Gut. 2018;67(4):634-43.

188. Reiwald D, Pillonel C, Villars AM, Cadoré JL. Anxiété et entéropathies inflammatoires chroniques idiopathiques chez le chien. Rev Méd Vét. 2013;164(3):145-9.

189. Salavati Schmitz S. Observational study of small animal practitioners' awareness, clinical practice and experience with fecal microbiota transplantation in dogs. Top Companion Anim Med. 2022;47:100630.

190. Weese JS, Costa MC, Webb JA. Preliminary clinical and microbiome assessment of stool transplantation in the dog and cat [abstract, 2013 ACVIM forum research abstract program]. J Vet Intern Med. 2013;27(3):705.

191. Niina A, Kibe R, Suzuki R, Yuchi Y, Teshima T, Matsumoto H, et al. Improvement in clinical symptoms and fecal microbiome after fecal microbiota transplantation in a dog with inflammatory bowel disease. Vet Med Res Rep. 2019;10:197-201.

192. Berlanda M, Innocente G, Simionati B, Di Camillo B, Facchin S, Giron M, et al. Faecal microbiome transplantation as a solution to chronic enteropathies in dogs : a case study of beneficial microbial evolution. Animals. 2021;11(5):1433.

193. Bottero E, Benvenuti E, Ruggiero P. Faecal microbiota transplantation in 16 dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. Veterinaria. 2017;31(1):1-12.

194. Burton EN, O'Connor E, Ericsson AC, Franklin CL. Evaluation of fecal microbiota transfer as treatment for postweaning diarrhea in research-colony puppies. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2016;55(5):582-7.

195. Wen TF, Cho YC, Li CY. Faecal microbiota transplantation for the treatment of acute haemorrhagic diarrhoea syndrome in two dogs. Vet Rec Case Rep. 2022;10(2):e336.

196. Burchell RK, Pazzi P, Biggs PJ, Gedeye K, Midwinter AC, Gal A. Faecal microbial transplantation in a canine model of haemorrhagic diarrhoea syndrome [abstract, research communications of the 28th ECVIM-CA congress]. J Vet Intern Med. 2018;33(2):1026-7.

197. Gal A, Barko PC, Biggs PJ, Gedye KR, Midwinter AC, Williams DA, et al. One dog's waste is another dog's wealth : a pilot study of fecal microbiota transplantation in dogs with acute hemorrhagic diarrhea syndrome. Plos One. 2021;16(4):e0250344.

198. Murphy T, Chaitman J, Han E. Use of fecal transplant in eight dogs with refractory Clostridium perfringens associated diarrhea [abstract, 2014 ACVIM forum research abstract program]. J Vet Intern Med. 2014;28(3):1047.

199. Sugita K, Yanuma N, Ohno H, Takahashi K, Kawano K, Morita H, et al. Oral faecal microbiota transplantation for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhoea in a dog : a case report. BMC Vet Res. 2019;15(1):11.

200. Barthélemy A, Pouzot-Nevoret C. La transplantation de microbiote fécal. Prat Vet. 2018;53:374-7.

201. Rodriguez E, Khattab M, Lidbury J, Steiner J, Suchodolski JS. Bacteria viability in stored canine feces for use in fecal microbiota transplantation [abstract, 2020 ACVIM forum on demand research abstract program]. J Vet Intern Med. 2020;34(6):2891.

202. Bourlioux P. What is currently known about the molecular mechanisms of colonisation resistance. Anaerobe. 1997;3(2-3):179-84.

203. Ott SJ, Waetzig GH, Rehman A, Moltzau-Anderson J, Bharti R, Grasis JA, et al. Efficacy of sterile fecal filtrate transfer for treating patients with Clostridium difficile infection. Gastroenterology. 2017;152(4):799-811.

204. Tariq R, Saha S, Solanky D, Pardi DS, Khanna S. Predictors and management of failed fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridioides difficile infection. J Clin Gastroenterol. 2021;55(6):542-7.

205. ANSM. La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques [Internet]. ANSM - agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2016 [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-transplantation-de-microbiote-fecal-et-son-encadrement-dans-les-essais-cliniques-Point-d-Information2

206. Bleibtreu A, Houze S, Wasiak M, Scanzi J, Lannoy D, Kapel N, et al. Comité scientifique temporaire : transplantation de microbiote fécal – mise à jour des recommandations [Internet]. ANSM - agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. 2021 [cité 25 juin 2022]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/evenements/comite-transplantation-de-microbiote-fecal-mise-a-jour-des-recommandations

207. Decaro N, Desario C, Elia G, Campolo M, Lorusso A, Mari V, et al. Occurrence of severe gastroenteritis in pups after canine parvovirus vaccine administration : a clinical and laboratory diagnostic dilemma. Vaccine. 2007;25(7):1161-6.

Annexes

Annexe 1 : Rubriques constituant le questionnaire de Silke Salavati sur les pratiques de TMF chez le chien, 1 page (189)

Rubrique concernant le praticien :

- nom de l'institution, de l'hôpital vétérinaire ou de la clinique vétérinaire
- nombre de cas renseignés par le praticien

Rubrique concernant les données descriptives du cas :

- numéro du cas
- race
- âge (en mois)
- genre (mâle castré, mâle entier, femelle stérilisée ou femelle entière)
- évolution de la maladie (aiguë, subaiguë, chronique)
- signe clinique principal, signe clinique secondaire
- diagnostic principal, diagnostic secondaire
- traitement réalisé avant la TMF

Rubrique concernant la TMF :

- indication/raison pour la réalisation de la première TMF (absence de réponse aux traitements précédents, cas référé pour TMF, demande du propriétaire, etc)
- CIBDAI avant la première TMF, index de dysbiose
- caractéristiques du donneur (chien sain, apparenté ou non apparenté, même foyer ou foyer séparé), caractéristiques du transplant (frais, réfrigéré, congelé), voie d'administration de la TMF (lavement, endoscopie colique, endoscopie duodénale, voie orale), nombre de TMF réalisées
- traitements réalisés pendant/après la première TMF
- après la première TMF : réponse thérapeutique (absence d'amélioration, amélioration légère, modérée, rémission), CIBDAI, présence de rechute
- après la dernière TMF : réponse thérapeutique (absence de réponse, satisfaisante, significative, rémission), CIBDAI
- raisons pour la répétition des TMF
- durée de réponse maximale après une TMF (jours)
- durée de la prise en charge totale (jours)

Annexe 2 : Description de la méthode de transplantation de microbiote fécal, A. Barthélemy et C. Pouzot-Nevoret, 3 pages (200)

La transplantation de microbiote fécal est une technique visant à renforcer le microbiote intestinal et traiter ses altérations.

La transplantation de microbiote fécal

A. BARTHÉLEMY, *DV, PhD, Ingénieur de Recherche*

C. POUZOT-NEVORET, *DV, Maître de Conférences, PhD, Dip. ECVECC*

Unité SIAMU
VetAgro Sup Campus vétérinaire
1 avenue Bourgelat
69280 Marcy-l'Étoile

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

Être capable de réaliser une transplantation de microbiote fécal.

Déclaration publique d'intérêts sous la responsabilité du ou des auteurs : néant.

CRÉDITS DE FORMATION CONTINUE
La lecture de cet article ouvre droit à 0,05 CFC. La déclaration de lecture, individuelle et volontaire, est à effectuer auprès du CFCV (cf. sommaire).

La transplantation de microbiote fécal consiste à transférer des selles d'un donneur sain dans le tube digestif d'un animal receveur pour rééquilibrer sa flore intestinale [1,2]. Cette technique est une thérapeutique encore émergente en médecine vétérinaire et a prouvé son intérêt dans la gestion médicale de la parvovirose chez le Chien [2]. Elle est utilisée de plus en plus fréquemment avec succès en médecine humaine. ❐

Matériel nécessaire

Préparation du matériel :

- un pot à prélèvement contenant des selles fraîches ou congelées ;
- une solution de liquide physiologique stérile ;
- une seringue de 20 mL ;
- une sonde urinaire à usage unique dont l'extrémité a été coupée (longueur totale d'environ 15 cm).

1 L'échantillon. L'échantillon de selles provient d'un donneur sain, correctement vacciné et régulièrement vermifugé, et qui n'a ni reçu d'antibiotiques, ni présenté de vomissements ou de diarrhée dans les 6 mois précédant la transplantation. L'échantillon peut être utilisé à l'état frais ou être congelé pour une utilisation ultérieure.

2 Préparation. Dix grammes des selles du donneur sont mélangés avec 10 à 15 mL de NaCl 0,9 % stérile.

3 Mélange. L'échantillon de selles est soigneusement homogénéisé avec la solution (qui va faire office d'excipient) puis aspirer dans une seringue de 20 mL.

4 La sonde urinaire est ensuite reliée à la seringue.

5 Administration. L'extrémité de la sonde urinaire est introduite de quelques centimètres (environ 5) dans le rectum de l'animal puis le mélange est administré lentement.

6 Position de l'animal. L'animal est ensuite maintenu en décubitus latéral pendant 2 minutes avec le bassin surélevé à environ 45°, pour aider la diffusion du contenu transplanté sous l'action de la gravité.

7 Protocole d'administration. La transplantation de microbiote fécal peut être réalisée dès les premières heures suivant l'admission et répétée toutes les 48 heures jusqu'à la résolution de la diarrhée.

Dans l'étude évaluant son efficacité lors de parvovirose canine, entre 1 et 3 transplantations de microbiote fécal seulement ont été nécessaires pour la résolution de la diarrhée [2].

Conclusion

La transplantation de microbiote fécal est une technique simple dont le recours est associé à une récupération clinique plus rapide et à une diminution du temps d'hospitalisation chez les chiots atteints de diarrhée hémorragique aiguë provoquée par la parvovirose.

Aucun effet secondaire de cette technique n'a été pour le moment démontré ni en médecine humaine, ni en médecine vétérinaire.

Il est cependant important de souligner que cette technique est une aide thérapeutique complémentaire qui ne doit pas remplacer les traitements de soutien (fluidothérapie, antalgiques...) des gastroentéropathies aiguës.

>>A LIRE

1. Barko PC et coll. The gastrointestinal microbiome : a review. *J Vet Intern Med.* 2018 ; 32 : 9-25.

2. Pereira GQ et coll. Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *J Vet Intern Med.* 2018 ; 32 : 707-11.

Annexe 3 : Traitements standards administrés pour chacun des deux groupes

		Groupe TF (19 individus)	Groupe contrôle (29 individus)
Perfusion isotonique		19	28
Complémentation en chlorure de potassium (KCl)		5	1
Complémentation en glucose		2	0
Complémentation en KCl et glucose		2	1
Perfusion d'acides aminés		6	2
Sonde de réalimentation (naso-oesophagienne ou nasogastrique)		16	18
Antibiotique	Au total	13	23
	Pénicillines potentialisées	13	23
	Sulfamides-triméthoprime	0	2
	Gentamicine	0	1
Antiémétique	Au total	18	27
	Maropitant	1	7
	Maropitant + métoclopramide	17	20
	Métopimazine	4	4
	Ondansetron	1	0
Sucralfate		15	17
Kaopectate®		17	15
Prokolin®		0	7
Smectite		4	4
Pantoprazole		15	19
Antidouleur	Au total	14	23
	Méthadone	11	16
	Buprénorphine	4	8
	Butorphanol	0	2
	Fentanyl	0	2
	Lidocaïne	1	1
Mirtazapine		3	4
Autres traitements administrés		acide tranexamique (2), cabergoline (1), soins de plaies péri-anales liées à la diarrhée (1)	acide tranexamique (3), oméprazole (2), alginate (2), inhalations gentamicine (2), CRI noradrénaline (1), misoprostol (1), Fortiflora® (1), physio (1)

INTERETS ET LIMITES DE LA TRANSPLANTATION FECALE POUR LE TRAITEMENT DE LA PARVOVIROSE CANINE. ETUDE RETROSPECTIVE SUR 48 CAS (2016 - 2020)

Auteure

GOULARD-ROGER Charlotte

Résumé

La transplantation de microbiote fécal (TMF) est en plein développement. Elle est le traitement de choix pour les infections récurrentes à *Clostridioides difficile* chez l'humain. En médecine vétérinaire, cette technique est principalement utilisée en cas de trouble gastrointestinal. Cette thèse s'intéresse aux bénéfices et aux limites de la TMF pour le traitement de la parvovirose canine. Une première partie fait état de la parvovirose canine, son épidémiologie, sa pathogénie, les modifications cliniques et paracliniques qu'elle engendre, son diagnostic et les moyens permettant de la prévenir et de la traiter. Puis le microbiote intestinal et quelques dysbioses intestinales ont été détaillées dans le but de comprendre l'intérêt que peut avoir la TMF pour la gestion des cas de parvovirose. Une description des indications pour lesquelles la TMF a présenté un intérêt, des méthodes de TMF et de leurs limites a ensuite été réalisée. Une seconde partie, consistant en une étude rétrospective, a évalué l'intérêt de la transplantation fécale (TF) en complément du traitement standard pour la gestion de 19 cas de parvovirose récoltés entre 2018 et 2020 en comparaison à un groupe contrôle de 29 animaux traités uniquement par traitement standard, constitué entre 2016 et 2020. Aucun effet secondaire grave de la méthode de TF employée n'a été rapporté. Aucun bénéfice clinique significatif n'a été mis en évidence. Une augmentation significative du nombre de lymphocytes après 48h d'hospitalisation pour le groupe traité par TF a néanmoins été observée. Cette étude mériterait d'être continuée afin de limiter la variabilité entre les groupes et confirmer ces résultats. Une étude en fonction de la gravité clinique initiale serait intéressante, notamment parce que les cas moins graves (absence de lymphopénie ou de sang dans les selles) ne reçoivent pas systématiquement une antibiothérapie, cette dernière pouvant empêcher l'implantation des bactéries bénéfiques du transplant.

Mots-clés

Transplantation de microbiote fécal, parvovirose, chien, soins intensifs

Jury

Président du jury	:	**Pr**	**ALLAOUCHICHE Bernard**
1er assesseur	:	**Dr**	**POUZOT-NEVORET Céline**
2ème assesseur	:	**Dr**	**MARK Kim**

UNIVERSITÉ DE LYON