

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 086

**RECONNAITRE ET EXPLORER UN SYNDROME DE
MALASSIMILATION CHEZ LE CHIEN**

THESE

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

Et soutenue publiquement le 27 octobre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

WOJCIESZAK Camille

CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON

Année 2023 - Thèse n° 086

**RECONNAITRE ET EXPLORER UN SYNDROME DE
MALASSIMILATION CHEZ LE CHIEN**

THESE

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

Et soutenue publiquement le 27 octobre 2023
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

WOJCIESZAK Camille

Liste des enseignants du campus vétérinaire de VetAgro Sup

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

Remerciements au jury

A Monsieur le Professeur François MION,

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de médecine de Lyon Sud,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,

Recevez, monsieur, l'expression de mes respectueux hommages.

A Madame la Docteure Marine HUGONNARD,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,

Pour m'avoir guidé tout au long de ce travail,

Pour votre bienveillance, votre gentillesse, et votre disponibilité, dans le cadre de ce travail mais également en clinique.

Veillez trouver ici toute ma reconnaissance et l'expression de mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Sébastien LEFEBVRE,

De VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon,

Pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et pour l'attention que vous avez portée à ce travail, avec toute votre expérience.

Mes sincères remerciements.

Table des matières

Table des figures.....	13
Table des tableaux.....	15
Liste des abréviations	17
Introduction	19
Partie 1 : Le syndrome de malassimilation.....	21
1. Physiologie de la digestion et de l'absorption des nutriments.....	21
1.1 Les grandes étapes de la digestion et de l'absorption des nutriments.....	21
1.1.1 La digestion buccale et stomacale.....	21
1.1.2 La digestion intestinale.....	21
1.1.2.1 Activité mécanique.....	22
1.1.2.2 Activité sécrétoire	22
1.1.2.2.1 Le suc pancréatique.....	23
1.1.2.2.2 La bile.....	23
1.1.2.2.3 Le suc intestinal	24
1.2 L'absorption des nutriments	24
1.2.1 Eau et électrolytes.....	25
1.2.2 Nutriments glucidiques	25
1.2.3 Nutriments protidiques.....	25
1.2.4 Nutriments lipidiques	25
1.2.5 Vitamines.....	27
1.2.5.1 Vitamines hydrosolubles	27
1.2.5.1.1 Vitamines B9 ou folates.....	27
1.2.5.1.2 Vitamine B12 ou cobalamine	28
1.2.5.2 Vitamines liposolubles.....	29
2. Le syndrome de malassimilation	31
2.1 Définition.....	31
2.2 Etiologie.....	31
2.2.1 Mauvaise utilisation de l'énergie disponible.....	31
2.2.1.1 Insuffisance pancréatique exocrine	31
2.2.1.1.1 Définition	31
2.2.1.1.2 Etiologie.....	32
2.2.1.1.3 Epidémiologie.....	32
2.2.1.1.4 Physiopathologie	33

2.2.1.2	Insuffisance hépato-biliaire	40
2.2.1.2.1	Etiologie	40
2.2.1.2.2	Physiopathologie et présentation clinique.....	42
2.2.1.3	Diabète sucré.....	43
2.2.1.3.1	Définition	43
2.2.1.3.2	Classification.....	43
2.2.1.3.3	Epidémiologie	44
2.2.1.3.4	Pathogénie.....	45
2.2.1.3.5	Présentation clinique.....	46
2.2.1.4	Réactions indésirables aux aliments	49
2.2.1.4.1	Définition	49
2.2.1.4.2	Epidémiologie	52
2.2.1.4.3	Réactions indésirables aux aliments et syndrome de malassimilation	53
2.2.1.5	Hypocorticisme.....	54
2.2.1.5.1	Rappels sur l'anatomie et la physiologie des glandes surrénales	54
2.2.1.5.2	Définition et étiologie.....	54
2.2.1.5.3	Epidémiologie	55
2.2.1.5.4	Présentation clinique.....	55
2.2.1.5.5	Hypocorticisme et syndrome de malassimilation	56
2.2.2	Hypermétabolisme	56
2.2.2.1	Processus infectieux	56
2.2.2.2	Syndrome de cachexie.....	57
2.2.2.2.1	Cachexie tumorale.....	57
2.2.2.2.1.1	Définition.....	57
2.2.2.2.1.2	Epidémiologie.....	57
2.2.2.2.1.3	Pathogénie	58
2.2.2.2.1.4	Présentation clinique	60
2.2.2.2.2	Autres états cachectisant	61
2.2.2.3	Hyperthyroïdie.....	62
2.2.2.3.1	Définition et épidémiologie.....	62
2.2.2.3.2	Pathogénie.....	63
2.2.2.3.3	Présentation clinique.....	64
2.2.3	Spoliation par parasitisme digestif	65
2.2.3.1	Giardiose.....	65
2.2.3.1.1	Epidémiologie et facteurs de risque.....	65
2.2.3.1.2	Pathogénie.....	66

2.2.3.1.3	Présentation clinique.....	66
2.2.3.2	Coccidioses	68
2.2.3.2.1	Cystoisosporose.....	68
2.2.3.2.2	Cryptosporidiose	68
2.2.4	Altération de la barrière de la muqueuse	69
2.2.4.1	Entéropathie chronique répondant à l'administration d'immunosuppresseurs	69
2.2.4.1.1	Définitions et classifications	69
2.2.4.1.2	Pathogénie.....	70
2.2.4.1.3	Epidémiologie	71
2.2.4.1.4	Présentation clinique.....	71
2.2.4.2	Lymphangiectasie	72
2.2.4.2.1	Entéropathie avec perte de protéines.....	72
2.2.4.2.2	Définition	73
2.2.4.2.3	Pathogénie.....	74
2.2.4.2.4	Epidémiologie	75
2.2.4.3	Entéropathie tumorale	76
2.2.4.3.1	Etiologie et épidémiologie.....	76
2.2.4.3.2	Pathogénie.....	78
2.2.4.3.3	Présentation clinique.....	78

Partie 2 : Eléments évocateurs et démarche diagnostique face à une suspicion de syndrome de malassimilation 81

1. Evocation diagnostique d'un syndrome de malassimilation..... 81

1.1	L'insuffisance pancréatique exocrine, un tableau clinique classique du syndrome de malassimilation.....	81
1.1.1	Commémoratifs.....	81
1.1.2	Anamnèse et examen clinique	82
1.1.3	Test diagnostique	82
1.1.4	Anomalies biochimiques et hématologiques	83
1.2	Cas particuliers de tableaux cliniques peu spécifiques	84
1.2.1	Entéropathie avec perte de protéines	84
1.2.1.1	Commémoratifs.....	84
1.2.1.2	Anamnèse et examen clinique	84
1.2.1.3	Anomalies biologiques	85
1.2.2	Coexistence de plusieurs entités pathologiques.....	87

2. Approche diagnostique globale face à une suspicion de syndrome de malassimilation 88

2.1	Recueil des commémoratifs et de l'anamnèse, et analyse qualitative et quantitative de la ration	88
-----	---	----

2.1.1	Commémoratifs.....	88
2.1.2	Anamnèse.....	90
2.1.2.1	Diarrhée.....	91
2.1.2.2	Vomissements.....	92
2.1.2.3	Prise alimentaire et troubles du comportement alimentaire.....	94
2.1.2.4	Variations pondérales.....	94
2.1.3	Analyse qualitative et quantitative de la ration.....	95
2.2	Examen clinique.....	95
2.3	Examens complémentaires de première intention.....	97
2.3.1	Analyse d'urines.....	97
2.3.2	Analyse de selles.....	98
2.3.2.1	Coprocopie microscopique par méthode de flottation.....	98
2.3.2.2	Recherche de coproantigènes.....	99
2.3.2.3	Immunofluorescence.....	100
2.3.2.4	Choix du test diagnostique.....	100
2.3.3	Bilan d'assimilation.....	100
2.3.3.1	cTLI.....	101
2.3.3.2	Vitamine B12.....	101
2.3.3.3	Vitamine B9.....	102
2.3.3.4	Interprétations diagnostiques.....	102
2.3.3.5	Index de dysbiose.....	103
2.3.4	Biochimie sanguine.....	104
2.3.5	Cortisolémie basal et test de stimulation à l'ACTH.....	106
2.3.5.1	Cortisolémie basale.....	106
2.3.5.2	Test de stimulation de la cortisolémie par l'injection d'ACTH.....	107
2.3.6	Protéine C réactive.....	107
2.3.7	Numération formule sanguine.....	107
2.3.8	Echographie abdominale.....	108
2.4	Examens complémentaires de seconde intention.....	111
2.4.1	Examen endoscopique.....	111
2.4.2	Laparotomie et laparoscopie exploratrices.....	112
2.4.3	Examen histopathologique sur des biopsies per-endoscopiques et/ou per-opératoires.....	114
3.	Démarche décisionnelle lors de suspicion de syndrome de malassimilation chez un animal avec un état général conservé.....	116
3.1	Démarche diagnostique initiale.....	116

3.2	Vermifugation et essai thérapeutique alimentaire	117
3.2.1	Vermifugation.....	118
3.2.2	Essais thérapeutiques alimentaire	119
3.2.2.1	Alimentation hyperdigestible	120
3.2.2.2	Régime d'éviction	123
3.3	Méthodes alternatives de modulation du microbiote	126
3.3.1	Vers un usage raisonné des antibiotiques.....	126
3.3.2	Prébiotiques et probiotiques.....	127
3.3.3	Transplantation du microbiote fécal	132
3.4	Analyses sanguines et examens d'imagerie en cas d'échec.....	135
3.4.1	Analyses sanguines.....	135
3.4.2	Examens d'imagerie	136
3.5	Proposition d'un arbre décisionnel	137
4.	Démarche décisionnelle lors de suspicion de syndrome de malassimilation chez un animal avec critères de gravité	139
4.1	Définir les critères de gravité clinique et biologique.....	139
4.2	Démarche diagnostique	140
4.2.1	Approche diagnostique thérapeutique ou lésionnelle ?	140
4.2.2	Suspecter une entéropathie avec perte de protéines	140
4.2.3	Intérêt et hiérarchisation des différents examens complémentaire	141
4.2.4	Modulation du choix des examens complémentaires face aux contraintes économiques	142
4.2.5	Nécessité des épreuves thérapeutiques	143
4.2.6	Importance de l'alimentation dans la prise en charge de l'animal	144
4.3	Proposition d'un arbre décisionnel	148
Partie 3 : Mise à l'épreuve des conduites diagnostiques proposées au travers de cas cliniques		154
1.	Insuffisance pancréatique exocrine chez Mistral, chienne stérilisée de 2 ans.....	154
1.1	Commémoratifs, anamnèse et motif de consultation	154
1.2	Examen clinique général	155
1.3	Synthèse clinique et anamnestique	155
1.4	Principales hypothèses diagnostiques.....	156
1.5	Examens complémentaires	156
1.6	Diagnostic étiologique.....	159
1.7	Proposition thérapeutique et suivi proposé	159
1.8	Synthèse et discussion du cas	159
2.	Giardiose chez Lenny, chien entier de 6 mois	162

2.1	Commémoratifs, anamnèse et motif de consultation	162
2.2	Examen clinique général	162
2.3	Synthèse clinique et anamnestique	162
2.4	Principales hypothèses diagnostiques.....	163
2.5	Examens complémentaires	163
2.6	Diagnostic étiologique.....	164
2.7	Proposition thérapeutique et suivi proposé	165
2.8	Synthèse et discussion du cas	165
3.	Lymphangiectasie primaire chez Hamilton, chien entier de 2 ans	167
3.1	Commémoratifs, anamnèse et motif de consultation	167
3.2	Examen clinique général	168
3.3	Synthèse clinique et anamnestique	168
3.4	Principales hypothèses diagnostiques.....	169
3.5	Examens complémentaires	170
3.6	Diagnostic étiologique.....	172
3.7	Proposition thérapeutique et suivi proposé	172
3.8	Synthèse et discussion du cas	174
4.	Entéropathie inflammatoire chronique chez Nala, chienne stérilisée de 2 ans	176
4.1	Commémoratifs, anamnèse et motif de consultation	176
4.2	Analyse qualitative et quantitative de la ration	176
4.3	Examen clinique général	177
4.4	Synthèse clinique et anamnestique	177
4.5	Principales hypothèses diagnostiques.....	177
4.6	Examens complémentaires	179
4.7	Diagnostic étiologique.....	180
4.8	Proposition thérapeutique et suivi proposé	180
4.9	Synthèse et discussion du cas	182
	Conclusion.....	183
	Bibliographie	185

Table des figures

Figure 1 : La motricité intestinale (modifié d'après Washabau, 2003)	22
Figure 2 : Les étapes de l'absorption lipidique (modifié d'après Washabau, 2003)	26
Figure 3 : Absorption intestinale du folate (modifié d'après Hall, 2020).....	28
Figure 4 : Absorption intestinale de la vitamine B12 (modifié d'après Hall, 2020)	29
Figure 5 : Principales voies métaboliques impliquant le microbiote (modifié d'après Blake, Suchodolski, 2016)	34
Figure 6 : Physiopathologie de l'insuffisance pancréatique exocrine chez le chien (modifié d'après Suchodolski, 2008 ; Davenport, 2010 ; Isaiah, 2017)	39
Figure 7 : Classification étiologique du diabète sucré selon le projet ALIVE (d'après Niessen et Lathan, 2021).....	44
Figure 8 : Physiopathologie du diabète sucré chez le chien (modifié d'après Feldman et Nelson, 2014).....	48
Figure 9 : Classification des réactions indésirables aux aliments chez le chien (modifié d'après Gaschen 2011 et Craig 2019).....	51
Figure 10 : Setter irlandais présentant une intolérance au gluten (crédit photo : German et Zentek) 53	
Figure 11 : Physiopathologie du syndrome de cachexie tumorale (modifié d'après Rohm et al, 2019).....	62
Figure 12 : Physiopathologie de la giardiose canine (modifié d'après Fink et Singer, 2017)	67
Figure 13 : Principaux mécanismes physiopathologiques à l'origine d'une entéropathie avec perte de protéines (modifié d'après Craven et Washabau, 2019)	74
Figure 14 : Répartition des différents types de tumeurs primitives gastro-intestinales (modifié d'après Patnaik et al., 1977 ; Russel et al., 2007 ; Henry, 2008)	77
Figure 15 : Cachexie, ascite et œdèmes périphériques lors d'entéropathie avec perte de protéines (Crédit Photo : Service de médecine interne, Campus Vétérinaire de Lyon).....	86
Figure 16 : Aspect modifié des selles (Crédit Photo : Service de médecine interne, Campus Vétérinaire de Lyon)	92
Figure 17 : Cachexie (Crédit Photo : Service de médecine interne, Campus Vétérinaire de Lyon)	96
Figure 18 : Image coproscopique de kystes de Giardia duodenalis (étoile) et d'un ookyste de Cystoisospora sp. (triangle), grossissement x400 (Crédit Photo : Hugo Kaufmann).....	99
Figure 19 : Anomalies échographiques de l'intestin grêle chez le chien (Crédit Photo : Service de médecine interne, Campus Vétérinaire de Lyon).....	110
Figure 20 : Aspects endoscopiques de l'estomac, du duodénum et du côlon chez le chien (Crédit Photo : Service de médecine interne, Campus Vétérinaire de Lyon).....	113
Figure 21 : Proposition de prise en charge nutritionnelle lors de syndrome de malassimilation et d'entéropathie chronique chez le chien (modifié d'après Hernandez et al., 2022).....	119
Figure 22 : Transplantation fécale par sondage colique (Crédit Photo : Barthélémy et Pouzot-Nevoret, 2018).....	134
Figure 23 : Démarche décisionnelle face à un animal en bon état général, en absence de critères de gravité présentant un tableau clinique évocateur de malassimilation	138
Figure 24 : Démarche décisionnelle face à un animal débilisé, en présence de critères de gravité présentant un tableau clinique évocateur de malassimilation	150
Figure 25 : Images échographiques de Hamilton réalisées le 14 novembre (Crédit photo : Service de médecine interne de VetAgro Sup)	171

Figure 26 : Evolution de l'albumine sérique de Hamilton durant son hospitalisation entre le 13 et le 23 novembre 2017.....	173
Figure 27 : Evolution de l'albumine sérique de Hamilton après hospitalisation, entre novembre 2017 et août 2021	174
Figure 28 : Image échographique d'un ulcère gastrique non perforant chez Nala en novembre 2021 (Crédit photo : Service de médecine interne de VetAgro Sup)	181

Table des tableaux

Tableau I : Affections à l'origine de dysbiose intestinale (modifié d'après Ziese, Suchodolski, 2021) .	35
Tableau II : Etiologie des entéropathies avec perte de protéines chez le chien (modifié d'après Craven et Washabau, 2019) ..	73
Tableau III : Classification des tumeurs primitives de l'intestin grêle (modifié d'après Henry, 2008) ..	77
Tableau IV : Principales prédispositions raciales pour des affections digestives responsables d'un syndrome de malassimilation (modifié d'après Hall, 2020 et Hernandez et al., 2022) ..	89
Tableau V : Critères distinctifs de localisation anatomique de la diarrhée (modifié d'après Freiche et Hernandez, 2010) ..	93
Tableau VI : Interprétations diagnostiques des valeurs de cobalamine et de folates sériques (modifié d'après Hall, 2020) ..	103
Tableau VII : Intervalles de référence pour l'interprétation de l'indice de dysbiose chez le chien (source : Gastrointestinal Laboratory - Texas A&M School of Veterinary Medicine & Biomedical Sciences, 2023) ..	104
Tableau VIII : Conséquences biologiques associées aux principales affections à l'origine d'un syndrome de malassimilation (modifié d'après Hernandez et al, 2022) ..	115
Tableau IX : Principaux probiotiques à visée digestive chez le chien ..	131
Tableau X : Mécanismes d'action des différentes méthodes de modulation du microbiote (modifié d'après Ziese et Suchodolski, 2021) ..	134
Tableau XI : Aliments hypoallergéniques industriels sec de marque vétérinaire pour chien disponibles en France ..	146
Tableau XII : Aliments pauvres en matières grasses (low fat) industriels secs de marque vétérinaire pour chien disponibles en France ..	147
Tableau XIII : Hiérarchisation des hypothèses diagnostiques dans le cas de Mistral ..	157
Tableau XIV : Résultats des analyses biochimiques de Mistral ..	158
Tableau XV : Résultats du bilan d'assimilation de Mistral ..	158
Tableau XVI : Supplémentations enzymatiques disponibles sur le marché en France ..	161
Tableau XVII : Résultats des analyses biochimiques de Lenny ..	163
Tableau XVIII : Hiérarchisation des hypothèses diagnostiques dans le cas de Lenny ..	164
Tableau XIX : Hiérarchisation des hypothèses diagnostiques dans le cas de Hamilton ..	169
Tableau XX : Hiérarchisation des hypothèses diagnostiques dans le cas de Nala ..	178

Liste des abréviations

AAP : Atrophie acineuse pancréatique
ACTH : Adreno CorticoTropic Hormone
ADN : Acide désoxyribonucléique
AIAT : Alanine amino-transférase
AFR : Adverse food reaction
ALIVE : Agreeing Language in Veterinary Endocrinology
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ARE : Antibiotic responsive enteropathy
BSH : Bile salt hydrolases
CAPC : Companion animal parasite council
cPLI : Canine pancreatic lipase immunoreactivity
cTLI : Canine trypsin-like immunoreactivity
CRP : Protéine C réactive
DU : Densité urinaire
EIC : Entéropathie inflammatoire chronique
ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay
ER : Entéropathie réfractaire
ERA : Entéropathie chronique répondant à l'administration d'antibiotiques
ERCA : Entéropathie chronique répondant au changement d'alimentation
ERIS : Entéropathie chronique répondant à l'administration d'immunosuppresseurs
ESVE : European Society for Veterinary Endocrinology
et al. : et alii
FOS : Fructo-oligosaccharides
FISH : Fluorescence in situ hybridization
FRE : Food responsive enteropathy
GIST : Gastrointestinal stromal tumor
GOS : Galacto-oligosaccharides
IBD : Inflammatory bowel disease
IL : Interleukine
IFN γ : Interféron- γ
Ig : Immunoglobuline
IPE : Insuffisance pancréatique exocrine
IRE : Immunomodulatory responsive enteropathy
LMF : Lipid mobilizing factor
MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
NEC : Note d'état corporel
NRE : Non-responsive enteropathy
PAI : Phosphatases alcalines
PCR : Polymerase chain reaction
PIF : Proteolysis inducing factor
PLE : Protein losing enteropathy
SIBO : Small intestinal bacterial overgrowth
T3 : triiodothyronine
T4 : thyroxine

TLR : Toll-like receptor

TMF : Transplantation du microbiote fécal

TNF-alpha : Tumor necrosis factor

TRH : Thyrotropin releasing hormone

TSH : Thyroid stimulating hormone

UFC : Unité formant colonie

Introduction

Le syndrome de malassimilation se définit comme un ensemble de signes cliniques et biologiques résultant d'une diminution de la digestion et/ou de l'absorption d'un ou plusieurs nutriments. L'étiologie de ce syndrome est vaste, puisqu'elle peut résulter d'une origine strictement digestive, mais également d'une origine hépatique, rénale, pancréatique, endocrinienne... Cette pluralité étiologique exige donc une démarche diagnostique rigoureuse.

Chez le chien, la diarrhée chronique constitue un motif de consultation couramment rencontré en gastro-entérologie et altère la qualité de vie de l'animal, mais également le quotidien du propriétaire. Une diarrhée chronique associée à une polyphagie et un amaigrissement constituent la principale porte d'entrée vers une suspicion de syndrome de malassimilation. Certains tableaux cliniques peuvent toutefois être bien plus déroutants pour le clinicien et constituent un véritable défi, car certaines affections sont associées à un pronostic réservé avec une dégradation rapide de l'état clinique de l'animal. Les suspecter le plus précocement possible permet de mettre en place une thérapeutique adéquate et ainsi optimiser les chances de rémission clinique.

Si parvenir à un diagnostic étiologique est toujours stimulant pour le vétérinaire, cela nécessite bien souvent de déployer un nombre important d'examens complémentaires. Le propriétaire peut être découragé face au coût que cela représente. Une autre démarche diagnostique repose sur la réalisation d'essais thérapeutiques. Des essais diététiques peuvent par exemple permettre une résolution rapide des symptômes, tout en indiquant la thérapeutique la plus efficace à long terme pour l'animal, et ce à un moindre coût. Toutefois, des échecs multiples peuvent également engendrer la lassitude du propriétaire, et parfois retarder le diagnostic et la prise en charge d'une affection grave.

Dans de nombreuses maladies chroniques, la prise en charge diététique est primordiale. Lors d'un syndrome de malassimilation, les pertes liées à la mauvaise absorption des nutriments, à la diarrhée et aux vomissements, engendrent un amaigrissement plus ou moins important, et un soutien nutritionnel est nécessaire pour combler les besoins de l'animal. Mais au-delà d'un simple support nutritionnel, l'alimentation représente également un outil diagnostique et thérapeutique, qui s'avère être la pierre angulaire de la prise en charge de certaines affections.

Le microbiote intestinal suscite un intérêt grandissant dans le monde de la médecine, bien que sa compréhension demeure à ce jour partielle. Constitué de cent milliards de bactéries, il est considéré par certains comme un organe à part entière, et jouerait un rôle dans l'homéostasie globale d'un individu. Il s'agit d'un système dynamique, dont la composition est influencée par l'alimentation, l'âge, l'environnement, la génétique, les médicaments... Certaines pathologies intestinales peuvent également déséquilibrer le microbiote, on parle alors de dysbiose. Cette dernière est fréquemment associée à un syndrome de malassimilation. La compréhension du microbiote et des conséquences que peuvent engendrer sa perturbation ouvre la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Cette thèse présente dans une première partie les mécanismes physiologiques intervenant lors de la digestion, avant de s'attacher à définir ce qu'est un syndrome de malassimilation, et décrire les affections pouvant en être à l'origine. La seconde partie de cette thèse est consacrée aux différents éléments cliniques qui doivent faire évoquer au clinicien un syndrome de malassimilation, puis à l'approche diagnostique globale. A travers l'analyse des recommandations actuelles en matière de prise en charge diagnostique, une démarche décisionnelle est proposée, distinguant la prise en charge d'un animal présentant un état général conservé de celle d'un animal débilité. Enfin, la troisième partie de cette thèse vise à mettre à l'épreuve ces approches décisionnelles au travers de différents cas cliniques reçus au Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire de VetAgro Sup.

PARTIE 1 : LE SYNDROME DE MALASSIMILATION

1. Physiologie de la digestion et de l'absorption des nutriments

1.1 Les grandes étapes de la digestion et de l'absorption des nutriments

La digestion permet la transformation de molécules complexes issues de l'alimentation, en nutriments assimilables par l'organisme. Il s'agit d'un processus complexe impliquant des acteurs mécaniques, physico-chimiques et microbiens.

1.1.1 La digestion buccale et stomacale

Dans la cavité buccale, la mastication et la salivation permettent la formation du bol alimentaire, facilitant la digestion par le reste du système digestif.

Après déglutition, le bol alimentaire transite par l'œsophage jusqu'à l'estomac. L'arrivée du bol alimentaire stimule la libération, par les cellules des glandes pariétales du corps de l'estomac, de l'acide chlorhydrique, du pepsinogène, ainsi que de la lipase gastrique, cette dernière participant à la digestion des lipides. A pH acide, le pepsinogène est activé en pepsine, enzyme indispensable à la digestion des protéines (Hornbuckle *et al.*, 2008).

Le bol alimentaire ainsi mélangé aux sécrétions gastriques est appelé le chyme. La vidange gastrique s'effectue en 3 à 7 heures chez le chien et assure la distribution fractionnée du chyme au duodénum (Smeets-Peeters *et al.*, 1998).

1.1.2 La digestion intestinale

L'intestin grêle présente à la fois une activité motrice, assurée par les fibres musculaires du tube digestif et une activité sécrétoire, par l'action des enzymes digestives.

1.1.2.1 Activité mécanique

La motricité intestinale repose sur des mouvements de segmentation rythmique et de péristaltisme, illustrés par la Figure 1.

La segmentation rythmique met en jeu la couche circulaire interne de la musculature et assure le brassage des aliments ainsi que le ralentissement de la progression du bol alimentaire. De ce fait, le temps de contact des nutriments avec la muqueuse est augmenté, et le renouvellement de la couche liquide au contact de la muqueuse ainsi que le mélange des sécrétions biliaires, pancréatiques et intestinales avec le bol alimentaire sont favorisés, facilitant ainsi l'absorption des nutriments.

Le péristaltisme est une contraction coordonnée de la couche circulaire interne et de la couche longitudinale externe de la musculature, assurant ainsi la progression du chyme vers le cæcum et le côlon. Un hyperpéristaltisme peut être à l'origine de diarrhée (Marchal, 2021).

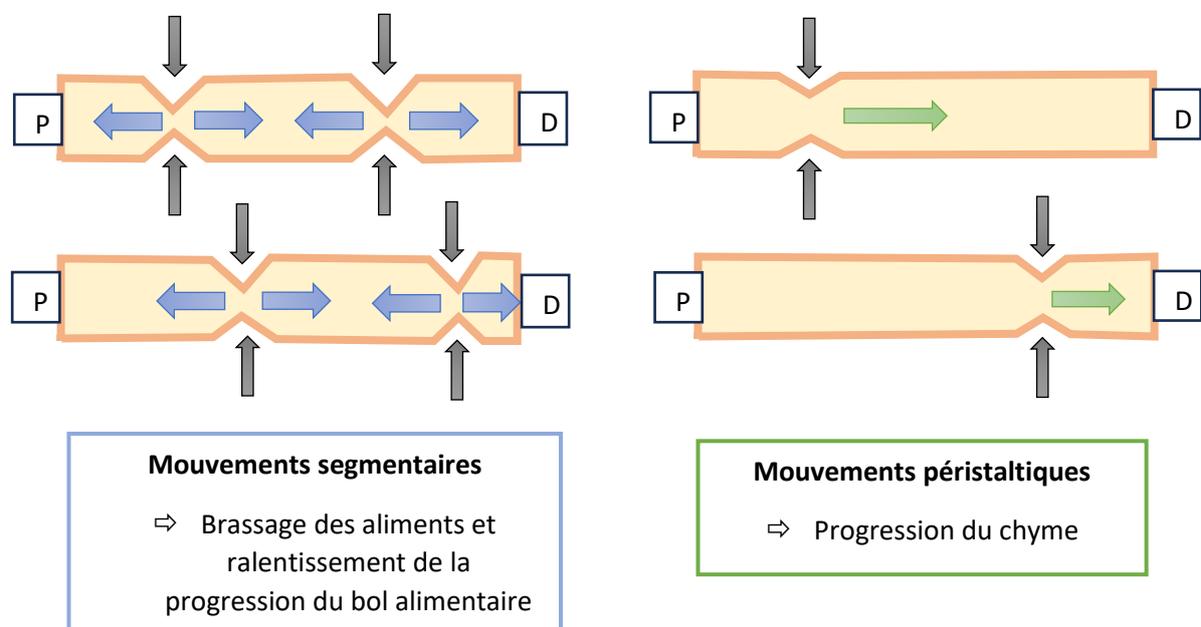


Figure 1 : La motricité intestinale (modifié d'après Washabau, 2003)

(P = Segment proximal de l'intestin grêle ; D = Segment distal de l'intestin grêle)

1.1.2.2 Activité sécrétoire

L'activité sécrétoire repose sur l'action du suc pancréatique, du suc intestinal et des acides biliaires.

1.1.2.2.1 *Le suc pancréatique*

Le pancréas exocrine est une glande en grappe, multi-lobulaire, formée de cellules pyramidales sécrétrices (cellules acineuses) organisées en *acini*, au cœur desquels nait un système canalaire permettant le déversement du suc pancréatique dans le duodénum. Le conduit pancréatique principal s'abouche au duodénum par la papille duodénale majeure, tandis que le conduit pancréatique accessoire s'abouche dans la papille duodénale mineure.

Le suc pancréatique contient de l'eau, des ions bicarbonates et des enzymes protéolytiques, amylolytiques, lipolytiques ainsi que des nucléases responsables de la digestion de la majorité des nutriments. Ces enzymes sont synthétisées dans le réticulum endoplasmique des cellules acineuses.

La sécrétion hydroélectrolytique permet à la fois le transport des enzymes sécrétées jusqu'au duodénum et, en rendant le suc pancréatique alcalin, permet de tamponner l'acidité du suc gastrique arrivant dans le duodénum.

Toutes les enzymes permettant la digestion des protéines et des phospholipides sont produites sous forme de zymogènes, des proenzymes inactives, séquestrés dans des granules au sein des cellules acineuses. Les grains de zymogène, situés au pôle apical, sont déversés dans l'arbre canalaire par exocytose, sous contrôle hormonal. Des inhibiteurs empêchent l'activation des enzymes, celle-ci n'intervenant qu'une fois dans la lumière duodénale. Le pancréas est ainsi préservé d'une autolyse de ses membranes et protéines cellulaires.

Les zymogènes pancréatiques comprennent le trypsinogène, le chymotrypsinogène et la procarboxypeptidase. L'activation des enzymes se fait en cascade. Le trypsinogène est hydrolysé en trypsine par l'entérokinase, enzyme libérée par les cellules épithéliales duodénales sous l'action de l'acide chlorhydrique contenu dans le chyme. La trypsine ainsi obtenue clive les autres proenzymes, permettant leur activation.

Les protéines du chyme sont clivées par les différentes peptidases (trypsine, chymotrypsine, élastase, carboxypeptidases), formant ainsi des peptides et des acides aminés.

L'amidon, principal glucide alimentaire, est dégradé par l' α -amylase en dextrose puis en polysaccharides (maltose, saccharose, lactose).

Les lipides du chyme sont hydrolysés par différentes enzymes pancréatiques. Une étape préalable d'émulsification des matières grasses par les acides biliaires est nécessaire afin de les rendre accessibles aux enzymes hydrosolubles. La lipase pancréatique et la colipase agissent alors conjointement afin d'hydrolyser les triglycérides en monoglycérides et en acides gras libres. La phospholipase hydrolyse les phospholipides, générant des acides gras libres.

Enfin, des nucléases clivent les acides nucléiques en nucléotides (Marchal, 2021).

1.1.2.2.2 *La bile*

La bile est sécrétée en continu par les hépatocytes dans les canalicules biliaires. Elle est partiellement stockée dans la vésicule biliaire et déversée, pendant la digestion, dans la lumière du duodénum par le canal cholédoque.

Elle contient principalement de l'eau et des électrolytes, mais également des acides biliaires (l'acide cholique et l'acide chénodésoxycholique étant les principaux acides biliaires primaires), des phospholipides, du cholestérol, de la bilirubine, ainsi que des protéines (Washabau, 2013).

Les acides biliaires stimulent le péristaltisme intestinal et participent à l'absorption des vitamines A, D, E et K et à la digestion des lipides par émulsification, les rendant ainsi accessibles à la lipase pancréatique, puis par la formation de micelles (Hornbuckle *et al.*, 2008).

1.1.2.2.3 Le suc intestinal

Le suc intestinal contient des enzymes ainsi que du mucus tapissant la surface de la muqueuse. Le mucus, produit et sécrété par les cellules caliciformes, est composé d'eau, d'électrolytes, de bicarbonates et de glycoprotéines (type mucine deux). Le mucus joue un rôle de lubrification et de protection vis-à-vis des micro-organismes présents dans le chyme, en les piégeant et évitant ainsi leur fixation et leur multiplication.

Lors de la desquamation de l'épithélium intestinal, les enzymes contenues dans les cellules épithéliales intestinales sont libérées dans la lumière intestinale. Elles sont présentes en grande quantité dans le jéjunum et l'iléon. Parmi elles, la maltase, la saccharase et la lactase transforment les polysaccharides (maltose, saccharose, lactose) en monosaccharides (glucose, fructose, galactose). L'aminopeptidase et la dipeptidase clivent les peptides en peptides de plus petite taille et en acides aminés. Enfin, l'entérokinase permet la transformation du trypsinogène en trypsine (Marchal, 2021).

1.2 L'absorption des nutriments

La muqueuse intestinale est constituée d'un épithélium simple cylindrique constitué d'une couche de cellules hautes à noyau basal : les entérocytes. Leur membrane plasmique forme des replis appelés microvillosités, formant la bordure en brosse. De plus, le tissu-conjonctif sous-jacent, le chorion, forme des évaginations assez longues et fines dans la lumière de l'intestin appelées villosités. La surface intestinale est donc très importante, faisant des intestins le lieu privilégié de l'absorption des nutriments.

La muqueuse intestinale forme une barrière de protection entre le contenu luminal et le milieu intérieur. L'absorption à travers les entérocytes est sélective et implique différents mécanismes selon les propriétés des composés (nature, taille et concentration) :

- Par diffusion passive : il s'agit d'un transport passif selon le gradient de concentration ou électrochimique.
- Par diffusion facilitée : par combinaison avec un transporteur, selon le gradient, sans consommation d'énergie.
- Par transport actif : par transport simple ou couplé.

1.2.1 Eau et électrolytes

L'absorption de l'eau est un phénomène passif qui suit le gradient osmotique, créé par l'absorption des glucides et des acides aminés dans le jéjunum ainsi que des électrolytes, le sodium principalement, dans l'iléon.

Du fait de l'hypertonie fréquente du contenu duodéal, l'absorption de l'eau y est modérée. De même, la présence dans la lumière intestinale d'un agent osmotique actif (mannitol) s'accompagne d'une augmentation du passage de l'eau dans la lumière intestinale.

Pour un chien de 20 kg environ 2,7 litres d'eau passent quotidiennement dans le tube digestif, la majorité (85%) étant réabsorbée dans le jéjunum et l'iléon (Guandalini, Dincer, 1998 ; Hornbuckle *et al.*, 2008).

L'absorption des électrolytes (sodium, chlore, potassium, bicarbonates) et des minéraux (calcium, phosphore) se fait par diffusion passive facilitée ou par transport actif.

Le sodium est efficacement absorbé par le jéjunum grâce aux symports glucose-sodium et acides aminés-sodium. Dans l'iléon et le côlon, l'absorption s'effectue par transport actif grâce à des pompes sodium/proton et chlore/bicarbonate (entrée de sodium et de chlore avec sortie de proton et de bicarbonate).

Le potassium est principalement absorbé de façon passive par voie paracellulaire, suivant l'absorption de l'eau (Marchal, 2021).

1.2.2 Nutriment glucidiques

Les monosaccharides sont absorbés par diffusion facilitée (fructose) ou par transport actif couplé au sodium (glucose, galactose), puis rejoignent les capillaires sanguins du chorion.

1.2.3 Nutriment protidiques

Les peptides et les acides aminés sont absorbés par diffusion facilitée et par transport actif couplé à l'absorption du sodium, puis traversent le pôle basal pour rejoindre les capillaires sanguins.

1.2.4 Nutriment lipidiques

La digestion des lipides aboutit à des monoglycérides, des triglycérides non encore complètement hydrolysés, des phospholipides, des acides gras à courtes et longues chaînes, du cholestérol et des esters de cholestérol. L'absorption des produits de la digestion des lipides, très peu solubles dans l'eau,

est plus complexe que celle des protéines et des glucides. Les différentes étapes sont présentées dans la [Figure 2](#). Sous l'action des sels biliaires, de la lipase pancréatique et du brassage mécanique, des micelles hydrosolubles sont formées dans le duodénum à partir de ces composés liposolubles.

L'absorption des micelles a lieu dans le jéjunum, par endocytose. Au sein des entérocytes, les micelles sont désorganisées, libérant ainsi des acides gras à longue chaîne et des monoglycérides qui seront convertis en triglycérides et en phospholipides. Ceux-ci seront à nouveau estérifiés et réassemblés en association avec le cholestérol et des apolipoprotéines, formant des structures hydrosolubles appelées chylomicrons. Les chylomicrons sont alors transportés au pôle basal des entérocytes pour rejoindre les chylifères, qui sont les capillaires lymphatiques. En effet, leur taille importante empêche le franchissement de l'endothélium des capillaires sanguins. Les chylomicrons rejoignent ainsi le canal thoracique, principal vaisseau lymphatique du corps, puis sont déversés dans la circulation sanguine générale *via* la veine cave (Kathy Gross *et al.*, 2010).

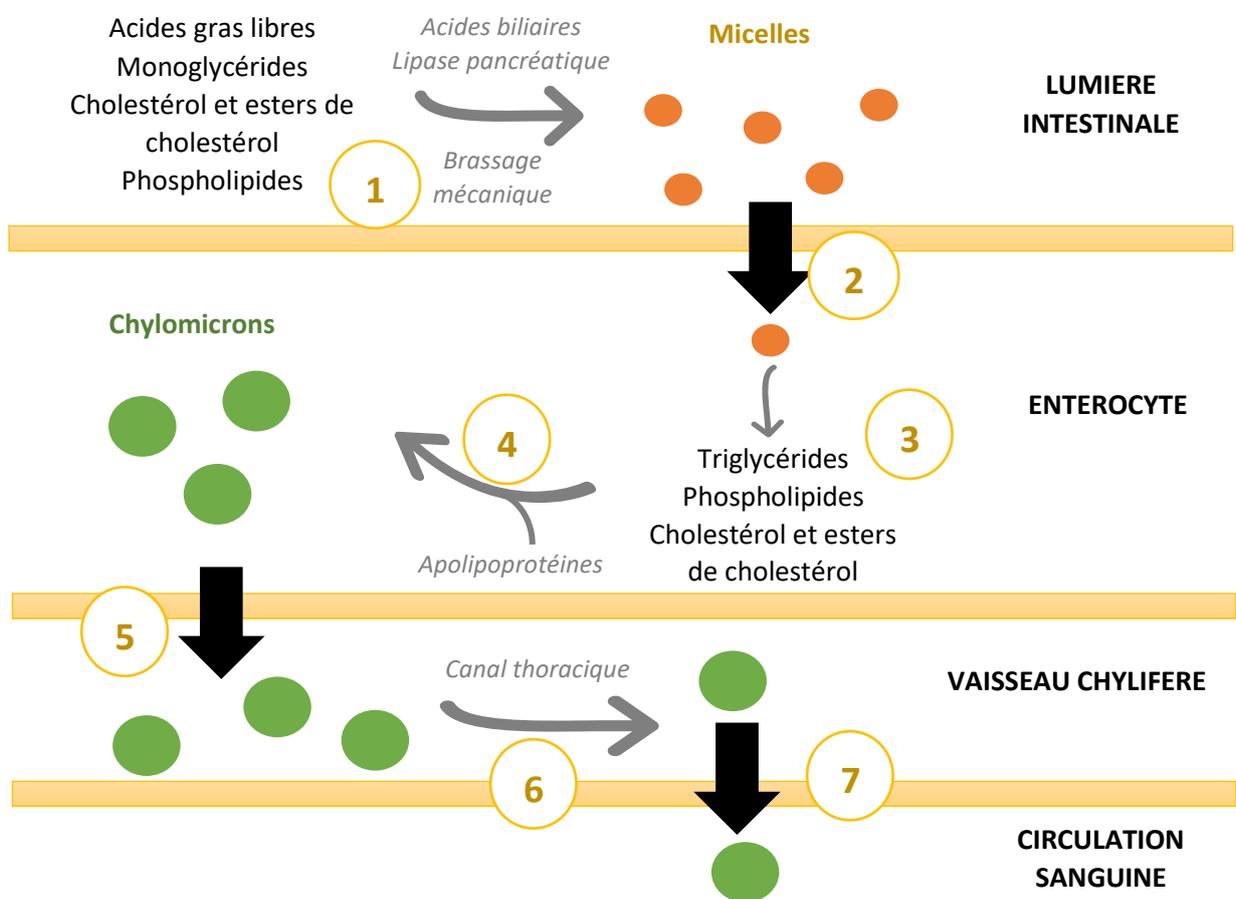


Figure 2 : Les étapes de l'absorption lipidique (modifié d'après Washabau, 2003)

1 : Formation de micelles sous l'action des acides biliaires, de la lipase pancréatique et du brassage mécanique du chyme ; 2 : Absorption des micelles par l'entérocyte ; 3 : Désorganisation des micelles et conversion des monoglycérides et acides gras à longue chaîne en triglycérides ; 4 : Formation des chylomicrons par assemblage des triglycérides, des phospholipides, du cholestérol et des esters de cholestérol avec des apolipoprotéines ; 5 : absorption des chylomicrons par les vaisseaux lymphatiques ; 6 : Les chylomicrons rejoignent le canal thoracique ; 7 : Absorption des chylomicrons par les capillaires sanguins.

1.2.5 Vitamines

1.2.5.1 Vitamines hydrosolubles

Les vitamines B sont hydrosolubles. Elles sont essentielles au métabolisme cellulaire, puisqu'elles sont souvent des coenzymes ou des précurseurs de coenzyme. Les vitamines B interviennent dans de grandes fonctions biologiques, telles que le système immunitaire, la conduction d'influx nerveux, ou la division cellulaire.

Les vitamines B sont une famille de 8 molécules :

- La vitamine B1 ou thiamine ;
- La vitamine B2 ou riboflavine ;
- La vitamine B3 ou acide nicotinique ;
- La vitamine B5 ou acide pantothénique ;
- La vitamine B6 ou pyridoxine ;
- La vitamine B8 ou biotine ;
- La vitamine B9 (ou B11) ou folates ;
- La vitamine B12 ou cobalamine ;

La majorité des vitamines hydrosolubles sont absorbées de manière active, par cotransport avec le sodium, par le duodénum et du jéjunum, c'est-à-dire dans la partie proximale de l'intestin grêle. L'absorption de la vitamine B12 fait figure d'exception : son absorption active dans l'iléon proximal nécessite au préalable sa combinaison au facteur intrinsèque (Washabau, 2013).

1.2.5.1.1 Vitamines B9 ou folates

La vitamine B9 est un précurseur du tétrahydrofolate, une coenzyme de la synthèse de l'ADN, de l'ARN et de certains acides aminés. Les folates ont également un rôle capital dans la division et la croissance cellulaires.

Les besoins en vitamine B9 sont particulièrement élevés pour les cellules à renouvellement cellulaire rapide telles que les érythrocytes, les leucocytes et les entérocytes (Guyader, Garçon, 2019). L'épithélium de la muqueuse gastrique est entièrement renouvelé en une semaine (Marchal, 2021).

Les carnivores domestiques n'étant pas capable de synthétiser cette vitamine par voie endogène, son apport est indispensable par l'alimentation (abats, légumineuses, certains légumes verts). Les folates sont stockés essentiellement dans le foie (Chetot, 2022).

La vitamine B9 est ingérée essentiellement sous forme de polyglutamates, hydrolysés en monoglutamates (dihydrofolates) par des conjugasés d'origine pancréatique et intestinale, avant d'être absorbés par le jéjunum (voir [Figure 3](#)). Au sein de l'entérocyte, le dihydrofolate est réduit en tétrahydrofolate (THF), correspondant à la forme tissulaire active, puis après méthylation, en méthyl-tétrahydrofolate (méthyl-THF), qui est la forme plasmatique inactive (Gregory, 2001).

Dans les cellules, la déméthylation du méthyl-THF en THF fait intervenir la méthyl-B12 comme cofacteur, parallèlement à la transformation de l'homocystéine en méthionine. La forme active (THF) intervient ensuite dans la synthèse des nucléotides. Les voies métaboliques de la vitamine B12 interagissent donc avec celles des folates (Gregory, 2001).

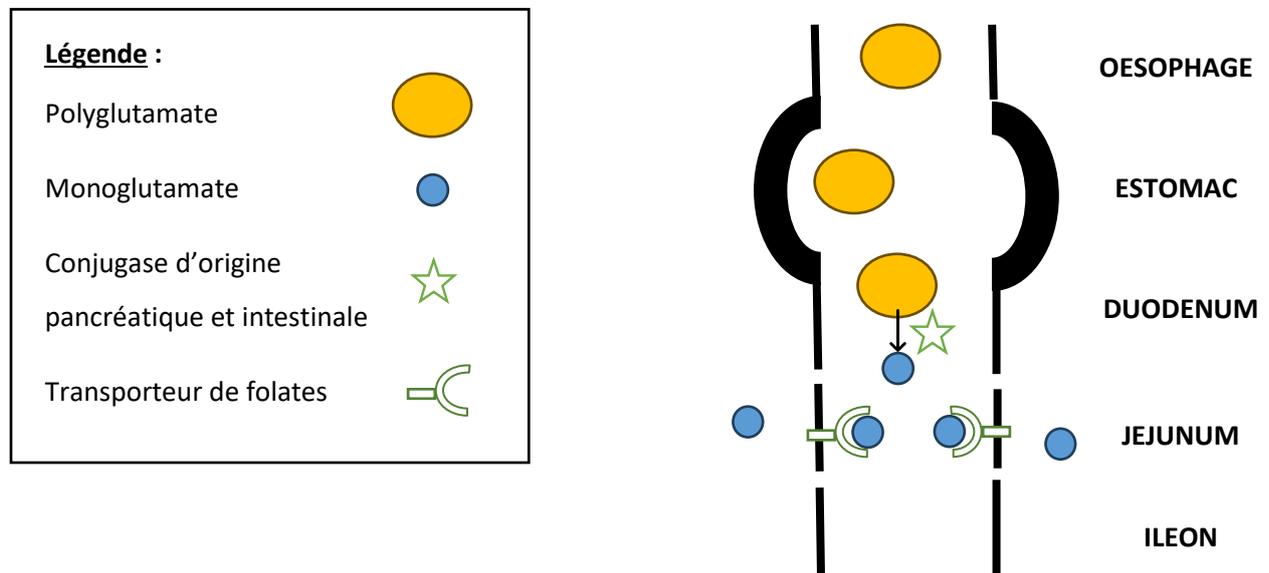


Figure 3 : Absorption intestinale du folate (modifié d'après Hall, 2020)

Les folates sont ingérés sous forme de polyglutamates, hydrolysés en monoglutamate sous l'action de conjugases d'origine pancréatique et intestinale. Ils sont ensuite absorbés par les entérocytes dans le jéjunum, via des transporteurs de folates.

1.2.5.1.2 Vitamine B12 ou cobalamine

La vitamine B12 est un cofacteur impliqué au sein de réactions métaboliques essentielles. Elle intervient notamment dans la synthèse de l'ADN, le métabolisme des protéines, le fonctionnement du système nerveux ainsi que la maturation des globules rouges. Toutefois, la vitamine B12 jouerait un rôle moindre dans l'érythropoïèse chez le chien par rapport à l'humain (Stanley *et al.*, 2019).

Du fait de l'absence de synthèse endogène chez les carnivores domestiques, un apport exogène est indispensable (viandes et abats principalement). Les carnivores domestiques sont incapables d'assimiler la vitamine B12 produite par leur flore commensale, car produite dans l'iléon distal et le côlon, or l'absorption de cette vitamine se fait dans l'iléon proximal.

Le mécanisme d'absorption de la cobalamine est présenté en [Figure 4](#). Liée aux protéines alimentaires, la vitamine B12 est transportée jusqu'à l'estomac, où l'acide gastrique et la pepsine la libèrent. Elle est ensuite combinée à l'haptocorrine, appelée aussi transcobalamine I ou protéine R salivaire, et transportée jusqu'à l'iléon proximal. Sous l'action des protéases pancréatiques, la cobalamine est libérée de l'haptocorrine, et combinée au facteur intrinsèque (FI) (Qureshi *et al.*,

1994). Chez le chien, contrairement à l'homme, cette glycoprotéine est majoritairement produite par le pancréas exocrine, et dans une moindre mesure par la muqueuse gastrique (Batt, Horadagoda, 1989).

Le complexe cobalamine-FI est alors absorbé par endocytose médiée par un récepteur situé sur la bordure en brosse de l'iléon proximal. Au sein des lysosomes des entérocytes, la cobalamine est séparée du facteur intrinsèque et du récepteur, puis se fixe à la transcobalamine II et rejoint la circulation sanguine puis les différents tissus cibles (Qureshi *et al.*, 1994).

La vitamine B12 est stockée dans le foie et les reins. Toutefois, lors de malabsorption sévère, les réserves hépatiques et rénales peuvent être épuisées en moins d'un mois (Hall, Simpson, 2005).

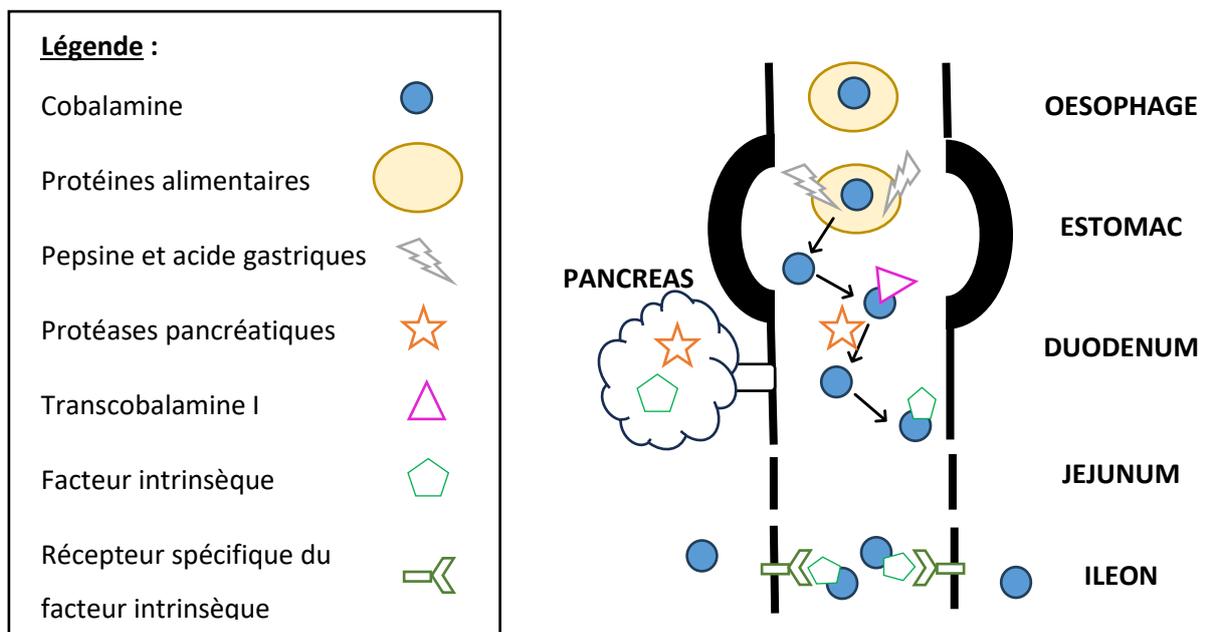


Figure 4 : Absorption intestinale de la vitamine B12 (modifié d'après Hall, 2020)

La cobalamine, liée aux protéines alimentaires, est libérée dans l'estomac sous l'action de l'acide chlorhydrique et de la pepsine, puis combinée à la transcobalamine I présente dans la salive et dans le suc gastrique. Les protéases pancréatiques libèrent la cobalamine, qui est ensuite liée au facteur intrinsèque, produit à 90% par le pancréas. Un récepteur iléal spécifique permet l'absorption par endocytose du complexe cobalamine-facteur intrinsèque.

1.2.5.2 Vitamines liposolubles

Les vitamines A, D, E et K sont liposolubles.

La vitamine A existe sous plusieurs formes : le rétinol, le rétinal et l'acide rétinoïque. Elle joue un rôle dans la vision, la croissance, la reproduction ou encore le développement embryonnaire.

La vitamine D favorise l'absorption intestinale du calcium et du phosphore lorsqu'elle est sous forme activée (1,25-dihydroxycholecalciférol ou calcitriol).

Le terme vitamine E regroupe deux catégories de molécules : les tocophérols et les tocotriénols. L'alpha-tocophérol est l'isomère le plus actif. De par sa capacité d'inhibition de la peroxydation lipidique, la vitamine E joue un rôle important dans la réponse au stress oxydant (Cheeseman, Slater, 1993).

Les vitamines K sont une famille de plusieurs molécules : la vitamine K1 est la phylloquinone, et la vitamine K2 correspond aux ménaquinones. Elles jouent un rôle essentiel dans la cascade de l'hémostase secondaire, en activant les facteurs de coagulation II (prothrombine), VII (proconvertine), IX (facteur anti-hémophilique B) et X (facteur de Stuart-Power) par gamma-carboxylation. Ces protéines sont dites vitamine K-dépendantes. Elles interviennent également dans le métabolisme osseux, la réponse au stress oxydant, la prolifération cellulaire ou la neurogénèse (Chetot, 2022).

Les vitamines A, D, E et K sont absorbées *via* la formation de micelles dans le tube digestif puis sont incorporées aux chylomicrons avant de rejoindre la circulation lymphatique. Leur absorption dépend donc de la digestion et de l'absorption des lipides, ainsi que de la solubilisation micellaire par les acides biliaires. Toutefois, un faible taux de graisses alimentaires (1 à 2%) suffit pour assurer la formation de micelles. Dans des conditions normales d'alimentation, des carences franches en vitamines A, D, E ou K sont donc peu probables (Wedekind *et al.*, 2010).

L'assimilation est un terme qui englobe la digestion (transformation des aliments en nutriments assimilables par l'organisme) et l'absorption (passage des nutriments dans la circulation sanguine).

Il s'agit d'un processus complexe impliquant divers acteurs mécaniques, physico-chimiques et microbiens, nécessitant le bon fonctionnement de l'ensemble du tractus digestif (cavité buccale, estomac, intestin grêle, côlon) mais également d'organes annexes (pancréas, foie, vésicule biliaire). En effet, le suc pancréatique et la bile sont essentiels à l'assimilation des nutriments.

En particulier, l'absorption de la vitamine B12 fait intervenir les sécrétions pancréatiques à plusieurs étapes. La vitamine B12 est un cofacteur impliqué dans de nombreuses réactions métaboliques essentielles, intervenant dans la synthèse de l'ADN, le métabolisme protéique, le fonctionnement du système nerveux, ou encore la maturation des hématies. De plus, les voies métaboliques de la vitamine B12 interagissent avec celles des folates, ces derniers jouant un rôle primordial dans la division et la croissance cellulaires.

2. Le syndrome de malassimilation

2.1 Définition

Le syndrome de malassimilation désigne un ensemble de signes cliniques et biologiques résultant d'une diminution de la digestion et/ou de l'absorption d'un ou plusieurs nutriments. Le terme de malassimilation englobe à la fois les phénomènes de maldigestion et de malabsorption.

La maldigestion se définit comme une diminution de la capacité d'hydrolyse des nutriments dans la lumière intestinale, tandis que la malabsorption désigne une anomalie de l'absorption par les entérocytes ou du transport vers la circulation sanguine ou lymphatique.

En réalité, ces deux processus sont liés : un défaut de digestion intraluminaire provoque un défaut d'absorption. Les affections coliques n'entraînent pas de syndrome de malassimilation sauf dans des cas graves très particuliers, par exemple lors de colite histiocytaire (Hostutler *et al.*, 2004).

2.2 Etiologie

Le syndrome de malassimilation a des causes multiples pouvant être liées à :

- Une mauvaise utilisation des ressources : insuffisance pancréatique exocrine, insuffisance biliaire, diabète sucré, intolérance alimentaire, hypocorticisme ;
- Un phénomène d'hypermétabolisme : processus infectieux, processus néoplasique, hyperthyroïdie ;
- Une spoliation des ressources : parasitisme digestif ;
- Une altération de la barrière muqueuse : diarrhée répondant aux immunosuppresseurs, lymphangiectasie, déséquilibre de la flore.

2.2.1 Mauvaise utilisation de l'énergie disponible

2.2.1.1 Insuffisance pancréatique exocrine

2.2.1.1.1 Définition

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) résulte d'un déficit de production des enzymes pancréatiques. La digestion des glucides, lipides et protéines est alors altérée (Westermarck, Wiberg, 2012).

Le tableau clinique associé à cette maladie sera détaillé dans la deuxième partie de cette thèse, au point 1.1.

2.2.1.1.2 *Etiologie*

Chez le chien, cette affection est généralement la conséquence d'une maladie auto-immune héréditaire nommée atrophie acineuse pancréatique (AAP), secondairement à une destruction acineuse lymphoplasmocytaire (Westermarck *et al.*, 1993a) et impliquant de multiples facteurs génétiques et environnementaux à ce jour non totalement élucidés (Clark, Cox, 2012).

Plus rarement, l'IPE peut être acquise, faisant suite à une atteinte inflammatoire marquée du pancréas comme lors de certaines pancréatites chroniques (Watson *et al.*, 2010), ou à une obstruction des canaux pancréatiques par une tumeur pancréatique maligne telle qu'un adénocarcinome ou un insulinoïde, bien que rare chez le chien (< 0,5% de l'ensemble des cancers) ou bénigne (hyperplasie nodulaire, pseudokyste, adénome) (Withrow *et al.*, 2013).

2.2.1.1.3 *Epidémiologie*

★ *Prévalence*

La prévalence globale de l'insuffisance pancréatique exocrine reste indéterminée à ce jour.

Récemment, une étude rétrospective portant sur 156 chiens a tenté d'évaluer la fréquence des différentes affections à l'origine de diarrhée chronique chez le chien. L'insuffisance pancréatique exocrine représentait 3% des cas (Volkman *et al.*, 2017).

★ *Race*

Une prédisposition raciale est connue pour le Berger allemand, le Colley à poil long, le Chow-Chow et le Cavalier King Charles Spaniels (Rimaila-Pärnänen, Westermarck, 1982; Westermarck *et al.*, 1989; Batchelor *et al.*, 2007a).

La prévalence de cette maladie au sein des races Berger allemand et Colley à poil long est approximativement de 1% (Westermarck *et al.*, 1989), le Berger Allemand représentant 60% des cas d'IPE (Batchelor *et al.*, 2007a).

Selon la race, l'étiologie de l'IPE serait différente. En effet, le Berger allemand et le Colley à poil long seraient plus susceptibles de développer une IPE secondaire à une atrophie acineuse pancréatique, tandis que le Cavalier King Charles Spaniels présenterait plus souvent une IPE secondaire à une pancréatite (German, 2012).

★ *Age*

L'IPE touche essentiellement de jeunes adultes : les signes cliniques apparaissent généralement entre 1 et 5 ans (Wiberg *et al.*, 2000). L'âge médian au moment du diagnostic de l'IPE est de 3,5 ans, avec des valeurs s'étendant de 3 mois à 17 ans (Batchelor *et al.*, 2007a).

Parmi les races affectées, les Chow-Chow sont atteints plus précocement par la maladie, avec une médiane d'âge à 18 mois (German, 2012).

Dans certaines races, la maladie se développe plus tardivement, ce qui laisse supposer l'implication de mécanismes pathologiques différents de l'AAP, à savoir une pancréatite chronique. C'est le cas du Cavalier King Charles, chez qui l'âge médian au moment du diagnostic est de 7 ans (German, 2012).

★ *Sexe*

Les femelles seraient surreprésentées (Batchelor *et al.*, 2007a).

2.2.1.1.4 *Physiopathologie*

Les signes cliniques de malassimilation n'apparaissent qu'après environ 90% de destruction du tissu exocrine (Saunders, Wormsley, 1975). Le pancréas exocrine dispose en effet d'une importante capacité de réserve fonctionnelle. De plus, des voies de digestion alternatives telles que l'activité enzymatique d'origine gastrique (lipase et pepsine) et d'origine intestinale (peptidases) permettraient dans un premier temps de maintenir un niveau d'absorption suffisant des protéines et des matières grasses (Hall *et al.*, 2020a).

De nombreux mécanismes physiopathologiques sont mis en jeu, et ne se résument pas à une simple maldigestion d'origine intraluminaire.

★ *Perturbations enzymatiques et malabsorption*

Le déficit en enzymes pancréatiques (amylase, lipase, protéase...) provoque un manque de dégradation des glucides, lipides (70% ne sont pas dégradés) et protéines (50% ne sont pas dégradés) d'origine alimentaire et donc une absorption diminuée des nutriments (Pidgeon, 1982).

Le défaut de production des protéases pancréatiques entraîne une accumulation des enzymes de la bordure en brosse (maltase, saccharase, lactase) et de protéines de haut poids moléculaire, qui se fixent sur la bordure en brosse de l'intestin et interfèrent avec l'absorption des nutriments (Hall *et al.*, 2020a).

Du fait d'un manque d'absorption des nutriments, les besoins énergétiques quotidiens ne sont pas couverts, ce qui conduit à une consommation des réserves corporelles se traduisant par un amaigrissement.

★ *Dysbiose intestinale*

○ Le microbiote intestinal

L'intestin héberge un écosystème complexe composé de bactéries, champignons, virus et protozoaires, interagissant entre eux et avec les cellules de l'hôte. Il s'agit du microbiote intestinal, une entité dynamique qui varie en fonction de l'individu, de la diététique, de l'administration de médicaments...

Le microbiote joue de nombreux rôles dans le maintien de la santé de l'hôte, dont la défense contre les agents pathogènes, le développement et la régulation du système immunitaire, et l'implication dans des processus nutritionnels en fournissant des nutriments aux entérocytes, et en contribuant à la bonne digestion des nutriments et au métabolisme des acides biliaires (Suchodolski, 2011). Par exemple, les glucides complexes sont fermentés par les bactéries en acides gras à courte chaîne, qui fournissent de l'énergie aux entérocytes, régulent la motilité intestinale et possèdent des propriétés anti-inflammatoires (Kamath *et al.*, 1987; Bergman, 1990; Binder, 2010; Blake, Suchodolski, 2016). La [Figure 5](#) présente les principaux rôles d'un microbiote sain.

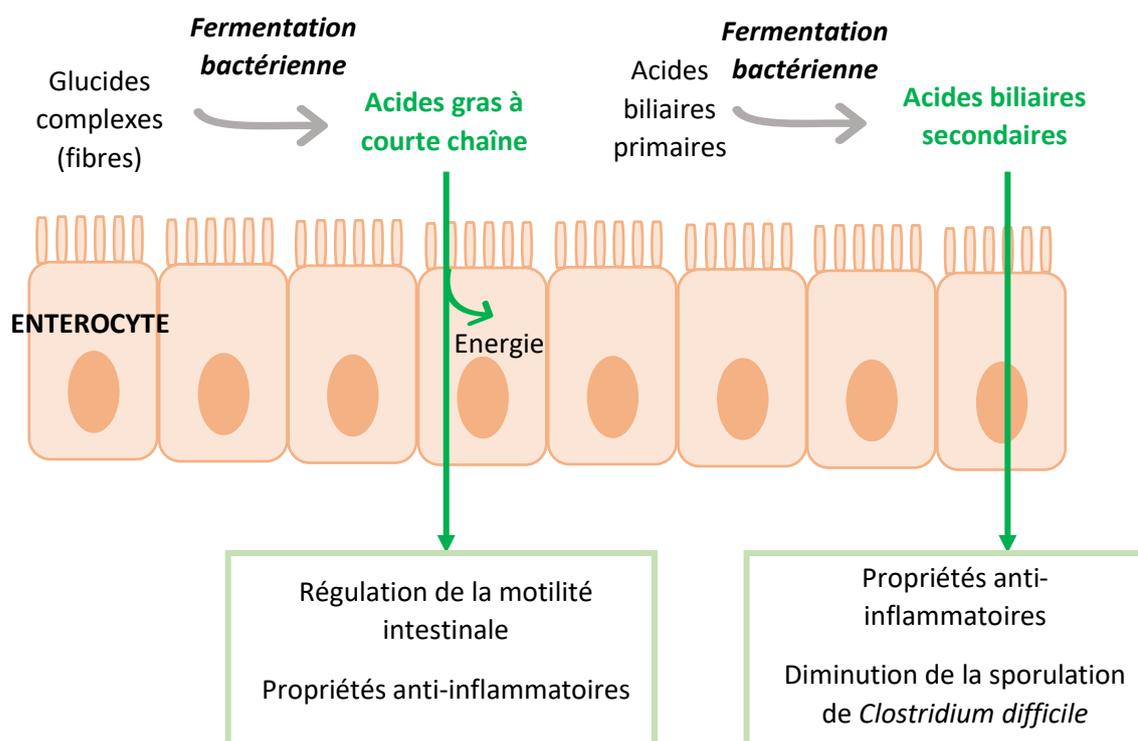


Figure 5 : Principales voies métaboliques impliquant le microbiote (modifié d'après Blake, Suchodolski, 2016)

*Chez un animal sain, les glucides complexes (issus des fibres) sont fermentés en acides gras à courte chaîne, constituant une source d'énergie pour les entérocytes, régulant la motilité intestinale et possédant des propriétés anti-inflammatoires. D'autre part, les acides biliaires primaires sont convertis par les bactéries en acides biliaires secondaires, aux propriétés anti-inflammatoires et favorisant la diminution de la sporulation de *Clostridium difficile*.*

Lors de certaines affections intestinales, la flore intestinale est déséquilibrée et présente une modification de composition des communautés microbiennes, une diminution de la diversité des espèces et des modifications de proportions relatives de certains micro-organismes. On parle alors de dysbiose. Cette entité était autrefois désignée par le terme de prolifération bactérienne de l'intestin grêle (*small intestinal bacterial overgrowth* = SIBO). Les principales affections pouvant résulter en une dysbiose intestinale sont résumées dans le [Tableau I](#).

Tableau I : Affections à l'origine de dysbiose intestinale (modifié d'après Ziese, Suchodolski, 2021)

Affections	Mécanisme(s) à l'origine de la dysbiose
Résection chirurgicale de la valve iléocolique, néoplasie, corps étranger...	Altération anatomique
Hypothyroïdie, iléus post-opératoire, opioïdes...	Troubles de la motilité intestinale
Gastrite atrophique, administration d'inhibiteurs de la pompe à protons ou d'antihistaminiques de type anti-H2	Diminution de la sécrétion d'acide gastrique
Insuffisance pancréatique exocrine	Diminution de la sécrétion pancréatique de facteurs antimicrobiens Augmentation de la quantité de substrats non digérés Altération de la fonction immunitaire secondairement à la malnutrition
Entéropathie chronique	Conditions aérobies et modification du pH de la muqueuse favorisés par l'inflammation intestinale Altération de la couche de mucus permettant l'adhésion des bactéries à la muqueuse
Administration d'antibiotiques (métronidazole, tylosine...)	Diminution de l'abondance de bactéries bénéfiques Favorise le développement de <i>Escherichia coli</i>
Alimentation riche en lipides et en protéines et pauvre en fibres	Favorise le développement de <i>Escherichia coli</i> et <i>Clostridium perfringens</i>

- La dysbiose intestinale lors d'insuffisance pancréatique exocrine

La dysbiose de l'intestin grêle est fréquente chez les chiens atteints d'IPE (Williams *et al.*, 1987; Simpson *et al.*, 1990; Westermarck *et al.*, 1993b). Ce déséquilibre de la flore intestinale est favorisé par le manque de facteurs antimicrobiens apportés par le suc pancréatique, l'augmentation de la quantité de substrats non digérés dans la lumière intestinale, des modifications de la motilité intestinale, et une altération de la fonction immunitaire gastrointestinale secondairement à la malnutrition (King, Toskes, 1979; Williams *et al.*, 1987; Simpson *et al.*, 1990; Isaiah *et al.*, 2017).

La dysbiose aggrave les phénomènes de malabsorption par consommation des nutriments intraluminaux non absorbés et destruction des enzymes de la bordure en brosse, pouvant aboutir à

une atrophie des villosités intestinales. De plus, l'hydroxylation des acides gras et la déconjugaison des acides biliaires, altérant la formation des micelles, aggravent la malabsorption des lipides et contribuent à provoquer une diarrhée osmotique et sécrétoire. L'ensemble de ces facteurs favorisent à leur tour la prolifération bactérienne (Davenport *et al.*, 2010b).

La culture bactérienne sur liquide duodéal et jéjunal, classiquement utilisée lors des premières études, a permis de mettre en évidence une multiplication anormalement élevée des bactéries, avec prédominance de *Lactobacillus spp*, *Streptococcus spp* et de bactéries anaérobies strictes telles que *Bacteroides spp* et *Clostridium spp* (Williams *et al.*, 1987; Simpson *et al.*, 1989b; 1990; Westermarck *et al.*, 1993b). Toutefois, cette méthode sous-estime le nombre global de bactéries et ne permet pas d'identifier toutes les espèces bactériennes. Les bactéries anaérobies notamment sont relativement délicates à cultiver.

Les nouveaux outils moléculaires de caractérisation du microbiote intestinal, telles que la PCR (pour « Polymerase Chain reaction ») quantitative, hybridation fluorescente in situ ou technique FISH, séquençage du génome) ont permis d'identifier plus précisément les bactéries du microbiote intestinale. La plupart des études évaluent le microbiote fécal, les selles étant un échantillon accessible de manière non invasive.

L'analyse du microbiote fécal de chiens atteints d'IPE met en évidence une augmentation de la proportion de bactéries aérobies et aérotoles (*Lactobacillus spp*, *Bifidobacterium spp*, *Enterococcus*, *E. coli*) et une diminution de la proportion de bactéries anaérobies strictes (*Fusobacterium*, *Clostridium hiranonis*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Blautia*, *Coprococcus*) en comparaison avec le microbiote fécal de chiens en bonne santé (Isaiah *et al.*, 2017; Blake *et al.*, 2019).

- L'index de dysbiose, un nouvel outil d'évaluation du microbiote

Récemment, un outil diagnostique, l'index de dysbiose, a été développé afin d'évaluer la diversité du microbiote intestinal et établir la présence ou non d'une dysbiose intestinale chez le chien (Alshawaqfeh *et al.*, 2017) et le chat (Sung *et al.*, 2022).

Cet index quantifie, par méthode PCR quantitative sur selles fraîches, l'abondance de 7 groupes bactériens et le nombre total de bactéries. Ces groupes bactériens d'intérêt ont été sélectionnés en s'appuyant sur de multiples études mettant en évidence une modification de leurs proportions lors d'affections gastrointestinales telle que les entéropathies chroniques ou l'insuffisance pancréatique exocrine (Suchodolski *et al.*, 2012; Minamoto *et al.*, 2015; 2019; Isaiah *et al.*, 2017; Alshawaqfeh *et al.*, 2017).

L'index de dysbiose est négativement corrélé à l'abondance d'espèces, c'est-à-dire qu'un index élevé indique une faible diversité microbienne. Un index de dysbiose en dessous de zéro est normal ; un index entre zéro et deux représente une modification modérée du microbiote ; un indice au-dessus de deux met en évidence une dysbiose majeure.

★ *Troubles d'absorption des vitamines*

- Vitamine B12 ou cobalamine

Une carence en cobalamine est fréquemment observée chez les chiens atteints d'IPE, avec une prévalence estimée entre 67 et 84% selon les études (Soetart *et al.*, 2019; Hall *et al.*, 1991; Batchelor *et al.*, 2007b).

Au cours d'une étude de cohorte observationnelle portant sur 299 chiens atteints d'IPE, au moment du diagnostic, une carence en cobalamine a été mise en évidence chez 82% des chiens et 36% présentaient une hypcobalaminémie majeure (définie dans cette étude comme une cobalaminémie inférieure à 100 ng/L) (Batchelor *et al.*, 2007b).

L'hypcobalaminémie au moment du diagnostic est un facteur pronostique négatif, associé à une survie plus courte et une moins bonne réponse au traitement enzymatique substitutif (Batchelor *et al.*, 2007b; Soetart *et al.*, 2019).

Dans le cadre de l'IPE, deux mécanismes majeurs peuvent diminuer l'absorption de la cobalamine. Il s'agit d'une part de la diminution de sécrétion pancréatique du facteur intrinsèque et d'autre part de la diminution de sécrétion de protéases pancréatiques altérant la libération de la cobalamine liée à l'haptocorrine et empêchant ainsi sa combinaison au facteur intrinsèque (Batt, Horadagoda, 1989; Simpson *et al.*, 1989a).

L'existence d'une dysbiose intestinale peut également contribuer à la malabsorption de la cobalamine, de par la compétition entre les bactéries et les cellules hôtes pour la cobalamine, et par la formation de métabolites toxiques au contact de la bordure en brosse, gênant l'absorption par les entérocytes (Suchodolski, 2008). Les bactéries *Bacteroides spp* et *Clostridium spp* sont les principaux microorganismes impliqués dans la compétition pour la cobalamine du fait de leur capacité à absorber la vitamine B12 lorsque celle-ci est combinée au facteur intrinsèque, contrairement aux autres bactéries qui ne peuvent se lier à la cobalamine que sous sa forme libre (Suchodolski, 2008; Degnan *et al.*, 2014).

- Vitamine B9 ou folates

Une augmentation de la folatémie est observée chez 67% des chiens au moment du diagnostic d'IPE (Soetart *et al.*, 2019).

En situation physiologique, une majorité de bactéries présentes dans l'iléon distal et le côlon est capable de synthétiser des folates. Toutefois, ceux-ci seront directement excrétés dans les selles, car l'absorption des folates ne peut se faire que dans le jéjunum, portion proximale du tube digestif (Suchodolski, 2008).

Or, lors de dysbiose intestinale, les bactéries productrices de folates peuvent s'accumuler et migrer dans les portions proximales de l'intestin grêle. Les folates sont alors absorbés par les entérocytes. Il en résulte une augmentation de la folatémie (Hoffbrand *et al.*, 1971; Bernstein *et al.*, 1975).

Une diminution de la folatémie est possible cependant, lors d'entéropathie sous-jacente à l'IPE, avec des anomalies de la bordure en brosse altérant l'absorption dans le jéjunum (Batt, Morgan, 1982).

- Autres vitamines

La malabsorption lipidique s'accompagne d'une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles. Une diminution de la concentration sérique des vitamines liposolubles a été mise en évidence chez des chiens atteints d'IPE (Rutz *et al.*, 2004). Bien que rarement investiguée lors d'IPE, une carence en vitamines A, E et K peut donc être présente (Hall *et al.*, 2020a).

- Vitamine A

Les chiens atteints d'IPE présentent une concentration sérique en rétinol diminuée (Barko, Williams, 2018). Une hypovitaminose A peut être à l'origine de troubles oculaires tels qu'une ulcération de la cornée pouvant aller jusqu'à la cécité, d'une altération de la peau et du pelage ainsi que de troubles reproducteurs. La vitamine A joue également un rôle dans la régulation des réponses immunes de la muqueuse intestinale. Ainsi, l'altération de l'homéostasie des vitamines liposolubles pourrait participer à la pathogénie d'une diarrhée persistante chez les chiens atteints d'IPE malgré la mise en place d'une supplémentation en enzymes (Barko, Williams, 2018).

- Vitamine E

Une diminution de la concentration en α -tocophérol est observée chez les chiens présentant une IPE (Barko, Williams, 2018). Une carence en vitamine E peut occasionner des troubles neuromusculaires ainsi qu'une atteinte cutanée avec assèchement de la peau et perte de poils (Pillai *et al.*, 1993; Hayes *et al.*, 1969). Une carence expérimentale en vitamine E induit chez les chiens une rétinopathie, reproduisant les symptômes d'une dystrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine (Riis *et al.*, 1981).

- Vitamine K

En l'absence de vitamine K, la réaction de gamma-carboxylation ne peut pas avoir lieu et les facteurs vitamine K-dépendants ne peuvent alors plus assurer leur rôle au sein de la cascade de coagulation. Bien que les hypovitaminoses K soient rarement suffisamment importantes pour être à l'origine d'une réelle coagulopathie (Corrigan, 2011), une coagulopathie répondant à la vitamine K est décrite chez des animaux atteints d'IPE, touchant plus fréquemment les chats que les chiens (Perry *et al.*, 1991).

Les principaux mécanismes physiopathologiques intervenant lors d'IPE, ainsi que leurs conséquences biologiques et cliniques, sont résumés dans la [Figure 6](#).

Légende : Mécanismes physiopathologiques (bleu), Paramètres biologiques (jaune pointillés), Signes cliniques (vert pointillés)

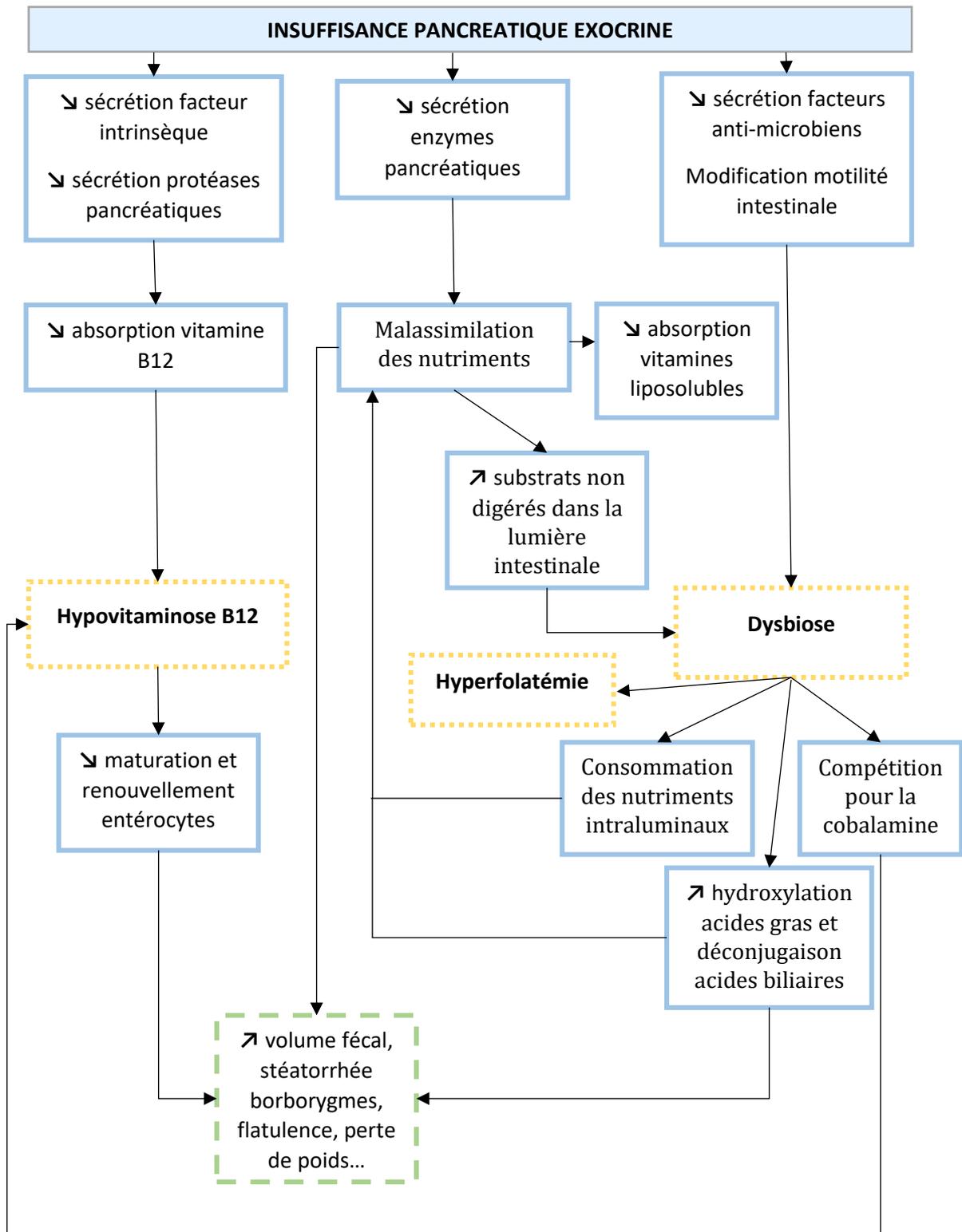


Figure 6 : Physiopathologie de l'insuffisance pancréatique exocrine chez le chien (modifié d'après Suchodolski, 2008 ; Davenport, 2010 ; Isaiah, 2017)

La diminution de sécrétion d'enzymes pancréatiques est à l'origine d'une malassimilation des nutriments. En particulier, la malassimilation des lipides conduit à une baisse d'absorption des vitamines liposolubles. Cette malassimilation est à l'origine des différents signes cliniques rencontrés lors d'IPE : augmentation du volume fécal, stéatorrhée, borborygmes, flatulence, perte de poids...

La diminution de sécrétion du facteur intrinsèque pancréatique et des protéases pancréatiques entraîne une baisse d'absorption de la vitamine B12, empêchant à la fois sa combinaison au facteur intrinsèque et la libération du complexe cobalamine-transcobalamine I. L'hypovitaminose B12 engendre des troubles de la maturation et du renouvellement des entérocytes, et peut ainsi aggraver les troubles digestifs.

La baisse de sécrétion de facteurs anti-microbiens pancréatiques, l'augmentation de la quantité de substrats non digérés dans la lumière intestinale, ainsi que les modifications de motilité intestinale sont à l'origine d'une dysbiose. La proportion de bactéries aérobies et aérotoles augmente, aux dépens de la proportion de bactéries anaérobies strictes. La consommation bactérienne des nutriments intraluminaux non absorbés aggrave la malassimilation. De plus, l'hydroxylation des acides gras et la déconjugaison des acides biliaires altère la formation des micelles et aggrave la malabsorption lipidique. La compétition entre les bactéries et les cellules hôtes contribue à la malabsorption de la vitamine B12. Enfin, l'ensemble de ces modifications favorise à son tour la dysbiose.

2.2.1.2 Insuffisance hépato-biliaire

2.2.1.2.1 Etiologie

Une carence en acides biliaires peut être à l'origine d'un syndrome de malassimilation, soit par défaut de sécrétion des acides biliaires, soit par dénaturation des acides biliaires.

★ *Défaut de sécrétion des acides biliaires*

L'obstruction des voies biliaires extra-hépatiques est la principale cause de défaut de sécrétion des acides biliaires. La portion extra-hépatique des voies biliaires est composée de la vésicule biliaire, du conduit cystique et du conduit cholédoque.

L'obstruction peut être soit intramurale, par épaissement ou masse prenant origine sur la paroi des voies biliaires, soit extramurale, par effet de masse d'organes adjacent à l'origine d'une compression des voies biliaires, soit intraluminaire par obstruction de la lumière des voies biliaires.

Chez le chien, les causes les plus fréquentes d'obstruction des voies biliaires extra-hépatiques sont les mucocèles biliaires (définies comme une hyperplasie de l'épithélium de la vésicule biliaire associée à une production accrue de mucine) (Besso *et al.*, 2000; Smalle *et al.*, 2015), la fibrose et la sténose du canal cholédoque secondaire à une pancréatite (Matthiesen, Rosin, 1986; Wilkinson *et al.*, 2020), et les processus néoplasiques (adénocarcinome pancréatique ou biliaire, lymphome, cystadénome biliaire, gastrinome duodénal) (Fahie, Martin, 1995; Vergine *et al.*, 2005; Balkman, 2009).

Les calculs des voies biliaires, les infections parasitaires par des trématodes (Vörös *et al.*, 2001), les kystes du canal cholédoque et les pseudokystes pancréatiques sont plus rarement décrits (Marchevsky *et al.*, 2000; Schulze *et al.*, 2000).

Les anomalies de circulation hépatique peuvent également être à l'origine d'une insuffisance hépatocellulaire, avec notamment une diminution de la synthèse des acides biliaires, secondairement à l'atrophie du parenchyme hépatique. Le shunt porto-systémique (intrahépatique ou extrahépatique) représente l'anomalie vasculaire hépatique la plus fréquente chez le chien, pouvant être congénitale ou acquise. Les shunts acquis se développent secondairement à une affection hépatique à l'origine d'une hypertension portale. Lors de shunt porto-systémique, une communication directe existe entre le système porte et la circulation veineuse systémique.

Moins fréquemment, une hypoplasie congénitale de la veine porte (anciennement appelée dysplasie microvasculaire hépatique) peut survenir. Il s'agit d'un défaut de développement de la veine porte, à l'origine d'une hypoperfusion portale hépatique. Elle se traduit par des connections intrahépatiques entre les circulations portale et systémique. Toutefois, la plupart des chiens présentant une hypoplasie de la veine porte ne développent pas de symptômes (Akiyoshi *et al.*, 2017; Tivers, 2020).

En cas de shunt, bien que la quantité totale d'acides biliaires soit diminuée de 30% par rapport à un chien sain, leur concentration plasmatique est en revanche multipliée par 80. En effet, en situation physiologique, une fois dans la lumière de l'intestin, 95% des acides biliaires rejoignent la veine porte, puis sont recyclés par le foie : il s'agit de la circulation entéro-hépatique. Or, lors de shunt porto-systémique, l'atrophie du parenchyme hépatique est associée à une altération du système d'épuration hépatique, et donc une diminution de la réexcrétion des acides biliaires ainsi que de leur élimination intestinale (Bonelli *et al.*, 2008; Tivers, 2020).

★ *Dénaturation des acides biliaires*

En situation physiologique, les acides biliaires primaires (acides cholique et chénodésoxycholique majoritaires chez le chien), issus du catabolisme du cholestérol dans le foie, sont conjugués au sein de cet organe avec la taurine ou la glycine, puis stockés dans la vésicule biliaire (Russell, Setchell, 1992). Au cours du repas, ils sont excrétés vers l'intestin grêle, facilitant la digestion des lipides par formation des micelles (Scott *et al.*, 1983).

La majorité des acides biliaires sont réabsorbés dans l'iléum au sein de la circulation entéro-hépatique., tandis qu'environ 5% du pool d'acides biliaires atteint le côlon, où les acides biliaires sont déconjugués, sous l'action d'enzymes bactériennes de type « Bile Salt Hydrolases » (BSH).

Les acides biliaires ainsi déconjugués sont liposolubles et inefficaces dans la formation des micelles. Ils sont alors réabsorbés ou convertis en acides biliaires secondaires (acides désoxycholique, lithocholique et ursodésoxycholique) par déhydroxylation par les bactéries coliques (Ridlon *et al.*, 2016).

Les acides biliaires secondaires présentent des propriétés anti-inflammatoires, anti-microbiennes (Whitfield-Cargile *et al.*, 2016), notamment contre *E.coli* et *Clostridium perfringens* (Wang *et al.*, 2019). Ils joueraient également un rôle dans la régulation immunitaire (Greve *et al.*, 1989; Sun *et al.*, 2008).

En cas de dysbiose intestinale, la diversité du microbiote intestinal est impactée. On observe une augmentation du nombre de bactéries aérobies telles que *E.coli*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, ainsi qu'une diminution du nombre de bactéries anaérobies telles que *Clostridium hiranonis*. *C. hiranonis* étant la principale responsable de la conversion des acides biliaires primaires en acides biliaires

secondaires (Kitahara *et al.*, 2001; Suchodolski, 2016), il s'ensuit une prolifération des germes entéropathogènes. De plus, l'augmentation du nombre d'acides biliaires déconjugés entraîne une malabsorption lipidique et une carence en vitamines liposolubles.

De plus, certains médicaments tels que la néomycine précipitent les acides biliaires, les rendant inefficaces.

Enfin, la choléstyramine est un chélateur des acides biliaires, employée dans le cadre d'intoxication au cholécalciférol, aux bêta-bloquants, ou encore à certains anti-inflammatoires non stéroïdiens. Plus récemment, son usage est décrit dans le cadre de malabsorption des acides biliaires (Toresson *et al.*, 2021). Un excès de cette molécule peut être à l'origine d'une insuffisance biliaire.

★ *Perte accrue d'acides biliaires*

L'iléum est le lieu de réabsorption privilégié des acides biliaires. Ainsi, lors d'affection iléale marquée, la réabsorption intestinale des acides biliaires est compromise, entraînant une augmentation de leur excrétion fécale.

Lorsque ces affections deviennent chroniques, le pool d'acides biliaires circulant peut s'épuiser progressivement (Guard *et al.*, 2019).

2.2.1.2.2 *Physiopathologie et présentation clinique*

La bile joue un rôle dans la formation des micelles nécessaires à la digestion des lipides. Toutefois, l'insuffisance biliaire n'entraîne qu'une malabsorption modérée des lipides et des vitamines liposolubles, car d'autres substances amphiphiles telles que les protéines peuvent jouer le rôle d'émulsifiant. L'insuffisance biliaire générée par les affections hépatiques est donc rarement suffisante pour induire un syndrome de malassimilation.

De plus, ce sont généralement les symptômes évocateurs d'une affection hépatique ou d'une obstruction des voies biliaires (diarrhée, vomissements, anorexie, ictère, ascite, encéphalose hépatique), et non d'un syndrome de malassimilation, qui conduisent au diagnostic (Arpaillage *et al.*, 1997).

Lors de shunt porto-systémique, les troubles digestifs les plus fréquemment observés sont des vomissements, de la diarrhée, une anorexie intermittente, alternant avec une polyphagie, ainsi qu'un arrêt de croissance ou une perte de poids. L'hypersalivation, fréquente chez le chat, est rarement observée chez le chien. Les symptômes peuvent également affecter la sphère urinaire (pollakiurie et hématurie associées à la présence de calculs d'urate) ainsi qu'à la sphère neurologique (troubles du comportement, abattement, cécité, ataxie, crises convulsives...). Les signes digestifs et neurologiques sont souvent aggravés après un repas. Parfois, l'intolérance aux anesthésiques peut être le seul signe clinique observé (Tivers, 2020).

2.2.1.3 Diabète sucré

2.2.1.3.1 Définition

Deuxième endocrinopathie la plus fréquente chez le chien (Raux, 2022), le diabète sucré est un syndrome caractérisé par un état d'hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de sécrétion d'insuline par les cellules β -pancréatiques ou d'un manque de sensibilité des tissus cibles à l'insuline, ou les deux à la fois (American Diabetes Association, 2013).

2.2.1.3.2 Classification

Bien qu'il n'existe pas de consensus international, plusieurs classifications des types de diabète sucré ont été proposées en médecine vétérinaire, calquées sur les modèles existants en médecine humaine. La difficulté d'établir une classification est notamment liée aux difficultés de compréhension de l'étiologie et de la pathogénie du diabète sucré.

Ainsi l'on retrouve différentes classifications dans la littérature :

- Diabète insulino-dépendant et non insulino-dépendant. On notera que le terme de diabète non insulino-dépendant n'est pas approprié chez le chien. En effet, sauf exception, tous les chiens diabétiques nécessitent l'administration d'insuline tout au long de leur vie afin de parvenir à contrôler les symptômes (Feldman, Nelson, 2014).
- Diabète de type 1 (destruction des cellules β pancréatiques, à l'origine d'un déficit absolu en insuline), de type 2 (déficit de sécrétion d'insuline associé à une résistance à l'insuline) et autres diabètes (liés à une maladie pancréatique, à une insulino-résistance chronique ou au dioestrus). A l'heure actuelle, aucune étude ne prouve l'existence d'un diabète chez le chien répondant aux caractéristiques du diabète de type 2 humain, lié à l'obésité et non insulino-dépendant en début de traitement (Gilor *et al.*, 2016).
- Diabète primaire (aucune maladie sous-jacente n'a pu être diagnostiquée) et secondaire (à une néoplasie, une pancréatite, un hyperadrénocorticisme, une acromégalie, au dioestrus, à la gestation, à l'administration de glucocorticoïdes ou de progestatifs...) (Pastor *et al.*, 2009).
- Diabète insulino-déficient (l'hyperglycémie est due à une hypoinsulinémie) et insulino-résistant (l'hyperglycémie est associée à une hyperinsulinémie). Ce système de classification s'appuie sur la pathogénie sous-jacente de l'hyperglycémie plutôt que sur la réponse à l'insulinothérapie (Catchpole *et al.*, 2005). La nomenclature de classification proposée par la « European Society for Veterinary Endocrinology » (ESVE) dans son projet ALIVE (Agreeing Language in Veterinary Endocrinology), reprend et complète cette classification, présentée en [Figure 7](#). L'objectif du projet ALIVE est de clarifier les terminologies et définitions relatives au diabète sucré (Niessen, Lathan, 2021).

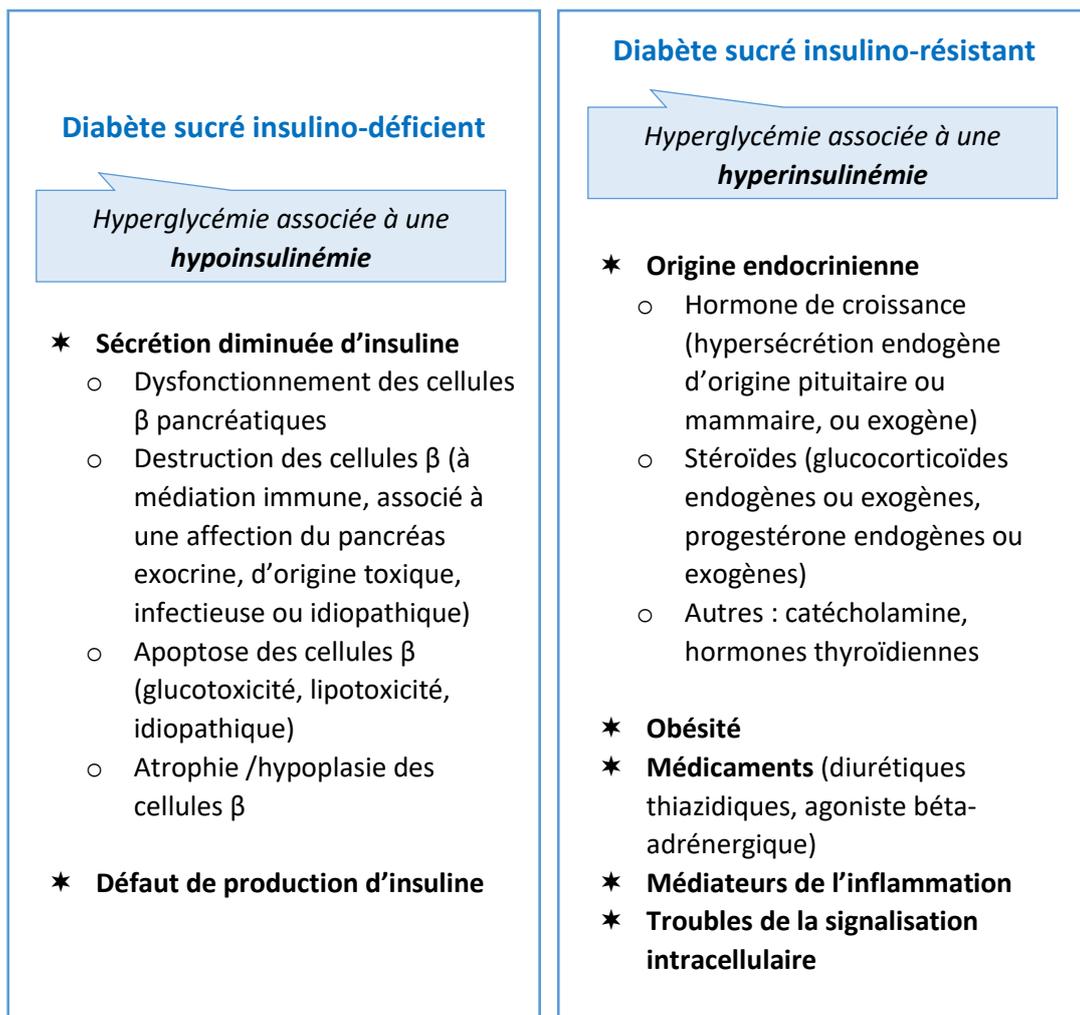


Figure 7 : Classification étiologique du diabète sucré selon le projet ALIVE (d'après Niessen et Lathan, 2021)

2.2.1.3.3 Epidémiologie

★ Prévalence estimée

La prévalence du diabète sucré chez le chien varie de 0,26 à 1,33% au Royaume-Uni, aux Etats-Unis, en Suisse et en Italie (Guptill *et al.*, 2003; Fracassi *et al.*, 2004; Fall *et al.*, 2007; Mattin *et al.*, 2014; Heeley *et al.*, 2020). Entre 2006 et 2016, une augmentation de 79,7% de sa prévalence est rapportée aux Etats-Unis (McAllister *et al.*, 2016).

★ Race

Plusieurs études ont rapporté une prévalence plus importante chez certaines races de chien (Samoyède, Cairn Terrier, Terrier tibétain) tandis que d'autres races (Boxer, Golden retriever, Berger allemand) semblent épargnées (Davison *et al.*, 2005; Fall *et al.*, 2007; Catchpole *et al.*, 2013).

Ces divergences raciales sont en faveur d'une composante génétique dans l'étiologie du diabète sucré chez le chien.

★ *Age*

En moyenne, les chiens sont âgés de 5 à 12 ans au moment du diagnostic, avec une médiane à 9 ans (Guptill *et al.*, 2003; Davison *et al.*, 2005; Mattin *et al.*, 2014).

De rares cas de diabètes, dits juvéniles, sont rapportés chez des chiens âgés de moins d'un an, avec une prédisposition chez certaines races comme le Labrador retriever (Dale, 2006; Catchpole *et al.*, 2008; Alvarez *et al.*, 2015) et le Spitz Loup (Kramer *et al.*, 1980).

★ *Sexe et influence de la stérilisation*

Les femelles seraient plus à risque que les mâles de développer un diabète sucré (Guptill *et al.*, 2003; Fall *et al.*, 2007). Cette incidence plus élevée pourrait s'expliquer par la sécrétion accrue de progestérone durant l'oestrus et le dioestrus chez les femelles non stérilisées. Cette hormone a une action antagoniste de l'insuline directe et indirecte par la stimulation de l'hormone de croissance (Eigenmann *et al.*, 1983).

Toutefois, les études à ce sujet divergent, et certaines montrent peu ou pas de différence significative de prévalence entre les mâles et les femelles (Davison *et al.*, 2005), ni entre les femelles stérilisées ou entières (Guptill *et al.*, 2003).

Les mâles stérilisés seraient deux fois plus à risque de développer un diabète sucré que les mâles entiers (Guptill *et al.*, 2003; Mattin *et al.*, 2014).

★ *Autres facteurs de risque*

L'insulino-résistance causée par certaines maladies ou états (hyperadrénocorticisme, hypertriglycémie, hypothyroïdie, maladies parodontales, infections systémiques, pancréatite, gestation et dioestrus), ou encore certains médicaments (corticostéroïdes, progestagènes, cyclosporine...) sont associés à un risque augmenté de développer un diabète sucré (Behrend *et al.*, 2018).

Contrairement aux chats et à l'Homme chez qui l'obésité est à l'origine d'une insulino-résistance (Polonsky, 1999; Appleton *et al.*, 2001), la plupart des chiens obèses compensent leur condition en sécrétant trois à quatre fois plus d'insuline que les chiens présentant un poids optimal (Verkest *et al.*, 2011).

2.2.1.3.4 *Pathogénie*

La pathogénie du diabète sucré chez le chien est complexe et des zones d'ombre persistent. L'implication de facteurs génétiques et environnementaux est très fortement suspectée. Toutefois, il existe une large part d'incertitude concernant l'hétérogénéité de la maladie au sein des races, et dans

quelle mesure le diabète sucré canin est à médiation immune ou se rapproche d'autres formes de diabète sucré humain (Gilor et al., 2016).

★ *Diabète sucré secondaire aux affections pancréatiques*

Concernant le diabète sucré secondaire aux affections pancréatiques, on observerait des lésions histologiques de pancréatite chronique chez 30% des chiens diabétiques, avec destruction et fibrose des îlots de Langerhans constituant le pancréas endocrine (Hoenig, 2002). Au contraire, une étude plus récente n'a pas mis en évidence de signes histologiques de pancréatite chez la plupart des chiens diabétiques (Shields et al., 2015).

La pancréatite, sous sa forme aigüe ou chronique, est souvent présentée comme une cause de diabète sucré chez le chien, par destruction des îlots. Toutefois, la relation de cause à effet n'a pas été montrée, et il est difficile de savoir qui du diabète sucré ou de la pancréatite est l'affection primaire. Il est d'ailleurs probable que ces deux affections résultent d'un même processus primaire. L'état inflammatoire causé par la pancréatite peut dans tous les cas être à l'origine d'un mauvais contrôle du diabète.

De plus, une insuffisance pancréatique exocrine peut aussi être observée concomitamment à une pancréatite et un diabète sucré, le diabète sucré se développant généralement après le diagnostic de pancréatite chronique mais avant celui d'une IPE (Watson, 2003). Cependant, les analyses histologiques du pancréas de chiens atteints d'IPE montrent que le tissu endocrine est très souvent épargné (Catchpole et al., 2005). Un diabète sucré juvénile associé à une insuffisance pancréatique exocrine est rapporté de manière anecdotique dans la littérature (Neiger et al., 1996; Kang et al., 2008; Alvarez et al., 2015).

2.2.1.3.5 *Présentation clinique*

★ *Le rôle de l'insuline*

L'insuline est une hormone participant à la régulation du métabolisme glucidique, lipidique et protéique. Elle est synthétisée et stockée au sein des îlots de Langerhans. Elle agit sur des cellules cibles via des récepteurs à l'insuline, en particulier les cellules musculaires striées, les adipocytes, les hépatocytes et les cellules β -pancréatiques (Capeau et al., 1996). Il s'agit de la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme. Les molécules hyperglycémisantes, antagonistes de son action, sont le glucagon, le cortisol et l'hormone de croissance (Capeau et al., 1996).

Au sein du foie, l'insuline inhibe la néoglucogénèse et la glyco-génolyse et favorise la glyco-génogénèse, c'est-à-dire le stockage du glucose dans les cellules sous forme de glycogène dans le foie et les muscles (Bouglé, Annane, 2009). Elle oriente le métabolisme vers l'anabolisme plutôt que le catabolisme, favorisant la synthèse protéique et la synthèse ainsi que le stockage des triglycérides dans le tissu adipeux. Elle inhibe également la lipolyse et la céto-génèse et favorise l'utilisation des corps cétoniques (Capeau et al., 1996).

★ *Signes cliniques et mécanismes à l'origine d'un syndrome de malassimilation*

Chez le chien, les signes d'appel du diabète sucré forment une triade, associant un amaigrissement, de la polyphagie et de la polyuro-polydipsie. La gravité de ces signes est directement liée à l'importance de l'hyperglycémie (Feldman, Nelson, 2014).

L'insuffisance absolue ou relative en insuline provoque un déficit d'entrée du glucose dans les cellules, et notamment les cellules musculaires et les adipocytes. Ce déficit intracellulaire en glucose stimule le catabolisme des protéines et des acides gras afin d'obtenir du glucose et donc de l'énergie pour les cellules. Il en découle une amyotrophie et un amaigrissement. Une cachexie peut être observée dans les stades avancés du diabète ou dans le cas de maladies concomitantes (entéropathie chronique, insuffisance pancréatique exocrine...) (Feldman, Nelson, 2014).

De même, le déficit en glucose dans les cellules du centre de la satiété, situé dans l'hypothalamus, représente le stimulus déclencheur de la sensation de faim. En effet, chez un chien sain, c'est l'entrée du glucose dans les cellules qui provoque l'arrêt de la sensation de faim. Ainsi, le chien diabétique présentera une polyphagie malgré l'hyperglycémie.

Une autre conséquence de l'hyperglycémie persistante est la saturation des tubules rénaux, qui ne parviennent plus à réabsorber le glucose au-delà d'une glycémie supérieure à 1,8-2,2 g/L. Il en résulte alors une glucosurie, à l'origine d'un appel osmotique et donc d'un volume d'urine augmenté. En compensation à la polyurie, on observe également une polydipsie (Behrend *et al.*, 2018).

Des complications du diabète sucré sont fréquemment observées, telles qu'une infection du tractus urinaire (24% des chiens présentent une infection du tractus urinaire au moment du diagnostic de diabète sucré (McGuire *et al.*, 2002)), une cataracte ou une hypertension artérielle systémique. Le diabète sucré peut également se compliquer en diabète acido-cétosique, associé ou non à un diabète hyperosmolaire, deux complications potentiellement fatales (Sherwood *et al.*, 2013).

Les principaux mécanismes physiopathologiques à l'origine des signes cliniques lors de diabète sucré sont résumés en [Figure 8](#).

Légende : Mécanismes physiopathologiques Paramètres biologiques Signes cliniques

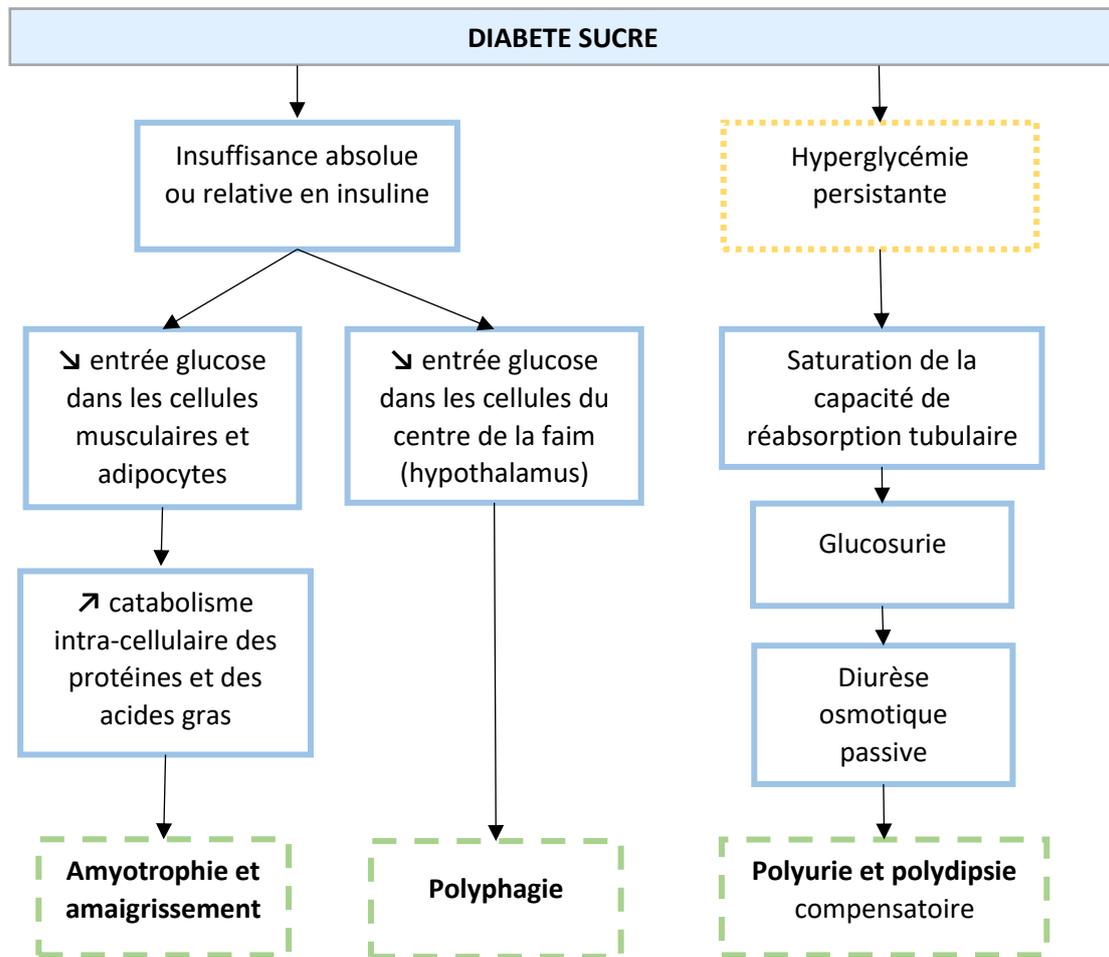


Figure 8 : Physiopathologie du diabète sucré chez le chien (modifié d'après Feldman et Nelson, 2014)

2.2.1.4 Réactions indésirables aux aliments

2.2.1.4.1 Définition

Une réaction indésirable aux aliments (ou AFR, pour « Adverse Food Reaction ») est définie comme une réponse anormale de l'organisme suite à l'ingestion d'un aliment ou d'un additif alimentaire (Cave, 2013).

Les réactions indésirables aux aliments, dont la classification est présentée en [Figure 9](#), comprennent notamment les allergies alimentaires ainsi que les intolérances alimentaires. Ces deux termes sont parfois employés de manière inappropriée dans la littérature, notamment car il n'est pas possible de les différencier cliniquement. Une réaction indésirable aux aliments peut être soit d'origine immunologique, ce que l'on définit comme une allergie alimentaire vraie, soit non immunologique (Craig, 2019).

On définit également le terme d'hypersensibilité alimentaire comme une réaction indésirable à un aliment, immunologique ou non, pouvant être traitée avec succès uniquement par l'exclusion d'un aliment spécifique (Freiche, Hernandez, 2010).

Enfin, la notion d'entéropathie chronique répondant au changement d'alimentation (ERCA) est apparue plus récemment. Le diagnostic d'une ERCA repose sur la réponse thérapeutique positive à un changement alimentaire. Chez certains chiens dont les signes digestifs ont rétrocedé après changement alimentaire, l'alimentation d'origine peut être réintroduite sans récurrence clinique, et ce pendant plusieurs années (Allenspach *et al.*, 2007). Ainsi, ces chiens ne présentent pas une réaction indésirable aux aliments, et le mécanisme physiopathologique sous-jacent reste dans ce cas inconnu. La définition d'ERCA englobe et dépasse donc la notion de réactions indésirables aux aliments (Gaschen, Merchant, 2011; Simpson, Jergens, 2011).

★ Réactions indésirables aux aliments d'origine immunologique

Une réaction immunologique aux aliments, ou allergie alimentaire, est une réaction immunitaire spécifique, excessive, nécessitant une sensibilisation préalable à un allergène. La diarrhée et les vomissements sont les principaux signes cliniques observables chez le chien (Picco *et al.*, 2008; Bethlehem *et al.*, 2012; Mueller, Olivry, 2018).

Chez l'Homme, l'hypersensibilité mise en jeu est de type I, médiée par les immunoglobulines E (IgE). L'exposition aux allergènes entraîne en quelques minutes l'apparition d'un œdème de Quincke ou de l'urticaire (Pali-Schöll *et al.*, 2017). Elle peut être létale.

Chez le chien et le chat, des IgE sériques spécifiques à des aliments ont été mises en évidence dans plusieurs études et initialement supposées être un indicateur d'une hypersensibilité de type I (Jackson *et al.*, 2003; Ohmori *et al.*, 2007). Cependant, de nombreuses études ont montré une absence de corrélation entre les concentrations sériques en IgE et l'apparition de signes cliniques suite à l'exposition aux allergènes alimentaires incriminés (Mueller, Tsohalis, 1998; Hardy *et al.*, 2014).

De plus, un œdème de Quincke ou un urticaire induits par l'ingestion d'aliments ne sont que très rarement rapportés chez le chien et le chat (Rostaher *et al.*, 2017a; 2017b). Les symptômes cutanés les plus fréquemment rapportés sont le prurit et l'érythème (White, 1988; Carlotti *et al.*, 1990).

Ainsi, la nature précise de la réponse immunologique demeure souvent inconnue chez le chien, et bien qu'une hypersensibilité de type I, immédiate, soit envisagée dans certains cas, la présence exclusive de troubles gastrointestinaux chez certains chiens laisse suspecter l'existence d'autres mécanismes. Des réactions d'hypersensibilités retardées, de type IV, sont rapportées chez certains chiens. Une combinaison de réactions IgE-médiées et non IgE-médiées est suspectée (Kennis, 2006).

Plusieurs facteurs sont suspectés favoriser la survenue d'une perte de tolérance face aux antigènes alimentaire, notamment l'augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale suite à des lésions de la muqueuse (parvovirose canine par exemple), l'altération du microbiote intestinal ou un parasitisme intestinal (Cave, 2013). Récemment, l'importance du rôle des entérocytes a été soulevée, au-delà de leur fonction d'absorption et de barrière, en tant que cellule activement impliquée dans les réponses immunitaires et notamment dans le maintien et la rupture de la tolérance orale (Krstić Ristivojević *et al.*, 2021).

★ Réactions indésirables aux aliments d'origine non immunologique

Une réaction non immunologique aux aliments est une réaction physiologique anormale, ne faisant pas intervenir de mécanismes immunologiques. Ce type de réaction peut donc survenir dès la première exposition à un aliment. Cette catégorie rassemble les intolérances alimentaires et les excès et indiscretions alimentaires (ingestion de matières inappropriées).

Parmi les intolérances alimentaires, on distingue les intolérances de type métabolique, pharmacologique, toxique ou idiosyncrasique (Cave, 2013).

Les intolérances de type métabolique correspondent à une inadéquation entre l'aliment ingéré et les capacités enzymatiques de l'individu. L'exemple le plus fréquent chez le chien et le chat est l'intolérance au lactose, secondaire à un déficit d'expression de la lactase. Le lactose non absorbé est alors à l'origine d'une diarrhée osmotique, et la fermentation bactérienne dans le côlon peut entraîner des flatulences, des douleurs abdominales et des vomissements (Cave, 2013; Deng *et al.*, 2015).

Les intolérances de type pharmacologique sont dues à l'action sur l'organisme de certaines substances, généralement des amines vasoactives telles que l'histamine. Le thon et le maquereau notamment en sont riches (Hungerford, 2010). Un excès d'ingestion de ces amines peut entraîner l'apparition de symptômes digestifs dans les trente minutes suivant l'ingestion (salivation, vomissement et diarrhée) (Cave, 2013).

Les intolérances de type toxique sont dues à l'action de toxines synthétisées par des micro-organismes présents dans l'alimentation (toxines bactériennes, aflatoxines, mycotoxines dont les aflatoxines produites par *Aspergillus*) ou de substances toxiques (théobromine contenue dans le chocolat, caféine, composés organosulfurés dans l'oignon, l'ail, le poireau ou l'échalotte). Lors d'une intoxication à la théobromine et à la caféine, les symptômes digestifs (vomissement, diarrhée) sont souvent associés à des symptômes cardio-respiratoires (arythmie) et neurologiques (hyperactivité, ataxie, convulsions). (Guilford *et al.*, 1994; Cave, 2013).

Les réactions idiosyncrasiques à un composé alimentaire ou réactions anaphylactoïdes provoquent la dégranulation des mastocytes sans sensibilisation préalable par les IgE. Ces réactions sont peu connues chez les carnivores domestiques. Même si leur rôle n'a pas été clairement démontré, les additifs alimentaires (conservateurs, agents émulsifiants, exhausteurs de goûts, colorants...) ont souvent été mis en cause lors de ces réactions (Roudebush, 1993; Cave, 2013).

★ *Allergènes incriminés*

Les allergènes mis en cause chez les carnivores domestiques sont principalement des protéines, de poids moléculaire compris entre 10 et 70 kDa (Kennis, 2006; Gaschen, Merchant, 2011). Plus rarement, des lipides, des conservateurs ou des colorants sont mis en cause.

Chez le chien, les allergènes les plus fréquemment rencontrés sont le bœuf, les produits laitiers, le blé, le poulet et l'agneau (Paterson, 1995; Chesney, 2002; Roudebush, 2013).

Bien que ces réactions ne soient pas systématiques, il existe des réactions croisées entre différents aliments, lors d'homologie de séquence d'au moins 70% entre deux protéines. Il a été montré que les IgG bovines sont proches des IgG ovines, ce qui aboutit à une réaction croisée entre les viandes bovines et ovines (Bernhisel-Broadbent, 1995; Verlinden *et al.*, 2006).

★ *Dysbiose intestinale et hypersensibilité alimentaire (Cave, 2013)*

La nourriture ingérée a un impact important sur la quantité, la diversité et l'activité métabolique de la flore intestinale. Un changement alimentaire trop brutal perturbe le microbiote intestinal et est une cause courante de diarrhée, voire de vomissements (Cave, 2013).

Ainsi, la dysbiose intestinale pourrait être une conséquence d'une intolérance alimentaire, mais est également soupçonnée en être une cause. En effet, le manque de métabolites bactériens pourrait altérer l'homéostasie intestinale, et le déséquilibre du microbiote pourrait mener à une dégradation partielle des antigènes d'origine alimentaires, produisant des peptides immunogènes aptes à traverser la barrière intestinale, ces différents facteurs prédisposant l'hôte au développement d'une hypersensibilité alimentaire (Craig, 2019; Caminero *et al.*, 2019).

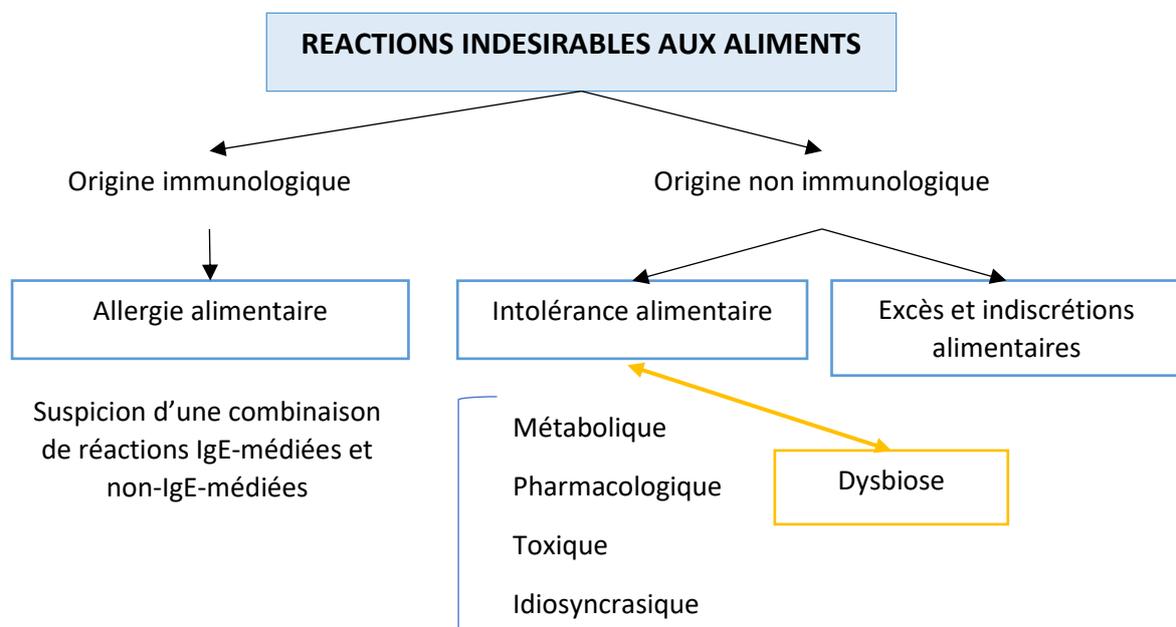


Figure 9 : Classification des réactions indésirables aux aliments chez le chien (modifié d'après Gaschen 2011 et Craig 2019)

2.2.1.4.2 Epidémiologie

★ Prévalence

La prévalence réelle reste inconnue, mais une étude rapporte une prévalence de 1 à 5% chez les chiens présentés chez le vétérinaire sans distinction du motif de consultation (Carlotti *et al.*, 1990; Wills, Harvey, 1994; Olivry, Mueller, 2017).

Les symptômes gastrointestinaux seuls sont observés chez 3 à 73% des chiens, selon si l'étude était menée par des dermatologues ou des internistes (Mueller, Olivry, 2018). L'association de signes gastrointestinaux et de signes cutanés est rapportée dans 19 à 27% des cas de réaction indésirable aux aliments (Mueller, Olivry, 2018). En cas d'association de signes gastrointestinaux et cutanés, des causes non allergiques de dermatite prurigineuse doivent d'abord être recherchées, telles qu'une ectoparasitose, une prolifération bactérienne ou fongique de surface ; des causes dysimmunitaires non alimentaires doivent également être écartées, telles qu'une dermatite allergique aux piqûres de puces (DAPP) et beaucoup plus rarement un pemphigus foliacé, un lymphome T cutanéomuqueux... (Proverbio *et al.*, 2010).

Si la prévalence des réactions indésirables aux aliments en médecine vétérinaire reste incertaine, cela est en grande partie dû à la difficulté de diagnostiquer ces affections, qui ne sont pas différenciables sur le plan clinique. La méthode diagnostique de référence est la mise en place d'un régime d'éviction durant 6 à 8 semaines, puis doit être suivie, après résolution des symptômes, d'une phase de provocation par réintroduction de l'aliment incriminé, au cours de laquelle les symptômes doivent réapparaître. L'accord du propriétaire est bien souvent difficile à obtenir pour la réalisation complète de cette démarche (Tapp *et al.*, 2002; Loeffler *et al.*, 2006). En revanche, dans le cadre plus général des entéropathies chroniques répondant à un changement d'alimentation, une amélioration des symptômes digestifs est attendue en sept à dix jours environ (Allenspach *et al.*, 2016; Volkmann *et al.*, 2017).

★ Age

Les signes cliniques peuvent apparaître à tout âge, mais plusieurs études rapportent une prévalence plus importante chez les chiens de moins d'un an (Verlinden *et al.*, 2006; Proverbio *et al.*, 2010; Gaschen, Merchant, 2011).

★ Sexe

Les études s'accordent sur l'absence de prédisposition de sexe dans la survenue des réactions indésirables aux aliments (Carlotti *et al.*, 1990; Proverbio *et al.*, 2010).

★ Race

Les chiens de race Boxer, West Highland White terriers, Labrador retriever, Bergers Allemands, Cocker et Springer Spaniel, Dalmatien et Rhodesian ridgeback sont des races rapportées comme étant plus à risque de développer une réaction indésirable aux aliments (Harvey, 1993; Rosser, 1993; Verlinden *et al.*, 2006; Picco *et al.*, 2008).

Des prédispositions raciales sont connues pour une forme particulière d'intolérance alimentaire : l'intolérance au gluten, illustré par la [Figure 10](#). Une hypersensibilité héréditaire contre les gliadines et les gluténines, les fractions protéiques du gluten, est rapportée chez le Setter irlandais et mène à des troubles gastro-intestinaux dès le jeune âge (diarrhée, vomissement, perte de poids). La mise en place d'un régime sans gluten permet la résolution des symptômes. (Hall *et al.*, 1992; Daminet, 1996; Garden *et al.*, 2000).

On décrit également chez le Border Terrier un syndrome de dyskinésie paroxystique (syndrome des crampes épileptoïdes, ou maladie de Spike) lié à une sensibilité au gluten (Lowrie *et al.*, 2015).



Figure 10 : Setter irlandais présentant une intolérance au gluten (crédit photo : German et Zentek)

2.2.1.4.3 Réactions indésirables aux aliments et syndrome de malassimilation

Parmi les différents types de réactions indésirables aux aliments, la plupart évoluent de manière aiguë et ne seront donc pas à l'origine d'un syndrome de malassimilation (intolérance alimentaire d'origine toxique et pharmacologique). De même, une intolérance au lactose, bien que pouvant provoquer une maldigestion, une malabsorption et une diarrhée osmotique, est rarement décrite comme pouvant engendrer un syndrome de malassimilation (Cave, 2013; Craig, 2019).

En revanche, certaines formes de réactions indésirables aux aliments peuvent mener à un tableau clinique associant une perte de poids importante et des troubles digestifs chroniques, en particulier lors d'intolérance au gluten, et plus généralement lors de réaction d'hypersensibilité de type IV (Cave, 2013).

L'intolérance au gluten, héréditaire chez le Setter irlandais, peut être responsable d'une entéropathie chronique. La pathogénie sous-jacente n'est à ce jour que partiellement élucidée, mais elle mettrait en jeu une réponse immunitaire à médiation cellulaire (Garden *et al.*, 2000; Biagi *et al.*, 2020). Les signes cliniques apparaissent chez le chiot, en moyenne entre quatre et sept mois, et incluent une perte de poids, un retard de croissance et des troubles digestifs chroniques et évoluant de manière intermittente (diarrhée, vomissements, dysorexie) (Biagi *et al.*, 2020). Cette affection reste rare chez le Setter irlandais, avec une prévalence estimée entre 0,8 et 1% (Polvi *et al.*, 1997), et est très peu ou pas décrite chez les autres races, hormis le Border Terrier chez qui la présentation clinique n'est pas celle d'une malassimilation mais de symptômes nerveux (Hall *et al.*, 1992; Daminet, 1996; Lowrie *et al.*, 2015).

Lors d'hypersensibilité alimentaire de type IV, une stimulation chronique par des antigènes alimentaires est à l'origine d'une inflammation locale médiée par les lymphocytes T, et peut être à l'origine d'un infiltrat lymphocytaire. De plus, les cytokines inflammatoires produites localement peuvent altérer la structure et la fonction de la barrière intestinale, menant à une perte de surface d'absorption et donc à une maldigestion et une malabsorption chroniques (Cave, 2013).

2.2.1.5 Hypocorticisme

2.2.1.5.1 Rappels sur l'anatomie et la physiologie des glandes surrénales

Les glandes surrénales sont constituées d'une médulla centrale, lieu de sécrétion des catécholamines, et d'un cortex périphérique, en charge de la sécrétion des glucocorticoïdes (cortisol essentiellement), des minéralocorticoïdes (aldostérone essentiellement) et des androgènes. Le cortex est divisé en trois couches, la zone glomérulée (responsable de la sécrétion d'aldostérone), la zone fasciculée et la zone réticulée (lieu de sécrétion des glucocorticoïdes), de la plus externe à la plus profonde (Kemppainen, Behrend, 1997).

Le cortisol, surnommé « l'hormone de stress », contribue à l'homéostasie de l'organisme. Parmi ses nombreux rôles, le cortisol stimule la néoglucogenèse et la glycogénolyse, le catabolisme lipidique et protéique, participe au maintien d'une pression artérielle normale et à l'intégrité de la muqueuse digestive (Peterson *et al.*, 1996; Kemppainen, Behrend, 1997). La synthèse et la sécrétion de cortisol sont régulées par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. (Feldman *et al.*, 2014).

L'aldostérone joue un rôle essentiel dans le maintien de la volémie et de l'homéostasie sodée et acido-basique, via notamment l'élimination du potassium. Sa libération est régulée par le système rénine-angiotensine, la kaliémie, la natrémie et la concentration en ACTH (*adreno corticotropic hormone* ou hormone adrénocorticotrope) (Feldman *et al.*, 2014).

2.2.1.5.2 Définition et étiologie

L'hypocorticisme, ou maladie d'Addison, est une maladie endocrinienne rare chez le chien, se définissant comme une insuffisance surrénalienne. On définit deux principales formes d'hypocorticisme : primaire ou secondaire.

L'hypocorticisme primaire résulte généralement d'un processus de destruction à médiation immune des glandes surrénales, qui s'atrophient de manière consécutive (Kintzer, Peterson, 1997).

L'hypocorticisme secondaire est dû à une diminution de la sécrétion d'ACTH par la glande hypophysaire. Les causes d'hypocorticisme secondaire spontané incluent la destruction de la glande hypophysaire par un processus néoplasique, une inflammation ou un trauma crânien (Feldman *et al.*, 2014). De plus, l'administration de glucocorticoïdes exogènes peut être à l'origine d'un hypocorticisme secondaire iatrogène (Feldman *et al.*, 2014).

Enfin, le terme d'hypocorticisme atypique est employé pour désigner les chiens présentant un déficit isolé en glucocorticoïdes, associé à une activité minéralocorticoïde intacte. Ainsi, ces chiens ne présentent pas d'anomalies électrolytiques. Le mécanisme pathogénique suspecté est une destruction sélective de la zone fasciculée, associée à une préservation de la zone glomérulée (Hatoya *et al.*, 2023).

2.2.1.5.3 *Epidémiologie*

La prévalence rapportée des cas d'hypocorticisme, qu'il soit spontané ou iatrogène, varie de 0,06 à 0,32% (Kelch, 1996; Hanson *et al.*, 2016).

Une prédisposition raciale est rapportée, ainsi qu'un caractère héréditaire, et concerne le Chien d'eau Portugais, le Caniche, le Retriever de la Nouvelle-Ecosse et le Bearded collie (Oberbauer *et al.*, 2002; Famula *et al.*, 2003; Oberbauer *et al.*, 2006; Hanson *et al.*, 2016).

L'âge moyen au moment du diagnostic est compris entre 4 et 5 ans, avec des valeurs extrêmes comprises entre 4 semaines et 16 ans (Kintzer, Peterson, 1997; Hughes *et al.*, 2007; Feldman *et al.*, 2014). Toutefois, les chiens présentant un hypocorticisme atypique sont plus âgés au moment du diagnostic, entre 6 et 7 ans en moyenne (Lifton *et al.*, 1996; Thompson *et al.*, 2007).

Les femelles représenteraient 64% des cas rapportés d'hypocorticisme (Hanson *et al.*, 2016). Les femelles de certaines races seraient prédisposées à développer un hypocorticisme, notamment chez le Golden Retriever (Hanson *et al.*, 2016).

2.2.1.5.4 *Présentation clinique*

Si la forme aiguë, ou crise addisonienne, est plus facilement identifiable (état de choc hypovolémique, léthargie, déshydratation, hypotension et bradycardie associés à des troubles digestifs), lors d'évolution chronique de la maladie, le tableau clinique est extrêmement vague et non spécifique. De plus, les signes cliniques sont intermittents chez plus de 50% des chiens (Lathan, Thompson, 2018). Les signes cliniques les plus fréquemment rapportés sont une léthargie, une anorexie ou une dysorexie ainsi que des vomissements. De la diarrhée, une perte de poids, ainsi qu'un syndrome polyuro-polydipsie sont également rapportés. (Peterson *et al.*, 1996; Haviland *et al.*, 2016).

Dans sa forme atypique, du fait d'un hypocortisolisme isolé, la présentation clinique est encore plus fruste. Les signes cliniques sont ceux liés à un déficit isolé en cortisol, en particulier la léthargie, l'anorexie, la diarrhée et les vomissements. Certains chiens présentent des anomalies biologiques, notamment une hypoalbuminémie dans 87% des cas, ou une hypocholestérolémie dans 76% des cas. L'association de ces deux anomalies est retrouvée chez 72% des chiens. Ainsi, lors de troubles digestifs associés à une hypoalbuminémie et/ou une hypocholestérolémie, il est judicieux d'inclure l'hypothèse d'un hypocorticisme atypique dans le diagnostic différentiel, bien que cette entité demeure très rare (Wakayama *et al.*, 2017).

2.2.1.5.5 Hypocorticisme et syndrome de malassimilation

Lors d'hypocorticisme, la pathogénie des troubles gastro-intestinaux n'est pas clairement élucidée. Elle serait toutefois multifactorielle, et mettrait en jeu une diminution de la motricité gastro-intestinale, une augmentation de la perméabilité vasculaire, une diminution de la perfusion tissulaire, une hypovolémie, ainsi qu'une stase vasculaire, pouvant mener à des hémorragies, des ulcères, une atrophie et une inflammation de la muqueuse digestive. En particulier, l'altération de la barrière intestinale et l'augmentation de la perméabilité vasculaire peuvent mener à un syndrome de malassimilation (Feldman *et al.*, 2014).

En outre, 17 à 39% des chiens atteints d'hypocorticisme présentent également une hypoalbuminémie modérée à sévère (Langlais-Burgess *et al.*, 1995; Peterson *et al.*, 1996; Klein, Peterson, 2010). L'origine de cette hypoprotéinémie reste incertaine à ce jour, mais pourrait être secondaire à un manque d'apport en nutriments suite à une anorexie, à une malabsorption des nutriments, à une fuite protéique digestive (résultant d'une inflammation marquée ou d'une ulcération de la muqueuse digestive) ou encore à une diminution de la synthèse en albumine (hépatopathie par hypovolémie et hypotension, hépatite chronique...) (Langlais-Burgess *et al.*, 1995; Lyngby, Sellon, 2016).

2.2.2 Hypermétabolisme

Différentes situations pathologiques peuvent entraîner une augmentation des dépenses énergétiques. Sous l'action de médiateurs de l'inflammation (cytokines) et d'hormones (cortisol, glucagon), une augmentation du catabolisme protéique, de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse et de la lipolyse se met en place en réponse à cette situation. On parle alors d'état hypermétabolique (Williams *et al.*, 2009). Dès lors, cette augmentation pathologique des besoins énergétiques peut être à l'origine d'un syndrome de malassimilation.

2.2.2.1 Processus infectieux

Tout processus infectieux, qu'il soit d'origine bactérienne, virale ou parasitaire, s'accompagne d'une augmentation des dépenses énergétiques. On observe en effet une augmentation du métabolisme énergétique avec augmentation de la synthèse protéique hépatique et de la demande en glucose. Sous l'effet de la sécrétion de différentes cytokines par les cellules de l'immunité (macrophages activés), l'organisme fait face à ces besoins en puisant dans ses réserves musculaires. Le muscle fournit ainsi les acides aminés nécessaires à la néoglucogenèse et à la synthèse protéique hépatique. Le stock de certains acides aminés, notamment de glutamine, peut alors être mis à mal. Ce déficit limite les capacités de réaction au stress métabolique, ainsi que le fonctionnement optimal de certains tissus tels que l'intestin (Beale *et al.*, 1999; Maisonneuve *et al.*, 2001).

2.2.2.2 Syndrome de cachexie

2.2.2.2.1 Cachexie tumorale

2.2.2.2.1.1 Définition

Si la présence physique de la tumeur ou des éventuelles métastases altère directement l'organisme, elle peut également être à l'origine d'effets délétères, à distance. Ces effets indirects sont désignés par le terme de « syndrome paranéoplasique », et sont généralement associés à une tumeur maligne (Vail *et al.*, 2019). Ces effets sont le plus souvent causés par la libération dans la circulation sanguine d'hormones, de cytokines ou de peptides produits par la tumeur, d'une spoliation ou d'une réponse de l'hôte à la présence de la tumeur, souvent à médiation immune (Vail *et al.*, 2019).

Le syndrome de cachexie fait partie des syndromes paranéoplasiques. Du fait de sa grande hétérogénéité dans sa présentation clinique, la définition et les critères diagnostiques de ce syndrome font l'objet de controverses. Toutefois, un consensus récent le définit comme un syndrome métabolique multifactoriel, associé à une maladie, et caractérisé par une perte continue de masse maigre éventuellement accompagnée d'une perte de masse grasseuse, ne répondant pas à une simple approche nutritionnelle (Ni, Zhang, 2020).

2.2.2.2.1.2 Epidémiologie

L'absence de marqueurs biologiques spécifiques de ce syndrome et la difficulté à le définir clairement rendent sa prévalence difficile à évaluer. Chez l'Homme, la prévalence varierait, en fonction du type de cancer, entre 31% lors de lymphome non Hodgkinien, et 87% lors de cancer pancréatique et gastrique (Dewys *et al.*, 1980). Le syndrome de cachexie semble toutefois moins fréquent chez le chien que chez l'Homme (Ogilvie *et al.*, 1992; 1997; Weeth *et al.*, 2007). Cela pourrait en partie s'expliquer par le fait que les types de cancers et leur fréquence soient très différents entre les chiens et l'Homme. Par exemple, les cancers primitifs pulmonaires, mammaires, coliques, gastriques et prostatiques, fréquemment associés à un syndrome cachectique chez l'Homme, sont plus rarement diagnostiqués chez le chien que chez l'Homme (Dewys *et al.*, 1980; Michel *et al.*, 2004).

Une des limites soulevées par plusieurs études est le manque de sensibilité du score corporel en tant que méthode diagnostique dans la détection d'un syndrome de cachexie chez les chiens. Au cours d'une étude où étaient évalués le score corporel et la perte de poids chez 100 chiens atteints de différents types de cancers, seuls 4% des chiens présentaient un score corporel inférieur ou égal à 3/9, tandis que 29% présentaient un surpoids, avec un score supérieur ou égal à 7/9. Toutefois, 23% avaient perdu plus de 10% de leur poids au cours des 12 mois précédant le diagnostic (Michel *et al.*, 2004).

De plus, une étude rétrospective réalisée sur plus de 1700 chiens atteints de différents cancers et 12800 chiens en bonne santé ne montre pas de différence de score corporel entre les chiens ayant une

tumeur à cellules rondes en comparaison des chiens sains, ni de différence de poids chez les malades par rapport à 6 à 12 mois avant que le cancer ne soit diagnostiqué (Weeth *et al.*, 2007).

2.2.2.2.1.3 Pathogénie

De nombreux mécanismes sont impliqués dans le développement de la cachexie, et tous ne sont pas totalement élucidés à ce jour. La majorité des connaissances actuelles sont issues d'études portant sur l'Homme ou le modèle murin. Ces mécanismes physiopathologiques sont présentés en [Figure 11](#).

★ *Facteurs cancéreux contribuant à l'état cachectique*

Plusieurs facteurs spécifiques aux états cancéreux contribueraient à l'instauration et l'amplification de l'état cachectique, sans modification de l'appétit.

Des cytokines pro-inflammatoires sont synthétisées au sein des tissus tumoraux (TNF α pour « tumor necrosis factor », IL-1 pour interleukine 1, IL-6 pour interleukine 6). La présence de ces cytokines tumorales est corrélée à l'intensité de l'inflammation systémique (Fukuyama *et al.*, 2007). Les études suggèrent leur influence majeure dans l'instauration d'un état cachectique, leur stimulation excessive menant à une insulino-résistance, une lipolyse sévère et une protéolyse au sein des tissus de stockage (Seruga *et al.*, 2008; Fearon *et al.*, 2012; Petruzzelli, Wagner, 2016).

Le « Proteolysis Inducing Factor » (PIF) est un facteur catabolique majeur, induisant une importante protéolyse ainsi qu'une diminution des synthèses protéiques dans les muscles squelettiques (Smith, Tisdale, 1993; Cariuk *et al.*, 1997), et contribuant à l'inflammation systémique en stimulation la production de protéine C réactive (CRP) et de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF α) (Watchorn *et al.*, 2005).

Le « Lipid Mobilizing Factor » (LMF) est un facteur lipolytique, provoquant une atrophie de la masse graisseuse par action directe sur les adipocytes, et ne semblant pas influencer la prise alimentaire (Khan, Tisdale, 1999; Tisdale, 2009).

★ *Perturbations métaboliques*

En réponse à l'action conjointe de facteurs tumoraux pro-inflammatoires et pro-cachectisants, ainsi que de la réponse inflammatoire de l'hôte, des perturbations métaboliques apparaissent. Ces troubles métaboliques s'établissent dès le début d'évolution de la tumeur, bien avant que les signes cliniques de la cachexie ne soient visibles.

Ces perturbations incluent des altérations des métabolismes glucidique, protéique et lipidique. De tels troubles métaboliques ont été identifiés chez des chiens atteints de lymphome (Vail *et al.*, 1990; Ogilvie *et al.*, 1993; 1994). Les priorités énergétiques de l'organisme sont ainsi redéfinies en orientant les voies métaboliques vers le maintien d'un environnement optimal pour la croissance tumorale.

- *Métabolisme glucidique*

Une perturbation du métabolisme glucidique a été mise en évidence chez les chiens atteints de lymphome (Vail *et al.*, 1990). Les besoins d'une cellule tumorale sont évalués quatre à cinq fois supérieurs à ceux d'une cellule saine (Mulligan, Tisdale, 1991). Ainsi, les cellules tumorales captent le glucose de manière massive.

Le phénomène de Warburg est l'élément central de l'accélération du métabolisme énergétique (Warburg *et al.*, 1927). En effet, les cellules cancéreuses empruntent une voie préférentielle de glycolyse anaérobie, convertissant le glucose en lactate, le lactate étant à nouveau converti en glucose par la voie de la néoglucogenèse hépatique. Ce cycle, appelé cycle de Cori, est très coûteux en énergie, car de rendement bien inférieur à celui de la voie aérobie, accélérant ainsi l'instauration d'un état de cachexie (Vail *et al.*, 1990; Tijerina, 2004).

Une insulino-résistance relative a été également rapportée chez les chiens atteints de cancer (Ogilvie *et al.*, 1992). Cela entraîne une diminution de la captation, de l'utilisation périphérique et du stockage du glucose, avec pour conséquence une augmentation de la glycémie (Heber *et al.*, 1986). On parle alors de diabète tumoral.

- *Métabolisme protéique*

En situation physiologique, lors d'un jeûne de courte durée, le glucose et les acides aminés sont mobilisés par le foie et le muscle afin de répondre à la demande métabolique. Puis, lorsque le jeûne se poursuit, les lipides deviennent le substrat énergétique préférentiel, et la masse protéique est ainsi préservée. Toutefois, cette adaptation métabolique ne se produit plus lors de cachexie cancéreuse. Le bilan azoté reste ainsi fortement négatif, peu importe le niveau des apports nutritionnels. Ceci explique qu'une approche purement nutritionnelle échoue à traiter la cachexie cancéreuse (Lerebours *et al.*, 2001).

La tumeur consomme une quantité importante d'acides aminés, issus de la protéolyse musculaire, pour ses propres synthèses, mais également comme substrat à la néoglucogenèse. Le catabolisme protéique est favorisé par plusieurs effecteurs tumoraux, les principaux étant le TNF α , l'IL-1, et le PIF (Argilés *et al.*, 2007).

L'utilisation préférentielle de certains acides aminés (glutamine et alanine principalement) est à l'origine d'un déséquilibre du profil plasmatique des acides aminés (Argilés *et al.*, 2007). Une carence en glutamine mène à une diminution de la réponse immunitaire de l'hôte, ainsi que de l'intégrité de la muqueuse intestinale (Souba, 1993).

Enfin, la synthèse protéique hépatique est orientée vers la production de protéines de la phase aiguë (fibrinogène, CRP), aux dépens de la synthèse d'autres protéines et notamment de l'albumine (Freeman, 2012).

- *Métabolisme lipidique*

La masse grasseuse représente 90% des réserves énergétiques d'un organisme sain. Or, ce niveau de réserve est affecté précocement au cours de la maladie cancéreuse, par exacerbation de la lipolyse sous l'action du LMF, et par diminution de la lipogenèse sous l'action des cytokines pro-inflammatoires, inhibitrices de la lipoprotéine lipase (Argilés *et al.*, 2007).

L'ensemble de ces perturbations métaboliques s'établissent très tôt au cours de la croissance tumorale, et constituent une première phase de la cachexie, dite silencieuse. Au fil du temps, la tumeur provoque une déplétion considérable des réserves de l'organisme, et lorsque celui-ci ne peut finalement plus pallier la demande énergétique croissante de la tumeur, les signes cliniques apparaissent progressivement.

★ *Malabsorption intestinale*

L'observation des modèles murins atteints de cachexie cancéreuse met en évidence une diminution marquée de l'absorption intestinale lipidique et glucidique. L'absorption des protéines et acides aminés est en revanche conservée (López-Soriano *et al.*, 1996; Gomes-Marcondes *et al.*, 1998).

Les mécanismes moléculaires contribuant à cette malabsorption intestinale ne sont pas élucidés à ce jour, mais une altération dans l'expression ou la localisation des transporteurs du glucose et des lipides est suspectée. Ce même mécanisme intervient lors de réalimentation après un jeûne prolongé (Habdol *et al.*, 2005; Rohm *et al.*, 2019). Une diminution de la néoglucogenèse intestinale pourrait également contribuer à la malabsorption glucidique (Martins *et al.*, 2017).

Dès lors, il peut résulter de ces différents phénomènes un syndrome de malassimilation, par un déséquilibre entre les besoins énergétiques accrus et la malabsorption des nutriments.

★ *Rôle du microbiote intestinal*

Le rôle du microbiote intestinal dans le métabolisme énergétique lors d'un syndrome de cachexie tumoral n'est que partiellement élucidé jusqu'ici.

Des souris atteintes de cachexie tumorale présentent une dysbiose intestinale, avec en particulier une altération de la population de *Lactobacillus spp.* La restauration de populations spécifiques de *Lactobacillus spp.* améliore les marqueurs d'atrophie musculaire, d'inflammation et de cachexie (Bindels *et al.*, 2012; 2016).

L'origine de cette dysbiose pourrait être le fruit de l'influence directe sur le microbiote de facteurs sécrétés par les cellules tumorales, ou de la malabsorption intestinale. De même, le rôle du microbiote dans le développement de la cachexie tumorale est incertain, mais l'on peut concevoir que les métabolites bactériens impactent le métabolisme énergétique des muscles, du foie ou du tissu adipeux. Le microbiote influence également le métabolisme des acides biliaires et du cholestérol, avec un impact sur l'absorption lipidique (Baothman *et al.*, 2016; Rohm *et al.*, 2019).

2.2.2.2.1.4 *Présentation clinique*

Les signes cliniques d'une cachexie néoplasique sont rarement observables lors de la phase d'installation du syndrome. Ils apparaissent progressivement au cours de l'évolution du processus tumoral associé. Ils consistent en une perte de poids malgré un appétit initialement conservé, une amyotrophie, ainsi qu'une faiblesse et une léthargie progressive (Chuzel, 2004; Freeman, 2012; Vail *et al.*, 2019). L'état cachectique peut être aggravé secondairement par une anorexie. En effet, l'état inflammatoire augmenté et la présence de cytokines (IL-1, IL-6) interfèrent avec l'équilibre des signaux anorexigènes et orexigènes (Freeman, 2012).

2.2.2.2.2 Autres états cachectisant

Au-delà des processus néoplasiques, le syndrome de cachexie peut accompagner d'autres affections chroniques et est notamment décrit lors d'insuffisance cardiaque congestive et de maladie rénale chronique chez le chien et le chat (Freeman, 2012). Cet état est associé à une diminution de l'espérance de vie chez le chien atteint d'insuffisance cardiaque congestive (Ineson *et al.*, 2019).

★ *Epidémiologie*

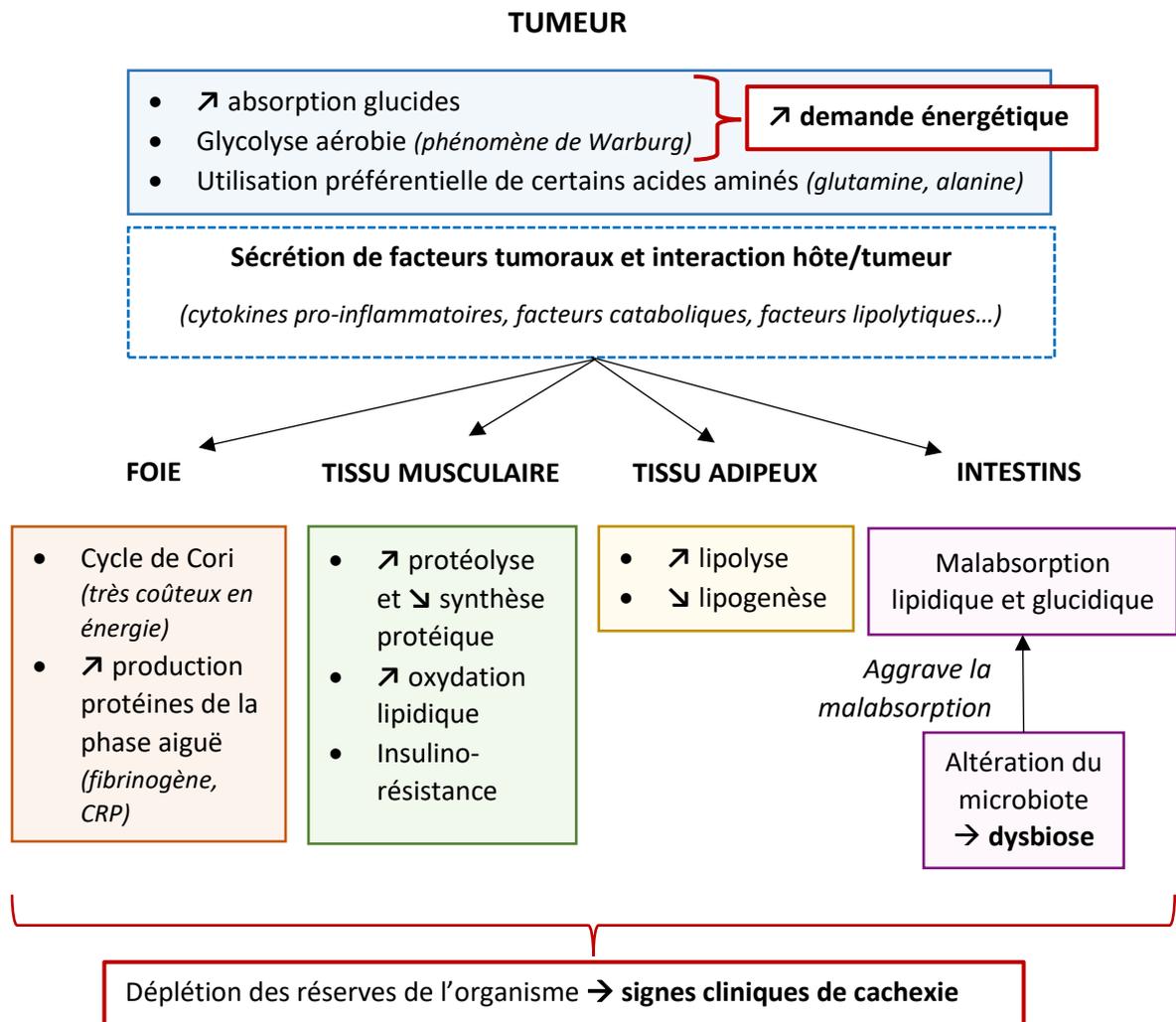
La prévalence de la cachexie cardiaque, basée sur la perte musculaire, varierait entre 48 et 69% chez les chiens atteints d'insuffisance cardiaque congestive (Freeman *et al.*, 1998; Beaumier *et al.*, 2018; Ineson *et al.*, 2019).

Chez le chat, la prévalence de la cachexie associée à une maladie rénale chronique, basée sur le score corporel et la perte de poids, varie de 36 à 81% selon les études, avec une médiane de perte de poids de 8,9 à 10,8% au cours des 6 à 12 mois précédant le diagnostic (DiBartola *et al.*, 1987; Elliott, Barber, 1998; Greene *et al.*, 2014). A ce jour, dans la littérature, aucun chiffre n'est rapporté concernant le chien.

★ *Pathogénie*

Lors d'inflammation chronique, les cytokines pro-inflammatoires sécrétées (TNF α , IL-1, IL-6, IFN γ pour Interféron- γ) orientent l'organisme vers un état catabolique avec une augmentation des dépenses énergétiques en parallèle à l'augmentation de la protéolyse et de la lipolyse. Ainsi, les maladies inflammatoires chroniques s'accompagnent d'une cachexie liée à la diminution des réserves adipeuses et musculaires. De plus, les cytokines interagissent avec le système nerveux central et l'équilibre entre les facteurs orexigènes et anorexigènes est rompu, menant à un état d'anorexie (Levine *et al.*, 1990; Anker, Coats, 1999).

Enfin, une malabsorption intestinale lipidique est observée, chez l'Homme, lors de syndrome cachectique associée à une insuffisance cardiaque congestive (King *et al.*, 1996). Cette malabsorption résulterait d'une ischémie mésentérique et d'une altération de la microcirculation dans l'intestin (Sandek *et al.*, 2008).



Déplétion des réserves de l'organisme → **signes cliniques de cachexie**

Figure 11 : Physiopathologie du syndrome de cachexie tumorale (modifié d'après Rohm et al, 2019)

2.2.2.3 Hyperthyroïdie

2.2.2.3.1 Définition et épidémiologie

L'hyperthyroïdie est une affection résultant d'une production et d'une sécrétion excessive de thyroxine (T₄) et de triiodothyronine (T₃) par la glande thyroïdienne.

L'hyperthyroïdie est la maladie endocrinienne la plus fréquente chez le chat âgé, affectant 4 à 11% des chats de plus de huit ans (McLean *et al.*, 2014), et atteint beaucoup plus rarement le chien. Chez le chien, elle est le plus souvent d'origine néoplasique, bien que des cas d'hyperthyroïdie d'origine exogènes soient rapportés, soit par ingestion accidentelle de lévothyroxine (Shadwick *et al.*, 2013), soit par ingestion de viande fraîche ou séchée contaminée par du tissu thyroïdien (cou, trachée, œsophage) (Köhler *et al.*, 2012; Zeugswetter *et al.*, 2013).

Les tumeurs de la thyroïde représentent 1,1% de l'ensemble des tumeurs canines, l'âge médian au diagnostic étant compris entre 10 et 15 ans, sans prédisposition de genre. Les Golden Retriever, Beagle, et Husky Sibérien sont plus à risque de développer des carcinomes thyroïdiens (Harari *et al.*, 1986; Klein *et al.*, 1995; Wucherer, Wilke, 2010). Contrairement aux chats, chez qui les tumeurs thyroïdiennes sont en général de petite taille et sécrétantes, les tumeurs thyroïdiennes canines sont généralement de grande taille, malignes, invasives, avec un haut risque métastatique, et seulement 10 à 20% sont hypersécrétantes (Leav *et al.*, 1976; Harari *et al.*, 1986; Bezzola, 2002). Chez le chien, 90% des tumeurs thyroïdiennes sont des carcinomes et adénocarcinomes (Hayes, Fraumeni, 1975; Carver *et al.*, 1995; Wucherer, Wilke, 2010).

2.2.2.3.2 Pathogénie

★ *Physiologie des hormones thyroïdiennes*

La T_4 , contenant quatre atomes d'iode, est sécrétée uniquement par la thyroïde. Elle représente 80 à 90% des hormones thyroïdiennes circulant dans le plasma, et constitue la forme de réserve.

La T_3 , contenant trois atomes d'iode, est issue de la sécrétion thyroïdienne mais également extra-thyroïdienne, par conversion de la T_4 en T_3 au sein des tissus cibles. Elle est la forme active des hormones thyroïdiennes, et représente 10 à 20% des hormones thyroïdiennes de la circulation sanguine. Les hormones thyroïdiennes circulent majoritairement sous forme liée à des protéines de transport.

La sécrétion des hormones thyroïdiennes est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire. La sécrétion de TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) par l'hypophyse, elle-même stimulée par la TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*) produite par l'hypothalamus, entraîne une augmentation des concentrations sériques en T_4 et T_3 . Les hormones thyroïdiennes exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les glucocorticoïdes, les œstrogènes, la somatostatine, la testostérone et une augmentation de la concentration sanguine en iodure inhibent la sécrétion de TRH et TSH (Rijnberk, Kooistra, 2010).

★ *Effets biologiques des hormones thyroïdiennes et conséquences d'une hyperthyroïdie*

Les hormones thyroïdiennes ont un impact sur le métabolisme général mais également sur quasiment l'ensemble des organes. Ainsi, un excès d'hormones thyroïdiennes se répercute sur l'appareil cardiovasculaire, les reins, le système digestif, la croissance et le remodelage du tissu osseux, la moelle osseuse, le système nerveux, et la vision (Syme, 2007; Scott-Moncrieff, 2014).

○ *Métabolisme énergétique*

Les hormones thyroïdiennes exacerbent le métabolisme basal en augmentant la consommation d'oxygène de différents tissus. Elles agissent sur le métabolisme glucidique par augmentation de la néoglucogénèse, de la glycogénolyse ainsi que de l'utilisation du glucose par les cellules, sur le métabolisme des lipides en accroissant la sensibilité du tissu adipeux aux hormones stimulant la lipolyse, et sur le métabolisme protéique par l'augmentation de la synthèse et du catabolisme des protéines (Baral, Peterson, 2012).

Ainsi, l'hyperthyroïdie est à l'origine d'un amaigrissement par diminution de la masse adipeuse, une fonte musculaire ainsi que d'une dépense accrue d'énergie, avec apparition d'une polyphagie en tant que mécanisme compensatoire (Baral, Peterson, 2012).

- *Système digestif et vitamine B12*

Les hormones thyroïdiennes agissent sur le système digestif en augmentant la motricité intestinale. La diminution du temps de transit qui en découle peut être à l'origine d'une malabsorption des nutriments, en particulier des lipides. Dès lors, de la diarrhée et une stéatorrhée peuvent être observées. Des vomissements peuvent également être associés, car les hormones thyroïdiennes stimulent directement le centre du vomissement (Daher *et al.*, 2009; Scott-Moncrieff, 2014).

Le métabolisme de la vitamine B12 est également perturbé, avec une augmentation de son catabolisme et de sa consommation systémique, ainsi qu'une accélération du transit intestinal à l'origine d'une malabsorption de la vitamine B12 (Cook *et al.*, 2011).

- *Appareil cardio-vasculaire*

Par stimulation des récepteurs β -adrénergiques, l'hyperthyroïdie est à l'origine d'une modification du comportement, avec un état d'hyperactivité et de nervosité. Cet effet β -stimulant est également à l'origine d'un effet chronotrope et inotrope positif ainsi que d'une augmentation du débit cardiaque. Une tachycardie, une arythmie, une cardiomyopathie et une hypertension artérielle peuvent ainsi découler de ces perturbations (Syme, 2007).

- *Thermorégulation*

De plus, l'augmentation du catabolisme glucidique, lipidique et protéique active les mécanismes de thermogénèse. Une thermophobie, une hyperthermie ainsi qu'une polyuro-polydipsie peuvent être associés à ces perturbations (Scott-Moncrieff, 2014).

2.2.2.3.3 *Présentation clinique*

Chez le chien, les tumeurs thyroïdiennes sont associées dans environ 60% des cas à un état clinique d'euthyroïdie, dans 30% des cas à un état d'hypothyroïdie, et dans seulement 10% des cas à un état d'hyperthyroïdie (Harari *et al.*, 1986; Worth *et al.*, 2005; Barber, 2007).

La plupart des chiens atteints de tumeurs de la thyroïde ne présentent pas de signes cliniques d'hyperthyroïdie. En effet, le plus fréquemment, à l'examen clinique, seule une masse cervicale ventrale ou ventro-latérale est palpable, et peut être associée à des signes cliniques en lien avec l'effet de masse ainsi que le caractère localement invasif de la tumeur (Leav *et al.*, 1976; Harari *et al.*, 1986; Carver *et al.*, 1995; Klein *et al.*, 1995).

Une étude rétrospective, portant sur 36 chiens atteints de carcinomes thyroïdiens rapporte une augmentation de la thyroïdémie chez 31% des chiens, mais seulement deux d'entre eux (soit 6%) présentaient des signes cliniques d'hyperthyroïdie (Worth *et al.*, 2005). Une étude plus ancienne avait

mis en évidence des signes cliniques chez 22% des chiens atteints de tumeurs thyroïdiennes (Leav *et al.*, 1976).

Les signes cliniques d'hyperthyroïdie incluent une polyuro-polydipsie, une perte de poids associée à de la polyphagie, de la diarrhée, de la fatigue, une intolérance à la chaleur, de la nervosité, ou encore de l'hyperactivité. A l'examen clinique, une tachycardie, un souffle cardiaque et une hypertension artérielle peuvent être détectés (Leav *et al.*, 1976; Bezzola, 2002; Looney, Wakshlag, 2017).

Ainsi, une hyperthyroïdie peut être à l'origine d'un syndrome de malassimilation chez le chien, très rarement toutefois, au vu de la très faible prévalence de cette affection.

2.2.3 Spoliation par parasitisme digestif

Les jeunes chiens sont particulièrement susceptibles de présenter une endoparasitose (Barutzki, Schaper, 2013; 2013). D'après une étude récente réalisée en Allemagne sur 171 jeunes chiens, des endoparasites étaient détectés chez 41,2% d'entre eux, *Giardia duodenalis* étant le plus fréquent (29%), suivi de *Cryptosporidium spp* (9,1%) puis de *Cystoisospora spp* (7,3%) (Murnik *et al.*, 2023).

Nous allons nous pencher particulièrement sur ces trois parasites, susceptibles d'engendrer une diarrhée et un syndrome de malassimilation, notamment par leur action spoliatrice.

2.2.3.1 Giardiose

La giardiose est une parasitose digestive zoonotique, fréquente chez le chien, causée par le protozoaire *Giardia duodenalis*.

2.2.3.1.1 Epidémiologie et facteurs de risque

La prévalence de la giardiose canine reste difficile à estimer et varie notamment en fonction des méthodes diagnostiques utilisées. Elle serait proche des 28% en France, d'après une étude menée sur plus de 8500 chiens en Europe, entre 2005 et 2006 (Epe *et al.*, 2010).

Plusieurs facteurs de risque ont été étudiés chez le chien. Le jeune âge (moins de 1 an), la vie en collectivité et la pratique de la chasse sont des facteurs de risques avérés (Scaramozzino P *et al.*, 2009; Bouzid *et al.*, 2015), le risque de contamination étant plus élevé en collectivité et lors de l'expression de comportements exploratoires.

De plus, une co-infection par d'autres parasites intestinaux, notamment *Cystoisospora sp.* et *Cryptosporidium sp* augmenterait respectivement de 2 à 5 fois le risque de développer une giardiose (Tangtrongsup S *et al.*, 2020).

2.2.3.1.2 Pathogénie

Les mécanismes de l'entéropathogénicité de *G. duodenalis* sont présentés en [Figure 12](#). Bien qu'ils ne soient pas entièrement élucidés, ces mécanismes incluraient l'adhésion des trophozoïtes aux microvillosités des entérocytes, causant à la fois des lésions microvillositaires et une inhibition des enzymes de la bordure en brosse (disaccharidases principalement). Il en résulterait une diminution de la surface d'absorption d'eau, de sodium et de polysaccharides. La compétition entre les trophozoïtes et l'hôte diminuerait également l'absorption des nutriments (Deselliers L *et al.*, 1997; Adam, 2021).

De plus, l'adhérence du parasite à la bordure en brosse entraînerait l'induction de cytokines et l'intervention des cellules de l'immunité innée (macrophages, cellules dendritiques), à l'origine d'une apoptose de cellules épithéliales. La perméabilité intestinale serait alors augmentée, ainsi que le péristaltisme intestinal, à l'origine d'une diarrhée et d'une malassimilation (Deselliers L *et al.*, 1997; Fink, Singer, 2017; Allain *et al.*, 2019).

Par ailleurs, en modulant la disponibilité des ressources pour la flore digestive, *G. duodenalis* entraînerait également des perturbations du microbiote intestinal chez le chien (Boucard *et al.*, 2021), aggravant ainsi la malabsorption des nutriments (Einarsson E *et al.*, 2016; Fink, Singer, 2017; Barash *et al.*, 2017). De plus, la réponse immunitaire et la composition du microbiote intestinal semblent intrinsèquement liées. En effet, la composition du microbiote influe sur la réponse immunitaire adaptative *via* l'activation des lymphocytes T. A l'inverse, la réponse immunitaire module la composition du microbiote, par différents mécanismes (mucus, peptides anti-microbiens, oxide nitrique, immunoglobulines A) (Fink, Singer, 2017).

Finalement, l'interaction entre les facteurs parasitaires, la réponse immunitaire de l'hôte et le microbiote intestinal conduirait au développement des différentes formes de la giardiose, qu'elles soient asymptomatiques ou symptomatiques (Fink, Singer, 2017; Adam, 2021).

2.2.3.1.3 Présentation clinique

Plusieurs formes de giardiose canines existent, allant d'une forme asymptomatique jusqu'à une diarrhée chronique avec malabsorption. Parmi l'ensemble des chiens atteints de giardiose, 14,3% sont cliniquement asymptomatiques (Epe *et al.*, 2010).

Lors de formes symptomatiques de giardiose, les signes cliniques les plus fréquemment observés sont une diarrhée de l'intestin grêle (aigüe ou chronique, pouvant être intermittente), sans altération de l'état général. Plus rarement, des vomissements, de l'anorexie, de la léthargie et une stéatorrhée (présence de matières grasses dans les selles) consécutives à une maldigestion des graisses sont rapportés (Kirkpatrick, 1987). Chez certains chiens, la giardiose est à l'origine d'une malassimilation chronique, et une perte de poids peut alors être constatée (Tangtrongsup, Scorza, 2010). Les formes plus sévères de giardiose clinique sont généralement observés chez le chiot, chez qui un retard de croissance peut être observé (Boucard *et al.*, 2021).

Selon les études, 11% à 27% des chiens présentant une diarrhée aigüe ou chronique présenteraient une giardiose (Claerebout E *et al.*, 2009; Epe *et al.*, 2010; Volkmann *et al.*, 2017). Tout chien présentant une diarrhée devrait donc être suspecté de giardiose.

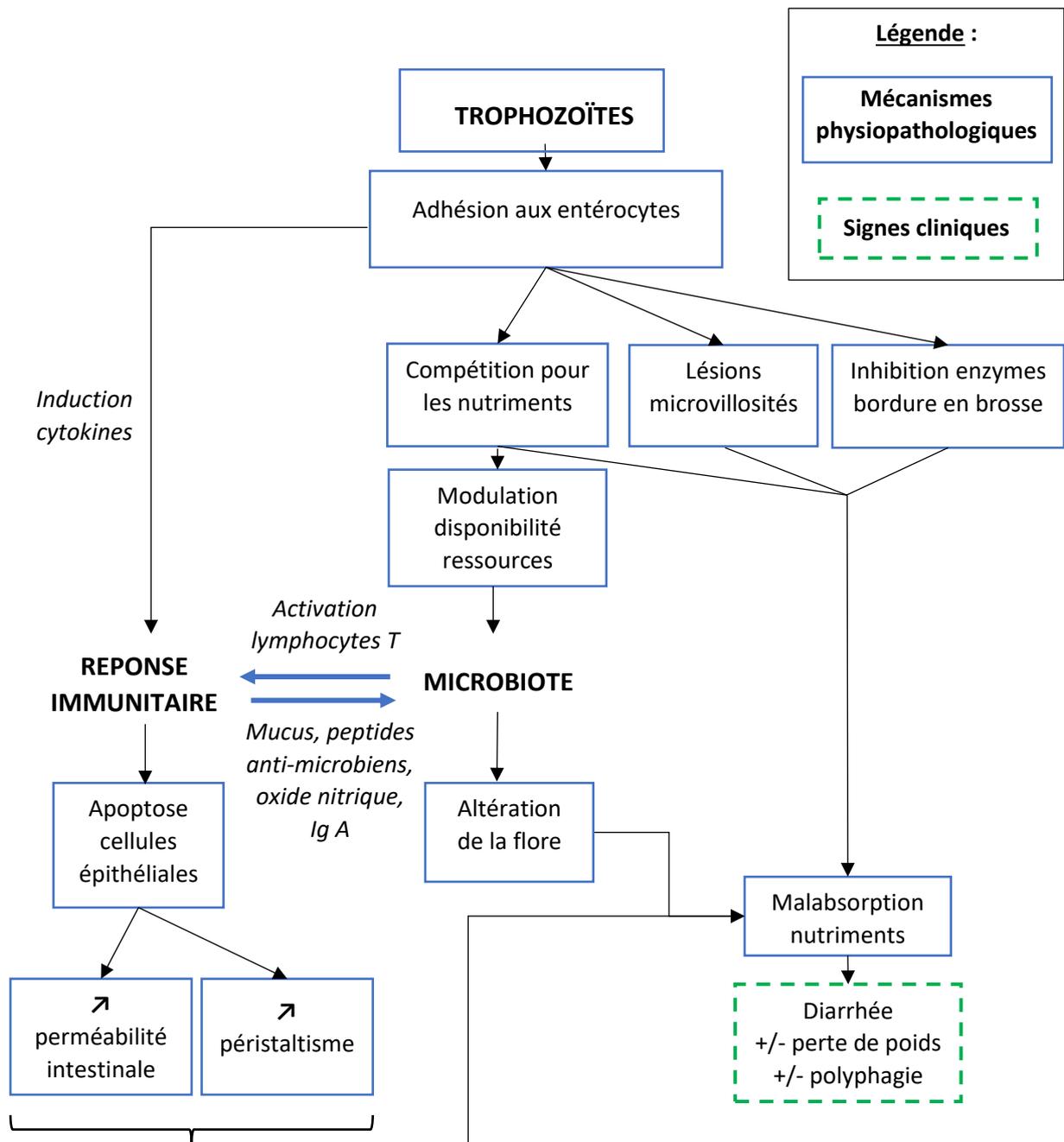


Figure 12 : Physiopathologie de la giardiose canine (modifié d'après Fink et Singer, 2017)

La réponse immunitaire de l'hôte, le microbiote et les trophozoïtes (forme asexuée de *Giardia* spp.) interagissent ensemble et contribuent au développement et à l'évolution clinique de l'infection. Les différents mécanismes reposent sur le pouvoir pathogène du parasite, l'altération de la composition du microbiote et l'activation de réponses immunitaires.

2.2.3.2 Coccidioses

Les coccidioses sont des protozooses de l'intestin grêle comprenant notamment les genres *Cystoisospora spp.*, anciennement dénommé *Isoospora spp.*, et *Cryptosporidium spp.*

2.2.3.2.1 Cystoisosporose

Lors de coccidiose à *Cystoisospora spp.*, le chien s'infecte par ingestion d'oocystes sporulés dans l'environnement, ou par ingestion d'hôtes paraténiques (rongeurs, ruminants), conservant le parasite sous forme latente.

La cystoisosporose est généralement asymptomatique. Toutefois, une infection primaire peut survenir durant la période d'allaitement et de post-sevrage, de l'âge de 3 et 10 semaines. Chez le chiot, l'infection provoque une diarrhée parfois associée à des glaires ou du sang. Dans les cas les plus graves, une léthargie, une anorexie et un retard de croissance peuvent être observés (Mitchell *et al.*, 2007; Houk *et al.*, 2013; Dubey, Lindsay, 2019).

Les lésions histologiques observées sur des chiens infectés expérimentalement par *C. canis* incluent une atrophie villositaire, une dilatation des vaisseaux lymphatiques et une hypertrophie des plaques de Peyer (Mitchell *et al.*, 2007).

2.2.3.2.2 Cryptosporidiose

La cryptosporidiose canine est une parasitose digestive causée majoritairement par le protozoaire *Cryptosporidium canis*, et plus rarement par *C. parvum*, qui est un agent zoonotique (Uehlinger *et al.*, 2013; Gil *et al.*, 2017; Julien *et al.*, 2019).

Les oocystes sont la forme responsable de la transmission du parasite, celle-ci se faisant de manière directe, par ingestion d'oocystes dans les selles, ou de manière indirecte, par contamination de l'environnement (Hunter, Thompson, 2005).

Les oocystes, forme responsable de la transmission du parasite, sont plus fréquemment détectés chez les jeunes chiens que chez les chiens plus âgés, la prévalence étant la plus élevée chez les chiens âgés de 10 semaines à 5 mois. Ces résultats peuvent s'expliquer par l'immaturité du système immunitaire (Hamnes *et al.*, 2007; Itoh *et al.*, 2019; Homem *et al.*, 2019).

La forme asymptomatique est la plus fréquente, mais des formes aiguës et chroniques, avec diarrhée et perte de poids, sont parfois rapportées (Miller *et al.*, 2003; Thompson R *et al.*, 2008). Toutefois, *C. canis* étant également détecté chez des chiens sains, et parfois présent concomitamment à d'autres affections, telles que la parvovirose (Denholm *et al.*, 2001), il est difficile de prouver que *C. canis* puisse être l'agent primitivement responsable d'un tel tableau clinique.

2.2.4 Altération de la barrière de la muqueuse

2.2.4.1 Entéropathie chronique répondant à l'administration d'immunosuppresseurs

2.2.4.1.1 Définitions et classifications

Les entéropathies inflammatoires chroniques (EIC) canines sont caractérisées par des troubles digestifs évoluant depuis plus de trois semaines, pour lesquels les causes extra-digestives, infectieuses et néoplasiques ont été exclues (Dandrieux, 2016).

La classification des entéropathies inflammatoires chroniques a évolué en parallèle de la progression des connaissances en médecine vétérinaire, conduisant à une amélioration de la démarche diagnostique et thérapeutique.

Tandis qu'une classification plus ancienne s'appuyait sur le type lésionnel à l'examen histologique (entérites lymphoplasmocytaire, neutrophilique, éosinophilique et granulomateuse), la classification la plus récente repose sur la réponse aux différents essais thérapeutiques (Dandrieux, 2016) :

- Entéropathies chroniques répondant au changement d'alimentation (ERCA ou, en anglais, FRE pour *Food Responsive Enteropathy*), englobant les réactions adverses aux aliments ;
- Entéropathies chroniques répondant à l'administration d'antibiotiques (ERA ou, en anglais, ARE pour *Antibiotic Responsive Enteropathy*), encore plus récemment rebaptisées dysbioses primaires ;
- Entéropathies répondant à l'administration d'immunosuppresseurs (ERIS ou, en anglais, IRE pour *Immunomodulatory Responsive Enteropathy*) ;
- Entéropathies réfractaires (ER ou, en anglais, NRE pour *Non-Responsive Enteropathy*).

En effet, de nombreuses études chez le chien ont montré que le type d'inflammation de la paroi intestinale ne renseigne que très partiellement sur son origine, et que l'apparition d'une inflammation intestinale est la résultante d'une combinaison complexe de multiples facteurs (génétiques, environnementaux, alimentaires, immunitaires...) (Craven *et al.*, 2004; Allenspach *et al.*, 2007; Jergens *et al.*, 2016). De plus, le statut inflammatoire de la muqueuse n'est que l'un des paramètres d'intérêt pour l'exploitation des biopsies. Ce constat amène à privilégier la réponse aux épreuves thérapeutiques plutôt qu'à la systématisation des biopsies digestives.

Cependant, certaines entités s'intègrent difficilement dans cette classification, car elle ne tient pas compte des données lésionnelles ou mécanistiques lorsque celles-ci sont connues. C'est le cas des entéropathies avec perte de protéines, ou entéropathies exsudatives (PLE pour *Protein Losing Enteropathy*). Les causes de ces affections sont multiples : elles peuvent parfois répondre à un changement alimentaire, ou bien nécessiter un traitement immunomodulateur afin de contrôler un processus inflammatoire, ou encore une thérapie anti-cancéreuse dans le cas de lymphome digestif diffus.

Les cas d'ERCA et d'ERA étant rarement à l'origine de signes cliniques importants de malassimilation, nous allons nous concentrer dans cette partie sur les ERIS, puis sur les entéropathies avec perte de protéines dans la partie 2.2.4.2.1 *Entéropathie avec perte de protéines*.

2.2.4.1.2 Pathogénie

A ce jour, l'étiologie exacte des entéropathies chroniques demeure inconnue, tant chez l'Homme que chez les carnivores domestiques. Concernant la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse chez l'Homme, le paradigme actuel inclut des interactions complexes entre le génome de l'hôte, les antigènes alimentaires, le microbiote intestinal, ainsi qu'un dérèglement des réponses immunitaires de l'hôte (Sartor, 2006; De Souza, Fiocchi, 2016). Les études chez le chien suggèrent la même étiologie multifactorielle dans le développement des entéropathies chroniques bien que les entéropathies du chien soient très différentes de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse de l'homme. La prédisposition génétique et le dérèglement du système immunitaire intestinal joueraient un rôle prépondérant dans le développement des ERIS (Allenspach, 2011).

Un défaut primaire de reconnaissance des bactéries commensales ou pathogènes par les récepteurs de l'immunité innée stimulerait la production par les cellules de cytokines pro-inflammatoires, telles que IL-17 et TNF. Il en découlerait une destruction tissulaire ainsi que des lésions des cellules épithéliales, augmentant la perméabilité intestinale et permettant un passage exagéré d'antigènes à travers la muqueuse intestinale. Face à cette surstimulation du système immunitaire, les mécanismes régulateurs ne parviendraient plus à juguler la réaction inflammatoire (Allenspach, 2011).

Plusieurs études documentent l'existence d'une immunité innée hyperactive, par mise en évidence d'une surexpression intestinale de certains récepteurs de l'immunité innée (TLR2, TLR4, TLR9 ; TLR pour « Toll-like receptor ») chez les chiens atteints d'entéropathie chronique (Burgener *et al.*, 2008; McMahan *et al.*, 2010). De plus, la surexpression de TLR2 duodénale est corrélée positivement à la gravité clinique de la maladie (Allenspach *et al.*, 2007).

D'autres études apportent les preuves d'une dérégulation de l'immunité humorale chez le chien atteint d'ERIS, notamment par une production diminuée d'IgA par la muqueuse duodénale, une immunoglobuline jouant un rôle majeur dans la protection de la muqueuse digestive (Day, Penhale, 1988; Hernandez Rodriguez, 2020). De plus, un déficit sélectif en IgA a été mis en évidence chez le Berger allemand cliniquement sain, comparé à d'autres races témoins, pouvant expliquer la prédisposition de cette race dans le développement d'entéropathies inflammatoires chroniques (Batt *et al.*, 1991; Littler *et al.*, 2006).

Il résulte de ces différents mécanismes une inflammation chronique de la muqueuse intestinale, à l'origine d'un défaut d'absorption des nutriments, voire d'une fuite de protéines sériques, menant ainsi à une malassimilation (Tolbert *et al.*, 2022).

2.2.4.1.3 *Epidémiologie*

★ *Entéropathies inflammatoires chroniques*

Les entéropathies inflammatoires chroniques représentent la cause la plus fréquente de signes digestifs chroniques chez le chien, avec une fréquence de 71% (Allenspach, Gaschen, 2003; Volkmann *et al.*, 2017).

Parmi les chiens atteints d'entéropathie chronique, deux tiers d'entre eux appartiennent à la catégorie des entéropathies répondant au changement alimentaire (Allenspach *et al.*, 2016; Volkmann *et al.*, 2017).

★ *ERIS*

Parmi les causes d'entéropathie inflammatoire chronique, les entéropathies répondant à l'administration d'immunosuppresseurs, moins fréquentes, représentent 19,2 à 23% des cas (Allenspach *et al.*, 2016; Volkmann *et al.*, 2017).

L'âge moyen au moment du diagnostic est autour de 6 ans, avec des valeurs extrêmes entre 2 ans et 13 ans. Il n'y a pas de prédisposition de sexe (Jergens *et al.*, 1992; Craven *et al.*, 2004; Allenspach *et al.*, 2007; 2016).

Les petites races telles que le Yorkshire Terrier, le West Highland White Terrier et le Teckel sont surreprésentées (Allenspach *et al.*, 2007). De plus, le Berger allemand montre une susceptibilité accrue de développer une entéropathie répondant à l'administration d'antibiotiques, mais également une ERIS (Batt *et al.*, 1983; German *et al.*, 2001; Littler *et al.*, 2006).

2.2.4.1.4 *Présentation clinique*

Le tableau clinique le plus fréquemment observé, très peu spécifique, associe de la diarrhée (observée dans 89% des cas), des vomissements (73%) et une perte de poids (50%). Une anorexie ou une dysorexie est observée dans 19% des cas, tandis que 15% présentent une polyphagie (Craven *et al.*, 2004).

Les troubles digestifs évoluent le plus souvent de manière intermittente, avec des phases d'exacerbation des signes cliniques, en alternance avec des périodes de rémission spontanée. La durée moyenne d'évolution des signes cliniques est de 13,8 mois avant que le diagnostic ne soit établi (Jergens *et al.*, 2003; Craven *et al.*, 2004).

La survenue de complications, telles qu'une hypocobalaminémie ou des pertes protéiques, aggravent les signes cliniques. De l'ascite, un épanchement pleural, ou encore des œdèmes périphériques peuvent être la conséquence de pertes protéiques plasmatiques trop importantes (Craven *et al.*, 2004; Bota *et al.*, 2016).

2.2.4.2 Lymphangiectasie

2.2.4.2.1 Entéropathie avec perte de protéines

Le terme d'entéropathie avec perte de protéines, ou entéropathie exsudative, désigne un syndrome caractérisé par une fuite digestive anormale de protéines (Ridyard, 2020). Il en résulte une hypoalbuminémie, voire une panhypoprotéïnémie quand la synthèse hépatique ne suffit plus à compenser les pertes (Dossin, Lavoué, 2011).

La prévalence de cette affection n'est pas connue, mais une hypoalbuminémie significative (< 20 g/L) est constatée chez 21% des chiens atteints d'entéropathie chronique (Allenspach *et al.*, 2007).

La fuite de protéines plasmatiques, observée lors de nombreuses affections digestives, peut survenir par trois mécanismes majeurs (Craven, Washabau, 2019) :

- Par obstruction lymphatique, mécanique ou fonctionnelle, menant à un défaut de drainage de la lymphe et une fuite de liquide lymphatique riche en protéines et en lipides vers la lumière intestinale. C'est le cas lors de lymphangiectasie (primaire ou secondaire) et de lymphangite. Une compression des voies lymphatiques et du canal thoracique peut aussi survenir lors de néoplasies digestives (adénocarcinome, léiomyosarcome, lymphome, tumeur stromale gastro-intestinale ou GIST pour « gastrointestinal stromal tumor »), ou lors d'insuffisance cardiaque congestive droite.
- En conséquence d'une altération marquée de la paroi intestinale, non érosive (maladie des cryptes), érosive et/ou ulcérate (entéropathie chronique inflammatoire, néoplasie, infection à *Parvovirus*, hypocorticisme), augmentant la perméabilité de la muqueuse.
- Par augmentation de la perméabilité vasculaire, stimulée par la libération de médiateurs cellulaires, et provoquant une sortie de fluides. C'est le cas par exemple lors d'activation des mastocytes, ou de gastroentéropathie éosinophilique.

Un même processus pathologique peut mettre en jeu ces trois mécanismes à la fois (Peterson, Willard, 2003). Le Tableau II récapitule l'étiologie de ce syndrome chez le chien, tandis que la [Figure 13](#) illustre les principaux mécanismes physiopathologiques associés.

Chez le chien, les entéropathies avec perte de protéines sont fréquemment la conséquence d'ERIS. Nous allons nous concentrer dans cette partie sur une autre cause majeure d'entéropathie exsudative : la lymphangiectasie. Cette dernière représenterait 46% des cas d'entéropathie exsudative (Craven, Washabau, 2019). La présentation clinique de cette affection sera détaillée dans la deuxième partie de ce manuscrit, au point 1.2.1 *Entéropathie avec perte de protéines*.

Tableau II : Etiologie des entéropathies avec perte de protéines chez le chien (modifié d'après Craven et Washabau, 2019)

MECANISME		AFFECTIONS ASSOCIEES
Obstruction lymphatique		<ul style="list-style-type: none"> • Lymphangiectasie (primaire et secondaire) • Lymphangite • Néoplasie digestive • Insuffisance cardiaque congestive droite
Altération de la muqueuse intestinale	<i>Non érosive</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie des cryptes
	<i>Erosive ou ulcération</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Entéropathie inflammatoire chronique • Néoplasie • Infection à <i>Parvovirus</i> • Hypocorticisme
Augmentation de la perméabilité vasculaire		<ul style="list-style-type: none"> • Dégranulation mastocytaire (mastocytome) • Gastroentéropathie éosinophilique

2.2.4.2.2 Définition

La lymphangiectasie intestinale est une affection caractérisée par la dilatation des vaisseaux lymphatiques de la muqueuse intestinale, ou de couches plus profondes (sous-muqueuse, musculuse, séreuse, mésentère). L'obstruction du flux lymphatique a pour conséquence la fuite de liquide lymphatique vers la lumière intestinale (Kull *et al.*, 2001; Dossin, Lavoué, 2011).

La lymphangiectasie intestinale peut être primaire (congénitale ou idiopathique) ou secondaire à une affection associée à une inflammation de la muqueuse (ERIS, néoplasie intestinale, parvovirose) (Dossin, Lavoué, 2011).

Toutefois, la distinction entre une lymphangiectasie primaire et secondaire représente bien souvent un véritable défi chez le chien. En effet, une fuite du liquide lymphatique dans la lumière intestinale peut induire une inflammation secondaire (Dossin, Lavoué, 2011).

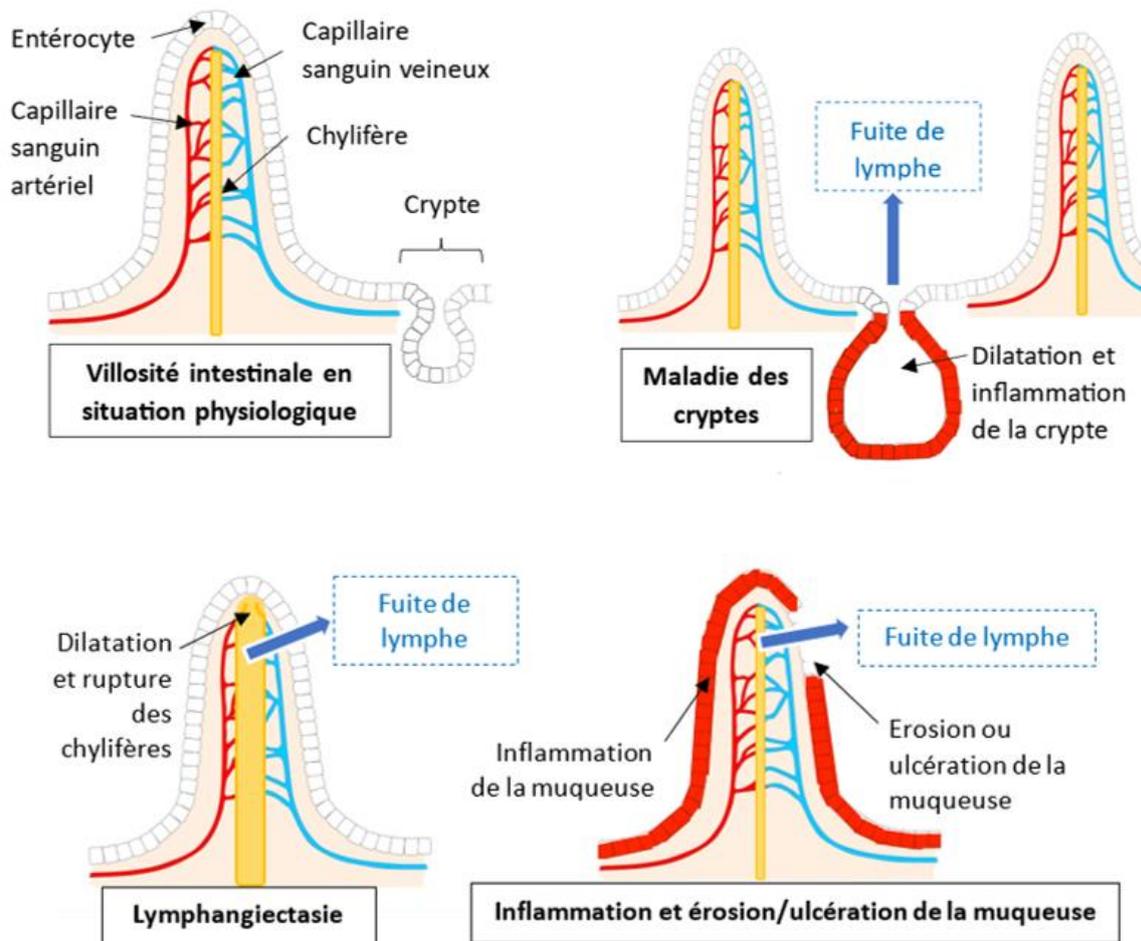


Figure 13 : Principaux mécanismes physiopathologiques à l'origine d'une entéropathie avec perte de protéines (modifié d'après Craven et Washabau, 2019)

2.2.4.2.3 Pathogénie

★ Rôles des vaisseaux lymphatiques intestinaux

Le système lymphatique intestinal joue un rôle crucial dans le drainage du liquide interstitiel vers la circulation veineuse, le transport des lipides, et l'immunorégulation.

○ Absorption et transport des lipides et vitamines liposolubles

Les vaisseaux lymphatiques de l'intestin grêle portent le nom de chylifères. Ils transportent une lymphe très riche en acides gras et en vitamines liposolubles, absorbés depuis les entérocytes sous forme de chylomicrons, avant de rejoindre la circulation veineuse (Craven, Washabau, 2019).

○ *Surveillance immunitaire*

Les vaisseaux lymphatiques jouent également un rôle majeur de surveillance immunitaire, étant la principale voie conduisant les antigènes et les lymphocytes de la périphérie vers les tissus du système immunitaire, et notamment le GALT (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*), tissu lymphoïde associé au tube digestif (Craven, Washabau, 2019).

Constitué des plaques de Peyer, de la lamina propria, des lymphocytes intra-épithéliaux et des nœuds lymphatiques mésentériques, le GALT comprend environ 80% des lymphocytes de l'organisme (Cerf-Bensussan, Guy-Grand, 1991). Les lymphocytes circulent continuellement de la circulation sanguine vers la circulation lymphatique intestinale, à travers le GALT, afin d'exercer un contrôle immunitaire au sein de tous les tissus (Young, Hay, 1995).

★ *Pathogénie*

Dans le cas des lymphangiectasies primaires, on observe des malformations diffuses des chylifères des villosités intestinales. Bien que la pathogénie ne soit pas clairement élucidée, une altération de la lymphogenèse est suspectée (Dossin, Lavoué, 2011; Craven, Washabau, 2019).

Dans la forme acquise, l'infiltration inflammatoire ou néoplasique de la muqueuse, ou la compression des voies lymphatiques sont à l'origine d'une augmentation de la pression hydrostatique au sein des vaisseaux lymphatiques intestinaux.

Il résulte de ces dysfonctionnements du système lymphatique une dilatation et une hypertension des chylifères intestinaux, provoquant une fuite de lymphe dans l'espace interstitiel, par rupture des chylifères ou exsudation, puis vers la lumière intestinale par les jonctions serrées de la muqueuse.

Le liquide lymphatique est riche en protéines, en lipides et en lymphocytes. La fuite protéique est à l'origine d'une chute de la pression oncotique, responsable de la formation d'œdèmes périphériques déclives, ainsi que d'épanchements cavitaires (péritonéal, pleural, et rarement péricardique) (Kull *et al.*, 2001; Allenspach *et al.*, 2007). L'albumine est la protéine la plus affectée par ces mécanismes, du fait d'un taux de renouvellement lent (Takeda *et al.*, 2003). De plus, les défenses immunitaires sont mises à mal du fait de la perte de lymphocytes et de globulines, pouvant mener à une lymphopénie et une hypoglobulinémie (Jablonski, 2022).

D'autre part, l'hypertension lymphatique s'oppose à l'absorption des lipides, menant à une malabsorption qui peut être associée à une hypocholestérolémie (Kull *et al.*, 2001). La malassimilation des lipides peut également mener à une diarrhée osmotique.

2.2.4.2.4 *Epidémiologie*

L'analyse histologique de biopsies intestinales chez des chiens atteints d'entéropathie chronique met en évidence une dilatation des chylifères, anomalie évocatrice de lymphangiectasie intestinale, chez 53 à 59% des chiens (Kleinschmidt *et al.*, 2006; Wennogle *et al.*, 2017; Craven, Washabau, 2019).

L'âge moyen au moment du diagnostic de lymphangiectasie est de 8,3 ans, les valeurs extrêmes s'étendant de 2 à 14 ans (Kull *et al.*, 2001). Dans le cas de lymphangiectasie congénitale, les signes cliniques apparaissent dès les premiers mois de vie, et généralement avant 2 ans (Suter *et al.*, 1985; Outters *et al.*, 2007).

La lymphangiectasie primaire est une affection rare chez le chien, et représente un diagnostic d'exclusion. Une prédisposition raciale a été mise en évidence chez le Chien norvégien de macareux, le Rottweiler, le Yorkshire terrier, le Shar-pei et le Bichon Maltais (Flesjå, Yri, 1977; Kull *et al.*, 2001; Peterson, Willard, 2003; Berghoff *et al.*, 2007). En revanche, la lymphangiectasie secondaire est plus fréquemment rapportée, résultant le plus souvent d'une entéropathie inflammatoire chronique répondant à l'administration d'immunosuppresseurs.

2.2.4.3 Entéropathie tumorale

2.2.4.3.1 Etiologie et épidémiologie

★ Tumeurs primitives

Les tumeurs primitives de l'intestin grêle sont considérées comme peu fréquentes chez le chien, et représenteraient entre 0,3 et 0,7% des phénomènes néoplasiques (Patnaik *et al.*, 1977; Henry, 2008). L'âge moyen de découverte des tumeurs malignes intestinales est de 9 ans (Crawshaw *et al.*, 1998; Henry, 2008).

L'intestin grêle étant composé de plusieurs couches, toutes différentes par leur composition, il en découle autant de types de tumeurs qui peuvent y prendre naissance : tumeurs épithéliales, tumeurs mésoenchymateuses, tumeurs à point de départ mastocytaire, lymphocytaire, ou encore d'origine neuroendocrine. La classification des tumeurs primitives de l'intestin grêle est présentée dans le [Tableau III](#).

Les tumeurs épithéliales sont en majorité à caractère malin chez le chien (adénocarcinome duodéal le plus fréquemment). Lorsqu'elles sont bénignes, elles sont appelées polypes adénomateux (Withrow *et al.*, 2013). Les tumeurs mésoenchymateuses intestinales comprennent les tumeurs de la couche musculuse lisse, incluant les léiomyome, bénins, ainsi que les léiomyosarcomes, à caractère malin et se développant préférentiellement dans l'iléo-jéjunum et le cæcum, et les tumeurs stromales gastro-intestinales, ou GIST. Les GIST, issues des cellules interstitielles de Cajal, ont longtemps été considérées comme des léiomyomes, des sarcomes ou des schwannomes, jusqu'aux récentes avancées en immunohistochimie permettant de réviser leur classification. Ce type de tumeur représenterait 50 à 70% des tumeurs mésoenchymateuses digestives, préférentiellement localisées dans le côlon et dans l'intestin grêle (Frost *et al.*, 2003; Maas *et al.*, 2007). Les mastocytomes intestinaux sont des tumeurs malignes très rares. Le lymphome intestinal est souvent secondaire à un lymphome multicentrique s'étendant à l'intestin. Lorsque le lymphome intestinal est primitif, la lésion envahit la couche muqueuse, et il n'y a pas d'adénomégalie périphérique (Withrow *et al.*, 2013). Enfin, les tumeurs du système neuroendocrinien intestinal, très rarement décrites, sont les gastrinomes et les tumeurs carcinoïdes (Vergine *et al.*, 2005).

La répartition des différents types de tumeurs gastro-intestinales est présentée en [Figure 14](#). Les adénocarcinomes sont les tumeurs malignes les plus rencontrées chez le chien, et comptent pour un tiers des tumeurs gastro-intestinales (Patnaik *et al.*, 1977; Seinger, Parodi, 1991; Spuzak *et al.*, 2017). Les léiomyosarcomes et les GIST représenteraient à eux deux 20 à 30% (Cohen *et al.*, 2003; Russell *et al.*, 2007; Del Alcazar *et al.*, 2021). La prévalence réelle des GIST demeure inconnue à ce jour, mais a été longtemps sous-estimée. Une étude estime que plus de la moitié des tumeurs anciennement

classées comme des léiomyosarcomes sont des GIST, après réévaluation histologique (Russell *et al.*, 2007; Streutker *et al.*, 2007). Enfin, les lymphomes représentent environ 5 à 7% des tumeurs gastro-intestinales chez le chien (Rassnick *et al.*, 2009). Le Berger allemand et le Border collie seraient prédisposés aux tumeurs intestinales, et en particulier aux adénocarcinomes intestinaux (Patnaik *et al.*, 1977).

★ *Métastases localisées dans l'intestin grêle*

Certains types de tumeur peuvent métastaser à l'intestin grêle, comme le carcinome pancréatique, du foie ou des voies biliaires, ou le sarcome splénique (Withrow *et al.*, 2013).

Tableau III : Classification des tumeurs primitives de l'intestin grêle (modifié d'après Henry, 2008)

Origine tumorale	Malignité	Type de tumeur
Epithéliale	Bénin	Adénome ou polype adénomateux
	Malin	Adénocarcinome, carcinome
Mésenchymateuse	Bénin	Léiomyome
	Malin	Léiomyosarcome, tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)
Lymphocytaire	Malin	Lymphome digestif
Mastocytaire	Malin	Mastocytome digestif
Neuroendocrine	Malin	Gastrinome, tumeurs carcinoïdes

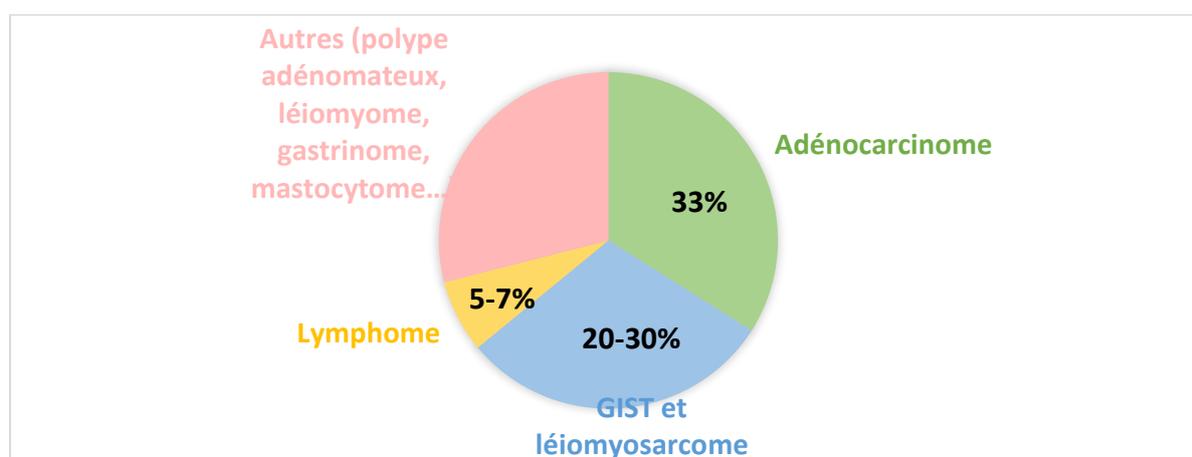


Figure 14 : Répartition des différents types de tumeurs primitives gastro-intestinales (modifié d'après Patnaik *et al.*, 1977 ; Russel *et al.*, 2007 ; Henry, 2008)

GIST : Tumeur stromale gastro-intestinale.

2.2.4.3.2 Pathogénie

L'infiltration pariétale et les troubles de la motilité engendrés par la tumeur favorisent l'apparition d'un syndrome de malassimilation, ainsi qu'un déséquilibre du microbiote.

Les adénocarcinomes intestinaux peuvent se présenter sous forme de polypes, qui peuvent s'étendre et devenir annulaires et sténosant, pouvant diminuer voire occlure totalement la lumière intestinale. Ils peuvent également se présenter sous forme de plaque, ou de masse nodulaire expansive, provoquant l'épaississement focal de la paroi intestinale. L'expansion se faisant dans la largeur de la paroi, toutes les couches peuvent être touchées, et provoquer des ulcérations dans les cas les plus graves (Seinger, Parodi, 1991).

Les léiomyosarcomes se présentent sous la forme de masses nodulaires prenant naissance dans la couche musculaire externe de la musculature, et dont la présence est souvent à l'origine d'une dilatation des anses intestinales en amont, par accumulation du contenu alimentaire. L'envahissement local est à l'origine d'une ulcération de la muqueuse (Seinger, Parodi, 1991). Les GIST se développent à partir de la musculature et apparaissent macroscopiquement comme des tumeurs isolées, bien délimitées, mais souvent nécrotiques et inflammatoires (Maas *et al.*, 2007).

Les lymphomes peuvent être diffus ou nodulaires. Une infiltration diffuse de la paroi est associée à une déformation de celle-ci, mais la lumière intestinale n'est pas obstruée. En revanche, sous forme nodulaire, un rétrécissement de la lumière intestinale peut survenir, avec une distension des anses en amont.

2.2.4.3.3 Présentation clinique

L'expression clinique des tumeurs digestives est extrêmement variable chez le chien, et dépend notamment du mode de développement de la tumeur (masse obstructive ou infiltration diffuse). Les tumeurs de l'intestin grêle sont en majorité malignes, mais il arrive que des lésions invasives restent asymptomatiques sur une longue période. Les symptômes résultent généralement de lésions par compression d'organes adjacents, de l'infiltration d'organes à distance ou encore de métastases ganglionnaires.

Le motif de consultation le plus fréquent est une diarrhée chronique évoluant depuis plusieurs semaines, et réfractaire aux traitements médicaux classiques. La présence de méléna peut être rapportée, orientant vers une atteinte de l'intestin grêle (Boiron, 2008). Une anorexie est fréquemment associée au tableau clinique (Ridyard, 2020).

De nombreux processus néoplasiques peuvent être à l'origine d'une sub-occlusion chronique, associée à des épisodes de constipation, puis évoluer vers une occlusion intestinale aiguë. La présence de vomissements fécaloïdes doit faire suspecter une occlusion intestinale (Ridyard, 2020). De par leur mode de développement, les adénocarcinomes sont souvent à l'origine d'un syndrome occlusif, avec vomissements, anorexie et perte de poids (Smith *et al.*, 2019), tandis que les léiomyosarcomes, les GIST et les lymphomes occasionnent majoritairement de la diarrhée, des vomissements ainsi qu'un amaigrissement (infiltration sur de larges segments intestinaux) (Berger *et al.*, 2018; Sogame *et al.*, 2018).

Le syndrome de malassimilation désigne un ensemble de signes cliniques et biologiques résultant d'une diminution de la digestion et/ou de l'absorption des nutriments. Une mauvaise utilisation de l'énergie disponible, un phénomène d'hypermétabolisme, une spoliation des ressources par parasitisme digestif ou encore une altération de la muqueuse intestinale sont autant de causes possibles de malassimilation.

L'insuffisance pancréatique exocrine est généralement la conséquence d'une atrophie acineuse pancréatique. Elle met en jeu de nombreux mécanismes physiopathologiques, incluant des perturbations enzymatiques mais également du microbiote intestinal, aboutissant à une malassimilation des nutriments et des vitamines. L'hypocobalaminémie est une conséquence fréquente de l'IPE, et peut aggraver les signes cliniques digestifs. Lors de dysbiose intestinale, fréquemment associée à l'IPE, l'altération du métabolisme des acides biliaires et la compétition pour les nutriments aggrave la malassimilation.

L'insuffisance en insuline, relative ou absolue, survenant lors d'un diabète sucré est à l'origine d'une diminution de l'entrée de glucose dans les cellules. En conséquence, les adipocytes et les cellules musculaires présentent une augmentation du catabolisme des acides gras et des protéines, à l'origine d'une déplétion des réserves de l'animal et finalement, d'une amyotrophie et d'un amaigrissement. La polyphagie associée s'explique par l'absence de signal d'arrêt de la sensation de faim, du fait d'un déficit d'entrée du glucose dans les cellules hypothalamiques du centre de la faim.

Les réactions indésirables aux aliments peuvent être d'origine immunologique (allergie) ou non (intolérance alimentaire, excès et indiscretions alimentaires). Une malassimilation chronique peut survenir lors d'intolérance au gluten (décrit presque exclusivement chez le Setter irlandais), et plus généralement lors de réaction d'hypersensibilité de type IV. La dysbiose intestinale pourrait à la fois être une conséquence d'une hypersensibilité alimentaire mais également favoriser son développement, par altération de l'homéostasie intestinale et production de peptides immunogènes.

La giardiose est la parasitose digestive la plus fréquente chez le chien. Le risque de contamination est plus élevé lors de l'expression de comportements exploratoires et lors de vie en collectivité. Lors d'infection, l'interaction entre la réponse immunitaire de l'hôte, le microbiote et le parasite conditionne le développement et l'évolution clinique de la maladie. L'entéropathogénicité du parasite ainsi que l'altération du microbiote favorisent la survenue d'un syndrome de malassimilation.

Les processus néoplasiques peuvent entraîner un syndrome de malassimilation par infiltration de la paroi intestinale (adénocarcinome, léiomyosarcome, GIST, lymphome digestif...), mais également à distance, par sécrétion de différents facteurs et par spoliation des ressources de l'hôte, à l'origine d'un syndrome de cachexie.

Les entéropathies exsudatives, ou entéropathies avec perte de protéines, peuvent être associée à de nombreuses affections à l'origine d'une fuite de protéines plasmatiques. Une entéropathie exsudative secondaire à une ERIS n'est pas toujours associée à une lymphangiectasie intestinale, bien que ces trois entités soient bien souvent associées. Une lymphangiectasie intestinale peut être primaire, ou secondaire à une ERIS ou, plus rarement, à un processus néoplasique intestinal.

PARTIE 2 : ELEMENTS EVOCATEURS ET DEMARCHE DIAGNOSTIQUE FACE A UNE SUSPICION DE SYNDROME DE MALASSIMILATION

1. Evocation diagnostique d'un syndrome de malassimilation

Les signes cliniques évocateurs d'un syndrome de malassimilation sont une perte de poids malgré un appétit conservé, ainsi qu'une diarrhée chronique.

L'insuffisance pancréatique exocrine représente l'exemple-type du tableau clinique évocateur de maldigestion et malabsorption, et sera présentée dans un premier temps.

Toutefois, nous verrons par la suite que les signes cliniques de malassimilation peuvent parfois être frustes ou moins spécifiques, en fonction de l'affection causale et de son évolution qui peut être insidieuse.

1.1 L'insuffisance pancréatique exocrine, un tableau clinique classique du syndrome de malassimilation

1.1.1 Commémoratifs

L'IPE touche classiquement des chiens jeunes adultes, autour de 3 ans. Bien que cette situation soit beaucoup plus rare, la maladie peut aussi se développer avant l'âge de 1 an ou à un âge avancé (Batchelor *et al.*, 2007b; German, 2012).

En raison de prédispositions raciales, la suspicion d'IPE est renforcée chez de jeunes adultes de race Berger allemand, Colley et Chow-Chow, ainsi que chez le Cavalier King Charles Spaniels, chez qui l'IPE survient généralement à un âge de plus de 5 ans (German, 2012).

1.1.2 Anamnèse et examen clinique

Les chiens atteints d'IPE présentent généralement une augmentation du volume fécal et de la fréquence de défécation, des borborygmes et des flatulences, ainsi qu'une perte de poids malgré un appétit normal à augmenté et un état général conservé (Batchelor *et al.*, 2007b; Westermarck, Wiberg, 2012).

Une diarrhée est associée à l'IPE dans 95% des cas, mais les épisodes de diarrhée profuse sont souvent temporaires (Batchelor *et al.*, 2007b; Westermarck, Wiberg, 2012). En revanche, l'observation de selles volumineuses, peu moulées, décolorées, avec des éléments non digérés, est très fréquente. Les propriétaires peuvent remarquer la présence d'une stéatorrhée, donnant un aspect huileux aux selles. Une transition alimentaire vers des croquettes hautement digestibles peut améliorer temporairement la diarrhée (Hall *et al.*, 2020a).

En questionnant le propriétaire, il n'est pas rare de mettre en évidence une polyphagie associée à un comportement de pica, qui désigne l'ingestion récurrente de matières non alimentaires, ainsi que de la coprophagie, c'est-à-dire l'ingestion de selles. Ces troubles du comportement alimentaire concernent un chien sur deux, et peuvent être reliés avec les carences provoquées par l'IPE ainsi que l'appétence des selles, qui contiennent des graisses non digérées (Batchelor *et al.*, 2007b; Westermarck, Wiberg, 2012; Hall *et al.*, 2020a). Toutefois, certains chiens présentent des signes plus atypiques, comme des vomissements occasionnels (24% des cas) et des épisodes d'anorexie (12% des cas) (Batchelor *et al.*, 2007b).

L'examen clinique révèle fréquemment un amaigrissement modéré à marqué, 87% des chiens étant maigres ou cachectiques au moment du diagnostic (Batchelor *et al.*, 2007b). Un état de faiblesse peut être observé, en lien avec une perte musculaire importante (Westermarck, Wiberg, 2012).

Une nervosité ou une agressivité peuvent être rapportées, témoins d'un inconfort abdominal, du fait de la présence de gaz en quantité importante dans le tube digestif (Westermarck, Wiberg, 2012). La palpation abdominale peut également être inconfortable, et révéler une distension des anses intestinales (Hall *et al.*, 2020a).

Une altération de la qualité du pelage et de la peau, incluant une séborrhée, un poil terne et squameux, est également rapportée et pourrait refléter une carence en vitamines liposolubles (Hall *et al.*, 2020a).

Toutefois, aucun de ces signes cliniques, bien que très évocateurs, ne sont pathognomoniques d'une insuffisance pancréatique exocrine. Ils sont simplement le reflet d'une malassimilation et de ses multiples conséquences. La durée d'évolution des symptômes avant diagnostic est en moyenne de 3 mois (Soetart *et al.*, 2019).

1.1.3 Test diagnostique

Le dosage de la cTLI (*canine Trypsin-Like Immunoreactivity*) est le test diagnostique de référence pour l'IPE chez le chien, avec une sensibilité et une spécificité proches de 100% (Williams, Batt, 1988).

Ce test correspond aux dosages sériques de la trypsine et de son précurseur, le trypsinogène, par utilisation d'anticorps spécifiques. Or, le trypsinogène est exclusivement synthétisé par les cellules acineuses pancréatiques, n'est pas absorbé à travers la muqueuse digestive et a un temps de demi-vie très court. Ainsi sa concentration reflète le bon fonctionnement du tissu pancréatique exocrine. Il est préférable de doser ce paramètre après un jeûne de 12h, car une augmentation transitoire du trypsinogène sérique peut être observée durant la période postprandiale (Hall *et al.*, 2020a).

Les valeurs usuelles se situent chez le chien entre 5 et 35 µg/L. Une concentration sérique inférieure à 2,5 µg/L, en association avec un tableau clinique évocateur, permet de confirmer le diagnostic d'IPE. Entre 2,5 et 5 µg/L, le résultat est douteux et le test devrait être répété quelques semaines plus tard, afin d'écartier la possibilité d'une IPE subclinique (Wiberg *et al.*, 1999).

On notera que la valeur de la cTLI peut être surestimée lors de pancréatite chronique, du fait de l'inflammation du tissu pancréatique. Ainsi, lors d'IPE secondaire à une pancréatite chronique, le dosage des cTLI peut manquer de sensibilité (Williams, Batt, 1988).

1.1.4 Anomalies biochimiques et hématologiques

★ Examens biochimiques standards

La plupart des analyses biochimiques sériques de routine ne sont pas utiles dans le diagnostic d'une IPE.

Les AIAT (alanine amino-transférase) peuvent parfois être légèrement à modérément augmentées, et pourraient refléter une hépatopathie secondaire non spécifique, qui se résout généralement après mise en place d'un traitement pour l'IPE (Hall *et al.*, 2020a).

Les activités de de l'amylase sérique canine, de la lipase et de la phospholipase A2 sont dans les normes ou discrètement diminuées. Le pancréas n'est en effet pas la seule source de ces enzymes chez le chien (Hall *et al.*, 2020a).

★ Examens hématologiques

Dans la majorité des cas, la Numération Formule Sanguine (NFS) est dans les normes. Toutefois, il est possible d'observer une légère lymphopénie et une éosinophilie, qui peuvent résulter d'une inflammation chronique ou d'un déficit immunitaire. Enfin, une anémie peut survenir en conséquence d'une hypocobalaminémie sévère (Hall *et al.*, 2020a).

★ Recherche de complications

Certaines anomalies biochimiques non spécifiques peuvent être observées, et sont la conséquence d'une malassimilation. Ainsi, une diminution modérée à sévère de la cobalaminémie est fréquemment observée chez les chiens atteints d'IPE (Batchelor *et al.*, 2007b; Soetart *et al.*, 2019). De plus, un déficit en cobalamine est associé à un mauvais pronostic chez les chiens atteints d'IPE, favoriserait l'anorexie rapportée chez certains chiens, et diminuerait l'efficacité de la thérapie enzymatique (Batchelor *et al.*, 2007b; Soetart *et al.*, 2019).

Par ailleurs, une augmentation de la folatémie survient fréquemment lors d'IPE, et peut refléter l'existence d'une dysbiose intestinale (Hoffbrand *et al.*, 1971; Soetart *et al.*, 2019). Plus rarement, une diminution de la folatémie est possible, en cas de malabsorption jéjunale principalement, et peut être un signe d'entéropathie sous-jacente à l'IPE (Batt, Morgan, 1982).

Il est également possible d'observer une diminution des triglycérides et du cholestérol, secondairement à une malabsorption importante (Hall *et al.*, 2020a).

1.2 Cas particuliers de tableaux cliniques peu spécifiques

1.2.1 Entéropathie avec perte de protéines

1.2.1.1 Commémoratifs

Les entéropathies avec perte de protéines, ou entéropathies exsudatives, touchent des chiens adultes, âgés de 7,3 ans en moyenne, avec des valeurs extrêmes comprises entre 2,5 et 13 ans (Allenspach *et al.*, 2007).

Une prédisposition raciale a été mise en évidence dans la littérature chez le Yorkshire terrier, le Rottweiler, le Shar-pei et le Berger allemand (Kull *et al.*, 2001; Peterson, Willard, 2003; Lecoindre *et al.*, 2010a). Chez le Rottweiler les individus atteints sont significativement plus jeunes, en moyenne âgés de 4,9 ans (Lecoindre *et al.*, 2010a).

1.2.1.2 Anamnèse et examen clinique

La présentation clinique la plus fréquente lors d'entéropathie exsudative est l'association de troubles digestifs chroniques (de la diarrhée dans 91% des cas, et des vomissements, moins fréquents, observés dans 30% des cas), d'une perte de poids (74%) et d'une anorexie (56%). L'appétit peut être conservé, et une polyphagie est constatée dans 5% des cas. On observe une baisse d'état général, avec abattement, dans environ un cas sur deux. Dix-huit pourcents des chiens présentent de l'ascite ou des œdèmes en région déclives (face, membres, scrotum, fourreau) (Peterson, Willard, 2003; Lecoindre *et al.*, 2010a).

Toutefois, les signes digestifs ne se manifestent pas toujours, si l'affection évolue de façon plus insidieuse. En particulier, l'absence de diarrhée ne permet pas d'exclure la maladie (Peterson, Willard, 2003; Dossin, Lavoué, 2011; Bota *et al.*, 2016). Ainsi, de l'ascite est observé en l'absence de troubles digestifs dans 9% des cas (Lecoindre *et al.*, 2010a).

L'ascite et les œdèmes apparaissent secondairement à la chute de la pression oncotique, engendrant la formation d'un transsudat pur (Peterson, Willard, 2003; Lecoindre *et al.*, 2010a; Dossin, Lavoué,

2011). Par ce même phénomène, certains chiens sont présentés avec un épanchement unicavitaire ou bicavitaire (abdominal, pleural) (Kull *et al.*, 2001; Allenspach *et al.*, 2007), ou encore un chylothorax (Tw *et al.*, 1987). Les Yorkshire terrier sont particulièrement susceptibles de développer des formes graves d'entéropathie exsudative, caractérisées par la présence d'un épanchement abdominal (Craven *et al.*, 2009; Simmeron *et al.*, 2014; Bota *et al.*, 2016). La [Figure 15](#) illustre ces signes cliniques.

Bien que moins fréquemment, d'autres complications peuvent être observées. Parmi elles, un état hypercoagulable peut survenir. Des phénomènes thrombo-emboliques sont observés chez 7,1 à 7,5% des chiens atteints d'entéropathie par perte de protéine, selon les études (Jacinto *et al.*, 2017; Peterson, Willard, 2003), notamment des thromboses aortiques (Clare, Kraje, 1998; Peterson, Willard, 2003). La perte d'antithrombine III plasmatique, une glycoprotéine à activité anticoagulante, a longtemps étant considérée comme la cause de cet état hypercoagulable, mais d'autres mécanismes entreraient en jeu (processus inflammatoire associé à une leucocytose, et tous ne sont pas encore élucidés à ce jour (Goodwin *et al.*, 2011, p. 20; Nagahara *et al.*, 2021).

Une autre complication possible est le développement d'une hypocalcémie, touchant en particulier le Yorkshire terrier mais également d'autres races (Kimmel *et al.*, 2000; Craven *et al.*, 2009). Une hypocalcémie sévère peut être à l'origine de convulsions (Brauer *et al.*, 2011). L'hypocalcémie peut également être associée à une hypomagnésémie, et induire alors une hypoparathyroïdie secondaire (Brauer *et al.*, 2011). Dans le cadre d'une entéropathie exsudative, plusieurs paramètres peuvent expliquer la survenue d'une hypocalcémie, notamment une mauvaise absorption du calcium associée à une fuite intestinale massive, mais également le déficit en calcitriol secondaire à une malabsorption de la vitamine D (Kimmel *et al.*, 2000, p. 200; Mellanby *et al.*, 2005; Dossin, Lavoué, 2011; Whitehead *et al.*, 2015).

1.2.1.3 Anomalies biologiques

De nombreuses anomalies biologiques peuvent être observées lors d'entéropathie avec perte de protéines. En effet, la fuite de lymphocyte s'accompagnant d'une perte de protéines, de lymphocytes et de lipides, l'animal peut présenter une hypoalbuminémie inférieure à 12 g/L dans 65% des cas, une hypoglobulinémie dans 53% des cas, ainsi qu'une hypocholestérolémie (51%) et une lymphopénie (46%) (Kull *et al.*, 2001; Lecoindre *et al.*, 2010a; Larson *et al.*, 2012).

Une hypocobalaminémie est observée chez 36 à 62% des cas selon les études (Larson *et al.*, 2012; Goodwin *et al.*, 2011), et est associée à un mauvais pronostic (Allenspach *et al.*, 2007).

Au cours d'une étude réalisée sur 34 chiens atteints d'entéropathie exsudative, l'ensemble des chiens présentant une hypocholestérolémie étaient atteints de lymphangiectasie, après analyse histologique. Ainsi, une diminution de ce paramètre devrait faire suspecter une origine lymphatique de la perte de protéines, par fuite de chylomicrons (Lecoindre *et al.*, 2010a).



Figure 15 : Cachexie, ascite et œdèmes périphériques lors d'entéropathie avec perte de protéines (Crédit Photo : Service de médecine interne, Campus Vétérinaire de Lyon)

1 : Distension abdominale (a : vue latérale; b : vue dorsale) ; 2 : Cachexie et œdème de la face ; 3 : œdème des membres, signe du godet positif.

1.2.2 Coexistence de plusieurs entités pathologiques

La coexistence de plusieurs affections peut compliquer le tableau clinique et le diagnostic, et surtout être à l'origine d'échecs thérapeutiques.

Un cas de lymphangiectasie intestinale associée, chez un chien mâle croisé Akita de 7 ans, à une entéropathie chronique répondant à l'administration d'immunosuppresseurs (le terme « *inflammatory bowel disease* » est employé dans l'article comme désignant une entéropathie chronique idiopathique) et à une insuffisance pancréatique exocrine, est rapporté dans la littérature (Rodríguez-Alarcón *et al.*, 2012). Le chien présentait une diarrhée chronique ainsi que des vomissements et des épisodes d'anorexie, évoluant depuis 8 mois, associés à un amaigrissement important. Il présentait une hypoalbuminémie, une hyperglobulinémie, une lymphopénie, une hypocalcémie et une hypocholestérolémie. Ces anomalies étaient compatibles avec une lymphangiectasie, dont le diagnostic sera confirmé par analyse histologique de biopsies duodénales. Une infiltration lymphoplasmocytaire de la lamina propria a également été mise en évidence à l'histologie. De plus, le dosage de la cTLI (2,1 µg/mL) a confirmé une IPE. L'administration d'un traitement immunosuppresseur (prednisolone puis azathioprine) associé à une supplémentation en enzymes pancréatiques ainsi qu'une alimentation adaptée a permis une nette amélioration des signes cliniques.

L'hypothèse principale avancée par l'auteur est que l'ERIS constituerait l'affection primaire, et aurait causé une pancréatite chronique, elle-même à l'origine de l'IPE. La lymphangiectasie pourrait également être secondaire à l'ERIS. La deuxième hypothèse place la pancréatite chronique comme affection primaire, dont les accès aigus récurrents seraient à l'origine de l'ERIS.

Bien que lien de causalité entre les pancréatites chroniques et les ERIS n'ait pas été clairement établi, certains chiens atteints d'une ERIS présentent une augmentation de la cPLI (*canine pancreatic lipase immunoreactivity*) (Kathrani *et al.*, 2009). Cela pourrait suggérer l'existence d'une association entre pancréatite et ERIS. De plus, l'azathioprine, un immunosuppresseur pouvant être administré au cours de la prise en charge d'une ERIS, pourrait être susceptible de provoquer une pancréatite aiguë chez le chien (Moriello *et al.*, 1987; Houston, Taylor, 1991; Cridge *et al.*, 2022)

La prévalence de cas d'IPE secondaires à une pancréatite chronique chez le chien n'est pas connue à ce jour. Lors de pancréatite chronique, la fibrose pourrait affecter à la fois les cellules pancréatiques endocrines et exocrines (Xenoulis *et al.*, 2008). De ce fait, un chien atteint d'une IPE due à une pancréatite chronique pourrait également développer un diabète sucré (Watson, 2003). Les signes cliniques de développement d'un diabète sucré devraient donc être surveillés lors d'IPE déclarée à un âge tardif.

Ainsi, face à un chien présentant un diagnostic d'IPE et dont les symptômes ne rétrocedent pas à la mise en place d'un traitement standard, il serait judicieux de considérer le recours à une endoscopie et des biopsies intestinales, afin d'écartier une affection concomitante, telle qu'une ERIS. Inversement, le dosage de la cTLI, si celui-ci n'a pas été réalisé de manière systématique dans la démarche diagnostique de l'ERIS, devrait d'autant plus être considéré en cas de mauvaise réponse au traitement mis en place.

2. Approche diagnostique globale face à une suspicion de syndrome de malassimilation

Face à un animal présentant des signes cliniques évocateurs d'un syndrome de malassimilation, les premières étapes de l'investigation incluent le recueil des commémoratifs et de l'anamnèse, y compris l'évaluation de la ration alimentaire en termes de qualité et de quantité ainsi qu'un examen clinique approfondi, qui orienteront la réalisation d'examens complémentaires.

L'une des premières étapes du diagnostic est d'exclure les causes extra-digestives (atteinte rénale, diabète sucré) et péri-digestives majeures (insuffisance pancréatique exocrine, insuffisance hépatique). Puis après exclusion d'un processus néoplasique, d'autres causes digestives peuvent être envisagées (entéropathies inflammatoires chroniques).

2.1 Recueil des commémoratifs et de l'anamnèse, et analyse qualitative et quantitative de la ration

Le recueil des commémoratifs et de l'anamnèse du chien doit être le plus exhaustif possible. De plus, une attention particulière doit être consacrée à l'analyse de la ration alimentaire, afin de détecter toute inadéquation par rapport aux besoins énergétiques de l'animal.

2.1.1 Commémoratifs

L'ensemble des données générales de l'animal, obtenues au cours d'un interrogatoire minutieux avec le propriétaire, sont à confronter aux données épidémiologiques. En effet, certaines affections sont plus fréquemment retrouvées chez certaines races, et/ou dans une tranche d'âge particulière. Ainsi, cette première étape aide à la hiérarchisation des hypothèses diagnostiques.

★ *Age, race, sexe et statut reproducteur*

Dans le cadre de signes cliniques évocateurs de malassimilation, l'âge et la race du chien présenté, et dans une moindre mesure son sexe, constituent des éléments importants de la démarche diagnostique, car ils permettent d'orienter et de hiérarchiser les hypothèses diagnostiques.

Par exemple, chez un Berger allemand de 3 ans présentant une diarrhée chronique, une perte de poids et une polyphagie évoluant depuis quelques mois, une insuffisance pancréatique exocrine doit être fortement suspectée. Chez un Yorkshire terrier de 9 ans présentant des symptômes similaires, l'hypothèse d'une lymphangiectasie doit être envisagée prioritairement. Chez un jeune Setter irlandais, l'hypothèse principale sera une intolérance au gluten.

Toutefois, prendre en compte l'existence de prédispositions raciales et d'âge ne doit pas être à l'origine de biais conduisant à éliminer prématurément certaines affections. Si certaines hypothèses seront explorées en priorité, il convient de garder en tête un diagnostic différentiel le plus exhaustif possible.

Le Tableau IV présente les principales prédispositions raciales connues pour différentes affections digestives à l'origine de malassimilation.

Tableau IV : Principales prédispositions raciales pour des affections digestives responsables d'un syndrome de malassimilation (modifié d'après Hall, 2020 et Hernandez et al., 2022)

Affection digestive	Races prédisposées
Insuffisance pancréatique exocrine	<ul style="list-style-type: none"> • Berger allemand • Cavalier King Charles Spaniels • Chow-chow • Colley à poil long
Lymphangiectasie intestinale	<ul style="list-style-type: none"> • Bichon Maltais • Chien norvégien de macareux • Rottweiler • <u>Shar Pei</u> • Yorkshire terrier
Dysbiose intestinale	<ul style="list-style-type: none"> • Berger allemand
Intolérance au gluten	<ul style="list-style-type: none"> • Setter irlandais
Malabsorption sélective de la vitamine B12 (syndrome de Imerslund-Gräsbeck)	<ul style="list-style-type: none"> • Beagle • Berger australien • Border collie • Schnauzer géant
Shunt porto-systémique congénital	<ul style="list-style-type: none"> • Bichon Maltais • Border collie • Cairn terrier • <u>Irish wolfhound</u> • Labrador retriever • <u>Shi tzu</u> • Yorkshire terrier
Mucocèle biliaire	<ul style="list-style-type: none"> • Beagle • <u>Cocker spaniel</u> • Shetland • Schnauzer miniature
Adénocarcinome intestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Berger allemand • Border collie

★ *Mode de vie*

Il est important de prendre en compte le mode de vie de l'animal. Certains facteurs peuvent augmenter le risque d'exposition aux agents infectieux et parasitaires, notamment l'accès à l'extérieur sans surveillance, la vie en collectivité, ou la présence d'autres espèces chez qui le parasite peut se développer. L'accès libre à l'extérieur peut rendre peu contrôlables les habitudes de défécation et la survenue de troubles digestifs. L'état de santé d'éventuels congénères doit également être pris en compte (contagiosité éventuelle de l'affection).

★ *Traitement antiparasitaire interne*

Il s'agit de questionner le propriétaire sur la fréquence d'administration d'antiparasitaires internes, ainsi que leur composition, afin d'évaluer leur spectre d'action sur les différents parasites, et en particulier sur les protozoaires.

La plupart des spécialités anthelminthiques ne sont pas efficaces contre *Giardia duodenalis*. Plusieurs études ont démontré l'efficacité du fenbendazole (PANACUR® ; 50 mg/kg par voie orale, une fois par jour pendant 3 à 5 jours) et du métronidazole (METROBACTIN®, METROCARE®, ERADIA® ; 25 mg/kg par voie orale, deux fois par jour pendant 5 à 8 jours) sur *Giardia duodenalis*. Seul le METROBACTIN® dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour le traitement de la giardiose chez le chien (ESCCAP, 2013; Ridyard, 2020).

★ *Antécédents pathologiques*

L'existence d'antécédents pathologiques doit être recherchée.

★ *Traitements déjà entrepris*

Il s'agit de questionner le propriétaire sur d'éventuels traitements médicaux en cours ou administrés récemment, en précisant le principe actif, la dose et la durée. Une amélioration transitoire à certains traitements peut permettre d'orienter le diagnostic.

2.1.2 Anamnèse

L'interrogatoire du propriétaire doit permettre de définir le motif de consultation, ainsi que la nature de l'ensemble des signes cliniques observés, retracer la durée d'évolution et la chronologie d'apparition des symptômes, leur gravité, et la réponse à un éventuel traitement antérieur ou, au contraire, le caractère réfractaire. Les symptômes peuvent être présents constamment ou de manière cyclique. Les entéropathies inflammatoires chroniques, les entéropathies avec perte de protéines ou encore les shunts porto-systémiques peuvent être à l'origine de symptômes intermittents, en particulier en début d'évolution. Il est également primordial d'interroger le propriétaire sur l'existence d'éventuelles répercussions sur l'état général.

Le propriétaire doit également être questionné sur l'existence d'anesthésies préalables, et la tolérance de l'animal à celles-ci. Un réveil prolongé suite à une anesthésie doit orienter le clinicien vers une affection hépatique ou rénale. Citons chez le jeune chien les anomalies vasculaires hépatiques (shunt porto-systémique, hypoplasie de la veine porte).

Nous allons nous concentrer sur les principaux signes cliniques observés lors de malassimilation, à savoir les troubles digestifs, les troubles de l'appétit et du comportement alimentaire et la perte de poids.

2.1.2.1 Diarrhée

La diarrhée est définie par une augmentation de la fréquence d'émission des selles et de leur volume, associée ou non à une diminution de leur consistance.

★ *Durée d'évolution*

Il est important de déterminer la durée d'évolution de la diarrhée. Celle-ci est qualifiée de chronique lorsque qu'elle évolue depuis plus de trois semaines, de manière continue ou intermittente. Il faut également définir s'il s'agit du premier épisode de diarrhée chronique ou d'un trouble récurrent.

★ *Localisation anatomique*

Face à une diarrhée chronique, il est également essentiel de déterminer la localisation anatomique du processus pathologique : atteinte de l'intestin grêle, du côlon, ou mixte. Dans le cadre d'un syndrome de malassimilation, seule une diarrhée du grêle peut en être à l'origine. Cependant, une atteinte mixte est possible.

La différenciation de la localisation anatomique repose sur différents signes cliniques observés par le propriétaire, et présentés dans le Tableau V. Aucun de ces signes n'étant sensible ou spécifique à 100%, une analyse combinée des signes cliniques est donc nécessaire.

La présence de sang frais, ou hématochézie (voir Figure 16) signe une diarrhée du côlon. En effet, il n'y a jamais d'hématochézie lors de diarrhée de l'intestin grêle, excepté lors de parvovirose.

Un méléna (présence de sang digéré dans les selles) indique une atteinte gastro-intestinale haute et peut être causé soit par des ulcères gastro-intestinaux (ces derniers pouvant être secondaires à l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de glucocorticoïdes, à un stress physiologique par hypoperfusion, ou à un hypocorticisme), soit par une tumeur gastro-duodénale (adénocarcinome, léiomyosarcome, GIST, lymphome digestif), une inflammation sévère de l'intestin grêle ou plus rarement une insuffisance hépatique. Toutefois, un méléna survient en cas de perte importante de sang dans le tube digestif, sur une période relativement courte. Ainsi, la plupart des patients présentant une hémorragie gastro-intestinale ne présentent pas de méléna car ils ne perdent qu'une petite quantité de sang sur une période s'étalant sur plusieurs jours à plusieurs semaines (Willard, 2020a).

Giardia spp étant un protozoaire localisé dans l'intestin grêle distal, la présentation clinique d'une giardiose peut se rapprocher d'une diarrhée du côlon.

★ *Importance de l'aspect des selles*

On notera que l'aspect des selles peut apporter des indices sur l'affection sous-jacente. En effet, la présence d'aliments non digérés ou d'une stéatorrhée doit faire suspecter une insuffisance pancréatique exocrine.

De plus, la stercobiline, un pigment biliaire issu de la dégradation de la bilirubine, est responsable de la couleur brune des selles. Seule une faible quantité de bile suffit à les colorer. Ainsi, des selles acholiques (de couleur gris pâle ou blanchâtre, voir [Figure 16](#)) doivent faire suspecter une obstruction complète des voies biliaires (Marks, 2013). Si la bilirubine n'est pas dégradée en stercobiline, les selles peuvent prendre une couleur jaune ou verte. C'est le cas lors d'hyperbilirubinémie ou lors d'un transit intestinal accéléré par exemple (Marks, 2013).



Figure 16 : Aspect modifié des selles (Crédit Photo : Service de médecine interne, Campus Vétérinaire de Lyon)

1 : Hématochézies ; 2 : Selles acholiques.

2.1.2.2 Vomissements

Les vomissements sont considérés comme chroniques s'ils durent plus de 5 à 7 jours. Il est important de questionner le propriétaire sur la présence de contraction de l'abdomen, afin de distinguer vomissements et régurgitations.

Il est important de noter que l'absence de troubles digestifs ne permet pas d'exclure des causes digestives de malassimilation. Les chiens atteints de lymphangiectasie peuvent présenter une perte de poids et de l'anorexie, sans diarrhée ni vomissements.

Tableau V : Critères distinctifs de localisation anatomique de la diarrhée (modifié d'après Freiche et Hernandez, 2010)

Stéatorrhée : présence de graisses dans les selles, donnant aux selles un aspect huileux. Ténésme fécal : l'animal se met en position sans émettre de selles. Dyschésie : difficultés à déféquer. Epreintes : violentes douleurs intestinales précèdent l'expulsion des selles lors d'inflammation du côlon, se traduisant par une urgence à la défécation.

Critère	Diarrhée du grêle	Diarrhée du côlon
Fréquence d'émission des selles	Normale à augmentée	Augmentée
Volume fécal	Augmenté	Normal à augmenté
Consistance des selles	Molles	Variable, parfois très liquides
Mucus	Absent	Souvent
Stéatorrhée	Parfois	Jamais
Hématochézie	Absent (à l'exception d'une infection à <i>Parvovirus</i>)	Parfois
Méléna	Rarement	Jamais
Ténésme fécal	Absent	Fréquent
Dyschésie	Absent	Fréquent
Epreintes	Rarement	Souvent
Appétit	Conservé, augmenté ou diminué	Conservé
Vomissements associés	Fréquent lors d'origine inflammatoire ou infectieuse	Parfois
Atteinte de l'état général et perte de poids	Souvent	Très rarement (excepté lors de colite ulcéraive)
Autres signes cliniques	Halitose, borborygmes, flatulences, distension abdominale, polyphagie, coprophagie	Flatulences, prurit anal

2.1.2.3 Prise alimentaire et troubles du comportement alimentaire

Lorsqu'il est atteint d'un syndrome de malassimilation, le chien présente généralement une polyphagie ou hyperphagie, c'est-à-dire un appétit augmenté, avec absence de sensation de satiété.

Lorsque le propriétaire rapporte une augmentation de l'appétit, il s'agit d'exclure des causes non pathologiques de polyphagie. Au cours d'une gestation, d'une lactation, lors d'une augmentation de l'activité physique, ou lorsque les températures sont basses et que l'animal dort en extérieur par exemple, les besoins énergétiques sont augmentés brutalement et aboutissent à une hyperphagie. La prise de corticostéroïdes peut également provoquer une polyphagie (Laflamme, 2013).

Le propriétaire doit aussi être questionné sur l'existence de déviations du comportement alimentaire, tels que du pica (ingestion de substances non comestibles) ou de la coprophagie (l'animal ingère ses propres selles ou celles de leurs congénères). Le pica pourrait traduire l'expression de douleurs abdominales (Mills *et al.*, 2020).

Plus rarement, une dysorexie (variation de l'appétit suivant le moment et le jour) ou une anorexie (perte totale ou partielle d'appétit) peuvent être observées. Il est d'ailleurs intéressant de confronter la notion de dysorexie ou d'anorexie à celle de syndrome de malassimilation. En effet, le tableau clinique de malassimilation associe classiquement un amaigrissement à un appétit conservé à augmenté (polyphagie, pica, coprophagie...). Dès lors, peut-on évoquer un syndrome de malassimilation face à un animal présentant un appétit diminué ? Certaines affections peuvent associer des épisodes d'anorexie à des épisodes de polyphagie (insuffisance pancréatique exocrine, shunt porto-systémique, entéropathie avec pertes de protéines...), ces deux signes cliniques alternant dans le temps. Lorsque l'affection progresse, sans prise en charge médicale, la baisse d'appétit peut survenir plus fréquemment et sur une durée plus longue, et peut constituer le motif de consultation. Ainsi, il semble que ce critère ne permette pas d'exclure un syndrome de malassimilation.

2.1.2.4 Variations pondérales

La perte de poids est un motif fréquent de consultation pouvant faire suspecter un syndrome de malassimilation. Il s'agit d'abord de comparer le poids de forme de l'animal avec son poids actuel, et évaluer en combien de temps la perte de poids s'est faite. Une perte de plus de 5% du poids initial est considérée comme un amaigrissement important (Callanan *et al.*, 2020). L'état d'embonpoint doit également être évalué par l'attribution d'une note d'état corporel (NEC). En cas de maigreur (NEC égale à 2/5), les côtes, les processus épineux et les os du bassin sont visibles. En cas de cachexie, à la perte de masse grasse s'ajoute une fonte musculaire (NEC égale à 1/5).

Cette perte de poids est à mettre en parallèle avec le comportement alimentaire, et notamment la coexistence d'une polyphagie. L'existence d'une éventuelle compétition pour la nourriture entre les différents animaux du foyer peut également expliquer une perte de poids.

Chez le jeune chien atteint de shunt porto-systémique, un retard de croissance, une difficulté à prendre du poids ou une perte de poids peuvent être observés (Tivers, 2020). En questionnant le propriétaire, il n'est pas rare de constater qu'il est le plus petit chien de la portée.

2.1.3 Analyse qualitative et quantitative de la ration

L'ensemble de ce que consomme l'animal doit être détaillé, incluant la ration (industrielle ou ménagère, en précisant la quantité et la fréquence d'administration), les friandises (os, bâtonnets...) et restes de table. Tout changement alimentaire récent doit être noté, l'idéal étant de retracer l'historique complet des aliments que l'animal a ingéré au cours de sa vie.

Il s'agit ensuite d'analyser la composition, l'énergie ainsi que la quantité et la qualité des nutriments apportés par la ration, qu'elle soit ménagère ou industrielle, afin de vérifier que celle-ci est bien adaptée aux besoins de l'animal. Pour ce faire, l'utilisation d'un logiciel de nutrition est d'une grande aide.

Le calcul du besoin énergétique fait intervenir un besoin énergétique à l'entretien (BEE), qui est un besoin de référence, proportionnel au poids métabolique et calculé pour un chien adulte, sain, non stérilisé, à la neutralité thermique et faisant 3 heures d'activités par jour. Afin d'estimer le besoin énergétique, le BEE est modulé par plusieurs facteurs (race, comportement, statut physiologique, maladies) prenant en compte les données individuelles.

Il est important de garder à l'esprit que le besoin énergétique ainsi obtenu n'est qu'une estimation mathématique, qui peut parfois être éloignée du besoin énergétique réel. Un suivi du poids et de la note d'état corporel est essentiel, afin de déterminer au mieux le besoin énergétique réel. De plus, prendre en compte la note d'état corporel est primordial et prime toujours sur le besoin énergétique.

Face à un amaigrissement, et d'autant plus lorsque celui-ci est associé à de la polyphagie, un déficit énergétique de la ration doit d'abord être exclu, avant d'envisager des causes de malassimilation. En particulier, il est important de questionner le propriétaire sur le niveau d'activité de l'animal, l'importance des stimulations auxquelles il est soumis ou tout changement récent de mode de vie, sans que la quantité de nourriture administrée n'ait été adaptée.

2.2 Examen clinique

L'examen clinique doit être rigoureux et exhaustif. Il inclut une inspection à distance puis rapprochée, ainsi qu'une palpation abdominale, une auscultation cardiaque et pulmonaire et la prise de température.

L'inspection à distance permet d'apprécier le comportement de l'animal, son état d'embonpoint, ainsi que la qualité de la peau et du pelage. Leur altération peut être révélatrice d'une malassimilation chronique.

L'état d'hydratation et l'aspect des muqueuses sont évalués au cours d'une inspection rapprochée. Des critères de gravité clinique doivent être recherchés, notamment une altération de l'état général, une déshydratation, une hypothermie ou une hyperthermie, des muqueuses pâles ou ictériques, ou encore une tachycardie.

En cas d'amaigrissement et d'anorexie, il s'agit de s'assurer de l'intégrité de la fonction de préhension de la nourriture. Cela passe notamment par un examen approfondi de la cavité buccale.

La palpation abdominale doit être méticuleuse afin d'objectiver une douleur abdominale, une hypertrophie de certains organes (foie, rate, lymphadénopathie mésentérique), une masse digestive ou extradigestive, ou encore un contenu intestinal modifié (distension aérique ou liquidienne des anses digestives, lors d'IPE par exemple) ou une épaisseur anormale des anses digestives (néoplasie, entéropathie inflammatoire). En cas de distension abdominale, un signe du flot positif traduit la présence d'un épanchement abdominal, aussi appelé ascite.

La palpation des masses musculaires peut mettre en évidence une amyotrophie. L'animal peut également être cachectique, comme l'illustre la [Figure 17](#).

La taille et la consistance de l'ensemble des nœuds lymphatiques périphériques doivent être évalués, même ceux qui ne sont pas normalement palpables (nœuds lymphatiques rétro-pharyngiens, axillaires et axillaires accessoires). Bien qu'une lymphadénomégalie puisse résulter d'une hyperplasie ou d'une infiltration inflammatoire, un processus néoplasique doit être envisagé, notamment en association à une diarrhée, un amaigrissement et une baisse de l'état général (Sapierzyński, Micuń, 2009).

Un toucher rectal doit être systématiquement réalisé lors de l'expression de troubles digestifs, afin d'exclure la présence d'une masse ou d'un polype rectal notamment, et de recueillir un échantillon de selles. La présence de sang frais ou de méléna peut ainsi être observée.

Certaines anomalies peuvent orienter le diagnostic. Ainsi, la présence d'ascite ou d'œdèmes périphériques laisse suspecter tout particulièrement une entéropathie exsudative ou une insuffisance hépatique. Un signe du godet positif (persistance de la trace du doigt sur la peau de l'animal, après pression de celle-ci) est indicateur de la présence d'un œdème.



Figure 17 : Cachexie (Crédit Photo : Service de médecine interne, Campus Vétérinaire de Lyon)

2.3 Examens complémentaires de première intention

A l'issue du recueil des commémoratifs et de l'anamnèse, de l'examen clinique, et après avoir exclu un défaut d'apport énergétique, un syndrome de malassimilation est suspecté. A ce stade, la liste des hypothèses diagnostiques est établie et hiérarchisée à la lumière de la synthèse anamnestique et clinique, et permet de décider du choix des examens complémentaires à mettre en œuvre.

En première intention, une analyse d'urines, une analyse de selles ainsi qu'un bilan d'assimilation sont des examens incontournables. D'autres explorations peuvent être envisagées en première ligne (examens biochimiques, hématologiques, et d'imagerie) en fonction de l'état général de l'animal et des hypothèses diagnostiques envisagées. Cependant, la séquence d'exploration peut être réduite au minimum, en fonction de l'état général de l'animal et du contexte socio-économique, dans le but de réaliser un essai thérapeutique.

2.3.1 Analyse d'urines

L'analyse d'urines est un examen peu onéreux, simple à réaliser, et central dans la démarche diagnostique. Cet examen est même considéré comme faisant partie intégrante de l'examen clinique.

Dans le cadre d'un syndrome de malassimilation, l'analyse d'urines permet principalement de rechercher une affection hépatique (par la recherche d'une bilirubinurie) ou un diabète sucré (par la recherche d'une glucosurie associée ou non à une cétonurie).

★ *Anomalies et évocation diagnostique*

Une densité urinaire (DU) inférieure à 1,008 met en évidence un défaut de concentration des urines, pouvant évoquer une insuffisance hépatique ou une dysendocrinie à l'origine d'une polyuro-polydipsie. Toutefois, cette valeur peut être normale en cas de prise de boisson récente.

Lors de diabète sucré, les urines sont souvent hypersthénuriques (entre 1,025 et 1,035) et ce malgré la polyurie et la polydipsie, notamment du fait de la quantité importante de glucose dans les urines (Feldman, Nelson, 2014). Une glucosurie est ainsi observable à la bandelette urinaire. Une cétonurie peut également être détectée, et est le témoin de l'accumulation des corps cétoniques. En effet, du fait d'un défaut d'utilisation du glucose, les acides gras sont utilisés comme substrats énergétiques de substitution. De plus, il est fréquent d'observer une bactériurie et une leucocyturie secondairement au diabète sucré. Une protéinurie peut également être présente et peut résulter d'une infection du tractus urinaire ou d'une glomérulopathie, cette dernière étant une complication moins fréquente du diabète (Feldman, Nelson, 2014; Behrend *et al.*, 2018).

Du fait d'une capacité de réabsorption tubulaire faible, une bilirubinurie peut être physiologique chez le chien. En particulier, une croix de bilirubine n'est pas significative. En revanche, une bilirubinurie pathologique peut être observée lors d'insuffisance hépato-cellulaire.

En présence de cristaux d'urates d'ammonium, il convient de suspecter une insuffisance hépatique, traduisant l'incapacité du foie à détoxifier l'ammoniac et à métaboliser l'acide urique en allantoiné (Tivers, 2020).

2.3.2 Analyse de selles

Du fait d'une prévalence parasitaire importante (en particulier pour *Giardia spp*), l'analyse de selles constitue une étape essentielle de la démarche diagnostique lors de l'exploration d'un syndrome de malassimilation.

2.3.2.1 Coproscopie microscopique par méthode de flottation

Simple, rapide et peu onéreuse, la flottation est la méthode la plus utilisée pour détecter des parasites, et notamment les kystes de *Giardia duodenalis* ainsi que les oocystes de *Cystoisospora spp*. Elle permet un diagnostic semi-quantitatif, réalisable en clinique, mais demandant une certaine expérience. Cette méthode permet un enrichissement des éléments parasitaires, et est ainsi beaucoup plus sensible qu'une coproscopie microscopique directe. Le principe consiste en la solubilisation d'un échantillon de selles dans un soluté de densité supérieure à la plupart des éléments parasitaires, la filtration des débris fécaux, puis la centrifugation de la solution. Le surnageant ainsi analysé sera concentré en éléments parasitaires. D'après les récentes recommandations du *Companion Animal Parasite Council* (CAPC), le sulfate de zinc est considéré comme le soluté de référence dans le diagnostic coproscopique de la giardiose (CAPC, 2022).

Du fait d'une excrétion intermittente des kystes de *Giardia*, et dans le but d'améliorer la sensibilité de détection, il est conseillé de recueillir des échantillons de selles sur deux jours. La sensibilité est ainsi augmentée de 45% à 72% (Rishniw *et al.*, 2010). Le recueil des selles sur trois à cinq jours était anciennement recommandé, par extrapolation avec la médecine humaine où la prévalence de la giardiose est beaucoup plus faible que chez le chien. En plus d'être plus contraignant pour le propriétaire, cela ne permet pas de gagner significativement en sensibilité et spécificité (Cartwright, 1999).

La technique de choix pour détecter les oocystes de *Cryptosporidium* est un frottis fécal coloré au Ziehl-Neelsen, après technique de flottation, permettant leur coloration en rose foncé ou rouge. Leur détection nécessite de l'expérience, car les oocystes sont de très petite taille, en moyenne 5 µm x 4,7 µm, en comparaison aux autres protozoaires (39 µm x 32 µm pour les oocystes de *Cystoisospora canis*, et 8-15 µm x 7-10 µm pour les kystes de *Giardia duodenalis*) (ESCCAP, 2013).

La [Figure 18](#) présente une image microscopique de kystes de *Giardia duodenalis* et d'un ookyste de *Cystoisospora sp.*, obtenue par la technique de flottation (sulfate de zinc).

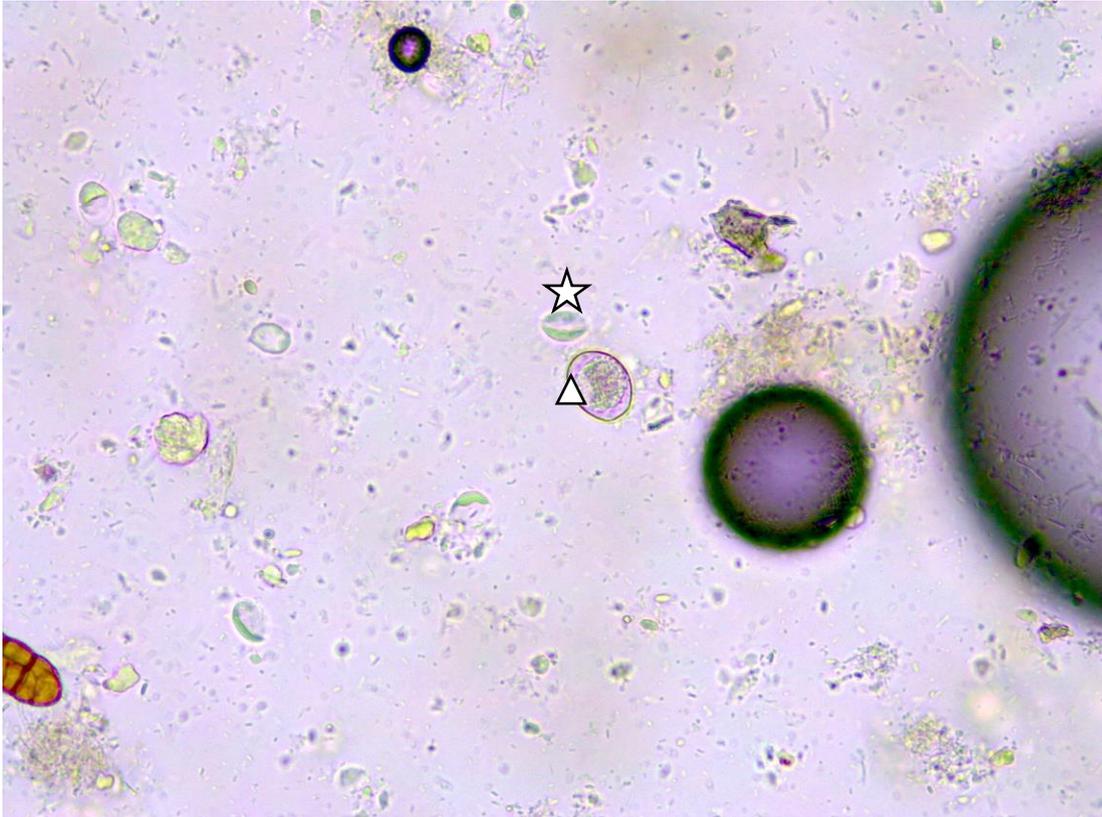


Figure 18 : Image coproscopique de kystes de *Giardia duodenalis* (étoile) et d'un ookyste de *Cystoisospora* sp. (triangle), grossissement x400 (Crédit Photo : Hugo Kaufmann)

2.3.2.2 Recherche de coproantigènes

Des tests rapides de détection d'antigènes parasitaires fécaux, utilisables au chevet du patient, sont disponibles sur le marché vétérinaire pour le diagnostic de la giardiose et de la cryptosporidiose. Ces tests reposent sur des méthodes immuno-enzymatiques de type ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) ou sur l'immunochromatographie.

La technique ELISA repose sur une réaction entre des anticorps spécifiques et des coproantigènes en solution ou à la surface des kystes ou oocystes, se déroulant sur un support solide et révélée par un dosage enzymatique en phase liquide (Béné *et al.*, 2020).

La technique d'immunochromatographie consiste en la migration des coproantigènes, qui se fixent sur des anticorps spécifiques formant une ligne de capture, sur un support solide. Des billes de latex colorées, sur lesquelles sont fixées des anticorps spécifiques de l'antigène recherché, permettent la coloration de la ligne de capture, en présence des coproantigènes (Béné *et al.*, 2020).

Les données des fabricants annoncent des sensibilités et spécificités élevées. Par exemple, le test SNAP Giardia® IDEXX annonce une sensibilité de 92% et une spécificité de 99% pour *Giardia duodenalis* ; le

test FASTest® Crypto-Giardia annonce une sensibilité de 96,7% et 96,4% et une spécificité de 100% et 98,6% respectivement pour *Cryptosporidium parvum* et *Giardia duodenalis*.

Toutefois, il est important de garder à l'esprit que ces tests détectent des coproantigènes, dont l'excrétion peut persister plusieurs semaines à plusieurs mois après la guérison clinique, qu'il y ait ou non des kystes visibles en coproscopie. Ainsi, le test peut se révéler positif malgré une clairance parasitaire et une guérison clinique. A l'inverse, lors de giardiose chronique, les coproantigènes peuvent présenter une concentration inférieure à la limite de détection du test et ainsi être à l'origine de faux négatifs (Rishniw *et al.*, 2010).

2.3.2.3 Immunofluorescence

L'immunofluorescence est considérée comme la méthode diagnostique la plus sensible et spécifique pour révéler la présence de *Giardia spp.* Des anticorps monoclonaux spécifiques se fixent sur des antigènes de la paroi du kyste, et un fluorochrome se fixant sur l'anticorps permet de visualiser les kystes au microscope à fluorescence. Elle permettrait de diagnostiquer une giardiose chez 90% des chiens atteints, et ne nécessite qu'un seul échantillon de selles. Toutefois, il s'agit d'une méthode réalisable uniquement en laboratoire d'analyse, et onéreuse (Rishniw *et al.*, 2010).

2.3.2.4 Choix du test diagnostique

En pratique, afin d'améliorer la sensibilité et la spécificité, le CAPC recommande la combinaison d'une coproscopie microscopique directe, d'une coproscopie par flottation et d'un test rapide de détection de coproantigènes de *Giardia duodenalis* (Saleh *et al.*, 2019; CAPC, 2022).

Enfin, le contexte épidémiologique doit être pris en compte par le clinicien afin d'évaluer la fiabilité d'un diagnostic. Un test de giardiose négatif est fiable en cas de faible prévalence (chien de particulier), peu importe la méthode diagnostique employée. En revanche, dans un contexte de forte prévalence de giardiose (élevage, chenil, chiens de chasse...), seul un diagnostic négatif réalisé par immunofluorescence pourra être considéré comme fiable (Uiterwijk *et al.*, 2018).

2.3.3 Bilan d'assimilation

Certains tests biochimiques permettent d'explorer spécifiquement un syndrome de malassimilation. Il s'agit du dosage de la cTLI, de la vitamine B12 et des folates, ainsi que de l'index de dysbiose.

2.3.3.1 cTLI

Le dosage de la cTLI permet d'évaluer spécifiquement la fonction exocrine du pancréas du chien. Un résultat inférieur à 2,5 µg/L, associé à un tableau clinique évocateur, permet d'établir un diagnostic d'insuffisance pancréatique exocrine. Ce test est détaillé au point 1.1.3 *Test diagnostique*.

2.3.3.2 Vitamine B12

Les valeurs usuelles de référence chez le chien varient selon les laboratoires, mais sont généralement comprises entre 300 et 900 ng/L.

Une carence en cobalamine peut être la conséquence d'une malabsorption ou d'une consommation par la flore bactérienne.

Une hausse de la cobalaminémie peut survenir de manière iatrogène, par complémentation en vitamine B12. Toutefois, une hypercobalaminémie peut survenir chez des animaux non complémentés en vitamine B12. Bien que cette anomalie ait longtemps été considérée comme cliniquement non significative, plusieurs études ont récemment mis en évidence qu'une hypercobalaminémie peut être associée à de nombreuses affections (affections gastro-intestinales, hépatiques et processus néoplasique principalement) chez le chien (Da Riz *et al.*, 2021) et le chat (Trehy *et al.*, 2014). Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents suspectés sont une augmentation de l'apport alimentaire, un relargage d'origine hépatique, ou encore un excès de production de la transcobalamine ou une diminution de son élimination (Andrès *et al.*, 2013). Dans le cadre des affections intestinales, plusieurs hypothèses sont avancées, notamment une diffusion passive à travers la muqueuse digestive, permise par une altération de la barrière digestive, ou encore une production de cobalamine par la flore digestive (Torres *et al.*, 2016; Da Riz *et al.*, 2021).

★ *Malabsorption*

Une diminution de la cobalaminémie peut survenir lors de malabsorption chronique de cette vitamine, les réserves hépatiques permettant de camoufler la carence dans un premier temps. Cela peut être la conséquence d'une insuffisance pancréatique exocrine, par diminution de sécrétion du facteur intrinsèque et de protéases pancréatiques, ou d'une atteinte de l'intestin grêle distal, lieu d'absorption de cette vitamine (entéropathie inflammatoire chronique de l'iléon ou lymphome digestif, bien que cette dernière affection concerne surtout le chat).

Une malabsorption sélective de la cobalamine est également décrite chez certaines races (Beagle, Berger australien, Border collie, Schnauzer géant). Cette affection héréditaire, également appelée syndrome d'Imerslund-Gräsbeck, implique une mutation du gène codant pour les transporteurs permettant l'absorption intestinale de la vitamine B12 (Fyfe *et al.*, 1991; Morgan, McConnell, 1999; He *et al.*, 2005; Fyfe *et al.*, 2014).

★ *Compétition avec la flore bactérienne*

Une hypocobalaminémie peut également être la conséquence d'une surconsommation par la flore bactérienne, lors de dysbiose intestinale. Cette dernière peut survenir indépendamment d'une IPE, mais peut également en être une complication. Les mécanismes impliqués sont détaillés dans la première partie du manuscrit, au point 2.2.1.1.4 Physiopathologie. Lors d'hypocobalaminémie, un cercle vicieux s'installe. En effet, la croissance et la multiplication des entérocytes est altérée, ce qui accentue la malabsorption de la vitamine B12.

2.3.3.3 Vitamine B9

Les valeurs usuelles des folates varient en fonction des laboratoires, mais sont généralement comprises entre 4 et 13 ng/mL.

Une diminution de la folatémie survient lors d'une mauvaise absorption de la vitamine B9. Les folates étant absorbés par le jéjunum, une diminution est en faveur d'une entéropathie de l'intestin grêle proximal. Toutefois, de nombreux chiens présentant une entéropathie proximale ne présentent pas une augmentation de la folatémie, d'où un manque de sensibilité de ce dosage.

De plus, les voies métaboliques de la vitamine B12 interagissent avec celles des folates. Ainsi, une hypocobalaminémie peut entraîner une carence en folates.

Une augmentation de la folatémie peut être observée lors de dysbiose proximale, du fait de la présence anormale de bactéries productrices de folates.

2.3.3.4 Interprétations diagnostiques

L'interprétation du dosage des folates et de la cobalamine, présentée dans le Tableau VI, doit être faite avec prudence, en particulier dans le diagnostic d'une dysbiose. En effet, la notion de prolifération bactérienne a d'abord été décrite chez des chiens présentant une diarrhée chronique et une augmentation des folates associée à une diminution de la cobalamine (Batt, Morgan, 1982). Ces chiens présentaient une augmentation du nombre de bactéries total par rapport aux valeurs usuelles en médecine humaine. Par la suite, de nouvelles valeurs usuelles ont été définies pour le chien, et des études ont montré que l'association d'une hyperfolatémie et d'une hypocobalaminémie n'était en fait détectée que chez 5% des chiens présentant une prolifération bactérienne confirmée par culture (Rutgers *et al.*, 1995; German *et al.*, 2003). Finalement, le diagnostic de dysbiose ne peut pas reposer uniquement sur la mise en évidence d'une augmentation de la vitamine B9 associée à une diminution de la vitamine B12 (Hall, 2011; Da Riz *et al.*, 2021).

Concernant les autres affections intestinales et l'IPE, le dosage de la vitamine B12 présente une sensibilité moyenne et une mauvaise spécificité, tandis que le dosage de la vitamine B9 présente une mauvaise sensibilité, mais une meilleure spécificité. Finalement, le dosage conjoint des deux vitamines permet d'améliorer la valeur diagnostique. L'interprétation du dosage des folates et de la cobalamine est réalisée en fonction du résultat du dosage de la cTLI, si celui-ci est effectué.

Tableau VI : Interprétations diagnostiques des valeurs de cobalamine et de folates sériques (modifié d'après Hall, 2020)

	Folatémie dans les normes	Folatémie augmentée	Folatémie diminuée
Cobalaminémie dans les normes		<ul style="list-style-type: none"> Dysbiose intestinale 	<ul style="list-style-type: none"> Malabsorption jéjunale
Cobalaminémie augmentée	<ul style="list-style-type: none"> Origine iatrogène (supplémentation en cobalamine) Altération barrière digestive ? Production de cobalamine d'origine bactérienne ? (Torres <i>et al.</i>, 2016) 		
Cobalaminémie diminuée	<ul style="list-style-type: none"> Malabsorption iléale Dysbiose iléale <p><i>Si cTLI \searrow : oriente vers une hypocobalaminémie secondaire à une insuffisance pancréatique exocrine</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Dysbiose iléale <p><i>Si cTLI \searrow : oriente vers une dysbiose et une hypocobalaminémie secondaires à l'insuffisance pancréatique exocrine</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Malabsorption jéuno-iléale

2.3.3.5 Index de dysbiose

L'index de dysbiose, présenté dans la partie 2.2.1.1.4 *Physiopathologie*, est un outil diagnostique permettant d'établir de manière fiable l'existence d'une dysbiose (index de dysbiose supérieur à 2) à partir d'un échantillon de selles fraîches. L'emploi de cet index, commercialisé récemment en France, peut être préconisé lors de suspicion de dysbiose.

Sept groupes bactériens sont évalués. Les intervalles de référence de chaque groupe sont présentés dans le Tableau VII (Gastrointestinal Laboratory - Texas A&M School of Veterinary Medicine & Biomedical Sciences, 2023).

En particulier, une diminution de l'abondance de *Clostridium hiranonis* est fortement corrélée à une dysbiose intestinale. En effet, *Clostridium hiranonis* a la capacité de convertir les acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires. Or, ces derniers présentent des propriétés antimicrobiennes et participent à la lutte contre des entéropathogènes, tels que *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* et *Escherichia coli* (Blake *et al.*, 2019).

Tableau VII : Intervalles de référence pour l'interprétation de l'indice de dysbiose chez le chien (source : Gastrointestinal Laboratory - Texas A&M School of Veterinary Medicine & Biomedical Sciences, 2023)

Groupes bactériens	Intervalle de référence (logADN/g de selles)	Modification observée lors de dysbiose
<i>Faecalibacterium</i>	3,4 – 8,0	Diminution
<i>Turicibacter</i>	4,6 – 8,1	Diminution
<i>Blautia</i>	9,5 – 11,0	Diminution
<i>Fusobacterium</i>	7,0 – 10,3	Diminution
<i>Clostridium hiranonis</i>	5,1 – 7,1	Diminution
<i>Streptococcus</i>	1,9 – 8,0	Augmentation
<i>E.coli</i>	0,9 – 8,0	Augmentation

(ADN = acide désoxyribonucléique)

2.3.4 Biochimie sanguine

Face à un tableau clinique de diarrhée, perte de poids et polyphagie, un bilan biochimique réalisé à jeun peut permettre d'éliminer des affections extra-digestives telles qu'un diabète sucré ou une atteinte hépatique, et d'évaluer d'éventuelles répercussions biologiques d'une affection digestive. Il doit être adapté en fonction de la suspicion clinique, mais devrait inclure a minima les paramètres rénaux et hépatiques, ainsi que la glycémie, les protéines totales et l'albumine.

Aucune anomalie biochimique n'est pathognomonique d'une affection gastro-intestinale, mais certaines modifications peuvent orienter le diagnostic. En particulier, la suspicion d'une entéropathie avec perte de protéines doit motiver l'exploration de la protéinémie.

★ Protéines totales, albumines et globulines

Face à une hypoalbuminémie ou une panhypoprotéinémie, après avoir éliminé les hypothèses d'une perte protéique rénale ou cutanée et d'une insuffisance hépatique, la perte digestive devient la principale hypothèse diagnostique par élimination.

Les entéropathies exsudatives sont en théorie à l'origine d'une panhypoprotéinémie, mais certains chiens peuvent ne présenter qu'une hypoalbuminémie isolée. Cela peut s'expliquer par un turn-over plus important de l'albumine en comparaison aux globulines, mais également par l'existence d'une hyperglobulinémie initiale chez certaines races, notamment chez le Basenji, ou encore l'existence d'un processus inflammatoire concomitant augmentant la production de globulines (Barsanti *et al.*, 1977;

Twedt, 2012; Hernandez *et al.*, 2022). Même en l'absence de signes digestifs, une entéropathie exsudative devrait toujours être considérée face à un chien présentant une hypoalbuminémie (Dossin, Lavoué, 2011).

★ *Glucose*

Une hyperglycémie doit faire suspecter un diabète sucré, en particulier lorsqu'elle est associée à un amaigrissement, une polyphagie, ainsi qu'une polyuro-polydipsie. Une hypoglycémie associée à une polyphagie doit évoquer un insulinome.

★ *Paramètres fonctionnels hépatiques*

En cas d'insuffisance hépato-cellulaire, lors de shunt porto-systémique par exemple, une diminution de l'urée, une hyperammoniémie, une hypocholestérolémie, une hypoalbuminémie et une hypoglycémie peuvent être détectées.

★ *Acides biliaires pré et post-prandiaux*

Une augmentation des acides biliaires est un indicateur sensible d'une atteinte de la fonction hépatobiliaire, mais non spécifique d'une cause sous-jacente. En effet, elle peut traduire un shunt porto-systémique, une obstruction biliaire ou une atteinte hépatocellulaire diffuse. La détermination des acides biliaires à jeun et post-prandiaux permet d'augmenter la sensibilité diagnostique (Watson, 1997; Pena-Ramos *et al.*, 2021).

Le dosage est effectué après une diète de douze heures, puis deux heures après un repas riche en lipides. Ce test traduit l'efficacité du cycle entéro-hépatique. En effet, en période post-prandiale, les acides biliaires, synthétisés par le foie, sont sécrétés dans la lumière intestinale via les voies biliaires, absorbés par les entérocytes, transportés par la veine porte jusqu'au foie, puis réabsorbés par les hépatocytes. La concentration sérique en acides biliaires est le résultat d'un équilibre entre leur sécrétion par le foie, et leur absorption dans la circulation systémique. A jeun, en situation physiologique, seule une infime quantité d'acides biliaires (moins de 5 $\mu\text{mol/L}$ chez le chien) échappe à la circulation entéro-hépatique et pénètre dans la circulation systémique. Deux heures après un repas, le taux d'acides biliaires est multiplié par quatre (Tivers, 2020).

Lorsque la circulation entéro-hépatique est perturbée, la concentration plasmatique en acides biliaires peut augmenter, soit par diminution de la recapture des acides biliaires par les hépatocytes (insuffisance hépatocellulaire diffuse, atrophie hépatique), soit par diminution de l'excrétion biliaire (cholestase), soit enfin par court-circuit du foie, les acides biliaires absorbés par le système porte étant directement libérés dans la circulation systémique (shunt porto-systémique) (Tivers, 2020).

Lors de shunt porto-systémique, la concentration en acides biliaires est augmentée (> 50 $\mu\text{mol/L}$) dans 70 à 75% des cas à jeun, et dans 90 à 100% des cas après un repas (Ruland *et al.*, 2010; Pena-Ramos *et al.*, 2021).

La valeur sérique post-prandiale peut être moins élevée que la valeur à jeun, en cas de défaut de contraction de la vésicule biliaire, de défaut de vidange de l'estomac, d'un transit intestinal trop rapide ou trop lent, ou de dysbiose. Dans ce cas, la valeur la plus élevée est interprétée (Tivers, 2020).

★ Ionogramme sanguin

Une hypocalcémie et une hypomagnésémie peuvent être associées à une hypoalbuminémie lors d'entéropathie avec perte de protéines (Kimmel *et al.*, 2000; Mellanby *et al.*, 2005; Jones *et al.*, 2023)

Une hypercalcémie peut être retrouvée lors de lymphome digestif. En effet, l'hypercalcémie maligne constitue le syndrome paranéoplasique le plus fréquent lors de lymphome (environ 10 à 20% des cas) et est majoritairement associée à des lymphomes de phénotype T (Ponce *et al.*, 2004; 2010).

Un rapport Na/K inversé peut être observé lors d'hypocorticisme, bien que cette anomalie ne soit pas constante, ni spécifique de cette affection. En effet, l'association d'une hyponatrémie et d'une hyperkaliémie peut également survenir lors d'affections gastro-intestinales (parasitisme digestif sévère, ulcère duodéal perforant...) ou lors de séquestration de liquide dans un troisième secteur (épanchement abdominal ou pleural...) (Pak, 2000; Kogika, de Morais, 2017; Burton, Hopper, 2019).

2.3.5 Cortisolémie basal et test de stimulation à l'ACTH

Du fait d'une présentation clinique très peu spécifique, un hypocorticisme atypique devrait être évoqué face à des troubles digestifs chroniques après élimination des causes les plus communes. Le choix des examens complémentaires à proposer au propriétaire varie selon si la suspicion clinique est faible ou forte.

2.3.5.1 Cortisolémie basale

Le dosage du cortisol basal est un test présentant une sensibilité élevée et une valeur prédictive négative très élevée, à 99,6%. Il est utile comme test de dépistage, afin d'exclure un hypocorticisme des hypothèses diagnostiques. Une concentration de cortisol basal supérieure à 55 nmol/L permet d'exclure de manière fiable un hypocorticisme (Gold *et al.*, 2016).

Cependant, ce test a une faible spécificité et une faible valeur prédictive positive et ne permet donc pas de confirmer un diagnostic. Ainsi, en cas de cortisol basal inférieur à 55 nmol/L, on ne peut rien en conclure. Il est nécessaire de réaliser un test de stimulation à l'ACTH, considéré comme le test de référence, afin d'obtenir un diagnostic de certitude.

2.3.5.2 Test de stimulation de la cortisolémie par l'injection d'ACTH

Ce test présente une excellente spécificité, ce qui le rend très fiable, et une valeur prédictive positive proche de 100% sur un individu chez qui la suspicion clinique d'hypocorticisme était déjà forte. Un dosage de cortisol inférieur à 100 nmol/L après stimulation à l'ACTH permet de confirmer un diagnostic d'hypocorticisme (Feldman *et al.*, 2014). La réalisation de ce test nécessite de prélever un échantillon de sérum ou de plasma avant l'administration d'ACTH, puis un deuxième échantillon 1 ou 2 heures plus tard, selon le type d'ACTH employé. Il s'agit d'un test plus onéreux que le cortisol basal.

Il faut au préalable s'assurer que l'animal n'ait pas reçu de glucocorticoïdes les semaines précédant la réalisation de ces tests. En effet, l'administration de glucocorticoïdes, par voie systémique ou topique, entraîne une suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien pour une durée variable. Les glandes surrénales sont ainsi mises au repos, entraînant une insuffisance de sécrétion d'ACTH, et un hypocorticisme secondaire iatrogène (Feldman *et al.*, 2014).

2.3.6 Protéine C réactive

La protéine C réactive (CRP pour *C-Reactive Protein*) est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, synthétisée par le foie. Ce marqueur peut être augmenté en présence d'un foyer inflammatoire, peu importe l'organe qu'il touche. Elle n'est donc pas spécifique d'une inflammation d'origine digestive (Ceron *et al.*, 2005).

En gastro-entérologie, l'intérêt principal de la CRP réside dans le suivi de sa cinétique, en parallèle du suivi de l'animal, lorsqu'un processus inflammatoire est mis en évidence (entéropathie inflammatoire chronique, entéropathie avec perte de protéines, ou affection hépatique par exemple). Une diminution ou une augmentation de la CRP peut révéler respectivement une résolution ou une aggravation de l'inflammation, et témoigner de la réponse favorable ou non au traitement mis en place. Toutefois, comme la CRP manque de spécificité, le clinicien doit éliminer la présence d'un foyer inflammatoire ou infectieux extra-digestif concomitant, afin d'interpréter au mieux ses variations (Jergens, 2004; Equilino *et al.*, 2015; Covin, Steiner, 2022).

2.3.7 Numération formule sanguine

Une numération formule sanguine (NFS) ne permet pas d'identifier une affection digestive, et représente rarement un examen complémentaire de première intention face à un tableau clinique évocateur de malassimilation. Toutefois, en fonction du contexte clinique, un examen hématologique peut contribuer à la recherche d'un processus infectieux ou inflammatoire, ou fournir des indices sur l'existence d'une affection extra-digestive.

★ *Anomalies en lien avec des causes digestives*

Certaines anomalies, bien que non spécifiques, peuvent être observées lors d'affections digestives. Une lymphopénie est fréquemment retrouvée en cas d'entéropathie avec perte de protéines. Une éosinophilie peut être observée, secondairement à une parasitose digestive, une entérite éosinophilique ou un hypocorticisme. Enfin, une anémie microcytaire hypochrome, caractéristique d'une anémie par carence en fer, peut être observée lors de saignements digestifs chroniques, mais également en cas d'inflammation digestive chronique ou de malnutrition (Willard, 2020a).

★ *Anomalies en lien avec des causes extra-digestives*

Une microcytose est fréquente lors de shunt porto-systémique, et peut être associée à une anémie non régénérative normochrome ou hypochrome, dont la cause demeure à ce jour inconnue (Simpson *et al.*, 1997; Konstantinidis *et al.*, 2023). Une leucocytose neutrophilique modérée peut également être observée lors de shunt porto-systémique, possiblement due à une transformation et à une élimination altérée des bactéries et des endotoxines (Winkler *et al.*, 2003; Mehl *et al.*, 2005; Konstantinidis *et al.*, 2023).

2.3.8 Echographie abdominale

L'échographie abdominale est un examen complémentaire de choix face à des troubles digestifs chroniques, permettant à la fois l'examen du tractus digestif, mais également du pancréas, du foie et des voies biliaires, de la rate, des reins, et des surrénales. Cet examen permet notamment d'exclure des anomalies extradiigestives.

Lors d'une étude réalisée sur 87 chiens atteints de diarrhée chronique, l'examen échographique s'est révélé indispensable ou bénéfique dans l'établissement du diagnostic chez seulement 15% des chiens. Toutefois, cet examen a permis d'apporter des informations bénéfiques à la prise en charge du cas chez 17% des chiens, indépendamment à la contribution au diagnostic (Leib *et al.*, 2012). Par exemple, un examen échographique dans les normes peut conforter le clinicien dans la décision de ne pas réaliser d'endoscopie et d'entreprendre des essais thérapeutiques, en particulier diététiques.

La réalisation de cet examen en première intention est particulièrement recommandée en cas de perte de poids significative avec atteinte de l'état général, de diarrhée mixte, de masse abdominale suspectée ou palpable et de suspicion de processus néoplasique (Leib *et al.*, 2012).

★ *Examen du tractus digestif*

Pour chaque portion du tractus digestif, différents critères doivent être évalués : l'épaisseur de la paroi, l'échogénicité des cinq couches qui composent la paroi digestive (interface entre la lumière digestive et la muqueuse, muqueuse, sous-muqueuse, musculuse, séreuse), les proportions respectives de ces couches, la motilité, l'échogénicité de la graisse péritonéale, la présence d'épanchement et l'aspect des nœuds lymphatiques régionaux (Gaschen, 2011). La [Figure 19](#) illustre un épaissement marqué de la muqueuse.

★ Anomalies rencontrées

La présence de striations hyperéchogènes perpendiculaires à la lumière intestinale, au sein de la muqueuse, est l'une des principales caractéristiques échographiques lors de lymphangiectasie et d'entéropathie avec perte de protéines. La présence de cette anomalie a une sensibilité de 75% et une spécificité de 96% chez les chiens atteints d'entéropathie avec perte de protéines (Sutherland-Smith *et al.*, 2007; Gaschen *et al.*, 2008). Ces striations, illustrées par la [Figure 19](#), représentent des chylifères dilatés (Barberet, 2020). Un épanchement abdominal, détectable ou non à la palpation abdominale, peut également être observé lors d'entéropathie avec perte de protéines, et devrait être prélevé pour vérifier qu'il s'agit d'un transsudat pur.

Tout nœud lymphatique d'apparence anormale peut motiver la réalisation de cytoponctions échoguidées à l'aiguille fine. Les nœuds lymphatiques mésentériques sont généralement les plus accessibles, parmi les autres nœuds lymphatiques assurant le drainage de l'intestin grêle (hépatiques, gastriques, pancréatico-duodénaux, lombo-aortiques) (Kolb, Testault, 2013). De même, lorsqu'une masse digestive est mise en évidence, la réalisation de cytoponctions est recommandée, afin de réaliser une analyse cytologique qui pourra parfois fournir un diagnostic. Si la cytologie est une technique de choix en première intention, car simple et rapide à réaliser, elle ne permet toutefois pas une appréciation morphologique et structurelle de la masse, et les prélèvements peuvent être paucicellulaires, donc non conclusifs (Sharkey *et al.*, 2007).

L'examen échographique renseigne également sur le point de départ d'un processus infiltrant, une origine muqueuse pouvant constituer une indication de biopsies endoscopiques, une origine musculuse ou une localisation jéjunale constituant une indication de biopsie par laparotomie, et un aspect subocclusif une indication chirurgicale par biopsie excisionnelle (Zaratin *et al.*, 2015; Barberet, 2020).

Certains critères échographiques peuvent orienter le diagnostic vers une lésion tumorale. En comparaison à une lésion inflammatoire, à l'examen échographique, une infiltration néoplasique apparaît plus souvent focale, avec un épaississement marqué et asymétrique de la paroi, une perte de la structure en couche, et associée à une adénomégalie importante. Toutefois, ces anomalies sont inconstantes, à la fois peu sensibles et peu spécifiques : une infiltration inflammatoire marquée peut imiter un processus néoplasique, avec perte de l'échostructure par exemple, et à l'inverse, la structure en couches peut être conservée lors d'une infiltration néoplasique. Ainsi, la distinction entre une infiltration néoplasique et un processus inflammatoire chronique n'est pas possible à l'échographie abdominale, et un examen histopathologique est bien souvent incontournable pour établir un diagnostic de certitude (Gaschen, 2011).

L'examen échographique peut permettre de mettre en évidence un shunt porto-systémique avec une sensibilité de 74 à 95%, et une spécificité entre 67 et 100% (Winkler *et al.*, 2003; d'Anjou *et al.*, 2004; Kim *et al.*, 2013). La visualisation d'un shunt intra-hépatique est en général facilitée par rapport au shunt extra-hépatique, grâce à leur inclusion dans le parenchyme hépatique et leur aspect large et tortueux en communication avec la veine cave caudale (Kim *et al.*, 2013). Le mode Doppler permet d'évaluer la direction et la vitesse du flux veineux portal et ainsi estimer la pression portale (Salgado, Cortes, 2013). L'échographie permet également de visualiser des anomalies indirectes liées au shunt. La présence d'une microhépatie, d'une néphromégalie bilatérale et de calculs dans le tractus urinaire peut fortement renforcer la suspicion d'un shunt porto-systémique, même si ce dernier n'a pas été identifié, mais leur absence ne permet pas d'exclure un shunt (d'Anjou *et al.*, 2004). En cas de suspicion de shunt hépatique, l'examen échographique est donc une technique très intéressante en première intention, par son accessibilité, son coût modéré et la possibilité de réaliser l'examen sans anesthésie

dans un certain nombre de cas. Toutefois, si l'examen n'est pas concluant, un angioscanner peut être réalisé, et représente aujourd'hui l'examen de référence dans le diagnostic de shunt hépatique. Cet examen est plus coûteux et nécessite une anesthésie, mais présente une sensibilité de 96% et une spécificité de 84%. De plus, il permet de différencier les shunts intra et extra-hépatiques chez 83% des animaux (Kim *et al.*, 2013).

★ *Limites de l'examen*

La qualité de l'examen échographique dépend du matériel et de l'opérateur, une expérience étant requise afin d'obtenir des images de qualité et les interpréter correctement (Barberet, 2020).

De plus, la présence de gaz en quantité importante limite l'évaluation complète du tractus digestif, en particulier dans l'estomac et le côlon. Un jeun d'au moins 12 heures est recommandé, afin de limiter l'accumulation de gaz dans le tractus digestif (Barberet, 2020).

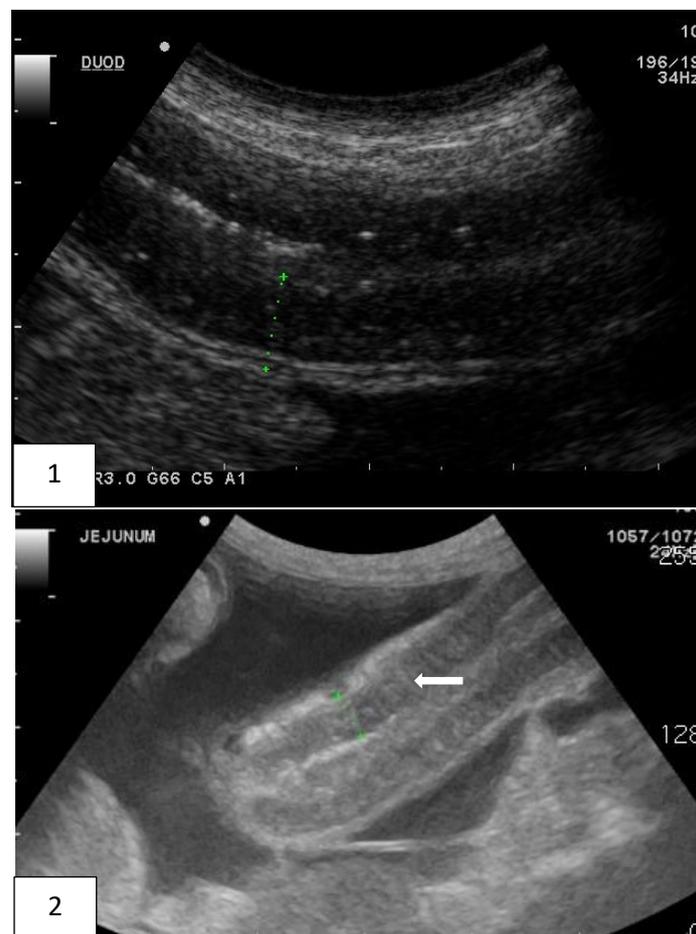


Figure 19 : Anomalies échographiques de l'intestin grêle chez le chien (Crédit Photo : Service de médecine interne, Campus Vétérinaire de Lyon)

1 : Epaissement marqué de la muqueuse duodénale ; 2 : Striations hyperéchogènes de la muqueuse jéjunale, perpendiculaires à la lumière (flèche blanche). Ces striations représentent la dilatation des chylifères, et sont évocatrices de lymphangiectasie.

2.4 Examens complémentaires de seconde intention

2.4.1 Examen endoscopique

L'examen endoscopique est indiqué lors d'anomalie (épaississement ou présence d'une masse pariétale) de la muqueuse de l'estomac, de l'intestin grêle proximal, de l'iléon distal ou du côlon, avec suspicion d'infiltration néoplasique (adénocarcinome, léiomyosarcome, GIST...) ou inflammatoire (entéropathies inflammatoires chroniques). Un examen échographique permet, au préalable, de cerner la localisation anatomique des lésions.

Cette technique d'exploration, plus rapide et moins invasive qu'une laparotomie exploratrice, permet une exploration directe de la muqueuse digestive, incluant l'évaluation de l'aspect de sa surface (granularité, friabilité, ponctuations blanchâtres évocatrices d'une dilatation des chylifères), la présence de lésions ulcératives, de masses endoluminales, ainsi que l'aspect des plaques de Peyer. La [Figure 20](#) présente des vues endoscopiques normales et anormales du tractus digestif. L'intérêt de l'endoscopie réside essentiellement dans la réalisation couplée de biopsies qui seront ensuite analysées histologiquement (Freiche, Hernandez, 2010).

L'endoscopie peut être réalisée par voie haute, donnant accès à l'estomac, au duodénum et éventuellement à la partie proximale du jéjunum si le format de l'animal et du tube le permet. Par voie basse, l'endoscopie permet l'accès au côlon, au cæcum et à la portion distale de l'iléon.

L'endoscopie par voie haute est souvent réalisée lorsque le chien présente des signes cliniques évocateur d'une atteinte de l'intestin grêle, tandis qu'une endoscopie par voie basse est plus fréquemment réalisée face à des signes d'atteinte colique. Toutefois, de nombreuses études recommandent la réalisation d'une endoscopie par voie haute et par voie basse lors d'atteinte de l'intestin grêle, même si cela augmente la durée anesthésique, dans le but de confronter les résultats histologiques des biopsies duodénales et iléales. En effet, en particulier lors d'entéropathie inflammatoire chronique, la répartition des lésions est le plus souvent multifocale et l'infiltrat inflammatoire peut varier en nature et en intensité suivant le segment intestinal. De plus, il semblerait que des lésions microscopiques d'intérêt clinique soient plus fréquemment détectées dans l'iléon que dans le duodénum (Dossin *et al.*, 2007; Casamian-Sorrosal *et al.*, 2010; Washabau *et al.*, 2010; Procoli *et al.*, 2013).

Afin de maximiser les chances d'établir un diagnostic, un minimum de six échantillons de bonne qualité doit être prélevé sur chaque site, même si l'aspect de la muqueuse semble normal (Willard *et al.*, 2008). En effet, une mauvaise corrélation existe entre l'aspect macroscopique de la muqueuse et l'analyse histologique. La muqueuse peut être macroscopiquement normale alors que l'analyse histologique révèle une infiltration inflammatoire ou néoplasique, et inversement, l'analyse histologique peut ne pas mettre en évidence d'anomalie alors que la muqueuse présentait des anomalies à l'endoscopie (Jergens *et al.*, 2016; Willard, 2020b).

Même si la réalisation d'une endoscopie est considérée comme une opération rapide et peu invasive, elle demande à la fois un matériel spécifique et onéreux, qui n'est pas disponible dans toutes les cliniques, ainsi que de l'expérience, en particulier pour la réalisation de biopsies. En effet, l'obtention de prélèvements de mauvaise qualité, non diagnostiques, représente une importante perte de temps

et d'argent, en particulier si une opération chirurgicale doit ensuite être réalisée afin de procéder à de nouvelles biopsies. De ce fait, il peut être plus judicieux soit de référer le chien pour que l'examen soit réalisé par un spécialiste expérimenté, soit de procéder directement à des biopsies par chirurgie (Jergens *et al.*, 2016; Willard, 2020b).

2.4.2 Laparotomie et laparoscopie exploratrices

La laparotomie exploratrice revêt plusieurs avantages. Elle permet avant tout une inspection de la cavité abdominale dans son ensemble. L'intégralité de l'intestin grêle peut être inspectée (y compris le jéjunum et l'iléon, peu ou pas accessibles par voie endoscopique), visuellement et par palpation (Williams, 2020). Les nœuds lymphatiques mésentériques ainsi que les organes extra-digestifs et annexes du système digestif (lobes hépatiques, vésicule biliaire, artère hépatique, veine porte, lobes pancréatiques) peuvent également être inspectés, cytoponctionnés ou biopsiés. Cela présente notamment un intérêt si l'on suspecte une affection hépato-biliaire (obstruction des voies biliaires, shunt porto-hépatique) ou un processus néoplasique (masse palpable ou observée à l'échographie).

La laparoscopie exploratrice est une alternative plus onéreuse, nécessitant un équipement spécifique ainsi qu'un opérateur compétent, mais a l'avantage d'être moins invasive. En effet, un examen coelioscopique nécessite une voie d'abord très restreinte et des soins postopératoires réduits.

Ces deux techniques permettent la réalisation de biopsies en pleine épaisseur de la paroi d'un segment intestinal (Mansell, Willard, 2003). Une biopsie chirurgicale est particulièrement indiquée lorsque les biopsies réalisées par endoscopie sont non conclusives, ou que le point de départ des anomalies détectées semble concerner les couches externes de la paroi intestinale (Evans *et al.*, 2006). Les anomalies échographiques observées peuvent ne pas être détectables visuellement ou par palpation. Dans ce cas, il est recommandé de réaliser au moins une biopsie de chaque segment de l'intestin grêle (Shales *et al.*, 2005).

Enfin, il est possible soit de réaliser une biopsie excisionnelle, englobant l'ensemble de la lésion, si celle-ci est bien délimitée et de taille réduite, soit de réaliser une exérèse chirurgicale d'une éventuelle masse. Dans ce cas, la laparotomie présente une visée thérapeutique en plus de l'intérêt diagnostique.

Les biopsies intestinales représentent une intervention invasive, puisqu'elles reviennent à réaliser une entérotomie. Les complications associées doivent être prises en compte. En effet, un risque de péritonite septique et de déhiscence existe, bien que la prévalence rapportée soit de l'ordre de 2% (Swinbourne *et al.*, 2017). Ces techniques chirurgicales sont contre-indiquées chez les chiens présentant une hypoalbuminémie, en raison du risque accru de déhiscence des sutures et du retard de cicatrisation (Swinbourne *et al.*, 2017).

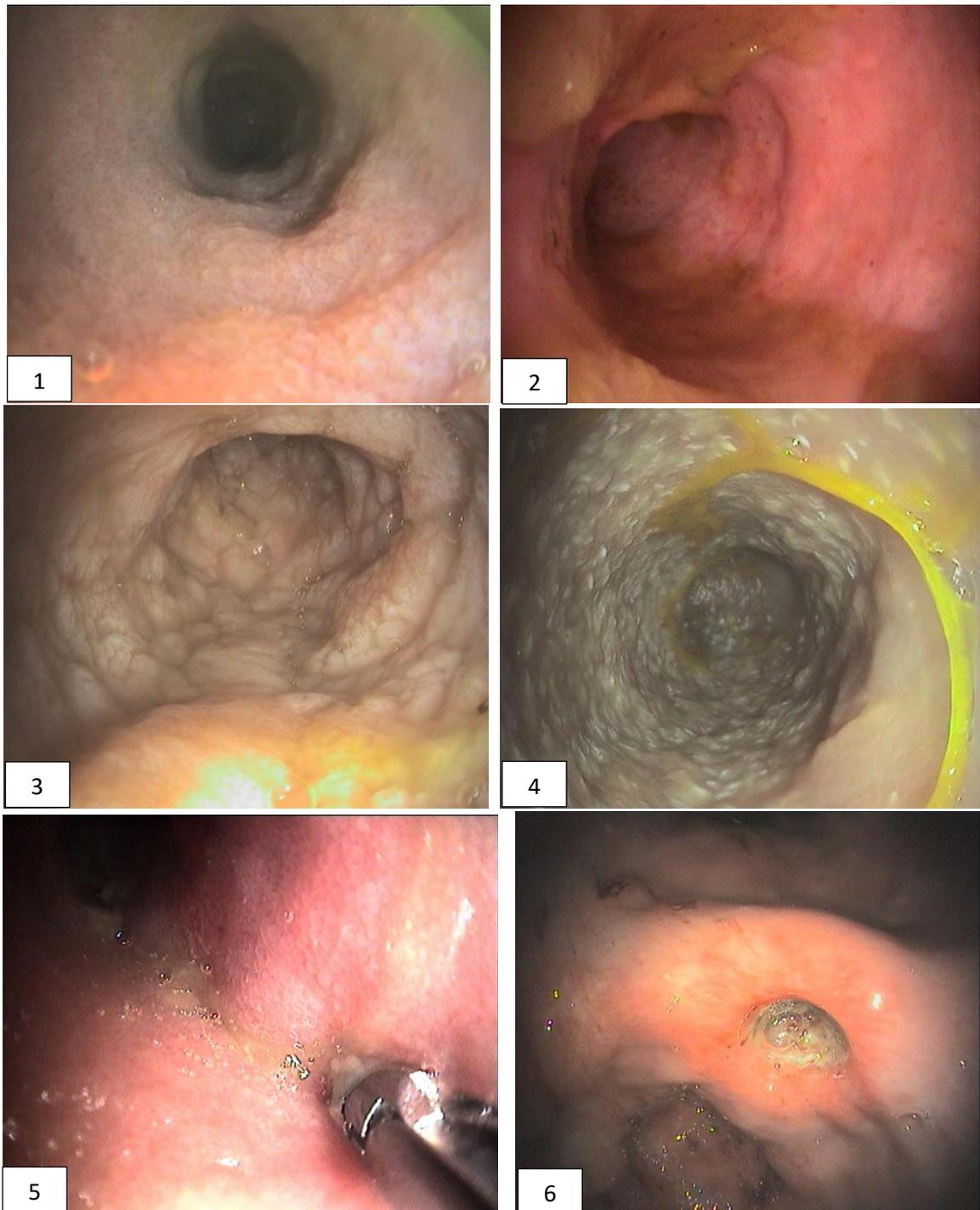


Figure 20 : Aspects endoscopiques de l'estomac, du duodénum et du côlon chez le chien (Crédit Photo : Service de médecine interne, Campus Vétérinaire de Lyon)

1 : Aspect normal du duodénum. La granularité est normale et correspond aux villosités intestinales ; 2 : Aspect normal du côlon. La muqueuse est lisse et de couleur homogène ; 3 : Duodénite. La muqueuse présente un aspect très irrégulier, avec une granularité augmentée. 4 : Aspect du duodénum d'un chien atteint de lymphangiectasie. Les larges ponctuations blanchâtres représentent les chylifères dilatés. 5 : Prélèvement biopsique de la muqueuse duodénale ; 6 : Ulcère gastrique.

2.4.3 Examen histopathologique sur des biopsies per-endoscopiques et/ou per-opératoires

Des biopsies intestinales peuvent être effectuées en vue d'une analyse histologique, soit à partir de prélèvements de muqueuse réalisés par voie endoscopique, soit à partir de prélèvements transpariétaux, obtenus au cours d'une laparotomie exploratrice ou par cœlioscopie.

L'existence d'une masse ou toute autre anomalie digestive ou extra-digestive, perçue à la palpation abdominale ou visualisée durant l'examen échographique, représente une indication majeure de réalisation d'une analyse histologique. Elle permet de déterminer l'origine inflammatoire ou néoplasique de l'anomalie.

De plus, face à un animal présentant un syndrome d'entéropathie exsudative, seul l'examen histologique permet d'émettre un diagnostic lésionnel. En particulier, un diagnostic de lymphangiectasie ne peut être émis que par l'examen histologique, ce dernier mettant en évidence une dilatation marquée des chylifères centrovillositaires, remplis d'un liquide protéique, visibles dans la paroi intestinale (Larson *et al.*, 2012; Simmerson *et al.*, 2014).

Lors d'entéropathie inflammatoire chronique, déterminer la nature de l'infiltrat inflammatoire, sa répartition, ainsi que d'éventuelles lésions concomitantes, permet au clinicien de mieux cibler le protocole thérapeutique (Baril, Freiche, 2015). L'interprétation histologique de biopsies du tube digestif représente toutefois une source de frustration auprès des cliniciens et des pathologistes, notamment du fait de l'existence de paramètres subjectifs dépendant à la fois de l'opérateur et du matériel utilisé (Washabau *et al.*, 2010). Récemment, un nouveau système simplifié de mesure du score histologique lors d'inflammation gastro-intestinale vise notamment à renforcer la corrélation entre pathologistes (Allenspach *et al.*, 2019).

Enfin, le développement de l'endomicroscopie confocale représente une perspective pour l'avenir. Un microscope miniature est intégré à l'endoscope et permet l'obtention de « biopsies virtuelles ». Des images microscopiques de la muqueuse digestive sont ainsi obtenues *in vivo*, grâce à une illumination par un laser faible énergie, après injection par voie intra-veineuse de fluorescéine (Sharman *et al.*, 2013; 2014). Cette méthode pourrait dépasser l'analyse histologique dans la détection de certaines modifications de la muqueuse, d'origine inflammatoire ou néoplasique (Kiesslich *et al.*, 2012).

Le Tableau VIII synthétise les principales anomalies biologiques à rechercher en fonction de l'affection suspectée être à l'origine d'un syndrome de malassimilation.

Tableau VIII : Conséquences biologiques associées aux principales affections à l'origine d'un syndrome de malassimilation (modifié d'après Hernandez et al, 2022)

Affection suspectée	Anomalies biochimiques ou hématologiques recherchées	Autres anomalies biologiques
Giardiose	<ul style="list-style-type: none"> Eosinophilie 	<ul style="list-style-type: none"> Kystes de <i>Giardia spp.</i> à la coproscopie microscopique
Insuffisance pancréatique exocrine	<ul style="list-style-type: none"> cTLI < 2,5 µg/L Hypocobalaminémie 	<ul style="list-style-type: none"> Index de dysbiose > 2
Entéropathie avec perte de protéines	<ul style="list-style-type: none"> Hypoalbuminémie, panhypoprotéïnémie Hypomagnésémie, hypocalcémie, hypocholestérolémie Lymphopénie Hypocobalaminémie 	<ul style="list-style-type: none"> Striations hyperéchogènes perpendiculaires à la lumière intestinale, dans la muqueuse ⇒ Évocateur de lymphangiectasie Ponctuations blanchâtres de la muqueuse à l'endoscopie ⇒ Évocateur de lymphangiectasie
Shunt porto-systémique	<ul style="list-style-type: none"> Acides biliaires pré et post-prandiaux augmentés Hypoalbuminémie, hypoglycémie, diminution de l'urée, hyperammoniémie Hypocholestérolémie Anémie microcytaire, leucocytose neutrophilique 	<ul style="list-style-type: none"> Visualisation du shunt à l'échographie, microhépatie, néphromégalie, calculs du tractus urinaire
Diabète sucré	<ul style="list-style-type: none"> Hyperglycémie Glucosurie, cétonurie 	
Processus néoplasique	<ul style="list-style-type: none"> Anémie modérée peu régénérative Hypercalcémie (syndrome paranéoplasique) 	<ul style="list-style-type: none"> Nœuds lymphatiques anormaux Masse digestive ou extra-digestive

3. Démarche décisionnelle lors de suspicion de syndrome de malassimilation chez un animal avec un état général conservé

Les deux arbres décisionnels proposés dans cette partie, en [Figure 23](#) et en [Figure 24](#), ont une vocation pratique de support guidant la démarche décisionnelle face à un syndrome de malassimilation.

La vérification de l'adéquation entre les besoins énergétiques de l'animal et sa ration est la première étape avant d'aborder un syndrome de malassimilation. L'état général de l'animal est le second paramètre à prendre en compte dans la conduite diagnostique, puisqu'il justifie une séquence d'examens complémentaires et des protocoles thérapeutiques différents. Il en découle ainsi deux principaux arbres décisionnels, en fonction de l'état général, conservé ou altéré.

3.1 Démarche diagnostique initiale

Une diarrhée chronique, qui peut être intermittente, une perte de poids et un appétit conservé sont les principaux signes d'appel d'un syndrome de malassimilation.

Chez un chien jeune, présentant un bon état général, peu ou pas de perte de poids, une note d'état corporel correcte, et un appétit conservé, la démarche diagnostique peut être réalisée par étape, en l'absence d'urgence diagnostique et thérapeutique.

L'investigation préliminaire doit nécessairement inclure un recueil des commémoratifs (âge, race, sexe, antécédents pathologiques) et de l'anamnèse orienté (description et mode d'évolution des troubles digestifs, localisation anatomique de la diarrhée, comportement polyphage, pica, durée d'évolution de la perte de poids), la réalisation d'un examen clinique exhaustif ainsi qu'une évaluation détaillée de la ration afin d'écarter l'hypothèse d'un défaut d'apport énergétique.

L'analyse d'urines représente une première exploration indispensable, de par la simplicité de réalisation et les informations qu'elle peut fournir (bilirubinurie, glucosurie, cétonurie, cristaux d'urate d'ammonium...).

Du fait de la forte prévalence parasitaire, en particulier pour *Giardia spp*, la coproscopie parasitaire représente un examen complémentaire incontournable et peu onéreux. Le risque de développer une giardiose ou une coccidiose est augmenté chez les jeunes animaux et ceux vivant en collectivité. Le CAPC, consensus américain de parasitologie, recommande la combinaison d'une coproscopie microscopique directe, d'une coproscopie par flottation et d'un test rapide de détection de coproantigènes de *Giardia duodenalis* (CAPC, 2022; Saleh *et al.*, 2019). Toutefois, en pratique, une coproscopie par flottation réalisée par un opérateur expérimenté peut suffire, et peut être réitérée en cas de résultat négatif malgré une suspicion clinique forte. Comme cela est détaillé au point 2.3.2.1 *Coproscopie microscopique par méthode de flottation*, l'excrétion intermittente des kystes de *Giardia spp*. nécessite de recueillir des échantillons de selles sur deux jours, afin d'améliorer la sensibilité de

détection. Un recueil des selles sur trois à cinq jours, recommandé par le passé et calqué sur les données de médecine humaine, n'est pas nécessaire du fait d'une forte prévalence de la giardiose canine (Cartwright, 1999; Rishniw *et al.*, 2010).

La suspicion d'un syndrome de malassimilation est une indication pour réaliser un bilan d'assimilation, à jeun impérativement. Il inclut le dosage de la cTLI, la mesure de la vitamine B12 et celle des folates. En fonction du contexte clinique et épidémiologique, le dosage de la cTLI peut être considéré comme un examen complémentaire indispensable, en particulier chez un jeune chien de race Berger allemand, Colley à poil long ou Chow-Chow, et présentant des selles volumineuses, peu moulées, avec des éléments non digérés. La suspicion d'insuffisance pancréatique exocrine est alors forte.

Bien que l'on dispose à ce jour de peu de recul sur cet outil récent, l'indice de dysbiose pourrait être inclus dans le bilan de malassimilation de routine, dans les années à venir. Le laboratoire IDEXX propose cette analyse, réalisée sur cinq grammes de selles fraîches envoyées sous couvert de froid et dans un contenant stérile, les résultats étant obtenus entre cinq et onze jours après réception de l'échantillon.

D'autres examens complémentaires sont optionnels à cette étape, et doivent être discutés avec le propriétaire, notamment la réalisation d'un profil biochimique de base ou d'une échographie abdominale. Les études rapportent une faible utilité diagnostique de l'échographie abdominale chez les chiens jeunes, atteints de diarrhée chronique sans perte de poids, et en l'absence de masse abdominale palpable (Leib *et al.*, 2012).

3.2 Vermifugation et essai thérapeutique alimentaire

Dans le cas où l'animal n'est pas débilité, il est recommandé d'initier des essais thérapeutiques successifs. L'objectif est de mettre en place un seul traitement à la fois. Une réponse clinique positive permet de suspecter le mécanisme sous-jacent à l'origine des signes cliniques, et de déterminer le traitement optimal sur le long terme. Il s'agit d'un diagnostic thérapeutique, et non lésionnel. En cas de réponse négative, un autre essai thérapeutique est initié.

Le principal avantage que confère cette démarche est son moindre coût. De plus, l'intérêt principal du propriétaire étant avant tout la guérison de l'animal, si l'essai thérapeutique est couronné de succès, cet objectif est atteint. En revanche, la réalisation des différents essais thérapeutiques représente un investissement de temps pour le propriétaire, et des échecs successifs peuvent conduire à sa lassitude et à une perte de confiance.

La première épreuve thérapeutique constitue en une vermifugation active sur *Giardia*, ainsi qu'un changement alimentaire. En effet, les ERCA représentent deux tiers des cas d'entéropathie chronique, et 47% des chiens présentant une diarrhée chronique répondent à un changement alimentaire (Allenspach *et al.*, 2007; Simpson, Jergens, 2011; Allenspach *et al.*, 2016; Volkmann *et al.*, 2017). Ainsi, chez un chien présentant un état général et un appétit conservés ainsi qu'une perte de poids modérée, après réalisation d'un bilan d'assimilation et élimination d'une cause parasitaire, une cause alimentaire doit être envisagée en priorité.

3.2.1 Vermifugation

En cas de diagnostic positif de giardiose, un traitement adapté doit être instauré, et inclut l'administration d'un xénobiotique ainsi que le respect de règles hygiéniques strictes.

Le traitement médical repose sur l'administration de fenbendazole (PANACUR® ; 50 mg/kg par voie orale, une fois par jour pendant 3 à 5 jours) (ESCCAP, 2013; Hall *et al.*, 2020b; CAPC, 2022).

L'administration de xénobiotiques doit nécessairement être associée à des mesures hygiéniques rigoureuses, parfois présentées comme la clé de voûte de la réussite du traitement de la giardiose. Elles incluent le lavage du chien infecté et de ses congénères (en milieu de traitement, soit au troisième jour de traitement si celui-ci dure 5 jours), la désinfection de l'environnement avec des ammoniums quaternaires (type Sanytol®, Carolin®, St Marc®...) ainsi que le ramassage des selles du chien infecté (Tangtrongsup, Scorza, 2010; Saleh *et al.*, 2016). L'objectif est de réduire la pression parasitaire et d'éviter la recontamination de l'animal, celle-ci pouvant survenir dès 5 jours après la fin du traitement.

Comme cela a été détaillé dans la deuxième partie du manuscrit, au point 2.3.2 *Analyse de selles*, lors d'une recherche de giardiose, un diagnostic négatif doit être interprété avec précaution et ne permet pas d'exclure définitivement une infection. Or, cette parasitose digestive étant très fréquente, en l'absence de coproscopie ou si celle-ci n'a pas permis de détecter *Giardia spp.*, il est tout de même recommandé de mettre en place une vermifugation à large spectre active contre *Giardia spp.* (Lecoindre *et al.*, 2010b).

En cas de diagnostic positif pour *Cystoisospora canis*, l'administration de toltrazuril et d'émodepside est recommandée en une seule prise (PROCOX® ; respectivement 9 mg/kg et 0,45 mg/kg). Le PROCOX® est l'unique spécialité vétérinaire disposant d'une AMM chez le chien (ESCCAP, 2013).

Enfin, très peu de produits sont efficaces contre la cryptosporidiose, et aucune spécialité vétérinaire ne dispose d'une AMM pour les chiens et les chats. En cas de diagnostic positif pour *Cryptosporidium spp.*, l'utilisation de sulfate de paromomycine (PAROFOR®, AMM bovins et porcs ; 150 µg/kg par voie orale, deux fois par jour pendant 5 à 7 jours) est décrite chez les carnivores domestiques et présentée comme le traitement de choix (Barr *et al.*, 1994; Shahiduzzaman, Dauschies, 2012). Toutefois, son usage est à proscrire lors de diarrhée hémorragique, car une absorption par voie systémique est à l'origine d'une toxicité rénale et d'une ototoxicité (Shahiduzzaman, Dauschies, 2012).

Toutefois, le clinicien doit garder à l'esprit que la mise en évidence de *Giardia spp.* ou de coccidies ne suffit pas à affirmer que ces parasites sont responsables des signes digestifs. Du fait de la forte prévalence de ces parasites et de leur pouvoir pathogène discuté et certainement variable en fonction de la réponse immunitaire de l'hôte, un portage asymptomatique est fréquent. Un diagnostic positif de détection des coproantigènes peut également révéler une giardiose résolue depuis quelques jours à quelques semaines. En effet, l'excrétion de kystes de *G. duodenalis* dure 27 à 35 jours après une première infection et sans traitement, et peut être chronique (Lappin, 2014).

3.2.2 Essais thérapeutiques alimentaire

Le diagnostic d'une entéropathie chronique répondant au changement d'alimentation (ERCA) repose sur la réponse thérapeutique positive à un changement alimentaire, sans qu'un autre traitement ne soit administré.

Le choix du nouvel aliment doit s'appuyer sur l'historique des aliments consommés par l'animal au cours de sa vie. Il est possible de se tourner vers une alimentation industrielle hyperdigestible ou hypoallergénique, ou vers une ration ménagère. Il n'existe aucune règle générale quant à quel type d'alimentation choisir en premier lieu. Plusieurs essais alimentaires sont parfois nécessaires avant d'obtenir une amélioration clinique.

La [Figure 21](#) est une proposition de prise en charge nutritionnelle lors de syndrome de malassimilation et en particulier lors d'entéropathie inflammatoire chronique.

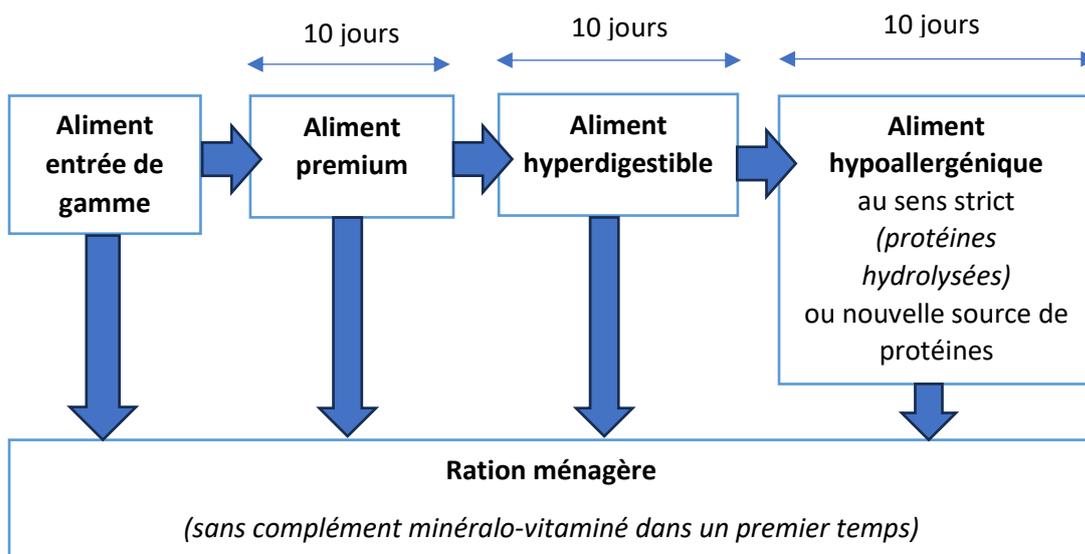


Figure 21 : Proposition de prise en charge nutritionnelle lors de syndrome de malassimilation et d'entéropathie chronique chez le chien (modifié d'après Hernandez et al., 2022)

Le délai test de 10 jours est un délai minimum, pouvant s'étirer jusqu'à 2 à 3 semaines.

3.2.2.1 Alimentation hyperdigestible

L'efficacité d'une alimentation hyperdigestible dans le cadre des entéropathies chroniques canines est rapportée dans la littérature (Tørnqvist-Johnsen *et al.*, 2020). De plus, l'apport de nutriments hautement digestibles est essentiel lors de malassimilation chronique, afin de lutter contre les phénomènes de maldigestion et de malabsorption et ainsi prévenir le développement, au long terme, d'une malnutrition (Cave, 2013). De plus, la diminution de la quantité de résidus alimentaires non digérés, en particulier les lipides, diminue la quantité de métabolites bactériens toxiques pour l'hôte (les lipides non absorbés sont métabolisés en acides gras hydroxylés par *Clostridium perfringens*, *Bifidobacterium bifidum* et *Propionibacterium*). Ainsi, un aliment hyperdigestible peut jouer un rôle bénéfique lors de dysbiose intestinale (Ziese, Suchodolski, 2021).

Il n'existe pas de consensus sur la définition d'un aliment hyperdigestible, mais ce type d'alimentation vise à former peu de résidus et réduire le volume fécal (Zoran, 2003). L'objectif est de proposer des nutriments très digestibles afin d'en faciliter l'assimilation. La digestibilité est ainsi l'élément central de ce type d'alimentation. Elle doit se voir comme la facilité qu'un aliment a à être digéré par un individu sain, et sera nécessairement diminuée chez un animal atteint d'une affection digestive, par altération des mécanismes physiologiques nécessaires à une bonne digestion (Lefebvre, 2019).

On s'intéresse généralement à la digestibilité de chaque composant (protéines, lipides, glucides...) plutôt qu'à la digestibilité de l'aliment dans son ensemble. On distingue la digestibilité apparente (qui soustrait la quantité d'un composant retrouvé dans les selles à la quantité ingérée de ce composant), de la digestibilité réelle (qui prend en compte les substances endogènes, c'est-à-dire produites par l'animal (sécrétions digestives, nutriments dont la voie d'élimination est le tube digestif, cellules épithéliales qui desquament...)). En pratique, la digestibilité apparente est la plus employée car plus simple d'utilisation, toutefois la différence entre ces deux méthodes de mesure peut être élevée pour les protéines et les matières grasses (Alves de Oliveira, 2022). De plus, de nombreux facteurs nutritionnels peuvent influencer la digestibilité d'un aliment.

★ *Matières grasses*

○ Influence sur la digestibilité

Un taux de matière grasse élevé diminue la digestibilité d'un aliment. En effet, les lipides sont les nutriments les plus difficiles à digérer et à absorber, nécessitant des mécanismes complexes et l'intégrité de nombreux acteurs (pancréas, foie, vésicule biliaire...) (Kathy Gross *et al.*, 2010). De plus, les matières grasses sont à l'origine d'un ralentissement du transit des gaz et favorisent donc les borborygmes et les flatulences. Ainsi, un faible taux de matière grasse (inférieur à 15% de matière sèche) peut être bénéfique chez un animal présentant un syndrome de malassimilation. Parmi les lipides, les acides gras à chaîne moyenne sont les plus simples à digérer pour l'animal (Guilford, 1994; Simpson, Jergens, 2011). On les trouve en quantité importante dans l'huile de noix de coco, employée dans la fabrication de certains aliments industriels de marque vétérinaire (Purina® Proplan EN et HA). Cependant, en pratique, cette huile ne permet pas de couvrir les besoins en acides gras essentiels d'un chien (Lefebvre, 2019).

Lors de malassimilation chronique, l'animal peut souffrir d'amaigrissement et de malnutrition sévères. Une alimentation avec une densité énergétique suffisante pour couvrir ses besoins avec de faibles

volumes d'aliments peut alors être nécessaire. Or, une alimentation avec une densité énergétique importante est nécessairement riche en lipides, et ne sera pas tolérée par tous les chiens.

- Intérêt des acides gras oméga-3

Les acides gras oméga-3 ont suscité un intérêt grandissant en médecine vétérinaire dans la gestion nutritionnelle des maladies inflammatoires chroniques, et notamment dans le cadre des affections gastro-intestinales, à la lumière des résultats obtenus en médecine humaine chez des patients atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse (Stenson *et al.*, 1992; Belluzzi *et al.*, 1996).

Les oméga-3, dont le précurseur est l'acide alpha-linolénique (ALA), sont des acides gras essentiels. Une fois ingérée, l'ALA est transformé en EPA (acide eicosapentaénoïque) et DHA (acide docosapentaénoïque) (Richardson *et al.*, 1997). L'activité de la δ -6-désaturase, première enzyme à intervenir dans la transformation de l'ALA en EPA et DHA, étant faible chez le chien, un apport direct en EPA et DHA est conseillé (Lefebvre, 2019).

La consommation d'huile de poisson (saumon, hareng, maquereau...), particulièrement riche en EPA et DHA, permet le remplacement partiel de l'acide arachidonique (acide gras oméga-6) par des EPA et DHA dans les membranes cellulaires, après un mois d'administration. Or, les EPA et DHA sont impliqués dans la synthèse de molécules immunorégulatrices (leucotriènes, éicosanoïdes) moins pro-inflammatoires que celles formées à partir d'acide arachidonique. Il en résulte une modulation bénéfique de l'inflammation (Terano *et al.*, 1986; James *et al.*, 2000; Mehler *et al.*, 2016).

Chez les patients atteints de colite ulcéreuse, en médecine humaine, la supplémentation en huile de poisson permet une diminution des médiateurs inflammatoires, une modification de la composition de la muqueuse colique, ainsi qu'une réduction de la dose d'anti-inflammatoires nécessaire au contrôle de la maladie (Stenson *et al.*, 1992).

En médecine vétérinaire, le niveau de preuves est important quant à l'effet bénéfique lors de dermatite atopique (Logas, Kunkle, 1994; Abba *et al.*, 2005), d'affections cardiovasculaires (Freeman *et al.*, 1998; 2006) et rénales (Brown *et al.*, 1998), d'ostéoarthrite (Hansen *et al.*, 2008; Roush *et al.*, 2010) et d'obésité (Xenoulis, Steiner, 2010; Mazaki-Tovi *et al.*, 2012). En revanche, les études manquent quant à l'évaluation du bénéfice clinique des EPA et DHA et l'existence d'une réduction spécifique de l'inflammation intestinale, lors d'entéropathie chronique chez le chien. Toutefois, des études menées sur des modèles murins et *ex vivo* mettent en évidence les bénéfices des oméga-3 lors d'inflammation de la muqueuse intestinale (Ibrahim *et al.*, 2011; Ohtsuka *et al.*, 2011). Au regard de l'ensemble de ces données, il semble donc raisonnable de supposer qu'une alimentation enrichie en EPA et DHA peut s'avérer bénéfique chez les chiens souffrant d'entéropathie chronique.

Certains aliments industriels hyperdigestibles incluent un taux élevé d'EPA et DHA. Au sein d'une ration ménagère, la supplémentation peut se faire avec des gélules : AGEPI® Ω -3 de MP Labo (160 mg d'EPA, 100 mg de DHA par gélule), ou OMACOR® de Pierre Fabre Médicament (460 mg d'EPA, 380 mg de DHA par gélule). La supplémentation sous forme de gélule est à privilégier par rapport à un conditionnement en flacon, car ce dernier ne protège pas des stress oxydatifs (changement de température ou de pression, luminosité, présence d'oxygène dissous dans l'huile) qui dégradent les acides gras essentiels (Lefebvre, 2019).

★ *Protéines*

Au-delà de l'affection digestive sous-jacente, la digestibilité des protéines varie principalement selon leur nature (des protéines fibreuses telles que la kératine et le collagène sont indigestibles). De plus, pour un aliment industriel les processus de traitement employés influencent la digestibilité. Les processus d'extrusion ou d'hydrolyse vont l'améliorer (les hydrolysats de plumes sont digestibles). Toutefois, un traitement thermique mal contrôlé lors du processus d'extrusion peut mener à une réaction de Maillard (réaction chimique complexe entre les protéines et les glucides) et diminuer la digestibilité des protéines (Lefebvre, 2019).

La valeur biologique des protéines employées est également un élément important à prendre en compte. Un certain nombre d'acides aminés sont dits indispensables, car non synthétisés chez l'animal, et doivent être apportés par l'aliment. Si l'un des acides aminés n'est pas disponible en quantité suffisante, l'ensemble de la synthèse protéique est interrompu, et l'excès de protéines est excrété sous forme d'urée. Ainsi, la protéine idéale est une protéine dont l'équilibre en acides aminés indispensables assure la synthèse protéique maximale. Sa valeur biologique est de 100%. A titre d'exemple, l'œuf présente une valeur biologique de 94%, la volaille, le porc et le bœuf présentent une valeur de 74%, tandis que le riz présente une valeur de 64% (Alves de Oliveira, 2022).

Lors d'entéropathie inflammatoire chronique, la perméabilité intestinale augmentée autorise un passage exagéré d'antigènes à travers la muqueuse intestinale, et stimule excessivement le système immunitaire digestif. Or l'inflammation engendrée aggrave l'augmentation de perméabilité digestive et un cercle vicieux s'installe. Dès lors, l'utilisation de protéines hautement digestibles et à haute valeur biologique permet de diminuer la quantité de protéines absorbées intactes par la muqueuse intestinale, et de ce fait, la quantité d'antigènes présentés au système immunitaire digestif (Guilford, 1994; Davenport *et al.*, 2010a).

★ *Glucides digestibles*

A l'état naturel, l'amidon est présent sous forme de grain, ce qui le rend particulièrement peu digestible pour le chien, qui ne possède qu'une faible activité amylasique. De ce fait, une préparation mécanique (broyage en farine) et thermique (par cuisson à l'eau, floconnage ou extrusion) est nécessaire afin de pré-hydrolyser l'amidon et en améliorer la digestibilité (Lefebvre, 2019; Alves de Oliveira, 2022).

La présence d'amidon permet de couvrir l'apport énergétique, en complément des lipides (dont la teneur doit être faible lors de malassimilation) et des protéines.

★ *Fibres*

Les fibres diminuent globalement la digestibilité de la ration ainsi que sa densité énergétique. Bien que leur quantité doive être limitée, certains types de fibre présentent un intérêt lors de malassimilation chronique.

Les fibres alimentaires peuvent être classées en fonction de leur solubilité, définie comme leur capacité à se disperser dans l'eau, et de leur fermentescibilité, qui désigne leur capacité à être converties en acides gras volatils par le microbiote intestinal (Linder, 2017).

Le tégument des graines de psyllium est riche en fibres solubles, peu fermentescibles, et présente d'importantes capacités de rétention d'eau, formant un gel visqueux. Ce type de fibres permet de stimuler le transit et contribue à améliorer la consistance des fèces (Dimski, Buffington, 1991; Linder, 2017).

En servant de substrat au métabolisme bactérien, les fibres solubles fermentescibles agissent, quant à elle, en tant que prébiotiques et favorisent la croissance de bactéries bénéfiques, telles que *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* (Davenport *et al.*, 2010a). Les acides gras volatils, issus du métabolisme bactérien, favorisent la motilité intestinale ainsi que la croissance et l'homéostasie des colonocytes, et peuvent présenter une action modulatrice de l'immunité, en particulier au niveau du côlon (Reinhart *et al.*, 1994). Selon le type de fibres utilisées, la population bactérienne favorisée et les effets en découlant ne seront pas les mêmes. Toutefois, un excès de ces fibres conduit à la saturation des capacités métaboliques du microbiote et une augmentation de la pression osmotique intestinale à l'origine de diarrhée (Lefebvre, 2019).

Le manque d'indication sur les étiquettes des aliments industriels représente toutefois un véritable frein dans l'utilisation correcte des fibres. En effet, les fibres sont rassemblées sous le terme de « cellulose brute », qui ne dose qu'une portion des fibres insolubles et aucune fibre soluble et ne renseigne donc ni sur leur quantité, ni sur leur qualité. Les fibres non dosées font partie de l'extractif non azoté (Lefebvre, 2019).

Finalement, le choix de l'alimentation doit être individualisé et s'adapter aux particularités et à la réponse clinique de chaque individu. Il n'existe pas un unique aliment ou une recette idéale en cas de syndrome de malabsorption. Toutefois, on recommande un aliment hyperdigestible incluant des protéines hautement digestibles, un taux de matière grasse restreint (inférieur à 15% de matière sèche) avec des lipides faciles à digérer (triglycérides à chaîne moyenne), et une faible quantité de fibres (taux inférieur à 5% de matière sèche) en privilégiant les fibres solubles (Guilford, 1994; Simpson, 2008; Davenport *et al.*, 2010a).

3.2.2.2 Régime d'éviction

En cas d'échec suite à une alimentation hyperdigestible, ou en premier lieu, un régime d'éviction peut être mis en place. Il consiste à présenter à l'animal une nouvelle source de protéine, ou protéine naïve, c'est-à-dire qui n'a jamais été consommée par le passé. Ce type de régime est hyperdigestible, par définition. Il peut être réalisé soit en choisissant un aliment avec une source de protéine jamais rencontrée par l'animal, soit avec un aliment hypoallergénique au sens strict, c'est-à-dire avec une unique source de protéine sous forme d'hydrolysat. Bien que les protéines constituent la principale source d'allergènes alimentaires, on privilégie en général une nouvelle source de glucides également.

Ce type d'alimentation présente un intérêt diagnostique et thérapeutique lors de réactions indésirables aux aliments mais également plus largement lors d'affection augmentant la perméabilité intestinale. En effet, lors d'entéropathie inflammatoire chronique, l'absorption excessive de protéines de haut poids moléculaire stimule le système immunitaire et contribue à la pathogénie de la maladie, en favorisant la survenue d'une perte de tolérance immunitaire (Guilford, Matz, 2003; Verlinden *et al.*, 2006; Roudebush *et al.*, 2010).

★ Protéines hydrolysées et aliment hypoallergénique

Les protéines hydrolysées, obtenues par hydrolyse enzymatique et ultrafiltration, sont des peptides de faible poids moléculaire (inférieur à 10 000 Daltons). Cela permet de réduire leur immunogénicité et d'augmenter la digestibilité par rapport à des protéines complètes (Cave, 2006; Roudebush *et al.*, 2010). Toutefois, du fait que certains chiens sensibilisés à une protéine peuvent réagir à la forme hydrolysée de cette protéine, il peut être préférable de choisir une source nouvelle de protéines (Ricci *et al.*, 2010; Bizikova, Olivry, 2016; Roitel *et al.*, 2017).

L'utilisation de protéines hydrolysées présente le plus haut niveau de preuve concernant la réponse clinique lors d'ERCA, et est associée à une durée plus importante de rémission sur le long terme (Mandigers *et al.*, 2010; Allenspach *et al.*, 2016; Makielski *et al.*, 2019; Masuda *et al.*, 2020). De plus, la rémission clinique est associée à une modification significative de composition du microbiote, avec diminution de bactéries pathogènes et augmentation des bactéries productrices d'acides biliaires secondaires telles que *Clostridium hiranonis* (Wang *et al.*, 2019). Ainsi, une ERCA ne devrait pas être exclue tant qu'un régime hydrolysé n'a pas été réalisé. Ce type d'alimentation présente toutefois deux inconvénients majeurs, puisqu'ils sont onéreux et présentent un faible niveau d'appétence (Cave, 2006; Olivry, Bizikova, 2010). Il apparaît que le terme « hypoallergénique » devrait être réservé aux aliments utilisant des protéines hydrolysées (Biourge *et al.*, 2004; Lefebvre, 2019).

Un flou réglementaire existe autour de la notion d'aliment hypoallergénique. En effet, la réglementation précise que pour qu'un aliment réponde à l'objectif nutritionnel particulier de « réduction des intolérances à certains ingrédients et nutriments », un aliment commercial doit signaler précisément les sources de protéines et d'amidon employées (d'après la directive européenne n°354/2020). En revanche, le terme « hypoallergénique » n'est pas inclus dans la réglementation. Ainsi, une utilisation abusive de ce terme existe, et la qualité attendue n'est pas toujours présente. Des analyses réalisées sur des aliments industriels hydrolysés ou avec des sources de protéines restreintes révèlent une contamination par d'autres protéines non déclarées (porc, poulet et dinde majoritairement) (Pagani *et al.*, 2018; Ricci *et al.*, 2018). Cette contamination peut s'expliquer par l'absence de chaîne de production exclusivement dédiée à cette gamme. Ce type d'aliment, de qualité inférieure, peut être responsable d'échec thérapeutique. Ainsi, avant d'analyser un aliment se positionnant comme « hypoallergénique », le premier élément à prendre en compte est le crédit que l'on peut accorder à la marque concernée (Lefebvre, 2019).

★ Ration ménagère

La ration ménagère représente une troisième option diététique. Le choix de s'orienter vers un tel régime nécessite l'adhésion totale du propriétaire, autant par le temps nécessaire à sa préparation que par le coût qu'elle représente, en particulier pour un chien de grande taille, et ce pendant quelques semaines à plusieurs mois. Il est primordial de ne pas employer de complément multivitaminé (CMV) pendant la durée du régime d'éviction, puisque la plupart des CMV contiennent de la levure de bière, qui est une source protéique.

★ Cas particulier de l'intolérance au gluten

En cas de suspicion clinique et épidémiologique d'intolérance au gluten, décrite chez le Setter Irlandais et le Border Terrier, un régime alimentaire sans gluten est indiqué. Il est possible de donner un aliment industriel ou une ration ménagère, en excluant les protéines dérivées de l'orge, du seigle, de l'avoine

et du blé. Le riz, la pomme de terre, la patate douce, le tapioca, les légumineuses (pois, pois chiche, lentilles...) peuvent être employées en tant que source d'amidon sans gluten.

★ *Durée du régime proposé*

L'adhésion du propriétaire est primordiale même en cas d'alimentation industrielle, et la réussite du régime d'éviction repose sur une bonne observance. En effet, il est important de faire comprendre au propriétaire que l'aliment proposé doit être l'unique source d'alimentation de l'animal, et que toute friandise ou reste de table doit être strictement interdit. En pratique, après mise en place d'un régime, une réponse clinique est attendue en moins de 3 semaines, et survient en moyenne dès 7 à 10 jours (Mandigers *et al.*, 2010; Gaschen, Merchant, 2011; Allenspach *et al.*, 2016; Rudinsky *et al.*, 2022). En absence d'amélioration clinique au-delà de 2 à 3 semaines, un nouvel aliment doit être proposé. Si le régime permet la résolution des troubles digestifs, il doit être maintenu pendant au moins 12 à 15 semaines (Allenspach *et al.*, 2007; 2016; Volkmann *et al.*, 2017).

Au-delà de cette durée, un retour à l'alimentation d'origine est possible chez une partie des chiens, entre 31 et 75% selon les études, sans réapparition des symptômes (Luckschander *et al.*, 2006; Mandigers *et al.*, 2010; Allenspach *et al.*, 2016). Chez ces chiens, même si le mécanisme pathogénique n'est pas élucidé, on suspecte l'intervention de facteurs génétiques, immunitaires, microbiens ou encore environnementaux dans l'initiation de l'inflammation intestinale et de l'emballement du système immunitaire. La résolution de l'inflammation permettrait le retour de l'homéostasie immunitaire digestive.

Cette étape de provocation, par réintroduction de l'aliment d'origine, est nécessaire au diagnostic si l'on souhaite confirmer l'existence d'une réaction indésirable aux aliments, mais est discutable éthiquement et est souvent refusée par le propriétaire, qui ne souhaite pas prendre le risque de voir son animal se dégrader cliniquement. En particulier, si l'aliment d'origine est de faible qualité, une « désescalade » alimentaire progressive peut être préférée, en maintenant *in fine* une alimentation de qualité supérieure (qu'elle soit hyperdigestible ou physiologique). Cette méthode peut permettre d'atteindre un aliment plus abordable financièrement sur le long terme, tout en diminuant le risque de réapparition des symptômes.

3.3 Méthodes alternatives de modulation du microbiote

3.3.1 Vers un usage raisonné des antibiotiques

Jusqu'à récemment, en cas d'échec du changement alimentaire, un essai antibiotique était recommandé, avec du métronidazole (10-15 mg/kg par voie orale, toutes les 12 heures) ou de la tylosine (10-15 mg/kg par voie orale, toutes les 8 heures) pour une durée moyenne de 4 à 6 semaines, une amélioration clinique devant être observée dans les 10 à 15 jours suivant l'initiation du traitement (Hall, 2011; Dandrieux, 2016; Volkman *et al.*, 2017). Le métronidazole présente des propriétés antibactériennes, mais également anti-protozoaires et immunomodulatrices (Bamias *et al.*, 2002; Igarashi *et al.*, 2014).

Désormais, l'usage des antibiotiques se veut plus raisonné. Cette remise en question naît dans un contexte de santé globale afin de limiter l'antibiorésistance, mais également à la lumière de la meilleure connaissance des déséquilibres du microbiote et de leurs conséquences métaboliques.

En effet, l'administration d'antibiotiques altère de façon notable et durable la flore intestinale et le métabolome (ensemble des métabolites produits par le microbiote) (Suchodolski *et al.*, 2009; Manchester *et al.*, 2019). Après l'administration de 14 jours de métronidazole chez des chiens en bonne santé (Pilla *et al.*, 2020) et des chiens présentant une diarrhée aiguë (Chaitman *et al.*, 2020), une altération significative du microbiote est constatée, associée à une augmentation de l'indice de dysbiose fécal, et persiste plus de 28 jours après l'arrêt du traitement. Cette altération inclut une diminution de la diversité bactérienne et notamment du genre *Fusobacteria*, et la composition initiale du microbiote n'est généralement pas récupérée. Le métabolome est également significativement altéré, avec augmentation des lactates totaux fécaux et une diminution des acides biliaires secondaires (Pilla *et al.*, 2020). Or, les acides biliaires secondaires ont des propriétés immunomodulatrices et renforcent la barrière intestinale, et sont significativement diminués chez les chiens atteints d'entéropathie chronique (Blake *et al.*, 2019).

De plus, plusieurs études soulèvent un manque d'efficacité clinique sur le long terme. Dans une étude rétrospective réalisée par Allenspach sur 203 chiens atteints d'entéropathie chronique, 33 chiens ont répondu à un traitement antibiotique (métronidazole, 15 mg/kg toutes les 12 heures) et ont ainsi été classés dans la catégorie des cas atteints d'entéropathies répondant à l'administration d'antibiotiques. Tous ont rechuté 6 à 12 mois après l'arrêt du traitement (Allenspach *et al.*, 2016). Ces rechutes fréquentes peuvent inciter le clinicien à administrer par la suite des antibiotiques à dose diminuée ou sur de courtes durées, favorisant le développement d'antibiorésistances.

Enfin, les entéropathies répondant à l'administration d'antibiotiques ne représentent que 8 à 16% des cas d'entéropathie chronique, en fonction des études (Allenspach *et al.*, 2016), soit une prévalence bien plus faible que les entéropathies répondant au changement d'alimentation. Or, 50 à 70% des chiens présentant une diarrhée sont traités avec des antibiotiques, alors qu'une recherche d'agents infectieux est réalisée au préalable chez seulement 3% d'entre eux (German *et al.*, 2010; Singleton *et al.*, 2019). De surcroît, chez le chien, la plupart des agents bactériens entéropathogènes (*Salmonella*, *Campylobacter*) sont rarement à l'origine de troubles digestifs de manière primitive, et quand ils sont associés à une diarrhée, celle-ci est bien souvent aiguë et auto-limitante, ne nécessitant qu'un traitement symptomatique et des mesures hygiéniques (Marks *et al.*, 2011).

Ainsi, l'usage empirique d'antibiotiques devrait être évité, et le clinicien doit s'employer à les prescrire judicieusement, seulement dans le cadre d'un contexte clinique justifiant leur utilisation, notamment en cas de signes faisant craindre un sepsis (hyperthermie, leucopénie...). En dehors de ces cas particuliers, le recours aux antibiotiques, lors de diarrhée chronique chez le chien, ne devrait pas être considéré par le clinicien avant la fin de la démarche diagnostique. Leur recours peut être envisagé après échec d'autres essais thérapeutiques correctement menés (essais alimentaires, autres méthodes de modulation de la flore), après réalisation de biopsies digestives et en cas de mise en évidence d'une cause infectieuse (Cerquetella *et al.*, 2020).

D'autres options thérapeutiques de régulation douce du microbiote émergent aujourd'hui et devraient être privilégiées, à savoir un travail judicieux sur l'alimentation, l'usage de prébiotiques et probiotiques, et le recours à la transplantation fécale.

3.3.2 Prébiotiques et probiotiques

Les méthodes alternatives visant à moduler et restaurer la flore microbienne intestinale suscitent un intérêt grandissant, en particulier dans le cadre des entéropathies chroniques. En effet, les preuves s'accumulent quant au rôle-clé que joue le microbiote intestinal dans la pathogénie de ces affections.

De plus, l'apparition d'une dysbiose intestinale est une complication fréquente lors de malassimilation chronique. L'index de dysbiose (présenté dans la première partie de ce manuscrit au point 2.2.1.1.4 *Physiopathologie*) est un outil récent d'évaluation du microbiote qui peut aider à mettre en évidence l'existence d'une dysbiose intestinale (AlShawaqfeh *et al.*, 2017). Dès lors, l'usage de prébiotiques et de probiotiques représente une alternative prometteuse à l'administration d'antibiotiques.

★ Prébiotiques

Le concept de prébiotique apparaît il y a plus de 30 ans, et désigne initialement des fibres alimentaires, non digestibles par l'hôte mais stimulant le développement de bactéries bénéfiques de l'intestin, essentiellement les espèces *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* (Gibson, Roberfroid, 1995; Patra, 2011). Les trois principaux composants prébiotiques émergeant de ce raisonnement sont les fructo-oligosaccharides (FOS), les galacto-oligosaccharides (GOS), les polysaccharides à courte chaîne (inuline) et les polyphénols. Les bactéries spécifiques fermentent ces substrats, convertissant les polyphénols en post-biotiques (produits du métabolisme bactérien) à activité anti-inflammatoire et antioxydante (González-Sarrías *et al.*, 2017; Tanprasertsuk *et al.*, 2022), et libérant également des acides gras à chaîne courte comme le butyrate, constituant des nutriments pour les colonocytes et favorisant ainsi leur bon fonctionnement et leur croissance (Patra, 2011; Donohoe *et al.*, 2011; Barko *et al.*, 2018). De plus, les GOS exerceraient une action antimicrobienne directe en bloquant l'adhésion des bactéries pathogènes aux entérocytes (Shoaf *et al.*, 2006). Des aliments tels que la carotte, l'artichaud, le psyllium, la pomme contiennent naturellement des prébiotiques et peuvent entrer dans la composition d'une ration ménagère. La quantité est toutefois limitée par la tolérance de l'animal, car la présence de fibres diminue la digestibilité globale de la ration.

L'usage de prébiotiques dans la formulation d'aliments industriels vétérinaires fait l'objet d'études cliniques dont les résultats sont très encourageants (Candellone *et al.*, 2020). Le laboratoire Hill's Pet Nutrition, précurseur dans le domaine de la nutrition prébiotique, développe en 2019 la technologie

ActivBiome+®, un mélange de fibres prébiotiques et de composés phénoliques associés (coques de noix de pécan moulues, graines de lin, pulpe de betterave séchée, pulpe d'agrumes séchée, canneberges pressées, enveloppes de graines de psyllium). Cette technologie innovante est désormais incluse dans l'ensemble des aliments Prescription Diet® et Vetessentials® dédiés à la santé digestive (Fritsch *et al.*, 2019). Des prébiotiques entrent également dans la fabrication d'aliments à visée digestive chez les marques vétérinaires (Royal Canin®, Virbac® ...).

L'analyse du microbiome, après ingestion pendant 4 semaines de l'aliment incluant cette technologie (Hill's® Prescription Diet® Gastrointestinal Biome), révèle, au-delà d'une amélioration significative du score des selles, une « signature » unique du microbiome et du métabolome fécal et sérique des chiens atteints d'entérite chronique par rapport aux chiens recevant un aliment témoin (Fritsch *et al.*, 2023). Les quantités de certains polyphénols et acides gras à courte chaîne sont augmentés de manière significative dans les selles. De plus, l'abondance des bactéries réalisant la fermentation protéolytique (*Desulfovibrionaceae*), ainsi que les postbiotiques potentiellement délétères (ammonium, putrescine) associés à ce type de métabolisme sont significativement réduits, au profit de bactéries présentant un métabolisme bénéfique, par fermentation saccharolytique (*Lachnospiraceae*) (Jackson, Jewell, 2019).

Récemment, un comité scientifique s'est réuni afin de proposer une définition consensuelle des prébiotiques chez l'homme, les désignant comme « un substrat qui est utilisé sélectivement par les microorganismes de l'hôte, exerçant un effet bénéfique sur la santé » (Gibson *et al.*, 2017). Cette définition étend la notion de prébiotiques à des composés agissant en dehors de l'intestin, et implique des bactéries autres que *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*.

★ Probiotiques

Les probiotiques, quant à eux, sont définis comme « des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont consommés en quantité adéquate, confèrent à l'hôte un bénéfice pour sa santé » (Gibson *et al.*, 2017).

Plusieurs mécanismes par lesquels les probiotiques améliorent la santé de l'hôte sont proposés (Gallo *et al.*, 2016; White *et al.*, 2017) :

- Une activation des protéines des jonctions serrées permettant de diminuer la perméabilité intestinale
- Une augmentation de la sécrétion de mucine par les cellules caliciformes permettant d'empêcher la fixation des agents pathogènes
- Une stimulation des lymphocytes T régulateurs
- Une stimulation de la sécrétion d'immunoglobulines A
- Une modification du fonctionnement des cellules dendritiques.

L'ensemble de ces mécanismes concourent à orienter le système immunitaire dans le sens d'une réaction plus tolérante vis-à-vis de la flore commensale (Gallo *et al.*, 2016; White *et al.*, 2017).

Les espèces bactériennes les plus employées sont *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus faecium*, *Bacillus* et *Streptococcus*. Des levures sont également utilisées comme probiotiques, comme *Saccharomyces boulardii* et *Saccharomyces cerevisiae* (Strompfová *et al.*, 2006; Bybee *et al.*, 2011; Barko *et al.*, 2018; D'Angelo *et al.*, 2018). *Saccharomyces cerevisiae* est plus communément connue sous le nom de levure de bière.

Les preuves de l'efficacité des probiotiques dans le cadre d'entéropathie chronique demeurent insuffisantes et les résultats des études sont souvent mitigés. Toutefois, plusieurs études rapportent

un bénéfice des probiotiques lors d'entéropathie chronique, incluant une amélioration du score clinique, une augmentation des marqueurs de lymphocytes T régulateurs, ainsi qu'une normalisation de la dysbiose associée à une augmentation significative de l'abondance de *Faecalibacterium* (Pascher *et al.*, 2008; Rossi *et al.*, 2014; White *et al.*, 2017; D'Angelo *et al.*, 2018). Il apparaît que les probiotiques confèrent des avantages à l'hôte sans modifier le microbiome de manière permanente, une colonisation seulement transitoire étant associée à des effets bénéfiques pour l'animal (Garcia-Mazcorro *et al.*, 2011; Barko *et al.*, 2018). On notera que les études sous forme d'essai randomisé contrôlé, apportant ainsi le plus haut niveau de preuves, employaient une spécialité humaine de probiotique multi-souches (Lactiplus VSL#3®) (Rossi *et al.*, 2014; White *et al.*, 2017).

Les données issues des études en médecine humaine suggèrent que les effets sont spécifiques de la souche employée et du processus technologique de fabrication. De plus, en fonction de l'affection digestive en cause, certaines souches sont plus indiquées que d'autres (Hungin *et al.*, 2013). Cette réflexion émerge également en médecine vétérinaire, où des études indiquent un bénéfice de préparations spécifiques lors d'infection à Parvovirus, ou d'entéropathie chronique (Jensen, Bjørnvad, 2019; Schmitz, 2021). De plus, la littérature soulève l'intérêt supérieur d'associer plusieurs souches bactériennes, plutôt qu'une unique souche (Rossi *et al.*, 2014; Schmitz *et al.*, 2015; White *et al.*, 2017).

Enfin, bien qu'aucun effet secondaire ne soit rapporté, les probiotiques doivent être proscrits sur un animal fortement débilité, par mesure de précaution (Halfon, Lefebvre, 2020). En effet, en médecine humaine, la littérature met en évidence la survenue d'effets indésirables chez des patients en état critique, chez qui les fonctions digestives et cardiaques sont déjà fortement altérées (Didari *et al.*, 2014).

★ *Symbiotiques*

L'usage combiné des prébiotiques et des probiotiques est connu sous le terme de symbiotique. L'intérêt est d'introduire une population bactérienne d'intérêt, tout en favorisant la prolifération de souches autochtones bénéfiques dans l'intestin de l'hôte.

Une incidence importante de la diarrhée est rapportée chez les chiens de traineau, en particulier durant des événements sportifs (Long, 1993). Or, une étude portant sur des chiens de traineau rapporte une amélioration du score fécal et une réduction de l'incidence de la diarrhée suite à l'utilisation de prébiotiques associés à *Enterococcus faecium*, *Bacillus coagulans* et *Lactobacillus acidophilus* sur une période de 6 semaines (Gagné *et al.*, 2013).

★ *Produits disponibles*

Les principaux probiotiques disponibles sur le marché vétérinaire français, ainsi que des spécialités humaines pouvant être employées chez le chien, sont présentés dans le [Tableau IX](#) (liste non exhaustive). Si certaines spécialités contiennent uniquement des probiotiques, certaines les associent avec des prébiotiques et des pansements digestifs.

La stabilité de la formulation, et donc l'efficacité des probiotiques, dépend majoritairement du processus de fabrication. La première question à se poser lors du choix de probiotiques, est donc le crédit que l'on peut accorder à une marque (Ridgway, 2020). Une étude réalisée au Canada a montré que très peu de produits contenaient réellement le type et le nombre de microorganismes déclaré, et certains ne contenaient même aucune bactérie vivante. Parmi les 21 produits analysés, seulement

deux d'entre eux étaient correctement étiquetés, contenant le type et le nombre indiqué de souches bactériennes, à savoir FortiFlora™ (Purina) et ProSTORA Max™ (Iams) (Weese, Martin, 2011).

Bien que les résultats concernant l'usage des pré- et probiotiques soient globalement encourageants chez le chien souffrant de malassimilation chronique, des essais randomisés contrôlés, de préférence multicentriques, sont nécessaires afin d'apporter un haut niveau de preuve de leur efficacité réelle. En l'absence d'effet néfaste rapporté, il semble toutefois raisonnable d'envisager, pour le clinicien, le recours aux prébiotiques et probiotiques comme thérapie adjuvante, en association aux adaptations nutritionnelles qui constituent la clé de voûte du traitement lors de malassimilation chronique.

Tableau IX : Principaux probiotiques à visée digestive chez le chien

Souche et quantité d'UFC (si renseignée par le fabricant)	Nom commercial et fabricant (spécialité vétérinaire)	Nom commercial (spécialité humaine)
<i>Enterococcus faecium</i> 5.10 ⁸ UFC/kg 1,16.10 ¹² UFC/kg 1.10 ¹³ UFC/kg 2.10 ¹² UFC/kg 2.10 ¹¹ UFC/kg	FORTIFLORA™ , Nestlé Purina® ENTEROMICRO® , MP Labo® <u>Associé à des prébiotiques :</u> SYNBIOTIC D-C™ , TVM® <u>Associé à des prébiotiques et un pansement digestif :</u> CANIKUR PRO™ , Boehringer PRO-KOLIN™ , TVM®	
<i>Bifidobacterium bifidus</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus bulgarus</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<u>Associé à des prébiotiques et un pansement digestif :</u> ULTRADIAR™ , MP Labo®	
<i>Enterococcus faecium</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i> 1,69.10 ⁸ UFC/kg pour chaque souche	<u>Associé à des prébiotiques :</u> ENTEROMICRO™ , MP Labo®	
<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus casei</i> <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Lactobacillus salivarius</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Bifidobacterium infantis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i> 1.10 ¹⁰ UFC/kg pour chaque souche	<u>Associé à des prébiotiques et un pansement digestif :</u> WEBIOTIC® , WePharm®	
<i>Lactobacillus plantarum</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Bifidobacterium breve</i> <i>Lactobacillus paracasei</i> <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Bifidobacterium infantis</i> 4,5.10 ¹⁴ UFC/kg pour chaque souche		LACTIPLUS VSL#3™ , PileJe VIVOMIXX , Mendes SA

UFC = Unité Formant Colonie.

3.3.3 Transplantation du microbiote fécal

La transplantation de microbiote fécal (TMF) consiste à introduire une préparation de matières fécales issue d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur afin de rééquilibrer le microbiome intestinal du receveur (Cammarota *et al.*, 2017). Pour ce faire, plusieurs méthodes existent : lavement et sondage colique, instillation à la faveur d'une colonoscopie, duodéoscopie ou d'un sondage nasogastrique ou encore ingestion de capsules (Zhang *et al.*, 2018). En fonction de la voie d'administration employée, le contenu est déposé dans le côlon, le duodénum ou l'estomac (Chaitman, Gaschen, 2021). Un seul traitement peut suffire mais plusieurs seront parfois requis. Le sondage colique, illustré par la [Figure 22](#), constitue la voie préférentielle pour le praticien car celle-ci est réalisable sans anesthésie générale et nécessite peu de matériel (Barthélémy, Pouzot-Nevolet, 2018).

En médecine humaine, la TMF est devenue le traitement de référence dans le traitement d'infections graves ou récidivantes à *Clostridium difficile*, montrant une efficacité supérieure aux antibiotiques. Bien que le niveau de preuves soit à ce jour insuffisant, la TMF pourrait être bénéfique dans le cadre d'autres affections digestives, comme les maladies inflammatoires chroniques intestinales (Cammarota *et al.*, 2017). A la lumière des résultats fructueux obtenus en médecine humaine et de la découverte de l'importance du microbiome dans la santé des animaux domestiques, cette technique suscite un grand intérêt ces dernières années dans le domaine de la gastro-entérologie vétérinaire. En effet, le microbiome intestinal est profondément altéré lors d'affections inflammatoires gastro-intestinales aiguës et chroniques (Suchodolski *et al.*, 2012; Honneffer *et al.*, 2014; Pilla, Suchodolski, 2019), et lors de l'administration d'antibiotiques (Manchester *et al.*, 2019; Pilla *et al.*, 2020).

Une dysbiose est fréquemment observée lors d'entéropathie inflammatoire chronique et d'insuffisance pancréatique exocrine, et est associée à une altération du métabolome qui pourrait détériorer la santé de l'animal (Ziese, Suchodolski, 2021). Dans le cadre des entéropathies chroniques, on ne sait à ce jour pas si la dysbiose intestinale est une simple conséquence ou une cause de l'affection. La participation du microbiome est fortement suspectée dans la pathogénie des entéropathies chroniques (Allenspach, 2011).

La littérature s'intéresse particulièrement à cette méthode dans le cadre d'infection à Parvovirus, et de diarrhée chronique réfractaire aux autres traitements. Toutefois, les études cliniques de bonne qualité méthodologique, notamment les essais randomisés contrôlés, manquent à ce sujet. La plupart des connaissances actuelles découlent d'études pilotes, de cas cliniques individuels, de séries de cas cliniques ou de thèses expérimentales. Si le niveau de preuves semble suffisant dans le cadre de gastro-entérite aiguë, lors d'infection à Parvovirus notamment (Pereira *et al.*, 2018), les preuves sont à ce jour moins convaincantes sur la prise en charge des entéropathies chroniques (Outters, Hernandez, 2022). Cependant, la TMF pourrait apporter un bénéfice lors de dysbiose associée à une giardiose chronique (Chaitman *et al.*, 2017), une entéropathie répondant au métronidazole (Chaitman *et al.*, 2020), une entéropathie répondant à l'administration d'immunosuppresseurs (Gerbec, 2016) ou une entéropathie réfractaire (Weese, Webb, 2013; Bottero, Ruggiero, 2017; Niina *et al.*, 2019; Cerquetella *et al.*, 2022). Les essais effectués dans ces cas décrivent une amélioration dans les jours suivant la transplantation, mais parfois suivie de rechutes nécessitant de renouveler la méthode.

Les mécanismes par lesquels la transplantation de microbiote peut être bénéfique pour l'hôte restent non élucidés à ce jour, mais pourraient inclure une augmentation de la diversité du microbiome, une restauration de la prédominance des acides biliaires secondaires par rapport aux acides biliaires primaires dans les selles, une restauration de l'intégrité de la muqueuse intestinale par la sécrétion de

mucine, une augmentation du nombre de bactéries productrices de butyrates ayant un effet immunomodulateur et anti-inflammatoire, ou encore la présence de bactériophages dans les selles du donneur (Khoruts, Sadowsky, 2016; Zuo *et al.*, 2018; Quraishi *et al.*, 2020).

★ *Sélection du receveur*

Bien qu'une TMF puisse être bénéfique pour tout patient atteint de diarrhée chronique, il est judicieux d'explorer en premier lieu une cause parasitaire, une insuffisance pancréatique exocrine, une insuffisance hépato-biliaire, une affection néoplasique sous-jacente, voir une origine endocrinienne (diabète sucré, hypocorticisme atypique). Le recours à la TMF se justifie après exclusion de ces affections ou après tentative de traitement de l'affection causale, sans quoi le risque de récurrence de la diarrhée est majoré. De plus, l'animal ne doit pas recevoir de traitement antibiotique, qui pourrait limiter les effets bénéfiques de la TMF. En revanche, l'administration d'immunosuppresseurs ne constituerait pas une contre-indication de TMF, dans la mesure où le donneur est sélectionné avec précautions (Chaitman, Gaschen, 2021).

★ *Sélection du donneur*

Le donneur doit être rigoureusement sélectionné, afin d'obtenir un microbiote de qualité. Sur le plan clinique, le donneur doit être âgé de 1 à 10 ans, à jour de son protocole vaccinal et de vermifugation, nourri avec une alimentation équilibrée et cuite, il doit présenter une note d'état corporel entre 4 et 6 sur 9, un score fécal normal et une absence d'anomalie à l'examen clinique. Il ne doit pas avoir présenté de maladie dans les 6 derniers mois, et en particulier, de maladie digestive chronique, à médiation immune ou allergique. De plus, il ne doit pas avoir reçu d'antibiothérapie dans les 12 derniers mois (Chaitman, Gaschen, 2021).

Il n'existe aucun consensus sur le programme de dépistage des donneurs, mais les tests biologiques les plus souvent recommandés incluent une recherche de giardiose (coproscopie par flottation, test ELISA), une recherche de *Salmonella*, *Campylobacter*, gène alpha toxine et entérotoxine de *Clostridium perfringens* (PCR ou culture) et un index de dysbiose fécale inférieur à 0 (Alshawaqfeh *et al.*, 2017; Chaitman, Gaschen, 2021). En zone endémique, une sérologie leishmaniose est également recommandée (Outters, Hernandez, 2022).

Le Tableau X résume les mécanismes d'action des différentes méthodes de modulation du microbiote intestinal utilisables chez le chien lors de syndrome de malabsorption et de dysbiose.



Figure 22 : Transplantation fécale par sondage colique (Crédit Photo : Barthélémy et Pouzot-Nevoret, 2018)

Tableau X : Mécanismes d'action des différentes méthodes de modulation du microbiote (modifié d'après Ziese et Suchodolski, 2021)

Méthode	Mécanisme sous-jacent	Effets secondaires et autres notes
Approche nutritionnelle (hyperdigestible)	↘ quantité résidus alimentaires disponibles pour la croissance et la conversion bactérienne	Aucun effet secondaire rapporté
Prébiotiques	↗ croissance bactéries bénéfiques (conversion en acides gras à chaîne courte : effet immunomodulateur et anti-inflammatoire) Liaison aux métabolites bactériens néfastes (psyllium)	Flatulences et diarrhée chez certains patients (en fonction de la quantité et de la réponse individuelle)
Probiotiques	Amélioration de la fonction de barrière de la muqueuse intestinale (↗ protéines jonctions serrées) Propriétés immunomodulatrices (↗ sécrétion immunoglobulines A, ↗ lymphocytes T régulateurs) Propriétés antimicrobiennes (↗ sécrétion mucine)	Aucun effet secondaire rapporté chez le chien. Ne pas utiliser chez les animaux débilisés, par mesure de précaution Action dépendante de la souche employée, de la quantité de bactéries et de la méthode de traitement
Transplantation du microbiote fécal	↗ diversité microbiome Restauration de la prédominance des acides biliaires secondaires ↗ sécrétion mucine ↗ bactéries productrices d'acides gras à chaîne courte	Pas d'effets secondaires rapportés mais peut nécessiter plusieurs traitements (récidive fréquente de la dysbiose lors d'inflammation intestinale concomitante)
Antibiotiques	↘ nombre total de bactéries ↘ conversion en métabolites toxiques	Impact durable sur la composition du microbiote et récidive de la dysbiose fréquente à l'arrêt du traitement Impact sur la santé globale : <u>antibiorésistance</u>

3.4 Analyses sanguines et examens d'imagerie en cas d'échec

L'échec des essais thérapeutiques de vermifugation, de changement d'alimentation et de modulation du microbiote intestinal motive le recours à d'autres investigations. S'ils n'ont pas été réalisés auparavant, un bilan d'assimilation ainsi qu'un bilan biochimique à adapter au profil épidémiologique deviennent indispensables cette étape. Ensuite, des examens d'imagerie doivent être proposés.

3.4.1 Analyses sanguines

Le profil épidémiologique doit orienter le choix des examens complémentaires.

★ *Bilan d'assimilation*

Quelle que soit la cause sous-jacente suspectée, il est conseillé de réaliser un dosage de la vitamine B12, si celui n'a pas été réalisé initialement, car une hypocobalaminémie peut être associée à une diarrhée chronique réfractaire aux traitements (Allenspach *et al.*, 2007; Kather *et al.*, 2020).

En cas d'hypocobalaminémie avérée, une supplémentation doit être mise en place. En première intention, la voie parentérale est classiquement recommandée afin de s'assurer de l'absorption adéquate, à raison d'une injection de 50 à 100 µg/kg de cyanocobalamine (VITAMINE B12 LAVOISIER®), par voie intramusculaire ou sous-cutanée, une fois par semaine pendant 6 semaines, puis une injection un mois plus tard. La cobalaminémie doit être réévaluée un mois après la dernière injection (Ruaux, 2013; Kather *et al.*, 2020).

La supplémentation par voie orale (COBALAPLEX®, SOFCANIS B12®) représente une alternative moins onéreuse et moins contraignante pour l'animal et le propriétaire. Cette voie d'administration est classiquement recommandée en relai de la voie parentérale lors d'hypovitaminose persistante, ou en première intention lors d'affection digestive d'intensité légère à modérée. Toutefois, des études récentes mettent en évidence un niveau d'efficacité équivalent à la voie parentérale, y compris lors d'entéropathie chronique, d'insuffisance pancréatique exocrine et de syndrome d'Imerslund-Gräsbeck (Toresson *et al.*, 2016; 2018; Kook, Hersberger, 2019; Chang *et al.*, 2022). La dose recommandée est de 50 µg/kg par jour pendant 12 semaines, avec contrôle de la cobalaminémie un mois après la fin du traitement (Toresson *et al.*, 2019; Kather *et al.*, 2020).

Une cause sous-jacente doit toujours être recherchée : dysbiose, insuffisance pancréatique exocrine, entéropathie chronique, lymphome digestif, affection hépatique ou encore malabsorption sélective héréditaire (Kather *et al.*, 2020).

En cas de suspicion d'insuffisance pancréatique exocrine, un dosage de la cTLI sera effectué. Enfin, pour explorer plus précisément l'existence d'une dysbiose intestinale, le clinicien peut se tourner vers l'index de dysbiose.

★ *Acides biliaires pré- et post-prandiaux*

En cas de suspicion d'une insuffisance hépato-cellulaire, l'exploration du cycle entéro-hépatique est effectué par dosage des acides biliaires sériques à jeun puis après un repas d'épreuve. Des acides biliaires post-prandiaux augmentés traduisent l'existence d'un shunt hépatique, d'une obstruction biliaire ou d'une atteinte hépatocellulaire diffuse (Watson, 1997; Ruland *et al.*, 2010).

★ *Cortisol basal et test de stimulation à l'ACTH*

Bien que rare et encore plus rarement à l'origine de malassimilation, un hypocorticisme atypique peut être recherché par un dosage de cortisol basal, en particulier face à une hypoalbuminémie et/ou une hypocholestérolémie inexplicables après élimination des hypothèses plus classiques (Wakayama *et al.*, 2017). En cas de suspicion clinique forte, un test de stimulation du cortisol à l'ACTH peut être réalisé afin de confirmer le diagnostic.

3.4.2 Examens d'imagerie

A cette étape, les examens complémentaires réalisés ont permis d'explorer des causes extra-digestives de malassimilation (insuffisance pancréatique exocrine, affection hépatique, dysendocrinie), et les essais thérapeutiques, s'ils ont été correctement menés, ont permis d'écarter une origine parasitaire, et une cause alimentaire (réaction indésirable aux aliments et, de manière plus large, entéropathie répondant au changement alimentaire).

Suite à ces investigations, les deux principales hypothèses à envisager sont une origine néoplasique (adénocarcinome, léiomyosarcome, GIST, lymphome) et une entéropathie chronique répondant à l'administration d'immunosuppresseurs. Dès lors, les examens d'imagerie s'imposent, afin d'explorer ces pistes diagnostiques.

L'examen échographique représente un outil intéressant, notamment dans la recherche d'anomalies focales ou diffuses de la paroi intestinale. Il permet également d'exclure une cause mécanique, telle qu'un corps étranger sub-occlusif ou une intussusception chronique. L'échographie permet également de réaliser un bilan d'extension lors de processus néoplasique.

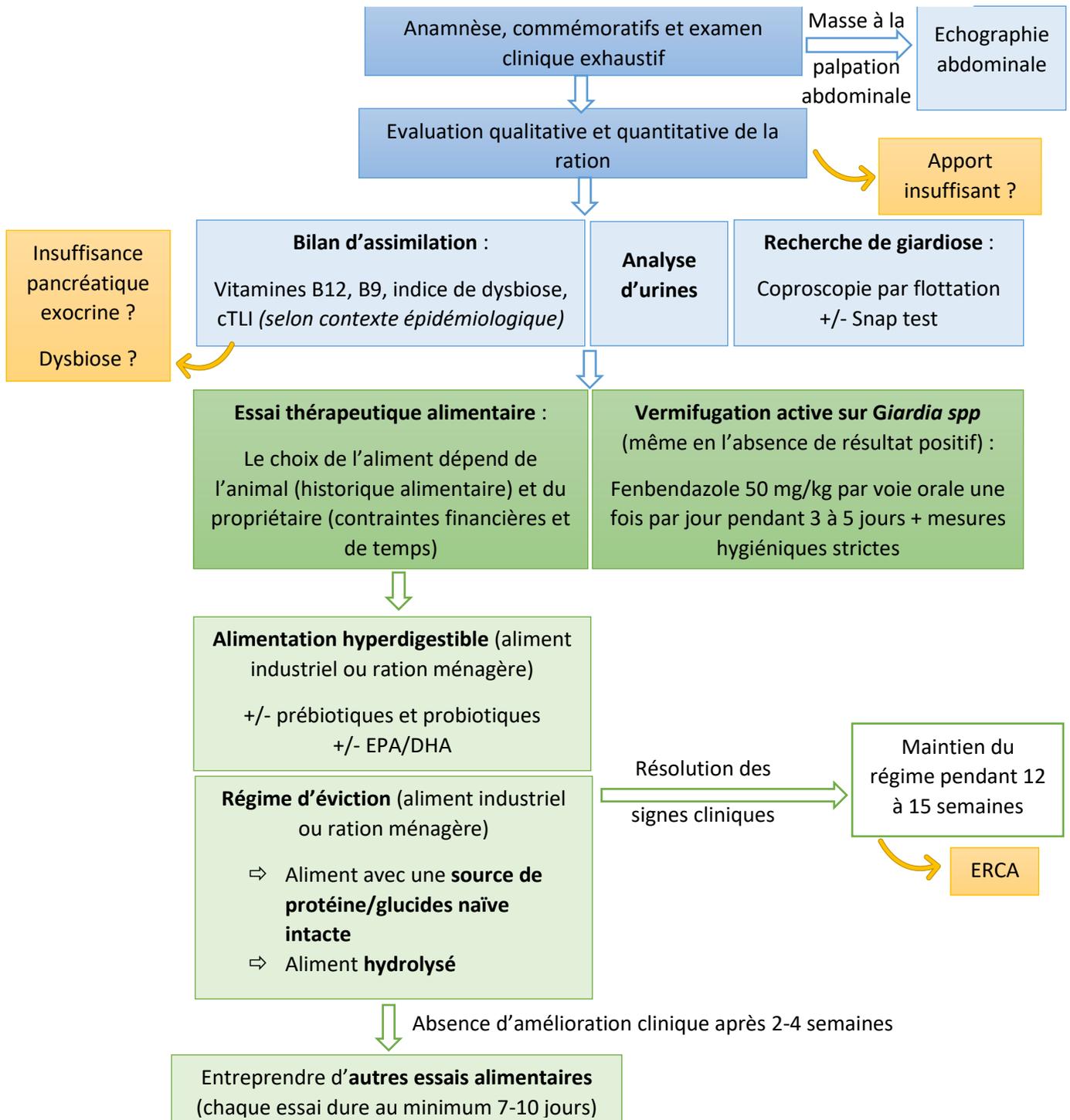
La distinction entre une infiltration néoplasique et inflammatoire n'est pas réalisable avec certitude à l'examen échographique. Le diagnostic de certitude nécessite a minima une analyse cytologique et bien souvent une analyse histopathologique. En ce sens, l'échographie est complémentaire de l'examen endoscopique, puisqu'elle permet de localiser anatomiquement d'éventuelles lésions infiltratives qui pourront être biopsiées.

En cas d'entéropathie diffuse, la réalisation d'une gastro-duodéoscopie associée à une iléo-coloscopie est préférée à une simple endoscopie par voie haute, puisqu'elle permet d'obtenir des biopsies non seulement du duodénum mais également de l'iléum, et optimiser ainsi les chances d'obtenir un diagnostic histopathologique fiable. A l'issue de l'examen endoscopique et à la lumière des résultats histopathologiques, si une affection néoplasique est écartée et qu'un infiltrat inflammatoire est visualisé, un essai thérapeutique avec des glucocorticoïdes à doses immunosuppressives (prednisolone généralement) est recommandé.

3.5 Proposition d'un arbre décisionnel

La Figure 23 est une proposition de démarche décisionnelle à mettre en œuvre lors de suspicion de syndrome de malassimilation, chez un chien ne présentant pas de critères de gravité.

Note d'état corporel correcte, perte de poids modérée, appétit conservé



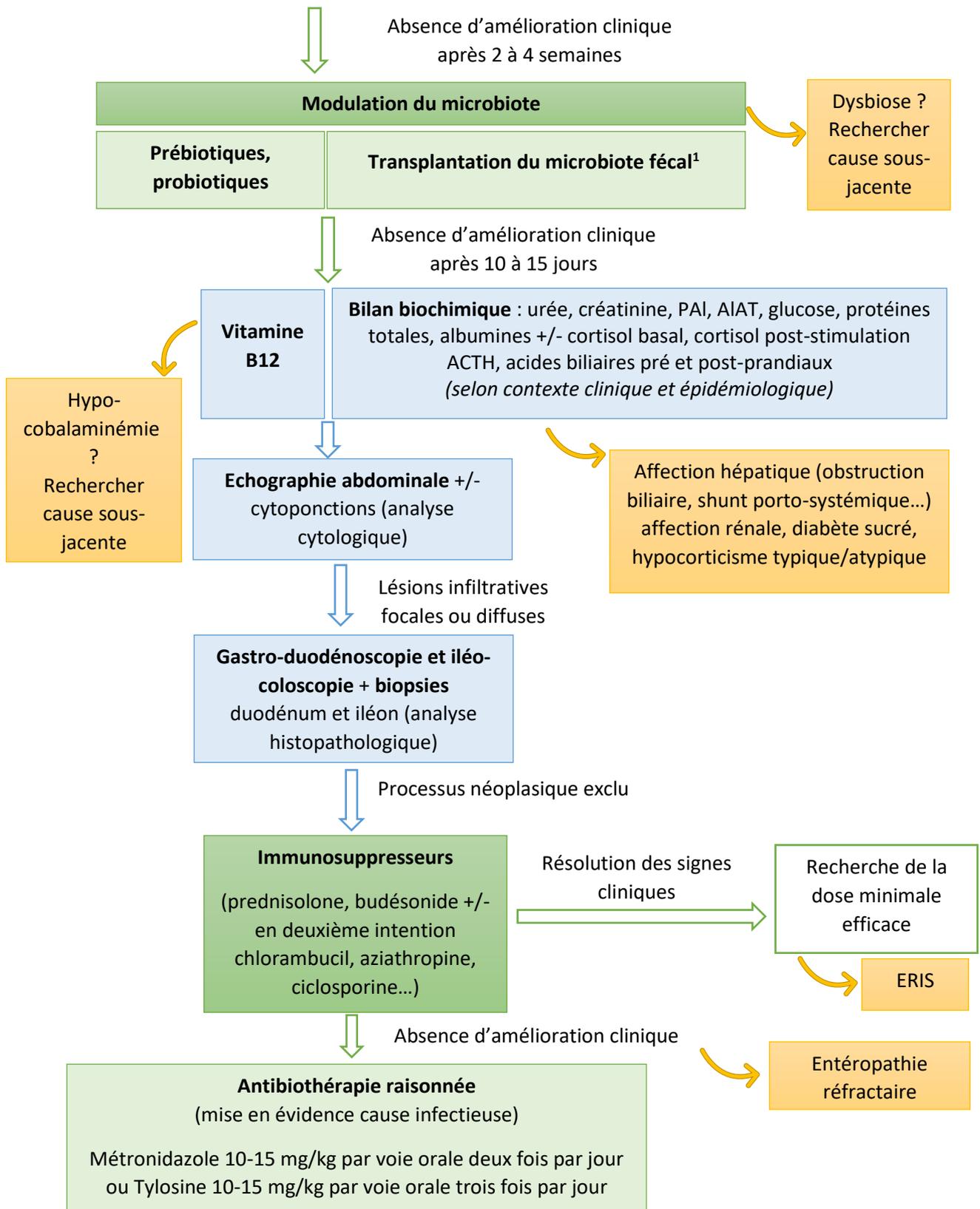


Figure 23 : Démarche décisionnelle face à un animal en bon état général, en absence de critères de gravité présentant un tableau clinique évocateur de malassimilation

¹ Des études cliniques sont en cours afin d'étudier l'impact de ce traitement dans le cadre des entéropathies chroniques (essai clinique en cours à Oniris depuis 2019).

4. Démarche décisionnelle lors de suspicion de syndrome de malassimilation chez un animal avec critères de gravité

La prise en charge d'un animal débilité justifie une séquence d'examens complémentaires ainsi que des protocoles thérapeutiques différents.

4.1 Définir les critères de gravité clinique et biologique

Les critères de gravité clinique ou biologique sont importants à rechercher, car ils conditionnent la suite de la prise en charge.

Des répercussions systémiques telles qu'une dysorexie, une anorexie, une note d'état corporel inférieure à quatre sur neuf, une perte de poids massive ou une prostration, sont autant de paramètres cliniques à prendre en compte. A l'examen clinique, une palpation abdominale anormale (anses digestives de taille et/ou de consistance augmentée, présence d'une masse), la présence d'épanchements cavitaires ou d'œdèmes déclives constituent également des critères de gravité clinique.

L'existence d'une hypoalbuminémie (albuminémie inférieure à 20 g/L), une panhypoprotéïnémie (hypoalbuminémie et hypoglobulinémie associées) ainsi qu'une hypocobalamine (cobalamine inférieure à 22 ng/L) sont des paramètres biologiques témoignant de la gravité de la situation (Allenspach *et al.*, 2007; 2016).

Enfin, la présence d'une ou plusieurs masses digestives ou extradigestives, et la perte d'échostructure de la paroi digestive constituent des critères de gravité échographiques.

4.2 Démarche diagnostique

La démarche diagnostique commence par un interrogatoire complet ainsi qu'un examen clinique exhaustif.

4.2.1 Approche diagnostique thérapeutique ou lésionnelle ?

Nous avons abordé au point 3.2 *Vermifugation et essai thérapeutique alimentaire*, le principe des épreuves thérapeutiques, permettant d'aboutir à un diagnostic thérapeutique. Une autre voie diagnostique est le recours aux différents examens complémentaires (bilan sanguin, examens d'imagerie, biopsies) afin de détecter la lésion à l'origine des signes cliniques, et ainsi obtenir un diagnostic lésionnel.

Si la première approche est relativement peu coûteuse et peut permettre d'aboutir rapidement à une thérapeutique efficace au long terme, elle n'est adaptée que lors de tableaux cliniques sans critère de gravité car elle présente l'inconvénient de risquer de retarder le diagnostic étiologique et la prise en charge d'une affection grave nécessitant une prise en charge spécifique. La deuxième approche permet d'aboutir à un diagnostic lésionnel, mais est plus onéreuse, n'apporte pas nécessairement toutes les réponses sur le mécanisme sous-jacent ni tous les arguments pour définir une thérapeutique efficace au long terme. Ces deux voies sont donc alternativement choisies suivant le contexte clinique et seront bien souvent entremêlées. Le choix de privilégier en première intention une approche plutôt que l'autre est à adapter en fonction du tableau clinique mais aussi du contexte socio-économique du propriétaire.

4.2.2 Suspecter une entéropathie avec perte de protéines

Quelle que soit la cause sous-jacente, les entéropathies exsudatives sont associées à un taux de mortalité élevé : 50% des chiens présentent un contrôle partiel ou total des signes cliniques et une survie prolongée, tandis que 50% ne répondent à aucun traitement, la médiane de survie étant alors de 12 mois (Simmerson *et al.*, 2014; Allenspach *et al.*, 2017; Craven, Washabau, 2019). Dès lors, la suspicion clinique doit être la plus précoce possible afin de mettre en place un traitement adapté et augmenter les chances de guérison.

Or, lors d'entéropathie exsudative, le tableau clinique est extrêmement protéiforme et peut parfois être déroutant. Ainsi, certains chiens sont présentés avec pour seul symptôme de l'ascite, sans aucun trouble digestif associé. Pour d'autres, les signes nerveux (tétanie, crise convulsive) sont le motif de consultation, en cas d'hypocalcémie sévère. D'autres encore peuvent présenter une thromboembolie, secondairement à un état hypercoagulable. Ces présentations cliniques sont une indication de mesure de l'albuminémie. En cas de diarrhée chronique, de multiples essais thérapeutiques peuvent avoir été

tentés, notamment des essais diététiques, d'une antibiothérapie ou de corticoïdes, permettant une amélioration seulement partielle.

La suspicion épidémiologique est importante face à un chien de race Yorkshire terrier, Rottweiler, Chien norvégien de macareux, Shar-pei et Bichon Maltais, chez qui une prédisposition est connue concernant la lymphangiectasie primaire, bien que cette affection reste rare (Flesjå, Yri, 1977; Kull *et al.*, 2001; Peterson, Willard, 2003; Berghoff *et al.*, 2007).

4.2.3 Intérêt et hiérarchisation des différents examens complémentaire

Face à un animal débilité présentant un tableau clinique de malassimilation chronique sévère, les examens complémentaires interviennent tôt dans la démarche diagnostique.

En effet, les premiers examens complémentaires présentent un double objectif. Il s'agit à la fois d'exclure une cause extra-digestive (insuffisance pancréatique exocrine, insuffisance hépato-biliaire, hypocorticisme, diabète sucré) et une parasitose digestive, mais également de d'identifier des perturbations biologiques à pertinence pronostique et/ou traduisant l'existence de complications (albumine, vitamine B12, calcium...).

Pour cela, les examens complémentaires à réaliser en toute première intention incluent a minima une analyse d'urines, une numération formule sanguine, un profil biochimique de base (glucose, urée, créatinine, PAI = Phosphatases alcalines, ALAT, protéines totales, albumine), un bilan d'assimilation (TLI, vitamine B12, vitamine B9) ainsi qu'une coproscopie. Selon le contexte clinique et épidémiologique, il pourra être nécessaire d'ajouter la mesure des acides biliaires à jeun et post-prandiaux, du cortisol basal et du cortisol post-stimulation à l'ACTH, ou encore un ionogramme sanguin. La présence d'épanchement abdominal ou thoracique fera l'objet d'une paracentèse ou thoracocentèse pour analyse (densité, cellularité, protéines), afin de déterminer notamment s'il s'agit d'un transsudat, d'un transsudat modifié ou d'un exsudat.

Si une hypoalbuminémie modérée à sévère est mise en évidence, et qu'un défaut de synthèse hépatique (évaluation de la fonction hépatique : urée, glucose, acides biliaires pré et post-prandiaux) ainsi qu'une fuite protéique rénale (évaluation du rapport protéines/créatinine urinaire) ont été exclues, alors l'hypothèse principale est celle d'une fuite protéique digestive et donc d'un syndrome d'entéropathie exsudative. Une hypocholestérolémie est associée dans 92% des cas (Simmerson *et al.*, 2014), et une hypcobalaminémie dans 22 à 75% des cas (Allenspach *et al.*, 2007; Berghoff *et al.*, 2013; Volkmann *et al.*, 2017).

Bien qu'il soit peu probable qu'une giardiose soit à l'origine d'un tableau clinique inquiétant, une vermifugation active sur *Giardia* (fenbendazole) est recommandée. En effet, une giardiose sous-jacente pourrait compliquer la réponse à un traitement futur.

L'échographie abdominale intervient rapidement dans la démarche diagnostique. Elle est particulièrement recommandée lors de perte de poids importante, de palpation abdominale anormale, ou chez un chien âgé (Leib *et al.*, 2012). En plus de permettre une exploration des organes extra-digestifs, et exclure une cause mécanique des troubles digestifs (corps étranger sub-occlusif, intussusception chronique), l'échographie peut mettre en évidence des anomalies marquées de la paroi digestive, telles qu'une masse qui n'était pas palpable, un épaississement diffus de la paroi

intestinale, une perte de structure en couche ou encore une adénomégalie. Ces anomalies peuvent orienter vers un processus tumoral, et la réalisation de cytoponctions échoguidées peut s'avérer utile pour le diagnostic de certains cancers (adénocarcinome, léiomyosarcome, GIST, lymphome intestinal). L'examen échographique peut permettre de mettre en évidence la présence de lignes hyperéchogènes perpendiculaires à la paroi, visibles dans la muqueuse. Cette anomalie est retrouvée lors de lymphangiectasie, et plus généralement lors d'entéropathie avec perte de protéines (Sutherland-Smith *et al.*, 2007; Gaschen *et al.*, 2008). Le plus souvent, l'échographie abdominale permet seulement de relever des anomalies non spécifiques, non diagnostiques (épaississement pariétal, muqueuse hyperéchogène, piqueté hyperéchogène dans la muqueuse...).

L'étape suivante est la réalisation d'une endoscopie par voie haute et par voie basse. Les anomalies macroscopiques sont souvent non spécifiques (muqueuse irrégulière, hyperhémée, friable). La présence d'un piqueté blanchâtre est évocatrice de lymphangiectasie, mais ne permet pas un diagnostic de certitude. L'analyse histopathologique, sur prélèvements réalisés par biopsie de la paroi intestinale, est essentielle pour obtenir un diagnostic lésionnel d'inflammation (le plus souvent lymphoplasmocytaire, mais peut être éosinophilique ou granulomateuse), d'infiltration tumorale, d'anomalie des vaisseaux lymphatiques (lymphangite, lymphangiectasie) ou d'autres modifications structurelles (atrophie et fusion villositaire, dilatation et abcès des cryptes) (Allenspach *et al.*, 2019).

4.2.4 Modulation du choix des examens complémentaires face aux contraintes économiques

Si elle est idéale, une telle démarche n'est pas toujours réalisable en réalité, notamment face aux contraintes financières du propriétaire.

La réalisation d'une biochimie sanguine (glucose, urée, créatinine, PAI, AIAT, protéines totales, albumines) est souvent requise en première intention. Le dépistage d'une panhypoprotéïnémie à un stade précoce de la démarche est particulièrement important car il l'oriente et module le pronostic.

A la suite de ces examens, dans certains cas, un essai alimentaire peut être envisagé sur deux semaines, après vermifugation. Au même titre que les autres entéropathies chroniques, les entéropathies avec perte de protéines peuvent être classées en fonction de la réponse clinique, positive ou négative, à un changement alimentaire. Les études montrent que les animaux présentant une entéropathie exsudative et répondant à un essai alimentaire sont plus jeunes (en moyenne 7,5 ans), présentent une perte de poids modérée et une hypoalbuminémie modérée également (Nagata *et al.*, 2020).

Une étude a récemment été réalisée sur onze Yorkshire terrier présentant une entéropathie avec perte de protéines et pris en charge nutritionnellement sans traitement immunosuppresseur. Huit des onze chiens ont présenté une réponse clinique positive à court terme, mais une rechute des signes cliniques et biologiques a eu lieu pour six d'entre eux entre 11 et 32 mois plus tard (dont un décédé suite à une thrombo-embolie pulmonaire, et un euthanasié suite à cette rechute), et les deux autres ont été perdus de vue. Ainsi, cette étude présente une faible puissance statistique du fait d'un nombre insuffisant de cas. De plus, seulement quatre des chiens ont reçu un diagnostic lésionnel, par analyse histologique de biopsies intestinales. Ainsi, des essais cliniques randomisés incluant un nombre plus important de cas avec un diagnostic lésionnel et suivis sur un plus long terme, comparé à une population témoin traitée avec prise en charge nutritionnelle et immunosuppresseurs, sont nécessaires afin d'apporter

un plus haut niveau de preuves d'une réponse clinique positive des Yorkshire terrier au changement d'alimentation seul (Rudinsky *et al.*, 2017).

Encore plus récemment, une étude prospective portant sur quatorze chiens atteints de lymphangiectasie a montré que chez les onze chiens présentant une rémission clinique six mois après le début de l'étude, la moitié des chiens étaient pris en charge uniquement par une alimentation *low-fat* industrielle ou ménagère, tandis que l'autre moitié recevait une bithérapie (prise en charge diététique *low-fat* et immunosuppresseurs) (Myers *et al.*, 2023). Encore une fois, le faible nombre d'animaux, lié à la faible prévalence de lymphangiectasie, limite la puissance statistique de l'étude. De plus, le diagnostic de lymphangiectasie était fondé sur des images échographiques évocatrices, sans diagnostic histologique.

Toutefois, le délai associé à un essai alimentaire peut représenter une perte de chance lors de lymphangiectasie, de processus inflammatoire nécessitant le recours à des immunosuppresseurs, de processus néoplasique (même si cela est nettement plus rare), en retardant le diagnostic et la mise en place d'une thérapeutique adaptée. De plus, si l'état de l'animal se dégrade par la suite, il pourrait ne plus être un bon candidat pour la réalisation d'une endoscopie et de biopsies, celles-ci nécessitant une anesthésie générale.

Si le tableau clinique est inquiétant, la réalisation de biopsie s'avèrera bien souvent incontournable, en particulier pour explorer la piste d'un processus néoplasique ou d'une lymphangiectasie. Bien que l'échographie abdominale soit un outil très intéressant et complémentaire de l'endoscopie, la possibilité de réaliser uniquement un examen endoscopique, afin d'économiser le coût de l'échographie, peut être discuté dans certains cas avec le propriétaire. L'option de biopsies chirurgicales par laparotomie exploratrice peut également être une option, ne nécessitant pas d'équipement spécifique mais plus onéreuse (soins post-opératoires à prendre en compte). L'examen endoscopique, moins invasif, devrait toujours être privilégiée.

Une hypoalbuminémie sévère est un facteur à prendre en compte avant de réaliser une laparotomie exploratrice. En effet, si la présence d'une hypoalbuminémie ne semble pas associée à une moins bonne cicatrisation et un risque de déhiscence augmenté (Shales *et al.*, 2005), elle serait en revanche associée à un risque plus important de développer une hypotension post-opératoire (Fages *et al.*, 2021).

4.2.5 Nécessité des épreuves thérapeutiques

Idéalement, la réalisation de biopsies permet l'obtention d'un diagnostic histopathologique qui oriente fortement le choix thérapeutique, à savoir le recours aux immunosuppresseurs et à un aliment hypoallergénique lors d'une infiltration inflammatoire marquée, et un aliment *low-fat* lors de lymphangiectasie.

En l'absence de diagnostic lésionnel, ce sont les épreuves successives de changement alimentaire, de modification du microbiote, puis d'administration d'immunomodulateurs, qui permettent de trouver la thérapeutique la plus adaptée au long terme. On notera que l'antibiothérapie est rarement une épreuve thérapeutique de choix lors d'entéropathie exsudative, puisqu'à ce jour, il n'y a pas de preuves qu'une dysbiose isolée primaire puisse être assez sévère pour entraîner une entéropathie exsudative.

Toutefois, dans les cas les plus graves, et en l'absence de diagnostic lésionnel, il est possible de recourir en première intention aux glucocorticoïdes, en association avec une adaptation nutritionnelle, et ce sans épreuve thérapeutique diététique isolée au préalable. En effet, il peut s'avérer délicat et inopportun de faire accepter au propriétaire un essai thérapeutique alimentaire initial, tout en expliquant que l'affection sous-jacente est potentiellement grave. Après amélioration des signes cliniques et de l'albuminémie, les immunosuppresseurs pourront être administrés à doses dégressives afin de trouver la dose minimale efficace. La prise en charge nutritionnelle permet de diminuer les doses d'immunosuppresseurs chez les chiens atteints de d'ERIS. Dans certains cas, une réponse clinique à l'alimentation seule peut être espérée, bien que l'on ne sache pas à ce jour quelle proportion d'animaux ni quel profil épidémiologique et clinique sont concernés.

Dans l'idéal, l'instauration d'un traitement immunosuppresseur doit se faire à la lumière du diagnostic lésionnel, par réalisation de biopsies. En particulier, l'administration de glucocorticoïdes à doses immunosuppressives n'est pas anodine, notamment chez un chien débilité, et la balance entre les bénéfices et les risques doit toujours être évaluée. Les effets secondaires incluent notamment une augmentation du catabolisme, l'exacerbation d'un état hypercoagulable préexistant, une faiblesse musculaire et une léthargie (Goodwin *et al.*, 2011; Dandrieux *et al.*, 2013).

En l'absence de résultat histopathologique, au-delà des éventuels effets secondaires, l'administration de corticoïdes peut masquer un processus néoplasique, et retarder la mise en place d'un traitement étiologique (chimiothérapie, chirurgie). De plus, en cas d'administration de faibles doses de corticoïdes et sans avoir établi un diagnostic lésionnel, si l'animal ne présente pas de réponse clinique, il n'est pas possible de déterminer si la dose n'est pas adaptée, ou si l'animal ne présente tout simplement pas d'inflammation.

A chaque essai thérapeutique, l'animal doit être réévalué au maximum deux semaines plus tard. Lors d'entéropathie exsudative, l'efficacité d'un traitement s'évalue à la fois cliniquement, par l'amélioration des signes cliniques (le score clinique CCECAI pouvant être utilisé (Allenspach *et al.*, 2007)), mais également biologiquement, par le suivi de l'albuminémie.

4.2.6 Importance de l'alimentation dans la prise en charge de l'animal

Quel que soit le niveau de gravité clinique, l'alimentation représente la clé de voûte de la prise en charge de l'animal. La mise en place d'une alimentation hyperdigestible permet d'optimiser la digestion puis l'absorption des nutriments, et s'avère essentielle chez un chien présentant un syndrome de malassimilation et une perte d'état général marquée.

De plus, en cas d'inflammation de la muqueuse intestinale, face à l'emballement du système immunitaire et à la rupture de tolérance digestive, l'animal réagit aux composants protéiques de son alimentation, et un cercle vicieux d'auto-aggravation de l'inflammation s'installe. Dès lors, l'objectif est de réduire au maximum l'antigénicité de la ration, par le recours à une source unique et nouvelle de protéines ou à des protéines hydrolysées. De plus, un apport en EPA et DHA dans l'aliment pourrait être bénéfique, par effet anti-inflammatoire.

Lors de la prise en charge d'un animal débilité sur lequel on suspecte une hypersensibilité alimentaire, il est particulièrement important de choisir un aliment de grande qualité, respectant un processus de fabrication strict garantissant notamment l'absence de contaminations croisées. Celles-ci pourraient

compromettre une épreuve thérapeutique et faire perdre un temps précieux. Le recours à un aliment industriel hydrolysé de grande qualité peut être par exemple un choix judicieux en première intention.

L'existence d'une lymphangiectasie nécessite de respecter des besoins nutritionnels spécifiques. L'objectif est de diminuer la pression et le flux au sein des vaisseaux lymphatiques intestinaux, afin de d'éviter de favoriser la dilatation et la rupture des chylifères. Or, la lymphe intestinale est le principal transporteur des matières grasses sous forme de chylomicrons. Une restriction lipidique en-dessous de 20 g/Mcal de lipides, permettrait une réduction des troubles digestifs consécutifs à la lymphangiectasie, une amélioration de l'hypoalbuminémie et une diminution de la dose de prednisolone nécessaire (Okanishi *et al.*, 2014; Nagata *et al.*, 2020). Une étude pilote suggère également qu'une ration ménagère dite *ultra low fat* (moins de 15 g/Mcal de lipides) restaurerait le nombre de lymphocytes T régulateurs et induirait ainsi une homéostasie immunitaire (Nisa *et al.*, 2019). Le choix peut donc se faire soit vers un aliment industriel dit *low fat*, respectant cette restriction en matières grasses, soit vers une ration ménagère, où la restriction peut être encore plus importante à condition de couvrir les besoins en acides gras essentiels.

Deux lésions histopathologiques peuvent fréquemment coexister, en particulier lors d'entéropathie exsudative. Si le diagnostic lésionnel met en évidence un infiltrat inflammatoire et une lymphangiectasie, l'aliment doit être à la fois le moins immunogène possible, et restreint en lipides. Peu d'aliments industriels permettent à ce jour de répondre à ces deux contraintes nutritionnelles. En effet, les aliments hypoallergéniques disponibles sont généralement trop riches en lipides, et les aliments *low-fat* sont rarement conçus avec une source de protéines hydrolysées. Le laboratoire Dechra® propose un aliment hydrolysé et *low fat* avec la référence Specific CID-LF. Royal Canin® Individualis™ permet également de concevoir une alimentation sur mesure en combinant les deux besoins spécifiques (hypoallergénique et *low fat*). Le [Tableau XI](#) et le [Tableau XII](#) présentent respectivement les aliments hypoallergéniques et les aliments *low fat* industriels secs de marque vétérinaire disponibles en France pour les chiens.

Une alternative qui peut s'avérer moins onéreuse mais demandant un investissement de temps pour le propriétaire est la réalisation d'une ration ménagère, comprenant une unique source de protéines issues d'aliments pauvres en matières grasses (poulet, dinde, poisson blanc...) et une unique source d'amidon (riz blanc, pomme de terre, tapioca...). Au départ, cette ration sera volontairement déséquilibrée pendant environ deux semaines, et devra être adaptée progressivement en fonction de la réponse clinique, en ajoutant une source d'acides gras essentiels (huile de colza), puis des fibres, puis un complément multivitaminé.

Les études mettent en évidence que chez les chiens ayant un diagnostic histologique d'entérite inflammatoire (généralement lymphoplasmocytaire ou éosinophilique), une lymphangiectasie est associée dans 53 à 59% des cas chez les chiens chez qui l'albumine est dans les normes, et chez 76% des chiens présentant une hypoalbuminémie (Peterson, Willard, 2003; Wennogle *et al.*, 2017). Ainsi, face à une entéropathie exsudative et si des biopsies ne peuvent pas être réalisées, il semble judicieux de privilégier une gestion nutritionnelle répondant aux besoins spécifiques combinés d'une entéropathie inflammatoire et d'une lymphangiectasie.

Dans le cas d'une lymphangiectasie secondaire à des lésions marquées d'entérite lymphoplasmocytaire ou éosinophilique, résoudre l'inflammation peut permettre de résoudre la lymphangiectasie. Dès lors, une alimentation « *low fat* » ne sera pas nécessaire toute la vie de l'animal, à l'inverse d'une lymphangiectasie primaire, et un aliment hypoallergénique peut être privilégié.

Ainsi, le traitement diététique est indispensable lors de la prise en charge d'une entéropathie exsudative, quelle que soit l'étiologie, et peut dans certains cas être le seul traitement nécessaire. En

particulier, il semblerait qu'environ un chien sur deux atteint de lymphangiectasie présenterait une rémission clinique avec pour seule thérapie une alimentation *low fat* (Myers *et al.*, 2023).

Tableau XI : Aliments hypoallergéniques industriels sec de marque vétérinaire pour chien disponibles en France

	Densité énergétique (énergie métabolisable) (kcal/100g)	Matières grasses (g/Mcal)	Omégas 3 EPA + DHA (g/Mcal)	Source(s) de protéines
Dechra® Specific CDD-HY	371	32	0,8	Protéines de saumon hydrolysées, hydrolysats de protéines
Dechra® Specific CID-LF	328	20	4,6	Protéines de saumon hydrolysées, hydrolysats de protéines animales
Dechra® CΩD-HY	363	41	6,5 6	Protéines de saumon hydrolysées, hydrolysats de protéines
Hill's® Prescription Diet z/d et z/d mini	353	41	3,2	Foies de poulet hydrolysés
Purina® Proplan HA Hydrolyzed	369	27	0,2 0	Protéines de soja hydrolysées
Royal Canin® Anallergenic	388	42	1,5 0,5	Hydrolysats de plumes de faible poids moléculaires
Royal Canin® Hypoallergenic	400	47	2 0,85	Hydrolysats d'isolats protéiques de soja, hydrolysats de foie de volaille
Royal Canin® Hypoallergenic Moderate Calorie	370	32	2,1 1	Hydrolysats d'isolat protéique de soja, hydrolysats de foie de volaille
Royal Canin® Hypoallergenic Small Dog	384	42	2,1 0,9	Hydrolysats d'isolat protéique de soja, hydrolysats de foie de volaille
Virbac® A2 Allergy	377	48	1,3	Protéines hydrolysées de poissons, protéines hydrolysées de porc et de volaille

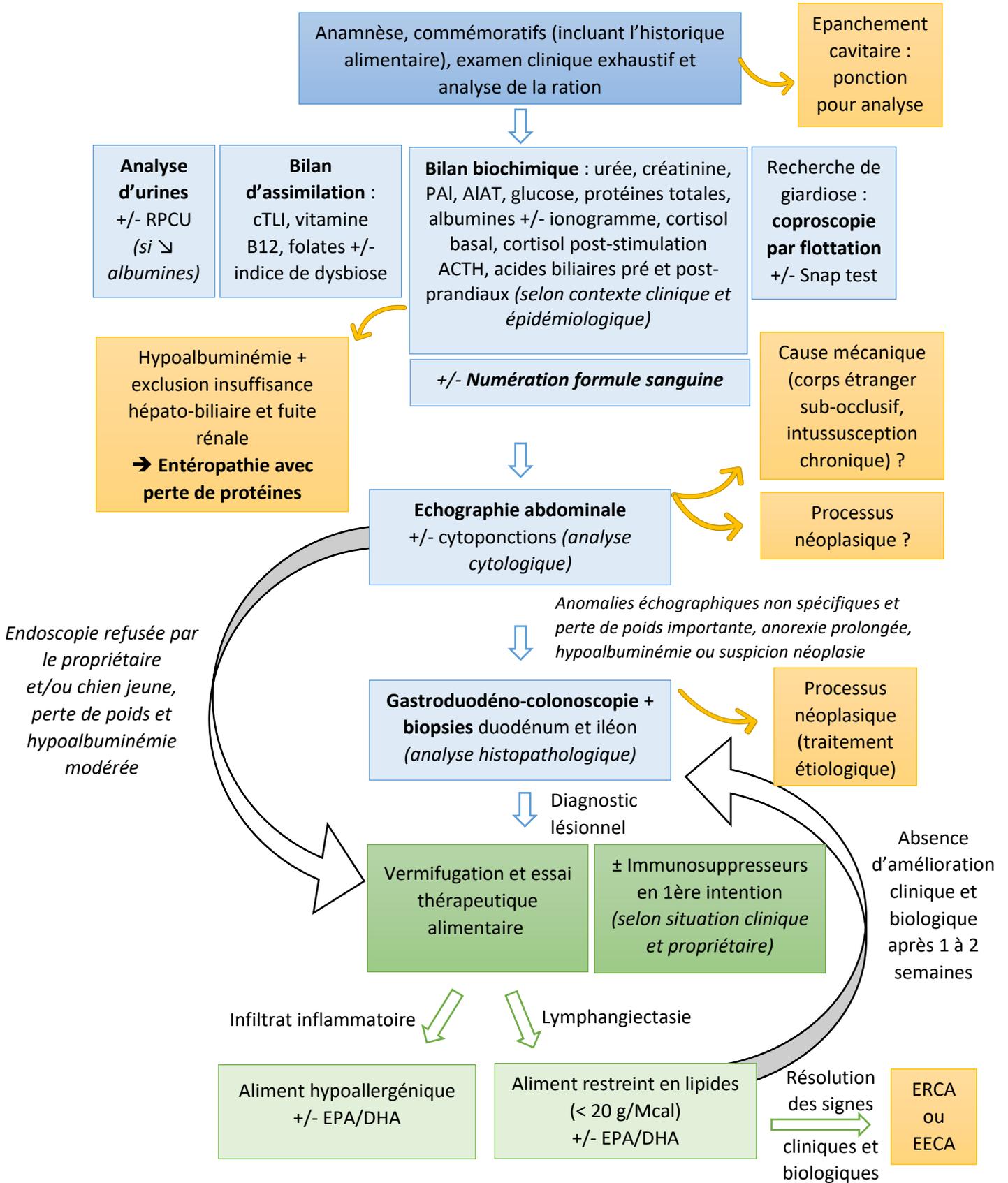
Tableau XII : Aliments pauvres en matières grasses (low fat) industriels secs de marque vétérinaire pour chien disponibles en France

	Densité énergétique (énergie métabolisable) (kcal/100g)	Matières grasses (g/Mcal)	Omégas 3 (g/Mcal)	Source(s) de protéines
Dechra® Specific CID-LF	328	20	4,6	Protéines de saumon hydrolysées, hydrolysat de protéines animales
Hill's® Prescription Diet i/d low fat	334	25	1,6	Poulet, dinde, hydrolysats de protéines animales
Purina® Proplan EN Gastroenteric Low Fat	355	17	0,2 0	Volaille
Royal Canin® Gastrointestinal Low Fat	346	20	0,7 0,4	Volaille, hydrolysats de protéines animales

4.3 Proposition d'un arbre décisionnel

La [Figure 24](#) constitue une proposition de démarche diagnostique lors de suspicion de syndrome de malassimilation chez un chien présentant des critères de gravité.

Perte de poids importante, NEC < 4/9, léthargie, dysorexie/anorexie, palpation abdominale anormale, épanchements cavitaires ou œdèmes périphériques, hypoalbuminémie sévère



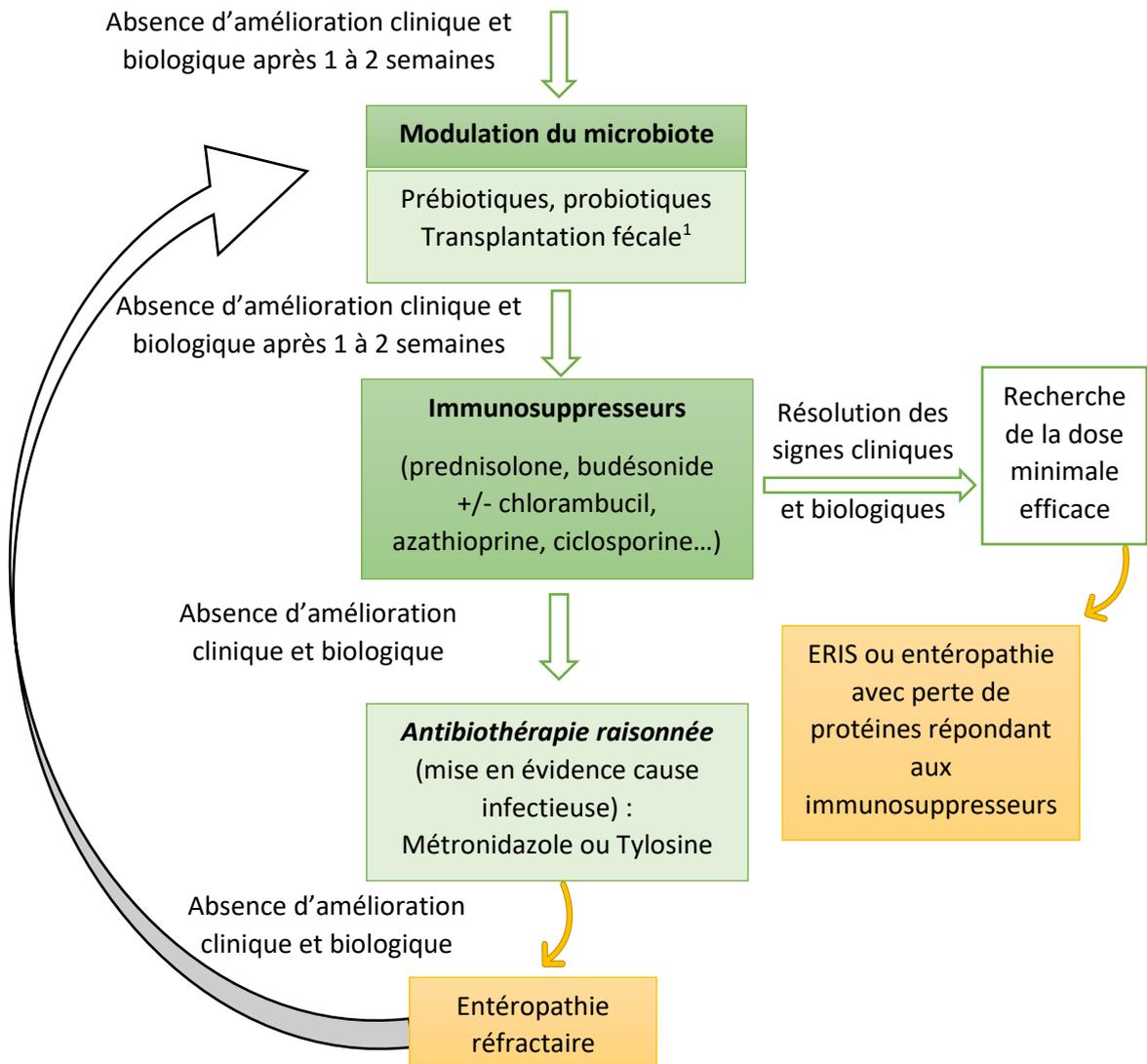


Figure 24 : Démarche décisionnelle face à un animal débilité, en présence de critères de gravité présentant un tableau clinique évocateur de malassimilation

¹ Des études cliniques sont en cours afin d'étudier l'impact de ce traitement dans le cadre des entéropathies chroniques (essai clinique en cours à Oniris depuis 2019).

ERCA = entéropathie répondant au changement d'alimentation ; EERCA = entéropathie exsudative répondant au changement d'alimentation ; ERIS = entéropathie répondant aux immunosuppresseurs

Une perte de poids associée à une diarrhée chronique malgré un appétit conservé constitue la présentation d'appel classique d'un syndrome de malassimilation, illustré par l'exemple-type de l'insuffisance pancréatique exocrine. En revanche, certains tableaux cliniques de malassimilation peuvent être plus frustes ou plus atypiques, soit car les symptômes sont intermittents, soit par l'absence de symptômes digestifs. Cela peut être le cas lors d'entéropathie avec perte de protéines où, parfois, seules les conséquences d'une hypoalbuminémie (épanchements cavitaires) peuvent être observées cliniquement. De plus, la coexistence de plusieurs entités pathologiques (IPE et entéropathie inflammatoire chronique par exemple) peut compliquer la démarche diagnostique et thérapeutique.

Avant d'envisager un syndrome de malassimilation, l'hypothèse d'un défaut d'apport énergétique de la ration doit être écartée en premier lieu. Ensuite, le bilan anamnestique et clinique, confronté aux données épidémiologiques (prédispositions de race, d'âge et de sexe) permet de privilégier certaines hypothèses diagnostiques qui seront explorées en priorité. La séquence d'exploration proposée dépend alors de l'état général de l'animal, des affections causales suspectées prioritairement, et du contexte socio-économique du propriétaire. Après réalisation des premières explorations incontournables (analyse d'urines, analyse de selles, bilan d'assimilation), une approche diagnostique thérapeutique peut intervenir plus ou moins précocement. Une suspicion clinique forte pour certaines affections (entéropathie avec perte de protéines, insuffisance hépato-cellulaire, diabète sucré, processus néoplasique) pourra nécessiter, à court ou moyen terme, le recours à des examens complémentaires spécifiques, courants ou plus sophistiqués (analyses biochimiques, hématologiques, échographie, endoscopie, laparotomie, biopsies). Certains examens sont onéreux et nécessitent de l'expérience de la part de l'opérateur (examens échographique et endoscopique) et/ou peuvent présenter des risques à prendre en compte dans la décision d'y recourir (examen nécessitant une anesthésie générale, chirurgie).

La place de la prise en charge nutritionnelle est prépondérante lors de malassimilation et intervient tôt dans la prise en charge de l'animal. Un aliment hyperdigestible permet de lutter contre les phénomènes de maldigestion et de malabsorption, mais également de moduler la quantité de métabolites bactériens toxiques pour l'hôte. La haute digestibilité des protéines est un facteur important lors d'inflammation digestive sous-jacente et de rupture de la tolérance orale, ces deux facteurs étant à l'origine d'une augmentation de la perméabilité intestinale. Réduire l'antigénicité de la ration peut contribuer à diminuer la stimulation du système immunitaire digestif et restaurer le rôle de barrière digestive. Les EPA et DHA pourraient également jouer un rôle bénéfique lors d'inflammation, en modulant celle-ci.

Lors d'entéropathie exsudative, si la prise en charge nutritionnelle peut ne pas suffire, elle constitue toujours un pilier thérapeutique. L'analyse histologique de biopsies digestives indique idéalement l'existence d'un infiltrat inflammatoire, nécessitant une réduction de l'immunogénicité (aliment hypoallergénique) et/ou d'une lymphangiectasie, nécessitant une restriction lipidique. Si des aliments industriels existent, le recours à une ration ménagère est parfois nécessaire afin de répondre à une combinaison de besoins spécifiques, ou pour des raisons d'appétence.

Une dysbiose intestinale, primaire ou secondaire, accompagne fréquemment une malassimilation chronique. La prise de conscience de l'enjeu de santé publique que constitue l'antibiorésistance, mais également des effets délétères d'une antibiothérapie systémique sur le microbiote de l'hôte, encourage à se tourner vers des méthodes de modulation douces du microbiote. Les prébiotiques, de plus en plus présents dans les aliments vétérinaires à visée digestive, favoriseraient la croissance de bactéries intestinales productrices de substrats bénéfiques pour le fonctionnement des colonocytes. Les probiotiques, dont l'usage peut être combiné aux prébiotiques, présenteraient des propriétés immunomodulatrices, une action régulatrice vis-à-vis de bactéries délétères pour l'hôte, et amélioreraient la fonction de barrière de la muqueuse intestinale. Enfin, la transplantation du microbiote fécal permettrait d'augmenter la diversité du microbiome et la quantité de bactéries bénéfiques, restaurer la prédominance des acides biliaires secondaires et renforcer le rôle de barrière de la muqueuse. Des études sont attendues pour apporter les preuves de leur efficacité dans le cadre de malassimilation et d'entéropathie inflammatoire chronique.

PARTIE 3 : MISE A L'EPREUVE DES CONDUITES DIAGNOSTIQUES PROPOSEES AU TRAVERS DE CAS CLINIQUES

Quatre cas cliniques sont présentés dans cette partie et revêtent une vocation double. D'une part, ils permettent d'illustrer différentes affections à l'origine d'un syndrome de malassimilation chez le chien. D'autre part, il s'agit de confronter la démarche suivie à celle proposée au sein des algorithmes décisionnels proposés en deuxième partie de ce manuscrit.

Les chiens concernés ont été présentés au sein du service de médecine du Centre Hospitalier Vétérinaire de VetAgro Sup à Lyon entre 2016 et 2023. Certaines affections sont rencontrées assez fréquemment dans la pratique vétérinaire (giardiose, insuffisance pancréatique exocrine, entéropathie inflammatoire chronique), tandis que d'autres sont plus rares (lymphangiectasie intestinale).

1. Insuffisance pancréatique exocrine chez Mistral, chienne stérilisée de 2 ans

1.1 Commémoratifs, anamnèse et motif de consultation

Mistral est une chienne Border collie stérilisée de 2 ans présentée en consultation au centre hospitalier universitaire vétérinaire de VetAgro Sup en mars 2023, suite à une diarrhée chronique et une perte de poids évoluant depuis 5 mois.

Mistral vit en maison avec accès à l'extérieur, sans congénère. Elle est nourrie avec des croquettes Virbac® Digestive Support™ et de la viande. Son protocole vaccinal est à jour pour les valences CHPPiL4, et elle est correctement vermifugée tous les 3 mois avec du Cestem™ (fébantel, pyrantel, praziquantel).

Depuis octobre 2022, Mistral présente une diarrhée caractérisée par des selles molles, claires, une stéatorrhée ainsi qu'un volume augmenté. Les selles sont émises en fréquence augmentée (5 à 6 fois par jour), avec manifestation d'épreintes. Aucun vomissement n'est rapporté, et la prise de boisson

est stable. Mistral conserve un bon état général ainsi qu'un appétit normal à augmenté. Elle présente toutefois une perte de poids progressive marquée d'environ 5 kg.

Mistral est présentée en consultation chez son vétérinaire traitant début novembre 2022, au cours de laquelle une recherche spécifique de *Giardia* par immunoblot et une coproculture sont réalisées, dont le résultat revient négatif. Une transition alimentaire vers un aliment hyperdigestible est effectuée, mais ne permet pas d'amélioration clinique significative.

1.2 Examen clinique général

A l'examen clinique, Mistral est vive et alerte. Elle présente une cachexie, sa note d'état corporel étant évaluée à 1/5 pour un poids actuel de huit kilos. La perte de poids, de cinq kilos, représente une perte de 40% par rapport à son poids de forme de treize kilos.

Mistral présente une température rectale de 38,6°C, un état d'hydratation normal et des muqueuses roses et humides. La palpation des nœuds lymphatiques périphériques ne révèle pas d'anomalie.

A l'examen de l'appareil cardiovasculaire, elle présente une fréquence cardiaque de 72 battements par minute, son pouls est frappé et synchrone avec le choc précordial, son rythme est régulier, et son auscultation cardiaque révèle un souffle systolique apexien gauche de grade I/VI.

A l'examen de l'appareil respiratoire, elle a une fréquence respiratoire de 51 mouvements par minute, et l'auscultation des champs pulmonaires ne révèle pas d'anomalie.

La palpation abdominale est souple, sans anomalie significative, et n'entraîne pas de manifestation de douleur. Le toucher rectal révèle des selles molles et claires.

Une altération de la qualité du pelage est observée, associée à un squamosis modéré sur la ligne du dos.

1.3 Synthèse clinique et anamnestique

Mistral est une chienne Border collie stérilisée de 2 ans, présentant une diarrhée chronique mixte à prédominance grêle, évoluant depuis 5 mois, avec appétit conservé à augmenté et perte de poids marquée (40% de son poids de forme), et ne répondant pas à la mise en place d'une alimentation hyperdigestible.

L'examen parasitologique (incluant une recherche spécifique de la giardiose) et microbiologique des selles est sans anomalie.

L'examen clinique révèle ce jour une cachexie (note d'état corporel à 1/5), ainsi qu'un souffle systolique apexien gauche de grade I/VI.

1.4 Principales hypothèses diagnostiques

Le Tableau XIII présente les différentes hypothèses diagnostiques. Mistral présente un tableau clinique évocateur d'un syndrome de malassimilation. A ce stade, les hypothèses les plus probables sont une insuffisance pancréatique exocrine, une entéropathie chronique répondant à l'alimentation, aux antibiotiques (dysbiose primaire), ou moins probablement aux immunosuppresseurs, ou une lymphangiectasie primaire.

Moins probablement encore, on peut évoquer les hypothèses d'une affection hépato-biliaire (shunt porto-systémique ou hépatopathie congénitale), d'un parasitisme digestif, d'un hypocorticisme, ou d'un syndrome d'Imerslund-Gräsbeck (malabsorption sélective en vitamine B12).

Une dysbiose secondaire peut accompagner ces différentes hypothèses et contribuer au tableau clinique.

1.5 Examens complémentaires

Une analyse d'urines, un bilan biochimique, et un bilan d'assimilation sont proposés au propriétaire afin d'explorer les différentes hypothèses.

L'analyse d'urines est effectuée sur miction naturelle et ne révèle pas d'anomalie significative. On peut toutefois noter que les urines sont modérément concentrées (densité urinaire à 1,019), pouvant être la conséquence d'une variation physiologique journalière, sans pouvoir exclure un syndrome polyuro-polydipsie.

Le bilan biochimique, dont les résultats sont présentés dans le Tableau XIV, est en défaveur d'une insuffisance hépato-biliaire. Une hypocholestérolémie est mise en évidence, compatible en priorité avec des pertes digestives. L'albuminémie est dans les valeurs usuelles et indique que Mistral ne souffre pas d'un syndrome d'entéropathie avec perte de protéines.

Le bilan d'assimilation, présenté dans le Tableau XV, révèle une diminution marquée de la cTLI (< 2,5 µg/L), diagnostique d'une insuffisance pancréatique exocrine. L'augmentation de la folatémie associée à une discrète hypocobalaminémie peuvent suggérer une dysbiose proximale du grêle, le plus probablement secondaire à l'IPE. L'hypocobalaminémie peut également être la conséquence directe de l'IPE.

Tableau XIII : Hiérarchisation des hypothèses diagnostiques dans le cas de Mistral

Affection	Éléments cliniques ou épidémiologiques en faveur	Éléments cliniques ou épidémiologiques en défaveurs
1) Insuffisance pancréatique exocrine	<ul style="list-style-type: none"> • Jeune adulte • Diarrhée du grêle, stéatorrhée, amaigrissement malgré appétit normal à augmenté 	
2) Entéropathie inflammatoire chronique répondant au changement d'alimentation	<ul style="list-style-type: none"> • Jeune adulte 	<ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids marquée • Echec d'un premier essai thérapeutique (aliment hyperdigestible) mais ne permet pas d'exclure une ERCA
3) Entéropathie inflammatoire chronique répondant à l'administration d'immunosuppresseurs	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée du grêle chronique • Perte de poids marquée 	<ul style="list-style-type: none"> • Jeune adulte • Etat général conservé
4) Malabsorption sélective en vitamine B12 (syndrome d'Imerslund-Gräsbeck)	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée du grêle chronique • Perte de poids • Race prédisposée (Border collie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Apparition tardive des signes cliniques (1 an et demi) • Appétit conservé • Absence d'abattement
5) Parasitisme digestif (<i>Giardia spp</i>, <i>Cryptosporidium spp</i>, <i>Cystoisospora spp</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée du grêle chronique • Forte prévalence 	<ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids marquée sur un adulte • Test immunoblot négatif
6) Insuffisance hépatobiliaire dont shunt porto-systémique	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée du grêle chronique • Perte de poids marquée 	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestation tardive des signes cliniques (1 an et demi) • Pas d'intolérance aux anesthésiques rapportée suite à la stérilisation • Absence de signes nerveux ou urinaires rapportés • Pas de retard de croissance
7) Lymphangiectasie primaire	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée du grêle chronique chez un jeune chien • Pas de réponse à un essai alimentaire hyperdigestible 	<ul style="list-style-type: none"> • Etat général conservé • Absence de signes cliniques révélateurs d'une hypoalbuminémie marquée
8) Hypocorticisme atypique	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée du grêle chronique • Perte de poids 	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestation précoce des signes cliniques • Appétit conservé • Absence d'abattement

Tableau XIV : Résultats des analyses biochimiques de Mistral

Paramètre évalué	Résultat	Intervalle de référence
Glucose (mmol/L)	5,5	3,5 – 6,5
Urée (mmol/L)	2,6	2 – 7
PAI (U/L)	26	1 – 200
AIAT (U/L)	83	12 – 80
GGT (U/L)	5	0 – 8
Bilirubine totale (µmol/L)	1,8	1 – 4
Protéines totales (g/L)	55	50 – 69
Albumines (g/L)	32	23 – 34
Globulines (g/L)	23	24 – 39
Cholestérol total (mmol/L)	1,7	3,1 – 7,1
Triglycérides (mmol/L)	0,2	0,11 – 1,61

Tableau XV : Résultats du bilan d'assimilation de Mistral

Paramètre évalué	Résultat	Intervalle de référence
TLI (ng/mL)	< 1	4 – 25
Folates (µg/L)	18,7	4 – 13
Vitamine B12 (ng/L)	200	200 – 600

1.6 Diagnostic étiologique

Les examens complémentaires ont permis d'établir un diagnostic d'insuffisance pancréatique exocrine, associé à un discret déficit en cobalamine, pouvant être la conséquence directe de l'IPE. L'augmentation de la folatémie suggère une dysbiose intestinale secondaire à l'IPE.

Après mise en place d'un traitement adapté (supplémentation enzymatique, adaptations nutritionnelles, corrections des complications biologiques), le pronostic à moyen terme est bon. Il existe toutefois des échecs thérapeutiques, qui représenteraient environ 20 à 40% des cas (Batchelor *et al.*, 2007b) et pour lesquels un changement d'alimentation, de dose ou de type d'enzymes pourrait améliorer la réponse au traitement (Simpson *et al.*, 1994; Mas *et al.*, 2012).

La supplémentation enzymatique doit être poursuivie toute la vie de l'animal, et représente donc une contrainte économique, qui doit être exposée au propriétaire. De plus, des contrôles réguliers sont recommandés, afin d'évaluer la réponse clinique et de doser régulièrement la cobalamine.

1.7 Proposition thérapeutique et suivi proposé

Un traitement médical est initié, associant une supplémentation en enzymes pancréatiques (EUROBIOL® 25000 : 1 gélule par repas) ainsi qu'une supplémentation en cyanocobalamine (COBALAPLEX® : 1 gélule par jour, soit 60 µg/kg une fois par jour). L'alimentation hyperdigestible est poursuivie. Un suivi est proposé deux à quatre semaines après initiation du traitement, toutefois l'animal est ensuite perdu de vue.

1.8 Synthèse et discussion du cas

Le cas de Mistral illustre le tableau clinique classique évocateur d'un syndrome de malassimilation, à savoir une diarrhée chronique associée à une perte de poids avec un appétit et un état général conservés.

Bien que la perte de poids soit importante (40% de perte par rapport au poids idéal) et que Mistral présentait un état cachectique, l'appétit et l'état général étaient conservés. Nous allons donc comparer la prise en charge par rapport à l'arbre décisionnel concernant un animal avec un état général conservé. L'absence d'anomalie à la palpation abdominale, et le jeune âge de Mistral rendant très peu probables une hypothèse néoplasique, la réalisation d'un examen échographique en première intention n'était pas nécessaire.

L'analyse d'urines, la recherche de giardiose et le bilan d'assimilation constituaient des examens incontournables, qui ont été réalisés. Le bilan biochimique n'était pas indispensable à ce stade, d'autant plus qu'aucune anomalie n'a été relevée à l'analyse d'urines (protéinurie, glycosurie et

bilirubinurie notamment). Toutefois, la perte de poids marquée a pu motiver l'exploration d'éventuelles complications de la malassimilation (hypocholestérolémie). La mesure de la cTLI a été incluse dans le bilan d'assimilation du fait d'un profil épidémiologique (jeune adulte, bien que la race ne soit pas prédisposée) et clinique (selles molles et volumineuses, stéatorrhée) concordant avec une insuffisance pancréatique exocrine. Le diagnostic biologique d'insuffisance pancréatique exocrine a permis d'instaurer un traitement étiologique (supplémentation enzymatique), associée au traitement de l'hypocobalaminémie, probable complication biologique de l'IPE.

Bien que la recherche spécifique de giardiose ait été négative, et que l'IPE suffise à expliquer l'ensemble du tableau clinique, aucune vermifugation active contre *Giardia spp* n'a été mise en place. Or, une giardiose chronique pourrait éventuellement être à l'origine d'une mauvaise réponse clinique à la supplémentation enzymatique. Le recours à une vermifugation large spectre pourrait alors être envisagée en cas de persistance de troubles digestifs après supplémentation enzymatique.

La supplémentation en enzymes pancréatiques (lipases, amylases, protéases) constitue le pilier du traitement de l'IPE. La supplémentation enzymatique peut être assurée soit sous forme de poudre, ou de poudre en gélules non gastro-résistantes, soit sous forme de micro-granules en gélules gastro-résistantes. La forme gastro-résistante n'est disponible que *via* des spécialités humaines. Le [Tableau XVI](#) présente les différentes supplémentations enzymatiques actuellement disponibles sur le marché en médecine vétérinaire et humaine. En plus d'être les seules formes gastro-résistantes, les spécialités humaines présentent des activités enzymatiques plus fortes que les spécialités vétérinaires disponibles sur le marché ce qui les rend plus adaptées au traitement d'une IPE. Une spécialité humaine (Eurobiol® 25000) a été prescrite dans le cas de Mistral.

Certains auteurs recommandent également l'administration d'antibiotiques (métronidazole ou tylosine pendant 2 à 4 semaines), de manière concomitante à l'enzymothérapie, afin de lutter contre la dysbiose intestinale (Xenoulis, 2020). Toutefois, les études n'ont pas prouvé que l'administration d'antibiotiques permettait une amélioration significative de la réponse au traitement ou du pronostic. De plus, nous avons déjà exposé les limites de l'usage des antibiotiques, préjudiciables pour la santé du microbiote, et l'importance de les utiliser de manière judicieuse (*confer* paragraphe 1.3.1). L'utilisation de prébiotiques et de probiotiques, ou encore le recours à la transplantation de microbiote fécale sont autant d'alternatives prometteuses. Dans le cas de Mistral, l'hypocobalaminémie peut être le reflet d'une dysbiose, et des mesures de modulation douces du microbiote (probiotiques notamment) auraient pu être mises en place conjointement aux autres traitements.

En cas d'échec thérapeutique, malgré une supplémentation adaptée en enzymes pancréatiques et en cobalamine en cas de déficit avéré, et après un ou plusieurs essais alimentaires, une affection concomitante devrait être envisagée. La réalisation d'une endoscopie et de biopsies peut être proposée au propriétaire, afin d'explorer l'hypothèse d'une entéropathie inflammatoire chronique sous-jacente (Rodríguez-Alarcón *et al.*, 2012).

Tableau XVI : Supplémentations enzymatiques disponibles sur le marché en France

	Spécialité vétérinaire		Spécialité humaine	
	PANCREATINE® MP Labo	CANIZYME® Laboratoire Ornis	EUROBIOL® 25000 U	CREON®25000 U
Origine des enzymes	Pancréas de porc	Synthétique (issu de fermentations fongiques)	Pancréas de porc	Pancréas de porc
Présentation galénique	Poudre en gélules non gastrorésistantes	Poudre	Gélules contenant des microgranules gastrorésistantes	Gélules contenant des microgranules gastrorésistantes
Activité lipolytique	Non renseigné	160 U / g	25 000 U / gélule	25 000 U / gélule
Activité amylolytique	Non renseigné	900 U / g	22 500 U / gélule	18 000 U / gélule
Activité protéolytique	Non renseigné	100 U / g	1250 U / gélule	1000 U / gélule
Dose journalière recommandée	2 gélules pour un chien de taille moyenne	5 g (1 cuillère à café) pour 10 kg	2 gélules pour 25 kg	2 gélules pour 25 kg

2. Giardiose chez Lenny, chien entier de 6 mois

2.1 Commémoratifs, anamnèse et motif de consultation

Lenny est un chien Border collie mâle entier de 6 mois, présenté en consultation au centre hospitalier universitaire vétérinaire de VetAgro Sup le 29 mars 2016 pour diarrhée chronique évoluant depuis 4 mois.

Lenny vit en appartement avec accès à l'extérieur et côtoie de nombreux congénères. Il est correctement vacciné pour les valences CHPPiL4, traité contre les parasites internes tous les mois avec du Drontal® (pyrantel, praziquantel, fébantel). Il mange 300 g de croquettes Science Plan Puppy medium breed, en 3 repas.

Lenny est homozygote sain pour la mutation ABCB1.

Lorsque Lenny a été acquis, à l'âge de 2 mois, il présentait un retard de croissance, avec un poids de 800g. Depuis l'acquisition, la propriétaire rapporte une prise de boisson importante, mais non quantifiée. De plus, Lenny émet des selles de couleur claire et de consistance pâteuse, avec une fréquence d'émission s'élevant à 5 fois par jour. L'appétit et l'état général sont conservés.

2.2 Examen clinique général

A l'examen clinique, Lenny est vif et alerte. Il présente un état de maigreur, avec une note d'état corporel évaluée à 2/5 pour un poids de 13,4 kg.

Lenny présente une température rectale de 38,5°C, un état d'hydratation normal et des muqueuses roses et humides. La palpation des nœuds lymphatiques périphériques ne révèle pas d'anomalie.

L'auscultation cardiaque et pulmonaire ne révèle pas d'anomalie.

La palpation abdominale est souple, sans anomalie significative, et n'entraîne pas de manifestation de douleur.

2.3 Synthèse clinique et anamnestique

Lenny est un chien Border collie mâle entier de 6 mois présentant un retard de croissance repéré dès son acquisition à l'âge de 2 mois, ainsi qu'une diarrhée chronique mixte évoluant depuis l'acquisition, sans altération de l'appétit et de l'état général ainsi qu'une polydipsie non quantifiée. Il est maigre (note d'état corporel à 2/5).

2.4 Principales hypothèses diagnostiques

A ce stade, les hypothèses diagnostiques majeures, présentées dans le Tableau XVIII, sont une cause parasitaire (*Giardia*, *Ascaris*, *Trichuris*...) ou une entéropathie chronique répondant à un changement d'alimentation.

Moins probablement, les hypothèses d'un syndrome d'Imerslund-Gräsbeck (malabsorption sélective de la cobalamine), d'une insuffisance pancréatique exocrine ou d'un shunt porto-systémique sont évoquées.

2.5 Examens complémentaires

Une analyse biochimique est réalisée, comprenant l'urée, les protéines totales et l'albumine, et ne révèle pas d'anomalie, permettant d'exclure l'hypothèse d'une perte protéique. Les résultats sont présentés dans le Tableau XVII.

Une analyse d'urines est réalisée sur miction naturelle. Les urines sont hypersthénuriques (densité urinaire = 1,044), en défaveur d'une réelle polydipsie et en tout cas permettant de conclure que le chien est capable de concentrer ses urines.

La vitamine B12 est dosée, et est dans les valeurs usuelles, permettant d'infirmer une malabsorption sélective congénitale.

Enfin, une coproscopie par flottation réalisée à partir de selles prélevées pendant 3 jours consécutifs révèle la présence de kystes de *Giardia spp.*

Tableau XVII : Résultats des analyses biochimiques de Lenny

Paramètre évalué	Résultat	Intervalle de référence
Urée (mmol/L)	5,2	2 – 7
Protéines totales (g/L)	56	50 – 69
Albumines (g/L)	31	23 – 34
Vitamine B12 (ng/L)	643	200 – 600

Tableau XVIII : Hiérarchisation des hypothèses diagnostiques dans le cas de Lenny

Affection	Éléments cliniques ou épidémiologiques en faveur	Éléments cliniques ou épidémiologiques en défaveurs
1) Giardiose	<ul style="list-style-type: none"> • Chiot, comportement exploratoire, côtoie de nombreux congénères • Diarrhée chronique • Retard de croissance, difficulté à prendre du poids • Vermifugation non active contre <i>Giardia spp.</i> • Prévalence forte 	
2) Entéropathie inflammatoire chronique répondant au changement d'alimentation	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée chronique 	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestation précoce des symptômes (2 mois)
3) Malabsorption sélective en vitamine B12 (syndrome d'Imerslund-Gräsbeck)	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée chronique • Retard de croissance et difficulté à prendre du poids • Race prédisposée (Border collie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Appétit conservé
4) Insuffisance pancréatique exocrine	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée chronique • Difficulté à prendre du poids 	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestation précoce des symptômes (2 mois)
5) Insuffisance hépatobiliaire : shunt porto-systémique	<ul style="list-style-type: none"> • Retard de croissance • Diarrhée chronique 	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de signes nerveux ou urinaires rapportés

2.6 Diagnostic étiologique

Des kystes de *Giardia* ayant été mis en évidence, une giardiose est fortement suspectée d'être à l'origine des troubles digestifs.

Après instauration d'un vermifuge actif contre *Giardia spp.*, le pronostic est excellent. Toutefois, le risque de réinfestation est important, et nécessite le respect de mesures hygiéniques strictes.

2.7 Proposition thérapeutique et suivi proposé

Une vermifugation à base de fenbendazole (50 mg/kg pendant 3 jours) est instaurée, et permet une amélioration clinique.

Toutefois, une réapparition des troubles digestifs survient quelques semaines plus tard, motivant la réalisation d'une nouvelle coproscopie par flottation révélant la présence de kystes de *Giardia spp.* Une nouvelle vermifugation à base de fenbendazole est réalisée pendant 3 jours, à la même dose.

Lenny présentant toujours des selles molles par la suite, un essai alimentaire avec un aliment hyperdigestible (Hill's® i/d) est réalisé, et permet la résolution définitive des troubles digestifs.

2.8 Synthèse et discussion du cas

En regard de l'état peu préoccupant de Lenny, l'arbre décisionnel le plus adapté est celui présenté en [Figure 23](#). Un faible nombre d'examen complémentaires ont été réalisés en première intention (analyse d'urines, recherche de giardiose et bilan d'assimilation). La coproscopie parasitaire, positive pour *Giardia spp* a conduit à privilégier cette hypothèse parasitaire comme étant la cause des signes cliniques.

Une épreuve thérapeutique par vermifugation large spectre incluant *Giardia spp* est entreprise, en accord avec l'arbre décisionnel. Un changement alimentaire aurait pu être réalisé à la faveur d'un aliment hyperdigestible par exemple. Toutefois, l'âge de Lenny a pu conduire à privilégier de conserver son alimentation initiale, adaptée à la croissance et qui plus est de bonne qualité. Cet essai thérapeutique alimentaire est finalement entrepris quelques mois plus tard, une fois la croissance de Lenny achevée.

En l'absence d'hypocobalaminémie, la piste d'une dysbiose intestinale sous-jacente n'a pas été explorée. Dans ce genre de cas où les troubles digestifs persistent malgré plusieurs essais de vermifugation adaptées, il pourrait être judicieux d'envisager la présence d'une dysbiose. L'index de dysbiose pourrait permettre d'évaluer avec une meilleure sensibilité l'existence d'une dysbiose et ainsi justifier le recours à des méthodes de modulation douce du microbiote (prébiotiques, probiotiques, transplantation du microbiote fécal).

Le cas de Lenny interroge également sur les conséquences que pourraient engendrer une giardiose à long terme. La réponse clinique positive de Lenny au changement alimentaire (alimentation hyperdigestible) oriente vers un diagnostic thérapeutique d'entéropathie chronique répondant au changement alimentaire. Dès lors, la question peut se poser d'un éventuel portage asymptomatique, ainsi que d'un lien de causalité entre la giardiose et le développement d'une entéropathie chronique.

Si l'on ne sait pas à ce jour quels effets secondaires à long terme peuvent être imputables à une infection par *Giardia*, ni par quels mécanismes, des études réalisées chez l'homme suggèrent un risque augmenté de développer un syndrome de l'intestin irritable (ou colopathie fonctionnelle) et une fatigue chronique six ans après une infection par *Giardia*, malgré une clairance parasitaire (Hanevik *et al.*, 2014). Les mécanismes évoqués incluent un rôle des cytokines pro-inflammatoires spécifiques, une

hyperplasie des cellules entérochromaffines présentes dans la paroi gastrique, des mastocytes et des lymphocytes à l'origine d'une dysmotilité et d'une hypersensibilité intestinale (Sarna, 2011).

En médecine vétérinaire, de tels questionnements émergent ces dernières années (Perrucci *et al.*, 2020). Une giardiose pourrait-elle engendrer une dysbiose et une dysimmunité et ainsi créer un terrain de susceptibilité face à des troubles ultérieurs de la tolérance alimentaire ?

3. Lymphangiectasie primaire chez Hamilton, chien entier de 2 ans

3.1 Commémoratifs, anamnèse et motif de consultation

Hamilton est un chien Samoyède mâle entier de 2 ans, présenté au centre hospitalier universitaire vétérinaire de VetAgro Sup le 14 novembre 2017, pour diarrhée chronique, dysorexie et amaigrissement important évoluant depuis un mois.

Hamilton vit à l'extérieur, dans la cour d'une ferme. Il est correctement vacciné pour les valences CHPPiL4, et régulièrement vermifugé et traité contre les parasites externes (molécules non rapportées). Il est nourri avec des croquettes hyperdigestibles Proplan® EN Gastrointestinal™.

A partir du 10 octobre 2017, soit un mois avant la consultation à VetAgro Sup, Hamilton présente de la diarrhée de consistance liquide et de couleur verdâtre, deux à trois par jour. Ces troubles digestifs sont associés à de la dysorexie, motivant une consultation chez le vétérinaire traitant le 18 octobre, qui prescrit un modificateur de la motricité digestive (lopéramide, dose inconnue) ainsi qu'une antibiothérapie à large spectre (amoxicilline - acide clavulanique, dose inconnue). Par la suite, une alternance entre des épisodes de diarrhée et de la constipation est observée. Lors d'une nouvelle consultation le 30 novembre, une biochimie sanguine met en évidence une hypoalbuminémie marquée et une hypocobalaminémie importante (protéines totales = 33 g/L ; albumine = 14 g/L ; cobalamine = 152 ng/L), et une coproscopie par flottation ainsi qu'une recherche de coproantigènes pour *Giardia spp* et *Cryptosporidium spp* sont toutes deux négatives. Hamilton reçoit une perfusion intraveineuse de solutés pendant 48 heures et de la méthylprednisolone par voie intraveineuse (dose inconnue). Du bromure de prifinium, de la sulfaguanidine/framycétine/atropine, du métronidazole (dose inconnue) et de la prednisolone (dose inconnue) par voie orale sont prescrits. Un changement alimentaire vers une alimentation hyperdigestible (Proplan® EN Gastrointestinal™) est également initié. Une amélioration transitoire est observée pendant quelques jours, avant reprise des épisodes de diarrhée alternant avec de la constipation. Une nouvelle consultation réalisée le 11 novembre 2017 révèle une perte de poids de 1 kg par rapport au 18 octobre. Une radiographie abdominale met en évidence la présence de multiples corps étrangers identifiés comme étant des gravillons (présents dans la cour où vit Hamilton). Un anti-émétique (Emepriid®, métoclopramide par voie orale, dose inconnue) ainsi qu'un traitement à base de fibres solubles et de sorbitol (Laxatone®) est instauré, et Hamilton est ensuite référé au SIAMU, un service de médecine d'urgence et de soins intensifs situé sur le campus de VetAgro Sup, le 13 novembre 2017.

A l'admission au SIAMU, Hamilton est alerte. Il présente une amyotrophie sévère avec une note d'état corporel évaluée à 1/5 et une perte de poids de 5 kg par rapport au 18 octobre. Une numération formule sanguine est réalisée et révèle une discrète anémie normocytaire régénérative (hémoglobine = 11,9 g/dL ; hématocrite = 32,8% ; leucocytes = 15,3 M/mm³ ; plaquettes = 665 M/mm³ ; réticulocytes = 89 000/mm³). Une biochimie sanguine révèle une panhypoprotéïnémie majeure (protéines totales = 29 g/L ; albumines = 15 g/L ; globulines = 14 g/L), une créatinine basse à 41 µmol/L, des AIAT augmentées à 254 UI/L, le reste de la biochimie étant dans les valeurs usuelles (glucose, urée,

créatinine, PAI). Une analyse d'urines est réalisée par cystocentèse et ne révèle pas d'anomalie significative (densité urinaire = 1,042, pH = 7).

Le lendemain, son état ne relevant pas des soins intensifs, Hamilton est transféré aux hôpitaux de médecine de VetAgro Sup pour la suite des investigations.

3.2 Examen clinique général

A l'examen clinique d'admission aux hôpitaux de médecine, Hamilton est alerte. Il pèse 18,5 kg, et présente une amyotrophie sévère, avec une note d'état corporel évaluée à 1/5.

Il présente un état d'hydratation correct, une température rectale évaluée à 38,7°C et la palpation des nœuds lymphatiques périphériques ne révèle pas d'anomalie.

L'examen de l'appareil cardio-vasculaire met en évidence des muqueuses rose pâle, avec un temps de remplissage capillaire inférieur à deux secondes. Le chien présente une fréquence cardiaque de 140 battements par minute, un pouls fémoral frappé et concordant avec le choc précordial, et l'auscultation cardiaque ne révèle pas d'anomalie.

Hamilton présente une tachypnée à 60 mouvements par minute, et l'auscultation pulmonaire ne révèle pas d'anomalie.

A la palpation abdominale, la paroi abdominale est tendue, et le signe du flot est positif.

L'examen de l'appareil génital met en évidence une scrotite marquée, caractérisée par un érythème cutané important associé à un exsudat purulent.

De plus, Hamilton présente un poil terne et piqué, ainsi qu'un signe du godet douteux en regard des extrémités des quatre membres.

3.3 Synthèse clinique et anamnestique

Hamilton est chien Samoyède mâle entier de 2 ans présentant une dysorexie, une diarrhée de l'intestin grêle chronique intermittente et une perte de poids importante évoluant depuis un mois, et n'ayant pas répondu à un changement alimentaire vers une alimentation hyperdigestible, ni à l'administration d'antibiotiques et de corticoïdes. Ces troubles digestifs sont associés à un épanchement abdominal et une suspicion d'œdèmes périphériques déclives, ainsi qu'une panhypoprotéïnémie et une hypocobalaminémie marquées, ainsi qu'une anémie régénérative discrète.

3.4 Principales hypothèses diagnostiques

Le diagnostic différentiel est celui d'une hypoalbuminémie sévère. L'hypothèse diagnostique majeure est celle d'une perte de protéines d'origine intestinale, c'est-à-dire d'une entéropathie exsudative, en priorité secondaire à une lymphangiectasie, une entéropathie chronique inflammatoire, ou moins probablement à un processus néoplasique.

Les autres hypothèses diagnostiques incluent une perte protéique d'origine rénale (glomérulopathie) et un défaut de synthèse des protéines (insuffisance hépato-biliaire : shunt porto systémique, hépatopathie accompagnée de répercussions fonctionnelles). Les hypothèses diagnostiques sont présentées dans le Tableau XIX.

Tableau XIX : Hiérarchisation des hypothèses diagnostiques dans le cas de Hamilton

Affection	Éléments cliniques ou épidémiologiques en faveur	Éléments cliniques ou épidémiologiques en défaveurs
1) Lymphangiectasie primaire	<ul style="list-style-type: none"> • Jeune adulte (2 ans) compatible avec une origine congénitale • Diarrhée chronique, perte de poids, dysorexie, hypoalbuminémie 	
2) Entéropathie avec perte de protéines secondaire à une entéropathie chronique inflammatoire	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée chronique, perte de poids, dysorexie, hypoalbuminémie 	
3) Entéropathie avec perte de protéines secondaire à un processus néoplasique	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée chronique, perte de poids, dysorexie, hypoalbuminémie 	<ul style="list-style-type: none"> • Jeune adulte (2 ans)
4) Glomérulopathie	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoalbuminémie • Dysorexie, amaigrissement 	<ul style="list-style-type: none"> • Jeune adulte • Urée, créatinine et densité urinaire dans les valeurs usuelles
5) Insuffisance hépato-biliaire : shunt porto-systémique	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée chronique 	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestation tardive des signes cliniques • Absence symptômes nerveux ou urinaires
6) Insuffisance hépato-biliaire : hépatopathie	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoalbuminémie 	<ul style="list-style-type: none"> • Urée, glucose dans les normes • Absence d'ictère

3.5 Examens complémentaires

L'objectif des premiers examens est avant tout d'exclure une perte protéique d'origine rénale et un défaut de synthèse des protéines par insuffisance hépato biliaire, et de déterminer la nature de l'épanchement abdominal.

Le liquide d'épanchement est ponctionné par abdominocentèse sous contrôle échographique, et présente un aspect translucide (couleur eau de roche). L'analyse de la densité (1,006), de la cellularité (300 cellules/mm³) et des protéines (14 g/L) est compatible avec un transsudat pur. L'analyse cytologique ne met pas en évidence de micro-organismes ou de cellules avec des atypies morphologiques. La formation d'ascite, et en particulier d'un transsudat pur, est généralement la conséquence d'une baisse de pression oncotique sanguine, et survient lors d'hypoalbuminémie marquée, sans laisser présager l'origine de la diminution de l'albuminémie (origine digestive, rénale ou hépatique) (Panizo, 2023).

Une analyse d'urine est réalisée par cystocentèse, et met en évidence des urines hyposthénuriques (densité urinaire à 1,006), deux croix de bilirubine à la bandelette (du fait de la DU basse, une bilirubinurie pathologique ne peut pas être exclue), un culot macroscopique et microscopique sans anomalie, ainsi qu'un rapport protéines/créatinine urinaires à 0,1. Ce dernier paramètre permet d'exclure une origine rénale de l'hypoalbuminémie.

La bilirubine totale plasmatique est dans les normes (0,1 µmol/L) et les acides biliaires à jeun (5 µmol/L) et post-prandiaux (5 µmol/L) sont dans les valeurs usuelles, permettant d'exclure une insuffisance hépato-biliaire.

A la suite de ces examens, une entéropathie exsudative est confirmée. Dès lors, d'éventuelles complications sont recherchées (hypocalcémie, hypocholestérolémie, lymphopénie). Un ionogramme complet est réalisé (sodium, potassium, chlore, calcium ionisé, magnésium ionisé, phosphore) et ne révèle pas d'anomalie significative. Enfin, le cholestérol total est évalué, et révèle une hypocholestérolémie importante (1,13 mmol/L).

Une échographie abdominale, dont les images sont présentées en [Figure 25](#), est alors réalisée le 14 novembre. Elle permet la mise en évidence d'un épaissement et d'une hyperéchogénicité diffuses et marquées des muqueuses gastrique, intestinale et colique. Ces anomalies sont non spécifiques, et compatibles avec une gastro-entéro-colopathie diffuse. L'épanchement abdominal, en quantité importante, est associé à une panniculite, le plus probablement réactionnelle.

De plus, une coproscopie par flottation est également réalisée sur des selles prélevées sur 3 jours, et ne permet pas de mettre en évidence de kystes de *Giardia spp.*

Dans l'hypothèse d'une lymphangiectasie, une alimentation pauvre en lipides (Royal Canin® Gastro-intestinal Low Fat™) est mise en place dès le 14 novembre.

Le 15 novembre, la protéinémie est réévaluée, sans amélioration de l'hypoalbuminémie (Protéines totales = 23 g/L ; albumines = 14 g/L).

Face aux nombreux critères de gravité clinique (dysorexie, note d'état corporel à 1/5, perte de poids importante, épanchements cavitaires et œdèmes périphériques) et biologiques (hypoalbuminémie marquée), en l'absence d'amélioration clinique et biologique, et en accord avec les propriétaires, une gastro-duodéoscopie est réalisée le 16 novembre.

Macroscopiquement, la muqueuse gastrique est normale, tandis que la muqueuse duodénale est caractérisée par une granularité augmentée et des villosités de petite taille, régulièrement blanchâtres. De multiples biopsies per-endoscopiques sont réalisées, dont 6 dans l'estomac et 8 dans la partie proximale de l'intestin grêle. Des saignements en quantité modérée sont observés sur les sites de prélèvements.

L'analyse histologique des biopsies duodénales met en évidence une dilatation importante et une dysplasie des vaisseaux lymphatiques et sanguins au sein des villosités intestinales, associées à un œdème marqué de la muqueuse duodénale. Un infiltrat plasmocytaire discret à modéré est présent dans le chorion villositaire. Ces anomalies sont compatibles avec une lymphangiectasie caractérisée par une dysplasie lymphatique et un œdème marqué de la muqueuse.

L'analyse histologique des biopsies gastriques révèle une discrète hyperplasie de l'épithélium de revêtement, conséquence possible d'hyperacidité gastrique.

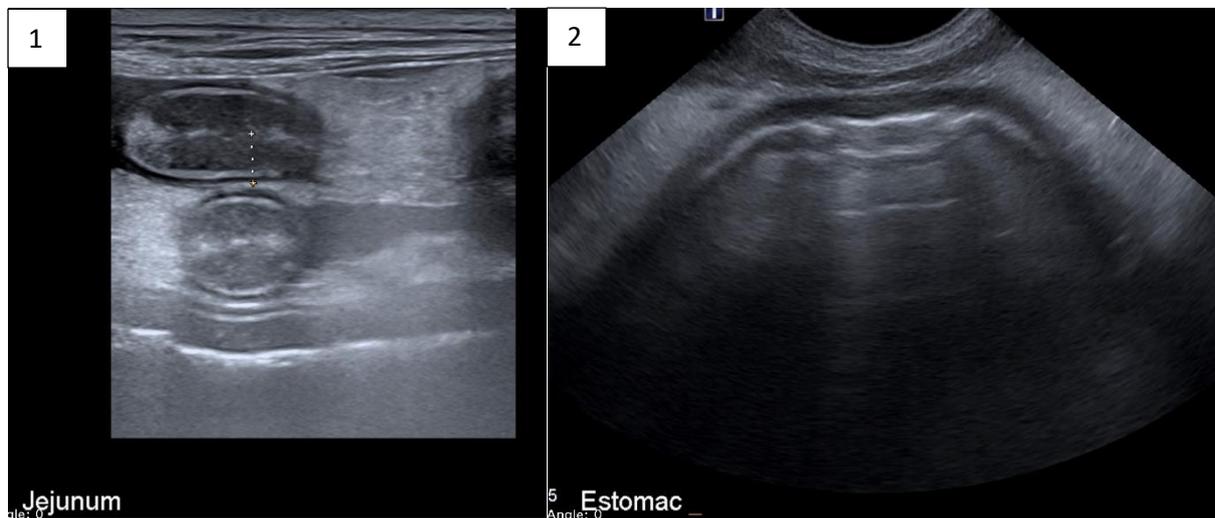


Figure 25 : Images échographiques de Hamilton réalisées le 14 novembre (Crédit photo : Service de médecine interne de VetAgro Sup)

1 : Epaissement très important de la muqueuse intestinale jéjunale (4,5 mm) avec un aspect hyperéchogène ; 2 : Epaissement diffus de la musculature gastrique et augmentation de l'épaisseur totale de la paroi gastrique (5,2 mm)

3.6 Diagnostic étiologique

Le diagnostic final est celui d'une lymphangiectasie intestinale secondaire à une dysplasie de la vascularisation lymphatique et sanguine des villosités intestinales, à l'origine d'une entéropathie exsudative. La lymphangiectasie est suspectée primitive et congénitale.

Le pronostic de ce type d'affection est très réservé. En effet, environ 50% des chiens atteints d'entéropathie exsudative ne répondent à aucun traitement, la médiane de survie étant alors de 12 mois (Simmerson *et al.*, 2014; Allenspach *et al.*, 2017; Craven, Washabau, 2019).

3.7 Proposition thérapeutique et suivi proposé

Le traitement mis en place dès le 16 novembre inclut une alimentation hyperdigestible pauvre en graisse (Royal Canin® Gastrointestinal Low Fat™), des glucocorticoïdes à dose immunosuppressive (prednisolone 1,5 mg/kg par voie orale, deux fois par jour pendant 8 jours, puis 1,5 mg/kg une fois par jour), ainsi qu'une vermifugation à large spectre (fenbendazole 50 mg/kg par voie orale, une fois par jour pendant 3 jours).

Une première injection de vitamine B12 est réalisée le 14 octobre puis le 20 novembre, par voie sous-cutanée, à hauteur de 50 µg/kg. Le protocole proposé est au rythme d'une injection par semaine pendant six semaines, puis une injection un mois plus tard.

Hamilton est hospitalisé pendant 10 jours, au cours desquels une amélioration clinique est observée, avec résolution de l'ascite et amélioration de la qualité des selles. Les paramètres biologiques s'améliorent progressivement, l'albumine atteignant 20 g/L. L'évolution de l'albumine sérique au cours de l'hospitalisation est présentée en [Figure 26](#).

Au cours de l'hospitalisation, du méléna ainsi qu'une anémie régénérative (hémoglobine = 7,6 g/dL ; réticulocytes = 218 000/mm³) sont mis en évidence, suspectés secondaires aux saignements observés sur les sites de biopsie, bien que cela soit une complication rarement observée. Un inhibiteur de la pompe à protons (pantoprazole 1 mg/kg par voie intraveineuse, deux fois par jour, puis oméprazole 1 mg/kg par voie orale, deux fois par jour), ainsi qu'un pansement digestif (sucralfate par voie orale, trois fois par jour) sont alors administrés.

Hamilton développe également en fin d'hospitalisation une cystite bactérienne, associée à une hématurie et une leucocyturie. L'examen bactériologique des urines se révèle positif pour *Klebsiella pneumoniae*, motivant l'ajout d'une antibiothérapie à base de céfalexine (15 mg/kg par voie orale, deux fois par jour).

Hamilton présente une dysorexie au cours de l'hospitalisation, motivant l'administration de mirtazapine (20 mg par voie orale, une fois par jour, en cas d'anorexie). Une aggravation de la perte de poids est également constatée (15,7 kg le 23 novembre, soit une perte de 2,8 kg en 10 jours). Un

retour au domicile est tenté le 23 novembre, afin d'évaluer son appétit en dehors du contexte d'hospitalisation.

Au premier rendez-vous de suivi une semaine plus tard, le 30 novembre, Hamilton présente une aggravation de de l'hypoalbuminémie (17 g/L) associée à de l'ascite, une dysorexie persistante et une perte de poids de 500 g. Une ration ménagère adaptée est alors instaurée, afin d'améliorer l'appétence (poulet, riz, courgettes, huile de colza et complément phospho-calcique). Hamilton présente alors un excellent appétit. L'ascite se résout une semaine plus tard, et l'albumine se stabilise à 20 g/L.

Les corticoïdes sont interrompus, initialement sans avis médical, le 15 décembre 2017, et ne sont pas réintroduits par la suite.

Par la suite, Hamilton présente une rémission clinique et biologique, avec une albuminémie dans les normes, autour de 35 g/L, une prise de poids régulière satisfaisante permettant un gain de 3 kg sur l'année 2018. L'évolution de l'albumine sérique est présentée dans la [Figure 27](#). Le 15 novembre 2021, soit trois ans après la prise en charge thérapeutique, Hamilton atteint un poids idéal de 22 kg pour une note d'état corporel de 3/5. A plusieurs reprises, une hypcobalaminémie est détectée et résolue par supplémentation par voie orale pendant 2 mois. Les contrôles cliniques et biologiques sont progressivement espacés (tous les 15 jours, puis tous les mois, puis tous les 3 mois...). En avril 2022, Lewis est toujours nourri avec une ration ménagère restreinte en lipides et est stable sur le plan clinique et biologique.

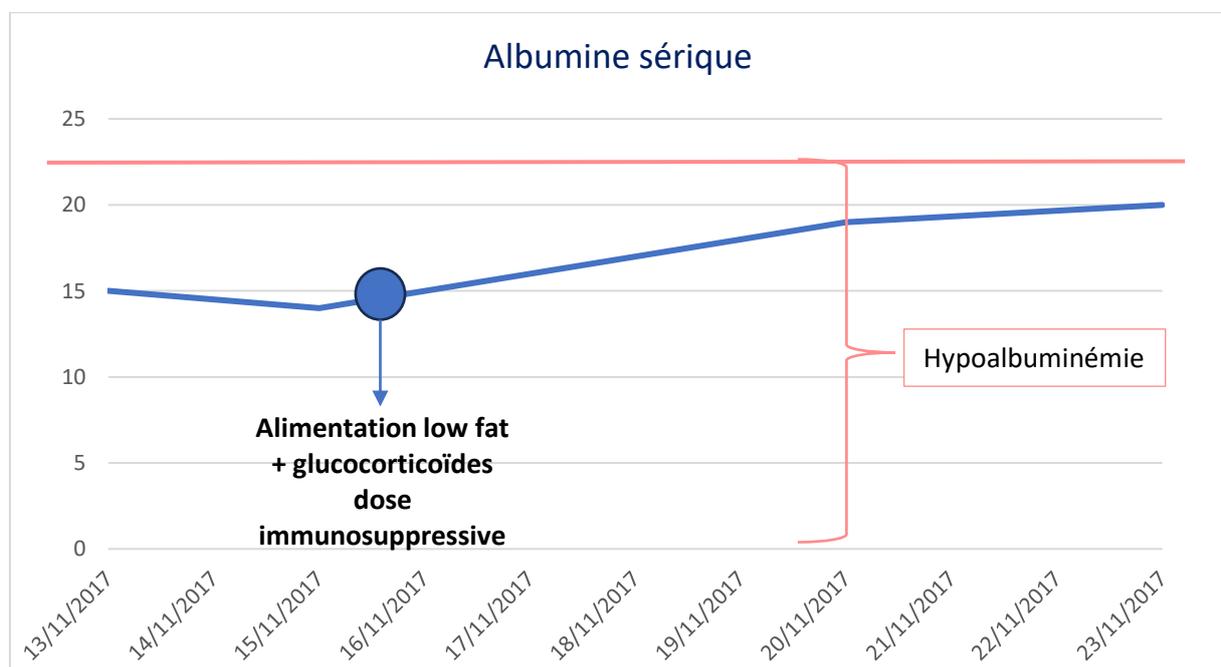


Figure 26 : Evolution de l'albumine sérique de Hamilton durant son hospitalisation entre le 13 et le 23 novembre 2017

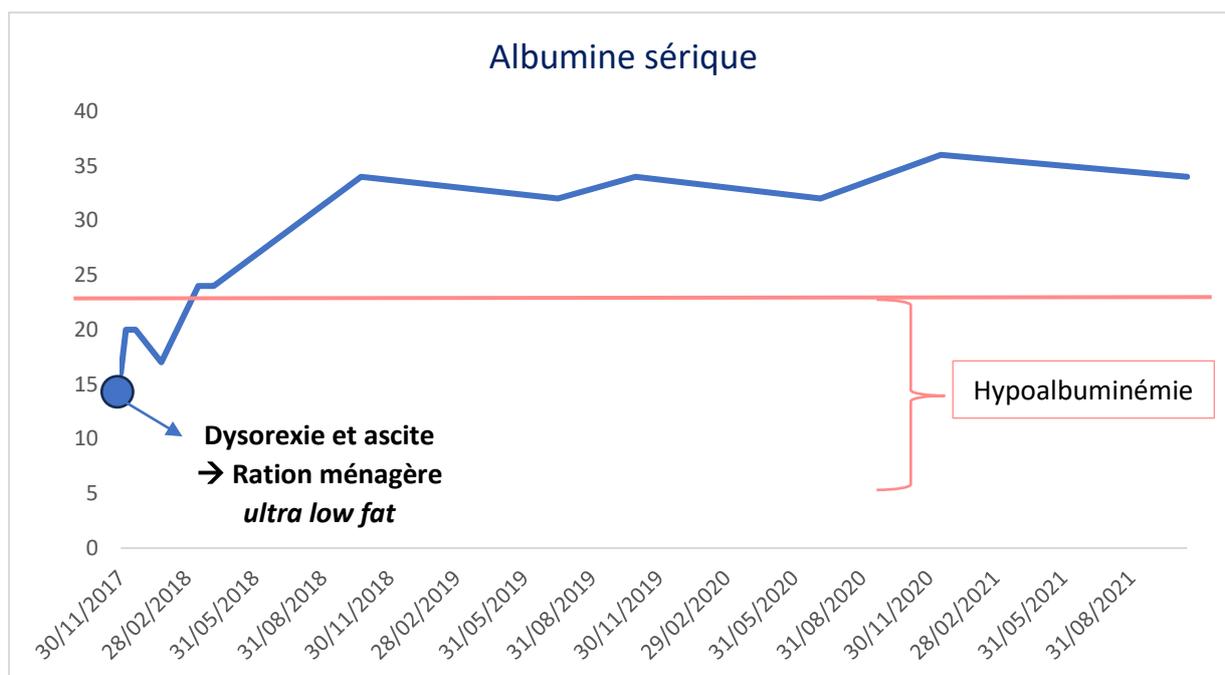


Figure 27 : Evolution de l'albumine sérique de Hamilton après hospitalisation, entre novembre 2017 et août 2021

3.8 Synthèse et discussion du cas

Dans le cas de Hamilton, plusieurs critères de gravité sont observés à l'admission : une perte de poids importante (supérieure à 20% de son poids) et rapide, une note d'état corporelle inférieure à 4/9, une dysorexie ainsi qu'une hypoalbuminémie sévère associée à un épanchement cavitaire et des œdèmes périphériques. La gravité du tableau clinique motive de suivre l'algorithme présenté en Figure 24. En effet, établir un diagnostic étiologique rapidement est essentiel pour assurer une prise en charge thérapeutique optimale.

Conformément à l'algorithme, la mise en évidence d'un épanchement cavitaire a motivé une ponction pour analyse, orientant vers un transsudat pur. L'ensemble des examens réalisables en première ligne ont été effectués :

- Une analyse d'urine ainsi qu'un rapport protéines/créatinine urinaires, permettant d'éliminer une origine rénale de l'hypoalbuminémie ;
- Une biochimie sanguine permettant de mettre en évidence une hypoalbuminémie, d'explorer une origine rénale ou hépatique de celle-ci, et de rechercher des complications biologiques (cholestérol, cobalamine) ;
- Un ionogramme sanguin permettant de rechercher d'autres complications biologiques liées à la diarrhée (calcium ionisé, magnésium ionisé, potassium, chlore)
- Une coproscopie par flottaison ;
- Une numération formule sanguine, dont le recours a pu être justifié dans un contexte de prise en charge d'urgence et de recherche d'une composante inflammatoire et/ou infectieuse.

Une échographie abdominale intervient rapidement dans la prise en charge diagnostique. A nouveau justifiée par la sévérité des signes cliniques et biologiques, ainsi que par les anomalies échographiques peu spécifiques (épaississement et hyperéchogénicité des muqueuses intestinales), une gastro-duodénoscopie couplée à des biopsies est réalisée deux jours plus tard. Cet examen a abouti à un diagnostic lésionnel (lymphangiectasie sans infiltrat inflammatoire), ce qui a guidé le choix vers une alimentation *low fat*, sans y ajouter les contraintes d'une alimentation peu immunogène.

La nécessité de l'administration de glucocorticoïdes à doses immunosuppressives constitue un point discutable, dans la mesure où ils ont été instaurés après réalisation de l'examen endoscopique, et en l'absence d'infiltration inflammatoire majeure à l'analyse histologique. Dans ce cas, l'initiation d'une corticothérapie à dose immunosuppressive n'est pas essentielle à la prise en charge thérapeutique, et peut même être préjudiciable, par les multiples effets secondaires possibles (catabolisme protéique musculaire, hyperlipidémie, thrombose...) (Craven, Washabau, 2019). Toutefois, leur recours a pu se justifier par la gravité de la présentation clinique et le choix du propriétaire d'un essai thérapeutique face à un pronostic réservé.

Enfin, ce cas illustre bien l'importance de l'alimentation, comme pierre angulaire du traitement de certaines entéropathies exsudatives, ainsi que les avantages conférés par une ration ménagère. En effet, dans le cas de Hamilton, l'introduction d'une ration ménagère a permis d'améliorer l'appétence de la ration et ainsi de résoudre les épisodes de dysorexie, qui compromettaient la rémission clinique et biologique.

4. Entéropathie inflammatoire chronique chez Nala, chienne stérilisée de 2 ans

4.1 Commémoratifs, anamnèse et motif de consultation

Nala est un chien Beauceron femelle stérilisée de 2 ans, présentée le 4 décembre 2018 au service de médecine interne du Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire de VetAgro Sup, pour difficulté à prendre du poids associée à une polyphagie, évoluant depuis son acquisition, et vomissements chroniques évoluant depuis 3 semaines.

Nala vit en appartement avec sorties régulières, et fréquente quotidiennement de multiples congénères. Elle est correctement vaccinée avec les valences CHPPiL4, vermifugée tous les 3 mois avec du Drontal® (fébantel, pyrantel, praziquantel) et traitée contre les parasites externes tous les mois avec de l'Advantix® (imidaclopride, perméthrine). Elle est nourrie avec des croquettes Royal Canin® Junior Large Dog™ à hauteur de 700 g de croquettes par jour.

Parmi ses antécédents pathologiques figure une probable incompétence sphinctérienne apparue avant la stérilisation, avec suspicion de vessie pelvienne, à l'origine d'une malpropreté urinaire depuis l'âge de 3 mois. Cette incontinence urinaire se résout par la mise en place de mesures hygiéniques, en adaptant le moment des sorties selon l'état de réplétion de la vessie.

Depuis son acquisition à l'âge de 2 mois, Nala présente une polyphagie, ainsi qu'un comportement de pica (ingestion de papier, torchons, contenu de la poubelle, terre et herbe...). La propriétaire rapporte également que Nala baille souvent. Ces manifestations peuvent être interprétées comme des signes d'inconfort abdominal.

Depuis trois semaines, Nala présente également des vomissements (une fois par jour, le matin, à jeun) contenant du suc gastrique et de l'herbe, sans répercussion sur l'état général. A cela s'ajoute une difficulté à prendre du poids malgré une augmentation importante de la ration (multipliée par 1,8) par rapport à la dose recommandée pour son poids, soit 400 g. Par ailleurs, Nala émet des selles plutôt claires, plus ou moins moulées en fonction des jours, à une fréquence de deux fois par jour. Sa prise de boisson est stable, quantifiée à 2 litres par jour, soit 65 mL/kg/jour.

4.2 Analyse qualitative et quantitative de la ration

L'analyse de la ration est effectuée à l'aide d'un logiciel de nutrition (VetNutri 2®). Nala pèse 31 kg, et son poids idéal est estimé à 35 kg. Les besoins journaliers de Nala (1492 kcal) sont estimés sur VetNutri 2™ pour une NEC de 2,5/5, pour un chien présentant un niveau d'activité normal (3h) et stérilisé.

Nala reçoit chaque jour 700 g de croquettes Royal Canin® Junior Large Dog™. Cette ration représente une énergie totale de 2669 kcal, considérée comme couvrant 179% des besoins énergétiques journaliers de Nala.

4.3 Examen clinique général

Nala est alerte. Elle présente un état d'hydratation normal, sa température rectale est évaluée à 39°C, et la palpation des nœuds lymphatiques périphériques ne révèle pas d'anomalie. Nala pèse 31 kg. Elle présente une note d'état corporel évaluée à 2,5/5.

L'examen de l'appareil cardio-vasculaire met en évidence une fréquence cardiaque de 108 battements par minute, un pouls frappé et concordant avec le choc précordial, et l'auscultation ne révèle pas d'anomalie. L'auscultation pulmonaire ne révèle pas d'anomalie, et Nala présente une polypnée.

La palpation abdominale est souple et ne provoque pas de manifestation de douleur.

L'examen de l'appareil uro-génital met en évidence une vulve encapuchonnée.

4.4 Synthèse clinique et anamnestique

Nala est un chien Beauceron femelle stérilisée de 2 ans, présentant une polyphagie, un comportement de pica et une difficulté à prendre du poids malgré un apport énergétique en inadéquation avec le besoin quotidien (nettement supérieur) évoluant depuis son acquisition à l'âge de 2 mois et en aggravation depuis 3 semaines, associés à une note d'état corporel de 2,5/5 ce jour. Nala présente également des vomissements chroniques de sucs gastriques depuis 3 semaines, à jeun, sans répercussion sur l'état général.

4.5 Principales hypothèses diagnostiques

Un syndrome de malassimilation est envisagé en priorité, soit d'origine extra-digestive (insuffisance pancréatique exocrine, shunt porto-systémique, diabète sucré, hypocorticisme), soit d'origine digestive (parasitose digestive, dysbiose, entéropathie inflammatoire chronique répondant à un changement alimentaire, aux antibiotiques ou aux immunosuppresseurs, lymphangiectasie congénitale, hypocobalaminémie congénitale).

Si les vomissements sont indépendants des autres symptômes, deux hypothèses majeures sont envisagées pour les expliquer, à savoir une gastrite chronique ou un corps étranger gastrique non occlusif. Les hypothèses diagnostiques sont présentées dans le Tableau XX.

Tableau XX : Hiérarchisation des hypothèses diagnostiques dans le cas de Nala

Affection	Éléments cliniques ou épidémiologiques en faveur	Éléments cliniques ou épidémiologiques en défaveurs
1) Insuffisance pancréatique exocrine	<ul style="list-style-type: none"> • Polyphagie, pica, difficultés à prendre du poids • Selles claires et parfois peu moulées 	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestation précoce des signes cliniques
2) Giardiose	<ul style="list-style-type: none"> • Possible infestation à l'élevage (observation des symptômes dès 2 mois) • Prévalence importante 	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de diarrhée franche • Explique difficilement l'apparition de vomissements depuis 3 semaines
3) Entéropathie inflammatoire chronique	<ul style="list-style-type: none"> • Polyphagie, pica, difficultés à prendre du poids 	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestation précoce des symptômes (2 mois)
4) Shunt porto-systémique	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestation des symptômes à 2 mois • Difficulté à prendre du poids • Troubles digestifs 	<ul style="list-style-type: none"> • Absence de symptômes nerveux ou urinaires • Pas d'intolérance aux anesthésiques rapportés après la stérilisation
5) Hypocobalaminémie congénitale	<ul style="list-style-type: none"> • Age cohérent avec une origine congénitale • Troubles digestifs et difficultés à prendre du poids 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de prédisposition raciale
6) Lymphangiectasie primaire	<ul style="list-style-type: none"> • Age de manifestation des symptômes cohérent avec une origine congénitale 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de dysorexie/anorexie • Pas de manifestation clinique d'hypoalbuminémie sévère
7) Hypocorticisme atypique	<ul style="list-style-type: none"> • Vomissements chroniques et selles molles • Difficultés à prendre du poids 	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestation précoce des signes cliniques (2 mois) • Pas de fatigue ni de dysorexie/anorexie
8) Diabète sucré	<ul style="list-style-type: none"> • Polyphagie et difficultés à prendre du poids 	<ul style="list-style-type: none"> • Très faible prévalence du diabète juvénile • Pas de polydipsie
9) Gastrite chronique	<ul style="list-style-type: none"> • Vomissements chroniques et pica 	<ul style="list-style-type: none"> • N'explique pas l'amaigrissement et la polyphagie
10) Corps étranger gastrique non occlusif	<ul style="list-style-type: none"> • Vomissements chroniques et pica 	<ul style="list-style-type: none"> • N'explique pas l'amaigrissement et la polyphagie • Absence de dysorexie

4.6 Examens complémentaires

Les premiers examens complémentaires mis en œuvre le jour de la consultation ont pour objectif d'exclure une cause-extra digestive (biochimie sanguine, analyse d'urines, et numération formule sanguine) et parasitaire (coproscopie par flottation), et d'explorer certaines causes digestives par réalisation d'un bilan de malassimilation et mesure de l'albuminémie.

Une biochimie sanguine (glycémie, urée, créatinine, PAI, ALAT, protéines totales, albumines, globulines, cholestérol) est sans anomalie, hormis une augmentation de l'urée à 11,5 mmol/L, compatible avec une déshydratation subclinique, sans pouvoir exclure des saignements digestifs. Ces résultats ne sont pas en faveur d'une insuffisance hépato-biliaire. De plus, la lipase DGGR est mesurée à 1 U/L et est en défaveur d'une pancréatite.

Une analyse d'urines prélevées sur miction spontanée met en évidence des urines hypersthénuriques (densité urinaire = 1,038), sans anomalie significative à la bandelette urinaire. Les résultats de l'analyse d'urines confrontés à la glycémie permettent d'exclure un diabète sucré.

Une numération formule sanguine met en évidence une discrète hémococoncentration (hématocrite = 53% ; hémoglobine = 19,4 g/dL) compatibles en priorité avec une déshydratation.

Un bilan de malassimilation est réalisé et met en évidence une augmentation importante de la cTLI (supérieur à 50 ng/mL), non spécifique et permettant d'exclure une insuffisance pancréatique exocrine. De plus, la folatémie et la cobalaminémie sont dosées et révèlent une augmentation des folates (supérieur à 24 µg/L), suggérant l'existence d'une dysbiose.

Enfin, une coproscopie par flottation est réalisée sur des selles prélevées pendant 3 jours, et met en évidence la présence de kystes de *Giardia spp.*

A l'issue de ces premières investigations, une vermifugation active contre *Giardia spp* est prescrite (fenbendazole 50 mg/kg par voie orale, une fois par jour pendant 3 jours), et dans l'hypothèse d'une dysbiose intestinale, une antibiothérapie est initiée (métronidazole 12,5 mg/kg par voie orale, matin et soir pendant 3 semaines).

A l'arrêt du métronidazole, le 29 décembre, Nala présente de la diarrhée, une récurrence des vomissements ainsi qu'une baisse d'appétit. Une échographie abdominale est alors réalisée le 4 janvier, et met en évidence un épaissement modéré de la paroi stomacale, sans modification de l'échostructure. La musculature de certaines anses jéjunales est de taille discrètement augmentée, mais l'épaisseur de la paroi reste dans les limites de la normale. Enfin, le nœud lymphatique gastrique droit est de taille modérément augmentée, de forme arrondie et diffusément hypoéchogène.

L'ensemble de ces anomalies, non spécifiques, motivent la réalisation d'une endoscopie par voie haute (gastro-duodénoscopie) le 8 janvier. Dans l'attente de cet examen, un traitement symptomatique anti-émétique est prescrit (maropitant 2 mg/kg par voie orale, une fois par jour pendant 7 jours), et une transition alimentaire vers une alimentation hypoallergénique (Royal Canin® Hypoallergenic) est effectuée, à hauteur de 530 g de croquettes par jour, soit 1,5 fois ses besoins énergétiques estimés.

Macroscopiquement, la gastro-duodénoscopie révèle la présence de petits follicules en quantité discrète dans le corps de l'estomac, ainsi qu'une abrasion des villosités sur les dix premiers centimètres du duodénum. Huit biopsies sont réalisées dans l'estomac, et 9 dans le duodénum.

L'analyse histologique des prélèvements endoscopiques gastriques met en évidence une gastrite lymphocytaire diffuse modérée à marquée, une gastrite atrophique multifocale ainsi que la présence de nombreux *Helicobacters* en profondeur de la muqueuse. L'analyse histologique des prélèvements duodénaux révèle une entérite lymphoplasmocytaire modérée à focalement marquée, accompagnée d'une désorganisation de la barrière muqueuse entre l'épithélium de revêtement et le chorion, concernant quelques villosités. En effet, des cellules accumulées dans le chorion semblent désorganiser le faisceau de cellules musculaires lisses issu de la musculature.

4.7 Diagnostic étiologique

Le diagnostic lésionnel est celui d'une gastro-duodénite lymphoplasmocytaire modérée à marquée.

Le pronostic de ce type d'affection dépend de la réponse aux épreuves thérapeutiques. Parmi les chiens présentant une entéropathie chronique, 55 à 65% répondent à un essai thérapeutique alimentaire, 10% répondent à l'administration d'antibiotiques, et 19 à 22% répondent à l'administration d'immunosuppresseurs, tandis qu'une petite proportion de cas ne répondent à aucun essai thérapeutique et sont dits réfractaires (Allenspach *et al.*, 2007; Mandigers *et al.*, 2010; Allenspach *et al.*, 2016; Volkmann *et al.*, 2017).

4.8 Proposition thérapeutique et suivi proposé

Les résultats histopathologiques motivent le maintien de l'alimentation hypoallergénique (Royal Canin® Hypoallergenic), afin de réaliser un essai thérapeutique pendant 2 à 4 semaines.

Durant cet essai thérapeutique, pendant un mois, aucune amélioration clinique n'est observée. Les vomissements sont observés à hauteur d'une à deux fois par semaine, les selles sont peu moulées, et le pica s'accroît (coprophagie, destruction). Le poids de Nala est stable et son état général est conservé.

Le 12 février 2019, l'administration d'un glucocorticoïde à dose immunosuppressive est initiée (budésonide 3 mg/m² par voie orale, une fois par jour) pendant 30 jours. Un contrôle au 15^{ème} jour de traitement est très concluant, Nala présentant des selles moulées, une absence de vomissements et une absence de pica. Toutefois, la polyphagie est toujours observée et une polyuro-polydipsie est rapportée, en priorité imputable aux glucocorticoïdes. Un essai d'interruption du traitement est tenté, mais entraîne une reprise du comportement de pica et motive la reprise du traitement.

Le 21 mars, en raison des effets secondaires imputés au budésonide (polyphagie, polyuro-polydipsie modérée à marquée avec une prise de boisson évaluée à plus de 160 mL/kg/jour), le traitement est finalement progressivement arrêté. Une analyse d'urines est réalisée et met en évidence des urines hypersthénuriques (densité urinaire = 1,038) ainsi qu'une glycosurie (une croix de glucose à la bandelette urinaire). La glycémie n'est pas explorée, mais une analyse d'urines de contrôle réalisée quelques semaines plus tard ne révélera pas de glycosurie.

Nala reçoit alors de l'oméprazole, un inhibiteur des pompes à protons (1 mg/kg par voie orale, matin et soir) par cure d'un mois environ, ce qui permet de stabiliser les symptômes jusqu'en juin 2020. Les vomissements réapparaissent alors, malgré l'administration d'oméprazole. Un nouvel aliment hypoallergénique (Royal Canin® Anallergenic) est introduit pendant plusieurs semaines, sans succès. Une ration ménagère est alors élaborée et permet l'absence de vomissements pendant environ six mois.

En mars 2021, la récurrence des signes cliniques (vomissements, pica, selles molles) motive l'administration de glucocorticoïdes à dose immunosuppressive (prednisolone 1 mg/kg par voie orale deux fois par jour) couplée à un second immunosuppresseur, le chlorambucil (2 mg par jour). En raison de l'apparition d'effets secondaires imputables à la prednisolone (polyuro-polydipsie, amyotrophie, pelade), la corticothérapie est progressivement diminuée puis arrêtée au bout de quatre mois. L'arrêt de la corticothérapie coïncide avec la récurrence de vomissements quotidiens. Des probiotiques (Vivomixx®) sont alors administrés plusieurs semaines, sans amélioration des signes cliniques. La dose de chlorambucil est donc doublée (4 mg par jour), et la prednisolone est réintroduite (0,2 mg/kg un jour sur deux).

En novembre 2021, Nala présente un épisode de diarrhée profuse avec méléna et dysorexie. Une échographie abdominale est réalisée et permet de mettre en évidence plusieurs ulcères gastriques et duodénaux, non perforants. L'image échographique de l'un des ulcères gastriques observé est présentée en [Figure 28](#). Les glucocorticoïdes peuvent favoriser l'apparition d'ulcères gastro-intestinaux. Un traitement symptomatique est alors mis en place (sucrafalte, oméprazole). A cette occasion, une hypcobalaminémie est également mise en évidence, motivant une supplémentation par voie orale. Une amélioration clinique est notée, et une disparition des ulcères digestifs est notée à l'examen échographique deux mois plus tard.

Depuis les deux dernières années, la stabilisation clinique de Nala est difficile à obtenir et les vomissements chroniques persistent. L'une des principales difficultés réside dans le fait de déterminer la dose minimale efficace permettant un contrôle satisfaisant de l'entéropathie chronique, tout en limitant les effets secondaires indésirables de la corticothérapie.

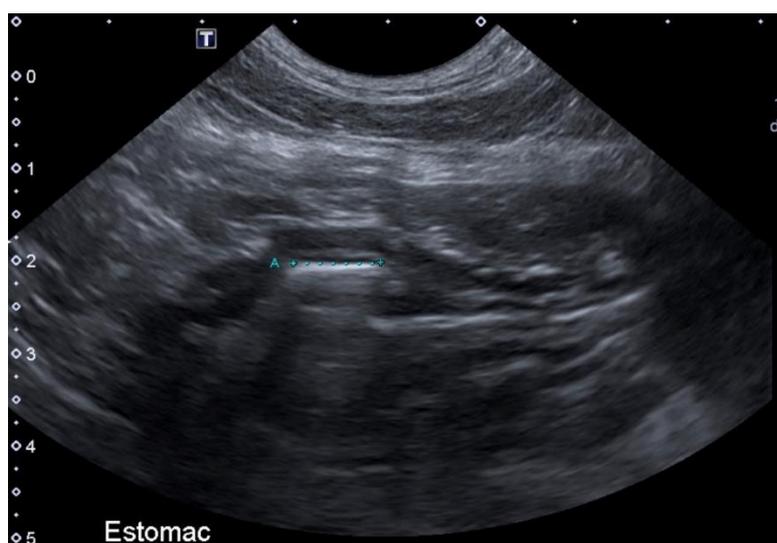


Figure 28 : Image échographique d'un ulcère gastrique non perforant (pointillés bleus) chez Nala en novembre 2021 (Crédit photo : Service de médecine interne de VetAgro Sup)

4.9 Synthèse et discussion du cas

L'absence de critère de gravité chez Nala motive de s'appuyer sur l'algorithme présenté en [Figure 23](#). Un défaut d'apport nutritionnel est écarté, puis les examens de première intention recommandés sont réalisés (analyse d'urine, biochimie sanguine, bilan de malassimilation, coproscopie). Une numération formule sanguine est également réalisée, son utilité se justifiant peu dans ce cas.

A l'issue de ces premiers examens, une vermifugation large spectre est prescrite, l'alimentation n'est pas modifiée et des antibiotiques sont administrés pendant 3 semaines (métronidazole). A la lumière des recommandations actuelles, qui divergent de l'époque de la prise en charge de Nala, le choix d'initier une antibiothérapie comme premier essai thérapeutique est critiquable (Cerquetella *et al.*, 2020). En effet, un essai alimentaire aurait pu être instauré en premier lieu. D'autre part, on sait désormais qu'une antibiothérapie peut aggraver une dysbiose préexistante, et même engendrer une altération durable du microbiote chez un chien sain (Igarashi *et al.*, 2014; Pilla *et al.*, 2020).

Qui plus est, la suspicion d'une dysbiose intestinale s'est fondée sur une augmentation des folates, or l'on sait que la spécificité de ce test est médiocre. Nouvellement disponible, l'indice de dysbiose intestinal pourrait devenir un outil utilisé en routine pour détecter une dysbiose (AlShawaqfeh *et al.*, 2017). De plus, en première intention, afin de moduler le microbiote lors de suspicion de dysbiose, le recours aux prébiotiques et aux probiotiques pourrait être une alternative prometteuse, bien que les preuves scientifiques manquent quant à leur effet bénéfique lors d'entéropathie chronique.

A l'arrêt de l'antibiothérapie, les signes cliniques de Nala récidivent, ce qui est fréquemment rapporté dans la littérature. En effet, parmi les chiens atteints d'entéropathie chronique et répondant initialement à une antibiothérapie, les signes cliniques rechutent chez 80% d'entre eux à l'arrêt du traitement (Allenspach *et al.*, 2016; Dandrieux, 2016; Dandrieux *et al.*, 2019). Cette récurrence associée à une dysorexie justifie la réalisation d'une échographie abdominale, conformément à l'arbre décisionnel. Les anomalies échographiques motivent ensuite la réalisation d'une gastro-duodénoscopie. Dans l'attente des résultats histopathologiques, un essai thérapeutique alimentaire est initié (aliment hypoallergénique), et maintenu une fois que l'analyse histologique révèle une infiltration inflammatoire modérée à marquée.

L'essai thérapeutique alimentaire n'étant pas concluant, des glucocorticoïdes à doses immunosuppressives sont initiés. Leur utilité se justifie par l'existence d'un infiltrat inflammatoire, toutefois un second essai alimentaire aurait pu être tenté, associé à des méthodes de modulation douce du microbiote. Des probiotiques ont été mis en place quelques mois plus tard, mais sans amélioration des signes cliniques. L'administration d'immunosuppresseurs a permis chez Nala une amélioration clinique, avec toutefois de nombreux effets secondaires associés (polyuro-polydipsie, polyphagie, ulcères gastro-intestinaux, pelade, amyotrophie). Dès lors, la difficulté réside dans la recherche de la dose minimale efficace.

Le recours à la transplantation de microbiote fécal aurait pu être envisagé dans le cas de Nala, à plusieurs étapes de sa prise en charge (par exemple après l'examen endoscopique, puis au moment des différentes récurrences). Toutefois, les signes cliniques (vomissements) étant plus probablement imputables à la gastrite, la question de l'efficacité d'une instillation par voie basse peut se poser. Une instillation par voie haute, sous forme de gélules, pourrait être plus adéquate.

Conclusion

La suspicion clinique d'un syndrome de malassimilation chez le chien peut représenter un défi pour le clinicien, en particulier lors d'entéropathie exsudative, où les troubles digestifs peuvent être absents.

La prise en charge d'un syndrome de malassimilation nécessite de recourir à une démarche décisionnelle individualisée. La gravité des signes cliniques, ainsi que la réponse aux traitements d'épreuves guident le choix et la hiérarchie des examens complémentaires à déployer. Il revient au vétérinaire d'intégrer, dans le choix de sa démarche diagnostique, les éléments du contexte clinique et épidémiologique de l'animal, mais également ceux du contexte économique et social du propriétaire.

Après exclusion des causes extra-digestives et d'une origine parasitaire, l'absence d'urgence diagnostique chez un animal en bon état général autorise la réalisation d'épreuves thérapeutiques successives. Au contraire, face à un animal débilité, la suspicion d'une affection sous-jacente grave telle qu'un processus néoplasique ou une lymphangiectasie justifie une démarche séquentielle accélérée, et le recours à des examens plus invasifs tels qu'une endoscopie ou une laparotomie exploratrice avec biopsies. Finalement, les voies diagnostiques lésionnelles et thérapeutiques sont étroitement mêlées, et le clinicien doit tirer profit de leur complémentarité.

La mise en évidence d'un syndrome de malassimilation, quelle qu'en soit la cause, doit motiver l'exploration et le traitement de complications telles qu'une hypocobalaminémie, car leur présence peut compromettre une rémission clinique.

Les essais thérapeutiques alimentaires interviennent précocement dans la démarche diagnostique, après élimination d'une origine extra-digestive ou parasitaire. Une cause alimentaire devrait toujours être explorée, puisqu'une majorité des chiens atteints d'entéropathie chronique répondent à un simple changement alimentaire. Ces essais sont inclus dans une démarche diagnostique hiérarchisée, et nécessitent l'adhésion totale du propriétaire pour assurer une bonne observance. Si elle ne suffit pas toujours, la gestion nutritionnelle est parfois l'unique thérapie nécessaire à l'obtention et au maintien d'une rémission clinique. Selon l'affection sous-jacente, l'alimentation devra respecter un cahier des charges spécifiques. Dans certains cas, et bien que de plus en plus d'options industrielles de qualité s'offrent au clinicien, le recours à une ration ménagère peut être nécessaire pour répondre à l'ensemble des besoins spécifiques, ou pour pallier à une appétence insuffisante.

Lors de nombreuses affections intestinales, bien que l'on ne sache pas précisément si ce déséquilibre en est la cause ou la conséquence, le microbiote présente une modification de sa composition et/ou de sa richesse. On parle alors de dysbiose. La muqueuse digestive est alors davantage sensible aux bactéries entéropathogènes ainsi qu'aux facteurs pro-inflammatoires. Par le passé, la présence d'une dysbiose était traditionnellement évoquée lors de mise en évidence d'une hyperfolatémie et d'une hypocobalaminémie. Toutefois, on sait aujourd'hui que ces tests manquent de sensibilité et de spécificité. De nouvelles méthodes moléculaires émergent et permettent de caractériser le microbiote bactérien de façon plus précise. L'index de dysbiose, un nouvel outil moléculaire non invasif, permet une approche du microbiote intestinal en évaluant le microbiote fécal, et s'avère prometteur dans l'évaluation et le suivi d'un état de dysbiose.

Le recours aux antibiotiques comme épreuve thérapeutique systématique est de plus en plus remis en cause par la communauté scientifique, à la lumière du risque d'antibiorésistance et du lien étroit entre santé humaine et animale, mais également par l'altération durable du microbiote qui en résulte. Les

rôles d'un microbiote équilibré sont multiples et semblent concourir au maintien de la bonne santé de l'hôte : les micro-organismes apportent des nutriments par l'intermédiaire de leur métabolisme, défendent l'hôte contre les entéropathogènes, interviennent dans le développement et la régulation du système immunitaire de l'hôte... De ce constat émergent des méthodes de modulation du microbiote, visant à le préserver ou à en restaurer la richesse et la diversité. Bien que des preuves scientifiques solides doivent être apportées quant à leur efficacité et leur innocuité à long terme, l'usage des prébiotiques, probiotiques, symbiotiques et de la transplantation du microbiote fécal constituent des voies thérapeutiques prometteuses lors d'entéropathie chronique chez le chien. De plus amples avancées dans la compréhension du microbiote pourraient fournir de précieuses informations pour améliorer les régimes alimentaires, identifier les biomarqueurs de maladies gastro-intestinales et développer des thérapies ciblées contre ces dernières, tout en s'adaptant au profil unique du microbiote intestinal de chaque malade.

Bibliographie

- ABBA, C., MUSSA, P. P., VERCELLI, A. et RAVIRI, G., 2005. Essential fatty acids supplementation in different-stage atopic dogs fed on a controlled diet. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. 2005. Vol. 89, n° 3-6, pp. 203-207. DOI 10.1111/j.1439-0396.2005.00541.x.
- ADAM, Rodney D., 2021. Giardia duodenalis: Biology and Pathogenesis. *Clinical Microbiology Reviews*. 15 décembre 2021. Vol. 34, n° 4, pp. e0002419. DOI 10.1128/CMR.00024-19.
- AKIYOSHI, Makoto, HISASUE, Masaharu et AKIYOSHI, Masami, 2017. Clinicopathological Findings and Prognosis in Canine Cases Diagnosed As Primary Hypoplasia of the Portal Vein. *Frontiers in Veterinary Science*. 21 décembre 2017. Vol. 4, pp. 224. DOI 10.3389/fvets.2017.00224.
- ALLAIN, Thibault, FEKETE, Elena et BURET, Andre G., 2019. Giardia Cysteine Proteases: The Teeth behind the Smile. *Trends in Parasitology*. août 2019. Vol. 35, n° 8, pp. 636-648. DOI 10.1016/j.pt.2019.06.003.
- ALLENSPACH, K., CULVERWELL, C. et CHAN, D., 2016. Long-term outcome in dogs with chronic enteropathies: 203 cases. *The Veterinary Record*. 9 avril 2016. Vol. 178, n° 15, pp. 368. DOI 10.1136/vr.103557.
- ALLENSPACH, K. et GASCHEN, F., 2003. [Chronic intestinal diseases in the dog: a review]. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde*. mai 2003. Vol. 145, n° 5, pp. 209-219, 221-222. DOI 10.1024/0036-7281.145.5.209.
- ALLENSPACH, K., RIZZO, J., JERGENS, A. E. et CHANG, Y. M., 2017. Hypovitaminosis D is associated with negative outcome in dogs with protein losing enteropathy: a retrospective study of 43 cases. *BMC Veterinary Research*. 8 avril 2017. Vol. 13, pp. 96. DOI 10.1186/s12917-017-1022-7.
- ALLENSPACH, K., WIELAND, B., GRÖNE, A. et GASCHEN, F., 2007. Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. août 2007. Vol. 21, n° 4, pp. 700-708. DOI 10.1892/0891-6640(2007)21.
- ALLENSPACH, Karin, 2011. Clinical immunology and immunopathology of the canine and feline intestine. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. mars 2011. Vol. 41, n° 2, pp. 345-360. DOI 10.1016/j.cvsm.2011.01.004.
- ALLENSPACH, Karin A., MOCHEL, Jonathan P., DU, Yingzhou, PRIESTNALL, Simon L., MOORE, Frances, SLAYTER, Michael, RODRIGUES, Aline, ACKERMANN, Mark, KROCKENBERGER, Mark, MANSELL, Joanne, WSAVA GI STANDARDIZATION WORKING GROUP, LUCKSCHANDER, Nicole, WANG, Chong, SUCHODOLSKI, Jan, BERGHOFF, Nora et JERGENS, Albert E., 2019. Correlating Gastrointestinal Histopathologic Changes to Clinical Disease Activity in Dogs With Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *Veterinary Pathology*. mai 2019. Vol. 56, n° 3, pp. 435-443. DOI 10.1177/0300985818813090.
- ALSHAWAQFEH, M. K., WAJID, B., MINAMOTO, Y., MARKEL, M., LIDBURY, J. A., STEINER, J. M., SERPEDIN, E. et SUCHODOLSKI, J. S., 2017. A dysbiosis index to assess microbial changes in fecal samples of dogs with chronic inflammatory enteropathy. *FEMS microbiology ecology*. 1 novembre 2017. Vol. 93, n° 11. DOI 10.1093/femsec/fix136.

- ALVAREZ, Maria Saiz, HERRERÍA-BUSTILLO, Vicente, UTSET, Artur Font et MARTÍNEZ, Jorge, 2015. Juvenile Diabetes Mellitus and Concurrent Exocrine Pancreatic Insufficiency in a Labrador Retriever: Long-Term Management. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2015. Vol. 51, n° 6, pp. 419-423. DOI 10.5326/JAAHA-MS-6283.
- ALVES DE OLIVEIRA, L., 2022. La digestibilité. In : *Cours de nutrition de VetAgroSup*. Marcy l'Etoile. pp. 21.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. janvier 2013. Vol. 36 Suppl 1, n° Suppl 1, pp. S67-74. DOI 10.2337/dc13-S067.
- ANDRÈS, E., SERRAJ, K., ZHU, J. et VERMORKEN, A. J. M., 2013. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. juin 2013. Vol. 106, n° 6, pp. 505-515. DOI 10.1093/qjmed/hct051.
- ANKER, S. D. et COATS, A. J., 1999. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest*. mars 1999. Vol. 115, n° 3, pp. 836-847. DOI 10.1378/chest.115.3.836.
- APPLETON, D. J., RAND, J. S. et SUNVOLD, G. D., 2001. Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with weight gain. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. décembre 2001. Vol. 3, n° 4, pp. 211-228. DOI 10.1053/jfms.2001.0138.
- ARGILÉS, Josep M., BUSQUETS, Silvia, MOORE-CARRASCO, Rodrigo, FIGUERAS, Maite, ALMENDRO, Vanessa et LÓPEZ-SORIANO, Francisco J., 2007. Targets in clinical oncology: the metabolic environment of the patient. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library*. 1 mai 2007. Vol. 12, pp. 3024-3051. DOI 10.2741/2293.
- ARPAILLANGE, C., N'GUYEN, P. et LOUKIL, L., 1997. Chronic diarrhoea in a dog: diagnostic and therapeutical approach [gastroenterology]. *Point Veterinaire*. 1997.
- BALKMAN, Cheryl, 2009. Hepatobiliary neoplasia in dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. mai 2009. Vol. 39, n° 3, pp. 617-625. DOI 10.1016/j.cvsm.2009.01.001.
- BAMIAS, Giorgos, MARINI, Marco, MOSKALUK, Christopher A., ODASHIMA, Masaru, ROSS, William G., RIVERA-NIEVES, Jesús et COMINELLI, Fabio, 2002. Down-regulation of intestinal lymphocyte activation and Th1 cytokine production by antibiotic therapy in a murine model of Crohn's disease. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*. 1 novembre 2002. Vol. 169, n° 9, pp. 5308-5314. DOI 10.4049/jimmunol.169.9.5308.
- BAOTHMAN, Othman A., ZAMZAMI, Mazin A., TAHER, Ibrahim, ABUBAKER, Jehad et ABU-FARHA, Mohamed, 2016. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids in Health and Disease*. 18 juin 2016. Vol. 15, pp. 108. DOI 10.1186/s12944-016-0278-4.
- BARAL, Randolph et PETERSON, Mark, 2012. Thyroid gland disorders. In : *The Cat : Clinical Medicine and Management*. Elsevier Saunders. pp. 571-592.
- BARASH, N. R., MALONEY, J. G., SINGER, S. M. et DAWSON, S. C., 2017. Giardia Alters Commensal Microbial Diversity throughout the Murine Gut. *Infection and Immunity*. juin 2017. Vol. 85, n° 6, pp. e00948-16. DOI 10.1128/IAI.00948-16.

- BARBER, Lisa G., 2007. Thyroid tumors in dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. juillet 2007. Vol. 37, n° 4, pp. 755-773, vii. DOI 10.1016/j.cvsm.2007.03.008.
- BARBERET, Virginie, 2020. Imaging of the gastrointestinal tract, liver and pancreas. In : HALL, E. J., WILLIAMS, David A. et KATHRANI, Aarti (éd.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology, 3rd edition*. Gloucester (UK) : British Small Animal Veterinary Association. pp. 231-243.
- BARKO, P. C., MCMICHAEL, M. A., SWANSON, K. S. et WILLIAMS, D. A., 2018. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. janvier 2018. Vol. 32, n° 1, pp. 9-25. DOI 10.1111/jvim.14875.
- BARKO, Patrick C. et WILLIAMS, David A., 2018. Serum concentrations of lipid-soluble vitamins in dogs with exocrine pancreatic insufficiency treated with pancreatic enzymes. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2018. Vol. 32, n° 5, pp. 1600-1608. DOI 10.1111/jvim.15292.
- BARR, S. C., JAMROSZ, G. F., HORNBUCKLE, W. E., BOWMAN, D. D. et FAYER, R., 1994. Use of paromomycin for treatment of cryptosporidiosis in a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 décembre 1994. Vol. 205, n° 12, pp. 1742-1743.
- BARSANTI, J. A., KRISTENSEN, F. et DRUMHELLER, F. B., 1977. Analysis of serum proteins, using agarose electrophoresis in normal dogs and in dogs naturally infected with *Dirofilaria immitis*. *American Journal of Veterinary Research*. 1977. Vol. 38, n° 7, pp. 1055-1058.
- BARTHÉLÉMY, A. et POUZOT-NEVORET, C, 2018. La transplantation de microbiote fécal. *Pratique Vet*. 2018. N° 53, pp. 38-40.
- BARUTZKI, Dieter et SCHAPER, Roland, 2013. Age-dependant prevalence of endoparasites in young dogs and cats up to one year of age. *Parasitology Research*. août 2013. Vol. 112 Suppl 1, pp. 119-131. DOI 10.1007/s00436-013-3286-6.
- BATCHELOR, Daniel J., NOBLE, Peter-John M., CRIPPS, Peter J., TAYLOR, Rebecca H., MCLEAN, Lynn, LEIBL, Marion A. et GERMAN, Alexander J., 2007a. Breed associations for canine exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. avril 2007. Vol. 21, n° 2, pp. 207-214. DOI 10.1892/0891-6640(2007)21[207:bafcep]2.0.co;2.
- BATCHELOR, Daniel J., NOBLE, Peter-John M., TAYLOR, Rebecca H., CRIPPS, Peter J. et GERMAN, Alexander J., 2007b. Prognostic factors in canine exocrine pancreatic insufficiency: prolonged survival is likely if clinical remission is achieved. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2007. Vol. 21, n° 1, pp. 54-60. DOI 10.1892/0891-6640.
- BATT, R. M., BARNES, A., RUTGERS, H. C. et CARTER, S. D., 1991. Relative IgA deficiency and small intestinal bacterial overgrowth in German shepherd dogs. *Research in Veterinary Science*. janvier 1991. Vol. 50, n° 1, pp. 106-111. DOI 10.1016/0034-5288(91)90062-s.
- BATT, R. M. et HORADAGODA, N. U., 1989. Gastric and pancreatic intrinsic factor-mediated absorption of cobalamin in the dog. *The American Journal of Physiology*. septembre 1989. Vol. 257, n° 3 Pt 1, pp. G344-349. DOI 10.1152/ajpgi.1989.257.3.G344.
- BATT, R. M. et MORGAN, J. O., 1982. Role of serum folate and vitamin B12 concentrations in the differentiation of small intestinal abnormalities in the dog. *Research in Veterinary Science*. janvier 1982. Vol. 32, n° 1, pp. 17-22.

BATT, R. M., NEEDHAM, J. R. et CARTER, M. W., 1983. Bacterial overgrowth associated with a naturally occurring enteropathy in the German shepherd dog. *Research in Veterinary Science*. juillet 1983. Vol. 35, n° 1, pp. 42-46.

BEALE, R. J., BRYG, D. J. et BIHARI, D. J., 1999. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Critical Care Medicine*. décembre 1999. Vol. 27, n° 12, pp. 2799-2805. DOI 10.1097/00003246-199912000-00032.

BEAUMIER, Amelie, RUSH, John E., YANG, Vicky K. et FREEMAN, Lisa M., 2018. Clinical findings and survival time in dogs with advanced heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mai 2018. Vol. 32, n° 3, pp. 944-950. DOI 10.1111/jvim.15126.

BEHREND, Ellen, HOLFORD, Amy, LATHAN, Patty, RUCINSKY, Renee et SCHULMAN, Rhonda, 2018. 2018 AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2018. Vol. 54, n° 1, pp. 1-21. DOI 10.5326/JAAHA-MS-6822.

BELLUZZI, A., BRIGNOLA, C., CAMPIERI, M., PERA, A., BOSCHI, S. et MIGLIOLI, M., 1996. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *The New England Journal of Medicine*. 13 juin 1996. Vol. 334, n° 24, pp. 1557-1560. DOI 10.1056/NEJM199606133342401.

BÉNÉ, Marie Christine, DROUET, Christian, FISSON, Sylvain, FOURNEL, Sylvie et SEILLÈS, Estelle, 2020. *Méthodes en Immunologie, Deuxième Edition*. Elsevier Masson. ISBN 978-2-294-76216-1.

BERGER, Erika P., JOHANNES, Chad M., JERGENS, Albert E., ALLENSPACH, Karin, POWERS, Barbara E., DU, Yingzhou, MOCHEL, Jonathan P., FOX, Leslie E. et MUSSER, Margaret L., 2018. Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia®) use in the treatment of gastrointestinal stromal tumors of dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. novembre 2018. Vol. 32, n° 6, pp. 2045-2053. DOI 10.1111/jvim.15335.

BERGHOFF, Nora, PARNELL, Nolie K., HILL, Steve L., SUCHODOLSKI, Jan S. et STEINER, Jörg M., 2013. Serum cobalamin and methylmalonic acid concentrations in dogs with chronic gastrointestinal disease. *American Journal of Veterinary Research*. janvier 2013. Vol. 74, n° 1, pp. 84-89. DOI 10.2460/ajvr.74.1.84.

BERGHOFF, Nora, RUAUX, Craig G., STEINER, Jörg M. et WILLIAMS, David A., 2007. Gastroenteropathy in Norwegian Lundehunds. *Compendium (Yardley, PA)*. août 2007. Vol. 29, n° 8, pp. 456-465, 468-470; quiz 470-471.

BERGMAN, E. N., 1990. Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. *Physiological Reviews*. avril 1990. Vol. 70, n° 2, pp. 567-590. DOI 10.1152/physrev.1990.70.2.567.

BERNHISEL-BROADBENT, J., 1995. Allergenic cross-reactivity of foods and characterization of food allergens and extracts. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. octobre 1995. Vol. 75, n° 4, pp. 295-303; quiz 304-307.

BERNSTEIN, L. H., GUTSTEIN, S., EFRON, G. et WAGER, G., 1975. Experimental production of elevated serum folate in dogs with intestinal blind loops. II. Nature of bacterially produced folate coenzymes in blind loop fluid. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1975. Vol. 28, n° 8, pp. 925-929. DOI 10.1093/ajcn/28.8.925.

BESSO, J. G., WRIGLEY, R. H., GLIATTO, J. M. et WEBSTER, C. R., 2000. Ultrasonographic appearance and clinical findings in 14 dogs with gallbladder mucocele. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The*

Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association. 2000. Vol. 41, n° 3, pp. 261-271. DOI 10.1111/j.1740-8261.2000.tb01489.x.

BETHLEHEM, Simone, BEXLEY, Jennifer et MUELLER, Ralf S., 2012. Patch testing and allergen-specific serum IgE and IgG antibodies in the diagnosis of canine adverse food reactions. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 15 février 2012. Vol. 145, n° 3-4, pp. 582-589. DOI 10.1016/j.vetimm.2012.01.003.

BEZZOLA, Pauli, 2002. Thyroid carcinoma and hyperthyroidism in a dog. *The Canadian Veterinary Journal*. février 2002. Vol. 43, n° 2, pp. 125-126.

BIAGI, Federico, MAIMARIS, Stiliano, VECCHIATO, Carla G., COSTETTI, Martina et BIAGI, Giacomo, 2020. Gluten-sensitive enteropathy of the Irish Setter and similarities with human celiac disease. *Minerva Gastroenterologica E Dietologica*. juin 2020. Vol. 66, n° 2, pp. 151-156. DOI 10.23736/S1121-421X.19.02648-5.

BINDELS, Laure B., BECK, Raphaël, SCHAKMAN, Olivier, MARTIN, Jennifer C., DE BACKER, Fabienne, SOHET, Florence M., DEWULF, Evelyne M., PACHIKIAN, Barbara D., NEYRINCK, Audrey M., THISSEN, Jean-Paul, VERRAX, Julien, CALDERON, Pedro Buc, POT, Bruno, GRANGETTE, Corinne, CANI, Patrice D., SCOTT, Karen P. et DELZENNE, Nathalie M., 2012. Restoring specific lactobacilli levels decreases inflammation and muscle atrophy markers in an acute leukemia mouse model. *PLoS One*. 2012. Vol. 7, n° 6, pp. e37971. DOI 10.1371/journal.pone.0037971.

BINDELS, Laure B., NEYRINCK, Audrey M., CLAUS, Sandrine P., LE ROY, Caroline I., GRANGETTE, Corinne, POT, Bruno, MARTINEZ, Inés, WALTER, Jens, CANI, Patrice D. et DELZENNE, Nathalie M., 2016. Synbiotic approach restores intestinal homeostasis and prolongs survival in leukaemic mice with cachexia. *The ISME journal*. juin 2016. Vol. 10, n° 6, pp. 1456-1470. DOI 10.1038/ismej.2015.209.

BINDER, Henry J., 2010. Role of colonic short-chain fatty acid transport in diarrhea. *Annual Review of Physiology*. 2010. Vol. 72, pp. 297-313. DOI 10.1146/annurev-physiol-021909-135817.

BIOURGE, Vincent C., FONTAINE, Jacques et VROOM, Margreet W., 2004. Diagnosis of adverse reactions to food in dogs: efficacy of a soy-isolate hydrolyzate-based diet. *The Journal of Nutrition*. août 2004. Vol. 134, n° 8 Suppl, pp. 2062S-2064S. DOI 10.1093/jn/134.8.2062S.

BIZIKOVA, P. et OLIVRY, T., 2016. A randomized, double-blinded crossover trial testing the benefit of two hydrolysed poultry-based commercial diets for dogs with spontaneous pruritic chicken allergy. *Veterinary dermatology* [en ligne]. août 2016. Vol. 27, n° 4. [Consulté le 17 juin 2023]. DOI 10.1111/vde.12302. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27307314/>

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

BLAKE, Amanda et SUCHODOLSKI, Jan, 2016. Importance of gut microbiota for the health and disease of dogs and cats. *Animal Frontiers*. 1 juillet 2016. Vol. 6, pp. 37. DOI 10.2527/af.2016-0032.

BOIRON, Ludivine, 2008. *Méthode diagnostique des tumeurs de l'intestin grêle chez le chien*. Université Claude Bernard.

BONELLI, Marília, ALEIXO, G.A.S. et COELHO, M.C.O.C., 2008. Portosystemic shunts in dogs and cats. *Medicina Veterinaria*. 1 avril 2008. Vol. 2, pp. 44-50.

- BOTA, Doroteia, LECOINDRE, Alexis, POUJADE, A., CHEVALIER, M., LECOINDRE, Patrick, F, BAPTISTA, GOMES, Eymeric et HERNANDEZ, Juan, 2016. Protein losing enteropathy in Yorkshire Terriers – Retrospective study in 31 dogs. *Revue de médecine vétérinaire*. 1 janvier 2016. Vol. 167, pp. 2-9.
- BOTTERO, EB. et RUGGIERO, P., 2017. Faecal microbiota transplantation in 16 dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Veterinaria*. 2017. pp. 31-45.
- BOUCARD, Anne-Sophie, THOMAS, Myriam, LEBON, Wilfried, POLACK, Bruno, FLORENT, Isabelle, LANGELLA, Philippe et BERMÚDEZ-HUMARÁN, Luis G., 2021. Age and Giardia intestinalis Infection Impact Canine Gut Microbiota. *Microorganisms*. 2 septembre 2021. Vol. 9, n° 9, pp. 1862. DOI 10.3390/microorganisms9091862.
- BOUGLÉ, A. et ANNANE, D., 2009. Les effets de l'insuline : de la cellule à l'organisme entier. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. mai 2009. Vol. 28, n° 5, pp. e193-e199. DOI 10.1016/j.annfar.2009.02.029.
- BOUZID, Maha, HALAI, Kapil, JEFFREYS, Danielle et HUNTER, Paul R., 2015. The prevalence of Giardia infection in dogs and cats, a systematic review and meta-analysis of prevalence studies from stool samples. *Veterinary Parasitology*. 30 janvier 2015. Vol. 207, n° 3, pp. 181-202. DOI 10.1016/j.vetpar.2014.12.011.
- BRAUER, Christina, JAMBROSZYK, Melanie et TIPOLD, Andrea, 2011. Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: A retrospective study of 96 cases. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. février 2011. Vol. 187, n° 2, pp. 272-275. DOI 10.1016/j.tvjl.2009.10.023.
- BROWN, S. A., BROWN, C. A., CROWELL, W. A., BARSANTI, J. A., ALLEN, T., COWELL, C. et FINCO, D. R., 1998. Beneficial effects of chronic administration of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. mai 1998. Vol. 131, n° 5, pp. 447-455. DOI 10.1016/s0022-2143(98)90146-9.
- BURGENER, I. A., KÖNIG, A., ALLENSPACH, K., SAUTER, S. N., BOISCLAIR, J., DOHERR, M. G. et JUNGI, T. W., 2008. Upregulation of toll-like receptors in chronic enteropathies in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2008. Vol. 22, n° 3, pp. 553-560. DOI 10.1111/j.1939-1676.2008.0093.x.
- BURTON, Andrew G. et HOPPER, Kate, 2019. Hyponatremia in dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2019. Vol. 29, n° 5, pp. 461-471. DOI 10.1111/vec.12881.
- BYBEE, S. N., SCORZA, A. V. et LAPPIN, M. R., 2011. Effect of the probiotic Enterococcus faecium SF68 on presence of diarrhea in cats and dogs housed in an animal shelter. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2011. Vol. 25, n° 4, pp. 856-860. DOI 10.1111/j.1939-1676.2011.0738.x.
- CALLANAN, Gabrielle F., PFEIFFER, Isabella et SMITH, Kaitlin, 2020. Evaluation of weight loss in canine cancer bearing patients undergoing radiation therapy. *Veterinary and Comparative Oncology*. juin 2020. Vol. 18, n° 2, pp. 184-190. DOI 10.1111/vco.12528.
- CAMINERO, Alberto, MEISEL, Marlies, JABRI, Bana et VERDU, Elena F., 2019. Mechanisms by which gut microorganisms influence food sensitivities. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. janvier 2019. Vol. 16, n° 1, pp. 7-18. DOI 10.1038/s41575-018-0064-z.
- CAMMAROTA, Giovanni, IANIRO, Gianluca, TILG, Herbert et al., 2017. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. avril 2017. Vol. 66, n° 4, pp. 569-580. DOI 10.1136/gutjnl-2016-313017.

CANDELLONE, Alessia, CERQUETELLA, Matteo, GIROLAMI, Flavia, BADINO, Paola et ODORE, Rosangela, 2020. Acute Diarrhea in Dogs: Current Management and Potential Role of Dietary Polyphenols Supplementation. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 9 août 2020. Vol.9, n° 8, pp.725. DOI 10.3390/antiox9080725.

CAPC, 2022. Giardia. [en ligne]. 2022. Disponible à l'adresse : <https://capcvet.org/guidelines/giardia/>

CAPEAU, Jacqueline, DESBOIS-MOUTHON, Christèle, MAGRÉ, Jocelyne, CARON, Martine, VIGOUROUX, Corinne, LASCOLS, Olivier et CHERQUI, Gisèle, 1996. Mécanismes moléculaires et cellulaires de l'action de l'insuline. Application à la physiologie et à la pathologie. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 1 janvier 1996. Vol. 10, n° 4, pp. 231-242. DOI 10.1016/S0985-0562(96)80002-1.

CARIUK, P., LORITE, M. J., TODOROV, P. T., FIELD, W. N., WIGMORE, S. J. et TISDALE, M. J., 1997. Induction of cachexia in mice by a product isolated from the urine of cachectic cancer patients. *British Journal of Cancer*. 1997. Vol. 76, n° 5, pp. 606-613. DOI 10.1038/bjc.1997.433.

CARLOTTI, Didier N., REMY, Isabelle et PROST, Christine, 1990. Food Allergy In Dogs And Cats. A Review and Report of 43 Cases. *Veterinary Dermatology*. mars 1990. Vol. 1, n° 2, pp. 55-62. DOI 10.1111/j.1365-3164.1990.tb00080.x.

CARTWRIGHT, C. P., 1999. Utility of multiple-stool-specimen ova and parasite examinations in a high-prevalence setting. *Journal of Clinical Microbiology*. 1999. Vol. 37, n° 8, pp. 2408-2411. DOI 10.1128/JCM.37.8.2408-2411.1999.

CARVER, J. R., KAPATKIN, A. et PATNAIK, A. K., 1995. A comparison of medullary thyroid carcinoma and thyroid adenocarcinoma in dogs: a retrospective study of 38 cases. *Veterinary surgery: VS*. 1995. Vol. 24, n° 4, pp. 315-319. DOI 10.1111/j.1532-950x.1995.tb01336.x.

CASAMIAN-SORROSAL, D., WILLARD, M. D., MURRAY, J. K., HALL, E. J., TAYLOR, S. S. et DAY, M. J., 2010. Comparison of histopathologic findings in biopsies from the duodenum and ileum of dogs with enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2010. Vol. 24, n° 1, pp. 80-83. DOI 10.1111/j.1939-1676.2009.0427.x.

CATCHPOLE, B., KENNEDY, L. J., DAVISON, L. J. et OLLIER, W. E. R., 2008. Canine diabetes mellitus: from phenotype to genotype. *The Journal of Small Animal Practice*. janvier 2008. Vol. 49, n° 1, pp. 4-10. DOI 10.1111/j.1748-5827.2007.00398.x.

CATCHPOLE, B., RISTIC, J. M., FLEEMAN, L. M. et DAVISON, L. J., 2005. Canine diabetes mellitus: can old dogs teach us new tricks? *Diabetologia*. octobre 2005. Vol. 48, n° 10, pp. 1948-1956. DOI 10.1007/s00125-005-1921-1.

CATCHPOLE, Brian, ADAMS, Jamie P., HOLDER, Angela L., SHORT, Andrea D., OLLIER, William E. R. et KENNEDY, Lorna J., 2013. Genetics of canine diabetes mellitus: are the diabetes susceptibility genes identified in humans involved in breed susceptibility to diabetes mellitus in dogs? *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. février 2013. Vol. 195, n° 2, pp. 139-147. DOI 10.1016/j.tvjl.2012.11.013.

CAVE, Nicholas J., 2006. Hydrolyzed protein diets for dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. novembre 2006. Vol. 36, n° 6, pp. 1251-1268, vi. DOI 10.1016/j.cvsm.2006.08.008.

CAVE, Nick, 2013. Adverse Food Reactions. In : WASHABAU, Robert J. et DAY, Michael J. (éd.), *Canine and Feline Gastroenterology*. Saint Louis : W.B. Saunders. pp. 398-408. ISBN 978-1-4160-3661-6.

CERF-BENSUSSAN, N. et GUY-GRAND, D., 1991. Intestinal intraepithelial lymphocytes. *Gastroenterology Clinics of North America*. septembre 1991. Vol. 20, n° 3, pp. 549-576.

CERON, Jose Joaquín, ECKERSALL, Peter David et MARTÍNEZ-SUBIELA, Silvia, 2005. Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology*. juin 2005. Vol. 34, n° 2, pp. 85-99. DOI 10.1111/j.1939-165x.2005.tb00019.x.

CERQUETELLA, M., ROSSI, G., SUCHODOLSKI, J. S., SCHMITZ, S. Salavati, ALLENSPACH, K., RODRÍGUEZ-FRANCO, F., FURLANELLO, T., GAVAZZA, A., MARCHEGIANI, A., UNTERER, S., BURGNER, I. A., PENGO, G. et JERGENS, A. E., 2020. Proposal for rational antibacterial use in the diagnosis and treatment of dogs with chronic diarrhoea. *The Journal of Small Animal Practice*. avril 2020. Vol. 61, n° 4, pp. 211-215. DOI 10.1111/jsap.13122.

CERQUETELLA, Matteo, MARCHEGIANI, Andrea, ROSSI, Giacomo, TRABALZA, Massimo, PASSAMONTI, Fabrizio, ISIDORI, Marco et RUECA, Fabrizio, 2022. Case Report: Oral Fecal Microbiota Transplantation in a Dog Suffering From Relapsing Chronic Diarrhea-Clinical Outcome and Follow-Up. *Frontiers in veterinary science*. 4 juillet 2022. Vol. 9, pp. 893342. DOI 10.3389/fvets.2022.893342.

CHAITMAN, J., GUARD, B. et SARWAR, F., 2017. Fecal microbial transplantation decreases the dysbiosis index in dogs presenting with chronic diarrhea. *J Vet Intern Med*. 2017.

CHAITMAN, Jennifer et GASCHEN, Frédéric, 2021. Fecal Microbiota Transplantation in Dogs. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. janvier 2021. Vol. 51, n° 1, pp. 219-233. DOI 10.1016/j.cvsm.2020.09.012.

CHAITMAN, Jennifer, ZIESE, Anna-Lena, PILLA, Rachel, MINAMOTO, Yasushi, BLAKE, Amanda B., GUARD, Blake C., ISAIAH, Anita, LIDBURY, Jonathan A., STEINER, Jörg M., UNTERER, Stefan et SUCHODOLSKI, Jan S., 2020. Fecal Microbial and Metabolic Profiles in Dogs With Acute Diarrhea Receiving Either Fecal Microbiota Transplantation or Oral Metronidazole. *Frontiers in Veterinary Science*. 2020. Vol. 7, pp. 192. DOI 10.3389/fvets.2020.00192.

CHANG, Chee-Hoon, LIDBURY, Jonathan A., SUCHODOLSKI, Jan S. et STEINER, Joerg M., 2022. Effect of oral or injectable supplementation with cobalamin in dogs with hypocobalaminemia caused by chronic enteropathy or exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2022. Vol. 36, n° 5, pp. 1607-1621. DOI 10.1111/jvim.16528.

CHEESEMAN, K. H. et SLATER, T. F., 1993. An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin*. juillet 1993. Vol. 49, n° 3, pp. 481-493. DOI 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072625.

CHESNEY, C, 2002. Food sensitivity in the dog: A quantitative study. *The Journal of small animal practice*. 1 juin 2002. Vol. 43, pp. 203-7. DOI 10.1111/j.1748-5827.2002.tb00058.x.

CHETOT, Thomas, 2022. Les vitamines. In : *Cours de biochimie cellulaire de VetAgroSup*. Marcy l'Etoile.

CHUZEL, Thomas, 2004. Désordres endocriniens et métaboliques : les syndromes paranéoplasiques. *Le Point Vétérinaire* [en ligne]. 2004. [Consulté le 29 mai 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/le-point-veterinaire/article/n-242/desordres-endocriniens-et-metaboliques.html>

CLAEREBOUT E, CASAERT S, DALEMANS AC, DE WILDE N, LEVECKE B, VERCRUYSSSE J, et GEURDEN T, 2009. Giardia and other intestinal parasites in different dog populations in Northern Belgium. *Veterinary parasitology* [en ligne]. 4 juin 2009. Vol. 161, n° 1-2. [Consulté le 27 mai 2023].

DOI 10.1016/j.vetpar.2008.11.024.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19155136/>

Disponible à l'adresse :

CLARE, A. C. et KRAJE, B. J., 1998. Use of recombinant tissue-plasminogen activator for aortic thrombolysis in a hypoproteinemic dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 février 1998. Vol. 212, n° 4, pp. 539-543.

CLARK, Leigh Anne et COX, Melissa L., 2012. Current Status of Genetic Studies of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*. août 2012. Vol. 27, n° 3, pp. 109-112. DOI 10.1053/j.tcam.2012.04.001.

COHEN, Michele, POST, Gerald S. et WRIGHT, James C., 2003. Gastrointestinal leiomyosarcoma in 14 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2003. Vol. 17, n° 1, pp. 107-110. DOI 10.1892/0891-6640(2003)017<0107:glid>2.3.co;2.

COOK, A. K., SUCHODOLSKI, J. S., STEINER, J. M. et ROBERTSON, J. E., 2011. The prevalence of hypcobalaminemia in cats with spontaneous hyperthyroidism. *The Journal of Small Animal Practice*. février 2011. Vol. 52, n° 2, pp. 101-106. DOI 10.1111/j.1748-5827.2010.01027.x.

CORRIGAN, Rebecca, 2011. Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology, 2nd edition. *The Canadian Veterinary Journal*. février 2011. Vol. 52, n° 2, pp. 161.

COVIN, Marshal A. et STEINER, Joerg M., 2022. Measurement and clinical applications of C-reactive protein in gastrointestinal diseases of dogs. *Veterinary Clinical Pathology*. février 2022. Vol. 50 Suppl 1, n° Suppl 1, pp. 29-36. DOI 10.1111/vcp.13100.

CRAIG, J. M., 2019. Food intolerance in dogs and cats. *The Journal of Small Animal Practice*. février 2019. Vol. 60, n° 2, pp. 77-85. DOI 10.1111/jsap.12959.

CRAVEN, M., DUHAMEL, Gerald, SUTTER, Nathan et SIMPSON, Kenneth, 2009. Absence of bacterial association in Yorkshire terriers with protein-losing enteropathy and cystic intestinal crypts. *Vet Inter Med*. 1 janvier 2009. Vol. 23.

CRAVEN, M., SIMPSON, J. W., RIDYARD, A. E. et CHANDLER, M. L., 2004. Canine inflammatory bowel disease: retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995-2002). *The Journal of Small Animal Practice*. juillet 2004. Vol. 45, n° 7, pp. 336-342. DOI 10.1111/j.1748-5827.2004.tb00245.x.

CRAVEN, Melanie D. et WASHABAU, Robert J., 2019. Comparative pathophysiology and management of protein-losing enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mars 2019. Vol. 33, n° 2, pp. 383-402. DOI 10.1111/jvim.15406.

CRAWSHAW, J., BERG, J., SARDINAS, J. C., ENGLER, S. J., RAND, W. M., OGILVIE, G. K., SPODNICK, G. J., O'KEEFE, D. A., VAIL, D. M. et HENDERSON, R. A., 1998. Prognosis for dogs with nonlymphomatous, small intestinal tumors treated by surgical excision. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1998. Vol. 34, n° 6, pp. 451-456. DOI 10.5326/15473317-34-6-451.

CRIDGE, Harry, LIM, Sue Yee, ALGÜL, Hana et STEINER, Jörg M., 2022. New insights into the etiology, risk factors, and pathogenesis of pancreatitis in dogs: Potential impacts on clinical practice. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2022. Vol. 36, n° 3, pp. 847-864. DOI 10.1111/jvim.16437.

DA RIZ, Fiona, HIGGS, Paul et RUIZ, Guillaume, 2021. Diseases associated with hypercobalaminemia in dogs in United Kingdom: A retrospective study of 47 dogs. *The Canadian Veterinary Journal*. juin 2021. Vol. 62, n° 6, pp. 611-616.

- DAHER, Ronald, YAZBECK, Thierry, JAOUDE, Joe Bou et ABOUD, Bassam, 2009. Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 21 juin 2009. Vol. 15, n° 23, pp. 2834-2838. DOI 10.3748/wjg.15.2834.
- DALE, M. V., 2006. Canine juvenile diabetes. *The Veterinary Record*. 28 octobre 2006. Vol. 159, n° 18, pp. 608. DOI 10.1136/vr.159.18.608-a.
- DAMINET, S C, 1996. Gluten-sensitive enteropathy in a family of Irish setters. *The Canadian Veterinary Journal*. décembre 1996. Vol. 37, n° 12, pp. 745-746.
- DANDRIEUX, J. R. S., 2016. Inflammatory bowel disease versus chronic enteropathy in dogs: are they one and the same? *The Journal of Small Animal Practice*. novembre 2016. Vol. 57, n° 11, pp. 589-599. DOI 10.1111/jsap.12588.
- DANDRIEUX, Jrs, MARTINEZ LOPEZ, L. M., PRAKASH, N. et MANSFIELD, C. S., 2019. Treatment response and long term follow up in nineteen dogs diagnosed with chronic enteropathy in Australia. *Australian Veterinary Journal*. septembre 2019. Vol. 97, n° 9, pp. 301-307. DOI 10.1111/avj.12846.
- DANDRIEUX, Julien R. S., NOBLE, Peter-John M., SCASE, Timothy J., CRIPPS, Peter J. et GERMAN, Alexander J., 2013. Comparison of a chlorambucil-prednisolone combination with an azathioprine-prednisolone combination for treatment of chronic enteropathy with concurrent protein-losing enteropathy in dogs: 27 cases (2007-2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 juin 2013. Vol. 242, n° 12, pp. 1705-1714. DOI 10.2460/javma.242.12.1705.
- D'ANGELO, Simona, FRACASSI, Federico, BRESCIANI, Francesca, GALUPPI, Roberta, DIANA, Alessia, LINTA, Nikolina, BETTINI, Giuliano, MORINI, Maria et PIETRA, Marco, 2018. Effect of *Saccharomyces boulardii* in dog with chronic enteropathies: double-blinded, placebo-controlled study. *The Veterinary Record*. 3 mars 2018. Vol. 182, n° 9, pp. 258. DOI 10.1136/vr.104241.
- D'ANJOU, Marc-André, PENNING, Dominique, CORNEJO, Lilian et PIBAROT, Philippe, 2004. Ultrasonographic diagnosis of portosystemic shunting in dogs and cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. 2004. Vol. 45, n° 5, pp. 424-437. DOI 10.1111/j.1740-8261.2004.04076.x.
- DAVENPORT, Deborah, JERGENS, Albert E. et REMILLARD, Rebecca, 2010a. Inflammatory Bowel Disease. In : HAND, Michael et THATCHER, Craig (éd.), *Small Animal Clinical Nutrition, 5th Edition*. pp. 1065-1076.
- DAVENPORT, Deborah, REMILLARD, Rebecca et SIMPSON, Kenny, 2010b. Exocrine Pancreatic Insufficiency. In : HAND, Michael et THATCHER, Craig (éd.), *Small Animal Clinical Nutrition, 5th Edition*. pp. 1136-1142.
- DAVISON, L. J., HERTAGE, M. E. et CATCHPOLE, B., 2005. Study of 253 dogs in the United Kingdom with diabetes mellitus. *The Veterinary Record*. 9 avril 2005. Vol. 156, n° 15, pp. 467-471. DOI 10.1136/vr.156.15.467.
- DAY, M. J. et PENHALE, W. J., 1988. Serum immunoglobulin A concentrations in normal and diseased dogs. *Research in Veterinary Science*. novembre 1988. Vol. 45, n° 3, pp. 360-363.
- DE SOUZA, Heitor S. P. et FIOCCHI, Claudio, 2016. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. janvier 2016. Vol. 13, n° 1, pp. 13-27. DOI 10.1038/nrgastro.2015.186.

DEGNAN, Patrick H., BARRY, Natasha A., MOK, Kenny C., TAGA, Michiko E. et GOODMAN, Andrew L., 2014. Human gut microbes use multiple transporters to distinguish vitamin B12 analogs and compete in the gut. *Cell host & microbe*. 15 janvier 2014. Vol. 15, n° 1, pp. 47-57. DOI 10.1016/j.chom.2013.12.007.

DEL ALCAZAR, Chelsea M., MAHONEY, Jennifer A., DITTRICH, Katherine, STEFANOVSKI, Darko et CHURCH, Molly E., 2021. Outcome, prognostic factors and histological characterization of canine gastrointestinal sarcomas. *Veterinary and Comparative Oncology*. septembre 2021. Vol. 19, n° 3, pp. 578-586. DOI 10.1111/vco.12696.

DENG, Yanyong, MISSELWITZ, Benjamin, DAI, Ning et FOX, Mark, 2015. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients*. 18 septembre 2015. Vol. 7, n° 9, pp. 8020-8035. DOI 10.3390/nu7095380.

DENHOLM, K. M., HAITJEMA, H., GWYNNE, B. J., MORGAN, U. M. et IRWIN, P. J., 2001. Concurrent Cryptosporidium and parvovirus infections in a puppy. *Australian Veterinary Journal*. février 2001. Vol. 79, n° 2, pp. 98-101. DOI 10.1111/j.1751-0813.2001.tb10708.x.

DESELLIERS L, TAN D, SCOTT R, et OLSON M, 1997. Effects of Giardia lamblia infection on gastrointestinal transit and contractility in Mongolian gerbils. *Digestive diseases and sciences* [en ligne]. 1997. Vol. 42, n° 12. [Consulté le 27 mai 2023]. DOI 10.1023/a:1018879621272. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9440613/>

DEWYS, W. D., BEGG, C., LAVIN, P. T., BAND, P. R., BENNETT, J. M., BERTINO, J. R., COHEN, M. H., DOUGLASS, H. O., ENGSTROM, P. F., EZDINLI, E. Z., HORTON, J., JOHNSON, G. J., MOERTEL, C. G., OKEN, M. M., PERLIA, C., ROSENBAUM, C., SILVERSTEIN, M. N., SKEEL, R. T., SPONZO, R. W. et TORMEY, D. C., 1980. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *The American Journal of Medicine*. octobre 1980. Vol. 69, n° 4, pp. 491-497. DOI 10.1016/s0149-2918(05)80001-3.

DIBARTOLA, S. P., RUTGERS, H. C., ZACK, P. M. et TARR, M. J., 1987. Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 mai 1987. Vol. 190, n° 9, pp. 1196-1202.

DIDARI, Tina, SOLKI, Sara, MOZAFFARI, Shilan, NIKFAR, Shekoufeh et ABDOLLAHI, Mohammad, 2014. A systematic review of the safety of probiotics. *Expert Opinion on Drug Safety*. février 2014. Vol. 13, n° 2, pp. 227-239. DOI 10.1517/14740338.2014.872627.

DIMSKI, D. S. et BUFFINGTON, C. A., 1991. Dietary fiber in small animal therapeutics. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 novembre 1991. Vol. 199, n° 9, pp. 1142-1146.

DONOHUE, Dallas R., GARGE, Nikhil, ZHANG, Xinxin, SUN, Wei, O'CONNELL, Thomas M., BUNGER, Maureen K. et BULTMAN, Scott J., 2011. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metabolism*. 4 mai 2011. Vol. 13, n° 5, pp. 517-526. DOI 10.1016/j.cmet.2011.02.018.

DOSSIN, Olivier et LAVOUÉ, Rachel, 2011. Protein-losing enteropathies in dogs. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. mars 2011. Vol. 41, n° 2, pp. 399-418. DOI 10.1016/j.cvsm.2011.02.002.

DOSSIN, Olivier, TESSEYDRE, J., CONCORDET, Didier et RAYMOND-LETRON, Isabelle, 2007. Is duodenal mucosa representative of other small intestinal parts in inflammatory bowel disease affected dogs? *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2007. pp. 613.

DUBEY, Jitender P. et LINDSAY, David S., 2019. Coccidiosis in dogs-100 years of progress. *Veterinary Parasitology*. février 2019. Vol. 266, pp. 34-55. DOI 10.1016/j.vetpar.2018.12.004.

EIGENMANN, J. E., EIGENMANN, R. Y., RIJNBERK, A., VAN DER GAAG, I., ZAPF, J. et FROESCH, E. R., 1983. Progesterone-controlled growth hormone overproduction and naturally occurring canine diabetes and acromegaly. *Acta Endocrinologica*. octobre 1983. Vol. 104, n° 2, pp. 167-176. DOI 10.1530/acta.0.1040167.

EINARSSON E, MA'AYEH S, et SVÄRD SG, 2016. An up-date on Giardia and giardiasis. *Current opinion in microbiology* [en ligne]. décembre 2016. Vol. 34. [Consulté le 27 mai 2023]. DOI 10.1016/j.mib.2016.07.019. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27501461/>

ELLIOTT, J. et BARBER, P. J., 1998. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *The Journal of Small Animal Practice*. février 1998. Vol. 39, n° 2, pp. 78-85. DOI 10.1111/j.1748-5827.1998.tb03598.x.

EPE, C, REKHTER, G, SCHNIEDER, T, LORENTZEN, L et KREIENBROCK, L, 2010. Giardia in symptomatic dogs and cats in Europe--results of a European study. *Veterinary parasitology* [en ligne]. 10 novembre 2010. Vol. 173, n° 1-2. [Consulté le 27 mai 2023]. DOI 10.1016/j.vetpar.2010.06.015. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20637546/>

EQUILINO, Mirjam, THÉODOLOZ, Vincent, GORGAS, Daniela, DOHERR, Marcus G., HEILMANN, Romy M., SUCHODOLSKI, Jan S., STEINER, Jörg M. et BURGNER DVM, Iwan A., 2015. Evaluation of serum biochemical marker concentrations and survival time in dogs with protein-losing enteropathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 janvier 2015. Vol. 246, n° 1, pp. 91-99. DOI 10.2460/javma.246.1.91.

ESCCAP, 2013. Traitement et prévention des parasitoses des carnivores domestiques. In : *ESCCAP Guideline, Vol. 5 / mars 2013*. pp. 15.

EVANS, Sarah E., BONCZYNSKI, Jennifer J., BROUSSARD, John D., HAN, Eveline et BAER, Keith E., 2006. Comparison of endoscopic and full-thickness biopsy specimens for diagnosis of inflammatory bowel disease and alimentary tract lymphoma in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 novembre 2006. Vol. 229, n° 9, pp. 1447-1450. DOI 10.2460/javma.229.9.1447.

FAGES, Aida, SOLER, Carme, FERNÁNDEZ-SALESA, Nuria, CONTE, Giuseppe, DEGANI, Massimiliano et BRIGANTI, Angela, 2021. Perioperative Outcome in Dogs Undergoing Emergency Abdominal Surgery: A Retrospective Study on 82 Cases (2018–2020). *Veterinary Sciences*. octobre 2021. Vol. 8, n° 10, pp. 209. DOI 10.3390/vetsci8100209.

FAHIE, M. A. et MARTIN, R. A., 1995. Extrahepatic biliary tract obstruction: a retrospective study of 45 cases (1983-1993). *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1995. Vol. 31, n° 6, pp. 478-482. DOI 10.5326/15473317-31-6-478.

FALL, Tove, HAMLIN, Helene Hansson, HEDHAMMAR, Ake, KÄMPE, Olle et EGENVALL, Agneta, 2007. Diabetes mellitus in a population of 180,000 insured dogs: incidence, survival, and breed distribution. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2007. Vol. 21, n° 6, pp. 1209-1216. DOI 10.1892/07-021.1.

FAMULA, T. R., BELANGER, J. M. et OBERBAUER, A. M., 2003. Heritability and complex segregation analysis of hypoadrenocorticism in the standard poodle. *The Journal of Small Animal Practice*. janvier 2003. Vol. 44, n° 1, pp. 8-12. DOI 10.1111/j.1748-5827.2003.tb00096.x.

- FEARON, Kenneth C. H., GLASS, David J. et GUTTRIDGE, Denis C., 2012. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways. *Cell Metabolism*. 8 août 2012. Vol. 16, n° 2, pp. 153-166. DOI 10.1016/j.cmet.2012.06.011.
- FELDMAN, E. C. et NELSON, Richard W., 2014. Canine diabetes mellitus. In : *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, 4thEdition*. W.D Saunders. Philadelphia. pp. 214-253.
- FELDMAN, E. C., NELSON, Richard W. et SCOTT-MONCRIEFF, Catharine, 2014. Hypoadrenocorticism. In : *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, 4thEdition*. W.D Saunders. Philadelphia. pp. 485-517.
- FINK, Marc Y. et SINGER, Steven M., 2017. The Intersection of Immune Responses, Microbiota, and Pathogenesis in Giardiasis. *Trends in Parasitology*. novembre 2017. Vol. 33, n° 11, pp. 901-913. DOI 10.1016/j.pt.2017.08.001.
- FLESJÅ, K. et YRI, T., 1977. Protein-losing enteropathy in the Lundehund. *The Journal of Small Animal Practice*. janvier 1977. Vol. 18, n° 1, pp. 11-23. DOI 10.1111/j.1748-5827.1977.tb05819.x.
- FRACASSI, F., PIETRA, M., BOARI, A., ASTE, G., GIUNTI, M. et FAMIGLI-BERGAMINI, P., 2004. Breed distribution of canine diabetes mellitus in Italy. *Veterinary Research Communications*. août 2004. Vol. 28 Suppl 1, pp. 339-342. DOI 10.1023/b:verc.0000045441.77213.3b.
- FREEMAN, L. M., 2012. Cachexia and sarcopenia: emerging syndromes of importance in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2012. Vol. 26, n° 1, pp. 3-17. DOI 10.1111/j.1939-1676.2011.00838.x.
- FREEMAN, L. M., RUSH, J. E., KEHAYIAS, J. J., ROSS, J. N., MEYDANI, S. N., BROWN, D. J., DOLNIKOWSKI, G. G., MARMOR, B. N., WHITE, M. E., DINARELLO, C. A. et ROUBENOFF, R., 1998. Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1998. Vol. 12, n° 6, pp. 440-448. DOI 10.1111/j.1939-1676.1998.tb02148.x.
- FREEMAN, Lisa M., RUSH, John E. et MARKWELL, Peter J., 2006. Effects of dietary modification in dogs with early chronic valvular disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2006. Vol. 20, n° 5, pp. 1116-1126. DOI 10.1892/0891-6640(2006)20[1116:eodmid]2.0.co;2.
- FREICHE, V. et HERNANDEZ, J., 2010. Diarrhée. *Gastro-entérologie canine et féline*. 2010. pp. 25-43. DOI 10.1016/B978-2-294-04925-5.50004-0.
- FRITSCH, Dale A., JACKSON, Matthew I., WERNIMONT, Susan M., FELD, Geoffrey K., BADRI, Dayakar V., BREJDA, John J., COCHRANE, Chun-Yen et GROSS, Kathy L., 2023. Adding a polyphenol-rich fiber bundle to food impacts the gastrointestinal microbiome and metabolome in dogs. *Frontiers in Veterinary Science*. 20 janvier 2023. Vol. 9, pp. 1039032. DOI 10.3389/fvets.2022.1039032.
- FRITSCH, Dale A., WERNIMONT, Susan M. et JACKSON, M., 2019. Food with Novel Fibre Blend Improves Clinical Outcomes and Changes Gastrointestinal Microbiome Metabolism in Dogs. *J Vet Intern Med*. 2019.
- FROST, D., LASOTA, J. et MIETTINEN, M., 2003. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyomas in the dog: a histopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 50 cases. *Veterinary Pathology*. janvier 2003. Vol. 40, n° 1, pp. 42-54. DOI 10.1354/vp.40-1-42.
- FUKUYAMA, Takashi, ICHIKI, Yoshinobu, YAMADA, Sousuke, SHIGEMATSU, Yoshiki, BABA, Tetsuro, NAGATA, Yoshika, MIZUKAMI, Makiko, SUGAYA, Masakazu, TAKENYOYAMA, Mitsuhiro, HANAGIRI,

Takeshi, SUGIO, Kenji et YASUMOTO, Kosei, 2007. Cytokine production of lung cancer cell lines: Correlation between their production and the inflammatory/immunological responses both in vivo and in vitro. *Cancer Science*. juillet 2007. Vol. 98, n° 7, pp. 1048-1054. DOI 10.1111/j.1349-7006.2007.00507.x.

GAGNÉ, Jason W., WAKSHLAG, Joseph J., SIMPSON, Kenneth W., DOWD, Scot E., LATCHMAN, Shalini, BROWN, Dawn A., BROWN, Kit, SWANSON, Kelly S. et FAHEY, George C., 2013. Effects of a synbiotic on fecal quality, short-chain fatty acid concentrations, and the microbiome of healthy sled dogs. *BMC veterinary research*. 5 décembre 2013. Vol. 9, pp. 246. DOI 10.1186/1746-6148-9-246.

GALLO, Antonella, PASSARO, Giovanna, GASBARRINI, Antonio, LANDOLFI, Raffaele et MONTALTO, Massimo, 2016. Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: An update. *World Journal of Gastroenterology*. 28 août 2016. Vol. 22, n° 32, pp. 7186-7202. DOI 10.3748/wjg.v22.i32.7186.

GARCIA-MAZCORRO, Jose F., LANERIE, David J., DOWD, Scot E., PADDOCK, Casey G., GRÜTZNER, Niels, STEINER, Jörg M., IVANEK, Renata et SUCHODOLSKI, Jan S., 2011. Effect of a multi-species synbiotic formulation on fecal bacterial microbiota of healthy cats and dogs as evaluated by pyrosequencing. *FEMS microbiology ecology*. décembre 2011. Vol. 78, n° 3, pp. 542-554. DOI 10.1111/j.1574-6941.2011.01185.x.

GARDEN, O. A., PIDDUCK, H., LAKHANI, K. H., WALKER, D., WOOD, J. L. et BATT, R. M., 2000. Inheritance of gluten-sensitive enteropathy in Irish Setters. *American Journal of Veterinary Research*. avril 2000. Vol. 61, n° 4, pp. 462-468. DOI 10.2460/ajvr.2000.61.462.

GASCHEN, Frédéric P. et MERCHANT, Sandra R., 2011. Adverse food reactions in dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. mars 2011. Vol. 41, n° 2, pp. 361-379. DOI 10.1016/j.cvsm.2011.02.005.

GASCHEN, Lorrie, 2011. Ultrasonography of Small Intestinal Inflammatory and Neoplastic Diseases in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1 mars 2011. Vol. 41, n° 2, pp. 329-344. DOI 10.1016/j.cvsm.2011.01.002.

GASCHEN, Lorrie, KIRCHER, Patrick, STÜSSI, Anja, ALLENSPACH, Karin, GASCHEN, Frédéric, DOHERR, Marcus et GRÖNE, Andrea, 2008. Comparison of ultrasonographic findings with clinical activity index (CIBDAI) and diagnosis in dogs with chronic enteropathies. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. 2008. Vol. 49, n° 1, pp. 56-64. DOI 10.1111/j.1740-8261.2007.00318.x.

GASTROINTESTINAL LABORATORY - TEXAS A&M SCHOOL OF VETERINARY MEDICINE & BIOMEDICAL SCIENCES, 2023. Canine and Feline Microbiota Dysbiosis Index. [en ligne]. 2023. Disponible à l'adresse : <https://vetmed.tamu.edu/gilab/service/assays/canine-microbiota-dysbiosis-index/>

GERBEC, Z., 2016. *Evaluation of therapeutic potential of restoring gastrointestinal homeostasis by fecal microbiota transplant in dogs*. University of Ljubljana.

GERMAN, A. J., HALL, E. J. et DAY, M. J., 2001. Immune cell populations within the duodenal mucosa of dogs with enteropathies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2001. Vol. 15, n° 1, pp. 14-25. DOI 10.1892/0891-6640(2001)015<0014:icpwt>2.3.co;2.

GERMAN, A. J., HALLADAY, L. J. et NOBLE, P.-J. M., 2010. First-choice therapy for dogs presenting with diarrhoea in clinical practice. *The Veterinary Record*. 20 novembre 2010. Vol. 167, n° 21, pp. 810-814. DOI 10.1136/vr.c4090.

- GERMAN, Alexander J., 2012. Exocrine pancreatic insufficiency in the dog: breed associations, nutritional considerations, and long-term outcome. *Topics in Companion Animal Medicine*. août 2012. Vol. 27, n° 3. DOI 10.1053/j.tcam.2012.04.004.
- GIBSON, G. R. et ROBERFROID, M. B., 1995. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of Nutrition*. juin 1995. Vol. 125, n° 6, pp. 1401-1412. DOI 10.1093/jn/125.6.1401.
- GIBSON, Glenn R., HUTKINS, Robert, SANDERS, Mary Ellen, PRESCOTT, Susan L., REIMER, Raylene A., SALMINEN, Seppo J., SCOTT, Karen, STANTON, Catherine, SWANSON, Kelly S., CANI, Patrice D., VERBEKE, Kristin et REID, Gregor, 2017. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. août 2017. Vol. 14, n° 8, pp. 491-502. DOI 10.1038/nrgastro.2017.75.
- GIL, Horacio, CANO, Lourdes, DE LUCIO, Aida, BAILO, Begoña, DE MINGO, Marta Hernández, CARDONA, Guillermo A., FERNÁNDEZ-BASTERRA, José A., ARAMBURU-AGUIRRE, Juan, LÓPEZ-MOLINA, Nuria et CARMENA, David, 2017. Detection and molecular diversity of *Giardia duodenalis* and *Cryptosporidium* spp. in sheltered dogs and cats in Northern Spain. *Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases*. juin 2017. Vol. 50, pp. 62-69. DOI 10.1016/j.meegid.2017.02.013.
- GILOR, C., NIESSEN, S. J. M., FURROW, E. et DIBARTOLA, S. P., 2016. What's in a Name? Classification of Diabetes Mellitus in Veterinary Medicine and Why It Matters. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. juillet 2016. Vol. 30, n° 4, pp. 927-940. DOI 10.1111/jvim.14357.
- GOLD, A. J., LANGLOIS, D. K. et REFSAL, K. R., 2016. Evaluation of Basal Serum or Plasma Cortisol Concentrations for the Diagnosis of Hypoadrenocorticism in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. novembre 2016. Vol. 30, n° 6, pp. 1798-1805. DOI 10.1111/jvim.14589.
- GOMES-MARCONDES, M. C., HONMA, H. N., AREAS, M. A. et CURY, L., 1998. Effect of Walker 256 tumor growth on intestinal absorption of leucine, methionine and glucose in newly weaned and mature rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas*. octobre 1998. Vol. 31, n° 10, pp. 1345-1348. DOI 10.1590/s0100-879x1998001000017.
- GONZÁLEZ-SARRÍAS, Antonio, ESPÍN, Juan Carlos et TOMÁS-BARBERÁN, Francisco A., 2017. Non-extractable polyphenols produce gut microbiota metabolites that persist in circulation and show anti-inflammatory and free radical-scavenging effects. *Trends in Food Science & Technology*. 1 novembre 2017. Vol. 69, pp. 281-288. DOI 10.1016/j.tifs.2017.07.010.
- GOODWIN, L. V., GOGGS, R., CHAN, D. L. et ALLENSPACH, K., 2011. Hypercoagulability in dogs with protein-losing enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. avril 2011. Vol. 25, n° 2, pp. 273-277. DOI 10.1111/j.1939-1676.2011.0683.x.
- GREENE, Joseph P., LEFEBVRE, Sandra L., WANG, Mansen, YANG, Mingyin, LUND, Elizabeth M. et POLZIN, David J., 2014. Risk factors associated with the development of chronic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 février 2014. Vol. 244, n° 3, pp. 320-327. DOI 10.2460/javma.244.3.320.
- GREGORY, J. F., 2001. Case study: folate bioavailability. *The Journal of Nutrition*. avril 2001. Vol. 131, n° 4 Suppl, pp. 1376S-82S. DOI 10.1093/jn/131.4.1376S.

GREVE, J. W., GOUMA, D. J. et BUURMAN, W. A., 1989. Bile acids inhibit endotoxin-induced release of tumor necrosis factor by monocytes: an in vitro study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. octobre 1989. Vol. 10, n° 4, pp. 454-458. DOI 10.1002/hep.1840100409.

GUANDALINI, S. et DINCER, A. P., 1998. Nutritional management in diarrhoeal disease. *Bailliere's Clinical Gastroenterology*. décembre 1998. Vol. 12, n° 4, pp. 697-717. DOI 10.1016/s0950-3528(98)90004-5.

GUARD, Blake C., HONNEFFER, Julia B., JERGENS, Albert E., JONIKA, Michelle M., TORESSON, Linda, LAWRENCE, Yuri A., WEBB, Craig B., HILL, Steve, LIDBURY, Jonathan A., STEINER, Joerg M. et SUCHODOLSKI, Jan S., 2019. Longitudinal assessment of microbial dysbiosis, fecal unconjugated bile acid concentrations, and disease activity in dogs with steroid-responsive chronic inflammatory enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mai 2019. Vol. 33, n° 3, pp. 1295-1305. DOI 10.1111/jvim.15493.

GUILFORD, W. G., 1994. Nutritional management of gastrointestinal tract diseases of dogs and cats. *The Journal of Nutrition*. décembre 1994. Vol. 124, n° 12 Suppl, pp. 2663S-2669S. DOI 10.1093/jn/124.suppl_12.2663S.

GUILFORD, W. G. et MATZ, M. E., 2003. The nutritional management of gastrointestinal tract disorders in companion animals. *New Zealand Veterinary Journal*. décembre 2003. Vol. 51, n° 6, pp. 284-291. DOI 10.1080/00480169.2003.36382.

GUILFORD, W. G., ROUDEBUSH, P. et ROGERS, Q. R., 1994. The histamine content of commercial pet foods. *New Zealand Veterinary Journal*. décembre 1994. Vol. 42, n° 6, pp. 201-204. DOI 10.1080/00480169.1994.35823.

GUPTILL, L., GLICKMAN, L. et GLICKMAN, N., 2003. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: analysis of veterinary medical data base records (1970-1999). *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. mai 2003. Vol. 165, n° 3, pp. 240-247. DOI 10.1016/s1090-0233(02)00242-3.

GUYADER, Mailys Le et GARÇON, Loïc, 2019. Les vitamines B9 et B12 : rôle métabolique, étiologies et conséquences des carences, méthodes d'exploration et recommandations nutritionnelles. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 juillet 2019. Vol. 2019, n° 514, pp. 55-64. DOI 10.1016/S1773-035X(19)30329-6.

HABOLD, Caroline, FOLTZER-JOURDAINNE, Charlotte, LE MAHO, Yvon, LIGNOT, Jean-Hervé et OUDART, Hugues, 2005. Intestinal gluconeogenesis and glucose transport according to body fuel availability in rats. *The Journal of Physiology*. 15 juillet 2005. Vol. 566, n° Pt 2, pp. 575-586. DOI 10.1113/jphysiol.2005.085217.

HALFON, Tanit et LEFEBVRE, Sébastien, 2020. Les probiotiques sont à proscrire pour les animaux débilisés. *La Semaine Vétérinaire n° 1859* [en ligne]. 19 juin 2020. [Consulté le 1 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/la-semaine-veterinaire/article/n-1859/aa-les-probiotiques-sont-a-proscrire-pour-les-animaux-dabilitasa-a.html>

HALL, E. J., CARTER, S. D., BARNES, A. et BATT, R. M., 1992. Immune responses to dietary antigens in gluten-sensitive enteropathy of Irish setters. *Research in Veterinary Science*. novembre 1992. Vol. 53, n° 3, pp. 293-299. DOI 10.1016/0034-5288(92)90129-p.

HALL, E. J. et SIMPSON, K. W., 2005. Diseases of the small intestine. In : ETTINGER, S. J. et FELDMAN, E. C. (éd.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine, 6th edition*. Elsevier Saunders. Missouri, USA. pp. 1182-1237.

HALL, E. J., WILLIAMS, David A. et KATHRANI, Aarti (éd.), 2020a. Exocrine pancreas. In : , *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology, 3rd edition*. Gloucester (UK) : British Small Animal Veterinary Association. pp. 231-243.

HALL, E. J., WILLIAMS, David A. et KATHRANI, Aarti (éd.), 2020b. *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology, 3rd edition*. Gloucester (UK) : British Small Animal Veterinary Association.

HALL, Edward J., 2011. Antibiotic-responsive diarrhea in small animals. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. mars 2011. Vol. 41, n° 2, pp. 273-286. DOI 10.1016/j.cvsm.2010.12.004.

HALL, E.J., BOND, P.M., MCLEAN, C., BATT, R.M. et MCLEAN, L., 1991. A survey of the diagnosis and treatment of canine exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of small animal practice*. 1991. Vol. 32, n° 12, pp. 613-619. DOI 10.1111/j.1748-5827.1991.tb00903.x.

HAMNES, Inger S., GJERDE, Bjørn K. et ROBERTSON, Lucy J., 2007. A longitudinal study on the occurrence of *Cryptosporidium* and *Giardia* in dogs during their first year of life. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2007. Vol. 49, n° 1, pp. 22. DOI 10.1186/1751-0147-49-22.

HANEVIK, Kurt, WENSAAS, Knut-Arne, RORTVEIT, Guri, EIDE, Geir Egil, MØRCH, Kristine et LANGELAND, Nina, 2014. Irritable Bowel Syndrome and Chronic Fatigue 6 Years After *Giardia* Infection: A Controlled Prospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 15 novembre 2014. Vol. 59, n° 10, pp. 1394-1400. DOI 10.1093/cid/ciu629.

HANSEN, Rodney A., HARRIS, Mary A., PLUHAR, G. Elizabeth, MOTTA, Tatiana, BREVARD, Sean, OGILVIE, Gregory K., FETTMAN, Martin J. et ALLEN, Kenneth G. D., 2008. Fish oil decreases matrix metalloproteinases in knee synovia of dogs with inflammatory joint disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. février 2008. Vol. 19, n° 2, pp. 101-108. DOI 10.1016/j.jnutbio.2007.01.008.

HANSON, J. M., TENGVALL, K., BONNETT, B. N. et HEDHAMMAR, Å, 2016. Naturally Occurring Adrenocortical Insufficiency--An Epidemiological Study Based on a Swedish-Insured Dog Population of 525,028 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2016. Vol. 30, n° 1, pp. 76-84. DOI 10.1111/jvim.13815.

HARARI, J., PATTERSON, J. S. et ROSENTHAL, R. C., 1986. Clinical and pathologic features of thyroid tumors in 26 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 mai 1986. Vol. 188, n° 10, pp. 1160-1164.

HARDY, Jonathan I., HENDRICKS, Anke, LOEFFLER, Anette, CHANG, Yu-Mei, VERHEYEN, Kristien L., GARDEN, Oliver A. et BOND, Ross, 2014. Food-specific serum IgE and IgG reactivity in dogs with and without skin disease: lack of correlation between laboratories. *Veterinary Dermatology*. octobre 2014. Vol. 25, n° 5, pp. 447-e70. DOI 10.1111/vde.12137.

HARVEY, R. G., 1993. Food allergy and dietary intolerance in dogs: A report of 25 cases. *Journal of Small Animal Practice*. 1993. Vol. 34, n° 4, pp. 175-179. DOI 10.1111/j.1748-5827.1993.tb02647.x.

HATOYA, Shingo, KANEKI, Ryoji, NABETANI, Tomoyo, OJI, Shoko, IZAWA, Takeshi, HIRAI, Satoshi et SUGIURA, Kikuya, 2023. Atypical hypoadrenocorticism with intact zona glomerulosa of the adrenal cortex after long-term observation: a case report of a dog. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 6 janvier 2023. Vol. 85, n° 1, pp. 9-13. DOI 10.1292/jvms.22-0322.

- HAVILAND, Rebecca L., TOAFF-ROSENSTEIN, Rachel L., REEVES, Matthew P. et LITTMAN, Meryl P., 2016. Clinical features of hypoadrenocorticism in soft-coated wheaten terrier dogs: 82 cases (1979–2013). *The Canadian Veterinary Journal*. avril 2016. Vol. 57, n° 4, pp. 387-394.
- HAYES, H. M. et FRAUMENI, J. F., 1975. Canine thyroid neoplasms: epidemiologic features. *Journal of the National Cancer Institute*. octobre 1975. Vol. 55, n° 4, pp. 931-934. DOI 10.1093/jnci/55.4.931.
- HAYES, K. C., NIELSEN, S. W. et ROUSSEAU, J. E., 1969. Vitamin E deficiency and fat stress in the dog. *The Journal of Nutrition*. octobre 1969. Vol. 99, n° 2, pp. 196-209. DOI 10.1093/jn/99.2.196.
- HEBER, D., BYERLEY, L. O., CHI, J., GROSVENOR, M., BERGMAN, R. N., COLEMAN, M. et CHLEBOWSKI, R. T., 1986. Pathophysiology of malnutrition in the adult cancer patient. *Cancer*. 15 octobre 1986. Vol. 58, n° 8 Suppl, pp. 1867-1873. DOI 10.1002/1097-0142(19861015)58:8+<1867::aid-cncr2820581413>3.0.co;2-a.
- HEELEY, Angela M., O'NEILL, Dan G., DAVISON, Lucy J., CHURCH, David B., CORLESS, Ellie K. et BRODBELT, Dave C., 2020. Diabetes mellitus in dogs attending UK primary-care practices: frequency, risk factors and survival. *Canine Medicine and Genetics*. 10 juin 2020. Vol. 7, n° 1, pp. 6. DOI 10.1186/s40575-020-00087-7.
- HENRY, C., 2008. Neoplastic diseases of the small intestines. In : STEINER, J. M. (éd.), *Small Animal Gastroenterology*. Hannover. pp. 211-214.
- HERNANDEZ, Juan, LE SAINT, Clémence et DUPERRIER-SIMOND, Cyril, 2022. Les examens biologiques. In : *Conduites à tenir en gastro-entérologie du chien et du chat*. MedCom. pp. 8-13. ISBN 978-2-35403-302-6.
- HERNANDEZ RODRIGUEZ, Juan, 2020. *Expression des récepteurs Toll-Like dans la muqueuse intestinale et évaluation de l'immunoréactivité antimicrobienne chez les chiens atteints de Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin*. Université de Nantes.
- HOENIG, M., 2002. Comparative aspects of diabetes mellitus in dogs and cats. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 29 novembre 2002. Vol. 197, n° 1-2, pp. 221-229. DOI 10.1016/s0303-7207(02)00264-2.
- HOFFBRAND, A. V., TABAQCHALI, S., BOOTH, C. C. et MOLLIN, D. L., 1971. Small intestinal bacterial flora and folate status in gastrointestinal disease. *Gut*. janvier 1971. Vol. 12, n° 1, pp. 27-33. DOI 10.1136/gut.12.1.27.
- HOMEM, Camila Guariz, DO NASCIMENTO, Isabela Garcia, SANTANA, Bruna Nicoleti et MEIRELES, Marcelo Vasconcelos, 2019. Development of a real-time PCR assay for detection of *Cryptosporidium canis* in dog fecal samples. *Veterinary Parasitology, Regional Studies and Reports*. décembre 2019. Vol. 18, pp. 100345. DOI 10.1016/j.vprsr.2019.100345.
- HONNEFFER, Julia B., MINAMOTO, Yasushi et SUCHODOLSKI, Jan S., 2014. Microbiota alterations in acute and chronic gastrointestinal inflammation of cats and dogs. *World Journal of Gastroenterology*. 28 novembre 2014. Vol. 20, n° 44, pp. 16489-16497. DOI 10.3748/wjg.v20.i44.16489.
- HORNBUCKLE, William E., SIMPSON, Kenneth W. et TENNANT, Bud C., 2008. Chapter 14 - Gastrointestinal Function. In : KANEKO, J. Jerry, HARVEY, John W. et BRUSS, Michael L. (éd.), *Clinical Biochemistry of Domestic Animals (Sixth Edition)*. San Diego : Academic Press. pp. 413-457. ISBN 978-0-12-370491-7.

HOSTUTLER, Roger A., LURIA, Brian J., JOHNSON, Susan E., WEISBRODE, Steven E., SHERDING, Robert G., JAEGER, Jordan Q. et GUILFORD, W. Grant, 2004. Antibiotic-responsive histiocytic ulcerative colitis in 9 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2004. Vol. 18, n° 4, pp. 499-504. DOI 10.1892/0891-6640(2004)18<499:ahucid>2.0.co;2.

HOUK, Alice E., O'CONNOR, Thomas, PENA, Hilda F. J., GENNARI, Solange Maria, ZAJAC, Anne M. et LINDSAY, David S., 2013. Experimentally induced clinical *Cystoisospora canis* coccidiosis in dogs with prior natural patent *Cystoisospora ohioensis*-like or *C. canis* infections. *The Journal of Parasitology*. octobre 2013. Vol. 99, n° 5, pp. 892-895. DOI 10.1645/13-197.1.

HOUSTON, D. M. et TAYLOR, J. A., 1991. Acute pancreatitis and bone marrow suppression in a dog given azathioprine. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*. août 1991. Vol. 32, n° 8, pp. 496-497.

HUGHES, Angela M., NELSON, Richard W., FAMULA, Thomas R. et BANNASCH, Danika L., 2007. Clinical features and heritability of hypoadrenocorticism in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers: 25 cases (1994-2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 août 2007. Vol. 231, n° 3, pp. 407-412. DOI 10.2460/javma.231.3.407.

HUNGERFORD, James M., 2010. Scombroid poisoning: a review. *Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology*. 15 août 2010. Vol. 56, n° 2, pp. 231-243. DOI 10.1016/j.toxicon.2010.02.006.

HUNGIN, A. P. S., MULLIGAN, C., POT, B., WHORWELL, P., AGRÉUS, L., FRACASSO, P., LIONIS, C., MENDIVE, J., PHILIPPART DE FOY, J.-M., RUBIN, G., WINCHESTER, C., DE WIT, N., et EUROPEAN SOCIETY FOR PRIMARY CARE GASTROENTEROLOGY, 2013. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice -- an evidence-based international guide. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. octobre 2013. Vol. 38, n° 8, pp. 864-886. DOI 10.1111/apt.12460.

HUNTER, Paul R. et THOMPSON, R. C. Andrew, 2005. The zoonotic transmission of *Giardia* and *Cryptosporidium*. *International Journal for Parasitology*. octobre 2005. Vol. 35, n° 11-12, pp. 1181-1190. DOI 10.1016/j.ijpara.2005.07.009.

IBRAHIM, Ayman, MBODJI, Khaly, HASSAN, Aktham, AZIZ, Moutaz, BOUKHETTALA, Nabile, COËFFIER, Moïse, SAVOYE, Guillaume, DÉCHELOTTE, Pierre et MARION-LETELLIER, Rachel, 2011. Anti-inflammatory and anti-angiogenic effect of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in intestinal microvascular endothelium. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*. octobre 2011. Vol. 30, n° 5, pp. 678-687. DOI 10.1016/j.clnu.2011.05.002.

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

INESON, Deanna L., FREEMAN, Lisa M. et RUSH, John E., 2019. Clinical and laboratory findings and survival time associated with cardiac cachexia in dogs with congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. septembre 2019. Vol. 33, n° 5, pp. 1902-1908. DOI 10.1111/jvim.15566.

ISIAH, Anitha, PARAMBETH, Joseph Cyrus, STEINER, Jörg M., LIDBURY, Jonathan A. et SUCHODOLSKI, Jan S., 2017. The fecal microbiome of dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *Anaerobe*. juin 2017. Vol. 45, pp. 50-58. DOI 10.1016/j.anaerobe.2017.02.010.

ITOH, Naoyuki, TANAKA, Hazuki, IJIMA, Yuko, KAMESHIMA, Satoshi et KIMURA, Yuya, 2019. Molecular Prevalence of Cryptosporidium spp. in Breeding Kennel Dogs. *The Korean Journal of Parasitology*. avril 2019. Vol. 57, n° 2, pp. 197-200. DOI 10.3347/kjp.2019.57.2.197.

JABLONSKI, Sara A., 2022. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Canine Intestinal Lymphangiectasia: A Comparative Review. *Animals: an open access journal from MDPI*. 15 octobre 2022. Vol. 12, n° 20, pp. 2791. DOI 10.3390/ani12202791.

JACINTO, Ana M. L., RIDYARD, Alison E., AROCH, Itamar, WATSON, Penny J., MORRISON, Linda R., CHANDLER, Marge L. et KUZU, Sharon, 2017. Thromboembolism in Dogs with Protein-Losing Enteropathy with Non-Neoplastic Chronic Small Intestinal Disease. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2017. Vol. 53, n° 3, pp. 185-192. DOI 10.5326/JAAHA-MS-6328.

JACKSON, H. A., JACKSON, M. W., COBLENTZ, L. et HAMMERBERG, B., 2003. Evaluation of the clinical and allergen specific serum immunoglobulin E responses to oral challenge with cornstarch, corn, soy and a soy hydrolysate diet in dogs with spontaneous food allergy. *Veterinary Dermatology*. août 2003. Vol. 14, n° 4, pp. 181-187. DOI 10.1046/j.1365-3164.2003.00338.x.

JACKSON, Matthew I. et JEWELL, Dennis E., 2019. Balance of saccharolysis and proteolysis underpins improvements in stool quality induced by adding a fiber bundle containing bound polyphenols to either hydrolyzed meat or grain-rich foods. *Gut Microbes*. 2019. Vol. 10, n° 3, pp. 298-320. DOI 10.1080/19490976.2018.1526580.

JAMES, M. J., GIBSON, R. A. et CLELAND, L. G., 2000. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *The American Journal of Clinical Nutrition*. janvier 2000. Vol. 71, n° 1 Suppl, pp. 343S-8S. DOI 10.1093/ajcn/71.1.343s.

JENSEN, Anders P. et BJØRNVAD, Charlotte R., 2019. Clinical effect of probiotics in prevention or treatment of gastrointestinal disease in dogs: A systematic review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. septembre 2019. Vol. 33, n° 5, pp. 1849-1864. DOI 10.1111/jvim.15554.

JERGENS, A. E., MOORE, F. M., HAYNES, J. S. et MILES, K. G., 1992. Idiopathic inflammatory bowel disease in dogs and cats: 84 cases (1987-1990). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 novembre 1992. Vol. 201, n° 10, pp. 1603-1608.

JERGENS, Albert E., 2004. Clinical assessment of disease activity for canine inflammatory bowel disease. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2004. Vol. 40, n° 6, pp. 437-445. DOI 10.5326/0400437.

JERGENS, Albert E., SCHREINER, C. Alan, FRANK, Dagmar E., NIYO, Yosiyu, AHRENS, Franklin E., ECKERSALL, P. D., BENSON, Tammy J. et EVANS, Richard, 2003. A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2003. Vol. 17, n° 3, pp. 291-297. DOI 10.1111/j.1939-1676.2003.tb02450.x.

JERGENS, Albert E., WILLARD, Michael D. et ALLENSPACH, Karin, 2016. Maximizing the diagnostic utility of endoscopic biopsy in dogs and cats with gastrointestinal disease. *The Veterinary Journal*. 1 août 2016. Vol. 214, pp. 50-60. DOI 10.1016/j.tvjl.2016.04.008.

JONES, Charles, JABLONSKI, Sara A., PETROFF, Brian K. et LANGLOIS, Daniel K., 2023. Relationship between serum magnesium, calcium, and parathyroid concentrations in dogs with abnormally low serum 25-hydroxyvitamin D concentration and chronic or protein-losing enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. janvier 2023. Vol. 37, n° 1, pp. 101-109. DOI 10.1111/jvim.16595.

- JULIEN, Danielle A., SARGEANT, Jan M., GUY, Rebecca A., SHAPIRO, Karen, IMAI, Rachel K., BUNCE, Anna, SUDLOVENICK, Enooqaq, CHEN, Shu, LI, Jiping et HARPER, Sherilee L., 2019. Prevalence and genetic characterization of *Giardia* spp. and *Cryptosporidium* spp. in dogs in Iqaluit, Nunavut, Canada. *Zoonoses and Public Health*. novembre 2019. Vol. 66, n° 7, pp. 813-825. DOI 10.1111/zph.12628.
- KAMATH, P. S., HOEPFNER, M. T. et PHILLIPS, S. F., 1987. Short-chain fatty acids stimulate motility of the canine ileum. *The American Journal of Physiology*. octobre 1987. Vol. 253, n° 4 Pt 1, pp. G427-433. DOI 10.1152/ajpgi.1987.253.4.G427.
- KANG, Ji-Houn, NA, Ki-Jeong, MO, In-Pil, CHANG, Dongwoo et YANG, Mhan-Pyo, 2008. Juvenile diabetes mellitus accompanied by exocrine pancreatic insufficiency in a dog. *The Journal of Veterinary Medical Science*. décembre 2008. Vol. 70, n° 12, pp. 1337-1340. DOI 10.1292/jvms.70.1337.
- KATHER, Stefanie, GRÜTZNER, Niels, KOOK, Peter H., DENGLER, Franziska et HEILMANN, Romy M., 2020. Review of cobalamin status and disorders of cobalamin metabolism in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2020. Vol. 34, n° 1, pp. 13-28. DOI 10.1111/jvim.15638.
- KATHRANI, A., STEINER, J. M., SUCHODOLSKI, J., EASTWOOD, J., SYME, H., GARDEN, O. A. et ALLENSPACH, K., 2009. Elevated canine pancreatic lipase immunoreactivity concentration in dogs with inflammatory bowel disease is associated with a negative outcome. *The Journal of Small Animal Practice*. mars 2009. Vol. 50, n° 3, pp. 126-132. DOI 10.1111/j.1748-5827.2008.00693.x.
- KATHY GROSS, YAMKA, Ryan, KHOO, Kim, JEWELL, Dennis, SCHOENHERR, William, DEBRAEKELEER, Jacques et ZICKER, Steven C, 2010. Macronutrients. In : HAND, Michael et THATCHER, Craig (éd.), *Small Animal Clinical Nutrition, 5th Edition*. pp. 50-105.
- KELCH, William, 1996. Canine Hypoadrenocorticism (Canine Addison's Disease): History, Contemporary Diagnosis by Practicing Veterinarians, and Epidemiology. *Doctoral Dissertations*. 1996.
- KEMPPAINEN, R. J. et BEHREND, E. N., 1997. Adrenal physiology. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. mars 1997. Vol. 27, n° 2, pp. 173-186. DOI 10.1016/s0195-5616(97)50026-x.
- KENNIS, Robert A., 2006. Food allergies: update of pathogenesis, diagnoses, and management. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. janvier 2006. Vol. 36, n° 1, pp. 175-184, vii-viii. DOI 10.1016/j.cvsm.2005.09.012.
- KHAN, S. et TISDALE, M. J., 1999. Catabolism of adipose tissue by a tumour-produced lipid-mobilising factor. *International Journal of Cancer*. 29 janvier 1999. Vol. 80, n° 3, pp. 444-447. DOI 10.1002/(sici)1097-0215(19990129)80:3<444::aid-ijc18>3.0.co;2-u.
- KHORUTS, Alexander et SADOWSKY, Michael J., 2016. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. septembre 2016. Vol. 13, n° 9, pp. 508-516. DOI 10.1038/nrgastro.2016.98.
- KIM, SE., GIGLIO, RF. et REESE, DJ., 2013. Comparison of computed tomographic angiography and ultrasonography for the detection and characterization of portosystemic shunts in dogs. *Vet. Radiology Ultrasound* [en ligne]. University of Surrey, 2013. [Consulté le 24 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://openresearch.surrey.ac.uk/esploro/outputs/journalArticle/Comparison-of-computed-tomographic-angiography-and-ultrasonography-for-the-detection-and-characterization-of-portosystemic-shunts-in-dogs/99514663102346>

- KIMMEL, S. E., WADDELL, L. S. et MICHEL, K. E., 2000. Hypomagnesemia and hypocalcemia associated with protein-losing enteropathy in Yorkshire terriers: five cases (1992-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 septembre 2000. Vol. 217, n° 5, pp. 703-706. DOI 10.2460/javma.2000.217.703.
- KING, Charles E. et TOSKES, Phillip P., 1979. Small Intestine Bacterial Overgrowth. *Gastroenterology*. 1 mai 1979. Vol. 76, n° 5, Part 1, pp. 1035-1055. DOI 10.1016/S0016-5085(79)91337-4.
- KING, D., SMITH, M. L., CHAPMAN, T. J., STOCKDALE, H. R. et LYE, M., 1996. Fat malabsorption in elderly patients with cardiac cachexia. *Age and Ageing*. mars 1996. Vol. 25, n° 2, pp. 144-149. DOI 10.1093/ageing/25.2.144.
- KINTZER, P. P. et PETERSON, M. E., 1997. Primary and secondary canine hypoadrenocorticism. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. mars 1997. Vol. 27, n° 2, pp. 349-357. DOI 10.1016/s0195-5616(97)50036-2.
- KIRKPATRICK, Carle E., 1987. Giardiasis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. novembre 1987. Vol. 17, n° 6, pp. 1377-1387. DOI 10.1016/S0195-5616(87)50007-9.
- KITAHARA, M., TAKAMINE, F., IMAMURA, T. et BENNO, Y., 2001. Clostridium hiranonis sp. nov., a human intestinal bacterium with bile acid 7alpha-dehydroxylating activity. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. janvier 2001. Vol. 51, n° Pt 1, pp. 39-44. DOI 10.1099/00207713-51-1-39.
- KLEIN, M. K., POWERS, B. E., WITHROW, S. J., CURTIS, C. R., STRAW, R. C., OGILVIE, G. K., DICKINSON, K. L., COOPER, M. F. et BAIER, M., 1995. Treatment of thyroid carcinoma in dogs by surgical resection alone: 20 cases (1981-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 avril 1995. Vol. 206, n° 7, pp. 1007-1009.
- KLEIN, Susan C. et PETERSON, Mark E., 2010. Canine hypoadrenocorticism: Part I. *The Canadian Veterinary Journal*. janvier 2010. Vol. 51, n° 1, pp. 63-69.
- KLEINSCHMIDT, S., MENESES, F., NOLTE, I. et HEWICKER-TRAUTWEIN, M., 2006. Retrospective study on the diagnostic value of full-thickness biopsies from the stomach and intestines of dogs with chronic gastrointestinal disease symptoms. *Veterinary Pathology*. novembre 2006. Vol. 43, n° 6, pp. 1000-1003. DOI 10.1354/vp.43-6-1000.
- KOGIKA, Márcia Mery et DE MORAIS, Helio Autran, 2017. A Quick Reference on Hyperkalemia. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. mars 2017. Vol. 47, n° 2, pp. 223-228. DOI 10.1016/j.cvsm.2016.10.009.
- KÖHLER, B., STENGEL, C. et NEIGER, R., 2012. Dietary hyperthyroidism in dogs. *The Journal of Small Animal Practice*. mars 2012. Vol. 53, n° 3, pp. 182-184. DOI 10.1111/j.1748-5827.2011.01189.x.
- KOLB, Hélène et TESTAULT, Isabelle, 2013. Echographie du tube digestif : lésions inflammatoires et tumorales. *Le Point Vétérinaire* n°337. 1 juillet 2013. pp. 23-27.
- KONSTANTINIDIS, Alexandros O., PATSIKAS, Michail N., PAPAZOGLU, Lysimachos G. et ADAMAMA-MORAITOU, Katerina K., 2023. Congenital Portosystemic Shunts in Dogs and Cats: Classification, Pathophysiology, Clinical Presentation and Diagnosis. *Veterinary Sciences*. 17 février 2023. Vol. 10, n° 2, pp. 160. DOI 10.3390/vetsci10020160.

- KOOK, Peter H. et HERSBERGER, Martin, 2019. Daily oral cyanocobalamin supplementation in Beagles with hereditary cobalamin malabsorption (Imerslund-Gräsbeck syndrome) maintains normal clinical and cellular cobalamin status. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mars 2019. Vol. 33, n° 2, pp. 751-757. DOI 10.1111/jvim.15380.
- KRAMER, J. W., NOTTINGHAM, S., ROBINETTE, J., LENZ, G., SYLVESTER, S. et DESSOUKY, M. I., 1980. Inherited, early onset, insulin-requiring diabetes mellitus of Keeshond dogs. *Diabetes*. juillet 1980. Vol. 29, n° 7, pp. 558-565. DOI 10.2337/diab.29.7.558.
- KRSTIĆ RISTIVOJEVIĆ, Maja, APOSTOLOVIĆ, Danijela et SMILJANIĆ, Katarina, 2021. Enterocytes in Food Hypersensitivity Reactions. *Animals: an open access journal from MDPI*. 17 septembre 2021. Vol. 11, n° 9, pp. 2713. DOI 10.3390/ani11092713.
- KULL, P. A., HESS, R. S., CRAIG, L. E., SAUNDERS, H. M. et WASHABAU, R. J., 2001. Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic characteristics of intestinal lymphangiectasia in dogs: 17 cases (1996-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 juillet 2001. Vol. 219, n° 2, pp. 197-202. DOI 10.2460/javma.2001.219.197.
- LAFLAMME, Dorothy, 2013. Polyphagia and Hyperphagia. In : WASHABAU, Robert J. et DAY, Michael J. (éd.), *Canine and Feline Gastroenterology*. Saint Louis : W.B. Saunders. pp. 148-150. ISBN 978-1-4160-3661-6.
- LANGLAIS-BURGESS, L., LUMSDEN, J. H. et MACKIN, A., 1995. Concurrent hypoadrenocorticism and hypoalbuminemia in dogs: a retrospective study. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1995. Vol. 31, n° 4, pp. 307-311. DOI 10.5326/15473317-31-4-307.
- LAPPIN, M. R., 2014. Giardiasis. In : SYKES, Jane E., *Canine and Feline Infectious Diseases*. W.B Saunders. Saint Louis. pp. 771-778.
- LARSON, R. N., GINN, J. A., BELL, C. M., DAVIS, M. J. et FOY, D. S., 2012. Duodenal endoscopic findings and histopathologic confirmation of intestinal lymphangiectasia in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2012. Vol. 26, n° 5, pp. 1087-1092. DOI 10.1111/j.1939-1676.2012.00970.x.
- LATHAN, Patty et THOMPSON, Ann L., 2018. Management of hypoadrenocorticism (Addison's disease) in dogs. *Veterinary Medicine (Auckland, N.Z.)*. 2018. Vol. 9, pp. 1-10. DOI 10.2147/VMRR.S125617.
- LEAV, I., SCHILLER, A. L., RIJNBERK, A., LEGG, M. A. et DER KINDEREN, P. J., 1976. Adenomas and carcinomas of the canine and feline thyroid. *The American Journal of Pathology*. avril 1976. Vol. 83, n° 1, pp. 61-122.
- LECOINDRE, P., CHEVALLIER, M. et GUERRET, S., 2010a. Protein-losing enteropathy of non neoplastic origin in the dog: a retrospective study of 34 cases. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde*. mars 2010. Vol. 152, n° 3, pp. 141-146. DOI 10.1024/0036-7281/a000033.
- LECOINDRE, P., GASCHEN, F. et MONNET, E., 2010b. *Gastroentérologie du chien et du chat*. Wolters Kluwer France. Rueil-Malmaison.
- LEFEBVRE, Sébastien, 2019. *Nutrition Vétérinaire du Chien et du Chat, Troisième édition*. VetAgro Sup.
- LEIB, M. S., LARSON, M. M., GRANT, D. C., MONROE, W. E., TROY, G. C., PANCIERA, D. L., ROSSMEISL, J. H. et WERRE, S. R., 2012. Diagnostic utility of abdominal ultrasonography in dogs with chronic diarrhea. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2012. Vol. 26, n° 6, pp. 1288-1294. DOI 10.1111/j.1939-1676.2012.01009.x.

- LEREBOURS, Eric, DÉCHELOTTE, Pierre et MICHEL, Pierre, 2001. Cachexie cancéreuse : bases physiopathologiques. . 2001.
- LEVINE, B., KALMAN, J., MAYER, L., FILLIT, H. M. et PACKER, M., 1990. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 26 juillet 1990. Vol. 323, n° 4, pp. 236-241. DOI 10.1056/NEJM199007263230405.
- LIFTON, S. J., KING, L. G. et ZERBE, C. A., 1996. Glucocorticoid deficient hypoadrenocorticism in dogs: 18 cases (1986-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 décembre 1996. Vol. 209, n° 12, pp. 2076-2081.
- LINDER, Deborah, 2017. Featuring fiber : Understanding types of fiber & clinical uses. *Today's Veterinary Practice*. 2017. Vol. 7, n° 1, pp. 69-74.
- LITTLER, R. M., BATT, R. M. et LLOYD, D. H., 2006. Total and relative deficiency of gut mucosal IgA in German shepherd dogs demonstrated by faecal analysis. *The Veterinary Record*. 11 mars 2006. Vol. 158, n° 10, pp. 334-341. DOI 10.1136/vr.158.10.334.
- LOEFFLER, Anette, SOARES-MAGALHAES, Ricardo, BOND, Ross et LLOYD, David H., 2006. A retrospective analysis of case series using home-prepared and chicken hydrolysate diets in the diagnosis of adverse food reactions in 181 pruritic dogs. *Veterinary Dermatology*. août 2006. Vol. 17, n° 4, pp. 273-279. DOI 10.1111/j.1365-3164.2006.00522.x.
- LOGAS, Dawn et KUNKLE, Gail A., 1994. Double-blinded Crossover Study with Marine Oil Supplementation Containing High-dose icosapentaenoic Acid for the Treatment of Canine Pruritic Skin Disease*. *Veterinary Dermatology*. 1994. Vol. 5, n° 3, pp. 99-104. DOI 10.1111/j.1365-3164.1994.tb00020.x.
- LONG, RD, 1993. Treatment of common injuries in endurance racing sled dogs. *Comp Contin Educ Pract Vet*. 1993. pp. 434-437.
- LOONEY, Andrea et WAKSHLAG, Joseph, 2017. Dietary Management of Hyperthyroidism in a Dog. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2017. Vol. 53, n° 2, pp. 111-118. DOI 10.5326/JAAHA-MS-6385.
- LÓPEZ-SORIANO, J., ARGILÉS, J. M. et LÓPEZ-SORIANO, F. J., 1996. Lipid metabolism in rats bearing the Yoshida AH-130 ascites hepatoma. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 6 décembre 1996. Vol. 165, n° 1, pp. 17-23. DOI 10.1007/BF00229741.
- LOWRIE, M., GARDEN, O. A., HADJIVASSILIOU, M., HARVEY, R. J., SANDERS, D. S., POWELL, R. et GAROSI, L., 2015. The Clinical and Serological Effect of a Gluten-Free Diet in Border Terriers with Epileptoid Cramping Syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2015. Vol. 29, n° 6, pp. 1564-1568. DOI 10.1111/jvim.13643.
- LUCKSCHANDER, Nicole, ALLENSPACH, Karin, HALL, Jean, SEIBOLD, Frank, GRÖNE, Andrea, DOHERR, Marcus G. et GASCHEN, Frédéric, 2006. Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody and response to treatment in diarrheic dogs with food responsive disease or inflammatory bowel disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2006. Vol. 20, n° 2, pp. 221-227. DOI 10.1892/0891-6640(2006)20[221:pacaar]2.0.co;2.
- LYNGBY, Janne G. et SELLON, Rance K., 2016. Hypoadrenocorticism mimicking protein-losing enteropathy in 4 dogs. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*. juillet 2016. Vol. 57, n° 7, pp. 757-760.

- MAAS, Cerial P. H. J., TER HAAR, Gert, VAN DER GAAG, Ingrid et KIRPENSTEIJN, Jolle, 2007. Reclassification of small intestinal and cecal smooth muscle tumors in 72 dogs: clinical, histologic, and immunohistochemical evaluation. *Veterinary surgery: VS*. juin 2007. Vol. 36, n° 4, pp. 302-313. DOI 10.1111/j.1532-950X.2007.00271.x.
- MAISONNEUVE, N, JETZER, J, RAGUSO, C. A., GENTON, L et PICHARD C, 2001. Glutamine : métabolisme et physiopathologie. *Médecine & Hygiène*. 2001.
- MAKIELSKI, Kelly, CULLEN, Jonah, O'CONNOR, Annette et JERGENS, Albert E., 2019. Narrative review of therapies for chronic enteropathies in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. janvier 2019. Vol. 33, n° 1, pp. 11-22. DOI 10.1111/jvim.15345.
- MANCHESTER, Alison C., WEBB, Craig B., BLAKE, Amanda B., SARWAR, Fatima, LIDBURY, Jonathan A., STEINER, Jörg M. et SUCHODOLSKI, Jan S., 2019. Long-term impact of tylosin on fecal microbiota and fecal bile acids of healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. novembre 2019. Vol. 33, n° 6, pp. 2605-2617. DOI 10.1111/jvim.15635.
- MANDIGERS, P. J. J., BIOURGE, V., VAN DEN INGH, T. S. G. a. M., ANKRINGA, N. et GERMAN, A. J., 2010. A randomized, open-label, positively-controlled field trial of a hydrolyzed protein diet in dogs with chronic small bowel enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2010. Vol. 24, n° 6, pp. 1350-1357. DOI 10.1111/j.1939-1676.2010.0632.x.
- MANSELL, Joanne et WILLARD, Michael D., 2003. Biopsy of the gastrointestinal tract. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. septembre 2003. Vol. 33, n° 5, pp. 1099-1116. DOI 10.1016/s0195-5616(03)00056-1.
- MARCHAL, Thierry, 2021. L'histologie du tube digestif. In : *Cours d'histologie de VetAgroSup*. Marcy l'Etoile.
- MARCHEVSKY, Am, YOVICH, Jc et WYATT, Km, 2000. Pancreatic pseudocyst causing extrahepatic biliary obstruction in a dog. *Australian Veterinary Journal*. février 2000. Vol. 78, n° 2, pp. 99-101. DOI 10.1111/j.1751-0813.2000.tb10534.x.
- MARKS, S. L., RANKIN, S. C., BYRNE, B. A. et WEESE, J. S., 2011. Enteropathogenic bacteria in dogs and cats: diagnosis, epidemiology, treatment, and control. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2011. Vol. 25, n° 6, pp. 1195-1208. DOI 10.1111/j.1939-1676.2011.00821.x.
- MARKS, Stanley L., 2013. Diarrhea. In : WASHABAU, Robert J. et DAY, Michael J. (éd.), *Canine and Feline Gastroenterology*. Saint Louis : W.B. Saunders. pp. 99-108. ISBN 978-1-4160-3661-6.
- MARTINS, Heber Amilcar, BAZOTTE, Roberto Barbosa, VICENTINI, Geraldo Emilio, LIMA, Mariana Machado, GUARNIER, Flavia Alessandra, HERMES-ULIANA, Catchia, FREZ, Flavia Cristina Vieira, BOSSOLANI, Gleison Daion Piovezana, FRACARO, Luciane, FÁVARO, Larissa Dos Santos, MANZANO, Mariana Inocência et ZANONI, Jacqueline Nelisis, 2017. L-Glutamine supplementation promotes an improved energetic balance in Walker-256 tumor-bearing rats. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. mars 2017. Vol. 39, n° 3, pp. 1010428317695960. DOI 10.1177/1010428317695960.
- MAS, Aran, NOBLE, Peter-John M., CRIPPS, Peter J., BATCHELOR, Daniel J., GRAHAM, Peter et GERMAN, Alexander J., 2012. A blinded randomised controlled trial to determine the effect of enteric coating on enzyme treatment for canine exocrine pancreatic efficiency. *BMC veterinary research*. 28 juillet 2012. Vol. 8, pp. 127. DOI 10.1186/1746-6148-8-127.

- MASUDA, K., SATO, A., TANAKA, A. et KUMAGAI, A., 2020. Hydrolyzed diets may stimulate food-reactive lymphocytes in dogs. *The Journal of veterinary medical science* [en ligne]. 18 février 2020. Vol. 82, n° 2. [Consulté le 17 juin 2023]. DOI 10.1292/jvms.19-0222. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31875597/>
- MATTHIESEN, D. T. et ROSIN, E., 1986. Common bile duct obstruction secondary to chronic fibrosing pancreatitis: treatment by use of cholecystoduodenostomy in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 décembre 1986. Vol. 189, n° 11, pp. 1443-1446.
- MATTIN, M., O'NEILL, D., CHURCH, D., MCGREEVY, P. D., THOMSON, P. C. et BRODBELT, D., 2014. An epidemiological study of diabetes mellitus in dogs attending first opinion practice in the UK. *The Veterinary Record*. 5 avril 2014. Vol. 174, n° 14, pp. 349. DOI 10.1136/vr.101950.
- MAZAKI-TOVI, Michal, ABOOD, Sarah K. et SCHENCK, Patricia A., 2012. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids and body condition on serum concentrations of adipokines in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*. août 2012. Vol. 73, n° 8, pp. 1273-1281. DOI 10.2460/ajvr.73.8.1273.
- MCALLISTER, M., BREUNINGER, K, SPOFFORD, N., YANG, M. et TREVEJO, R., 2016. State of Pet Health 2016 Report. *Banfield Pet Hospital*. 2016. pp. 1-21.
- MCGUIRE, Nancy C., SCHULMAN, Rhonda, RIDGWAY, Marcella D. et BOLLERO, German, 2002. Detection of occult urinary tract infections in dogs with diabetes mellitus. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2002. Vol. 38, n° 6, pp. 541-544. DOI 10.5326/0380541.
- MCLEAN, Joanne, LOBETTI, Remo et SCHOEMAN, Johan, 2014. Worldwide prevalence and risk factors for feline hyperthyroidism: A review. *Journal of the South African Veterinary Association*. 24 février 2014. Vol. 85, pp. 1-6. DOI 10.4102/jsava.v85i1.1097.
- MCCMAHON, L. A., HOUSE, A. K., CATCHPOLE, B., ELSON-RIGGINS, J., RIDDLE, A., SMITH, K., WERLING, D., BURGNER, I. A. et ALLENSPACH, K., 2010. Expression of Toll-like receptor 2 in duodenal biopsies from dogs with inflammatory bowel disease is associated with severity of disease. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 15 mai 2010. Vol. 135, n° 1-2, pp. 158-163. DOI 10.1016/j.vetimm.2009.11.012.
- MEHL, Margo L., KYLES, Andrew E., HARDIE, Elizabeth M., KASS, Philip H., ADIN, Christopher A., FLYNN, Alison K., DE COCK, Hilde E. et GREGORY, Clare R., 2005. Evaluation of ameroid ring constrictors for treatment for single extrahepatic portosystemic shunts in dogs: 168 cases (1995-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 juin 2005. Vol. 226, n° 12, pp. 2020-2030. DOI 10.2460/javma.2005.226.2020.
- MEHLER, Stephen J., MAY, Lauren R., KING, Crystal, HARRIS, William S. et SHAH, Zubin, 2016. A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled evaluation of the effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on the clinical signs and erythrocyte membrane polyunsaturated fatty acid concentrations in dogs with osteoarthritis. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*. juin 2016. Vol. 109, pp. 1-7. DOI 10.1016/j.plefa.2016.03.015.
- MELLANBY, R. J., MELLOR, P. J., ROULOIS, A., BAINES, E. A., MEE, A. P., BERRY, J. L. et HERRTAGE, M. E., 2005. Hypocalcaemia associated with low serum vitamin D metabolite concentrations in two dogs with protein-losing enteropathies. *The Journal of Small Animal Practice*. juillet 2005. Vol. 46, n° 7, pp. 345-351. DOI 10.1111/j.1748-5827.2005.tb00331.x.

- MICHEL, Kathryn E., SORENMO, Karin et SHOFER, Frances S., 2004. Evaluation of body condition and weight loss in dogs presented to a veterinary oncology service. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2004. Vol. 18, n° 5, pp. 692-695. DOI 10.1892/0891-6640(2004)18<692:eobcaw>2.0.co;2.
- MILLER, D. L., LIGGETT, A., RADI, Z. A. et BRANCH, L. O., 2003. Gastrointestinal cryptosporidiosis in a puppy. *Veterinary Parasitology*. 29 juillet 2003. Vol. 115, n° 3, pp. 199-204. DOI 10.1016/s0304-4017(03)00237-1.
- MILLS, Daniel S., DEMONTIGNY-BÉDARD, Isabelle, GRUEN, Margaret, KLINCK, Mary P., MCPEAKE, Kevin J., BARCELOS, Ana Maria, HEWISON, Lynn, VAN HAEVERMAET, Himara, DENENBERG, Sagi, HAUSER, Hagar, KOCH, Colleen, BALLANTYNE, Kelly, WILSON, Colleen, MATHKARI, Chirantana V., POUNDER, Julia, GARCIA, Elena, DARDER, Patrícia, FATJÓ, Jaume et LEVINE, Emily, 2020. Pain and Problem Behavior in Cats and Dogs. *Animals: an open access journal from MDPI*. 18 février 2020. Vol. 10, n° 2, pp. 318. DOI 10.3390/ani10020318.
- MINAMOTO, Yasushi, MINAMOTO, Tomomi, ISIAH, Anitha, SATTASATHUCHANA, Panpicha, BUONO, Agostino, RANGACHARI, Venkat R., MCNEELY, Isaac H., LIDBURY, Jonathan, STEINER, Jörg M. et SUCHODOLSKI, Jan S., 2019. Fecal short-chain fatty acid concentrations and dysbiosis in dogs with chronic enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. juillet 2019. Vol. 33, n° 4, pp. 1608-1618. DOI 10.1111/jvim.15520.
- MINAMOTO, Yasushi, OTONI, Cristiane C., STEELMAN, Samantha M., BÜYÜKLEBLEBICI, Olga, STEINER, Jörg M., JERGENS, Albert E. et SUCHODOLSKI, Jan S., 2015. Alteration of the fecal microbiota and serum metabolite profiles in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2015. Vol. 6, n° 1, pp. 33-47. DOI 10.1080/19490976.2014.997612.
- MITCHELL, Sheila M., ZAJAC, Anne M., CHARLES, Sam, DUNCAN, Robert B. et LINDSAY, David S., 2007. *Cystoisospora canis* Nemeséri, 1959 (syn. *Isoospora canis*), infections in dogs: clinical signs, pathogenesis, and reproducible clinical disease in beagle dogs fed oocysts. *The Journal of Parasitology*. avril 2007. Vol. 93, n° 2, pp. 345-352. DOI 10.1645/GE-1024R.1.
- MORIELLO, K. A., BOWEN, D. et MEYER, D. J., 1987. Acute pancreatitis in two dogs given azathioprine and prednisone. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 septembre 1987. Vol. 191, n° 6, pp. 695-696.
- MUELLER, null et TSOHALIS, null, 1998. Evaluation of serum allergen-specific IgE for the diagnosis of food adverse reactions in the dog. *Veterinary Dermatology*. septembre 1998. Vol. 9, n° 3, pp. 167-171. DOI 10.1046/j.1365-3164.1998.00107.x.
- MUELLER, Ralf S. et OLIVRY, Thierry, 2018. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (6): prevalence of noncutaneous manifestations of adverse food reactions in dogs and cats. *BMC veterinary research*. 12 novembre 2018. Vol. 14, n° 1, pp. 341. DOI 10.1186/s12917-018-1656-0.
- MULLIGAN, H D et TISDALE, M J, 1991. Metabolic substrate utilization by tumour and host tissues in cancer cachexia. *Biochemical Journal*. 15 juillet 1991. Vol. 277, n° Pt 2, pp. 321-326.
- MURNIK, Lea-Christina, DAUGSCHIES, Arwid et DELLING, Cora, 2023. Gastrointestinal parasites in young dogs and risk factors associated with infection. *Parasitology Research*. 2023. Vol. 122, n° 2, pp. 585-596. DOI 10.1007/s00436-022-07760-9.
- MYERS, Marc, MARTINEZ, Stephen A., SHIROMA, Jonathan T., WATSON, Adam T. et HOSTUTLER, Roger A., 2023. Prospective Evaluation of Low-Fat Diet Monotherapy in Dogs with Presumptive Protein-

Losing Enteropathy. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 28 février 2023. Vol. 59, n° 2, pp. 74-84. DOI 10.5326/JAAHA-MS-7248.

NAGAHARA, Takuro, OHNO, Koichi, NAGAO, Itsuma, NAKAGAWA, Taisuke, YOKOYAMA, Nozomu, OHMI, Aki, GOTO-KOSHINO, Yuko, CHAMBERS, James K., UCHIDA, Kazuyuki, TOMIYASU, Hiroataka et TSUJIMOTO, Hajime, 2021. Changes in the coagulation parameters in dogs with protein-losing enteropathy between before and after treatment. *The Journal of Veterinary Medical Science*. août 2021. Vol. 83, n° 8, pp. 1295-1302. DOI 10.1292/jvms.21-0137.

NAGATA, Noriyuki, OHTA, Hiroshi, YOKOYAMA, Nozomu et al, 2020. Clinical characteristics of dogs with food-responsive protein-losing enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mars 2020. Vol. 34, n° 2, pp. 659-668. DOI 10.1111/jvim.15720.

NEIGER, R., JAUNIN, V. B. et BOUJON, C. E., 1996. Exocrine pancreatic insufficiency combined with insulin-dependent diabetes mellitus in a juvenile German shepherd dog. *The Journal of Small Animal Practice*. juillet 1996. Vol. 37, n° 7, pp. 344-349. DOI 10.1111/j.1748-5827.1996.tb02406.x.

NI, Jun et ZHANG, Li, 2020. Cancer Cachexia: Definition, Staging, and Emerging Treatments. *Cancer Management and Research*. 2020. Vol. 12, pp. 5597-5605. DOI 10.2147/CMAR.S261585.

NIESSEN, Stijn et LATHAN, Patty, 2021. ALIVE Project - Etiologic classification of diabetes mellitus. *European Society of Veterinary Endocrinology* [en ligne]. mars 2021. [Consulté le 21 mai 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.esve.org/alive/search.aspx>

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

NISA, Khoirun, OHTA, Hiroshi, YOKOYAMA, Nozomu et al., 2019. Effect of ultra low fat diet on regulatory T cells of dogs with intestinal lymphangiectasia secondary to chronic enteropathy : A pilot study. *Japanese Journal of Veterinary Research*. 2019. pp. 9. DOI 10.14943/jjvr.67.3.221.

OBERBAUER, A. M., BELL, J. S., BELANGER, J. M. et FAMULA, T. R., 2006. Genetic evaluation of Addison's disease in the Portuguese Water Dog. *BMC veterinary research*. 2 mai 2006. Vol. 2, pp. 15. DOI 10.1186/1746-6148-2-15.

OBERBAUER, Anita M., BENEMANN, K. S., BELANGER, Janelle M., WAGNER, D. R., WARD, J. H. et FAMULA, Thomas R., 2002. Inheritance of hypoadrenocorticism in bearded collies. *American Journal of Veterinary Research*. mai 2002. Vol. 63, n° 5, pp. 643-647. DOI 10.2460/ajvr.2002.63.643.

OGILVIE, G. K., FORD, R. B., VAIL, D. M., WALTERS, L. M., SALMAN, M. D., BABINEAU, C. et FETTMAN, M. J., 1994. Alterations in lipoprotein profiles in dogs with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1994. Vol. 8, n° 1, pp. 62-66. DOI 10.1111/j.1939-1676.1994.tb03198.x.

OGILVIE, G. K., VAIL, D. M., WHEELER, S. L., FETTMAN, M. J., SALMAN, M. D., JOHNSTON, S. D. et HEGSTAD, R. L., 1992. Effects of chemotherapy and remission on carbohydrate metabolism in dogs with lymphoma. *Cancer*. 1 janvier 1992. Vol. 69, n° 1, pp. 233-238. DOI 10.1002/1097-0142(19920101)69:1<233::aid-cnrcr2820690138>3.0.co;2-k.

OGILVIE, G. K., WALTERS, L. M., FETTMAN, M. J., HAND, M. S., SALMAN, M. D. et WHEELER, S. L., 1993. Energy expenditure in dogs with lymphoma fed two specialized diets. *Cancer*. 15 mai 1993. Vol. 71,

n° 10, pp. 3146-3152. DOI 10.1002/1097-0142(19930515)71:10<3146::aid-cnrcr2820711041>3.0.co;2-v.

OGILVIE, G. K., WALTERS, L., SALMAN, M. D., FETTMAN, M. J., JOHNSTON, S. D. et HEGSTAD, R. L., 1997. Alterations in carbohydrate metabolism in dogs with nonhematopoietic malignancies. *American Journal of Veterinary Research*. mars 1997. Vol. 58, n° 3, pp. 277-281.

OHMORI, Keitaro, MASUDA, Kenichi, KAWARAI, Shinpei, YASUDA, Nobutaka, SAKAGUCHI, Masahiro et TSUJIMOTO, Hajime, 2007. Identification of bovine serum albumin as an IgE-reactive beef component in a dog with food hypersensitivity against beef. *The Journal of Veterinary Medical Science*. août 2007. Vol. 69, n° 8, pp. 865-867. DOI 10.1292/jvms.69.865.

OHTSUKA, Yoshikazu, OKADA, Kyo, YAMAKAWA, Yoko, IKUSE, Tamaki, BABA, Yosuke, INAGE, Eisuke, FUJII, Tohru, IZUMI, Hirohisa, OSHIDA, Kyoichi, NAGATA, Satoru, YAMASHIRO, Yuichiro et SHIMIZU, Toshiaki, 2011. ω -3 fatty acids attenuate mucosal inflammation in premature rat pups. *Journal of Pediatric Surgery*. mars 2011. Vol. 46, n° 3, pp. 489-495. DOI 10.1016/j.jpedsurg.2010.07.032.

OKANISHI, H., YOSHIOKA, R., KAGAWA, Y. et WATARI, T., 2014. The clinical efficacy of dietary fat restriction in treatment of dogs with intestinal lymphangiectasia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2014. Vol. 28, n° 3, pp. 809-817. DOI 10.1111/jvim.12327.

OLIVRY, Thierry et BIZIKOVA, Petra, 2010. A systematic review of the evidence of reduced allergenicity and clinical benefit of food hydrolysates in dogs with cutaneous adverse food reactions. *Veterinary Dermatology*. février 2010. Vol. 21, n° 1, pp. 32-41. DOI 10.1111/j.1365-3164.2009.00761.x.

OLIVRY, Thierry et MUELLER, Ralf S., 2017. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (3): prevalence of cutaneous adverse food reactions in dogs and cats. *BMC veterinary research*. 15 février 2017. Vol. 13, n° 1, pp. 51. DOI 10.1186/s12917-017-0973-z.

OUTTERS, Gwenaël, FREICHE, Valérie et LECOINDRE, Patrick, 2007. Les entéropathies ne sont pas toutes des lymphangiectasies. *La Semaine Vétérinaire n° 1288*. 26 octobre 2007.

OUTTERS, Gwenaël et HERNANDEZ, Juan, 2022. Transplantation du microbiote fécal chez le chien et le chat. *La Semaine Vétérinaire n° 1955*. 30 août 2022.

PAGANI, Elena, DE LOS DOLORES SOTO DEL RIO, Maria, DALMASSO, Alessandro, BOTTERO, Maria, SCHIAVONE, Achille et PROLA, Liviana, 2018. Cross-contamination in canine and feline dietetic limited-antigen wet diets. *BMC veterinary research* [en ligne]. 9 décembre 2018. Vol. 14, n° 1. [Consulté le 17 juin 2023]. DOI 10.1186/s12917-018-1571-4. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30208880/>

PAK, S. I., 2000. The clinical implication of sodium-potassium ratios in dogs. *Journal of Veterinary Science*. juin 2000. Vol. 1, n° 1, pp. 61-65.

PALI-SCHÖLL, I., DE LUCIA, M., JACKSON, H., JANDA, J., MUELLER, R. S. et JENSEN-JAROLIM, E., 2017. Comparing immediate-type food allergy in humans and companion animals-revealing unmet needs. *Allergy*. novembre 2017. Vol. 72, n° 11, pp. 1643-1656. DOI 10.1111/all.13179.

PANIZO, M., 2023. Conduite à tenir lors d'ascite. *La Semaine Vétérinaire n° 1973* [en ligne]. 20 janvier 2023. [Consulté le 4 août 2023]. Disponible à l'adresse : <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/la-semaine-veterinaire/article/n-1973/conduite-a-tenir-lors-d-ascite.html>

- PASCHER, Martina, HELLWEG, Petra, KHOL-PARISINI, Annabella et ZENTEK, Jürgen, 2008. Effects of a probiotic *Lactobacillus acidophilus* strain on feed tolerance in dogs with non-specific dietary sensitivity. *Archives of Animal Nutrition*. avril 2008. Vol. 62, n° 2, pp. 107-116. DOI 10.1080/17450390801892583.
- PASTOR, M, SEGUELA, M, DERNIS, J et POUZOT-NEVORET, C, 2009. Le diabète sucré chez le chien et le chat. *Dépêche vétérinaire*. 2009. pp. 23.
- PATERSON, S., 1995. Food hypersensitivity in 20 dogs with skin and gastrointestinal signs. *Journal of Small Animal Practice*. décembre 1995. Vol. 36, n° 12, pp. 529-534. DOI 10.1111/j.1748-5827.1995.tb02803.x.
- PATNAIK, A. K., HURVITZ, A. I. et JOHNSON, G. F., 1977. Canine gastrointestinal neoplasms. *Veterinary Pathology*. novembre 1977. Vol. 14, n° 6, pp. 547-555. DOI 10.1177/030098587701400602.
- PATRA, A. K., 2011. Responses of feeding prebiotics on nutrient digestibility, faecal microbiota composition and short-chain fatty acid concentrations in dogs: a meta-analysis. *Animal: An International Journal of Animal Bioscience*. septembre 2011. Vol. 5, n° 11, pp. 1743-1750. DOI 10.1017/S1751731111000887.
- PENA-RAMOS, Jorge, BARKER, Lucy, SAIZ, Rocío, WALKER, David J., TAPPIN, Simon, HARE, Cassia H. Z., ROBERTS, Madeleine L., WILLIAMS, Tim L. et BEXFIELD, Nicholas, 2021. Resting and postprandial serum bile acid concentrations in dogs with liver disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mai 2021. Vol. 35, n° 3, pp. 1333-1341. DOI 10.1111/jvim.16134.
- PEREIRA, Giorgio Q., GOMES, Lucas A., SANTOS, Iago S., ALFIERI, Alice F., WEESE, J. S. et COSTA, Marcio C., 2018. Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mars 2018. Vol. 32, n° 2, pp. 707-711. DOI 10.1111/jvim.15072.
- PERRUCCI, Stefania, BERRILLI, Federica, PROCOPIO, Cristina, MONTALBANO DI FILIPPO, Margherita, PIERINI, Alessio et MARCHETTI, Veronica, 2020. *Giardia duodenalis* infection in dogs affected by primary chronic enteropathy. . 21 mars 2020. DOI 10.4314/ovj.v10i1.12.
- PERRY, L. A., WILLIAMS, D. A., PIDGEON, G. L. et BOOSINGER, T. R., 1991. Exocrin pancreatic insufficiency with associated coagulopathy in a cat. *The Journal of the American Animal Hospital Association (USA)* [en ligne]. 1991. [Consulté le 28 avril 2023]. Disponible à l'adresse : https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Exocrin+pancreatic+insufficiency+with+associated+coagulopathy+in+a+cat&author=Perry%2C+L.A.+%28Auburn+University%2C+AL%29&publication_year=1991
- PETERSON, M. E., KINTZER, P. P. et KASS, P. H., 1996. Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism: 225 cases (1979-1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 janvier 1996. Vol. 208, n° 1, pp. 85-91.
- PETERSON, Polly B. et WILLARD, Michael D., 2003. Protein-losing enteropathies. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. septembre 2003. Vol. 33, n° 5, pp. 1061-1082. DOI 10.1016/s0195-5616(03)00055-x.
- PETRUZZELLI, Michele et WAGNER, Erwin F., 2016. Mechanisms of metabolic dysfunction in cancer-associated cachexia. *Genes & Development*. 1 mars 2016. Vol. 30, n° 5, pp. 489-501. DOI 10.1101/gad.276733.115.
- PICCO, F., ZINI, E., NETT, C., NAEGELI, C., BIGLER, B., RÜFENACHT, S., ROOSJE, P., GUTZWILLER, M. E. Ricklin, WILHELM, S., PFISTER, J., MENG, E. et FAVROT, C., 2008. A prospective study on canine atopic

dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Veterinary Dermatology*. juin 2008. Vol. 19, n° 3, pp. 150-155. DOI 10.1111/j.1365-3164.2008.00669.x.

PIDGEON, G., 1982. Effect of diet on exocrine pancreatic insufficiency in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 août 1982. Vol. 181, n° 3, pp. 232-235.

PILLA, Rachel, GASCHEN, Frederic P., BARR, James W., OLSON, Erin, HONNEFFER, Julia, GUARD, Blake C., BLAKE, Amanda B., VILLANUEVA, Dean, KHATTAB, Mohammad R., ALSHAWAQFEH, Mustafa K., LIDBURY, Jonathan A., STEINER, Jörg M. et SUCHODOLSKI, Jan S., 2020. Effects of metronidazole on the fecal microbiome and metabolome in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. septembre 2020. Vol. 34, n° 5, pp. 1853-1866. DOI 10.1111/jvim.15871.

PILLA, Rachel et SUCHODOLSKI, Jan S., 2019. The Role of the Canine Gut Microbiome and Metabolome in Health and Gastrointestinal Disease. *Frontiers in Veterinary Science*. 2019. Vol. 6, pp. 498. DOI 10.3389/fvets.2019.00498.

PILLAI, S. R., TRABER, M. G., STEISS, J. E., KAYDEN, H. J. et COX, N. R., 1993. Alpha-tocopherol concentrations of the nervous system and selected tissues of adult dogs fed three levels of vitamin E. *Lipids*. décembre 1993. Vol. 28, n° 12, pp. 1101-1105. DOI 10.1007/BF02537077.

POLONSKY, K. S., 1999. Evolution of beta-cell dysfunction in impaired glucose tolerance and diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 1999. Vol. 107 Suppl 4, pp. S124-127. DOI 10.1055/s-0029-1212166.

POLVI, A., GARDEN, O. A., ELWOOD, C. M., SØRENSEN, S. H., BATT, R. M., MÄKI, M. et PARTANEN, J., 1997. Canine major histocompatibility complex genes DQA and DQB in Irish setter dogs. *Tissue Antigens*. mars 1997. Vol. 49, n° 3 Pt 1, pp. 236-243. DOI 10.1111/j.1399-0039.1997.tb02744.x.

PONCE, F., MARCHAL, T., MAGNOL, J. P., TURINELLI, V., LEDIEU, D., BONNEFONT, C., PASTOR, M., DELIGNETTE, M. L. et FOURNEL-FLEURY, C., 2010. A morphological study of 608 cases of canine malignant lymphoma in France with a focus on comparative similarities between canine and human lymphoma morphology. *Veterinary Pathology*. mai 2010. Vol. 47, n° 3, pp. 414-433. DOI 10.1177/0300985810363902.

PONCE, Frédérique, MAGNOL, Jean-Pierre, LEDIEU, David, MARCHAL, Thierry, TURINELLI, Vanessa, CHALVET-MONFRAY, Karine et FOURNEL-FLEURY, Corinne, 2004. Prognostic significance of morphological subtypes in canine malignant lymphomas during chemotherapy. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. mars 2004. Vol. 167, n° 2, pp. 158-166. DOI 10.1016/j.tvjl.2003.10.009.

PROCOLI, F., MÖTSKÜLA, P. F., KEYTE, S. V., PRIESTNALL, S. et ALLENSPACH, K., 2013. Comparison of histopathologic findings in duodenal and ileal endoscopic biopsies in dogs with chronic small intestinal enteropathies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2013. Vol. 27, n° 2, pp. 268-274. DOI 10.1111/jvim.12041.

PROVERBIO, D., PEREGO, R., SPADA, E. et FERRO, E., 2010. Prevalence of adverse food reactions in 130 dogs in Italy with dermatological signs: a retrospective study. *The Journal of Small Animal Practice*. juillet 2010. Vol. 51, n° 7, pp. 370-374. DOI 10.1111/j.1748-5827.2010.00951.x.

QURASHI, M. N., SHAHEEN, W., OO, Y. H. et IQBAL, T. H., 2020. Immunological mechanisms underpinning faecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease. *Clinical and Experimental Immunology*. janvier 2020. Vol. 199, n° 1, pp. 24-38. DOI 10.1111/cei.13397.

QURESHI, A. A., ROSENBLATT, D. S. et COOPER, B. A., 1994. Inherited disorders of cobalamin metabolism. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. octobre 1994. Vol. 17, n° 2, pp. 133-151. DOI 10.1016/1040-8428(94)90022-1.

RASSNICK, K.m., MOORE, A.s., COLLISTER, K.e., NORTHRUP, N.c., KRISTAL, O., CHRETIN, J.d. et BAILEY, D.b., 2009. Efficacy of Combination Chemotherapy for Treatment of Gastrointestinal Lymphoma in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2009. Vol. 23, n° 2, pp. 317-322. DOI 10.1111/j.1939-1676.2008.0270.x.

RAUX, Louise Anastasie, 2022. *Retrospective analysis of clinical endocrine cases in dogs in selected veterinary clinics of France and Estonia*. Estonie : Estonian University of Life Sciences.

REINHART, G. A., MOXLEY, R. A. et CLEMENS, E. T., 1994. Source of dietary fiber and its effects on colonic microstructure, function and histopathology of beagle dogs. *The Journal of Nutrition*. décembre 1994. Vol. 124, n° 12 Suppl, pp. 2701S-2703S. DOI 10.1093/jn/124.suppl_12.2701S.

RICCI, R., CONFICONI, D., LOSASSO, C., ALBERGHINI, L., GIACCONE, V., RICCI, A. et ANDRIGHETTO, I., 2018. Undeclared animal species in dry and wet novel and hydrolyzed protein diets for dogs and cats detected by microarray analysis. *BMC veterinary research* [en ligne]. 27 juin 2018. Vol. 14, n° 1. [Consulté le 17 juin 2023]. DOI 10.1186/s12917-018-1528-7. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29945610/>

RICCI, Rebecca, HAMMERBERG, Bruce, PAPS, Judy, CONTIERO, Barbara et JACKSON, Hilary, 2010. A comparison of the clinical manifestations of feeding whole and hydrolysed chicken to dogs with hypersensitivity to the native protein. *Veterinary Dermatology*. août 2010. Vol. 21, n° 4, pp. 358-366. DOI 10.1111/j.1365-3164.2010.00871.x.

RICHARDSON, D. C., SCHOENHERR, W. D. et ZICKER, S. C., 1997. Nutritional management of osteoarthritis. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. juillet 1997. Vol. 27, n° 4, pp. 883-911. DOI 10.1016/s0195-5616(97)50085-4.

RIDGWAY, Marcella D., 2020. Non-pharmacological therapies. In : HALL, E. J., WILLIAMS, David A. et KATHRANI, Aarti (éd.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology, 3rd edition*. Gloucester (UK) : British Small Animal Veterinary Association. pp. 124-129.

RIDLON, Jason M., HARRIS, Spencer C., BHOWMIK, Shiva, KANG, Dae-Joong et HYLEMON, Phillip B., 2016. Consequences of bile salt biotransformations by intestinal bacteria. *Gut Microbes*. 2016. Vol. 7, n° 1, pp. 22-39. DOI 10.1080/19490976.2015.1127483.

RIDYARD, Alison, 2020. Small intestine : chronic disease. In : HALL, E. J., WILLIAMS, David A. et KATHRANI, Aarti (éd.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology, 3rd edition*. Gloucester (UK) : British Small Animal Veterinary Association. pp. 213-223.

RIIS, R. C., SHEFFY, B. E., LOEW, E., KERN, T. J. et SMITH, J. S., 1981. Vitamin E deficiency retinopathy in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. janvier 1981. Vol. 42, n° 1, pp. 74-86.

RIJNBERK, A. et KOOISTRA, H.S, 2010. Thyroids. In : *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats : An Illustrated Text, 2nd Edition*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers. pp. 55-91.

RIMAILA-PÄRNÄNEN, E. et WESTERMARCK, E., 1982. Pancreatic degenerative atrophy and chronic pancreatitis in dogs. A comparative study of 60 cases. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 1982. Vol. 23, n° 3, pp. 400-406. DOI 10.1186/BF03546791.

- RISHNIW, M., LIOTTA, J., BELLOSA, M., BOWMAN, D. et SIMPSON, K. W., 2010. Comparison of 4 Giardia diagnostic tests in diagnosis of naturally acquired canine chronic subclinical giardiasis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2010. Vol. 24, n° 2, pp. 293-297. DOI 10.1111/j.1939-1676.2010.0475.x.
- RODRÍGUEZ-ALARCÓN, C. A., BERISTAÍN-RUIZ, D. M., PÉREZ-CASIO, F., RIVERA, R., OCHOA, G. et MARTÍN-OROZCO, U., 2012. Protein-losing enteropathy in a dog with lymphangiectasia, lymphoplasmacytic enteritis and pancreatic exocrine insufficiency. *The Veterinary Quarterly*. 2012. Vol. 32, n° 3-4, pp. 193-197. DOI 10.1080/01652176.2012.735379.
- ROHM, Maria, ZEIGERER, Anja, MACHADO, Juliano et HERZIG, Stephan, 2019. Energy metabolism in cachexia. *EMBO Reports*. avril 2019. Vol. 20, n° 4, pp. e47258. DOI 10.15252/embr.201847258.
- ROITEL, O., BONNARD, L., STELLA, A., SCHILTZ, O., MAURICE, D., DOUCHIN, G., JACQUENET, S., FAVROT, C., BIHAIN, B. et COUTURIER, N., 2017. Detection of IgE-reactive proteins in hydrolysed dog foods. *Veterinary dermatology* [en ligne]. décembre 2017. Vol. 28, n° 6. [Consulté le 17 juin 2023]. DOI 10.1111/vde.12473. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28770578/>
- ROSSER, E. J., 1993. Diagnosis of food allergy in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 juillet 1993. Vol. 203, n° 2, pp. 259-262.
- ROSSI, Giacomo, PENGO, Graziano, CALDIN, Marco, PALUMBO PICCIONELLO, Angela, STEINER, Jörg M., COHEN, Noah D., JERGENS, Albert E. et SUCHODOLSKI, Jan S., 2014. Comparison of microbiological, histological, and immunomodulatory parameters in response to treatment with either combination therapy with prednisone and metronidazole or probiotic VSL#3 strains in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *PloS One*. 2014. Vol. 9, n° 4, pp. e94699. DOI 10.1371/journal.pone.0094699.
- ROSTAHER, Ana, FISCHER, Nina Maria, KÜMMERLE-FRAUNE, Claudia, COUTURIER, Nicolas, JACQUENET, Sandrine et FAVROT, Claude, 2017a. Probable walnut-induced anaphylactic reaction in a dog. *Veterinary Dermatology*. avril 2017. Vol. 28, n° 2, pp. 251-e66. DOI 10.1111/vde.12406.
- ROSTAHER, Ana, HOFER-INTEEWORN, Natalie, KÜMMERLE-FRAUNE, Claudia, FISCHER, Nina Maria et FAVROT, Claude, 2017b. Triggers, risk factors and clinico-pathological features of urticaria in dogs - a prospective observational study of 24 cases. *Veterinary Dermatology*. février 2017. Vol. 28, n° 1, pp. 38-e9. DOI 10.1111/vde.12342.
- ROUDEBUSH, P., 1993. Pet food additives. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 décembre 1993. Vol. 203, n° 12, pp. 1667-1670.
- ROUDEBUSH, Philip, 2013. Ingredients and foods associated with adverse reactions in dogs and cats. *Veterinary Dermatology*. avril 2013. Vol. 24, n° 2, pp. 293-294. DOI 10.1111/vde.12014.
- ROUDEBUSH, Philip, GUILFORD, W. G. et JACKSON, H. A., 2010. Adverse Reactions to Food. In : HAND, Michael et THATCHER, Craig (éd.), *Small Animal Clinical Nutrition, 5th Edition*. pp. 609-635.
- ROUSH, James K., DODD, Chadwick E., FRITSCH, Dale A., ALLEN, Timothy A., JEWELL, Dennis E., SCHOENHERR, William D., RICHARDSON, Daniel C., LEVENTHAL, Phillip S. et HAHN, Kevin A., 2010. Multicenter veterinary practice assessment of the effects of omega-3 fatty acids on osteoarthritis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 janvier 2010. Vol. 236, n° 1, pp. 59-66. DOI 10.2460/javma.236.1.59.

- RUAUX, C. G., 2013. Cobalamin in companion animals: diagnostic marker, deficiency states and therapeutic implications. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. mai 2013. Vol. 196, n° 2, pp. 145-152. DOI 10.1016/j.tvjl.2013.01.025.
- RUDINSKY, A. J., HOWARD, J. P., BISHOP, M. A., SHERDING, R. G., PARKER, V. J. et GILOR, C., 2017. Dietary management of presumptive protein-losing enteropathy in Yorkshire terriers. *The Journal of Small Animal Practice*. février 2017. Vol. 58, n° 2, pp. 103-108. DOI 10.1111/jsap.12625.
- RUDINSKY, Adam J., PARKER, Valerie J., WINSTON, Jenessa et al, 2022. Randomized controlled trial demonstrates nutritional management is superior to metronidazole for treatment of acute colitis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 6 octobre 2022. Vol. 260, n° S3, pp. S23-S32. DOI 10.2460/javma.22.08.0349.
- RULAND, Kristina, FISCHER, Andrea et HARTMANN, Katrin, 2010. Sensitivity and specificity of fasting ammonia and serum bile acids in the diagnosis of portosystemic shunts in dogs and cats. *Veterinary Clinical Pathology*. mars 2010. Vol. 39, n° 1, pp. 57-64. DOI 10.1111/j.1939-165X.2009.00178.x.
- RUSSELL, D. W. et SETCHELL, K. D., 1992. Bile acid biosynthesis. *Biochemistry*. 26 mai 1992. Vol. 31, n° 20, pp. 4737-4749. DOI 10.1021/bi00135a001.
- RUSSELL, Kelli N., MEHLER, Stephen J., SKORUPSKI, Katherine A., BAEZ, Jennifer L., SHOFER, Frances S. et GOLDSCHMIDT, Michael H., 2007. Clinical and immunohistochemical differentiation of gastrointestinal stromal tumors from leiomyosarcomas in dogs: 42 cases (1990-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 mai 2007. Vol. 230, n° 9, pp. 1329-1333. DOI 10.2460/javma.230.9.1329.
- RUTZ, Gabriele M., STEINER, Jörg M., BAUER, John E. et WILLIAMS, David A., 2004. Effects of exchange of dietary medium chain triglycerides for long-chain triglycerides on serum biochemical variables and subjectively assessed well-being of dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *American Journal of Veterinary Research*. septembre 2004. Vol. 65, n° 9, pp. 1293-1302. DOI 10.2460/ajvr.2004.65.1293.
- SALEH, Meriam N., GILLEY, Alexandra D., BYRNES, Meghan K. et ZAJAC, Anne M., 2016. Development and evaluation of a protocol for control of *Giardia duodenalis* in a colony of group-housed dogs at a veterinary medical college. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 septembre 2016. Vol. 249, n° 6, pp. 644-649. DOI 10.2460/javma.249.6.644.
- SALEH, Meriam N., HEPTINSTALL, Jack R., JOHNSON, Eileen M., BALLWEBER, Lora R., LINDSAY, David S., WERRE, Stephen, HERBEIN, Joel F. et ZAJAC, Anne M., 2019. Comparison of diagnostic techniques for detection of *Giardia duodenalis* in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mai 2019. Vol. 33, n° 3, pp. 1272-1277. DOI 10.1111/jvim.15491.
- SALGADO, Melissa et CORTES, Yonaira, 2013. Hepatic encephalopathy: diagnosis and treatment. *Compendium (Yardley, PA)*. juin 2013. Vol. 35, n° 6, pp. E1-9; quiz E10.
- SANDEK, Anja, RAUCHHAUS, Mathias, ANKER, Stefan D. et VON HAEHLING, Stephan, 2008. The emerging role of the gut in chronic heart failure. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. septembre 2008. Vol. 11, n° 5, pp. 632-639. DOI 10.1097/MCO.0b013e32830a4c6e.
- SAPIERZYŃSKI, R. et MICUŃ, J., 2009. Lymphadenomegaly in dogs--cytological study. *Polish Journal of Veterinary Sciences*. 2009. Vol. 12, n° 2, pp. 263-268.
- SARNA, Sushil K., 2011. Lessons Learnt from Post-Infectious IBS. *Frontiers in Physiology*. 2011. Vol. 2, pp. 49. DOI 10.3389/fphys.2011.00049.

SARTOR, R. Balfour, 2006. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature Clinical Practice. Gastroenterology & Hepatology*. juillet 2006. Vol. 3, n° 7, pp. 390-407. DOI 10.1038/ncpgasthep0528.

SAUNDERS, J. H. et WORMSLEY, K. G., 1975. Pancreatic extracts in the treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Gut*. février 1975. Vol. 16, n° 2, pp. 157-162. DOI 10.1136/gut.16.2.157.

SCARAMOZZINO P, DI CAVE D, BERRILLI F, D'ORAZI C, SPAZIANI A, S, Mazzanti, F, Scholl et C, De Liberato, 2009. A study of the prevalence and genotypes of *Giardia duodenalis* infecting kennelled dogs. *Veterinary journal (London, England: 1997)* [en ligne]. novembre 2009. Vol. 182, n° 2. [Consulté le 27 mai 2023]. DOI 10.1016/j.tvjl.2008.07.003. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18715807/>

SCHMITZ, S, GLANEMANN, Barbara, GARDEN, Oliver, BROOKS, Harriet, CHANG, Y.M., WERLING, Dirk, ALLENSPACH, Karin et SALAVATI (NEE SCHMITZ), Silke, 2015. A Prospective, Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Pilot Study on the Effect of *Enterococcus faecium* on Clinical Activity and Intestinal Gene Expression in Canine Food-Responsive Chronic Enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 17 mars 2015. Vol. 29. DOI 10.1111/jvim.12563.

SCHMITZ, Silke Salavati, 2021. Value of Probiotics in Canine and Feline Gastroenterology. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. janvier 2021. Vol. 51, n° 1, pp. 171-217. DOI 10.1016/j.cvsm.2020.09.011.

SCHULZE, C., ROTHUIZEN, J., VAN SLUIJS, F. J., HAZEWINDEL, H. A. et VAN DEN INGH, T. S., 2000. Extrahepatic biliary atresia in a border collie. *The Journal of Small Animal Practice*. janvier 2000. Vol. 41, n° 1, pp. 27-30. DOI 10.1111/j.1748-5827.2000.tb03134.x.

SCOTT, R. B., STRASBERG, S. M., EL-SHARKAWY, T. Y. et DIAMANT, N. E., 1983. Regulation of the fasting enterohepatic circulation of bile acids by the migrating myoelectric complex in dogs. *The Journal of Clinical Investigation*. mars 1983. Vol. 71, n° 3, pp. 644-654. DOI 10.1172/jci110811.

SCOTT-MONCRIEFF, Catharine, 2014. Feline Hyperthyroidism. In : FELDMAN, E. C. et NELSON, Richard W., *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction, 4th Edition*. W.D Saunders. Philadelphia. pp. 136-195.

SEINGER, P. et PARODI, AL., 1991. Les tumeurs primitives du tractus gastro-intestinal chez le chien. Etude rétrospective sur une période de 10 ans. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.* 1991. pp. 99-108.

SERUGA, Bostjan, ZHANG, Haibo, BERNSTEIN, Lori J. et TANNOCK, Ian F., 2008. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Nature Reviews. Cancer*. novembre 2008. Vol. 8, n° 11, pp. 887-899. DOI 10.1038/nrc2507.

SHADWICK, Steven R., RIDGWAY, Marcella D. et KUBIER, Amy, 2013. Thyrotoxicosis in a dog induced by the consumption of feces from a levothyroxine-supplemented housemate. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*. octobre 2013. Vol. 54, n° 10, pp. 987-989.

SHAHIDUZZAMAN, Md. et DAUGSCHIES, Arwid, 2012. Therapy and prevention of cryptosporidiosis in animals. *Veterinary Parasitology*. 10 septembre 2012. Vol. 188, n° 3, pp. 203-214. DOI 10.1016/j.vetpar.2012.03.052.

SHALES, C. J., WARREN, J., ANDERSON, D. M., BAINES, S. J. et WHITE, R. a. S., 2005. Complications following full-thickness small intestinal biopsy in 66 dogs: a retrospective study. *The Journal of Small Animal Practice*. juillet 2005. Vol. 46, n° 7, pp. 317-321. DOI 10.1111/j.1748-5827.2005.tb00326.x.

- SHARKEY, Leslie C., DIAL, Sharon M. et MATZ, Michael E., 2007. Maximizing the diagnostic value of cytology in small animal practice. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. mars 2007. Vol. 37, n° 2, pp. 351-372, vii. DOI 10.1016/j.cvsm.2006.11.004.
- SHERWOOD, L., KLANDORF, H. et YANCEY, P.H, 2013. *Animal physiology : from genes to organisms, 2nd edition*. Belmont. Brooks/Cole.
- SHIELDS, Emily J., LAM, Carol J., COX, Aaron R., RANKIN, Matthew M., VAN WINKLE, Thomas J., HESS, Rebecka S. et KUSHNER, Jake A., 2015. Extreme Beta-Cell Deficiency in Pancreata of Dogs with Canine Diabetes. *PLoS ONE*. 9 juin 2015. Vol. 10, n° 6, pp. e0129809. DOI 10.1371/journal.pone.0129809.
- SHOAF, Kari, MULVEY, George L., ARMSTRONG, Glen D. et HUTKINS, Robert W., 2006. Prebiotic galactooligosaccharides reduce adherence of enteropathogenic Escherichia coli to tissue culture cells. *Infection and Immunity*. décembre 2006. Vol. 74, n° 12, pp. 6920-6928. DOI 10.1128/IAI.01030-06.
- SIMMERSON, S. M., ARMSTRONG, P. J., WÜNSCHMANN, A., JESSEN, C. R., CREWS, L. J. et WASHABAU, R. J., 2014. Clinical features, intestinal histopathology, and outcome in protein-losing enteropathy in Yorkshire Terrier dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. avril 2014. Vol. 28, n° 2, pp. 331-337. DOI 10.1111/jvim.12291.
- SIMPSON, J., 2008. Role of nutrition in aetiology and treatment of diarrhoea. *Journal of Small Animal Practice*. 10 avril 2008. Vol. 33, pp. 167-171. DOI 10.1111/j.1748-5827.1992.tb01109.x.
- SIMPSON, J. W., MASKELL, I. E., QUIGG, J. et MARKWELL, P. J., 1994. Long term management of canine exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of Small Animal Practice*. 1994. Vol. 35, n° 3, pp. 133-138. DOI 10.1111/j.1748-5827.1994.tb03915.x.
- SIMPSON, K. W., BATT, R. M., JONES, D. et MORTON, D. B., 1990. Effects of exocrine pancreatic insufficiency and replacement therapy on the bacterial flora of the duodenum in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. février 1990. Vol. 51, n° 2, pp. 203-206.
- SIMPSON, K. W., MEYER, D. J., BOSWOOD, A., WHITE, R. N. et MASKELL, I. E., 1997. Iron status and erythrocyte volume in dogs with congenital portosystemic vascular anomalies. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1997. Vol. 11, n° 1, pp. 14-19. DOI 10.1111/j.1939-1676.1997.tb00067.x.
- SIMPSON, K. W., MORTON, D. B. et BATT, R. M., 1989a. Effect of exocrine pancreatic insufficiency on cobalamin absorption in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. août 1989. Vol. 50, n° 8, pp. 1233-1236.
- SIMPSON, K. W., MORTON, D. B., SØRENSEN, S. H., MCLEAN, L., RILEY, J. E. et BATT, R. M., 1989b. Biochemical changes in the jejunal mucosa of dogs with exocrine pancreatic insufficiency following pancreatic duct ligation. *Research in Veterinary Science*. novembre 1989. Vol. 47, n° 3, pp. 338-345.
- SIMPSON, Kenneth W. et JERGENS, Albert E., 2011. Pitfalls and progress in the diagnosis and management of canine inflammatory bowel disease. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. 2011. Vol. 41, n° 2, pp. 381-398. DOI 10.1016/j.cvsm.2011.02.003.
- SINGLETON, David A., NOBLE, P. J. M., SÁNCHEZ-VIZCAÍNO, Fernando, DAWSON, Susan, PINCHBECK, Gina L., WILLIAMS, Nicola J., RADFORD, Alan D. et JONES, Philip H., 2019. Pharmaceutical Prescription in Canine Acute Diarrhoea: A Longitudinal Electronic Health Record Analysis of First Opinion Veterinary Practices. *Frontiers in Veterinary Science*. 2019. Vol. 6, pp. 218. DOI 10.3389/fvets.2019.00218.

- SMALLE, Tesh M., CAHALANE, Alane K. et KÖSTER, Liza S., 2015. Gallbladder mucocoele: A review. *Journal of the South African Veterinary Association*. 9 décembre 2015. Vol. 86, n° 1, pp. 1318. DOI 10.4102/jsava.v86i1.1318.
- SMEETS-PEETERS, M., WATSON, T., MINEKUS, M. et HAVENAAR, R., 1998. A review of the physiology of the canine digestive tract related to the development of in vitro systems. *Nutrition Research Reviews*. juin 1998. Vol. 11, n° 1, pp. 45-69. DOI 10.1079/NRR19980005.
- SMITH, Ashley A., FRIMBERGER, Angela E. et MOORE, Antony S., 2019. Retrospective study of survival time and prognostic factors for dogs with small intestinal adenocarcinoma treated by tumor excision with or without adjuvant chemotherapy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 janvier 2019. Vol. 254, n° 2, pp. 243-250. DOI 10.2460/javma.254.2.243.
- SMITH, K. L. et TISDALE, M. J., 1993. Increased protein degradation and decreased protein synthesis in skeletal muscle during cancer cachexia. *British Journal of Cancer*. avril 1993. Vol. 67, n° 4, pp. 680-685. DOI 10.1038/bjc.1993.126.
- SOETART, N., ROCHEL, D., DRUT, A. et JAILLARDON, L., 2019. Serum cobalamin and folate as prognostic factors in canine exocrine pancreatic insufficiency: An observational cohort study of 299 dogs. *The Veterinary Journal*. 1 janvier 2019. Vol. 243, pp. 15-20. DOI 10.1016/j.tvjl.2018.11.003.
- SOGAME, Naoko, RISBON, Rebecca et BURGESS, Kristine E., 2018. Intestinal lymphoma in dogs: 84 cases (1997-2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 février 2018. Vol. 252, n° 4, pp. 440-447. DOI 10.2460/javma.252.4.440.
- SOUBA, W. W., 1993. Glutamine and cancer. *Annals of Surgery*. décembre 1993. Vol. 218, n° 6, pp. 715-728. DOI 10.1097/0000658-199312000-00004.
- SPUŽAK, J., CIAPUTA, R., KUBIAK, K., JANKOWSKI, M., GLIŃSKA-SUCHOCKA, K., PORADOWSKI, D. et NOWAK, M., 2017. Adenocarcinoma of the posterior segment of the gastrointestinal tract in dogs - clinical, endoscopic, histopathological and immunohistochemical findings. *Polish Journal of Veterinary Sciences*. 26 septembre 2017. Vol. 20, n° 3, pp. 539-549. DOI 10.1515/pjvs-2017-0066.
- STANLEY, Emma, APPLEMAN, Elizabeth, SCHLAG, Ariel et SIEGEL, Andrea, 2019. Relationship between cobalamin and folate deficiencies and anemia in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. janvier 2019. Vol. 33, n° 1, pp. 106-113. DOI 10.1111/jvim.15348.
- STENSON, W. F., CORT, D., RODGERS, J., BURAKOFF, R., DESCHRYVER-KECSKEMETI, K., GRAMLICH, T. L. et BEEKEN, W., 1992. Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colitis. *Annals of Internal Medicine*. 15 avril 1992. Vol. 116, n° 8, pp. 609-614. DOI 10.7326/0003-4819-116-8-609.
- STREUTKER, C. J., HUIZINGA, J. D., DRIMAN, D. K. et RIDDELL, R. H., 2007. Interstitial cells of Cajal in health and disease. Part II: ICC and gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology*. janvier 2007. Vol. 50, n° 2, pp. 190-202. DOI 10.1111/j.1365-2559.2006.02497.x.
- STROMPFOVÁ, Viola, MARCINÁKOVÁ, Miroslava, SIMONOVÁ, Monika, BOGOVIC-MATIJAŠIĆ, Bojana et LAUKOVÁ, Andrea, 2006. Application of potential probiotic *Lactobacillus fermentum* AD1 strain in healthy dogs. *Anaerobe*. avril 2006. Vol. 12, n° 2, pp. 75-79. DOI 10.1016/j.anaerobe.2005.12.001.
- SUCHODOLSKI, J. S., 2008. Alterations in the small intestinal microflora (Small intestinal bacterial overgrowth). In : STEINER, J. M. (éd.), *Small Animal Gastroenterology*. Hannover. pp. 202-207.

SUCHODOLSKI, J. S., 2011. Companion animals symposium: microbes and gastrointestinal health of dogs and cats. *Journal of Animal Science*. mai 2011. Vol. 89, n° 5, pp. 1520-1530. DOI 10.2527/jas.2010-3377.

SUCHODOLSKI, Jan S., 2016. Diagnosis and interpretation of intestinal dysbiosis in dogs and cats. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. septembre 2016. Vol. 215, pp. 30-37. DOI 10.1016/j.tvjl.2016.04.011.

SUCHODOLSKI, Jan S., DOWD, Scot E., WESTERMARCK, Elias, STEINER, Jörg M., WOLCOTT, Randy D., SPILLMANN, Thomas et HARMOINEN, Jaana A., 2009. The effect of the macrolide antibiotic tylosin on microbial diversity in the canine small intestine as demonstrated by massive parallel 16S rRNA gene sequencing. *BMC microbiology*. 2 octobre 2009. Vol. 9, pp. 210. DOI 10.1186/1471-2180-9-210.

SUCHODOLSKI, Jan S., MARKEL, Melissa E., GARCIA-MAZCORRO, Jose F., UNTERER, Stefan, HEILMANN, Romy M., DOWD, Scot E., KACHROO, Priyanka, IVANOV, Ivan, MINAMOTO, Yasushi, DILLMAN, Enricka M., STEINER, Jörg M., COOK, Audrey K. et TORESSON, Linda, 2012. The fecal microbiome in dogs with acute diarrhea and idiopathic inflammatory bowel disease. *PloS One*. 2012. Vol. 7, n° 12, pp. e51907. DOI 10.1371/journal.pone.0051907.

SUN, Jun, MUSTAFI, Reba, CERDA, Sonia, CHUMSANGSRI, Anusara, XIA, Yinglin Rick, LI, Yan Chun et BISSONNETTE, Marc, 2008. Lithocholic acid down-regulation of NF-kappaB activity through vitamin D receptor in colonic cancer cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. juillet 2008. Vol. 111, n° 1-2, pp. 37-40. DOI 10.1016/j.jsbmb.2008.01.003.

SUNG, Chi-Hsuan, MARSILIO, Sina, CHOW, Betty, ZORNOW, Kailee A., SLOVAK, Jennifer E., PILLA, Rachel, LIDBURY, Jonathan A., STEINER, Jörg M., PARK, So Young, HONG, Min-Pyo, HILL, Steve L. et SUCHODOLSKI, Jan S., 2022. Dysbiosis index to evaluate the fecal microbiota in healthy cats and cats with chronic enteropathies. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. juin 2022. Vol. 24, n° 6, pp. e1-e12. DOI 10.1177/1098612X221077876.

SUTER, M. M., PALMER, D. G. et SCHENK, H., 1985. Primary Intestinal Lymphangiectasia in Three Dogs: A Morphological and Immunopathological Investigation. *Veterinary Pathology*. 1 mars 1985. Vol. 22, n° 2, pp. 123-130. DOI 10.1177/030098588502200205.

SUTHERLAND-SMITH, James, PENNINCK, Dominique G., KEATING, John H. et WEBSTER, Cynthia R. L., 2007. Ultrasonographic intestinal hyperechoic mucosal striations in dogs are associated with lacteal dilation. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*. 2007. Vol. 48, n° 1, pp. 51-57. DOI 10.1111/j.1740-8261.2007.00204.x.

SYME, Harriet M., 2007. Cardiovascular and renal manifestations of hyperthyroidism. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. juillet 2007. Vol. 37, n° 4, pp. 723-743, vi. DOI 10.1016/j.cvsm.2007.05.011.

TAKEDA, Hiroaki, ISHIHAMA, Katsuyoshi, FUKUI, Tadahisa, FUJISHIMA, Shoichiro, ORII, Tomohiko, NAKAZAWA, Yuichi, SHU, Hong-Jin et KAWATA, Sumio, 2003. Significance of rapid turnover proteins in protein-losing gastroenteropathy. *Hepato-Gastroenterology*. décembre 2003. Vol. 50, n° 54, pp. 1963-1965.

TANGTRONGSUP S, SCORZA AV, REIF JS, BALLWEBER LR, LAPPIN MR, et SALMAN MD, 2020. Seasonal distributions and other risk factors for *Giardia duodenalis* and *Cryptosporidium* spp. infections in dogs and cats in Chiang Mai, Thailand. *Preventive veterinary medicine* [en ligne]. janvier 2020. Vol. 174.

[Consulté le 27 mai 2023]. DOI 10.1016/j.prevetmed.2019.104820. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31739222/>

TANGTRONGSUP, Sahatchai et SCORZA, Valeria, 2010. Update on the Diagnosis and Management of Giardia spp Infections in Dogs and Cats. *Topics in Companion Animal Medicine*. août 2010. Vol. 25, n° 3, pp. 155-162. DOI 10.1053/j.tcam.2010.07.003.

TANPRASERTSUK, Jirayu, TATE, Devon E. et SHMALBERG, Justin, 2022. Roles of plant-based ingredients and phytonutrients in canine nutrition and health. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. mai 2022. Vol. 106, n° 3, pp. 586-613. DOI 10.1111/jpn.13626.

TAPP, Tiffany, GRIFFIN, Craig, ROSENKRANTZ, Wayne, MUSE, Rusty et BOORD, Mona, 2002. Comparison of a commercial limited-antigen diet versus home-prepared diets in the diagnosis of canine adverse food reaction. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*. 2002. Vol. 3, n° 3, pp. 244-251.

TERANO, T., SALMON, J. A., HIGGS, G. A. et MONCADA, S., 1986. Eicosapentaenoic acid as a modulator of inflammation. Effect on prostaglandin and leukotriene synthesis. *Biochemical Pharmacology*. 1 mars 1986. Vol. 35, n° 5, pp. 779-785. DOI 10.1016/0006-2952(86)90246-7.

THOMPSON, Ann L., SCOTT-MONCRIEFF, J. Catharine et ANDERSON, Johnna D., 2007. Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 cases (1985-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 avril 2007. Vol. 230, n° 8, pp. 1190-1194. DOI 10.2460/javma.230.8.1190.

THOMPSON R, PALMER C, et O'HANDLEY R, 2008. The public health and clinical significance of Giardia and Cryptosporidium in domestic animals. *Veterinary journal (London, England : 1997)* [en ligne]. juillet 2008. Vol. 177, n° 1. [Consulté le 27 mai 2023]. DOI 10.1016/j.tvjl.2007.09.022. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18032076/>

TIJERINA, Amanda J., 2004. The biochemical basis of metabolism in cancer cachexia. *Dimensions of critical care nursing: DCCN*. 2004. Vol. 23, n° 6, pp. 237-243. DOI 10.1097/00003465-200411000-00001.

TISDALE, Michael J., 2009. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiological Reviews*. avril 2009. Vol. 89, n° 2, pp. 381-410. DOI 10.1152/physrev.00016.2008.

TIVERS, Mickey, 2020. Liver : vascular disorders. In : HALL, E. J., WILLIAMS, David A. et KATHRANI, Aarti (éd.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology, 3rd edition*. Gloucester (UK) : British Small Animal Veterinary Association. pp. 267-276.

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

TORESSON, L., STEINER, J. M., RAZDAN, P., SPODSBERG, E., OLMEDAL, G., SUCHODOLSKI, J. S. et SPILLMANN, T., 2018. Comparison of efficacy of oral and parenteral cobalamin supplementation in normalising low cobalamin concentrations in dogs: A randomised controlled study. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. février 2018. Vol. 232, pp. 27-32. DOI 10.1016/j.tvjl.2017.12.010.

TORESSON, L., STEINER, J. M., SPODSBERG, E., OLMEDAL, G., SUCHODOLSKI, J. S., LIDBURY, J. A. et SPILLMANN, T., 2019. Effects of oral versus parenteral cobalamin supplementation on methylmalonic acid and homocysteine concentrations in dogs with chronic enteropathies and low cobalamin

concentrations. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. janvier 2019. Vol. 243, pp. 8-14. DOI 10.1016/j.tvjl.2018.11.004.

TORESSON, L., STEINER, J. M. et SUCHODOLSKI, J. S., 2021. Cholestyramine treatment in two dogs with presumptive bile acid diarrhoea: a case report. *Canine Medicine and Genetics*. 19 janvier 2021. Vol. 8, n° 1, pp. 1. DOI 10.1186/s40575-021-00099-x.

TORESSON, L., STEINER, J. M., SUCHODOLSKI, J. S. et SPILLMANN, T., 2016. Oral Cobalamin Supplementation in Dogs with Chronic Enteropathies and Hypocobalaminemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2016. Vol. 30, n° 1, pp. 101-107. DOI 10.1111/jvim.13797.

TØRNQVIST-JOHNSEN, Camilla, CAMPBELL, Susan, GOW, Adam, BOMMER, Nick X., SALAVATI, Silke et MELLANBY, Richard J., 2020. Investigation of the efficacy of a dietetic food in the management of chronic enteropathies in dogs. *The Veterinary Record*. 4 janvier 2020. Vol. 186, n° 1, pp. 26. DOI 10.1136/vr.105172.

TORRES, Andrea Carolina, VANNINI, Verónica, BONACINA, Julieta, FONT, Graciela, SAAVEDRA, Lucila et TARANTO, María Pía, 2016. Cobalamin production by *Lactobacillus coryniformis*: biochemical identification of the synthesized corrinoid and genomic analysis of the biosynthetic cluster. *BMC microbiology*. 13 octobre 2016. Vol. 16, n° 1, pp. 240. DOI 10.1186/s12866-016-0854-9.

TREHY, Mary R., GERMAN, Alexander J., SILVESTRINI, Paolo, SERRANO, Goncalo et BATCHELOR, Daniel J., 2014. Hypercobalaminemia is associated with hepatic and neoplastic disease in cats: a cross sectional study. *BMC veterinary research*. 8 août 2014. Vol. 10, pp. 175. DOI 10.1186/s12917-014-0175-x.

TW, Fossum, RG, Sherding, PM, Zack, SJ, Birchard et DD, Smeak, 1987. Intestinal lymphangiectasia associated with chylothorax in two dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* [en ligne]. 1 janvier 1987. Vol. 190, n° 1. [Consulté le 5 juin 2023]. Disponible à l'adresse : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3818421/>

TWEDT, David, 2012. Gastrointestinal, Pancreatic, and Hepatic Disorders. In : WILLARD, Michael et TVEDTEN, Harold (éd.), *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods, 5th Edition*. Saunders W.B. pp. 192-225. Elsevier. ISBN 978-1-4377-0657-4.

UEHLINGER, Fabienne D., GREENWOOD, Spencer J., MCCLURE, J. Trenton, CONBOY, Gary, O'HANDLEY, Ryan et BARKEMA, Herman W., 2013. Zoonotic potential of *Giardia duodenalis* and *Cryptosporidium* spp. and prevalence of intestinal parasites in young dogs from different populations on Prince Edward Island, Canada. *Veterinary Parasitology*. 23 septembre 2013. Vol. 196, n° 3-4, pp. 509-514. DOI 10.1016/j.vetpar.2013.03.020.

VAIL, D. M., OGILVIE, G. K., WHEELER, S. L., FETTMAN, M. J., JOHNSTON, S. D. et HEGSTAD, R. L., 1990. Alterations in carbohydrate metabolism in canine lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1990. Vol. 4, n° 1, pp. 8-11. DOI 10.1111/j.1939-1676.1990.tb00868.x.

VAIL, David M, THAMM, Douglas H et LIPTAK, Julius M, 2019. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology (Sixth Edition)* [en ligne]. Saint Louis : Saunders. [Consulté le 22 avril 2023]. ISBN 978-1-4377-2362-5. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437723625000220>

VERGINE, Marzia, POZZO, Sergio, POGLIANI, Elena, RONDENA, Marco, ROCCABIANCA, Paola et BERTAZZOLO, Walter, 2005. Common bile duct obstruction due to a duodenal gastrinoma in a dog.

Veterinary Journal (London, England: 1997). juillet 2005. Vol. 170, n° 1, pp. 141-143. DOI 10.1016/j.tvjl.2004.04.013.

VERKEST, Kurt R., FLEEMAN, Linda M., RAND, Jacquie S. et MORTON, John M., 2011. Evaluation of beta-cell sensitivity to glucose and first-phase insulin secretion in obese dogs. *American Journal of Veterinary Research*. mars 2011. Vol. 72, n° 3, pp. 357-366. DOI 10.2460/ajvr.72.3.357.

VERLINDEN, A., HESTA, M., MILLET, S. et JANSSENS, G. P. J., 2006. Food allergy in dogs and cats: a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2006. Vol. 46, n° 3, pp. 259-273. DOI 10.1080/10408390591001117.

VOLKMANN, M., STEINER, J. M., FOSGATE, G. T., ZENTEK, J., HARTMANN, S. et KOHN, B., 2017. Chronic Diarrhea in Dogs - Retrospective Study in 136 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. juillet 2017. Vol. 31, n° 4, pp. 1043-1055. DOI 10.1111/jvim.14739.

VÖRÖS, K., NÉMETH, T., VRABÉLY, T., MANCZUR, F., TÓTH, J., MAGDUS, M. et PERGE, E., 2001. Ultrasonography and surgery of canine biliary diseases. *Acta Veterinaria Hungarica*. 2001. Vol. 49, n° 2, pp. 141-154. DOI 10.1556/004.49.2001.2.3.

WAKAYAMA, J. A., FURROW, E., MERKEL, L. K. et ARMSTRONG, P. J., 2017. A retrospective study of dogs with atypical hypoadrenocorticism: a diagnostic cut-off or continuum? *The Journal of Small Animal Practice*. juillet 2017. Vol. 58, n° 7, pp. 365-371. DOI 10.1111/jsap.12649.

WANG, Shuai, MARTINS, Rene, SULLIVAN, Megan C., FRIEDMAN, Elliot S., MISIC, Ana M., EL-FAHMAWI, Ayah, DE MARTINIS, Elaine Cristina Pereira, O'BRIEN, Kevin, CHEN, Ying, BRADLEY, Charles, ZHANG, Grace, BERRY, Alexander S. F., HUNTER, Christopher A., BALDASSANO, Robert N., RONDEAU, Mark P. et BEITING, Daniel P., 2019. Diet-induced remission in chronic enteropathy is associated with altered microbial community structure and synthesis of secondary bile acids. *Microbiome*. 31 août 2019. Vol. 7, n° 1, pp. 126. DOI 10.1186/s40168-019-0740-4.

WARBURG, Otto, WIND, Franz et NEGELEIN, Erwin, 1927. The metabolism of tumors in the body. *The Journal of General Physiology*. 7 mars 1927. Vol. 8, n° 6, pp. 519-530.

WASHABAU, R. J., DAY, M. J., WILLARD, M. D., HALL, E. J., JERGENS, A. E., MANSELL, J., MINAMI, T., BILZER, T. W., et WSAVA INTERNATIONAL GASTROINTESTINAL STANDARDIZATION GROUP, 2010. Endoscopic, biopsy, and histopathologic guidelines for the evaluation of gastrointestinal inflammation in companion animals. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2010. Vol. 24, n° 1, pp. 10-26. DOI 10.1111/j.1939-1676.2009.0443.x.

WASHABAU, Robert J., 2013. Integration of Gastrointestinal Function. In : WASHABAU, Robert J. et DAY, Michael J. (éd.), *Canine and Feline Gastroenterology*. Saint Louis : W.B. Saunders. pp. 1-31. ISBN 978-1-4160-3661-6.

WATCHORN, Tammy M., DOWIDAR, Nabil, DEJONG, Cornelis H. C., WADDELL, Ian D., GARDEN, O. James et ROSS, James A., 2005. The cachectic mediator proteolysis inducing factor activates NF-kappaB and STAT3 in human Kupffer cells and monocytes. *International Journal of Oncology*. octobre 2005. Vol. 27, n° 4, pp. 1105-1111.

WATSON, P. J., 2003. Exocrine pancreatic insufficiency as an end stage of pancreatitis in four dogs. *The Journal of Small Animal Practice*. juillet 2003. Vol. 44, n° 7, pp. 306-312. DOI 10.1111/j.1748-5827.2003.tb00159.x.

- WATSON, P. J., ARCHER, J., ROULOIS, A. J., SCASE, T. J. et HERRTAGE, M. E., 2010. Observational study of 14 cases of chronic pancreatitis in dogs. *The Veterinary Record*. 18 décembre 2010. Vol. 167, n° 25, pp. 968-976. DOI 10.1136/vr.c4912.
- WATSON, Penny, 1997. Decision making in the management of portosystemic shunts. *In Practice*. 1 mars 1997. Vol. 19. DOI 10.1136/inpract.19.3.106.
- WEDEKIND, Karen, YU, Shiguang, KATS, Lauren, PAETAU-ROBINSON, Inke et COWELL, Christopher, 2010. Micronutrients : Minerals and Vitamins. In : HAND, Michael et THATCHER, Craig (éd.), *Small Animal Clinical Nutrition, 5th Edition*. pp. 108-148.
- WEESE, J. S. et WEBB, J.A., 2013. Preliminary clinical and microbiome assessment of stool transplantation in the dog and the cat. *J Vet Intern Med*. 2013.
- WEESE, J. Scott et MARTIN, Hayley, 2011. Assessment of commercial probiotic bacterial contents and label accuracy. *The Canadian Veterinary Journal*. janvier 2011. Vol. 52, n° 1, pp. 43-46.
- WEETH, Lisa P., FASCETTI, Andrea J., KASS, Philip H., SUTER, Steven E., SANTOS, Aniel M. et DELANEY, Sean J., 2007. Prevalence of obese dogs in a population of dogs with cancer. *American Journal of Veterinary Research*. avril 2007. Vol. 68, n° 4, pp. 389-398. DOI 10.2460/ajvr.68.4.389.
- WENNOGLE, S. A., PRIESTNALL, S. L. et WEBB, C. B., 2017. Histopathologic Characteristics of Intestinal Biopsy Samples from Dogs With Chronic Inflammatory Enteropathy With and Without Hypoalbuminemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. mars 2017. Vol. 31, n° 2, pp. 371-376. DOI 10.1111/jvim.14669.
- WESTERMARCK, E., BATT, R. M., VAILLANT, C. et WIBERG, M., 1993a. Sequential study of pancreatic structure and function during development of pancreatic acinar atrophy in a German shepherd dog. *American Journal of Veterinary Research*. juillet 1993. Vol. 54, n° 7, pp. 1088-1094.
- WESTERMARCK, E., MYLLYS, V. et AHO, M., 1993b. Effect of treatment on the jejunal and colonic bacterial flora of dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreas*. septembre 1993. Vol. 8, n° 5, pp. 559-562. DOI 10.1097/00006676-199309000-00005.
- WESTERMARCK, E., PAMILO, P. et WIBERG, M., 1989. Pancreatic degenerative atrophy in the collie breed: a hereditary disease. *Zentralblatt Fur Veterinarmedizin. Reihe A*. 1989. Vol. 36, n° 7, pp. 549-554. DOI 10.1111/j.1439-0442.1989.tb00764.x.
- WESTERMARCK, Elias et WIBERG, Maria, 2012. Exocrine pancreatic insufficiency in the dog: historical background, diagnosis, and treatment. *Topics in Companion Animal Medicine*. août 2012. Vol. 27, n° 3, pp. 96-103. DOI 10.1053/j.tcam.2012.05.002.
- WHITE, Robin, ATHERLY, Todd, GUARD, Blake, ROSSI, Giacomo, WANG, Chong, MOSHER, Curtis, WEBB, Craig, HILL, Steve, ACKERMANN, Mark, SCIABARRA, Peter, ALLENSPACH, Karin, SUCHODOLSKI, Jan et JERGENS, Albert E., 2017. Randomized, controlled trial evaluating the effect of multi-strain probiotic on the mucosal microbiota in canine idiopathic inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 3 septembre 2017. Vol. 8, n° 5, pp. 451-466. DOI 10.1080/19490976.2017.1334754.
- WHITE, S. D., 1988. Food hypersensitivity. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. septembre 1988. Vol. 18, n° 5, pp. 1043-1048. DOI 10.1016/s0195-5616(88)50106-7.

- WHITEHEAD, Jim, QUIMBY, Jessica et BAYLISS, Danielle, 2015. Seizures Associated With Hypocalcemia in a Yorkshire Terrier With Protein-Losing Enteropathy. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2015. Vol. 51, n° 6, pp. 380-384. DOI 10.5326/JAAHA-MS-6205.
- WHITFIELD-CARGILE, Canaan M., COHEN, Noah D., CHAPKIN, Robert S., WEEKS, Brad R., DAVIDSON, Laurie A., GOLDSBY, Jennifer S., HUNT, Carrie L., STEINMEYER, Shelby H., MENON, Rani, SUCHODOLSKI, Jan S., JAYARAMAN, Arul et ALANIZ, Robert C., 2016. The microbiota-derived metabolite indole decreases mucosal inflammation and injury in a murine model of NSAID enteropathy. *Gut Microbes*. 3 mai 2016. Vol. 7, n° 3, pp. 246-261. DOI 10.1080/19490976.2016.1156827.
- WIBERG, M. E., NURMI, A. K. et WESTERMARCK, E., 1999. Serum trypsinlike immunoreactivity measurement for the diagnosis of subclinical exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1999. Vol. 13, n° 5, pp. 426-432. DOI 10.1892/0891-6640(1999)013<0426:stimft>2.3.co;2.
- WIBERG, M. E., SAARI, S. A., WESTERMARCK, E. et MERI, S., 2000. Cellular and humoral immune responses in atrophic lymphocytic pancreatitis in German shepherd dogs and rough-coated collies. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 31 août 2000. Vol. 76, n° 1-2, pp. 103-115. DOI 10.1016/s0165-2427(00)00202-6.
- WILKINSON, Ashley R., DEMONACO, Stefanie M., PANCIERA, David L., OTONI, Cristiane C., LEIB, Michael S. et LARSON, Martha M., 2020. Bile duct obstruction associated with pancreatitis in 46 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. septembre 2020. Vol. 34, n° 5, pp. 1794-1800. DOI 10.1111/jvim.15879.
- WILLARD, M. D., MANSELL, J., FOSGATE, G. T., GUALTIERI, M., OLIVERO, D., LECOINDRE, P., TWEDT, D. C., COLLETT, M. G., DAY, M. J., HALL, E. J., JERGENS, A. E., SIMPSON, J. W., ELSE, R. W. et WASHABAU, R. J., 2008. Effect of sample quality on the sensitivity of endoscopic biopsy for detecting gastric and duodenal lesions in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2008. Vol. 22, n° 5, pp. 1084-1089. DOI 10.1111/j.1939-1676.2008.0149.x.
- WILLARD, Mike, 2020a. Melaena. In : HALL, E. J., WILLIAMS, David A. et KATHRANI, Aarti (éd.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology, 3rd edition*. Gloucester (UK) : British Small Animal Veterinary Association. pp. 231-243.
- WILLARD, Mike, 2020b. Endoscopy. In : HALL, E. J., WILLIAMS, David A. et KATHRANI, Aarti (éd.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology, 3rd edition*. Gloucester (UK) : British Small Animal Veterinary Association. pp. 231-243.
- WILLIAMS, D. A. et BATT, R. M., 1988. Sensitivity and specificity of radioimmunoassay of serum trypsin-like immunoreactivity for the diagnosis of canine exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 15 janvier 1988. Vol. 192, n° 2, pp. 195-201.
- WILLIAMS, D. A., BATT, R. M. et MCLEAN, L., 1987. Bacterial overgrowth in the duodenum of dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1987. Vol. 191, n° 2, pp. 201-206.
- WILLIAMS, Felicia N, JESCHKE, Marc G, CHINKES, David L, SUMAN, Oscar E, BRANSKI, Ludwik K et HERNDON, David N, 2009. Modulation of the Hypermetabolic Response to Trauma: Temperature, Nutrition, and Drugs. *Journal of the American College of Surgeons*. avril 2009. Vol. 208, n° 4, pp. 489-502. DOI 10.1016/j.jamcollsurg.2009.01.022.

WILLIAMS, John, 2020. Gastrointestinal surgery. In : HALL, E. J., WILLIAMS, David A. et KATHRANI, Aarti (éd.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology, 3rd edition*. Gloucester (UK) : British Small Animal Veterinary Association. pp. 231-243.

WILLS, J. et HARVEY, R., 1994. Diagnosis and management of food allergy and intolerance in dogs and cats. *Australian Veterinary Journal*. octobre 1994. Vol. 71, n° 10, pp. 322-326. DOI 10.1111/j.1751-0813.1994.tb00907.x.

WINKLER, James T., BOHLING, Mark W., TILLSON, D. Michael, WRIGHT, James C. et BALLAGAS, Antonio J., 2003. Portosystemic shunts: diagnosis, prognosis, and treatment of 64 cases (1993-2001). *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2003. Vol. 39, n° 2, pp. 169-185. DOI 10.5326/0390169.

WITHROW, Stephen J., VAIL, David M. et PAGE, Rodney L. (éd.), 2013. Cancer of the Gastrointestinal Tract. In : , *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology (Fifth Edition)* [en ligne]. Saint Louis : W.B. Saunders. pp. 381-431. [Consulté le 22 avril 2023]. ISBN 978-1-4377-2362-5. Disponible à l'adresse : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437723625000220>

WORTH, A. J., ZUBER, R. M. et HOCKING, M., 2005. Radioiodide (¹³¹I) therapy for the treatment of canine thyroid carcinoma. *Australian Veterinary Journal*. avril 2005. Vol. 83, n° 4, pp. 208-214. DOI 10.1111/j.1751-0813.2005.tb11650.x.

WUCHERER, Katja L. et WILKE, Vicki, 2010. Thyroid Cancer in Dogs: An Update Based on 638 Cases (1995–2005). *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1 juillet 2010. Vol. 46, n° 4, pp. 249-254.

XENOULIS, Panagiotis G., 2020. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Dogs and Cats. In : BRUYETTE, David (éd.), *Clinical Small Animal Internal Medicine, First Edition* [en ligne]. John Wiley & Sons, Ltd. pp. 583-590. John Wiley & Sons. [Consulté le 29 juin 2023]. ISBN 978-1-119-50123-7. Disponible à l'adresse : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119501237.ch54>

XENOULIS, Panagiotis G. et STEINER, Jörg M., 2010. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. janvier 2010. Vol. 183, n° 1, pp. 12-21. DOI 10.1016/j.tvjl.2008.10.011.

XENOULIS, Panagiotis G., SUCHODOLSKI, Jan S. et STEINER, Jorg M., 2008. Chronic pancreatitis in dogs and cats. *Compendium (Yardley, PA)*. mars 2008. Vol. 30, n° 3, pp. 166-180; quiz 180-181.

YOUNG, A. J. et HAY, J. B., 1995. Rapid turnover of the recirculating lymphocyte pool in vivo. *International Immunology*. octobre 1995. Vol. 7, n° 10, pp. 1607-1615. DOI 10.1093/intimm/7.10.1607.

ZARATIN, M., HAHN, H., MANASSERO, M. et FREICHE, V., 2015. Importance de la démarche diagnostique en cas de troubles digestifs chroniques : illustration à partir d'un cas de lymphangite lipogranulomateuse. *Revue Vétérinaire Clinique*. 1 juillet 2015. Vol. 50, n° 3, pp. 95-100. DOI 10.1016/j.anicom.2015.08.001.

ZEUGSWETTER, F. K., VOGELSINGER, K. et HANDL, S., 2013. Hyperthyroidism in dogs caused by consumption of thyroid-containing head meat. *Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde*. février 2013. Vol. 155, n° 2, pp. 149-152. DOI 10.1024/0036-7281/a000432.

ZHANG, Faming, CUI, Bota, HE, Xingxiang, NIE, Yuqiang, WU, Kaichun, FAN, Daiming, et FMT-STANDARDIZATION STUDY GROUP, 2018. Microbiota transplantation: concept, methodology and

strategy for its modernization. *Protein & Cell*. mai 2018. Vol. 9, n° 5, pp. 462-473. DOI 10.1007/s13238-018-0541-8.

ZIESE, Anna-Lena et SUCHODOLSKI, Jan S., 2021. Impact of Changes in Gastrointestinal Microbiota in Canine and Feline Digestive Diseases. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. janvier 2021. Vol. 51, n° 1, pp. 155-169. DOI 10.1016/j.cvsm.2020.09.004.

ZORAN, Deb, 2003. Nutritional management of gastrointestinal disease. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. novembre 2003. Vol. 18, n° 4, pp. 211-217. DOI 10.1016/S1096-2867(03)00074-4.

ZUO, Tao, WONG, Sunny H., LAM, Kelvin, LUI, Rashid, CHEUNG, Kitty, TANG, Whitney, CHING, Jessica Y. L., CHAN, Paul K. S., CHAN, Martin C. W., WU, Justin C. Y., CHAN, Francis K. L., YU, Jun, SUNG, Joseph J. Y. et NG, Siew C., 2018. Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection is associated with treatment outcome. *Gut*. avril 2018. Vol. 67, n° 4, pp. 634-643. DOI 10.1136/gutjnl-2017-313952.

RECONNAITRE ET EXPLORER UN SYNDROME DE MALASSIMILATION CHEZ LE CHIEN

Auteur

WOJCIESZAK Camille

Résumé

Le syndrome de malassimilation connaît de nombreuses causes chez le chien, digestives, extra-digestives et endocriniennes, exigeant une approche diagnostique rigoureuse. Celle-ci est guidée par l'état général de l'animal ainsi que la gravité de l'affection causale suspectée, mais également par le contexte financier et social entourant le propriétaire. Le clinicien doit tirer profit de la complémentarité des voies diagnostiques lésionnelles et thérapeutiques. Des essais thérapeutiques peuvent mener à une résolution rapide des symptômes à moindre coût, mais des échecs multiples peuvent mettre à mal la motivation et la confiance du propriétaire. Un diagnostic lésionnel est parfois essentiel à la prise en charge thérapeutique mais le coût ainsi que les risques inhérents aux examens doivent être pris en compte. La prise en charge diététique est un élément-clé de la prise en charge d'un syndrome de malassimilation, par le support nutritionnel qu'il constitue, mais également par sa valeur diagnostique et thérapeutique. L'altération du microbiote intestinal (dysbiose), est fréquemment associée à un syndrome de malassimilation. Si par le passé, le recours aux antibiotiques constituait une épreuve thérapeutique systématique, cette pratique est désormais critiquée, dans un contexte d'antibiorésistance, mais également par l'altération durable du microbiote qui en résulte. De nouvelles méthodes de modulation douces du microbiote émergent et devraient être privilégiées par le clinicien (prébiotiques, probiotiques, transplantation fécale). Des études sont en cours afin d'évaluer leur efficacité dans le cadre de malassimilation et d'entéropathie chronique.

Mots-clés

Malassimilation, Polyphagie, Amaigrissement, Diarrhée chronique, Chien

Jury

Président du jury : Pr **MION François**
Directeur de thèse : Dr **HUGONNARD Marine**
2ème assesseur : Dr **LEFEBVRE Sébastien**