

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
INTRODUCTION	13
Première partie : PRÉSENTATION DES ENTÉRITES CHRONIQUES IDIOPATHIQUES	
DU CHIEN.....	15
I)-DÉFINITION	15
II)-TERMINOLOGIE	15
III)-HISTORIQUE	16
IV)-CLASSIFICATION	16
V)- ÉPIDÉMIOLOGIE	17
A) Prévalence	17
B) Prédisposition.....	17
Deuxième partie : LE TRACTUS DIGESTIF DU CHIEN ET PHYSIO-PATHOLOGIE	
DES ECI.....	19
I)-ANATOMIE ET HISTOLOGIE DU TUBE DIGESTIF DU CHIEN.....	19
A) Aspect macroscopique	19
1) L'estomac.....	19
2) L'intestin grêle	19
3) Le gros intestin.....	20
a) Le caecum	20
b) Le côlon.....	20
c) Le rectum	21
B) Aspect microscopique	21
1) L'estomac.....	21
2) L'intestin grêle	21
a) La muqueuse	21
b) La musculaire muqueuse.....	23
c) La sous muqueuse	23
d) La musculeuse.....	24
e) La séreuse.....	24
3) Le gros intestin.....	24
II)- LE SYSTÈME IMMUNITAIRE DU TRACTUS DIGESTIF DU CHIEN	26

A) La protection mécanique gastro-intestinale	26
1) Le microbiote intestinal	26
a) La barrière épithéliale	26
b) Le péristaltisme	27
2) La protection chimique	27
B) La protection immunitaire gastro-intestinale	28
1) Les différents acteurs	28
a) Les sites inducteurs	29
i)-Les Plaques de Peyer	29
ii)-Les cellules M	31
iii)-Les Leucocytes luminaux.....	32
iv)-Les follicules lymphoïdes isolés	32
v)-Les nœuds lymphatiques mésentériques	32
b) Les sites effecteurs	34
i)-La <i>lamina propria</i>	34
ii)-Les cytokines produites par les lymphocytes T auxiliaires.....	35
iii)-Les lymphocytes intra-épithéliaux	38
2) La fonction des lymphocytes intra-épithéliaux	39
a) Mécanisme d'action de la réponse immunitaire	39
i)- La production d'immunoglobulines A	39
• <i>La production d'IgA dans les plaques de Peyer</i>	39
• <i>La production d'IgA dans la lamina propria et les follicules lymphoïdes isolés</i>	40
ii)- Le « homing » des lymphocytes.....	42
b) L'exclusion des antigènes de la muqueuse via les IgA.....	43
c) La tolérance orale.....	43
C) Bilan	46
III)- PATHOGÉNIE DES ECI.....	47
A) Rôle de l'hypersensibilité de type I dans les ECI	47
B) Rôle de la rupture de la tolérance.....	48
C) Rôle de l'altération de la perméabilité intestinale.....	49
D) Rôle des facteurs génétiques	50
E) Rôle des facteurs alimentaires.....	50
F) Conséquences.....	51

a) Perturbation de la microflore intestinale	51
b) Modification du système immunitaire	51
IV) BILAN	52
Troisième partie : DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE	55
I)- DIAGNOSTIC CLINIQUE	55
A) Anamnèse et commémoratifs.....	55
B) Les signes cliniques	56
1) Le bilan anamnestique	56
a) La diarrhée	56
b) Les vomissements	56
c) L'amaigrissement.....	56
d) Les modifications de l'appétit.....	57
2) L'examen clinique.....	57
a) Examen clinique général	57
b) Palpation abdominale	57
c) Douleur abdominale	58
d) Examen dermatologique	58
3) Bilan	58
II)- DIAGNOSTIC D'EXCLUSION	59
A) Diagnostic différentiel.....	59
1) Les entéropathies d'origine alimentaire	59
2) Les entéropathies d'origine infectieuses	59
a) Les origines parasitaire	59
b) Les origines bactériennes	60
c) Les origines virales	61
d) Les origines fongiques	61
3) Les affections des annexes.....	61
a) Affections hépatobiliaires	61
b) Affections pancréatiques : la pancréatite	61
4) Les dysendocrinies : la maladie d'Addison	62
5) L'insuffisance pancréatique exocrine, autre cause d'un syndrome de malassimilation	62
6) Les néphropathies	62
7) Les autres affections digestives.....	62

a) Les affections néoplasiques	62
b) La lymphangiectasie	62
i)- Lymphangiectasie intestinale primitive ou congénital	63
ii)- Lymphangiectasie secondaire	63
c) Autres causes.....	63
B) Les examens complémentaires.....	64
1) Les examens sanguins	64
a) Examens biochimiques	64
b) Examen hématologique.....	66
2) Les examen des selles	67
3) Les examen d'imagerie médicale : radiographie et échographie.....	67
III) DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE	69
A) Obtention des prélèvements	69
1) Les examens	70
a) L'examen endoscopique :	70
b) La laparotomie	72
c) La coeliotomie.....	72
2) Les techniques de prélèvements.....	72
a) Par endoscopie	72
b) Par voie chirurgicale	73
B) Analyse histologique des prélèvements	73
IV) CONCLUSION	75
Quatrième partie : PRISE EN CHARGE ET SUIVI.....	77
I)- ENTRETIEN AVEC LE PROPRIÉTAIRE.....	77
II)- LA PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE.....	78
A) Les composants de la ration	78
B) Les probiotiques et les prébiotiques.....	80
III)- PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE	81
A) Le traitement symptomatique.....	81
1) La fluidothérapie	81
2) Traitement anti-diarrhéique.....	81
3) Les anti-vomitifs	81
4) Les pansements gastro-intestinaux.....	82
5) Les anti-acides.....	82

B) Les traitements antibiotiques	82
1) Le métronidazole.....	82
2) Les autres antibiotiques.....	83
C) Les traitements immuno-modulateurs et anti-inflammatoires	84
1) Les corticoïdes	84
a) Agents utilisés, indications et mode d'action.....	84
b) Effets secondaires	85
2) L'azathioprine	86
3) La cyclosporine A	86
4) Les Salicylates.....	86
a) Modalité d'action	87
b) Effets secondaires	87
c) Posologie.....	87
5) Le chlorambucil	87
D) Les autres pistes thérapeutiques	88
E) Bilan des stratégies thérapeutiques lors d'ECI canine	88
IV)- PRONOSTIC ET SUIVI.....	89
A) Outils pronostiques et de surveillance thérapeutique.....	90
1) Expression de la glycoprotéine P par les lymphocytes	90
2) La protéine C-réactive.....	90
3) Les anticorps anti-neutrophile périmucléaires	90
4) La mesures des cytokines inflammatoires	91
5) La mesure de l'albumine et de la cobalamine.....	92
B) Les index d'activité clinique	92
C) Bilan.....	94
CONCLUSION.....	95
BIBLIOGRAPHIE.....	97

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Illustration schématique des différents types de cellules épithéliales intestinales (d'après GELBERG, 2012).....	23
Figure 2: Représentation schématique de l'organisation anatomique et histologique du tractus digestif (d'après GELBERG, 2012).....	25
Figure 3: Organisation générale du GALT (d'après ABBAS <i>et al.</i> , 2012).....	29
Figure 4: Représentation schématique d'une plaque de Peyer (d'après laboratoire d'immunologie, faculté de pharmacie de Lille, 2012).....	30
Figure 5: Représentation schématique d'une cellule M (d'après ABBAS <i>et al.</i> , 2012).....	32
Figure 6: Représentation schématique du nœud lymphatique (d'après GELBERG, 2012).....	33
Figure 7: Développement des voies Th1, Th2 et Th17 (d'après ABBAS <i>et al.</i> , 2012).....	37
Figure 8: Mécanisme d'action de la production d'IgA dans les plaques de Peyers (d'après ALLENSPACH, 2011).....	40
Figure 9: Mécanisme d'action de la production d'IgA par les lymphocytes intra-épithéliaux et les lymphocytes de la <i>lamina propria</i> (d'après ALLENSPACH, 2011).....	42
Figure 10 : Transport des IgA à travers la barrière épithéliale (d'après ABBAS <i>et al.</i> , 2012).....	43
Figure 11 : Représentation schématique des différents mécanismes mis en jeux lors de la tolérance (d'après ABBAS <i>et al.</i> , 2012).....	44
Figure 12: Représentation schématique hypothétique de la tolérance orale contre les bactéries commensales et les antigènes alimentaires (d'après ALLENSPACH, 2011).....	46
Figure 13: Représentation schématique de l'homéostasie intestinale (d'après laboratoire d'immunologie, faculté de pharmacie de Lille, 2012).....	47
Figure 14: Pathogénie hypothétique de l'inflammation lors d'ECI chez le chien (d'après ALLENSPACH, 2011).....	53
Figure 15: Pince à biopsies (d'après LECOINDRE <i>et al.</i> , 2010).....	71

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Interprétation combinée de la folatémie et de la cobalaminémie (d'après CRAIG, 2008).	66
Tableau 2: Normes échographiques de l'intestin grêle (d'après GASCHEN, 2011).....	69
Tableau 3: Critères retenus pour l'évaluation histologique de biopsies intestinales (d'après Day <i>et al.</i> , 2008).	75
Tableau 4: Liste des antibiotiques utilisable en cas d'ECI et leur posologie (d'après LECOINDRE <i>et al.</i> , 2010).....	83
Tableau 5: Index d'activité clinique lors ECI (d'après JERGENS <i>et al.</i> , 2003 ; ALLENSPACH <i>et al.</i> , 2007).....	93

LISTE DES ABBREVIATIONS

ACVIM: American College of Veterinary Internal Medicine
Ag: Antigène
AINS: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
ALAT: Alanine Amino-Transférase
ANA: Anticorps Anti-Nucléaires
APRIL: A Proliferation Inducing Ligand
APUD: Amine Precursor Uptake and Decarboxylation
ARNm: Acide Ribonucléique messenger
ASAT: Aspartate Amino-Transférase
AZT: Azathioprine
BAFF: B-cell Activation Factor
BCMA: B-Cell Maturation Antigen
CAML: Calcium-signal Modulating cyclophilin Ligand
CCECAI: Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index
CD: Cluster of Differentiation
CIBDAI: Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index
CLP: Colite Lympho-Plasmocytaire
CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA: Cellules Présentatrices d'antigènes
cPLI: Canine Pancreatic Lipase Immunoreactivity
CTZ: Chemoreceptor Trigger Zone
ECI : Entérites Chroniques Idiopathiques
ELP: Entérite Lympho-Plasmocytaire
FoxP3: Forkhead box P3
GALT: Gut-Associated Lymphoid Tissue
GGT: Gamma Glutamyl-Transpeptidase
HEV: High Endothelial Venules
gp P: Glyco-protéine P
IBD: Inflammatory Bowel Disease
iNOS: inducible nitric oxide synthase
IPE: Insuffisance Pancréatique Exocrine
IgA: Immunoglobuline A

IL: Interleukine
IFN: Interféron
KCS: Kérato-Conjonctivite Sèche
LB: Lymphocyte B
LT: Lymphocyte T
LT_H: Lymphocyte T helper
MICI: Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
NCF2: Neutrophil Cytosolic Factor 2
NF-κB: Nuclear Factor kappa B
NOD: Nuclear Organization Domain
PAL: Phosphatase Alcaline
pANCA: peripheral Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies
PAMPs: Pathogen-Associated Molecular Patterns
PBCG: Pullulation Bactérienne Chronique du Grêle
pIgR: polymeric Immunoglobulin Receptor
PRRs: Pattern-Recognition Receptors
RIMC: Réaction Immunitaire à Médiation Cellulaire
Ra: Receptor antagonist
RIMH: Réaction Immunitaire à Médiation Humorale
STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription
TACI: Transmembrane Activator and CAML Interactor
TCR: T Cell Receptor
TGF: Transforming Growth Factor
Th: T-helper
TLI: Trypsin Like Immunoreactivity
TLR: Toll Like Receptor
TNF: Tumor Necrosis Factor
LTreg: Lymphocyte T régulateur
UFC: Unité Formant Colonie
WSAVA: World Small Animal Veterinary Association

INTRODUCTION

Les entérites chroniques idiopathiques (ECI) des carnivores domestiques aussi appelées maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) désignent un groupe assez hétérogène de maladies intestinales chroniques d'étiologie inconnue se caractérisant cliniquement par des signes digestifs récurrents et persistants ; et histologiquement par une infiltration de la muqueuse gastro-intestinale par des cellules inflammatoires.

La compréhension de l'étiopathogénie ainsi que la démarche clinique font interagir de nombreuses disciplines vétérinaires telles que l'immunologie, la médecine, l'imagerie, l'histologie et la nutrition. Les récentes avancées dans ces disciplines ont permis d'apporter des nouvelles données sur ces maladies.

Depuis ces dernières années, de nombreux travaux calqués sur ceux faits chez l'Homme ont étudié les ECI chez le chien. Cet engouement pour les ECI est particulièrement dû au progrès récents faits dans la compréhension de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse ; exemples d'ECI chez l'homme.

Il paraît donc intéressant de synthétiser les données bibliographiques concernant les ECI chez le chien d'autant plus que ces données se sont multipliées au cours des dernières années.

Nous reviendrons donc dans ce travail sur la découverte de cette maladie. Nous étudierons ensuite en détail le tractus digestif, pour nous intéresser ensuite à son système immunitaire bien particulier. Une fois ces rappels faits, nous nous intéresserons aux connaissances actuelles sur les ECI afin de mieux comprendre la physio-pathologie de la maladie. L'ensemble de la littérature à notre disposition nous permettra d'apporter un éclairage synthétique sur cette affection, et de souligner quelques points clefs de mécanismes physio-pathologiques se déroulant lors d'ECI. La clinique d'évolution chronique mais peu spécifique, sera détaillée, de même que les différentes étapes de la démarche diagnostique. Nous aborderons ensuite le traitement de cette maladie qui passe à la fois par le contrôle alimentaire et médicamenteux. Enfin, nous étudierons les perspectives de nouveaux traitements et les outils à la disposition du clinicien lui permettant de donner un pronostic.

Première partie : PRÉSENTATION DES ENTÉRITES CHRONIQUES IDIOPATHIQUES DU CHIEN

I)-DÉFINITION

Les ECI ou IBD (*inflammatory bowel disease* en anglais) décrivent un groupe de maladies intestinales chroniques idiopathiques. Elles sont définies par des critères cliniques et histopathologiques.

Cliniquement, les ECI sont diagnostiquées chez des animaux ayant des signes gastro-intestinaux associés à une inflammation chronique de l'estomac, de l'intestin grêle ou du côlon ou une combinaison de ces organes, depuis plus de trois semaines et pour lesquels aucune autre cause n'a pu être rattachée à la maladie. Les animaux atteints ne répondent pas aux traitements symptomatiques antibiotiques, nutritionnels et antiparasitaires mais à des anti-inflammatoires ou des agents immunosuppresseurs. Par ailleurs, histologiquement, les ECI sont caractérisées par une infiltration de la muqueuse intestinale et notamment de la *lamina propria* par des cellules inflammatoires (lymphocytes, polynucléaires éosinophiles, neutrophiles et macrophages). C'est au clinicien qu'il appartient d'exclure les autres causes d'inflammation de l'intestin pour établir le diagnostic d'ECI. (GUILFORD, 1996a ; LECOINDRE *et al.*, 2010 ; WASHABAU *et al.*, 2010 ; GERMAN et HALL, 2010).

II)-TERMINOLOGIE

Il est important de préciser que la désignation d'ECI ou MICI peut être remplacée par maladies inflammatoires cryptogéniques de l'intestin en médecine humaine. Les ECI conduisent à des troubles gastro-intestinaux chez l'homme. Cette entité regroupe deux maladies qui sont la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse de l'homme (également appelée recto-colite hémorragique) (LECOINDRE *et al.*, 2010). La maladie de Crohn est une maladie de l'iléon et du colon mais peut aussi toucher d'autres parties de l'appareil digestif. A l'examen histologique, elle se caractérise par la présence de granulomes et les lésions concernent l'ensemble de la paroi intestinale. La colite ulcéreuse quant à elle implique plutôt les couches superficielles du colon. Si certaines ECI chez les carnivores domestiques présentent des similitudes avec les maladies inflammatoires cryptogéniques (*i.e.* idiopathique) intestinales de l'homme, les ECI en médecine vétérinaire désignent un groupe plus hétérogène d'affections chroniques et idiopathiques énoncées ci-dessous. Cet énoncé a l'avantage de mettre en avant la chronicité de la maladie mais occulte le fait qu'elle est

idiopathique. Le terme anglais, *inflammatory bowel disease*, quant à lui, est encore moins explicite puisqu'il ne donne aucune information sur le caractère chronique ou idiopathique.

III)-HISTORIQUE

Nos connaissances sur les différentes manifestations de ce syndrome se sont fortement accrues depuis ces vingt dernières années. Avant le milieu des années 80, il n'y avait que peu d'informations sur les ECI dans la littérature vétérinaire. Chez l'animal de compagnie, la première description d'ECI (colite granulomateuse) est publiée en 1965 (VAN KRUIJNINGEN, *et al.* 1965) puis, de nouveaux cas apparaissent dans les années 1970 chez le Boxer (TAMS, 2003). La mise en évidence tardive de cette maladie en médecine vétérinaire est sans doute liée aux moyens diagnostiques utilisés. C'est le recours à l'histologie qui a permis de diagnostiquer et de connaître de mieux en mieux ces maladies qui étaient vraisemblablement sous diagnostiquées auparavant. Par ailleurs, la généralisation de l'utilisation de l'endoscopie et les progrès faits en immunologie clinique ont participé dans un second temps aux nombreuses publications sur ce sujet.

IV)-CLASSIFICATION

La nature histologique des ECI permet de les classer en quatre grands types en fonction du type histologique (LECOINDRE *et al.* 2010). On distingue donc :

Les ECI avec infiltration par des lymphocytes et des plasmocytes :

- La gastroentérite lymphoplasmocytaire.
- L'entérite lymphoplasmocytaire (ELP).
- L'entérocolite lymphoplasmocytaire.
- La colite lymphoplasmocytaire (CLP).
- Entéropathie exsudative du Basenji.
- Entéropathie immunoproliférative du Lunderhund (chien norvégien de macareux).
- L'entéropathie chronique du Sharpei.

Les ECI avec infiltration par des éosinophiles :

- La gastroentérite éosinophilique.
- L'entérite éosinophilique.
- L'entérocolite éosinophilique.
- Le granulome éosinophilique gastro-intestinal.

Les ECI avec infiltration par des macrophages :

- La colite granulomateuse du Boxer et du Bouledogue français.
- L'entéocolite granulomateuse transmurale ou entérite régionale.

Les ECI avec infiltration par des neutrophiles :

- La colite neutrophilique ou colite suppurative chronique.

V)- ÉPIDÉMIOLOGIE

A) Prévalence

Les ECI en médecine vétérinaire désignent davantage un groupe hétérogène d'affections chroniques et idiopathiques à l'origine de troubles digestifs plutôt qu'une maladie à proprement dit. A l'heure actuelle, il n'existe pas de données précises étudiant la prévalence des différents types d'ECI. Il est donc difficile de donner des chiffres. Néanmoins, d'après ce qui ressort des études déjà réalisées, les ECI à lymphoplasmocytes, et plus particulièrement l'entérite lymphoplasmocytaire et la colite lymphoplasmocytaire sont rapportées comme étant les formes les plus communes chez le chien (FOGLE et BISSETT, 2007 ; LECOINDRE *et al.*, 2010). Les ECI à éosinophiles sont globalement moins fréquentes mais la gastro-entérite éosinophilique est la seconde variante d'ECI la plus diagnostiquée. Concernant les autres entités (les entérites granulomateuses, les ECI à Histiocytes et les ECI neutrophiliques), elles sont considérées comme rares (HALL et GERMAN, 2008).

B) Prédisposition

Les ECI sont des pathologies considérées comme ayant la même incidence chez les mâles et chez les femelles. Les chiens d'âge moyen (4 à 8 ans) semblent les plus affectés. (CERQUETELLA *et al.*, 2010). Concernant les prédispositions raciales, il a été clairement établi que des races de chiens sont prédisposées à certains types d'ECI (SIMPSON et JERGENS, 2011). Ainsi on peut citer :

- L'entéropathie par hypersensibilité au gluten du Setter irlandais qui est une maladie héréditaire rare qui présente des similitudes importantes avec la maladie cœliaque de l'homme. Toutefois, les Setters affectés ne présentent pas de mutation comparable aux patients cœliaques et la pathogénie de l'entéropathie du Setter demeure inexplicée (LECOINDRE *et al.*, 2010) ;
- L'entéropathie chronique du Berger allemand et du Sharpeï ;
- L'entéropathie immunoproliférative du Basenji et du Lunderhund (chien norvégien de macareux) ;

- L'entéropathie exsudative du Wheaten Terrier, généralement associée à une néphropathie par pertes protéiques ;

La colite granulomateuse du Boxer et du Bouledogue Français.

Deuxième partie : LE TRACTUS DIGESTIF DU CHIEN

ET PHYSIO-PATHOLOGIE DES ECI

La connaissance de l'anatomie et de l'histologie de l'intestin du chien est indispensable afin de repérer les modifications liées aux réactions inflammatoires intestinales. De même, connaître l'organisation du système immunitaire et son fonctionnement chez un chien sain est nécessaire afin de comprendre les mécanismes physio-pathologiques de la maladie.

I)-ANATOMIE ET HISTOLOGIE DU TUBE DIGESTIF DU CHIEN

A) Aspect macroscopique

L'intestin du chien est remarquable par sa brièveté et surtout pas le faible volume du gros intestin. Chez le chien, les dimensions varient beaucoup selon la race et la taille du chien. La longueur totale peut aller de 2 à 7m. (BARONE, 1996)

1) L'estomac

L'estomac est très développé chez le chien et sa capacité peut varier entre 0.5L et 6L. Il est constitué de trois parties qui sont :

- Le fundus au-delà de l'incisure cardiale et dans lequel débouche l'œsophage,
- Le corps très plissé,
- La partie pylorique comprenant l'antrum pylorique en forme d'entonnoir qui prolonge le corps au-delà de l'incisure angulaire et le canal pylorique étroit qui se termine au pylore.

On distingue par ailleurs deux courbures : une grande courbure qui donne attache au grand omentum et au ligament gastro-splénique, et une petite courbure qui donne attache au ligament hépatogastrique. Aussi, l'estomac est rattaché au diaphragme par le ligament gastro-phrénique.

La muqueuse forme des plis réguliers, onduleux avec une orientation longitudinale plus marquée au niveau du pylore (LECOINDRE *et al.*, 2010).

2) L'intestin grêle

Il mesure entre 1,7m et 6m et sa capacité moyenne est de l'ordre de 1,6 litre. Il est divisé en trois parties (BARONE, 1996 ; LECOINDRE *et al.*, 2010) :

- Le duodénum qui fait en moyenne 30 cm. Il est caractérisé par la brièveté de la partie crâniale et transverse tandis que la partie descendante est relativement longue.
 - La partie crâniale présente une faible ampoule duodénale et fait un angle avec le pylore pour se porter dorso-caudalement, contre la face viscérale du foie, ventralement au pancréas. La terminaison du conduit cholédoque et du conduit pancréatique se fait au voisinage de la courbure crâniale.
 - La partie descendante est à peu près rectiligne et longue de 12 à 15 cm.
 - La partie transverse est réduite en fait à une simple et large courbure à concavité crâniale.
 - La partie ascendante, longue de 6 à 8 cm se porte obliquement en direction crâniale et gauche en se plaçant à gauche de la racine du mésentère.
 - Enfin, la courbure duodéno-jéjunale est située en regard du pôle crânial du rein gauche.
- Le jéjuno-iléon est entièrement enveloppé par le grand omentum et est appendu au mésentère.
 - Le jéjunum est de loin le plus long des segments grêliques puisqu'il représente près de 90% de la longueur totale du grêle. Il est attaché de manière assez lâche au mésentère dans lequel circulent des vaisseaux sanguins (artère mésentérique crâniale) et lymphatiques et les nerfs essentiels à sa fonction. Le jéjunum dispose donc d'une grande mobilité.
 - L'iléon est le segment le plus distal et le plus court. Il est attaché au caecum par le ligament iléo-caecal. Il débouche sur le gros intestin au niveau de l'orifice iléocolique dont l'ouverture est réglée par la valve iléo-caecocolique.

3) Le gros intestin

Il mesure entre 30cm et 1m et sa capacité moyenne est de 0,7 litre. Le gros intestin fait suite à l'intestin grêle et est divisible en trois parties distinctes : le caecum, le côlon et le rectum (BARONE, 1996 ; LECOINDRE *et al.*, 2010).

a) Le caecum

Le caecum est le premier segment du gros intestin. Il est long de 8 à 30 cm chez le chien, tordu en spirale et se termine par une extrémité arrondie.

b) Le côlon

Le côlon est la seconde partie du gros intestin. Long de 25 à 90 cm chez le chien, il est seulement fixé par un bref mésocôlon. On reconnaît trois parties :

- Le côlon ascendant,
- Le côlon transverse,
- Le côlon descendant.

c) Le rectum

Dernière partie du gros intestin, le rectum commence où l'artère rectale crâniale pénètre dans le côlon et est logée dans la moitié dorsale du bassin. Il se termine par le canal anal.

B) Aspect microscopique

1) L'estomac

Au plan histologique, la paroi de l'estomac est composée de quatre couches tissulaires : la muqueuse, la sous muqueuse, la musculeuse et la séreuse. La muqueuse de l'estomac est glandulaire et les glandes gastriques disposées au fond des cryptes ont une structure qui diffère selon les régions de l'estomac. On distingue :

- Les glandes cardiales mucilages ;
- Les glandes fundiques qui comprennent des cellules mucilages, des cellules principales et des cellules bordantes ;
- Les glandes pyloriques possédant des cellules mucilages et des cellules argentochromaffines.

Le reste des couches a une organisation similaire à l'intestin grêle.

2) L'intestin grêle

a) La muqueuse

La muqueuse constitue la partie la plus complexe de l'intestin grêle. Elle comprend un épithélium mince cylindrique de revêtement qui s'étale sans interruption aussi bien sur les villosités que dans les glandes de la muqueuse (figure 2). Cet épithélium est formé de six types cellulaires différents (GELBERG, 2012) (figure 1) :

- Les entérocytes. Ce sont des cellules tout en longueur, attachées les unes aux autres par des jonctions serrées. Ils présentent à l'extrémité apicale une bordure en brosse composée de microvillosités. Dans la lumière intestinale, leur surface est composée d'un glycocalyx contenant des enzymes impliquées lors de l'absorption et de la digestion intestinale ;

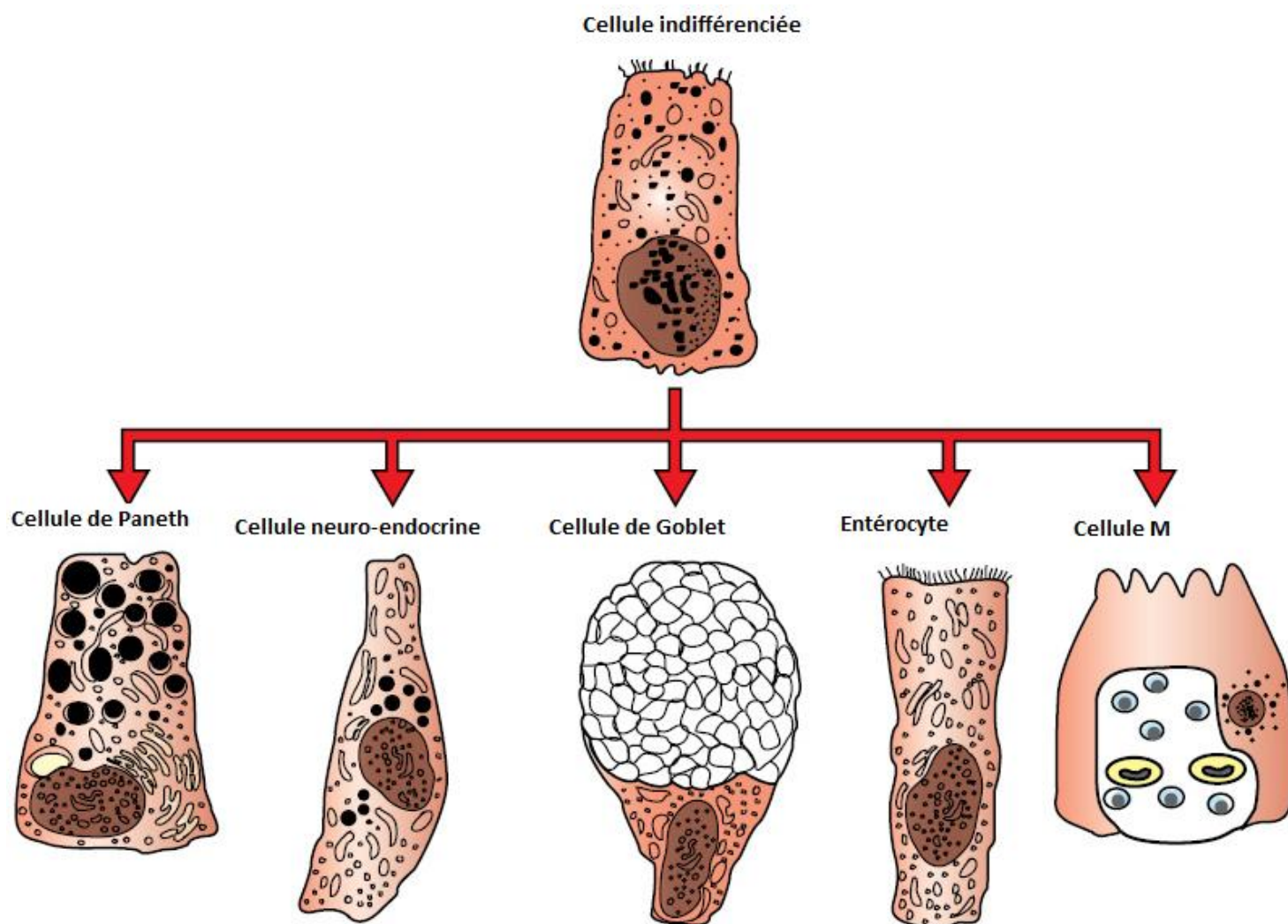
- Des cellules entéro-endocrines connues sous le nom de cellules entérochromaffines et argentochromaffines. Elles interviennent dans la sécrétion d'hormones (serotonine, catecholamines, gastrine, cholecystokinine, bombésine etc.) suite à des stimuli chimiques ou mécaniques et contrôlent entre autre la motricité gastro-intestinale ;
- Des cellules caliciformes ou cellules de Goblet qui sécrètent le mucus au sein des villosités et des cryptes (figure 1, figure 3) ;
- Des cellules de Paneth qui interviennent dans l'immunité innée. Elles ont d'une part, une activité sécrétrice exocrine par le biais de substances antimicrobiennes et, d'autre part, une activité phagocytaire. Elles sont localisées préférentiellement dans les cryptes et contribuent donc au rôle de défense de la barrière muqueuse intestinale (figure 3) ;
- Des cellules M pour microfold, situées au niveau du dôme du GALT (figure 3) ;
- Des cellules épithéliales indifférenciées issues des cryptes. Elles n'ont que d'éparses et de courtes villosités. Elles constituent une sorte de réserve afin de remplacer les différents types de cellule au sein de l'épithélium.

L'épithélium repose sur le chorion ou *lamina propria* qui est chargée en lymphocytes intra-épithéliaux. La muqueuse forme des villosités qui augmentent l'aire d'absorption et de digestion. Elle contient deux types de glandes :

- ✓ Les glandes de Lieberkün,
- ✓ Les glandes de Brünner.

Enfin, des nodules lymphatiques isolés ou groupés en plaque de Peyer sont présents au sein de la muqueuse (BARONE, 1996 ; LECOINDRE *et al.*, 2010).

Figure 1: Illustration schématique des différents types de cellules épithéliales intestinales (d'après GELBERG, 2012).



b) La musculaire muqueuse

Elle est constituée d'une mince couche de tissu musculaire lisse dont les fibres s'orientent en un plan superficiel longitudinal et un plan profond circulaire (figure 2).

c) La sous muqueuse

C'est une couche de tissu conjonctif délicat dont les fibres de collagène ont une disposition spiroïde et qui comporte aussi quelques fibres élastiques. Elle est aussi le support d'un très riche réseau artériel, veineux et lymphatique et comporte un important plexus nerveux sous muqueux appelé plexus de Meissner (figure 2).

d) La musculieuse

Cette tunique comporte deux plans de fibres musculaires lisses. La couche longitudinale, superficielle, est toujours la plus mince ; elle revêt de façon uniforme tout le viscère. La couche circulaire, profonde, est beaucoup plus épaisse. L'ensemble est relativement mince au niveau du duodénum, où la couche circulaire est à peine plus développée que la couche longitudinale. Dans le jéjunum la couche circulaire est environ deux fois plus épaisse que la longitudinale. Cette dernière s'épaissit dans l'iléon. Entre les deux couches de tissu musculaire lisse se situe le plexus nerveux d'Auerbach (figure 2).

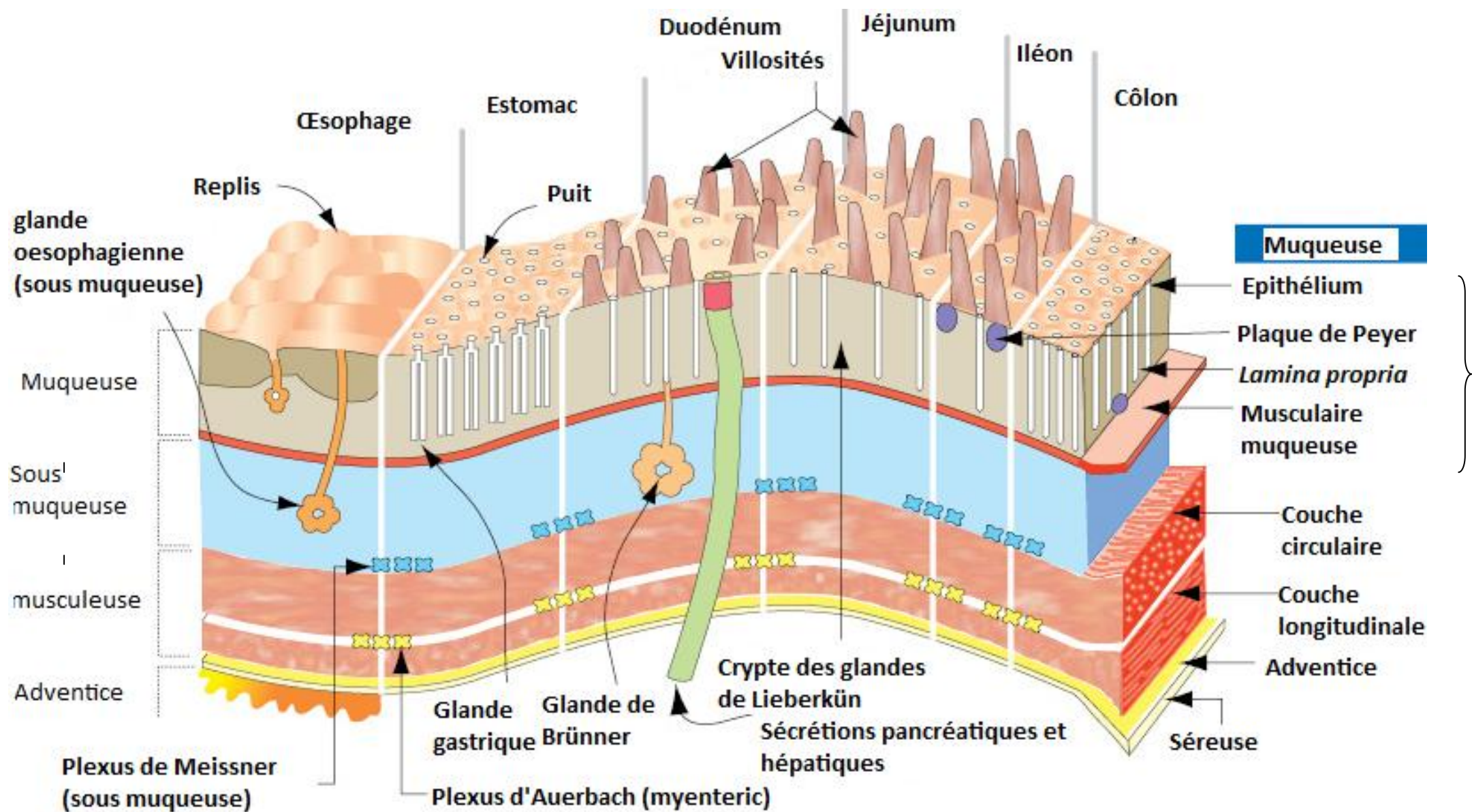
e) La séreuse

C'est le feuillet viscéral du péritoine. Cette mince enveloppe adhère de façon intime à la musculieuse sur les faces et le bord libre du conduit (figure 2).

3) Le gros intestin

La paroi du côlon comme l'ensemble des autres segments du tube digestif est constituée de cinq couches (figure 2). Contrairement à l'intestin grêle, la muqueuse ne sécrète pas d'enzyme et par conséquent ne joue aucun rôle dans la dégradation ou la digestion des aliments. En revanche l'épithélium est riche en cellules caliciformes qui sécrètent du mucus qui lubrifie et protège la muqueuse colique. Des lymphocytes et des petits follicules lymphoïdes sont répartis de façon homogène dans la *lamina propria* (LECOINDRE *et al.*, 2010).

Figure 2: Représentation schématique de l'organisation anatomique et histologique du tractus digestif (d'après GELBERG, 2012).



II)- LE SYSTÈME IMMUNITAIRE DU TRACTUS DIGESTIF DU CHIEN

Le milieu intestinal contient des facteurs antigéniques ou non antigéniques, particuliers ou solubles, néfastes ou nourrissants ce qui nécessite que la muqueuse de l'intestin grêle joue un rôle de barrière. Elle doit assurer une protection immunitaire contre les agents pathogènes alors qu'elle doit rester tolérante pour les Ag (antigènes) inoffensifs tels que les bactéries de la flore commensale et les Ag issus de l'alimentation.

A) La protection mécanique gastro-intestinale

1) Le microbiote intestinal

L'intestin renferme une population bactérienne extrêmement variée dont la densité croît du duodénum vers le côlon. Les facteurs assurant ce gradient aboral sont la perméabilité luminale, la motilité, la disponibilité du substrat, les sécrétions bactériostatiques et bactéricides (sécrétions d'acide gastrique, sécrétions biliaires, sécrétions d'enzymes pancréatiques) et l'intégrité de la valvule iléo-colique. Des études ont montré que la partie proximale de l'intestin grêle peut contenir entre 10^2 et 10^9 unités formant une colonie (UFC) par millilitre (JOHNSTON, 1999 ; GERMAN et Hall, 2010). Ainsi, bien plus que la quantité de bactéries présentes, c'est l'équilibre entre la microflore et les interactions avec la muqueuse qui est crucial pour que le chien soit en bonne santé. Dans les conditions naturelles, la microflore joue un rôle majeur dans la défense de l'organisme contre la colonisation par des bactéries exogènes, potentiellement pathogènes. Plusieurs mécanismes sont mis en jeu (LECOINDRE *et al.*, 2010) :

- La participation au développement, à la maturation et à la régulation de l'immunité locale (*cf. infra*) ;
- La stimulation de la production d'IgA (immunoglobuline A) par les plaques de Peyers (*cf. infra*) ;
- La compétition avec les bactéries pathogènes à se fixer aux cellules de la muqueuse.

a) La barrière épithéliale

L'organisation épithéliale constitue une première barrière physique vis-à-vis de cette flore :

- Les jonctions cellulaires serrées assurent une cohésion cellulaire ;

- Les entérocytes, cellules majoritaires constituant la barrière épithéliale, sont capables de se renouveler entièrement en seulement 3 jours. Ceux-ci sont spécialisés dans l'absorption d'eau et de nutriments. Ils se développent à partir de cellules souches situées dans les cryptes de Lieberkühn et vont progressivement migrer de la crypte au sommet d'une villosité intestinale (GERMAN et HALL, 2010) ;
- Les microvillosités et le glycocalyx limitent l'adhésion des bactéries avec les entérocytes ;
- Le mucus élaboré par les cellules caliciformes du tractus digestif forme à la surface de la muqueuse un film protecteur continu en particulier contre la digestion de la muqueuse. Il possède également des propriétés anti microbiennes capturant les différents agents et les empêchant de pénétrer la muqueuse intestinale (figure 3) (LECOINDRE *et al.*, 2010).

b) Le péristaltisme

La contraction coordonnée des muscles lisses de l'intestin grêle via la dépolarisation automatique des cellules interstitielles de Cajal est à l'origine d'une onde de péristaltisme. La motilité est caractérisée par trois phases d'intensité croissante qui se succèdent :

- Une phase quiescente,
- Une phase d'activité contractile mineure,
- Une phase motrice via les complexes myoélectriques migrants.

Lors de la dernière phase, d'intensité maximale et de courte durée, les aliments non digérés, les sécrétions, les cellules qui desquament et les bactéries, descendent le long du tractus digestif. Ainsi, le péristaltisme, en imprimant un flux continu et descendant, offre une protection mécanique en évacuant et en empêchant par la même occasion la multiplication excessive de bactéries dans les portions proximales de l'intestin.

Le péristaltisme est sous la dépendance notamment de la motiline et du système parasympathique qui le stimule (GUILFORD, 1996a ; GERMAN et HALL, 2010).

2) La protection chimique

Le faible pH gastrique constitue une première ligne de protection chimique en diminuant fortement le nombre de bactéries qui proviennent de la flore buccale (flore transitoire). Elle est complétée par les nombreuses substances antibactériennes que synthétisent les cellules de l'épithélium intestinal telles que :

- Les défensines (cryptidines) qui sont des peptides bactériolytiques produits par les cellules de Paneth, cellules concentrées à la base des cryptes (figure 3) ;

- Les ions hypocyanates et l'oxyde nitrique qui sont bactériolytiques ou bactériostatiques en fonction de leur concentration ;
- La lactoferrine présente en grande quantité dans le lait qui est bactériostatique en chélatant le fer, élément indispensable à la croissance bactérienne (LECOINDRE *et al.*, 2010).

B) La protection immunitaire gastro-intestinale

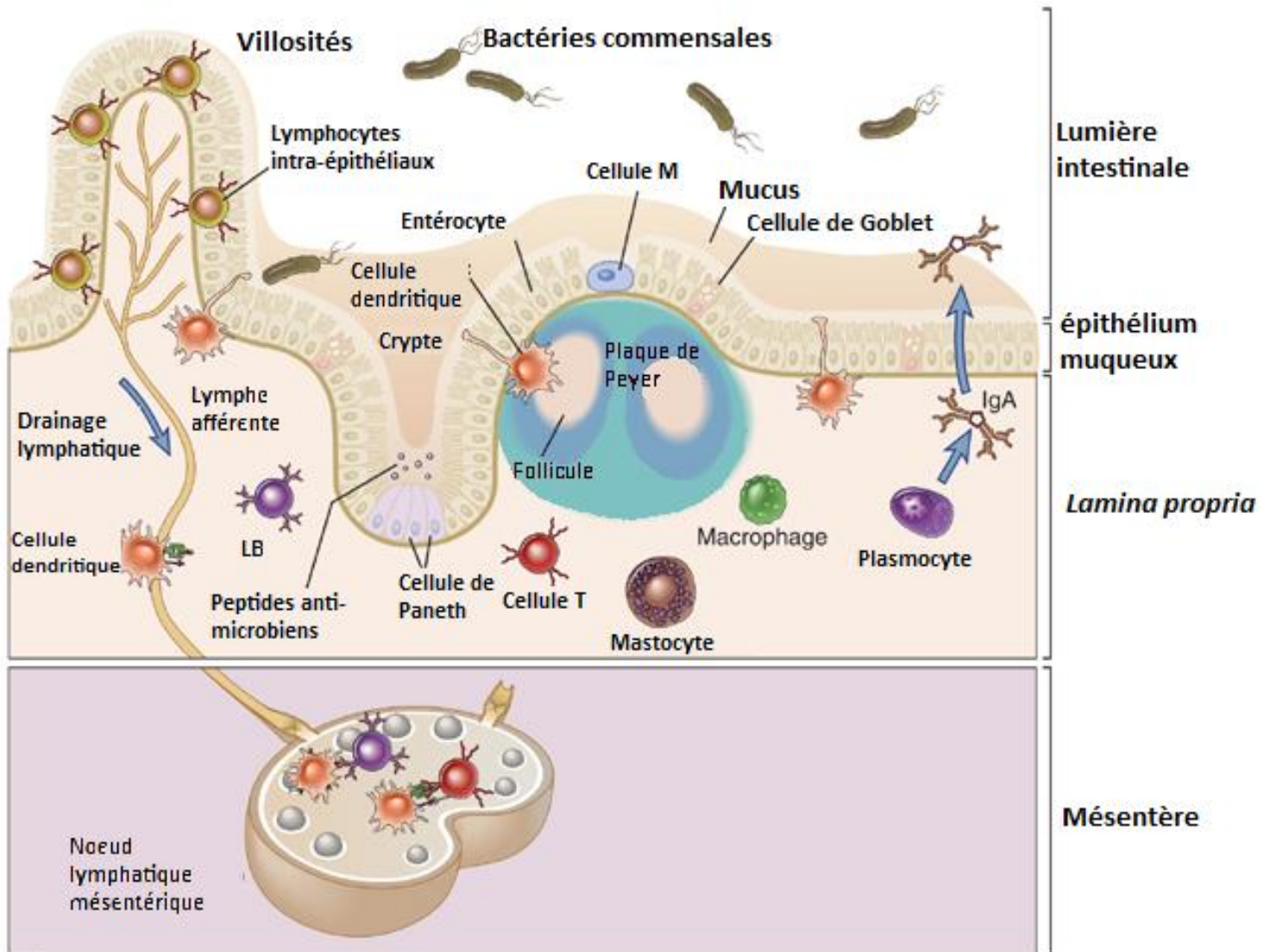
La muqueuse intestinale joue le rôle de barrière mécanique mais joue aussi un rôle dans la réponse immunitaire contre les pathogènes. Il existe une tolérance envers les bactéries commensales et les antigènes d'origine alimentaire. Malgré de récents progrès sur la compréhension du système immunitaire, il reste des interrogations sur les mécanismes permettant au système immunitaire de savoir s'il doit répondre ou être tolérant à des antigènes particuliers.

1) Les différents acteurs

Le système lymphoïde gastro-intestinal (GALT) est un organe lymphoïde secondaire. Il s'agit de l'organe immunitaire le plus étendu de l'organisme. La fonction principale du GALT consiste à l'exclusion d'antigènes bénins et assure aussi le bon fonctionnement de la tolérance. Le GALT est composé de deux entités (BRANDTZAEG, 2009 ; GERMAN et HALL, 2010 ; STOKES et WALLY, 2006) :

- Des sites inducteurs ou tissus lymphoïdes organisés tels que :
 - Les plaques de Peyer dans l'intestin grêle qui s'étendent du duodénum à l'iléon ;
 - Les follicules lymphoïdes isolés le long de la muqueuse gastro-intestinale ;
 - Les nœuds lymphatiques mésentériques.
- Des sites effecteurs ou tissus lymphoïdes diffus tels que :
 - La *lamina propria* riche en lymphocytes T ;
 - Le compartiment intra épithélial comprenant des lymphocytes intra-épithéliaux situés entre les entérocytes dans l'intestin grêle et entre les colonocytes au sein du côlon.

Figure 3: Organisation générale du GALT (d'après ABBAS *et al.*, 2012).



a) Les sites inducteurs

i)-Les Plaques de Peyer

Les plaques de Peyer font partie du groupe plus généraliste des tissus lymphoïdes associés aux épithéliums (figure 4). Les plaques de Peyer se répartissent depuis le duodénum jusqu'à l'iléon et sont le site principal de production des lymphocytes B (LB) et T (LT) activés. Approximativement au nombre de vingt chez le chien (GUILFORD, 1996a ; ELWOOD et GARDEN, 1999), elles sont identifiables macroscopiquement et font entre quelques millimètres à quatre centimètres de diamètre. Elles constituent un groupement organisé de nombreux follicules lymphoïdes et se situent entre les villosités (figure 3).

Elles sont composées (HOGENESCH et FELSBURG, 1992) (figure 3 et figure 4) :

- D'un dôme contenant des LB, des LT et des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) telles que les macrophages et les cellules dendritiques riches en complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type II ;
- D'un follicule riche en LB au niveau du centre germinatif et en LT au niveau de la région parafolliculaire ;
- D'une région interfolliculaire riche en LT présentant le cluster de différenciation 4 ($CD4^{+}$), en macrophages et en cellules dendritiques ;
- D'un épithélium monocouche spécialisé (follicle-associated epithelium) contenant des lymphocytes intra-épithéliaux et des cellules M, spécialisées dans le transport d'antigènes luminaux, laissant entrer l'antigène jusqu'aux cellules immunitaires (GUILFORD, 1996a).

Figure 4: Représentation schématique d'une plaque de Peyer (d'après laboratoire d'immunologie, faculté de pharmacie de Lille, 2012).

La réponse immunitaire muqueuse intestinale

Les plaques de Peyer

Epithélium associé aux follicules:
bordure en brosse moins marquée;
synthétise moins d'enzyme digestive

Cellule M: Filtre à antigène

Dôme sous-épithéliale:
riche en cellules dendritiques

Follicules lymphoïdes:
coopération CPA – LT – LB
Induction et orientation de la
réponse immune

Circulation
lymphatique

Nœud lymphatique mésentérique

ii)-Les cellules M

Les cellules M sont des cellules épithéliales faisant partie du dôme recouvrant le GALT (figure 4, figure 3) ayant la capacité de transporter toutes sortes de particules, bactéries et virus présents dans la lumière intestinale et de les délivrer intacts au niveau du follicule lymphoïde sous-jacent du GALT.

Elles se différencient des autres cellules épithéliales par un glycocalyx fin, des microvillosités relativement courtes et irrégulières, et de larges fenestrations dans leurs membranes. Ces structures favorisent la présentation d'antigène provenant de la lumière intestinale.

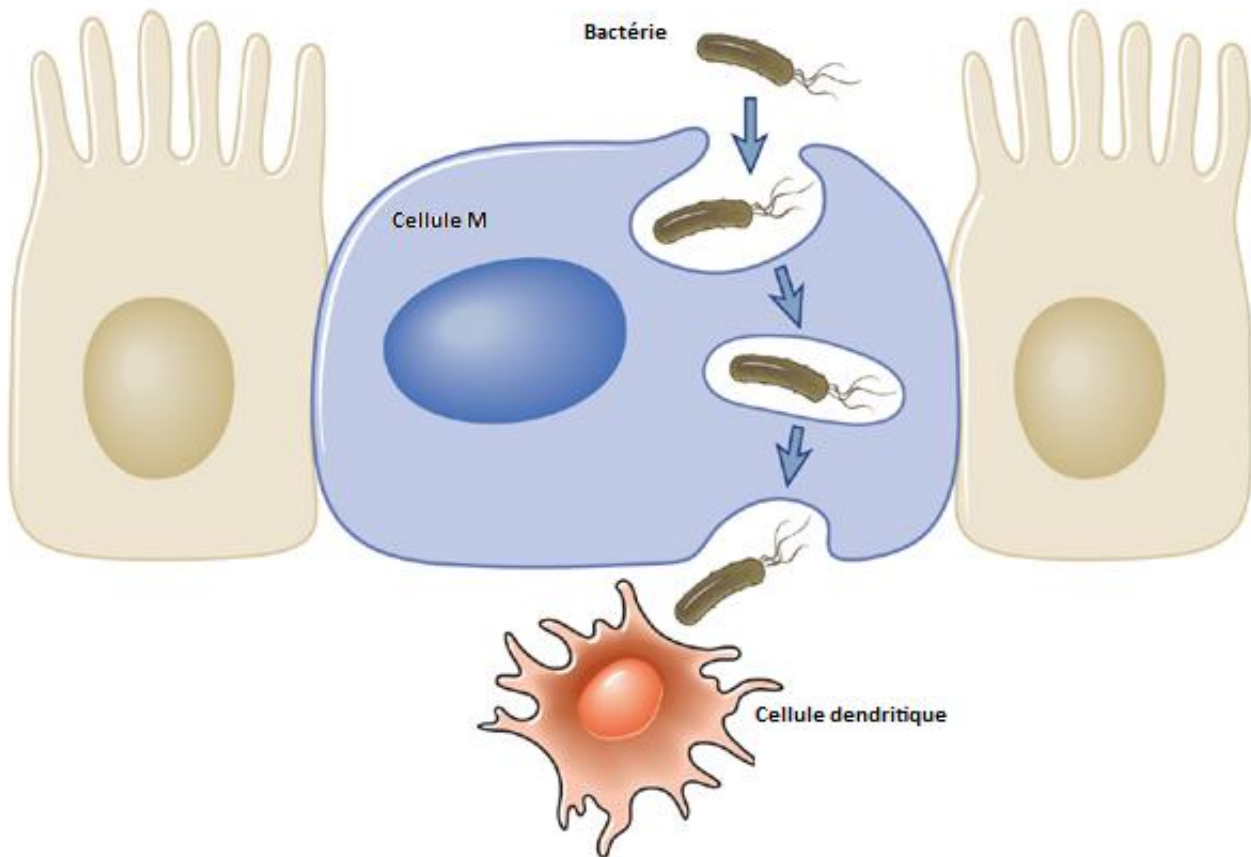
Leur fonction principale est le transport transcellulaire de diverses substances provenant de la lumière intestinale au travers de la barrière muqueuse épithéliale vers le GALT.

Les cellules M assurent leur fonction par différents mécanismes (figure 5) :

- Soit par translocation de l'antigène par pinocytose vers la zone interfolliculaire,
- Soit de manière similaire aux macrophages, par phagocytose.

Au niveau basolatéral, les substances sont délivrées par exocytose aux CPA. Les antigènes sont pris en charge par les CPA (macrophages, cellules dendritiques) via le CMH II. Plus particulièrement dans la région de l'iléon terminal, les cellules M sont aussi aidées par les cellules dendritiques, qui, activées par des bactéries étendent leurs dendrites au niveau des jonctions serrées de deux cellules épithéliales adjacentes. Les cellules dendritiques captent alors directement l'Ag. Par ailleurs, des lymphocytes migrent à travers les cellules M de la *lamina propria* vers la lumière intestinale (GUILFORD, 1996a ; LECOINDRE *et al.*, 2010 ; ABBAS *et al.*, 2012).

Figure 5: Représentation schématisque d'une cellule M (d'après ABBAS *et al.*, 2012).



iii)-Les Leucocytes luminaux

Il existe des leucocytes au niveau de la lumière gastro-intestinale qui migrent de la muqueuse vers la lumière sous l'action d'antigènes luminaux (GUILFORD, 1996a).

iv)-Les follicules lymphoïdes isolés

Les follicules lymphoïdes composés d'une région folliculaire centrale et d'une région parafolliculaire en périphérie sont présents tout le long de l'intestin et plus particulièrement dans le gros intestin et le rectum (GUILFORD, 1996a). Ils occupent à la fois la *lamina propria* et la sous muqueuse. Leur structure et leur fonction sont les mêmes que les plaques de Peyer.

v)-Les nœuds lymphatiques mésentériques

Ces organes lymphoïdes secondaires ont une position et une structure qui facilitent la capture des antigènes et leurs éliminations. Ils sont formés par une capsule riche en tissu conjonctif dense, un cortex, une médulla et des vaisseaux lymphatiques afférents et efférents (figure 6).

- La corticale superficielle est composée principalement de follicules lymphoïdes contenant des lymphocytes B ;

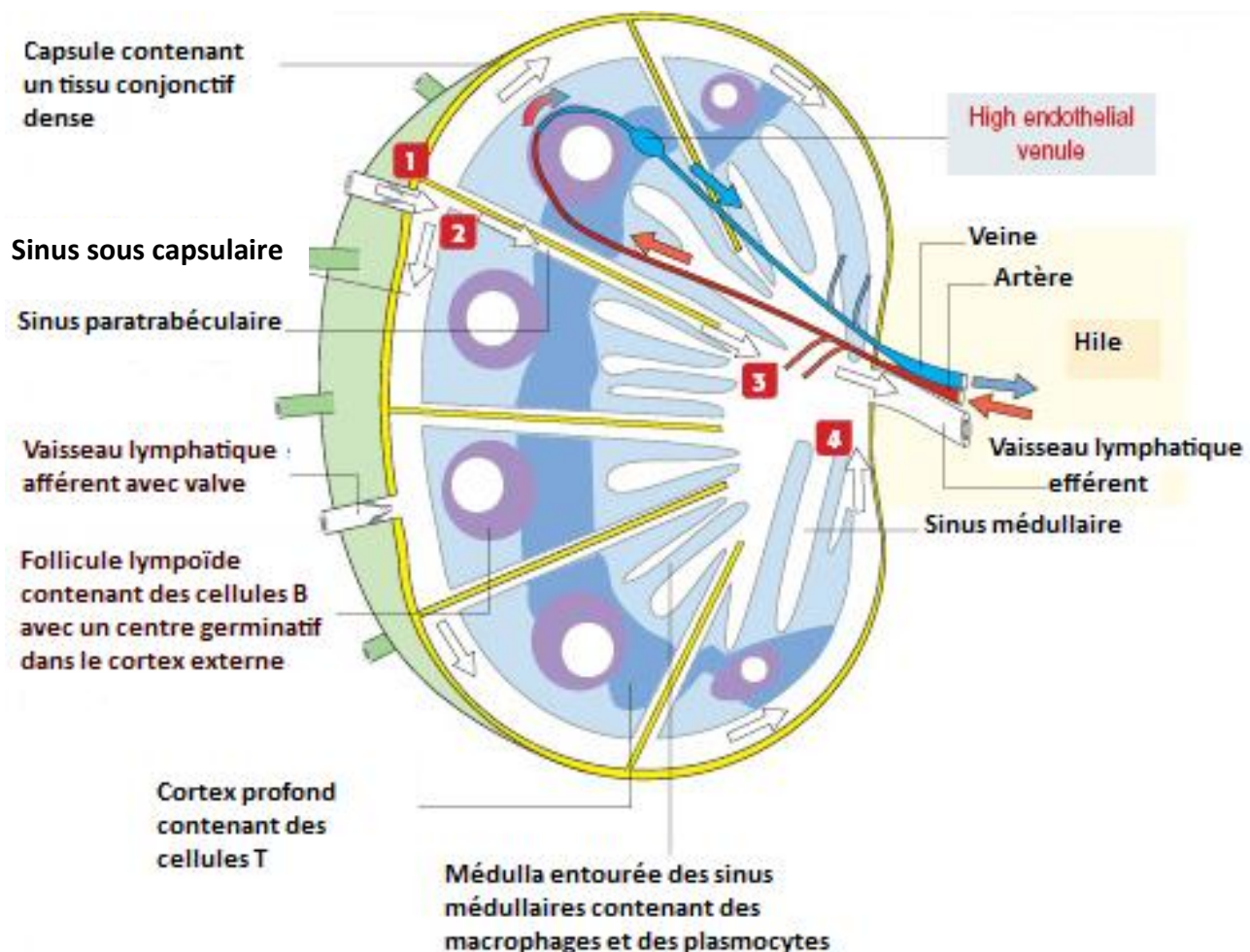
- La corticale profonde est composée principalement de nodules para-corticaux riches en lymphocytes T ;
- La médullaire est composée contrairement au GALT de plasmocytes.

Les nœuds lymphatiques mésentériques interviennent dans la circulation des lymphocytes issus du GALT. Ils sont une escale incontournable et fournissent un environnement adéquat pour la maturation des LB en plasmocytes, cellules sécrétant les IgA. (GUILFORD, 1996a)

Circulation de la lymphe dans le nœud lymphatique (figure 6)

- 1** Les vaisseaux lymphatiques afférents percent la capsule et la lymphe entre dans le sinus sous capsulaire.
- 2** Les sinus paratrabéculaires émanent des sinus sous capsulaires et pénètrent dans le cortex.
- 3** Les sinus paratrabéculaires continuent dans la médullaire et rejoignent les sinus médullaires.
- 4** Les sinus sous corticaux et les sinus médullaires s'anastomosent et traversent la capsule pour rejoindre le vaisseau lymphatique efférent.

Figure 6: Représentation schématique du nœud lymphatique (d'après GELBERG, 2012).



b) Les sites effecteurs

Tous les phénomènes vus précédemment sont à l'origine de la dissémination de LT et LB activés le long de la muqueuse. Par la suite, ces lymphocytes colonisent une région anatomique précise où ils exerceront leur fonction. En effet, l'une des particularités de l'immunité muqueuse, c'est l'intégration de sa multiplicité en une unité. L'induction d'une réponse immune au niveau muqueuse conduit à l'intégration d'effecteurs au niveau de plusieurs muqueuses. Ainsi les lymphocytes qui quittent les plaques de Peyer reviennent essentiellement au niveau de l'intestin grêle, dont ils sont issus, mais certains colonisent le côlon, les bronches, la mamelle *etc.*

i)-La *lamina propria*

La *lamina propria* est le site effecteur principal et contient des plasmocytes, des LT et des cellules dendritiques. Elle renferme des LB en voie de différenciation terminale en plasmocyte, sous l'influence de cytokines (IL-5 et IL-6). Aussi, 60% de LT CD4⁺ contribuent à entretenir la mémoire et un environnement cytokinique orienté vers la synthèse d'IL-2 nécessaire à la production d'IgA par les plasmocytes (LECOINDRE *et al.*, 2010).

La répartition verticale des lymphocytes B au sein de la *lamina propria* n'est pas homogène. Des études ont mis en évidence que le nombre de plasmocytes sécrétant principalement des IgA augmentent des villosités à la base des cryptes. (GERMAN et HALL, 2010 ; ELWOOD *et al.*, 1997 ; STOKES et WALY, 2006).

Concernant la répartition horizontale :

- Chez le chat la quantité augmente du duodénum vers l'iléon (WALY et al, 2001) ;
- Chez le chien, il semble que la répartition soit différente puisque le nombre de plasmocytes est maximal dans le duodénum (GERMAN *et al.*, 1999a).

En ce qui concerne les lymphocytes T, les cellules reconnaissent l'antigène par un récepteur de surface cellulaire connu sous le nom de récepteur à l'antigène des cellules T ou T cell receptor (TCR). Les récepteurs T sont des glycoprotéines hétérodimériques où chaque chaîne polypeptidique est constituée d'un domaine variable et d'un domaine constant, et d'une région transmembranaire. Il existe deux types de TCR constitué de chaînes α et β , ou δ et γ . La majorité des LT TCR- $\gamma\delta^+$ se trouvent au niveau de l'épithélium. Ces lymphocytes sont situés de façon éparse (< 10 cellules par villosité) dans la *lamina propria* et dans les cryptes de l'épithélium. Ils sont par contre absents des follicules lymphoïdes isolés et des plaques de Peyer (GERMAN *et al.*, 1999a).

Chez le chien, les LT de la *lamina propria* sont plus nombreux dans les régions hautes des villosités intestinales (ELWOOD *et al.*, 1997 ; GERMAN *et al.*, 1999b) et ont la plupart du temps le phénotype $\text{TCR}\alpha^+ - \beta^+$, CD4^+ (GERMAN *et al.*, 1999a). Les LT peuvent être subdivisés en deux catégories par rapport à l'expression du marqueur CD4 ou CD8 :

- Les lymphocytes T CD4^+ aussi appelés LT helper (LT_H) ou LT auxiliaires reconnaissent l'antigène présenté par le CMH II qui se situe sur les CPA (macrophages, cellules dendritiques). Ils participent à la mémoire immunitaire et à la sécrétion de cytokines permettant d'orienter la réponse effectrices vers la voie $\text{T}_\text{H}1$, réponse immunitaire à médiation cellulaire (RIMC) ou $\text{T}_\text{H}2$, réponse immunitaire à médiation humorale (RIMH) ;
- Les lymphocytes T CD8^+ aussi appelés LT cytotoxiques participent à la RIMC. Ils reconnaissent l'Ag présenté par le CMH I de la cellule cible et peuvent détruire cette dernière.

Au sein de la *lamina propria* la distribution des LT CD4^+ et CD8^+ est similaire. Toutefois, la quantité de LT CD4^+ est plus importante dans la *lamina propria* alors que les LT CD8^+ sont plus nombreux au sein des lymphocytes intra-épithéliaux (GERMAN *et al.*, 1999b).

ii)-Les cytokines produites par les lymphocytes T auxiliaires.

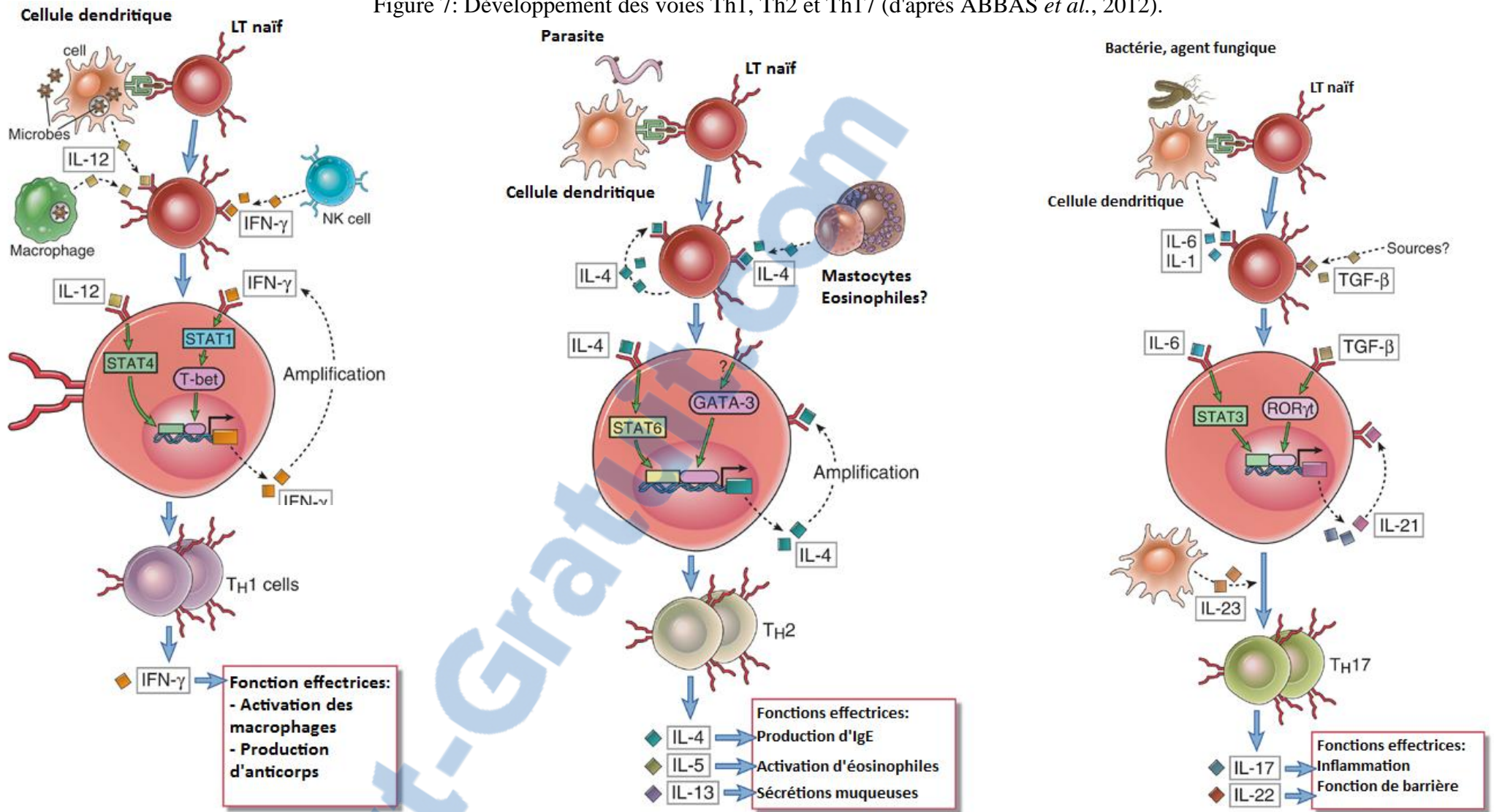
La fonction effectrice des LT CD4 est de produire des cytokines qui vont agir localement, ou à distance pour activer certaines cellules immunitaires. Il existe 4 types d'effecteurs T CD4^+ définis par les cytokines qu'ils produisent : $\text{T}_\text{H}1$, $\text{T}_\text{H}2$, $\text{T}_\text{H}17$ et Treg (T régulatrice). Le choix de la voie de différenciation se fait durant les premières phases de stimulation des LT et dépend essentiellement de la présence à ce moment de certaines cytokines produites notamment en réponse aux agents pathogènes par les cellules dendritiques et les cellules de l'immunité innée (ABBAS *et al.*, 2012).

- L'IL-12 et l'interféron γ ($\text{IFN}\gamma$) induisent la différenciation des LT CD4 en cellules $\text{T}_\text{H}1$ produisant principalement IL-2, le tumor necrosis factor β ($\text{TNF-}\beta$), IL-12 et l' $\text{IFN}\gamma$ qui inhibe les voies $\text{T}_\text{H}2$ et $\text{T}_\text{H}17$. Les $\text{LT}_\text{H}1$ favorisent la RIMC (figure 7) (CAVE, 2003).
- L'IL-4 induit la différenciation en $\text{LTh}2$ qui produisent principalement IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 et IL-13 et active les LB qui sécréteront les immunoglobulines. Ils favorisent la RIMH (figure 7) (CAVE, 2003).
- Les $\text{LT}_\text{H}17$ produisent principalement deux cytokines (IL-17 et IL-22), favorisant l'inflammation et l'auto-immunité (figure 7) (ABBAS *et al.*, 2012).
- Les LTreg, CD4^+ , CD25^+ , exprimant le facteur de transcription *forkehead box P3* (FoxP3) sont capables d'inhiber l'activation des autres cellules T CD4^+ et semble supprimer la

réponse immunitaire par le biais des cytokines IL-10 et TGF- β (transforming growth factor β). Elles sont aussi impliquées dans le maintien de la tolérance du soi. Leur mise en évidence n'a été faite que récemment chez le chien. (PINHEIRO *et al.*, 2010).

D'autres Lymphocytes ayant également une fonction régulatrice existent. On distingue d'une part les LT_{H3} caractérisés par la sécrétion importante de TGF- β et d'autre part les LTr1 caractérisés par la sécrétion importante d'IL-10 et d'IL-5.

Figure 7: Développement des voies Th1, Th2 et Th17 (d'après ABBAS *et al.*, 2012).



La Voie Th1. L'IL-12 est produite par les CPA (cellules dendritiques et macrophage) en réponse à la stimulation par des agents pathogènes. L'IFN- γ est produit par les natural killer et active les facteurs de transcription T-bet, STAT1 (Signal Transducer and Activator of Transcription), et STAT4, qui stimulent la différenciation des LT CD4⁺ vers la voie Th1. L'IFN- γ produit par les cellules Th1 amplifie cette réponse et inhibe le développement de la voie Th2 et Th17.

La voie Th2. L'IL-4 est produite par les LT activés eux-mêmes ou par des mastocytes ou éosinophiles, en réponse à des parasites. Ces derniers activent les facteurs de transcription GATA-3 et STAT6, qui stimulent la différenciation des LT naïfs CD4⁺ T vers la voie Th2. L'IL-4 produite par les cellules Th2 amplifie cette réponse et inhibe le développement de la voie Th1 et Th17.

La voie Th17. L'IL-1 et L'IL-6 sont produites par les CPA et le TGF- β est produit par d'autres cellules. Ils activent le facteur de transcription ROR γ t et STAT3, qui stimulent la différenciation des LT naïfs CD4⁺ T vers la voie Th17. L'IL-23, qui est aussi produite par les CPA stabilise la réponse immunitaire Th17. TGF- β peut promouvoir la réponse Th17 indirectement en inhibant la voie Th1 et Th2. L'IL-21 est produite par les cellules Th17 et amplifie cette réponse.

iii)-Les lymphocytes intra-épithéliaux

Les lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) contiennent une population de cellules immunitaires très hétérogène (GERMAN *et al.*, 1999). Leur localisation et leur fonction suggèrent qu'ils jouent un rôle très particulier dans le maintien de l'homéostasie de l'intestin. Chez le chien, les lymphocytes intra-épithéliaux se répartissent uniformément le long de l'intestin grêle plutôt au niveau des villosités que dans les cryptes de l'épithélium. Leur concentration ne dépasse pas 12 à 20% des cellules épithéliales (GERMAN *et al.*, 1999 ; STOKES et WALY, 2006).

Ils sont subdivisés en deux catégories (LUCKSCHANDER *et al.*, 2009) en fonction de leur TCR:

- Les lymphocytes conventionnels (type a) comprenant les LT CD4⁺ et CD8αβ⁺ exprimant le TCR αβ ;
- Les lymphocytes non conventionnels (type b) comprenant les LT CD8αα⁺ et CD4-CD8- exprimant soit le TCR αβ soit le TCRγδ.

Ces LIE ne diffèrent pas seulement par leurs corécepteurs, ils diffèrent également par leur fonction et leur développement.

Les LIEa TCRαβ CD8αβ⁺ présentent une activité cytolytique alors que les LIEa TCRαβ CD4⁺ non infiltrant possèdent des fonctions régulatrices. (LUCKSCHANDER *et al.*, 2009)

Les LIEb TCRγδ possèdent une fonction régulatrice par le biais des LT CD4⁻ CD8⁻ (PINHEIRO *et al.*, 2010). Ces lymphocytes régulent la réponse immunitaire adaptative et l'intégrité de la couche épithéliale. Toutefois, la sécrétion de cytokines immunosuppressives (IL-10 et de TGF-β) n'a pas été clairement démontrée chez le chien contrairement à la souris. (LUCKSCHANDER *et al.*, 2009)

Les lymphocytes intra-épithéliaux ont donc une activité cytolytique et sont chargés de la production de cytokines ce qui suggère que ces cellules jouent un rôle régulateur. Elles interviennent donc dans la surveillance de l'épithélium vis-à-vis des antigènes luminaux et le maintien de l'homéostasie immunitaire de la muqueuse gastro-intestinale.

2) La fonction des lymphocytes intra-épithéliaux

a) Mécanisme d'action de la réponse immunitaire

i)- La production d'immunoglobulines A

L'immunité à médiation humorale au sein de l'intestin est dominée par la production et la sécrétion d'IgA dans le GALT et le transport de ces anticorps à travers l'épithélium muqueux dans la lumière intestinale. Néanmoins, des quantités moindres d'immunoglobulines G et d'immunoglobulines M sont aussi sécrétées. Ces immunoglobulines se lient aux agents pathogènes et les neutralisent en les empêchant de se lier aux récepteurs des cellules hôtes. Lors de l'ingestion de substances, la rencontre anticorps-antigène est souvent dominée par la présence d'IgA. Quelques propriétés uniques à l'environnement gastro-intestinal sont à l'origine de la sélection de cellules sécrétrices d'IgA qui :

- Soit reste au niveau du tractus gastro-intestinal ;
- Soit entre dans la circulation générale et retourne au niveau de la lamina propria de l'intestin.

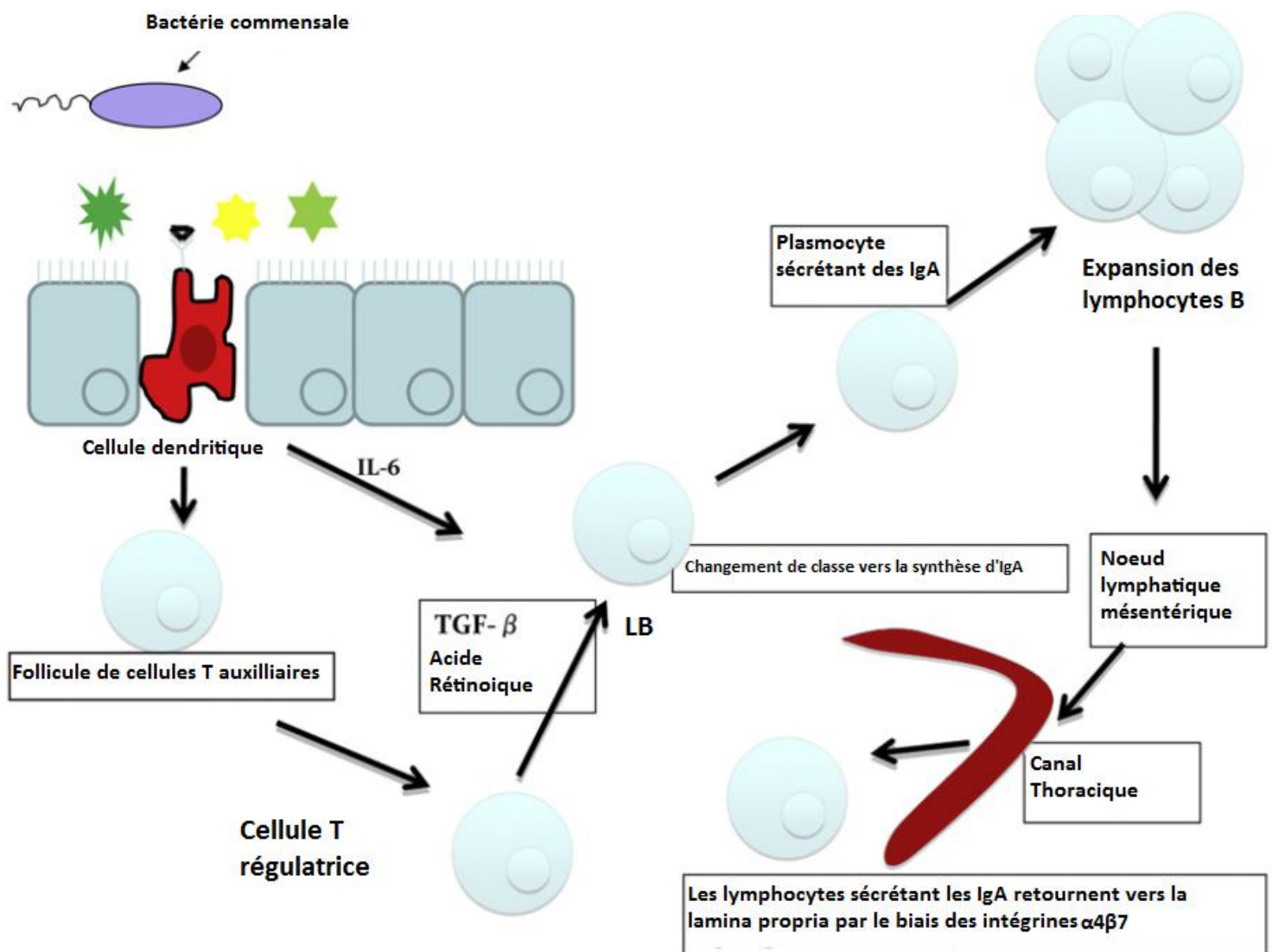
- *La production d'IgA dans les plaques de Peyer*

Au sein des plaques de Peyer, le centre germinatif est le site d'interaction des antigènes avec les LB, les cellules dendritiques et les LT. La voie principale délivrant les antigènes de la lumière intestinale vers le GALT se fait par le biais des cellules épithéliales spécialisées appelées cellules M ; cellules se trouvant au niveau du dôme des plaques de Peyer (*cf. supra*). Les antigènes traversent les cellules M où ils sont ensuite présentés aux CPA. Les CPA tout comme les entérocytes présentent ensuite via la CMH II l'antigène aux lymphocytes T naïfs. Les cellules dendritiques jouent donc le rôle d'interface entre le système immunitaire inné et adaptatif au niveau de la surface muqueuse.

Les cellules dendritiques, au niveau de la région subépithéliale du dôme des plaques de Peyer, capturent les bactéries délivrées par les cellules M et secrètent IL-6 qui oriente une réponse des LB vers la synthèse d'IgA. Ce processus est renforcé par les LTh folliculaires des plaques de Peyer qui libèrent une quantité importante d'acide rétinoïque et de TGF- β , induisant leur différenciation en LT régulateurs. L'interaction des LT_H et des LB par le biais du ligand CD40 semble indispensable pour que les LB subissent une commutation isotypique. Dans ce contexte, les LB évoluent en plasmocytes, cellules sécrétrices d'IgA. C'est pourquoi, ce processus est appelé « production d'IgA T dépendante ». Ainsi ces LB activés quittent les plaques de Peyer via les nœuds lymphatiques mésentériques où ils sont marqués par des intégrines. Ces intégrines serviront de guide afin de les

orienter des capillaires sanguins vers la *lamina propria* où ils produiront localement des IgA. Ce processus est appelé le « homing » (*cf. infra*). Les IgA sont ensuite sécrétées dans la lumière intestinale où il y aura une exclusion des antigènes (figure 8) (ALLENSPACH, 2011 ; ABBAS *et al.*, 2012).

Figure 8: Mécanisme d'action de la production d'IgA dans les plaques de Peyers (d'après ALLENSPACH, 2011).



- La production d'IgA dans la lamina propria et les follicules lymphoïdes isolés

Au sein de la *lamina propria* et des follicules lymphoïdes isolés, la commutation isotypique des LB pour la production d'IgA ne nécessite pas de LT_H mais dépend directement de l'interaction avec le microbiote intestinal. On parle de production d'IgA T-indépendante. Les cellules dendritiques de la *lamina propria* situées entre les cellules épithéliales présentent continuellement des antigènes luminaux via leurs dendrites. Elles reconnaissent des motifs moléculaires spécifiques de certains pathogènes appelés PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) par le biais de récepteurs

spécifiques appelés PRRs (pattern-recognition receptors). Ainsi les Toll-like recepteurs (TLR), et les recepteurs NOD (nuclear organization domain) sont deux types de recepteurs PRRs qui se situent soit à la surface, soit dans le cytoplasme des cellules épithéliales ou des cellules dendritiques. Les récepteurs NOD et les TLR 3, 7, 8 et 9 sont situés au niveau intracellulaire (ABBAS *et al.*, 2012). Différents PRRs reconnaissent différents PAMPs qui, par le biais de signaux intracellulaires, stimulent l'activation du facteur de transcription NF- κ B qui active par la suite, la transcription d'ARNm codant pour les cytokines pro-inflammatoires. On peut ainsi citer par exemple (GERMAN et HALL, 2010):

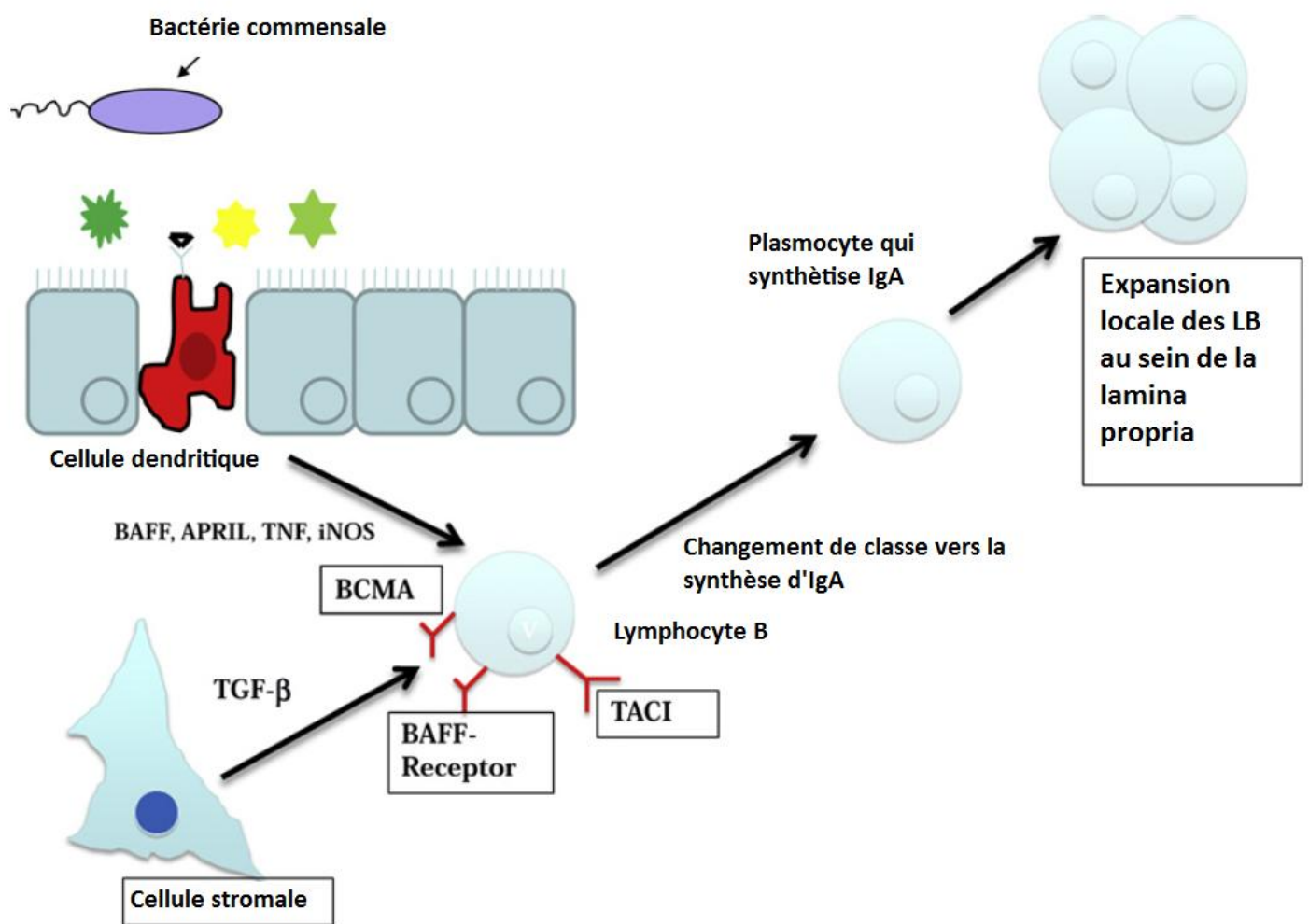
- Le TLR 4 qui reconnaît les lipopolysaccharide (LPS) de la membrane des bactéries gram négatif ;
- Le TLR 2 qui reconnaît les lipopeptides et l'acide lipotéichoïque des bactéries gram positives ;
- Le TLR 5 se situe au niveau basolatéral des cellules épithéliales et reconnaît les flagellines, constituants principaux du flagelle des bactéries.

Les cellules dendritiques de la *lamina propria*, une fois activées libèrent des cytokines de la famille des TNF telles que APRIL (A proliferation-inducing ligand) et BAFF (B-cell activating factor), qui se lient par la suite aux récepteurs TACI (Transmembrane Activator and CAML (calcium-signal modulating cyclophilin ligand) Interactor), aux récepteurs BCMA (B-Cell Maturation Antigen) ou aux récepteurs BAFF du LB.

Elles libèrent également de l'oxide nitrique (iNOS) qui accroît la libération de TGF- β et la synthèse par les cellules dendritiques du GALT de APRIL.

Ces cytokines sont essentielles pour induire une commutation isotypique des plasmocytes vers la synthèse d'IgA. Par ailleurs, les cellules stromales avec l'aide du TGF- β interviennent également dans la libération d'IgA par les plasmocytes. Ces IgA seront ensuite libérées dans la lumière intestinale (figure 9) (ALLENSPACH, 2011; ABBAS *et al.*, 2012).

Figure 9: Mécanisme d'action de la production d'IgA par les lymphocytes intra-épithéliaux et les lymphocytes de la *lamina propria* (d'après ALLENSPACH, 2011).



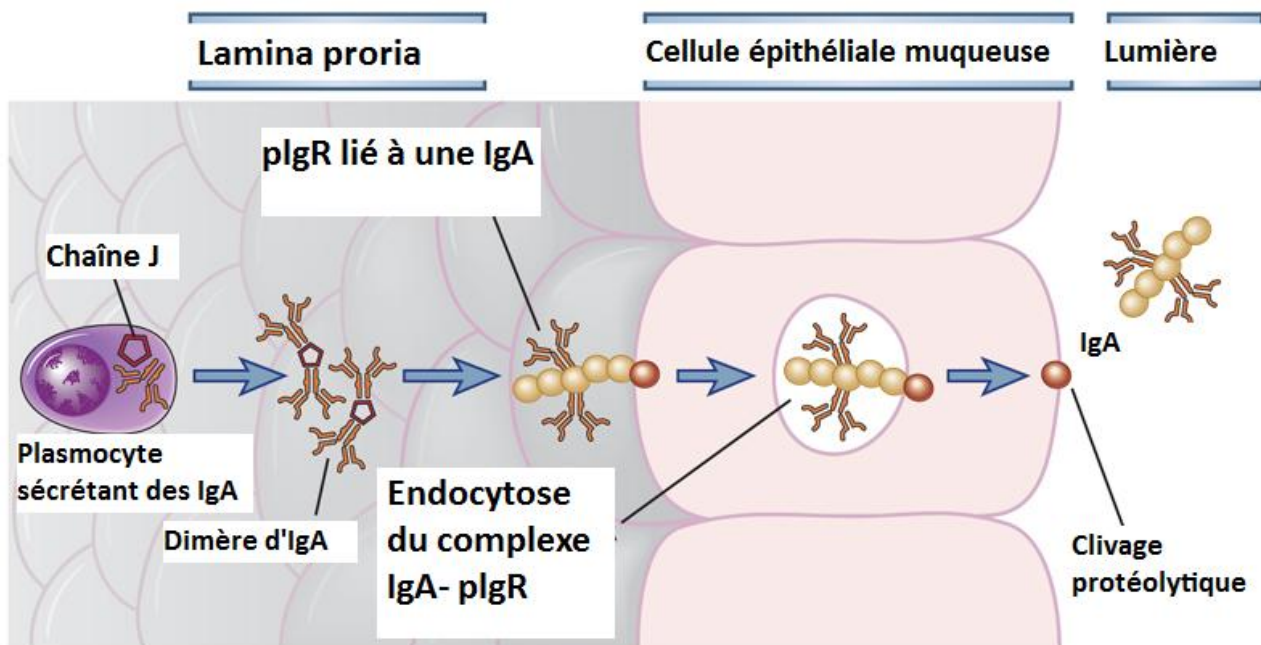
ii)- Le « homing » des lymphocytes

Après activation, différenciation et prolifération dans les plaques de Peyer, les lymphocytes T et B migrent vers le compartiment systémique via les nœuds lymphatiques mésentériques et la lymphe. Ils rejoignent le courant sanguin par le canal thoracique (figure 8). Les sites inducteurs et effecteurs sont reliés par le biais de HEV (high endothelial venules) (figure 6) qui assurent la migration des lymphocytes via des molécules d'adressage. L'intégrine principale impliquée dans le mécanisme de « homing » des LT et des LB dans l'intestin est $\alpha_4\beta_7$, qui se lie à l'adressine MAdCAM-1 se situant au niveau des veinules post-capillaire des cellules endothéliales de la *lamina propria* (GERMAN *et al.*, 1999a). Les lymphocytes rejoignent les muqueuses où ces cellules sont alors fonctionnelles. Le retour sur les sites d'initiation s'appelle le « homing ». Les réponses immunes initiées au niveau d'une plaque de Peyer peuvent donc être disséminées à l'ensemble des muqueuses pour permettre d'éliminer un antigène du non-soi.

b) L'exclusion des antigènes de la muqueuse via les IgA

Les plasmocytes de la *lamina propria* produisent principalement des IgA sous forme de dimères de deux monomères d'IgA reliés entre eux par une chaîne J (ALLENSPACH, 2011). Ces IgA sont sécrétés à travers la barrière épithéliale via le pIgR (polymeric immunoglobulin receptor) se trouvant sur les cellules épithéliales des cryptes. Le dimère en se liant au pIgR de la surface basale des entérocytes est internalisé. Il est alors libéré dans la lumière intestinale avec une portion du pIgR le protégeant d'une protéolyse dans l'environnement luminal par la flore gastro intestinale (figure 10). Ainsi la fonction principale des IgA sécrétées est l'exclusion des antigènes. Les IgA se lient aux antigènes et les neutralisent. Ce mécanisme assure et participe au maintien de la tolérance intestinale. Il protège la muqueuse intestinale d'une « invasion » d'Ag (GERMAN et HALL, 2010).

Figure 10 : Transport des IgA à travers la barrière épithéliale (d'après ABBAS *et al.*, 2012).



c) La tolérance orale

Il s'agit d'un mécanisme immunitaire important au sein de la muqueuse gastro-intestinale. La tolérance orale est un état de « non réponse immunologique » face aux antigènes ingérés de nature protéique. Toutefois, l'induction de la tolérance orale est un phénomène immunologique dynamique dont les sites d'induction sont la *lamina propria* et les plaques de Peyer (tolérance locale), les ganglions et la rate (tolérance périphérique) (GUILFORD, 1996a).

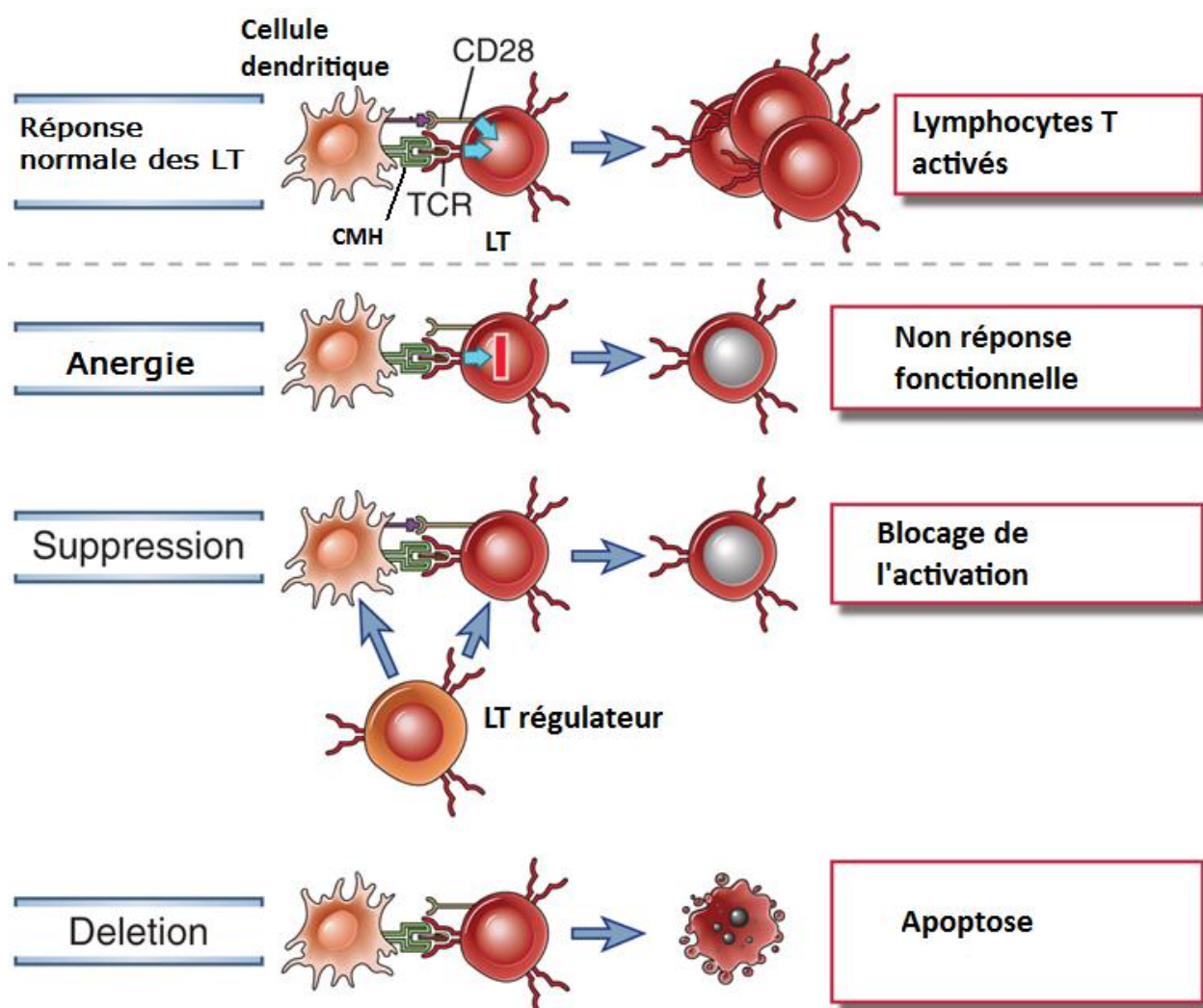
Trois mécanismes cellulaires semblent être impliqués dans l'induction et le maintien de la tolérance orale (figure 11) (ABBAS *et al.*, 2012) :

- L'anergie clonale correspond à l'inactivation des lymphocytes qui, lorsqu'ils reconnaissent un antigène inoffensif ne manifestent aucune réponse immunitaire ;
- La suppression : ce mécanisme repose sur une population de lymphocyte qui inhibe la réponse immunitaire. Ces lymphocytes sont appelés les LT CD4⁺ régulateurs ;
- La délétion : le principe repose sur le fait que les LT qui reconnaissent des antigènes n'impliquant pas d'inflammation ou, qui sont stimulés par des antigènes de façon répétée sont éliminés et meurent par apoptose ou mort cellulaire programmée.

La tolérance orale est indispensable pour éviter les inflammations gastro-intestinales chroniques suite aux contacts répétés avec les Ag de la lumière intestinale.

La tolérance orale est médiée par une catégorie de LT CD4⁺ régulateurs (FOGLE et BISETT, 2007) qui se trouvent au sein du nœud lymphatique mésentérique mais aussi via des LT CD8⁺ au niveau de l'épithélium intestinal (LUCKSCHANDER *et al.*, 2009).

Figure 11 : Représentation schématique des différents mécanismes mis en jeux lors de la tolérance (d'après ABBAS *et al.*, 2012).



Enfin, les cellules dendritiques semblent jouer un rôle dans l'acquisition de la tolérance orale en orientant les LT vers la production de cytokines spécifiques de la voie T_H1 , T_H2 ou T_H17 (figure 12). Ces différentes voies déterminent donc les effecteurs mis en jeu en recrutant les cellules immunitaires nécessaires pour éliminer les Ag ou les agents infectieux afin de maintenir une homéostasie au sein de la muqueuse intestinale (ALLENSPACH, 2011).

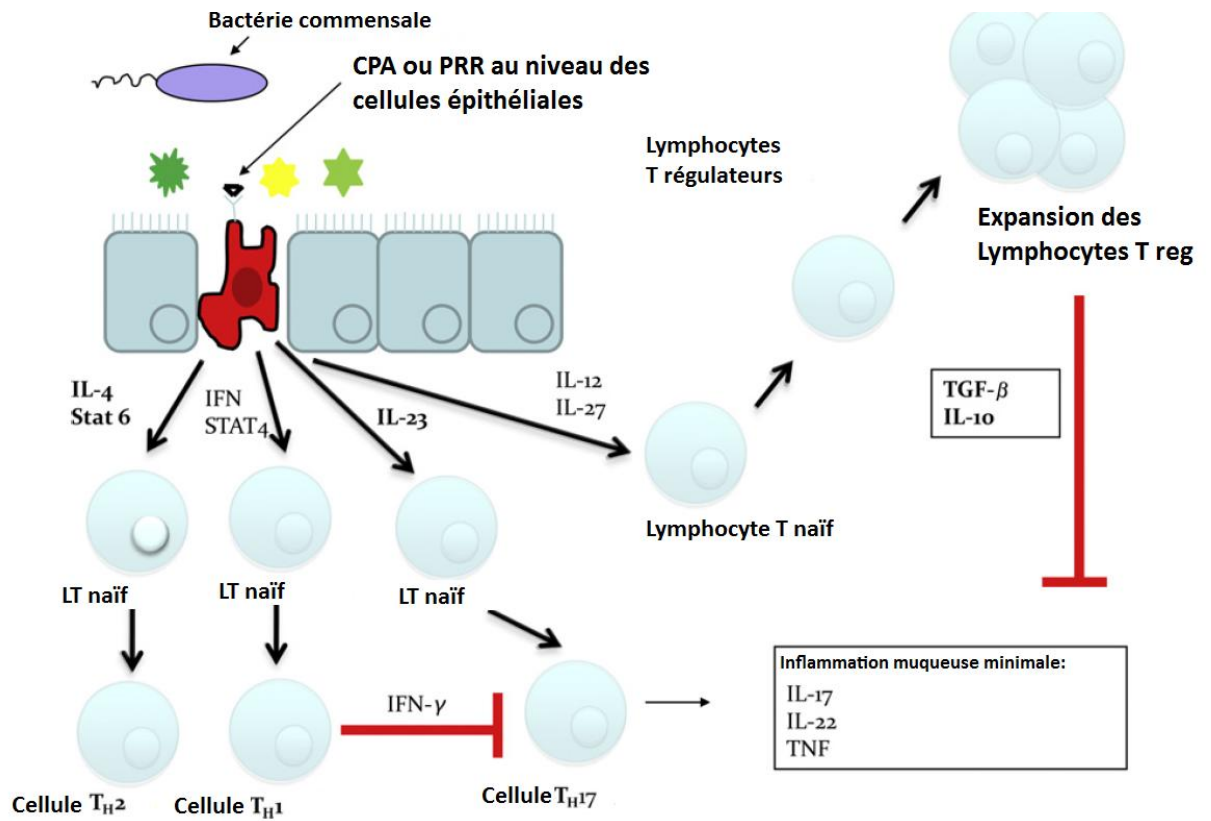
Ainsi, par exemple, dans le cas d'un parasite, les LT naïfs (T_H0) sont préférentiellement orientés vers la voie T_H2 qui correspond à la RIMH (recrutement par les cytokines d'éosinophiles, de basophiles et de mastocytes qui tueront le parasite).

Dans le cas d'un virus, c'est la RIMC ou la voie T_H1 qui est privilégiée. Les LT produisent des cytokines, telle que l' $IFN\gamma$ qui recrute les macrophages responsables de la destruction intracellulaire des virus.

Dans le cas de bactéries pathogènes, les LT naïfs prendront la voie T_H17 , conduisant à l'expression de cytokines pro-inflammatoires (IL-17 et IL-22) qui recrutent des cellules chargées d'éliminer les bactéries (ALLENSPACH, 2011).

Enfin, dans le cas d'une bactérie commensale reconnue par le biais de récepteurs de reconnaissances aux pathogènes (PRRs) des cellules dendritiques, les LT naïfs se différencient en LT régulateurs (T_H3 , Treg et Tr1). Ces différents lymphocytes sécrètent des cytokines (IL-10, IL-5 et $TGF-\beta$) qui inhibent les voies pro-inflammatoires ou autrement dit la voie T_H17 (figure 12) (ALLENSPACH, 2011).

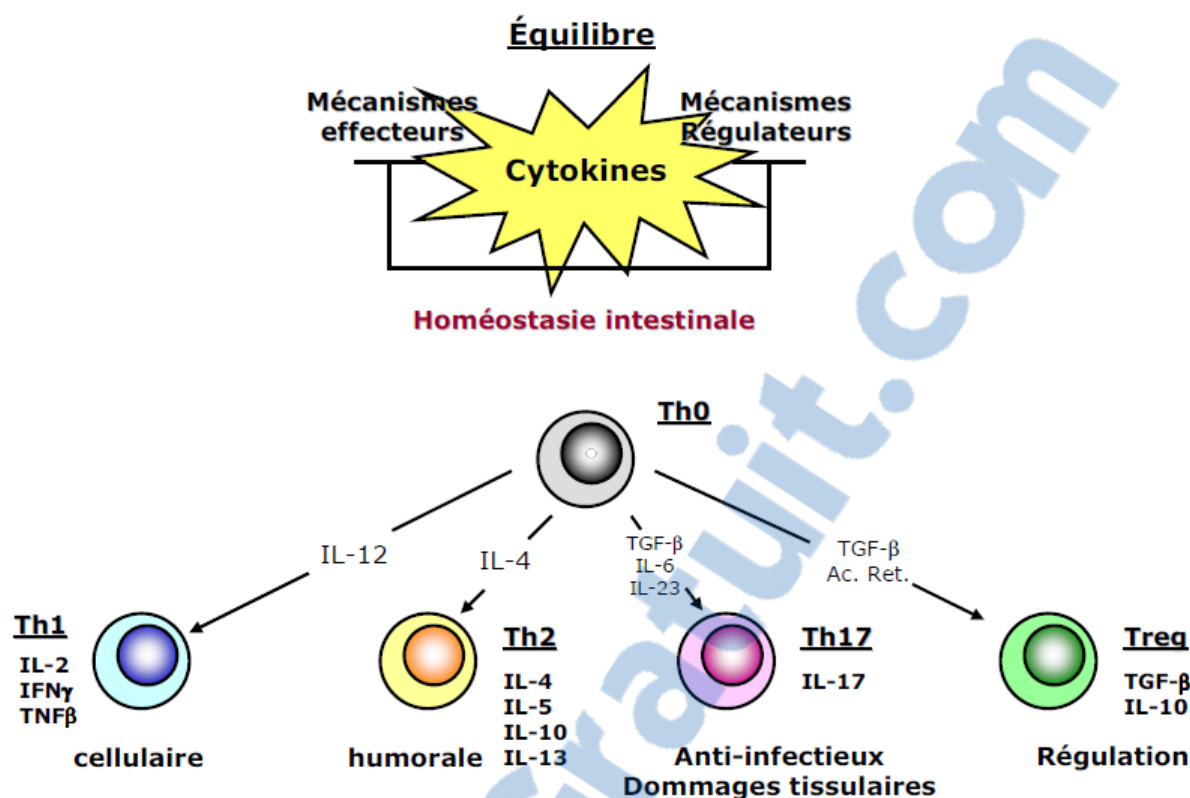
Figure 12: Représentation schématique hypothétique de la tolérance orale contre les bactéries commensales et les antigènes alimentaires (d'après ALLENSPACH, 2011).



C) Bilan

Les mécanismes immunologiques mis en jeu afin d'assurer les défenses du tractus digestifs du chien sont nombreux et complexes. Ils reposent à la fois sur le bon fonctionnement des sites inducteurs et des sites effecteurs au sein du GALT, eux-mêmes sous le contrôle de mécanismes régulateurs (figure 13). C'est justement lors d'un défaut de la régulation du système immunitaire que les ECI font leur apparition. En effet, un nombre important d'anomalies immunologiques contribuent au développement des ECI.

Figure 13: Représentation schématique de l'homéostasie intestinale (d'après laboratoire d'immunologie, faculté de pharmacie de Lille, 2012).



III)- PATHOGÉNIE DES ECI

La plupart des données concernant les ECI proviennent d'observations réalisées sur l'homme, et sur des modèles expérimentaux comme la souris. Ce qui est prouvé chez l'homme ou chez la souris n'est pas toujours extrapolable au chien ; c'est pourquoi nous nous contenterons d'émettre des hypothèses et de donner des pistes, fondées sur ce qui a été observé chez d'autres espèces, afin de tenter de décrire la physio-pathologie des ECI chez le chien. A l'heure actuelle, l'étiologie exacte des ECI reste inconnue.

A) Rôle de l'hypersensibilité de type I dans les ECI

Il a été suggéré mais non prouvé que l'hypersensibilité de type 1 est impliquée dans la pathogénie des ECI chez le chien (GUILFORD, 1996b). Les cellules effectrices lors d'hypersensibilités de type 1 sont les mastocytes, qui sont d'ailleurs impliqués dans les allergies alimentaires. A l'heure actuelle, il a été démontré que l'augmentation de la quantité de mastocytes est impliquée dans la pathogénie des ECI chez l'homme. Concernant les ECI chez le chien, seulement trois études existent et deux études se contredisent.

Celles de LOCHER *et al.*, 2001 montre une augmentation de la quantité de mastocytes en cas d'ECI, alors que celle de GERMAN *et al.*, 2001 montre une diminution. Toutefois, dans une étude

plus récente (KLEINSCHMIDT *et al.*, 2007) il a été montré que la diminution ou l'augmentation du nombre de mastocytes dépend du type d'ECI. Ainsi, il semblerait que lors d'ELP et CLP il y ait moins de mastocytes. Cela pourrait être la conséquence d'une inflammation dominée par la voie T_H1 (RIMC) qui n'est pas impliquée dans le recrutement et la prolifération des mastocytes (ELWOOD et GARDEN, 1999). En revanche, chez les chiens atteints de gastroentérites éosinophiliques, les quantités de mastocytes et d'éosinophiles augmentent ce qui suggère qu'une réaction d'hypersensibilité s'y déroule par le biais de la voie T_H2.

B) Rôle de la rupture de la tolérance

Le système immunitaire intestinal est un système complexe car il doit discriminer entre des antigènes commensaux (flore bactérienne naturelle, antigènes alimentaires) et des antigènes pathogènes. La réponse immune intestinale génère contre certains antigènes, une tolérance locale et systémique appelée tolérance. La réponse inflammatoire qui se déroule lorsqu'un agent pathogène passe la barrière intestinale est similaire à la réponse se déroulant dans la muqueuse des chiens atteints d'ECI. Toutefois dans le cas d'ECI, cette réponse intervient même en l'absence d'agent pathogène. Il semblerait donc qu'en cas d'ECI, le système immunitaire réagit contre les agents commensaux comme si ils étaient pathogènes. On parle alors de rupture de la tolérance. La différence entre un état de tolérance immunologique et une réaction démesurée du système immunitaire est dépendante de la réponse des PRRs lors d'une stimulation (*cf. supra*).

La rupture de la tolérance joue donc un rôle clef dans le développement des ECI. Les TLR, exprimés par les cellules du système immunitaire inné (macrophages, cellules dendritiques et les cellules de l'épithélium intestinal) sont à l'origine de la production de cytokines pro-inflammatoires. La surexpression des TLR serait à l'origine de la rupture de l'homéostasie intestinale (ALLENSPACH, 2011). Chez le chien, la perte de la tolérance face aux antigènes luminaux pourrait conduire à la rupture de la barrière muqueuse, déréguler le système immunitaire et le microbiote intestinal.

Dans une étude récente faite au Royal College de l'université vétérinaire de Londres, les auteurs (MCMAHON *et al.*, 2010) ont montré que tous les chiens atteints d'ECI quelle que soit leur race expriment une quantité plus importante d'ARNm codant pour le TLR 2 dans le duodénum par rapport aux chiens sains.

Une autre étude récente (BURGENER *et al.*, 2008) montre que les chiens atteints d'ECI et répondant aux stéroïdes ont une plus forte expression du TLR 2, TLR 4 et TLR 9 par rapport aux chiens sains. Toutefois, on ne comprend pas bien si c'est la surexpression des TLR sur les cellules

épithéliales ou l'augmentation des cellules inflammatoires exprimant le TLR qui est à l'origine de l'inflammation.

Dans d'autres études s'intéressant cette fois à des Bergers Allemands atteints d'ECI, les auteurs montrent que le TLR 4 tout au long du tractus digestif est très fortement exprimé. Le TLR 2 et le TLR 9 étaient par contre exprimés à des niveaux comparables par rapport aux chiens sains. (ALLENSPACH *et al.*, 2010a).

Pour résumer, ces différentes études montrent que certains récepteurs de l'immunité innée sont surexprimés dans l'intestin des chiens atteints d'ECI ce qui a pour conséquence de perturber l'homéostasie intestinale. Ceci confirme l'hypothèse selon laquelle tout comme chez l'homme, le système immunitaire inné est hyperactif lors de la maladie. Il y aurait donc une réponse démesurée face aux bactéries de l'intestin qui conduirait à une inflammation incontrôlée. Cette inflammation semble médiée par la différenciation des LT_H vers la voie T_{H17} (inflammatoire) ou T_{H1} (RIMC).

C) Rôle de l'altération de la perméabilité intestinale

La perte de l'intégrité de la barrière épithéliale semble jouer aussi un rôle important dans la physiopathologie des ECI. Chez les chiens atteints d'ELP, la glycoprotéine P (gp P) au sein de l'épithélium intestinal intervient dans le transport de nombreuses molécules. La gp P fonctionne comme pompe d'efflux dépendant de l'adénosine triphosphate. Elle est responsable de l'expulsion hors de la cellule c'est à dire dans la lumière intestinale de nombreuses molécules. La gp P protège ainsi l'organisme et constitue un composant important de la barrière intestinale en éliminant des substances endogènes et exogènes potentiellement toxiques.

D'après une étude récente (VAN DER HEYDEN *et al.*, 2011), l'expression du gène codant pour la gp P chez les chiens atteints d'ELP est augmentée dans l'intestin grêle. Ces changements pourraient affecter la perméabilité de la muqueuse intestinale mais, on ne sait pas s'ils sont la cause ou la conséquence de l'inflammation. On comprend assez aisément que l'augmentation de la perméabilité de la barrière épithéliale a plusieurs conséquences (CAVE, 2003):

- D'une part, elle est responsable de la perte de fluide dans la lumière intestinale
- D'autre part, elle favorise l'accès des micro-organismes et des bactéries aux cellules sous-épithéliales, augmentant ainsi les stimuli inflammatoires.

Enfin, ces données suggèrent indirectement que l'efficacité des traitements qui seront entrepris par la suite sera moins efficace. En effet, les molécules seront moins absorbées et seront davantage expulsées dans la lumière intestinale.

D) Rôle des facteurs génétiques

Depuis quelques années, beaucoup de gènes chez l'homme ont été découverts comme étant associés au développement des ECI. Beaucoup de ces gènes sont impliqués d'ailleurs dans les réponses du système immunitaire inné intestinal. La mutation des PRRs tels que NOD 2 ou TLR 4 sont associées aux ECI chez l'homme (ABBAS *et al.*, 2012). C'est pourquoi à partir de ces observations, une composante génétique a été suspectée chez le chien.

Ainsi, chez le boxer qui est une race prédisposée aux colites ulcéraives, il a été montré récemment que le gène NCF 2 (neutrophil cytosolic factor 2) est muté (CRAVEN *et al.*, 2010). Le gène NCF 2 intervient dans la lyse cellulaire. La mutation de ce gène permettrait à des bactéries comme *E. coli* de ne pas être détruite au sein de la cellule et favoriserait ainsi les ECI (SIMPSON *et al.*, 2006).

Une autre race de chien qui est particulièrement prédisposée aux ECI est le berger Allemand (ALLENSPACH *et al.*, 2010a). Ce sont plus particulièrement les gènes codant pour le TLR2, le TLR 4, le TLR 5 ainsi que le gène NOD 2 qui sont associés aux ECI chez le Berger Allemand (KATHRANI *et al.*, 2010). A l'heure actuelle, on ne connaît pas l'importance fonctionnelle de telles mutations au sein de ces différents gènes dans la pathogénie de la maladie. On sait en revanche que chez l'homme, la mutation du gène NOD 2 est responsable de la modification des peptides antimicrobiens sécrétés par les cellules de Paneth et de l'activation du facteur de transcription NF- κ B qui favorise la synthèse de cytokines inflammatoires.

E) Rôle des facteurs alimentaires

L'influence d'antigène d'origine alimentaire et de certains additifs dans la pathogénie de certaines ECI semble probable. Toutefois leur importance reste à déterminer. Il est très plausible que les changements alimentaires puissent influencer le processus inflammatoire au sein de la muqueuse en perturbant la flore intestinale.

L'entéropathie par allergie au Gluten du Setter irlandais est l'exemple type d'une intolérance alimentaire d'origine génétique (GARDEN *et al.*, 2000) responsable du développement d'une ECI. Il s'agit néanmoins d'une affection rare, et il est donc difficile dans l'état actuel de nos connaissances d'affirmer qu'une réaction aux antigènes d'origine alimentaire peut engendrer des lésions inflammatoires. Mais, il est probable que ces antigènes soient pour le moins impliqués dans la perpétuation de l'inflammation chez les chiens atteints d'ECI. Enfin, il semblerait, par analogie à ce qui est décrit chez l'homme, qu'une augmentation de la perméabilité intestinale observée lors d'ECI pourrait être responsable dans certains cas du développement d'une allergie alimentaire par

exposition excessive du système immunitaire digestif aux antigènes alimentaires (LECOINDRE *et al.*, 2010)

F) Conséquences

a) Perturbation de la microflore intestinale

Des études faites à l'aide de techniques de bactériologie moléculaire comparant la flore intestinale chez des chiens de différentes races sains et atteints d'ECI ont démontré que les familles des *Enterobactériae* et des *Clostridriæ* sont plus nombreuses chez les chiens malades (SUCHODOLSKI *et al.*, 2010 ; XENOULIS *et al.*, 2008). Il y aurait une altération du microbiome s'orientant plutôt des gram + *Firmicutes* vers les gram – en particulier les entérobactéries. Il est probable que le changement de variété des espèces de bactéries intervienne dans la pathogénie des ECI en créant une dysbactériose. On imagine que cette dysbactériose aurait pour conséquence d'avoir moins de bactéries ayant des propriétés « anti-inflammatoires », et plus de bactéries ayant un rôle « pro-inflammatoire ». Cependant, on ne sait pas à l'heure actuelle si cette dysbactériose est primaire ou secondaire à l'inflammation intestinale (SIMPSON et JERGENS, 2011 ; LECOINDRE *et al.*, 2010).

Par ailleurs, dans le duodénum de Bergers allemands atteints d'ECI, les bactéries de l'ordre des *Lactobacilles* qui ont habituellement un rôle bénéfique sont surreprésentées. Cette observation met l'accent sur le fait qu'il existe sans doute un rôle de ces bactéries dans la physio-pathologie des ECI pour cette race. Par ailleurs, on peut aussi imaginer que cette race possède un microbiote particulier par rapport aux autres races de chiens la prédisposant aux ECI. (ALLENSPACH *et al.*, 2010a)

Enfin, il est maintenant reconnu que les colites granulomateuses du boxer sont associées à un *E. coli* adhérent à la muqueuse (SIMPSON *et al.*, 2006).

b) Modification du système immunitaire

Le rôle des différents lymphocytes T, plus particulièrement des LT_H et des lymphocytes régulateurs dans la pathogénie des ECI chez l'homme est clairement établi. La maladie de Crohn est associée à une réponse médiée par la voie T_H1 , caractérisée par une surproduction d' $IFN\gamma$ et de $TNF-\alpha$; alors que la colite ulcéreuse est médiée par la voie T_H2 . Par ailleurs, il a été montré que l'IL-23 conduit à la différenciation de lymphocytes vers la voie T_H17 produisant l'IL-17 suite à l'activation du facteur de transcription NF- κB , signal pro-inflammatoire (CARQUETELLA *et al.*, 2010). Actuellement, il est fortement suspecté mais, il n'a pas encore été prouvé que ces mêmes mécanismes interviennent chez le chien, malgré de nombreuses études ayant investiguées une possible modification des

cytokines altérant le système immunitaire adaptatif. (GERMAN *et al.*, 2000 ; RIDYARD *et al.*, 2002 ; PETERS *et al.*, 2005 ; JERGENS *et al.*, 2009).

Une étude récente de l'université de Londres, (SCHMITZ *et al.*, 2012) évoque la possibilité que la pathogénie des ECI chez le chien repose sur un mécanisme différent puisque ni la voie T_H1, ni la voie T_H17 ne semblent impliquées selon eux. Néanmoins, une autre étude (LUCKSCHANDER *et al.*, 2010) a montré que chez le chien atteint d'ECI, il y a davantage de NF-κB produit par les macrophages activés dans le duodénum. Chez l'homme atteint de ECI, l'activation du NF-κB est induite de façon prononcée, et influence fortement l'inflammation de la muqueuse intestinale. Ce facteur contrôle l'expression de nombreuses cytokines inflammatoires telles que : IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-8, IL-12 et IL-23. Récemment, on a constaté que le ratio IL-1Ra (receptor antagonist) / IL-1β en cas de ECI chez le chien diminue (SHINGO *et al.*, 2012). Cette baisse s'explique soit par une diminution d'IL-1Ra ou par une augmentation d'IL-1β. L'augmentation d'IL-1β serait la conséquence de la suractivation des TLR, qui activeraient NF-κB, ce qui va dans le sens des hypothèses étio-pathogéniques vues chez l'homme c'est-à-dire la dérégulation du système immunitaire inné.

Enfin, beaucoup d'auteurs ont montré une augmentation des LT et des LB dans la *lamina propria* de l'intestin grêle et du gros intestin des chiens atteints d'ECI par rapport aux chiens sains (GERMAN *et al.*, 2001 ; STONEHEWER, 1998). Cette augmentation est associée à une baisse de la sécrétion d'IgA et une augmentation de la sécrétion d'immunoglobulines G par les plasmocytes. Par voie de conséquence, il y a une baisse d'exclusion des Ag par les IgA. En plus de la diminution des IgA, DANDRIEUX *et al.*, 2008 montrent qu'il existe une diminution du nombre de lymphocytes en apoptose chez des chiens atteints d'ECI, ce qui témoigne d'une baisse de l'efficacité du système immunitaire. En effet, l'apoptose est un mécanisme intervenant dans la tolérance (*cf. supra*).

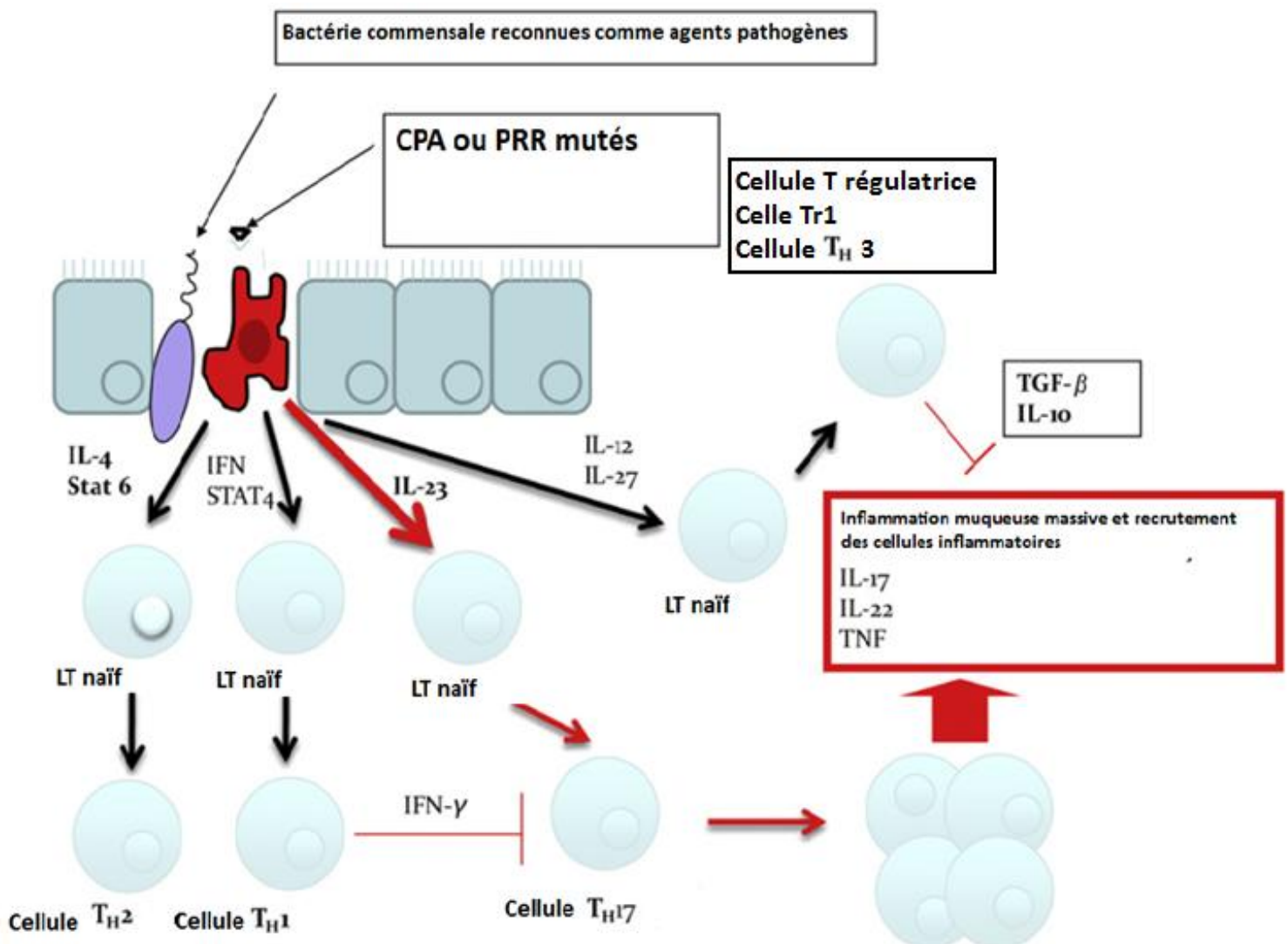
IV) BILAN

Nous pouvons donc voir, à l'heure actuelle, que de nombreuses interrogations demeurent. Même si beaucoup de données tendent à expliquer la physio-pathologie des ECI chez l'homme, il semble que la diversité des ECI chez le chien ne s'explique pas par un seul mécanisme. La perte de la tolérance vis-à-vis de la microflore intestinale et de l'alimentation, suite à des facteurs environnementaux reste l'argument majeur à l'origine de l'inflammation de la muqueuse intestinale. L'inflammation est par ailleurs responsable de la modification du microbiote intestinal, de l'altération de la barrière épithéliale et d'une modification de la réponse du système immunitaire qui auto-entretiennent l'inflammation. On se trouve donc face à un cercle vicieux. L'auteur ayant proposé le plus

récemment (2011) un mécanisme expliquant la pathogénie des ECI chez le chien est Karine Allenspach (figure 14).

La mutation des PRRs (TLR ou NOD) ne permet pas de différencier les bactéries commensales des bactéries pathogènes ce qui conduit à la production d'IL-23 et oriente les LT naïfs vers la voie T_H17 . Ces lymphocytes produisent une quantité importante de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-17 ou le TNF. Ce contexte cytokinique est favorable à la destruction tissulaire et perturbe la barrière épithéliale. Une plus grande quantité d'antigènes passent donc à travers la *lamina propria* et les lymphocytes sont davantage stimulés. La perte de tolérance ne permet plus la libération de cytokines immunomodulatrices par les lymphocytes régulateurs. On se trouve donc dans un contexte inflammatoire et cytokinique conduisant au recrutement des cellules inflammatoires.

Figure 14: Pathogénie hypothétique de l'inflammation lors d'ECI chez le chien (d'après ALLENSPACH, 2011).



Troisième partie : DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Pour établir un diagnostic d'ECI, le clinicien doit rassembler plusieurs critères :

- Il doit tout d'abord recueillir auprès du propriétaire l'anamnèse et les commémoratifs. En effet, l'animal doit présenter des symptômes digestifs ou un amaigrissement inexpliqué depuis au moins trois semaines avec une réponse incomplète aux traitements symptomatiques ;
- Puis, en utilisant les examens complémentaires, le clinicien doit prouver la nature idiopathique de l'affection en excluant toutes les causes possibles d'inflammation : parasitaire, alimentaire, prolifération bactérienne ou entéropathie répondant aux antibiotiques. Cette étape est malheureusement souvent négligée ;
- Enfin, avec l'aide de l'anatomo-pathologiste, le clinicien doit mettre en évidence à l'examen histologique un infiltrat de cellules inflammatoires diffus ou localisée de la *lamina propria* ou des autres couches de la paroi intestinale.

I)- DIAGNOSTIC CLINIQUE

L'examen clinique n'est pas spécifique, il ne permet pas d'établir un diagnostic de ECI mais participe fortement à évoquer une suspicion. Une liste d'hypothèses diagnostiques sera établie à l'issue de cet examen en fonction des symptômes observés.

A) Anamnèse et commémoratifs

La première étape de la démarche diagnostique consiste à établir l'anamnèse et les commémoratifs. Elle consiste à obtenir un maximum de renseignements du propriétaire. Plusieurs points doivent être abordés :

- L'état de vermifugation du chien et la prise éventuelle de médicaments ;
- Les variations de poids, les habitudes alimentaires et les éventuelles modifications d'appétit ;
- La race du chien. Comme nous l'avons déjà précisé, certaines races présentent une prédisposition aux ECI ;
- L'âge de l'animal : les ECI touchent rarement les animaux jeunes, mais plutôt d'âge moyen (4 à 8 ans) ;

- Les symptômes présents chez le chien ;
- La durée des symptômes. Lors d'ECI, la durée se chiffre en semaines ou en mois plutôt qu'en jour. Cette information permet de différencier une affection chronique d'une affection aiguë.

B) Les signes cliniques

La clinique des ECI chez le chien est dominée par des symptômes digestifs. Les signes cliniques sont globalement très frustes ; ils sont d'ailleurs similaires à ceux observés lors d'entéropathies d'origine alimentaire ou répondant à l'administration d'antibiotiques. Les signes cliniques les plus fréquemment associés à une ECI sont la diarrhée, les vomissements et la perte de poids (CRAVEN *et al.*, 2004 ; ALLENSPACH, 2010b ; GERMAN et HALL, 2010)

1) Le bilan anamnestique

a) La diarrhée

La diarrhée est le symptôme le plus fréquemment rapporté dans l'espèce canine. Le type d'ECI peut notamment être caractérisé en fonction du type de diarrhée :

- Les ECI du tractus digestif haut (intestin grêle) présentent des diarrhées dans 59% des cas (CRAVEN *et al.*, 2004) ;
- Les ECI du tractus digestif bas (côlon) présentent des diarrhées dans 91% des cas (CRAVEN *et al.*, 2004).

Ces chiffres laissent donc voir que la plupart du temps la diarrhée est souvent diffuse. De l'hématochézie peut être importante en cas de colite granulomateuse.

b) Les vomissements

Les vomissements chez les chiens atteints d'ECI sont souvent liquidiens et plus rarement alimentaires. L'hématémèse est rare sauf en cas d'ECI éosinophilique. Elle peut indiquer la présence d'ulcération en particulier de l'estomac et/ou du duodénum.

c) L'amaigrissement

L'amaigrissement est généralement observé lors d'épisodes prolongés de vomissements et/ou de diarrhée chronique. L'amaigrissement est le troisième signe le plus fréquemment observé lors d'ECI après les vomissements et la diarrhée (CRAVEN, 2004).

Il est dû aux vomissements, à l'anorexie et à la malabsorption de nutriments, conséquence d'une perte d'intégrité de la muqueuse de l'intestin.

Par ailleurs, l'amaigrissement peut aussi être observé malgré une polyphagie. En effet, on peut observer en cas d'ECI que les infiltrats inflammatoires peuvent obstruer la circulation lymphatique à l'origine de lymphangiectasies secondaires (entéropathie exsudative). En général, plus la perte de poids est importante, plus l'ECI est sévère allant même parfois jusqu'à l'hypo-protéinémie et l'apparition d'ascite (LECOINDRE *et al.*, 2010 ; HALL et GERMAN, 2008).

d) Les modifications de l'appétit

On observe souvent des modifications de l'appétit allant de la boulimie à l'anorexie totale lors d'épisode aigu et grave. Toutefois, dans la majorité des cas, c'est davantage l'augmentation de l'appétit qui est constatée en relation avec le syndrome de malassimilation accompagnant la diarrhée chronique (LECOINDRE *et al.*, 2010).

2) L'examen clinique

a) Examen clinique général

Lors de l'examen général, l'animal peut être abattu et déshydraté. La déshydratation est observée lors d'épisodes prolongés de vomissements et de diarrhées aqueuses. Ces signes cliniques sont bien souvent un motif d'hospitalisation.

b) Palpation abdominale

Plusieurs observations peuvent être faites :

- Lors de la palpation, les chiens peuvent manifester de l'inconfort voire de la douleur (*cf. infra*) ;
- Les anses intestinales peuvent être épaissies et rigides lors de l'examen clinique. (HALL et GERMAN, 2008). Néanmoins, chez le chien contrairement au chat, il est bien souvent difficile de palper les viscères. Ce signe ne sera donc observé que très rarement et dans des conditions particulières (chien très maigre par exemple) ;
- Une adénomégalie modérée des nœuds lymphatiques mésentériques drainant le segment digestif infiltré peut être palpée lors d'ECI. (HALL et GERMAN, 2008) ;
- Une hépatomégalie peut être présente sans que l'on sache l'expliquer ;
- Enfin, un épaississement pariétal localisé correspondant à un granulome rencontré lors d'ECI de type éosinophiliques ou d'entéocolites granulomateuses transmuraux peut être noté.

c) Douleur abdominale

Occasionnellement, les chiens atteints d'ECI montrent des signes de douleur abdominale ou d'inconfort lors de la palpation abdominale. Cette manifestation est probablement multifactorielle. Elle serait la conséquence d'une stimulation des récepteurs viscéraux à la douleur par des facteurs pro-inflammatoires. Ces derniers peuvent également réduire le seuil d'étirement des muscles au niveau duquel une douleur est perçue. Une contraction intestinale physiologique pourrait induire alors une douleur. Par ailleurs, l'inflammation est associée occasionnellement à des spasmes musculaires intestinaux douloureux. Enfin, la distension gazeuse et/ou liquidienne des anses intestinales, de même que la présence d'ulcères seraient en partie responsables de cette douleur (GUILFORD, 1996b).

d) Examen dermatologique

Des lésions dermatologiques sont parfois décrites chez les chiens atteints d'ECI. Chez l'homme, des manifestations cutanées ont été rapportées et sont classées en quatre catégories en fonction de leur pathogénie (HUANG *et al.*, 2012) :

- ❖ Les manifestations cutanées spécifiques présentant les mêmes caractéristiques histologiques que l'ECI diagnostiquées ;
- ❖ Les manifestations réactives présentant des mécanismes immunologiques en lien avec l'ECI diagnostiquée ;
- ❖ Les troubles cutanés ou les dermatoses associées aux ECI ;
- ❖ Les manifestations cutanées secondaires soient dues à des complications ou dues à des effets secondaires aux traitements de l'ECI.

3) Bilan

Un chien atteint d'ECI ne présente pas de signes digestifs spécifiques. Cependant l'évolution chronique des symptômes avec des vomissements, des diarrhées et un amaigrissement ; l'anamnèse et les commémoratifs orientent fortement vers cette hypothèse. Le recueil anamnestique ainsi que l'examen clinique doivent permettre de rassembler le maximum d'informations afin de hiérarchiser les hypothèses diagnostiques. Enfin, une fois le diagnostic posé, l'examen clinique et le recueil de l'anamnèse qui avaient été faits à l'admission permettront de déterminer l'index d'activité de la maladie.

II)- DIAGNOSTIC D'EXCLUSION

Le tableau clinique dressé peut être associé à plusieurs affections qu'il va falloir exclure une à une à l'aide de divers examens complémentaires. Une fois ces examens achevés, un diagnostic thérapeutique sera en mesure de confirmer l'ECI.

A) Diagnostic différentiel

1) Les entéropathies d'origine alimentaire

Deux formes de sensibilité alimentaire peuvent entrer dans le diagnostic différentiel des ECI. (LECOINDRE *et al.*, 2010 ; GERMAN et HALL, 2010) :

- L'intolérance alimentaire :

Il s'agit d'une réaction néfaste à un aliment ou à un additif alimentaire, qui miment cliniquement les réactions allergiques mais ne correspondent pas à un mécanisme immuno-allergique à proprement dit.

- L'allergie alimentaire :

Il s'agit d'une réaction à un aliment reposant sur une composante immunologique qui implique des mécanismes d'hypersensibilité de type I, de type II ou de type IV.

Dans une étude prospective de 70 chiens référés pour une diarrhée chronique (ALLENSPACH, 2007), 56% (39/70) ont répondu à une thérapie diététique d'exclusion de 7 à 10 jours avec un aliment à base d'une nouvelle source de protéines. Il est probable que la plupart de ces chiens ayant répondu au régime d'éviction aient eu une entéropathie d'origine alimentaire. Par cette étude, nous voyons donc bien l'importance de bien distinguer les affections d'origine alimentaire des ECI ; les affections d'origine alimentaire répondant fréquemment à des mesures diététiques.

2) Les entéropathies d'origine infectieuses

a) Les origines parasitaire

Les Protozoaires :

- Coccidioses digestives :

Il s'agit d'infestation des intestins par *Isospora canis* ou par *Cryptosporidium spp.*. La plupart des animaux touchés sont néanmoins des chiots. Les animaux s'infestent par l'environnement où les animaux porteurs ont libéré des ookystes.

Un autre parasite coccidien intracellulaire mais rarement pathogène chez le chien doit être pris en compte dans le diagnostic différentiel. Il s'agit de *Toxoplasma gondii*.

- Flagellés :

Il s'agit majoritairement d'un protozoaire flagellé (*Giardia duodenalis*) que l'on retrouve dans l'intestin pouvant causer des diarrhées du colon ou de l'intestin grêle pouvant être aiguës, chroniques ou intermittentes. La plupart du temps, les chiens sont asymptomatiques mais la giardiose peut être à l'origine d'un syndrome de malabsorption et se manifester par des signes cliniques similaires à ceux d'une ECI (GERMAN et HALL, 2010).

Les helminthes :

- Nématodes :

Les ascaridioses causées par *Toxocara canis* ou *Toxocaris leonina* entraînent des symptômes digestifs généraux (ballonnements, diarrhées, vomissement, amaigrissements).

Les strongles digestifs de type *Ancylostoma caninum*, *Uncinara stenocephala*, *Strongyloides stercoralis* causent des entérites hémorragiques.

- Cestodes

Dipylidium caninum et autres *Taenia spp.* sont davantage associés à un amaigrissement qu'à des diarrhées.

b) Les origines bactériennes

Les bactéries entéropathogènes du genre *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Clostridium spp.* ou *Escherichia coli* peuvent toutes être à l'origine de diarrhées (GERMAN et HALL, 2010). Il a même été montré que des *E. coli* adhérentes sont associés aux colites ulcéraives granulomateuses (SIMPSON, 2006). Le diagnostic d'entéropathie bactérienne n'est toutefois pas aisé car il est en pratique difficile de différencier les bactéries pathogènes de bactéries commensales du tube digestif. La prolifération bactérienne chronique du grêle (PBCG) est un syndrome caractérisé par une augmentation du nombre de bactéries dans l'intestin grêle pouvant conduire à des troubles digestifs chroniques. Ce syndrome peut être primaire chez certaines races prédisposées mais aussi peut être une complication des ECI ou de l'IPE (insuffisance pancréatique exocrine). Il est essentiel dans la démarche diagnostique d'éliminer cette entéropathie sensible aux antibiotiques pour établir un diagnostic d'ECI. Le diagnostic de PBCG est toutefois réalisé de manière indirecte (réponse clinique à un traitement antibiotique et rechute à l'arrêt de ce dernier ou dosage de la cobalamine couplé à celui de la folatémie) car en pratique, la numération de la flore duodénale n'est pas réalisable (GERMAN ET HALL, 2010).

c) Les origines virales

Le virus de la parvovirose CPV-2 est une maladie virale à tropisme principalement digestif qui contamine les cellules épithéliales digestives au niveau des cryptes, la moelle osseuse et les tissus lymphoïdes. Ce virus est essentiellement responsable d'entérites hémorragiques et est très contagieux.

D'autres virus peuvent causer des diarrhées d'intensité variable chez le chien. C'est le cas, en particulier, des coronavirus ou des rotavirus (GERMAN et HALL, 2010).

Les diarrhées d'origine virale ont toutefois une symptomatologie très aiguë et sont donc rarement suspectés dans un tel contexte anamnestique et clinique.

d) Les origines fongiques

En France, les agents fongiques responsables de troubles gastro-intestinaux sont rares. Toutefois on peut penser à des agents comme *Histoplasma capsulatum* chez des animaux ayant séjourné en Europe centrale ou Europe du Nord. En temps normal, les agents fongiques sont en petit nombre au sein de la microflore intestinale mais leur nombre peut augmenter en cas d'ECI. (GERMAN et HALL, 2010).

3) Les affections des annexes

a) Affections hépatobiliaires

Lors d'affection hépatique et/ou biliaire, les signes cliniques sont variés et inconstants. Ces affections sont à prendre en compte lors du diagnostic différentiel bien que les troubles digestifs et l'amaigrissement soient des signes peu spécifiques d'hépatopathie. L'inflammation intestinale chez le chien peut être responsable d'hépatopathie réactive et d'une augmentation des enzymes hépatiques.

b) Affections pancréatiques : la pancréatite

Il s'agit d'une inflammation du pancréas et des tissus environnants dont l'étiologie est inconnue. C'est une affection souvent sous diagnostiquée (WATSON *et al.*, 2007). Les symptômes classiques observés en cas de pancréatite sont l'anorexie (91% des cas), les vomissements (90% des cas) et la diarrhée (33% des cas) (HESS *et al.*, 1998). Il est donc essentiel de prendre en compte cette affection dans le diagnostic différentiel de l'ECI chez le chien d'autant plus que 31% des chiens atteints d'ECI ont un dosage des cPLI (canine pancreatic lipase immunoreactivity) supérieur aux valeurs usuelles (*cf. infra*) (KATHRANI *et al.*, 2009).

4) Les dysendocrinies : la maladie d'Addison

Les symptômes digestifs (diarrhées et vomissements), l'amaigrissement, l'anorexie sont associées à la maladie d'Addison. Dans une étude faite en 1996 sur 225 cas de chiens addisoniens, l'anorexie est retrouvée dans 91% des cas, les vomissements dans 76% des cas, l'amaigrissement dans 48% des cas et la diarrhée dans 41% des cas (PETERSON *et al.*, 1996). Il est donc essentiel d'exclure cette affection lorsque le contexte épidémiologique et clinique est en faveur.

5) L'insuffisance pancréatique exocrine, autre cause d'un syndrome de malassimilation

L'IPE se caractérise par un défaut de sécrétions enzymatiques par le pancréas exocrine et donne lieu à des diarrhées chroniques avec des selles volumineuses, décolorées, bouseuses (stéatorrhée) et avec la présence d'aliments non digérés. On retrouve également de la polyphagie, du pica, de la coprophagie, de l'amaigrissement, et une prédisposition à la PBCG.

6) Les néphropathies

Lors d'insuffisance rénale chronique présentant un syndrome urémique, les complications gastro-intestinales sont parmi les plus fréquentes. Les signes cliniques sont notamment les vomissements, la dysorexie voire l'anorexie, la diarrhée et l'hématochézie. Les gastropathies urémiques sont plus communes chez le chien que chez le chat (GERMAN et HALL, 2010).

7) Les autres affections digestives

a) Les affections néoplasiques

On distingue plusieurs types de tumeurs qui peuvent entrer dans le diagnostic différentiel des ECI. Chez le chien, l'adénocarcinome est la tumeur digestive la plus fréquente (29%), et est souvent responsable d'un syndrome occlusif en raison de sa croissance centripète. Les autres tumeurs courantes que l'on peut rencontrer le long du tube digestif sont les lymphomes digestifs (29%) et les leiomyosarcomes (23%). Les fibrosarcomes, les sarcomes indifférenciés, les leiomyomes, les tumeurs du système APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) ; les mastocytomes, les plasmocytomes et les hémangiosarcomes sont plus rares (LECOINDRE *et al.*, 2010 ; GASCHEN, 2011).

b) La lymphangiectasie

Les symptômes rencontrés essentiellement sont des diarrhées chroniques du grêle, un amaigrissement et des œdèmes en raison de l'hypoalbuminémie sévère (LECOINDRE *et al.*, 2010).

i)- Lymphangiectasie intestinale primitive ou congénital

La lymphangiectasie intestinale primitive se caractérise par des malformations congénitales diffuses du système lymphatique (maladie de Waldmann chez l'homme). C'est une maladie rare et idiopathique, dont les signes cliniques ne sont généralement pas présents dès la naissance. Histologiquement, elle se caractérise par une dilatation importante des chylifères des villosités et par une dilatation des vaisseaux lymphatiques de la sous-muqueuse. A l'heure actuelle, on ne peut pas affirmer qu'il existe des prédispositions raciales, mais le nombre de cas décrits est important chez les races Yorkshire Terrier, Soft-Coated Wheaten Terrier (Terrier Irlandais à poils doux), Lundehund (chien norvégien de macareux) ou Rottweiler, ce qui permet de supposer une transmission génétique (LECOINDRE *et al.*, 2010).

ii)- Lymphangiectasie secondaire

La lymphangiectasie intestinale secondaire est rencontrée chez des chiens adultes. La stase lymphatique qui entraîne une fuite de lymphe est secondaire à une gêne au drainage lymphatique. Elle peut être associée à (LECOINDRE *et al.*, 2010) :

- Certains cas grave d'ECI où, l'infiltrat inflammatoire et la fibrose réactionnelle peuvent entraîner une sub-occlusion des vaisseaux lymphatiques de la muqueuse et de la sous-muqueuse de l'intestin. Cependant, il est possible qu'une telle lymphangiectasie, secondaire à première vue, se développe en fait chez des chiens possédant initialement une anomalie diffuse du système lymphatique pré-existante ;
- Certains processus néoplasiques : lymphomes malins gastro-intestinaux, tumeurs mésentériques ou médiastinales avec compression du canal thoracique ;
- Certains processus inflammatoires chroniques (pancréatite chronique, cirrhose hépatique, lymphangite lipogranulomateuse) : ils entraînent une obstruction à l'écoulement de la lymphe au niveau des voies lymphatiques périphériques ;
- Des hypertension veineuses consécutives à une insuffisance cardiaque congestive droite, une péricardite constrictive, une hypertension portale (thrombose de la veine porte) qui sont responsables d'une augmentation de la pression hydrostatique lymphatique. Une obstruction du canal thoracique peut aussi être à l'origine d'une lymphangiectasie intestinale.

c) Autres causes

Des obstructions intestinales partielles, le syndrome du côlon irritable, une intussusception caecocolique et le stress sont d'autres hypothèses qui peuvent également être suspectées lors de troubles digestifs chroniques.

B) Les examens complémentaires

1) Les examens sanguins

a) Examens biochimiques

De nombreux examens de laboratoire sont à la disposition du clinicien et permettent d'orienter sa démarche diagnostique.

L'urée et la créatinine : La mesure de ces paramètres associée à une analyse d'urine sert avant tout à exclure l'atteinte rénale, bien qu'il soit possible que ces paramètres soient au-dessus des valeurs de référence chez un chien présentant une ECI soit du fait d'une néphropathie associée ou lors d'insuffisance rénale pré-rénale secondaire à la déshydratation.

Les ions :

Un ionogramme est un examen rapide qui permet d'ajuster le traitement en cas de troubles ioniques. Il permet également d'explorer l'hypothèse de la maladie d'Addison. Les modifications du ionogramme secondaires aux vomissements et/ou à la diarrhée chronique sont principalement des hypokaliémies et des hypochlorémies.

Les enzymes hépatiques :

L'hypothèse d'une atteinte hépatique ou biliaire est explorée en première intention par le dosage des phosphatases alcalines (PAL) et des alanine amino-transférases (ALAT). On peut aussi doser les gamma glutamyl-transférases (GGT) et les Aspartates amino-transférases (ASAT). Toutefois, chez certains chiens souffrant d'ECI, on peut observer une élévation des paramètres hépatiques. Cette élévation des enzymes hépatiques reste alors modérée et est le plus souvent la conséquence d'une hépatopathie réactive secondaire à l'inflammation intestinale. (LECOINDRE *et al.*, 2010 ; HALL et GERMAN, 2008)

Le Cholestérol :

Une hypocholestérolémie est souvent retrouvée lors d'ECI et en particulier lors d'entéropathie exsudative associée. Elle suggère une malabsorption et/ou une perte de lymphe dans la lumière intestinale (HALL et GERMAN, 2008 ; GERMAN et HALL, 2010).

Les protéines :

L'analyse des protéines totales et de l'albumine est un examen indispensable lors de diarrhée chronique. Les anomalies les plus souvent rencontrées sont un pan-hypoprotéinémie. Une hyperprotéinémie peut toutefois être observée en cas de déshydratation importante ou dans certaines entéropathies immunoprolifératives du chien (hyperprotéinémie par hyperglobulinémie). L'hypoalbuminémie et l'hypoglobulinémie sont caractéristiques d'entéropathie exsudative. La pan-hypoprotéinémie est souvent un critère de gravité et de chronicité de la maladie. En revanche, l'hypoprotéinémie, elle aussi témoin de phénomènes inflammatoires graves est la conséquence d'une malabsorption ou d'une insuffisance d'apport protéique chez l'animal anorexique.

Les TLI et les cPLI :

Le dosage des cPLI peut être augmenté lors d'ECI chez le chien sans que l'on en connaisse vraiment les mécanismes physiopathologiques. Une valeur au-dessus des valeurs usuelles est associée à un facteur pronostic négatif. Même si une mesure élevée n'est pas synonyme de pancréatite, il semblerait néanmoins que la pancréatite chronique soit associée bien plus qu'on ne le croit aux ECI (KATHRANI *et al.*, 2009). L'examen des cPLI est donc indiqué lors de toute suspicion d'ECI.

Le dosage des TLI (canine trypsin-like immunoreactivity) est le test de choix pour diagnostiquer une insuffisance pancréatique exocrine (tableau 1) (LECOINDRE *et al.*, 2010).

Folatémie et cobalaminémie :

La concentration dans le sérum de ces deux vitamines est affectée lors d'une modification de l'absorption intestinale. Il est donc particulièrement important face à une diarrhée chronique de s'intéresser à ces deux paramètres afin d'éclaircir le diagnostic différentiel et d'optimiser le traitement (substitution lors de carence). La cobalamine (vitamine B12) est absorbée au niveau de l'iléon et est consommée par les bactéries ; alors que les folates (vitamine B9) sont absorbés au niveau proximal (jéjunum) et sont produits par les bactéries. De ce fait, lors de PBCG, une augmentation de la folatémie et/ou une diminution de la cobalaminémie peuvent être retrouvées. Toutefois, la présence d'une hyperfolatémie isolée n'est aucunement spécifique, car elle peut être liée à une concentration accrue de folate dans l'alimentation (LECOINDRE *et al.*, 2010).

Bien que les modifications des concentrations sériques en folates et en cobalamines ne soient pas pathognomoniques, de telles carences lors d'ECI doivent être corrigées médicalement (ALLENSPACH *et al.*, 2007). En particulier, le déficit en cobalamine peut entraîner des

dysfonctionnements systémiques et métaboliques entraînant par la suite un dysfonctionnement gastro-intestinal.

Tableau 1: Interprétation combinée de la folatémie et de la cobalaminémie (d'après CRAIG, 2008).

		Cobalaminémie		
		Elevée	Normale	Sub-normale
Folatémie	Elevée	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation du nombre de bactérie en région proximale de l'intestin grêle • PBCG à prendre en considération 	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation du nombre de bactérie en région proximale de l'intestin grêle • PBCG à prendre en considération 	<ul style="list-style-type: none"> • PBCG ou maladie de l'iléon • Mesure des TLI pour exclure l'IPE
	Normale	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune signification clinique 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne permet pas d'exclure une maladie de l'intestin grêle 	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie de l'iléon • Mesure des TLI pour exclure l'IPE
	Sub-normale	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie affectant la région proximale de l'intestin • Lymphome, ECI ou maladie fongique à prendre en considération 	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie affectant la région proximale de l'intestin • Lymphome, ECI ou maladie fongique à prendre en considération 	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie muqueuse diffuse • Lymphome, ECI ou maladie fongique à prendre en considération

b) Examen hématologique

Les anomalies hématologiques chez un animal atteint d'ECI sont très souvent peu spécifiques. Il est même habituel qu'une numération formule sanguine d'un chien atteint d'ECI revienne sans anomalie (68% des cas selon l'étude de CRAVEN *et al.*, 2004). Une éosinophilie est souvent indicative d'une gastro-entérite éosinophilique sans pour autant qu'elle soit pathognomonique. Une légère anémie normochrome normocytaire souvent arégénérative peut être présente lors d'hématochézie ou d'hématémèse. Aussi, une anémie ferriprive caractérisée par une hypochromasie, une microcytose et une thrombocytose peut faire son apparition lors de perte chronique de sang. Dans ce cas, l'observation de muqueuses pâles lors de l'examen clinique est un bon indicateur (CERQUETELLA *et al.*, 2010 ; LECOINDRE *et al.*, 2010). Enfin, une

thrombopénie modérée chez 2,5% à 12,5% des animaux peut être notée sans que l'on en connaisse la raison (CRAVEN *et al.*, 2004 ; RIDGWAY *et al.*, 2001).

2) Les examen des selles

Le toucher rectal fait partie de l'examen clinique de tout chien présentant des symptômes gastro-entérologiques. Il permet d'évaluer l'apparence des selles et la zone rectale. De plus, il permet de prélever des selles dont l'objectif est de réaliser des examens coprologique visant à exclure une parasitose digestive (*cf. supra*). L'examen des selles peut se faire :

- Par examen direct à l'œil nu ou à l'aide d'un microscope (coproscopie) ;
- Par la méthode de flottation ou de sédimentation ;
- Par culture bactérienne sur milieu spécifique ou pas ;
- Par des tests PCR ou des sérologies.

3) Les examen d'imagerie médicale : radiographie et échographie

Dans la démarche diagnostique des ECI, les examens d'imagerie sont des examens de choix dans l'exploration des atteintes gastro-intestinales. Ils permettent par des méthodes peu invasives à la fois d'éliminer un grand nombre d'affections du diagnostic différentiel et de cibler le ou les segments en cause lors d'ECI.

Les examens radiographiques et échographiques, peu coûteux, peu invasifs et très disponibles, sont souvent réalisés lors de symptômes compatibles avec une atteinte gastro-intestinale. Ils peuvent orienter le clinicien vers une ECI et ses possibles complications. Ils sont aussi particulièrement intéressants pour exclure du diagnostic différentiel les affections obstructives et les masses abdominales.

L'examen radiographique avec ou sans produit de contraste est très limité pour diagnostiquer une ECI. Des signes peu spécifiques tels que des anses intestinales remplies de liquide avec peu de gaz ou le contraire sont rencontrés. Lors de transit baryté il est possible d'observer un épaissement diffus de la paroi intestinale avec également des dépressions dans la colonne de contraste formant des images par soustraction d'origine pariétale en forme d'empreintes de doigt. Ces images sont néanmoins loin d'être spécifiques (LECOINDRE *et al.*, 2010).

L'examen échographique est un outil important pour examiner le tractus gastro-intestinal lors de diarrhées et vomissements chroniques. Même s'il va souvent de pair avec l'examen radiographique, l'examen échographique est beaucoup plus utile et performant. Cet examen permet d'évaluer :

- L'épaisseur de la paroi,
- Les différentes couches composant la paroi,
- L'échogénicité des couches,
- La motilité gastro-intestinale,
- L'échogénicité péri-intestinale,
- La présence d'un éventuel épanchement au sein de la cavité abdominale,
- La taille et l'échostructure des nœuds lymphatiques drainant l'intestin (hépatiques, gastriques, pancréaticoduodénaux, jéjunaux, sous aortiques, mésentériques).

La mesure de l'épaisseur de la paroi n'est ni un critère spécifique, ni un critère sensible pour diagnostiquer une ECI. (RUDORF *et al.*, 2005 ; GASCHEN *et al.*, 2008). Lors d'atteinte inflammatoire intestinale, les lésions sont généralement étendues, symétriques avec persistance de la visualisation des couches échographiques. Toutefois, certaines lésions inflammatoires marquées (ECI lymphoplasmocytaire), nécrotiques, œdématisées, ulcératives, granulomateuses peuvent conduire à une altération voir à la disparition de la structure en couches. Les infiltrats inflammatoires intestinaux peuvent se traduire par un épaississement modéré (tableau 2) et étendu de la paroi avec parfois une augmentation de l'échogénicité ou un aspect piqueté de la muqueuse. Aussi, de petites stries au sein de la muqueuse, hyperéchogènes, dans l'axe des villosités sont visibles lors de lymphangiectasie primaire ou secondaire à une ECI. L'échogénicité de la muqueuse peut donc être altérée lors d'entérite lymphoplasmocytaire et de lymphangiectasie. L'aspect hyperéchogène piqueté ou strié de la muqueuse est donc souvent identifié lors de maladie inflammatoire intestinale. Il s'agit d'un paramètre sensible pour repérer les maladies inflammatoires mais ce n'est pas spécifique de la gravité ou d'une cause en particulier (GASCHEN, 2011 ; GASCHEN *et al.*, 2008). Par ailleurs, l'adénopathie lors d'inflammation gastro-intestinale est généralement discrète à modérée, de forme conservée, hypo- à iso-échogène. Ce n'est qu'en cas d'ECI très inflammatoires ou surinfectées que l'on peut mettre en évidence une adénomégalie. Une ponction échoguidée du nœud lymphatique en cause peut alors être envisagée afin d'exclure un processus néoplasique, en particulier un lymphome (GASCHEN, 2011).

Tableau 2: Normes échographiques de l'intestin grêle (d'après GASCHEN, 2011).

Localisation des segments concernés chez le chien	Epaisseur de la paroi en fonction du poids
Duodénum	<p><20kg : <5,1mm</p> <p>20-29kg : <5,3mm</p> <p>>30kg : <6mm</p>
Jéjunum	<p><20kg : <4,1mm</p> <p>20-29kg : <4,4mm</p> <p>>30kg : <4,7mm</p>

III) DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

A ce niveau de la démarche diagnostique, des prélèvements sont nécessaires pour confirmer la nature inflammatoire des lésions digestives à l'aide d'un examen histologique. La biopsie de la paroi reste le prélèvement de choix pour différencier une atteinte néoplasique d'une atteinte inflammatoire (GASCHEN, 2011).

A) Obtention des prélèvements

Une des techniques de prélèvement pour des analyses cytologiques est la cytoponction échoguidée. Cette technique reste probablement la moins invasive mais elle est davantage recommandée pour des organes pleins tels que les nœuds lymphatiques ou le foie. En effet, la cytoponction d'un organe creux comme l'intestin présente un risque de dissémination de bactéries intestinales au sein de la cavité abdominale et est rarement diagnostic. L'épaississement doit être important afin d'augmenter les chances de diagnostic et limiter les risques de dissémination bactérienne au maximum. On préférera donc la réalisation de biopsies intestinales et leurs analyses histologiques pour le diagnostic d'ECI (HALL et GERMAN, 2008).

1) Les examens

Une quantité de tissus représentatifs contenant les lésions d'intérêt est primordial pour le diagnostic de la plupart des affections gastro-intestinales. Trois moyens sont à la disposition du clinicien pour obtenir des biopsies : l'endoscopie, la laparoscopie et la laparotomie.

a) L'examen endoscopique :

Intérêt et inconvénients

L'endoscopie présente 5 avantages :

- Elle permet à l'opérateur de voir directement les changements de la muqueuse contrairement au chirurgien qui aborde l'intestin par la séreuse ;
- Elle permet lors d'ulcérations, d'érosion ou de lymphangiectasie de faire un diagnostic sans même avoir recourt à la biopsie ;
- Elle permet de collecter plusieurs biopsies de chaque site ce qui est potentiellement important puisque certaines formes d'ECI sont diffuses ;
- Elle permet une approche plus sûre puisque les risques de péritonite septique et de perforation sont moins importants qu'avec l'approche chirurgicale ;
- Enfin, la procédure est rapide, moins chère que la chirurgie mais également moins stressante et moins invasive pour le patient.

La taille des prélèvements, leur caractère superficiel, la fragmentation fréquente des biopsies et le fait qu'elles ne pourront être réalisées que dans le duodénum, le côlon et l'iléon distal sont autant d'inconvénients. En effet, l'ensemble du tractus digestif ne peut être exploré en entier par l'opérateur ce qui implique que dans le cas d'atteinte grave, et touchant d'autres zones que celles évoquées ci-dessus, l'opérateur peut passer à côté de certaines lésions (WASHBAU *et al.*, 2010).

Indications

Cet examen n'est pas nécessairement approprié pour tous les animaux ayant une maladie intestinale chronique. Sa place dans la démarche diagnostique dépend de l'atteinte clinique. Lors de forme modérée, l'exclusion des causes alimentaires et infectieuses doit être prioritaire. En revanche, lors de forme grave, l'endoscopie digestive et la réalisation de biopsies est souvent envisagée en amont après avoir bien entendu exclu les causes infectieuses.

Réalisation

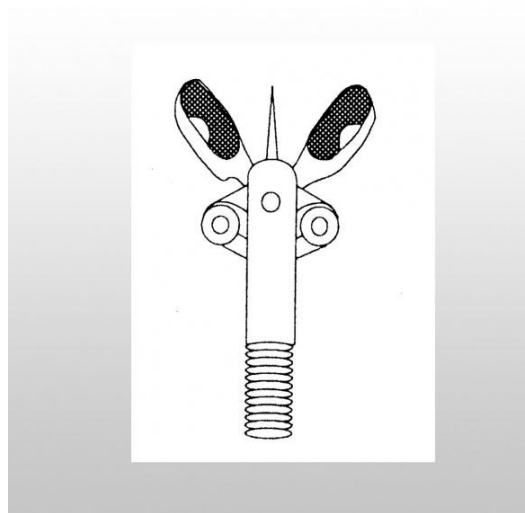
Une diète alimentaire de 12 à 24 heures et hydrique de 4 heures, est théoriquement suffisante pour obtenir une vacuité totale du tractus digestif supérieur. Concernant le côlon, une diète alimentaire de 24 heures et parfois de 48 heures chez le chien de grande taille est nécessaire. En

plus de la mise à jeun, un régime sans résidus est prescrit quelques jours avant l'examen. L'administration de laxatif est généralement conseillée la veille de l'examen (Colopeg ® Klean-Prep ®) pour une préparation optimale. Enfin des lavements rectaux précéderont l'examen.

Pendant l'examen, l'animal sous anesthésie gazeuse est en décubitus gauche pour faciliter la progression de l'endoscope vers l'antre et le canal pylorique.

L'appareil idéal est long, de petit diamètre, facile à manipuler et avec un canal opérateur de diamètre suffisant. Les biopsies se font à l'aide de pinces constituées de deux cuillères aux bords tranchants, avec ou sans aiguille centrale que l'on glisse à travers le canal opérateur (figure 15) (LECOINDRE *et al.*, 2010).

Figure 15: Pince à biopsies (d'après LECOINDRE *et al.*, 2010).



Lésions recherchées

Les observations endoscopiques permettent le plus souvent de déceler des lésions non spécifiques. Erythème, friabilité de la muqueuse, augmentation de la granularité, présence d'érosions ou d'ulcères, rigidité anormale de la paroi, disparition de la vascularisation de la sous muqueuse sont les anomalies les plus souvent observées. Un groupe de standardisation en gastroentérologie (sous-comité indépendant de la WSAVA (World Small Animal Veterinary Association)) a vu le jour en 2004. En 2008, ce groupe a mis au point un consensus ACVIM (American College of Veterinary Internal Medicine) donnant des lignes directrices à rechercher lors d'endoscopie, de biopsies et des analyses histopathologiques en cas de maladies inflammatoires chez les animaux de compagnie (WASHABAU *et al.*, 2008)

b) La laparotomie

Elle présente l'avantage d'obtenir des biopsies de l'ensemble de l'épaisseur de la paroi gastro-intestinale et sur toute sa longueur. On peut l'envisager lorsque l'examen échographique évoque des anomalies localisées à l'iléon et/ou au jéjunum ou lorsque la couche musculieuse semble hypertrophiée ou encore en seconde intention, lorsque l'examen par endoscopie n'a pas permis de conclure. D'autre part, lors de laparotomie exploratrice, la totalité des organes abdominaux peuvent être explorés. Ceci est particulièrement intéressant lorsque les examens complémentaires ont mis en évidence d'autres anomalies (augmentation des paramètres hépatique, adénomégalie...). Enfin, la laparotomie permet de diagnostiquer des lésions extra-luminales qui peuvent être présentes lors d'ECI granulomateuses transmursales.

Il s'agit néanmoins d'une méthode plus invasive ne permettant pas d'observer la surface muqueuse. Par ailleurs, la biopsie du colon par cette méthode est contre-indiquée pour des raisons de risque de contaminations (LECOINDRE *et al.*, 2010).

c) La coeliotomie

Cette technique permet d'explorer la quasi-totalité du tractus digestif et le cas échéant de prélever des biopsies de nœuds lymphatiques ou d'autres organes. Elle est aussi très peu invasive puisque seulement trois canules sont nécessaires pour faire défiler la totalité du tube digestif devant l'endoscope tout en présentant les avantages de la laparoscopie (LECOINDRE *et al.*, 2010).

2) Les techniques de prélèvements

a) Par endoscopie

La qualité des prélèvements :

Intuitivement, il semble que plus les biopsies sont faites à l'aide de forceps larges, meilleure est la qualité du prélèvement. Mais en 2001, l'équipe de Willard a montré que la qualité des biopsies du duodénum était équivalente chez le chien et le chat alors que l'endoscope et les forceps utilisés chez le chat sont plus petits. Cette conclusion s'explique par le fait que la paroi du duodénum du chien est plus épaisse que celle du chat. La qualité du prélèvement dépendrait donc de l'épaisseur de la muqueuse prélevée.

Chez le chien, la qualité des biopsies est classée en trois catégories (WILLARD *et al.*, 2008) :

- Inadéquate : prélèvement contenant une villosité ou des bouts de la *lamina propria* ;

- Marginal : prélèvement contenant au moins une villosité et une partie de la *lamina propria* (l'épaisseur complète de la *lamina propria* jusqu'à la musculaire muqueuse n'est pas présente) ;
- Adéquate : prélèvement contenant au moins trois villosités contenant la muqueuse intestinale en entier c'est-à-dire de la *lamina propria* jusqu'à la musculaire muqueuse.

Entre 6 et 7 prélèvements adéquats ou entre 10 et 15 marginaux sont nécessaires au niveau gastrique et duodéal pour diagnostiquer une atrophie des villosités, une lymphangiectasie ou une infiltration inflammatoire légère à modérée.

Lors de lésions au niveau des cryptes jusqu'à 13 biopsies adéquates ou 28 marginales peuvent être nécessaires pour l'interprétation histologique (WASHABAU, 2010).

La technique :

La technique est la même pour tout l'appareil digestif. Les prélèvements s'effectuent au moment du retrait de l'endoscope, après avoir examiné l'ensemble du tube digestif pour ne pas altérer la vision par les saignements. L'opérateur place l'endoscope face à la lésion qu'il veut biopsier et si possible perpendiculairement à la paroi. L'assistant introduit dans le canal opérateur la pince à biopsie. Il ouvre la pince lorsque celle-ci approche de la lésion, l'enfonce fermement et le plus profondément possible, puis referme les cupules et retire fermement le flexible. Les prélèvements sont extraits des cupules avec une aiguille et déposés sur une petite éponge imbibée de formol.

b) Par voie chirurgicale

Les échantillons sont obtenus par entérotomie longitudinale ou transverse. La coelioscopie présente l'avantage d'extérioriser de la paroi abdominale l'anse intestinale à biopsier.

La déhiscence des plaies est la principale complication surtout lors d'hypo-albuminémie.

B) Analyse histologique des prélèvements

Les lésions histopathologiques des ECI sont caractérisées par une infiltration diffuse de la *lamina propria* par des cellules inflammatoires associées à une lésion de la muqueuse (SIMPSON et JERGENS, 2011). L'infiltrat inflammatoire peut contenir des lymphocytes, des éosinophiles, des plasmocytes, des neutrophiles et des histiocytes. Il peut être monomorphe ou polymorphe. D'ailleurs, l'infiltration importante monomorphe de lymphocytes laisse toujours planer le doute sur l'existence d'un lymphome. L'immunohistochimie et la PCR sont dans certains cas la seule façon de différencier un infiltrat lymphomateux d'un infiltrat issu d'ECI.

Outre la présence d'un infiltrat inflammatoire de la *lamina propria*, différents critères histologiques sont nécessaires pour établir sans équivoque un diagnostic d'ECI et tenter d'évaluer la gravité de l'affection (tableau 3) (SIMPSON et JERGENS, 2011) :

- Augmentation du nombre de LIE ;
- Anomalies de l'architecture de la muqueuse telles que la morphologie des villosités, la dilatation lymphatique, l'aspect des cellules de Goblet et les lésions des cryptes ;
- Anomalies de l'épithélium de surface.

L'histologie est donc un élément clef du diagnostic. Elle permet de distinguer différents types d'infiltrations inflammatoires. Toutefois, l'analyse histopathologique n'est pas une science exacte. En effet, la même lame peut être interprétée de manière différente par différents anatomo-pathologistes d'expérience similaire (WILLARD *et al.*, 2002). De plus il ne semble pas y avoir de corrélation entre la clinique des ECI et les observations histologiques (WASHABAU *et al.*, 2010). Il existe dans certains cas une discordance entre les signes observés et les résultats de l'histologie qui ne confirment pas la gravité supposée de la maladie (ALLENSPACH *et al.*, 2007 ; GERMAN *et al.*, 1999a, GERMAN *et al.*, 2001). Ces discordances sont probablement dues à (WILLARD et MANSELL, 2011) :

- Un prélèvement par le manipulateur au niveau d'une zone saine ou provenant d'une zone atteinte mais de mauvaise qualité ;
- Une mauvaise représentativité de la biopsie. Elle peut être consécutive à des biopsies trop superficielles, à un trop petit nombre de prélèvements ou des sites de prélèvements pas assez variés ;
- Une mauvaise interprétation histologique de la biopsie secondaire au manque d'expérience du pathologiste, à une erreur de manipulation des prélèvements ou une infiltration légère non diagnostiquée ;
- Une mauvaise évaluation et interprétation des lésions endoscopique due au manque d'expérience du manipulateur.

C'est pourquoi un groupe de standardisation en gastro-entérologie a vu le jour avec le support de la WSAVA. Ce groupe a établi des critères qui aident à évaluer les prélèvements qui sont analysés à l'histologie dans l'espoir d'uniformiser la lecture des coupes histologiques des prélèvements gastro-intestinaux.

Il faut rester néanmoins critique quant à l'effort de standardisation fait par la WSAVA puisque les critères mis au point semblent sous-estimer la sévérité des colites granulomateuses puisqu'ils ne prennent pas en compte les cellules de Goblets dans l'évaluation histologique et donnent une importance égale à chaque critère (SIMPSON et JERGENS, 2011).

Tableau 3: Critères retenus pour l'évaluation histologique de biopsies intestinales (d'après Day *et al.*, 2008).

4 niveaux de gravité ont été définis pour chaque critère
Normal : niveau 0 Faible : niveau 1 Modéré : niveau 2 Sévère : niveau 3
Critères morphologiques
Hauteur des villosités Lésions épithéliales Distension des cryptes Dilatation des lymphatiques Fibrose muqueuse Hyperplasie des cryptes Dilatation/ distorsion des cryptes
Inflammation
Lymphocytes intra-épithéliaux Lymphocytes et plasmocytes (<i>lamina propria</i>) Eosinophiles (<i>lamina propria</i>) Neutrophiles (<i>lamina propria</i>) Macrophages (<i>lamina propria</i>)

IV) CONCLUSION

Diagnostiquer une ECI comporte de nombreuses étapes longues et difficiles. Le diagnostic repose sur l'élimination une à une des maladies du diagnostic différentiel. Pour cela, nous avons vu que

l'examen clinique et l'ensemble des examens complémentaires à la disposition du clinicien, et en particulier les outils d'imageries sont indispensables.

Plusieurs points sont donc nécessaires pour retenir un diagnostic d'ECI chez le chien :

- La présence de symptômes digestifs datant de plus de 3 semaines.
- L'incapacité par les différents examens à la disposition du clinicien d'identifier un agent pathogène connu ou une quelconque autre cause à l'origine de signes gastro-intestinaux.
- L'absence de réponse à un traitement anti-parasitaire à spectre large, à un traitement antibiotique et à un régime hypoallergénique ou d'éviction alimentaire.
- La confirmation par l'histologie du caractère inflammatoire des lésions.

Il arrive cependant que le diagnostic ne puisse pas être établi à la seule lumière de l'examen clinique et des examens complémentaires. En effet, il se peut que le clinicien soit en mesure de confirmer la nature de l'affection uniquement suite à la réussite d'essais thérapeutiques. Dans ce cas, l'animal s'améliorera sous l'effet d'agents immuno-modulateurs. Cette approche n'est toutefois pas recommandée à moins que des risques importants de l'anesthésie générale ou de la réalisation de biopsies soient présents ou, que les propriétaires s'opposent à la réalisation de biopsies digestives.

Quatrième partie : PRISE EN CHARGE ET SUIVI

Le traitement de ces affections idiopathiques est le plus souvent empirique et doit tenir compte de la gravité des symptômes cliniques, de l'évaluation de l'analyse histologique, du coût et des effets secondaires du traitement. Le but du traitement est avant tout de contrôler la maladie en supprimant la réponse inflammatoire.

La mise en place du traitement nécessite souvent l'association d'un régime alimentaire contrôlé, d'un traitement antiparasitaire, d'un traitement d'antibiotique et l'utilisation d'agents immuno-modulateurs. Un traitement symptomatique doit également être rapidement mis en place.

I)- ENTRETIEN AVEC LE PROPRIÉTAIRE

L'entretien avec le propriétaire afin de lui exposer ce que l'on peut raisonnablement attendre du traitement est une étape essentielle à la réussite du traitement. Le propriétaire doit être bien informé de l'ensemble de la démarche thérapeutique et de son objectif.

En effet, le traitement ne permet pas de guérir le chien de son ECI mais simplement d'en contrôler les symptômes. Il n'existe pas de traitement standard applicable à tous les types d'ECI et à tous les patients. Le traitement doit être adapté à chaque animal et parfois, plusieurs protocoles devront être essayés avant de trouver celui qui sera optimal. Le contrôle de la maladie peut donc être long et fastidieux.

Le propriétaire doit prendre conscience des limites du traitement afin d'être préparé à d'éventuelles rechutes ou échecs thérapeutiques ; ce qui lui permettra de continuer à avoir confiance en son vétérinaire.

Il est donc primordial d'exposer au propriétaire les différentes composantes de la prise en charge de la maladie en insistant sur certains points critiques. Il doit en particulier être informé de l'importance du contrôle strict de l'alimentation, de la bonne observance du traitement même en cas d'amélioration et de l'importance d'un suivi régulier avec le vétérinaire.

II)- LA PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE

Même si, dans la majorité des cas, la prise en charge nutritionnelle d'un chien atteint d'ECI ne permet pas la rémission des symptômes à elle seule, elle permet de traiter un facteur probablement impliqué dans la physio-pathologie de la maladie ou pouvant la compliquer. Il faut noter néanmoins que dans certains cas d'ECI de bas grade, la modification du régime permet souvent d'obtenir une rémission clinique.

Cette prise en charge repose sur trois principes :

- D'abord, les besoins nutritionnels doivent être couverts et cela même si le chien est anorexique. Les chiens atteints d'ECI présentent un déficit nutritionnel en raison d'une diminution de la prise alimentaire, d'une malabsorption et/ou d'une perte de nutriments par le tube digestif ou par les vomissements. En cas d'anorexie, on pourra envisager la pose de sonde naso-œsophagienne, d'œsophagostomie ou de gastrostomie ;
- De plus, les aliments donnés doivent être hautement digestibles et présenter peu de résidus. Les animaux souffrant d'ECI doivent pouvoir utiliser tous ce qu'ils ingèrent pour améliorer le statut nutritionnel, diminuer les sécrétions digestives et la charge antigénique ;
- Enfin, l'utilisation d'un aliment hypoallergénique est recommandée. Les aliments hypoallergéniques ont la particularité d'être composés à base d'hydrolysats de protéines réduisant ainsi le nombre d'acides aminés composant chaque protéine. Ce régime diminue donc la sensibilité alimentaire secondaire à la rupture de la barrière muqueuse (*cf. supra*). En effet, la capacité à induire une hypersensibilité est directement dépendante de la taille et de la structure des protéines.

Dans tous les cas, le recours à un régime d'éviction ou hypoallergénique pendant au moins deux à trois semaines est un passage incontournable pour éliminer la possibilité d'une entéropathie d'origine alimentaire (allergie ou intolérance) (SIMPSON et JERGENS, 2011 ; LECOINDRE *et al.*, 2010 ; MALEWSKA *et al.*, 2011).

A) Les composants de la ration

Les régimes recommandés lors d'ECI contiennent :

- Des fructo-oligosaccharides (FOS) qui entretiennent la flore commensale (*cf. infra*) (MALEWSKA *et al.*, 2011) ;

- Des mano-oligosaccharides (MOS) qui interviennent dans l'élimination des micro-organismes pathogènes (*cf. infra*) (MALEWSKA *et al.*, 2011) ;
- Un ratio oméga-6/oméga-3 réduit (MALEWSKA *et al.*, 2011 ; HALL et GERMAN, 2008). Les oméga-3 sont utilisés pour leur effet anti-inflammatoire. Leurs métabolites terminaux, les éicosanoïdes oméga-3 vont permettre de modifier et de minimiser la réponse inflammatoire alors que les éicosanoïdes oméga-6 sont pro-inflammatoires. Cette mesure est calquée sur ce qui est fait chez l'homme puisqu'il n'existe pas à l'heure actuelle de publication dans la littérature vétérinaire démontrant l'efficacité des oméga-3 dans le traitement des ECI chez les carnivores domestiques (MARKS, 2011) ;
- Une teneur réduite en graisse. En effet, les graisses retardent la vidange gastrique et une alimentation riche en graisse favorise les diarrhées osmotiques. Les acides gras sont hydroxylés par les bactéries intestinales et stimulent la sécrétion d'eau par le côlon. (MARKS, 2011) ;
- L'addition de glutamine diminue le risque d'atrophie des villosités et stimule leur régénération. La glutamine est une source d'énergie pour les entérocytes et la muqueuse intestinale (MALEWSKA *et al.*, 2011) ;
- L'utilisation de fibres fermentescibles solubles dans le cas d'atteinte du côlon. Les fibres fermentescibles sont métabolisées à partir des chaînes courtes des acides gras par la flore du gros intestin et apporte une grande quantité d'énergie pour les colonocytes à partir du butyrate (MARKS, 2011). Elles améliorent la structure et la fonction de l'épithélium intestinal. Parmi les fibres fermentescibles on peut citer par exemple : la pulpe de betterave, le psyllium et les FOS qui résistent à la digestion dans l'intestin grêle. Ils permettent entre autre la prolifération des colonocytes en augmentant l'irrigation sanguine de la muqueuse, participent à la promotion de la différenciation des cellules épithéliales en colonocytes fonctionnels, diminuent le pH du colon ce qui entrave le développement des agents pathogènes et entretiennent la flore commensale (GERMAN et HALL, 2010) ;
- Des vitamines et des minéraux en quantité adéquate. Les vitamines hydrosolubles sont souvent perdues lors de pertes hydriques associées aux diarrhées ou lors de malabsorption. Les vitamines liposolubles quant à elles sont perdues en cas de stéatorrhée. Lors d'ECI, il est nécessaire de veiller tout particulièrement aux vitamines B9 (folate) et B12

(cobalamine). Des carences vitaminiques en vitamines B12 (<200ng/L) peuvent survenir chez l'animal atteint d'ECI. Elles sont consécutives à une atteinte de la muqueuse intestinale, à une malassimilation ou une consommation par les bactéries lors de PBCG. La malabsorption des folates peut conduire à une aggravation de la maladie. La supplémentation à 1mg par jour permet facilement d'éviter cette complication. Une supplémentation de vitamine B12 par voie sous cutanée à la dose de 250µg/semaine chez le petit chien et jusqu'à 1 mg chez des chiens de plus grande taille pendant 6 semaines puis une fois par mois est préconisée jusqu'à l'obtention d'une concentration subnormale (HALL et GERMAN, 2008 ; LECOINDRE *et al.*, 2010 ; ALLENSPACH *et al.*, 2007).

B) Les probiotiques et les prébiotiques

- Les probiotiques sont des micro-organismes vivants ajoutés comme compléments au régime alimentaire et qui exercent un effet bénéfique sur la santé de l'hôte en modulant sa flore intestinale (FOGLE et BISSETT, 2007). Ils peuvent être ajoutés dans le traitement lorsque les modifications du régime alimentaire seules ne sont pas satisfaisantes. Les interactions entre les bactéries telles que *Lactobacillus spp*, *Enterococcus spp*, *Bifidobacterium spp* et le GALT modifient la balance cytokines pro-inflammatoires / cytokines anti-inflammatoires. Les probiotiques diminuent le niveau d'IL-6 (cytokine pro-inflammatoire) et stimulent la production d'IL-10 (cytokine anti-inflammatoire) (GERMAN *et al.*, 2003). En plus d'un effet antagoniste directe sur les bactéries pathogènes, les probiotiques modulent la réponse immunitaire muqueuse du GALT soit en stimulant le système inné par la phagocytose soit en stimulant le système adaptatif en libérant des IgA (MALEWSKA *et al.*, 2011). Le lien établi entre le microbiote intestinal et l'intégrité de la muqueuse gastro-intestinale a été clairement établi (*cf. supra*). Ainsi, le maintien de l'homéostasie bactérienne dans la lumière gastro-intestinale est sans doute une voie préventive voire thérapeutique lors d'ECI.
- Les prébiotiques sont généralement des oligosaccharides ou des polysaccharides à courte chaîne. Ils échappent à la digestion dans l'intestin grêle et sont des substrats potentiels pour l'hydrolyse et la fermentation par les bactéries intestinales. Ils agissent comme substrat sélectif d'une ou d'un nombre restreint de souches bactériennes bénéfiques qui résident dans le côlon et ils stimulent leur croissance. Des Beagles nourris avec un régime contenant 1% de FOS pendant 3 mois ont montré une excrétion certes, inconstante, mais accrue de *Lactobacillus spp* et de *bifidobactérium spp*. (WILLARD *et al.*, 2000). Des essais cliniques sur les probiotiques et les prébiotiques sont encore nécessaires pour prouver leur réelle efficacité lors d'entéropathies chroniques.

III)- PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE

A) Le traitement symptomatique

1) La fluidothérapie

Dans certains cas, les pertes hydriques importantes causées par les vomissements et les diarrhées peuvent nécessiter une hospitalisation. Dans ce cas, la mise en place d'une fluidothérapie est indispensable. Dans la majorité des cas, les fluides utilisés sont des cristalloïdes que l'on complémente en potassium en fonction de la kaliémie à un débit ajusté en fonction du pourcentage de déshydratation de l'animal.

2) Traitement anti-diarrhéique

Il existe de nombreux agents anti-diarrhéiques dont le but est de modifier la motricité intestinale.

On peut citer (HARDMANN *et al.*, 1996) :

- les spasmolytiques neurotropes (anti-cholinergique (atropine, bromure de prifinium)) qui restent peu efficaces ;
- Les spasmolytiques musculotropes (inhibiteur de la phosphodiésterase (papavérine et ses dérivés) ;
- Les opioïdes qui ralentissent le transit intestinal en diminuant les contractions péristaltiques et en augmentant l'amplitude des contractions segmentaires. On peut citer le lopéramide et le diphénoxylate qui augmentent également l'absorption d'eau et de fluides dans l'intestin grêle et le gros intestin. Ils inhibent également l'activité de certains sécrétagogues et médiateurs de l'inflammation comme l'entérotoxine d'*E. Coli*, les acides biliaires, le VIP (*Vasoactive Intestinal Peptide*) et les prostaglandines E2. Le lopéramide est utilisé à 0,1mg/kg trois fois par jour pendant cinq jours maximum sous peine d'induire un iléus. Il est déconseillé lors d'entérite infectieuse sous peine de septicémie.

Les anti-diarrhéiques sont néanmoins en pratique que très peu, voir quasiment jamais utilisés pour traiter les ECI.

3) Les anti-vomitifs

En médecine vétérinaire les anti-vomitifs ont soit une action centrale sur le CTZ (chemoreceptor trigger zone) soit une action périphériques. Les molécules disponibles sur le marché vétérinaire sont le métoclopramide (anti-dopaminergique) et le maropitant (antagoniste de la neurokinine-1).

4) Les pansements gastro-intestinaux

Il en existe plusieurs (HARDMANN *et al.*, 1996) :

- La smectite (500mg/kg/j PO) qui protège essentiellement la muqueuse du gros intestin ;
- Le phosphate d'aluminium (0,5mg/kg 3x/j PO) qui agit essentiellement au niveau des muqueuses gastrique et duodénale proximale ;
- Le kaolin intéressant lors de colite : il absorbe les toxines bactériennes et les acides organiques secondaires à la maldigestion (1 à 2mL/kg 4x/j PO) ;
- La pectine qui protège la muqueuse intestinale et ralentit le transit digestif (1 à 2mL/kg 4x/j PO) ;
- Le sucralfate, agent cytoprotecteur est notamment indiqué lors d'ulcères gastro-duodénaux (1g/10kg 3x/j PO).

5) Les anti-acides

Ils sont intéressants lors de gastrite chronique. Plusieurs molécules sont à la disposition du clinicien (HARDMANN *et al.*, 1996) :

- Les anti-histaminiques H₂ : la cimétidine et la ranitidine ;
- Les inhibiteurs de la pompe à proton : l'oméprazole et l'ésoméprazole.

B) Les traitements antibiotiques

Une fois le traitement diététique et symptomatique mis en place, la suite du traitement consiste à administrer des antibiotiques pour tenter de modifier la flore intestinale et régulariser la dysbactériose impliquée dans les mécanismes conduisant aux ECI. Le traitement antibiotique permet également d'éliminer les entéropathies sensibles aux antibiotiques du diagnostic différentiel lors d'une réponse positive au traitement et il permet aussi de traiter les affections secondaires aux ECI (PBCG).

1) Le métronidazole

Le métronidazole a été utilisé avec succès chez l'homme dans le traitement de maladies intestinales graves (maladie de Crohn) puis ces dernières années chez le chien dans le traitement des ECI et des PBCG (LECOINDRE *et al.*, 2010).

Il possède une double action qui est à la fois anti-microbienne et immuno-modulatrice en régulant l'immunité à médiation cellulaire (CERQUETELLA *et al.*, 2010). A haute dose (50mg/kg/j) il possède une activité bactéricide sur la flore anaérobie et une activité anti-protozoaires contre notamment *Giardia*.

Le métronidazole est en général la molécule de choix à associer à la prednisolone car son action immuno-modulatrice renforce l'effet des corticoïdes. Il est aussi souvent associé à d'autres molécules comme la sulfasalazine lors d'atteinte colique ou la cyclosporine A. Toutefois, Jergens et ses collaborateurs ont montré dans une étude en aveugle que la prednisone seule ou en combinaison avec le métronidazole est tout aussi efficace lors d'ECI (JERGENS *et al.*, 2010).

Il s'utilise à la dose de 10 à 15 mg/kg deux fois par jour. Ce traitement peut être prolongé à cette dose deux à quatre semaines puis deux à trois mois à une dose de 20 mg/kg par jour. Le métronidazole est en générale bien toléré à cette posologie chez le chien mais dans de rare cas il peut être responsable de nausées, de vomissements, d'anorexie et de crises convulsives (MARKS, 2011).

2) Les autres antibiotiques

Les propriétés bactéricides du métronidazole sont particulièrement intéressantes lorsqu'une composante bactérienne est suspectée. Lorsque c'est le cas, l'utilisation d'autres antibiotiques est aussi rapportée. Une association spiramycine/métronidazole à une dose de 25 mg/kg de métronidazole et de 150 000 UI/kg de spiramycine a également démontré son efficacité. Cette association a une activité synergique sur les germes anaérobies pathogènes et une action complémentaire sur la flore aérobie (LECOINDRE *et al.*, 2010).

D'autres auteurs préconisent l'emploi de la tylosine, d'oxytétracycline ou de doxycycline qui ont tous également un effet immuno-modulateur (HALL et GERMAN, 2008). Enfin, les fluoroquinolones sont de plus en plus souvent utilisées dans le traitement des colites histiocytaires ulcéraives en raison de leur bonne action contre les coliformes adhérents à la muqueuse intestinale (SIMPSON *et al.*, 2006 ; HALL et GERMAN, 2008 ; LECOINDRE *et al.*, 2010 ; SIMPSON et JERGENS, 2011). Les différentes posologies sont répertoriées ci-dessous (tableau 4).

Tableau 4: Liste des antibiotiques utilisables en cas d'ECI et leur posologie (d'après LECOINDRE *et al.*, 2010).

Metronidazole 10 à 15mg/kg/2 fois/j
Macrolides (tylosine 10 à 20mg/kg/2 fois/j
Spiramycine 250 000 UI/kg/j
Tétracyclines 20mg/kg/3 fois/j
Doxycycline 5mg/kg/2 fois/j

C) Les traitements immuno-modulateurs et anti-inflammatoires

1) Les corticoïdes

a) Agents utilisés, indications et mode d'action

Les corticoïdes sont très utilisés dans le traitement des ECI des carnivores domestiques pour leurs propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Ils présentent en outre un effet anti-diarrhéique par stimulation de la réabsorption colique de l'eau et des électrolytes (sodium) (MARKS, 2011 ; JERGENS *et al.*, 2011). Les principales limites de l'effet thérapeutique des corticoïdes dans les ECI sont la fréquence des rechutes après sevrage et la cortico-dépendance, ainsi que la fréquence de leurs effets secondaires. La corticothérapie doit être modulée en fonction de la gravité de la symptomatologie et des retentissements systémiques. De manière générale, les animaux présentant une ECI marquée ne pourront pas être guéris mais l'utilisation de la prednisone comme agent inducteur du traitement en cas d'ECI grave à modérée s'avère utile (JERGENS *et al.*, 2011). Le but sera alors de contrôler au mieux les symptômes de cette maladie chronique. Cela nécessitera un maintien de l'approche thérapeutique multilatérale et souvent une thérapie immunosuppressive à long terme voire à vie.

Les corticoïdes sont les agents immunosuppresseurs les plus couramment utilisés dans le traitement des ECI. En plus de leurs effets sur le nombre de lymphocytes, les corticostéroïdes altèrent profondément les réponses immunitaires des lymphocytes. De nombreux mécanismes sont impliqués dans la suppression de l'inflammation par les glucocorticoïdes. Il est maintenant bien établi qu'ils inhibent la production de facteurs déterminants dans la genèse de la réponse inflammatoire. Il y a d'une part, un effet anti-adhésion qui empêche la migration des cellules inflammatoires et, d'autre part, des seconds messagers protéiques appelés lipocortines qui inhibent la phospholipase cellulaire A2 et donc la libération de l'acide arachidonique et des médiateurs pro-inflammatoires qui en découlent (leucotriène B4, thromboxane A2, prostaglandine E2).

Les corticoïdes exercent également des effets marqués sur des réponses immunitaires spécifiques de l'hôte du fait de leurs effets importants sur la production de cytokines. Parmi les facteurs inhibés on trouve les gènes codant pour les cytokines IL-1, IL-2, IL-3 et IL-6, le TNF- α et l'IFN. Il s'en suit donc une diminution de la prolifération des LT et des LB (GERMAN et HALL, 2010 ; HARDMANN *et al.*, 1996).

La prednisone et la prednisolone sont les immunosuppresseurs administrés en première intention chez la plupart des chiens atteints d'ECI. La prednisone est convertie en prednisolone au niveau du foie, c'est pourquoi lors d'insuffisance hépatique, il est préférable d'utiliser la prednisolone.

La dose initiale de prednisone est de 1 à 2 mg/kg deux fois par jour et ne doit pas dépasser 40mg par chien en deux prises quotidiennes (MARKS, 2011). La mise en place du traitement doit apporter une amélioration rapide voir la disparition des symptômes au bout de 1 à 2 semaines. Après une phase d'induction de 2 à 3 semaines (JERGENS *et al.*, 2011), les doses de corticoïdes seront diminuées progressivement par paliers de 10 à 15 jours sur une période de 6 à 10 semaines jusqu'à une dose minimale efficace individu dépendante un jour sur deux. Cette corticothérapie pourra par la suite être interrompue au bout de 2 à 3 mois après une phase de rémission clinique (MARKS, 2011 ; LECOINDRE *et al.*, 2010).

D'autres types de glucocorticoïdes peuvent être utilisés dans certains cas. La dexaméthasone est utilisée en seconde intention par voie injectable, après échec de la prednisone ou de la prednisolone lorsqu'une mauvaise absorption intestinale est suspectée. Toutefois, elle est contre indiquée en première intention car chez certaines espèces, elle a des effets délétères sur l'expression d'enzymes de la bordure en brosse de l'intestin (GERMAN et HALL, 2010).

La budésonide est une molécule récente ayant une activité anti-inflammatoire locale (au niveau entérique) très prononcée après absorption orale ; métabolisée à 90% lors de son premier passage par le foie ; ayant une activité systémique faible due à sa forte affinité pour les récepteurs aux stéroïdes ; et présentant des effets secondaires minimes. Elle a montré des effets notables dans le maintien de la rémission clinique chez l'homme en cas d'ECI. Des études complémentaires chez le chien sont encore nécessaires avant d'utiliser cette molécule. (MARKS, 2011 ; GERMAN et HALL, 2010).

b) Effets secondaires

Lorsqu'une dose importante de corticoïde est utilisée, des signes d'hypercorticisme iatrogène peuvent faire leur apparition (polyphagie, polydipsie/polyurie, fonte musculaire, alopecie...). Mais la plupart de ces symptômes sont transitoires et disparaissent lorsque l'on diminue les doses. Si les signes persistent, d'autres molécules comme l'azathioprine, ayant des effets similaires aux corticoïdes mais ne présentant pas ces effets secondaires, peuvent être utilisées.

2) L'azathioprine

L'azathioprine (AZT) est traditionnellement utilisée chez les chiens atteints d'ECI ne répondant pas aux traitements à base de corticoïdes à dose immunosuppressive ou lorsque la dose doit être diminuée en raison de leurs effets secondaires.

L'AZT est un analogue de la purine convertie en 6-mercaptopurine dans le foie puis en acide thioinosinique. Il s'agit d'un agent de chimiothérapie de la classe des anti-métabolites. Une fois métabolisé, il est incorporé de façon sélective à l'ADN des lymphocytes T et interfère avec leur fonctionnement cellulaire en inhibant leur activation et leur prolifération mais aussi en diminuant la cytotoxicité des natural killer (ALLENSPACH, 2010b).

L'effet immunosuppresseur est long à se mettre en place et peut nécessiter parfois quelques semaines. Cette molécule est utilisée à une posologie de 1 à 2 mg/kg/j durant 5 à 10 jours puis, donnée en alternance avec la prednisolone lorsque cela est possible. La durée du traitement est généralement de 3 à 9 mois mais les effets secondaires sont observés après deux ou trois semaines. Chez le chien, cette molécule exerce une action suppressive significative sur la moelle osseuse, ce qui implique des contrôles hématologiques toutes les 2 à 4 semaines, des vomissements, de l'anorexie et une toxicité hépatique (MALEWSKA *et al.*, 2011 ; MARKS, 2011).

3) La cyclosporine A

Il s'agit d'un autre agent immunosuppresseur inhibant directement et indirectement les cytokines et particulièrement la production l'IL-2. L'IL-2 est responsable de l'activation et de la prolifération des cellules de l'immunité. La cyclosporine A interfère avec la transcription du gène codant pour l'IL-2 et supprime la réponse cytotoxique des lymphocytes. Il a été montré que la cyclosporine est très efficace (efficacité clinique > 80%) lors d'ECI réfractaires à un traitement immuno-suppresseur à base de prednisone (ALLENSPACH, 2006).

Elle est généralement bien tolérée et dépourvue d'effets délétères sur la moelle osseuse. Toutefois, on peut observer à haute dose de l'anorexie, des vomissements, de la sialorrhée ; et moins fréquemment l'apparition de troubles neurologiques (ataxie, nystagmus, convulsions) (MALEWSKA *et al.*, 2011). Même en dépit de l'inflammation intestinale, elle est bien absorbée et les chiens traités à la dose de 5mg/kg/j en une seule prise quotidienne, pendant 10 semaines ont montré une nette amélioration des signes cliniques (ALLENSPACH *et al.*, 2006 ; ALLENSPACH *et al.*, 2007).

4) Les Salicylates

La sulfasalazine est un AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien) et est intéressante dans le traitement des atteintes coliques (JERGENS *et al.*, 2003). Il faut néanmoins souligner qu'il n'existe

pas à ce jour de publication sur l'efficacité de ce traitement. En effet, la plupart des études sont basées sur des nombres de chiens variables, ayant été traités par des combinaisons variées d'agents et/ou de régimes alimentaires, pendant des périodes également variables (JERGENS *et al.*, 2003 ; CRAVEN *et al.*, 2004). Les résultats doivent donc être interprétés avec précautions.

a) Modalité d'action

Il s'agit d'une combinaison de sulfapyridine et d'acide 5-amino-salicylique (mesalazine) joints par un pont azoté. Après son administration orale, la molécule arrive intacte au niveau de l'intestin distal et du côlon. A cet endroit, les bactéries détruisent le pont azoté ce qui libère les deux molécules.

Alors que la sulfapyridine est largement absorbée, métabolisée par le foie et excrétée par le rein, la mésalazine, molécule anti-inflammatoire agit au niveau de la muqueuse colique en inhibant la synthèse des leukotriènes, de prostaglandines et de cytokines inflammatoires. Par ailleurs, cet agent fixerait les radicaux libres oxydants et inhiberait les anticorps dirigés contre les antigènes du côlon. Ceci explique que cette molécule ne soit efficace que lors d'ECI localisée au gros intestin (ALLENSPACH, 2010b).

b) Effets secondaires

Le principal effet secondaire est la kérato-conjonctivite sèche (KCS). Le mécanisme d'apparition de la KCS est inconnu mais il semblerait que la molécule cause des dommages sur la glande lacrymale. Un traitement doit être mis en place rapidement lors d'une découverte précoce de KCS. L'arrêt du traitement est préconisé sur une KCS irréversible. Ainsi, un test de Schirmer doit être fait régulièrement chez tous les chiens recevant de la sulfasalazine. Les autres signes de toxicité aux salicylates sont les vomissements (ALLENSPACH, 2010b ; MARKS, 2011).

c) Posologie

La sulfasalazine est utilisée à la dose de 10 à 30 mg/kg, 2 à 3 fois par jour, par cure de 4 à 6 semaines. Il est conseillé de l'administrer au moment des repas et de diminuer la dose tous les 15 jours en passant à un traitement bi-quotidien puis, à une posologie réduite de moitié deux fois par jour jusqu'à arriver à une administration unique (MARKS, 2011 ; MALEWSKA *et al.*, 2011).

5) Le chlorambucil

Le chlorambucil ou chloraminophène est un agent alkylant qui présente un intérêt lors de la prise en charge de chiens atteints d'ECI réfractaires. Il est néanmoins utilisé davantage chez le chat que chez le chien. Son utilisation se fait à la posologie de 1,5mg/m² à 2mg/m² un jour sur deux (MARKS, 2011 ; ALLENSPACH, 2010b).

D) Les autres pistes thérapeutiques

Les futurs progrès de la thérapeutique des ECI chez le chien sont très étroitement liés à l'utilisation de nouvelles molécules provenant de la médecine humaine. L'objectif des thérapies biologiques est de réduire l'inflammation en neutralisant les cytokines pro-inflammatoires, d'utiliser des cytokines anti-inflammatoires et d'inhiber l'adhésion des neutrophiles. Le traitement biologique repose sur l'utilisation d'anticorps anti-interleukines pro-inflammatoires, comprenant des anticorps anti-récepteur IL-2 (daclizumab, basiliximab), IL-6 (atlizumab, tocilizumab), IL-12, IL-17 et IL-23. Des études se penchent aussi vers l'utilisation d'interleukines anti-inflammatoires comprenant des recombinants d'IL-10 ou d'IL-11. (MALEWSKA, 2011).

De nombreuses nouvelles thérapies prometteuses chez l'homme ont pour cible le TNF- α . On peut citer par exemple la thalidomide, l'oxypentifylline et les anticorps monoclonaux anti-TNF α qui ont montré des résultats prometteurs.

- La thalidomide a de multiples effets : en plus d'inhiber l'expression de TNF- α , il réduit l'expression d'IL-12, la migration des leucocytes et l'angiogénèse. Cet agent est de bonne augure dans le traitement des ECI du chien puisque les cytokines telles que IL-12 et TNF- α semblent jouer un grand rôle dans les mécanismes physio-pathologiques des ECI.
- L'oxypentifylline, inhibiteur des phospho-diésthérases augmente la quantité d'AMPc au niveau intracellulaire. Il s'en suit alors une inhibition de l'expression de TNF- α .
- Concernant l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-TNF- α , ce traitement serait possible dans le seul cas où il serait disponible spécifiquement pour l'espèce concernée.

D'autres molécules qui bloqueraient le facteur de transcription NF- κ B ou qui empêcheraient l'adhésion des lymphocytes lors du *homing* par des anticorps anti- $\alpha_4\beta_7$ ou encore des anticorps monoclonaux anti-CD4⁺ pourrait apparaître dans les années à venir (GERMAN *et al.*, 2003). Il existe donc de nombreux traitements qui continuent à être développés en médecine humaine et qui seront très probablement utilisés en médecine vétérinaire d'ici quelques années, mais, pour cela, d'autres études et essais cliniques doivent encore être faits pour mettre en évidence leur efficacité chez le chien.

E) Bilan des stratégies thérapeutiques lors d'ECI canine

Les voies thérapeutiques à la disposition du clinicien offre un panel relativement large. Aujourd'hui, la thérapie combinée semble la plus utilisée. Les constatations cliniques suite à la mise en place de différents traitements soulignent l'intérêt de l'utilisation des corticoïdes, de la sulfasalazine ou de principes équivalents en combinaison avec un traitement antibiotique et

diététique. Il est important de ne pas perdre de vue qu'une amélioration clinique n'est pas synonyme de guérison histologique et que des récives sont souvent la conséquence d'un arrêt trop précoce du traitement, de complications ou d'un suivi insuffisant.

IV)- PRONOSTIC ET SUIVI

Une fois le traitement mis en place, il y a un réel besoin pour le clinicien d'utiliser des marqueurs biologiques permettant de témoigner de la progression et de prédire l'évolution clinique de la maladie. Le marqueur idéal aurait les caractéristiques suivantes :

- Il pourrait précisément identifier le risque qui n'est pas le même d'un individu à l'autre ;
- Il serait spécifique de la maladie ;
- Il serait capable de détecter l'activité de l'affection et d'illustrer l'effet du traitement ;
- Il serait facile à utiliser ;
- Il serait accessible financièrement pour le propriétaire afin de permettre au clinicien de réaliser plusieurs analyses ;
- Il aurait une valeur prédictive qui servirait à prédire les rechutes ou la réapparition de la maladie.

De nos jours, il existe une grande variété de marqueurs afin de surveiller les ECI chez l'Homme. On peut citer (BENKHADRA et HUMBEL, 2008 ; ENGEL et NEURATH, 2010) :

- Les marqueurs sérologiques immunitaires qui comprennent :
 - Les anticorps anti-neutrophile périnucléaire (pANCA),
 - Les anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae*,
 - Les anticorps anti-antigène microbien comme les anticorps anti-porine C extra-membranaire de *E. Coli* ou la protéine CBir1 dérivée de la flagelline.
- Les marqueurs tissulaires qui comprennent :
 - Les cytokines muqueuses et chemokines (TNF- α , IL-6, IL-18),
 - Les molécules d'adhésion comme RANTES, chimiokine pro-éosinophile participant au recrutement des éosinophiles,
 - Les marqueurs d'activation comme NF- κ B,
 - Les cellules immunitaires telles que les cellules dendritiques CD11c⁺ et les cellules T positive à IL-17,
 - Les récepteurs biologiques comme TLR 2 ou TLR 4,
 - L'expression tissulaire de métalloprotéinase matricielle.
- Les autres marqueurs de laboratoire comme :
 - Le taux de sédimentation érythrocytaire,



➤ La protéine C-réactive.

A) Outils pronostiques et de surveillance thérapeutique

1) Expression de la glycoprotéine P par les lymphocytes

La gp P est une protéine transmembranaire qui fonctionne comme pompe d'efflux dans l'épithélium intestinal. Chez l'Homme, lors de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, la gp P est surexprimée chez les patients ne répondant pas au traitement corticoïde. Une étude chez le chien (VAN DER HEYDEN, 2011) a montré que l'expression de la gp P est augmentée dans l'intestin grêle des chiens atteints d'ELP. Une expression de la gp P diminuée chez les chiens traités pourrait être un marqueur témoignant du succès du traitement. Cette analyse n'est malheureusement à ce jour pas encore disponible pour le clinicien.

2) La protéine C-réactive

La protéine C réactive est un marqueur systémique de l'inflammation. Elle fait partie de la famille des protéines intervenant lors de la phase aiguë de l'inflammation et sa concentration est particulièrement augmentée lors de maladies inflammatoires. Cette protéine est typiquement impliquée dans la régulation de la réponse précoce du patient à l'agent en cause lors de l'inflammation et régule par ailleurs l'activité du système immunitaire. Lors d'une maladie inflammatoire, la synthèse hépatique peut être augmentée jusqu'à 1000 fois. Son utilité chez le chien lors d'ECI a été montrée par Jergens et ses collaborateurs en 2003 lors de l'élaboration de l'index d'activité clinique. L'étude repose sur le fait que les chiens diagnostiqués avec une ECI modérée à grave histologiquement, présentaient une concentration sanguine en protéine C-réactive augmentée diminuant lorsque le traitement médical était efficace. En outre, le rôle de la protéine C-réactive comme marqueur de l'inflammation intestinale chez les chiens a été utilisé dans d'autres études (MCCANN *et al.*, 2007 ; JERGENS *et al.*, 2009). L'étude de 2009 a notamment mis en évidence que la protéine C-réactive peut être normale ou augmentée (43% des cas) chez les chiens souffrant d'ECI. Le plus intéressant étant que la concentration de protéine C-réactive diminue post traitement dans les valeurs usuelles. La protéine C-réactive est donc un outil permettant d'évaluer la réponse d'un traitement à l'échelle individuelle. Actuellement, depuis 2009, Vebiotel et Idexx propose cette analyse en France et fournissent un résultat rapidement.

3) Les anticorps anti-neutrophile périmucléaires

Les pANCA sont principalement des anticorps (IgG) dirigés contre des antigènes du cytoplasme des granulocytes neutrophiles et des monocytes. Ce marqueur est très utile chez l'Homme

notamment pour différencier la maladie de Crohn de la colite ulcéreuse. Son intérêt dans le diagnostic des ECI chez le chien n'a été évalué que récemment. (ALLENSPACH *et al.*, 2004). Il a été montré que ce sont des marqueurs très spécifiques chez le chien pour diagnostiquer une ECI. Cependant, la sensibilité est faible pour l'utiliser comme un test de dépistage dans une population. En effet, chez l'homme la sensibilité est de 55% et la spécificité de 89% (ENGEL et NEURATH, 2010)

Une autre étude (MANCHO *et al.*, 2010) a révélé que la spécificité des pANCA par rapport aux anticorps anti-nucléaires (ANA) est très supérieure pour différencier les chiens atteints d'ECI des chiens ayant d'autres affections gastro-intestinales. Mais aujourd'hui, l'inconvénient principal reste qu'il n'a pas été démontré de corrélation entre les pANCA, que ce soit avec l'activité clinique de la maladie ou la gravité des symptômes (LUCKSCHANDER *et al.*, 2006). D'autres études sont donc nécessaires : elles aideraient à élucider le degré de précision de ce marqueur et son utilité en pratique lors de maladie à médiation immune.

4) La mesure des cytokines inflammatoires

Les cytokines pro-inflammatoires de la voie T_H1 comme le $TNF\alpha$ sont probablement un marqueur prometteur dans le cadre des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin d'après les études faites chez l'homme. En médecine humaine, il a été montré que le niveau de $TNF-\alpha$ au niveau de la muqueuse intestinale était corrélé à la sévérité de la maladie. Bien évidemment, la méthode la plus simple et la moins invasive serait d'évaluer la concentration sanguine des cytokines chez des chiens malades. C'est avec cet objectif, que McCann et ses collaborateurs (MCCANN *et al.*, 2007) ont fait l'hypothèse que la concentration sanguine de $TNF-\alpha$ était augmentée chez des chiens atteints d'ECI et que cette dernière était corrélée à la sévérité de la maladie. Malheureusement, ils ne sont pas parvenus à le démontrer puisque 100% des chiens de cette étude atteints d'ECI présentaient une concentration en $TNF-\alpha$ normale. Ainsi, dans les maladies chroniques telle que les ECI, l'élévation des cytokines semblerait davantage correspondre à une réponse locale qui influencerait le micro-environnement dans l'intestin. De façon systématique, une augmentation de la concentration des cytokines inflammatoires ne serait que rarement détectable. Par ailleurs, des études sont encore nécessaires afin de montrer qu'il existe une augmentation de l'expression d'ARNm des cytokines de la voie T_H17 (IL-17, IL-23 et IL-22) chez le chien (ALLENSPACH, 2011). Elles jouent probablement un rôle important dans la physio-pathologie des ECI chez le chien (*cf. supra*) et pourraient constituer des marqueurs de la maladie. Malheureusement, la mesure de la concentration des cytokines au sein de tissus ou au niveau sanguin n'est pas un test accessible facilement pour le clinicien. D'autres marqueurs, comme la protéine C-réactive, la mesure de l'albumine et de la cobalamine sont plus disponibles et donc plus utilisés en pratique.

5) La mesure de l'albumine et de la cobalamine.

Dans des études distinctes, l'hypo-albuminémie (CRAVEN *et al.*, 2004) ou l'hypo-albuminémie et l'hypo-cobalaminémie (ALLENSPACH *et al.*, 2007) ont été identifiées comme étant des paramètres associés à un pronostic négatif à long terme chez les chiens atteints d'ECI. Ces paramètres, facilement accessibles sont en général évalués de manière systématique chez les chiens atteints d'ECI.

B) Les index d'activité clinique

Les index d'activité des maladies digestives et en particulier l'index d'activité de la maladie de Crohn qui repose sur l'évaluation de paramètres cliniques et biologiques sont très utilisés en gastro-entérologie humaine et permettent d'évaluer la gravité de la maladie à un temps zéro, puis de suivre son évolution au cours du traitement, et d'évaluer son efficacité par la suite. Jergens et ses collaborateurs (JERGENS *et al.*, 2003) ont été les premiers en gastro-entérologie des carnivores domestiques à proposer un index d'activité basé sur l'évaluation de différents paramètres cliniques. Il s'agit du CIBDAI (tableau 5) (Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index). La fiabilité de cet index a été démontrée dans une étude prospective en le comparant à la variation de la protéine C réactive avant et après traitement chez 58 chiens atteints d'ECI. Une autre étude, plus récente (ALLENSPACH *et al.*, 2007), a défini un index plus polyvalent pouvant être utilisé lors d'entéropathie chronique non spécifique ; il s'agit de l'index CCECAI (tableau 5) (Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index).

Les index ont montré plusieurs intérêts :

- Intérêt diagnostique : les entéropathies d'origine alimentaire ou sensibles aux antibiotiques ont des index d'activité clinique bas à modéré, alors que les ECI et les entéropathies exsudatives ont des scores modérés à graves ;
- Intérêt pronostique : plus l'index d'activité clinique est élevé plus le pronostic de rémission d'une ECI est sombre ;
- Intérêt dans le suivi : l'évolution des index d'activité a clairement été corrélée à l'évolution des marqueurs de l'inflammation (protéine C-réactive) au cours de l'évolution d'une ECI.

Tableau 5: Index d'activité clinique lors ECI (d'après JERGENS et al., 2003 ; ALLENSPACH et al., 2007).

CIBDAI (Jergens <i>et al.</i> , 2003)	CCECAI (Allenspach <i>et al.</i> , 2007)
<p>A- Attitude/activité</p> <p>0= normal</p> <p>1= faiblement diminuée</p> <p>2= modérément diminuée</p> <p>3=fortement diminuée</p> <p>B- Appétit</p> <p>0= normal</p> <p>1= faiblement diminué</p> <p>2= modérément diminué</p> <p>3= fortement diminué</p> <p>C- Vomissements</p> <p>0= pas de vomissements</p> <p>1= 1 vomissements/semaine</p> <p>2= 2 à 3 / semaine</p> <p>3= plus de 3 / semaine</p> <p>D- Consistance des selles</p> <p>0= normale</p> <p>1= molles ou présence de sang et/ou de mucus</p> <p>2= très molles</p> <p>3= liquides ou aqueuses</p> <p>E- Fréquence d'émission</p> <p>0= normal</p> <p>1= 2 à 3 fois par jour</p> <p>2= 4 à 5 fois par jour</p> <p>3= plus de 5 fois par jour</p> <p>F- Amaigrissement</p> <p>0= pas d'amaigrissement</p> <p>1= moins de 5%</p> <p>2= 5 à 10 %</p> <p>3= >10%</p>	<p>A+B+C+D+E+F+ :</p> <p>G- Albuminémie</p> <p>0= >20g/L</p> <p>1= 15-19,9 g/L</p> <p>2= 12- 14,9 g/L</p> <p>3= <12 g/L</p> <p>H- Ascite et œdème périphériques</p> <p>0= pas d'ascite</p> <p>1= léger épanchement ou œdèmes</p> <p>2= épanchement ou œdème modéré</p> <p>3= épanchement et œdème sévère</p> <p>I- Prurit</p> <p>0= pas de prurit</p> <p>1= épisodes occasionnels de grattage</p> <p>2= épisodes réguliers de grattage mais cessant avec le repos</p> <p>3= grattage fréquent et perturbant le sommeil de l'animal</p>
<p>Evaluation des scores obtenus :</p> <p>0-3 : Maladie cliniquement non significative</p> <p>4-5 : ECI légère</p> <p>6-8 : ECI modérée</p> <p>9 et plus : ECI sévère</p>	<p>Evaluation des scores obtenus :</p> <p>0-3 : Maladie cliniquement non significative</p> <p>4-5 : entéropathie légère</p> <p>6-8 : entéropathie modérée</p> <p>9-11 : entéropathie sévère</p> <p>>12 : entéropathie très sévère</p>

C) Bilan

Il est évident qu'en pratique, il n'existe pas UN biomarqueur capable de donner un pronostic ou de prédire l'évolution de la maladie suite à la mise en place du traitement. Il semblerait que ces marqueurs soient, pour la plupart, des outils complémentaires pour le clinicien permettant d'apprécier la réponse thérapeutique et de suivre l'évolution de la maladie au cours du temps. La clinique de cette maladie étant caractérisée par des exacerbations et des rémissions spontanées, il est difficile de se fonder sur les signes cliniques pour évaluer avec précision la gravité de la maladie. Toutefois, le pronostic doit être réservé lors de lésions histologiques importantes corrélées avec un index d'activité de la maladie élevé (*cf. supra*).

CONCLUSION

Les ECI du chien représentent des affections du tractus gastro-intestinal courantes mais frustrantes en médecine vétérinaire. Davantage de recherches sont encore nécessaires afin de comprendre les mécanismes étiopathogéniques à l'origine de cette maladie. Les caractéristiques de la maladie chez l'homme et l'animal sont relativement similaires. Des avancées récentes concernant la clinique, les standards histopathologiques et, le développement d'outils immunologiques spécifiques d'espèce et d'outils moléculaires innovants, ont fait du chien un excellent modèle animal pour étudier les maladies intestinales à médiation immune dont font partie les ECI.

Les ECI du chien suscitent un intérêt grandissant en médecine vétérinaire ; elles apparaissent comme une des premières causes de vomissements et de diarrhées chroniques chez le chien. Le diagnostic des ECI est avant tout un diagnostic d'exclusion. Ainsi, face à un chien présentant un amaigrissement, des vomissements et/ou une diarrhée chronique, il est essentiel de rechercher les causes possibles de ces symptômes et de les exclure du diagnostic différentiel avant d'envisager une ECI. Malheureusement, les hypothèses sont nombreuses et leurs exclusions nécessitent divers examens complémentaires demandant au propriétaire un investissement à la fois financier et humain. De ce fait, face à un tableau clinique témoignant d'une atteinte gastro-intestinale avec des examens histologiques en faveur d'un processus inflammatoire, il est indispensable de ne pas se réfugier dans le diagnostic d'ECI mais de rechercher des affections pouvant être à l'origine de cet infiltrat inflammatoire (affection répondant aux antibiotiques, d'origine alimentaire, d'origine parasitaire, etc.). Malgré une démarche rigoureuse, il est parfois difficile de différencier les ECI des entéropathies répondant aux antibiotiques ou d'origine alimentaire. Ces hypothèses ne seront écartées uniquement lors de la mise en place du traitement antiparasitaire, diététique et antibiotique.

La prise en charge des ECI chez le chien repose sur de nombreuses molécules. Leur association est par ailleurs souvent utilisée pour diminuer l'inflammation et contrôler la maladie. L'administration d'un traitement antiparasitaire, d'un régime alimentaire contrôlé et d'antibiotiques permet de limiter la stimulation antigénique. Associée à un traitement immuno-modulateur, les résultats à l'heure actuelle sont très encourageants même si il n'existe pas un consensus quant au traitement à utiliser. En effet, le traitement doit être adapté à chaque patient et modulé en fonction de l'atteinte plus ou moins diffuse de l'intestin mais aussi de l'évolution clinique et histologique de la maladie. C'est

pourquoi, le propriétaire doit être bien mis au courant des contraintes du traitement et de la variabilité des résultats que l'on peut en attendre.

Afin d'améliorer le diagnostic des ECI, tenter de mieux comprendre les mécanismes mis en jeu et de les traiter plus efficacement, un effort d'harmonisation sur la prise en charge doit être entrepris par l'ensemble de la communauté vétérinaire. Ce travail a notamment commencé à être fait par le comité de la WSAVA qui en 2010, a publié un consensus à propos de l'interprétation et de la réalisation des biopsies, de l'examen endoscopique et de l'évaluation histopathologique. Enfin, le domaine d'étude des biomarqueurs permettant de donner un pronostic et de suivre l'évolution de la maladie doit encore être davantage exploré afin d'identifier au moins un marqueur s'approchant le plus possible du marqueur idéal décrit ci-dessus.

BIBLIOGRAPHIE

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. (2012). *Cellular and molecular immunology*. 7th ed. Philadelphia, Elsevier sounders, 545p.
- Allenspach K, Luckschander N, Styner M, Seibold F, Doherr M, Aeschbach D *et al.* (2004). Evaluation of assays for perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies and antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* in dogs with inflammatory bowel disease. *Am. J. Vet. Res.*, **65(9)**, 1279-1283.
- Allenspach K, Rfenacht S, Santer S, Gröne A, Steffan J, Strehlau G *et al.* (2006). Pharmacokinetics and clinical efficacy of cyclosporine treatment of dogs with steroid-refractory inflammatory bowel disease. *J. Vet. Intern. Med.*, **20(2)**, 239-244.
- Allenspach K, Wieland B, Gröne A, Gaschen F. (2007). Chronic enteropathies in dogs: Evaluation of risk factors for negative outcome. *J. Vet. Intern. Med.*, **21(4)**, 700-708.
- Allenspach K, House A, Smith K, McNeill FM, Hendricks A, Elson-Riggins J *et al.* (2010a). Evaluation of mucosal bacteria and histopathology, clinical disease activity and expression of Toll-like receptors in German shepherd dogs with chronic enteropathies. *Vet. Microbiol.*, **146**, 326-335.
- Allenspach K. (2010b). Disease of the large intestine. In: Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Vol 2. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 1573-1594.
- Allenspach K. (2011). Clinical Immunology and Immunopathology of the Canine and Feline Intestine. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **41(2)**, 345-360.
- Barone R (1996). Anatomie compare des mammifères domestiques. Tome 3 : splachnologie I. Paris, Vigot, 896 p.
- Benkhadra F, Humbel RL. (2008). Les marqueurs sérologiques des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) Inflammatory bowel disease (IBD) serological markers. *J. immbio.*, **23**, 202-211.

Brandtzaeg P. (2009). Mucosal immunity: induction, dissemination, and effector functions. *Scand. J. Immunol.*, **70(6)**, 505-515.

Burgener IA, König A, Allenspach K, Sauter SN, Boisclair J, Doherr MG, *et al.* (2008). Upregulation of toll-like receptors in chronic enteropathies in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, **22(3)**, 553-60.

Cave NJ. (2003). Chronic inflammatory disorders of the gastrointestinal tract of companion animals. *N. Z. Vet. J.*, **51(6)**, 262-274.

Cerquetella M, Spaterna A, Laus F, Tesei B, Rossi G, Antonelli E, *et al.* (2010). Inflammatory bowel disease in the dog : Differences and similarities with humans. *World J. Gastroenterol.*, **16(9)**, 1050-1056.

Craig GR. (2008). Laboratory tests for the diagnosis of intestinal disorders. In: Steiner JM. *Small Animal Gastroenterology*. Hannover: Schlütersche, 312-329.

Craven M, Simpson JW, Ridyard AE, Chandler ML. (2004). Canine inflammatory bowel disease: retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995-2002). *J. Small Anim. Pract.*, **45(7)**, 336-342.

Craven M, Acland GM, Mezey J, Boyko A, Wang W, Gao C, *et al.* (2010). W1250 Genome-wide association scan reveals NCF2 polymorphism in the p67phox subunit (Ncf2) of the NADPH oxidase complex in Boxer dogs with adherent invasive E.Coli-associated granulomatous colitis : a potential model of granulomatous disease. *Gastroenterology*, **138(5)**, S-683.

Dandrieux JR, Bornand VF, Doherr MG, Kano R, Zurbriggen A, Burgener IA. (2008). Evaluation of lymphocyte apoptosis in dogs with inflammatory bowel disease. *Am. J. Vet. Res.*, **69(10)**, 1279-1285.

Day MJ, Bilzer T, Mansell J, Wilcock B, Hall EJ, Jergens A, *et al.* (2008). Histopathological standards for the diagnosis of gastrointestinal inflammation in endoscopic biopsy samples from dog and cat: a report from the WSAVA gastrointestinal standardization group. *J. Comp. Pathol.*, **138**, S1-S43.

Elwood CM, Hamblin CR, Batt RM. (1997). Quantitative and qualitative immunohistochemistry of T cell subsets and MHC class II expression in the canine small intestine. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **58**, 195-207.

Elwood CL, Garden OA. (1999). Gastrointestinal immunity in health and disease. *Vet. clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **29(2)**, 471-500.

Engel AM, Neurath MF. (2010). New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J. Gastroenterol.*, **45(6)**, 571-583.

Fogle JE, Bisett SA. (2007). Mucosal immunity and chronic idiopathic enteropathies in dogs. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, **29(5)**, 290-302.

Garden OA, Pidduck H, Lakhani KH, Walker D, Wood JL, Batt RM. (2000). Inheritance of gluten-sensitive enteropathy in Irish Setters. *Am. J. Vet. Res.*, **61(4)**, 462-468.

Gaschen L, Kircher P, Stüssi A, Allenspach K, Gaschen F, Doherr M *et al.* (2008). Comparison of ultrasonographic findings with clinical activity index (CIBDAI) and diagnosis in dogs with chronic enteropathies. *Vet. Radiol. Ultrasound*, **49(1)**, 56-64.

Gaschen L. (2011). Ultrasonography of small intestinal inflammatory and neoplastic diseases in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **41(2)**, 329-344.

Gelberg HB. (2012). Alimentary system and the peritoneum, omentum, mesentery, and peritoneal cavity. In: Zachary JF, McGavin MD. *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 5th ed. St Louis: Elsevier Mosby, 322-404.

German AJ, Hall EJ, Moore PF, Ringler DJ, Newman W, Day MJ. (1999a). Analysis of the distribution of lymphocytes expressing $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cell receptors, and the expression of mucosal addressin cell adhesion molecule-1 in the canine intestine. *J. comp. Pathol.*, **121**, 249-263.

German AJ, Hall EJ, Day MJ. (1999b). Analysis of leucocyte subsets in the canine intestine. *J. Comp. Pathol.*, **120(2)**, 129-145.

German AJ, Helps CR, Hall EJ, Day MJ. (2000). Cytokine mRNA expression in mucosal biopsies from German Shepherd dogs with small intestinal enteropathies. *Dig. Dis. Sci.*, **45**(1), 7-17.

German AJ, Hall EJ, Day MJ. (2001). Immune cell population within the duodenal mucosa of dogs with enteropathies. *J. Vet. Intern. Med.*, **15**(1), 14-25.

German AJ, Hall EJ, Day MJ. (2003). Chronic intestinal inflammation and intestinal disease in dogs. *J. Vet. Intern. Med.*, **17**(1), 8-20.

German AJ, Hall EJ. (2010). Disease of the small intestine. In: Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Vol 2. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 1526-1572.

Guilford WG. (1996a) Gastrointestinal immune system. In: Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, Williams DA, Meyer DJ. *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 20-39.

Guilford WG. (1996b) Idiopathic inflammatory bowel disease. In: Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, Williams DA, Meyer DJ. *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996b, 451-486.

Hall EJ, German AJ. (2008). Inflammatory bowel disease. In: Steiner JM. *Small Animal Gastroenterology*. Hannover: Schlütersche, 312-329.

Hardmann JG, Limbird LE, Gilman AG. (1996). *Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments*. 9th ed. Maidenhead, Berkshire, McGraw-Hill, 1677p.

Hess RS, Saunders HM, Van Winkle TJ, Shofer FS, Washabau RJ. (1998). Clinical, clinicopathologic, radiographic, ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases (1986-1995). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **213**(5), 665-670.

HogenEsch H, Felsburg PJ. (1992). Immunohistology of Peyer's patches in the dog. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **30**, 147-160.

Huang BL, Chandra S, Shih DQ. (2012). Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Front. Physiol.*, **3**(13), 1-13.

Jergens AE, Schreiner CA, Frank DE, Niyo Y, Ahrens FE, Eckersall PD, *et al.* (2003). A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *J. Vet. Intern. Med.*, **17**(3), 291-297.

Jergens AE, Sonea IM, O'Connor AM, Kauffman LK, Grozdanic SD, Ackermann MR, *et al.* (2009). Intestinal cytokine mRNA expression in canine inflammatory bowel disease: a meta-analysis critical appraisal. *Comp. Med.*, **59**(2), 153-152.

Jergens AE, Crandell J, Morrison JA, Deitz K, Pressel M, Ackermann M, *et al.* (2010). Comparison of oral prednisone and prednisone combined with metronidazole for induction therapy of canine inflammatory bowel disease: a randomized-controlled trial. *J. Vet. Intern. Med.*, **24**, 269-277.

Johnston KL. (1999). Small intestinal bacterial overgrowth. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **29**(2), 523-550.

Kathrani A, Steiner JM, Suchodolski J, Eastwood J, Syme H, Garden OA, *et al.* (2009). Elevated canine pancreatic lipase immunoreactivity concentration in dogs with inflammatory bowel disease is associated with a negative outcome. *J. Small Anim. Pract.*, **50**(3), 126-132.

Kathrani A, House A, Catchpole B, Murphy A, German A, Werling D *et al.* (2010). Polymorphisms in the TLR4 and TLR5 are significantly associated with inflammatory bowel disease in German Shepherd dogs. *PLoS one.*, **5**(12), e15740.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) aspects immunologiques. (2012). Laboratoire d'immunologie de la faculté de Lille. EC gastroentérologie. [<http://campus2.univ-lille2.fr/claroline/backends/download.php?url=L01JQ0lfYXNwZWNOc19pbW11bm9sb2dpcXVlc19qYW52aWVyXzIwMTIucGRm&cidReset=true&cidReq=IMMUNOMICI>]. Consulté le 17/02/12.

Lecoindre P, Gashen F, Monnet E, *et al.* (2010). Gastroentérologie du chien et du chat. Rueil-Malmaison, les éditions du Point Vétérinaire, 575p.

- Locher C, Tipold A, Welle M, Busato A, Zurbriggen A, Griot-Wenk ME. (2001). Quantitative assessment of mast cells and expression of IgE protein and mRNA for IgE and interleukin 4 in the gastrointestinal tract of healthy dogs and dogs with inflammatory bowel disease. *Am. J. Vet. Res.*, **62**(2), 211-216.
- Luckschander N, Allenspach K, Hall J, Seibold F, Gröne A, Doherr MG. (2006). Perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody and response to treatment in diarrheic dogs with food responsive or inflammatory bowel disease. *J. Vet. Intern. Med.*, **20**(2), 221-227.
- Luckschander N, Pfammatter NS, Sidler D, Jakob S, Burgener IA, Moore PF. (2009). Phenotyping, functional characterization, and developmental changes in canine intestinal intraepithelial lymphocytes. *Vet. Res.*, **6**, 40-58.
- Malewska K, Rychlik A, Nieradka R, Kander M. (2011). Treatment of inflammatory bowel disease (IBD) in dogs and cats. *Pol. J. Vet. Sci.*, **14**(1), 165-171.
- Mancho C, Sainz A, Garcia-Sancho M, Villaescusa A, Tesouro MA, Rodriguez-Franco F. (2010). Detection of perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies and antinuclear antibodies in the diagnosis of canine inflammatory bowel disease. *J. Vet. Diagn. Invest.*, **22**(4), 553-558.
- Marks SL. (2011). Update on the diagnosis and management of canine and feline IBD. *In: NAVC conference 2011*, 638-641.
- McCann TM, Ridyard AE, Else RW, Simpson JW. (2007). Evaluation of disease activity markers in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *J. Small Anim. Pract.*, **48**(11), 620-625.
- Mc Mahon LA, House AK, Catchpole B, Elson-Riggins J, Riddle A, Smith K. (2010). Expression of Toll-like receptor 2 in duodenal biopsies from dogs with inflammatory bowel disease is associated with severity of disease. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **135**, 158-163.
- Peters IR, Helps CR, Calvert EL, Hall EJ, Day MJ. (2005). Cytokine mRNA quantification in duodenal mucosa from dogs with chronic enteropathies by real time RT PCR. *J. Vet. Intern. Med.*, **19**(5), 644-653.

- Peterson ME, Kintzer PP, Kass PH. (1996). Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **208**(1), 85-91.
- Pinheiro D, Singh Y, Grant CR, Appleton RC, Sacchini F, Walker KRL, *et al.* (2010). Phenotypic and functional characterization of a CD4⁺ CD25^{high} FOXP3^{high} regulatory T-cell population in the dog. *Immunology*, **132**(1), 111-122.
- Ridyard AE, Nuttall TJ, Else RW, Simpson JW, Miller HR. (2002). Evaluation of Th1, Th2 and immunosuppressive cytokine mRNA expression within the colonic mucosa of dogs with idiopathic lymphocytic-plasmacytic colitis. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **86**, 205-214.
- Ridgway J, Jergen AE, Niyo Y. (2001). Possible causal association of idiopathic inflammatory bowel disease with thrombocytopenia in the dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **37**(1), 65-74.
- Rudorf H, van Schaik G, O'Brien RT, Brown PJ, Barr FJ, Hall EJ. (2005). Ultrasonographic evaluation of the thickness of the small intestinal wall in dogs with inflammatory bowel disease. *J. Small Anim. Pract.*, **46**(7), 322-326.
- Shingo M, Ohno K, Nakamura K, Uchida K, Nakashima K, Fukushima K, *et al.* (2012). Mucosal imbalance of interleukin-1 β and interleukin-1 receptor antagonist in canine inflammatory bowel disease. *Vet. J.*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.02.026>. (in press).
- Simpson KW, Dogan B, Rishniw M, Goldstein RE, Klaessig S, McDonough PL, *et al.* (2006). Adherent and invasive *Escherichia coli* is associated with granulomatous colitis in boxer dogs. *Infect. Immun.*, **74**(8), 4778-4792.
- Simpson KW, Jergens AE. (2011). Pitfalls and progress in the diagnosis and management of canine inflammatory bowel disease. *Vet. Clin. North Am. Small. Anim. Pract.*, **41**(2), 381-398.
- Stokes C, Waly N. (2006). Mucosal defense along the gastrointestinal tract of cats and dogs. *Vet. Res.*, **37**(3), 281-293.

Stonehewer J, Simpson JW, Else RW, Macintyre N. (1998). Evaluation of B and T lymphocytes and plasma cells in colonic mucosa from healthy dogs and from dogs with inflammatory bowel disease. *Res. Vet. Sci.*, **65**(1), 59-63.

Suchodolski JS. (2008). Gastric physiology. In: Steiner JM. *Small Animal Gastroenterology*. Hannover: Schlütersche. 155-158.

Suchodolski JS, Xeoulis PG, Paddock CG, Steiner JM, Jergens AE. (2010). Molecular analysis of the bacterial microbiota in duodenal biopsies from dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Vet. Microbiol.*, **142**(3-4), 394-400.

Tams TR. (2003). Chronic diseases of the small intestine. In: Tams TR. *Handbook of small animal gastroenterology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 211-2250.

Van der Heyden, Vercauteren G, Daminet S, Paepe D, Chiers K, Polis I. (2011). Expression of P-glycoprotein in the intestinal epithelium of dogs with lymphoplasmacytic enteritis. *J. Comp. Pathol.*, **145**(2-3), 199-206.

Van Kruiningen HJ, Montali RJ, Strandberg JD, Kirk RW. (1965). A granulomatous colitis of dogs with histologic resemblance to Whipple's disease. *Pathol. Vet.*, **2**(6), 521-544.

Waly N, Gruffydd-Jones TJ, Stockes CR, Day MJ. (2001). The Distribution of leucocyte sub-sets in small intestine of healthy cats. *J. Comp Pathol.*, **124**, 172-182.

Washabau RJ, Day MJ, Willard MD, Hall EH, Jergens AE, Mansell J. (2010). Endoscopic, biopsy, and histopathologic guidelines for the evaluation of gastrointestinal inflammation in companion animals. *J. Vet. Intern. Med.*, **24**(3), 10-26.

Watson PJ, Roulois AJ, Scase T, Johnston PE, Thompson H, Herrtage ME. (2007). Prevalence and breed distribution of chronic pancreatitis at post-mortem examination in first-opinion dogs. *J. small Anim. Pract.*, **48**(11), 609-618.

Willard MD, Simpson RB, Cohen ND, Clancy JS. (2000). Effects of dietary fructooligosaccharide on selected bacterial populations in feces of dogs. *Am. Vet. Res.*, **61**, 820-825.

Willard MD, Lovering SL, Cohen ND, Weeks BR. (2001). Quality of tissue specimens obtained endoscopically from the duodenum of dogs and cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **219(4)**, 474-479.

Willard MD, Jergens AE, Duncan RB, Leib MS, McCracken MD, DeNovo RC, *et al.* (2002). Interobserver variation among histopathologic evaluations of intestinal tissues from dogs and cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **220(8)**, 1177-1182.

Willard MD, Mansell J, Fosgate GT, Gualtieri M, Olivero D, Lecoindre P, *et al.* (2008). Effect of sample quality on the sensitivity of endoscopic biopsy for detecting gastric and duodenal lesions in dogs and cats. *J. Vet. Intern. Med.*, **22(5)**, 1084-1089.

Willard MD, Mansell J. (2011). Correlating clinical activity and histopathologic assessment of gastrointestinal lesion severity: current challenges. *Vet. Clin. North Am.(Small Anim. Pract.)*, **41(2)**, 457-463.

Xenoulis PG, Palculict B, Allenspach K, Steiner JM, Van House AM, Suchodolski JS. (2008). Molecular-Phylogenetic characterization of microbial communities imbalances in the small intestine of dogs with inflammatory bowel disease. *FEMS Microbiol. Ecol.*, **66**, 579-589.

LES ENTÉRITES CHRONIQUES IDIOPATHIQUES DU CHIEN

NOM et Prénom: BOUVARD Jonathan

Résumé:

Les Entérites Chroniques Idiopathiques (ECI) décrivent un groupe de maladies intestinales inflammatoires chroniques idiopathiques. Elles sont définies par rapport à des critères cliniques et histopathologiques non spécifiques. Cliniquement, les ECI sont diagnostiquées chez des animaux ayant des signes gastro-intestinaux associés à une inflammation chronique de l'estomac, de l'intestin grêle ou du côlon ou d'une combinaison de ces organes, ce depuis plus de trois semaines et pour lesquels aucune autre cause n'a pu être identifiée. Les animaux atteints ne répondent pas aux traitements symptomatiques antibiotiques, nutritionnels et antiparasitaires mais à des anti-inflammatoires ou à des agents immunosuppresseurs. Par ailleurs, histologiquement, les ECI sont caractérisées par une infiltration de cellules inflammatoires des couches de la paroi intestinale telle que la *lamina propria* (lymphocytes, éosinophiles, neutrophiles et macrophages).

Elles sont une des premières causes de troubles digestifs chroniques chez le chien et suscitent donc un intérêt grandissant en médecine vétérinaire. Les mécanismes physio-pathologiques des ECI restent encore mal connus.

Le diagnostic des ECI est un diagnostic d'exclusion. La rupture de la tolérance orale conduit au dysfonctionnement de la réponse immunitaire. L'influence de facteurs génétiques, l'altération de la perméabilité de la barrière muqueuse intestinale, l'influence des antigènes alimentaires et la dysbactériose intestinale sont autant de paramètres aussi impliqués dans l'apparition des ECI.

La prise en charge des ECI chez le chien repose sur de nombreuses molécules. Leur association est, par ailleurs, souvent utilisée pour diminuer l'inflammation et contrôler la maladie. L'administration d'un traitement antiparasitaire, d'un régime alimentaire contrôlé et d'antibiotiques permet de limiter la stimulation antigénique. Associée à un traitement immuno-suppresseur, les résultats à l'heure actuelle sont très encourageants même s'il n'existe pas de consensus quant au traitement à utiliser. En effet, le traitement doit être adapté à chaque patient et modulé en fonction de l'atteinte plus ou moins diffuse de l'intestin mais aussi de l'évolution clinique et histologique de la maladie. C'est pourquoi, le propriétaire doit être bien mis au courant des contraintes du traitement et de la variabilité des résultats que l'on peut en attendre. Il est tout de même nécessaire, en cas d'échec thérapeutique de remettre en cause le diagnostic et de réitérer certains examens complémentaires dont l'examen histologique.

Mots clés

MALADIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE DE L'INTESTIN / MICI/ ENTERITE / DIARRHÉE / VOMISSEMENT / CARNIVORE/ CHIEN

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Dr FREYBURGER

Assesseur: Dr BENCHEKROUN

CANINE IDIOPATHIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

SURNAME: BOUVARD

Given name: Jonathan

Summary:

Idiopathic inflammatory bowel diseases (IBD) are defined as a spectrum of gastrointestinal disorders associated with idiopathic, chronic inflammation of the stomach, intestine, colon, or some combination of these organs. A clinical diagnosis of IBD requires chronic (*ie.*, >3 weeks in duration) gastrointestinal signs (*eg.*, vomiting, weight loss, diarrhea...) ; histopathologic evidence of mucosal inflammation in the *lamina propria* of the intestine; inability to document other causes of gastroenterocolitis by thorough diagnostic evaluation, inadequate response to appropriately designed and implemented therapeutic trials (*ie.*, dietary, antibacterial, anthelmintic); and clinical response to anti-inflammatory or immunosuppressive agents. Histopathologic changes in the absence of these criteria are sufficient to make a diagnosis of IBD.

Clinical signs of vomiting, diarrhea and weight loss generally predominate. IBD is one of the most frequent chronic gastrointestinal disease in dogs and therefore generate increased interest in veterinary medicine. While its exact etiology remains unknown, several studies have been published in the last years and show that the rupture of oral tolerance, genetic factors, dietary antigens and intestinal dysbacteriosis are involved in the IBD's etiology.

Intestinal biopsies are essential to confirm the diagnosis of IBD and to determine the extent of the disease even if it does not, by itself, exclude all assumptions. Others diagnostic investigations are needed (diagnostic imaging or laboratory tests). ECI's management includes the use of many drugs. They are used to reduce inflammation and control the disease. Administration of an anthelmintic treatment, exclusion diet and antibiotics limit the antigenic stimulation.

The clinical response to immunosuppressive treatment is very encouraging results even though the optimal treatment and duration have not yet been determined. Indeed, treatment should be tailored to each patient and adjusted according to the more or less diffuse damage of the intestine but also the clinical signs and their severity. Therefore, the owner must be well aware of the constraints of processing and the variability of results that can be expected. It is still necessary, in case of treatment failure to question the diagnosis and to reiterate some additional tests including histological examination.

Keywords

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE / IBD/ VOMITING / DIARRHEA / SMALL ANIMAL / DOG

Jury :

President : Pr.

Director : Dr FREYBURGER

Assessor : Dr BENCHEKROUN