

Année 2015

**PRÉBIOTIQUES ET PROBIOTIQUES EN
GASTROENTÉROLOGIE DES
CARNIVORES DOMESTIQUES : ÉTAT DES
PREUVES**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

le.....

par

Adèle, Taïna, Marie RECART-CONORT

Née le 21 avril 1990 à Paris 10^{ème}

JURY

Président : Pr.

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres

Directeurs : Mme BENCHEKROUN

Maitre de conférences à l'école nationale vétérinaire d'Alfort

Mme FREICHE

Praticien hospitalier à l'école nationale vétérinaire d'Alfort

Assesseur : Mme COLLIARD

Maitre de conférences à l'école nationale vétérinaire d'Alfort

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur : M. le Professeur GOGNY Marc

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs : COTARD Jean-Pierre, MIALOT Jean-Paul, MORAILLON Robert, PARODI André-Laurent, PILET Charles, TOMA Bernard.
Professeurs honoraires : Mme et MM. : BENET Jean-Jacques, BRUGERE Henri, BRUGERE-PICOUX Jeanne, BUSSIERAS Jean, CERF Olivier, CHERMETTE René, CLERC Bernard, CRESPEAU François, M. COURREAU Jean-François, DEPUTTE Bertrand, MOUTHON Gilbert, MILHAUD Guy, POUCHELON Jean-Louis, ROZIER Jacques.

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département : M. GRANDJEAN Dominique, Professeur - Adjoint : M. BLOT Stéphane, Professeur

<p>UNITE DE CARDIOLOGIE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme CHETBOUL Valérie, Professeur * - Mme GKOUNI Vassiliki, Praticien hospitalier - Mme SECHI-TREHIOU Emilie, Praticien hospitalier <p>UNITE DE CLINIQUE EQUINE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. AUDIGIE Fabrice, Professeur - Mme BERTONI Léila, Maître de conférences contractuel - Mme BOURZAC Céline, Maître de conférences contractuel - M. DENOIX Jean-Marie, Professeur - Mme GIRAUDET Aude, Praticien hospitalier * - Mme MESPOULHES-RIVIERE Céline, Praticien hospitalier - Mme TRACHSEL Dagmar, Praticien hospitalier <p>UNITE D'IMAGERIE MEDICALE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme PEY Pascaline, Maître de conférences contractuel - Mme STAMBOULI Fouzia, Praticien hospitalier <p>UNITE DE MEDECINE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. AGUILAR Pablo, Praticien hospitalier - Mme BENCHEKROUN Ghita, Maître de conférences - M. BLOT Stéphane, Professeur* - M. CAMPOS Miguel, Maître de conférences associé - Mme FREICHE-LEGROS Valérie, Praticien hospitalier - Mme MAUREY-GUENEC Christelle, Maître de conférences <p>UNITE DE MEDECINE DE L'ELEVAGE ET DU SPORT</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme CLERO Delphine, Maître de conférences contractuel - M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences - M. GRANDJEAN Dominique, Professeur * - Mme MAENHOUDT Cindy, Praticien hospitalier - M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences 	<p>DISCIPLINE : NUTRITION-ALIMENTATION</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. PARAGON Bernard, Professeur <p>DISCIPLINE : OPHTALMOLOGIE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme CHAHORY Sabine, Maître de conférences <p>UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. BLAGA Radu Gheorghe, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Mme COCHET-FAIVRE Noëlle, Praticien hospitalier - M. GUILLOT Jacques, Professeur * - Mme MARIIGNAC Geneviève, Maître de conférences - M. POLACK Bruno, Maître de conférences - Mme RISCO CASTILLO Véronica, Maître de conférences (rattachée au DSBP) <p>UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. FAYOLLE Pascal, Professeur - M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences - M. MANASSERO Mathieu, Maître de conférences - M. MOISSONNIER Pierre, Professeur - Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Professeur * - M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de conférences <p>DISCIPLINE : URGENCE SOINS INTENSIFS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme STEBLAJ Barbara, Praticien Hospitalier <p>DISCIPLINE : NOUVEAUX ANIMAUX DE COMPAGNIE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. PIGNON Charly, Praticien hospitalier
---	---

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. MILLEMANN Yves, Professeur - Adjoint : Mme DUFOUR Barbara, Professeur

<p>UNITE D'HYGIENE QUALITE ET SECURITE DES ALIMENTS</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Professeur - M. BOLNOT François, Maître de conférences * - M. CARLIER Vincent, Professeur <p>UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme DUFOUR Barbara, Professeur* - Mme HADDAD/HOANG-XUAN Nadia, Professeur - Mme PRAUD Anne, Maître de conférences - Mme RIVIERE Julie, Maître de conférences contractuel <p>UNITE DE PATHOLOGIE DES ANIMAUX DE PRODUCTION</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. ADJOU Karim, Maître de conférences * - M. BELBIS Guillaume, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel - M. MILLEMANN Yves, Professeur - Mme RAVARY-PLUMIOEN Bérangère, Maître de conférences - Mme ROUANNE Sophie, Praticien hospitalier 	<p>UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme CONSTANT Fabienne, Maître de conférences* - M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Mme MASSE-MOREL Gaëlle, Maître de conférences contractuel - M. MAUFFRE Vincent, Assistant d'enseignement et de recherche contractuel - Mme EL BAY Sarah, Praticien hospitalier <p>UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. ARNE Pascal, Maître de conférences - M. BOSSE Philippe, Professeur* - Mme DE PAULA REIS Alline, Maître de conférences contractuel - Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Professeur - Mme LEROY-BARASSIN Isabelle, Maître de conférences - M. PONTER Andrew, Professeur - Mme WOLGUST Valérie, Praticien hospitalier
--	---

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : M. CHATEAU Henry, Professeur - Adjoint : Mme PILOT-STORCK Fanny, Maître de conférences

<p>UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. CHATEAU Henry, Professeur* - Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur - M. DEGUEURCE Christophe, Professeur - Mme ROBERT Céline, Maître de conférences <p>UNITE DE BACTERIOLOGIE, IMMUNOLOGIE, VIROLOGIE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur* - Mme LE PODER Sophie, Maître de conférences - Mme LE ROUX Delphine, Maître de conférences - Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur <p>UNITE DE BIOCHIMIE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences* - Mme LAGRANGE Isabelle, Praticien hospitalier - M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences <p>DISCIPLINE : EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE</p> <ul style="list-style-type: none"> - M. PHILIPS Pascal, Professeur certifié <p>DISCIPLINE : ETHOLOGIE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme GILBERT Caroline, Maître de conférences <p>UNITE DE GENETIQUE MEDICALE ET MOLECULAIRE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme ABITBOL Marie, Maître de conférences - M. PANTHIER Jean-Jacques, Professeur* 	<p>UNITE D'HISTOLOGIE, ANATOMIE PATHOLOGIQUE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences* - M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur - Mme LALOY Eve, Maître de conférences contractuel - M. REYES GOMEZ Edouard, Maître de conférences <p>UNITE DE MANAGEMENT, COMMUNICATION, OUTILS SCIENTIFIQUES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme CONAN Muriel, Professeur certifié (Anglais) - M. DESQUILBET Loïc, Maître de conférences (Biostatistiques, épidémiologie)* - Mme FOURNEL Christelle, Maître de conférences contractuel (Gestion et management) <p>UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur - M. PERROT Sébastien, Maître de conférences - M. TISSIER Renaud, Professeur* <p>UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mme COMBRISON Héléne, Professeur - Mme PILOT-STORCK Fanny, Maître de conférences - M. TIRET Laurent, Professeur *
---	--

* responsable d'unité

REMERCIEMENTS

Au Président du Jury

Professeur à la faculté de médecine de Créteil,
Pour avoir accepté de présider la soutenance de ma thèse.
Hommage respectueux

A Madame Ghita Benchekroun

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Pour m'avoir proposé ce sujet et pour ses précieux conseils lors de la
réalisation de ce travail. Sincères remerciements.

A Madame Valérie Freiche

Praticien hospitalier à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Pour son soutien, son implication et pour m'avoir guidée tout au long
de ce travail.
Sincères remerciements.

A Madame Laurence Colliard

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Pour m'avoir fait l'honneur d'être mon assesseur.

A mes parents,

Pour leur amour et leur soutien indéfectible.

Merci de m'avoir donné les moyens de réaliser mes rêves.

A Baptiste, Benjamin, Ambroise et Mathilde

Pour l'ambiance toute particulière de cette maison de fou ! Merci pour tous ces bons moments, ces fous rires et ces débats enflammés partagés ensemble.

A mes grands-parents Jean et Mado

Pour ces moments irremplaçables passés avec vous à La Campagne. Merci de m'avoir tant gâtée.

Grand-mère, merci pour ces encouragements et toutes ces conversations téléphoniques durant ces années d'étude, je t'embrasse.

A ma meilleure amie

Et oui Titi c'est pour toi ! Merci pour ta gentillesse et ta joie de vivre. J'espère qu'on continuera d'arpenter les 4 coins du monde toutes les deux.

Au groupe 2

Pour toutes ces nuits passées à digérer ces repas « spécial groupe 2 » gargantuesques, pour tous les excellents moments que j'ai passé avec vous et votre esprit d'entraide si agréable. Merci en particulier à Marie, Aude et Laura sans qui je n'aurais pas survécu au CHUVA et à Laura pour avoir été une binôme de choc à Wagram.

A Fanfan

Avec qui tout a commencé et pour avoir été un compagnon extraordinaire. Merci de m'avoir appris qu'un « chat tigre » n'est qu'un Fanfan des mauvais jours. Ça m'est bien utile.

A Buddy, Dulce, Ecume, Chopper et Fitte

Pour tous les câlins et les promenades en bonne compagnie et pour accepter si patiemment de me servir de cobaye de temps à autre.

TABLE DES MATIÈRES

Liste des tableaux	6
Liste des abréviations	7
Introduction.....	9
I Caractérisation de la flore digestive chez le chien et le chat sains	11
A) Définitions	11
1) Microbiote	11
2) Microbiome	11
3) Phylotypes	11
4) Archées	11
5) Prébiotiques	11
6) Probiotique	11
B) Rappels sur l'organisation du tractus digestif	11
1) Rappels anatomiques	11
2) Rappels histologiques.....	12
3) Rappels physiologiques	15
C) Description qualitative et quantitative des microorganismes présents	16
1) Identification des microorganismes présents.....	16
a) Par culture bactérienne	16
b) Par techniques moléculaires	16
2) Dénombrement des micro-organismes présents.....	17
3) Description des micro-organismes présents	17
D) Répartition selon la portion du tube digestif	17
1) Dans l'estomac	17
2) Dans le duodénum et le jéjunum	18
3) Dans l'iléon et le côlon	18
E) Interactions entre microorganismes et hôte	19
1) Synthèses vitaminiques	19
2) Production d'acides gras à chaîne courte (AGCC).....	20
3) Action sur le catabolisme des acides biliaires	21
4) Dégradation de composés et production de métabolites.....	21
5) Maturation du système immunitaire	23

II Régulation et altération du microbiote intestinal.....	25
A) Mécanismes de régulation	25
1) Action des sécrétions digestives	25
a) Acide chlorhydrique	25
b) Enzymes digestives.....	25
c) Mucus et peptides antimicrobiens.....	26
2) Particularités structurales de l'intestin	26
a) Structure du tube digestif.....	26
b) Immunité propre du tube digestif (GALT)	26
i) Organisation du GALT au sein du tractus digestif	26
ii) Mise en place de la réponse immunitaire	28
iii) Intérêt dans la régulation du microbiote	30
c) Effet barrière	30
3) Action du péristaltisme	30
B) Facteurs physiologiques ou pharmacologiques influençant le microbiote intestinal.....	30
1) Effet de l'alimentation.....	30
2) Effet de l'âge.....	31
3) Effet de la prise de médicaments.....	31
a) Anti-acides.....	31
b) Antibiotiques	31
C) Altérations du microbiote intestinal dans des situations pathologiques.....	32
1) Défaut de sécrétions digestives.....	32
2) Entéropathies chroniques	32
3) Entérite aiguë	36
4) Maladies métaboliques	38
5) Cancers digestifs.....	39
III Intérêt des probiotiques et des prébiotiques en gastroentérologie vétérinaire	41
A) Utilisation en médecine humaine	41
1) Description des pré- et probiotiques utilisés	41
2) Utilisation en gastro-entérologie	42
a) Utilisation lors de diarrhées aiguës	43
b) Utilisation dans les maladies inflammatoires intestinales	43
c) Utilisation préventive	44
3) Utilisation en allergologie autre que digestive.....	44

B) Utilisation des prébiotiques chez le chien et le chat.....	44
1) Fructo-oligosaccharides à chaînes courtes.....	45
a) Structure.....	45
b) Production et commercialisation	46
c) Intérêt chez les carnivores domestiques.....	46
2) Galacto-oligosaccharides.....	47
a) Structure.....	47
b) Production et commercialisation	48
c) Intérêt chez les carnivores domestiques.....	48
3) Inuline et oligofructose	48
a) Structure.....	48
b) Production et commercialisation	49
c) Intérêt de l'oligofructose chez les carnivores domestiques.....	49
d) Intérêt de l'inuline chez les carnivores domestiques.....	49
4) Mannanes-oligosaccharides	50
a) Structure.....	50
b) Production et commercialisation	50
c) Intérêt chez les carnivores domestiques.....	51
5) Lactosucrose.....	52
a) Structure.....	52
b) Production et commercialisation	52
c) Intérêt chez les carnivores domestiques.....	52
6) Lactulose.....	53
a) Structure.....	53
b) Production et commercialisation	53
c) Intérêt chez les carnivores domestiques.....	53
C) Utilisations des probiotiques chez le chien et le chat	54
1) <i>Lactobacillus</i>	55
a) Présentation et caractéristiques probiotiques.....	55
b) Effets chez l'animal sain	57
c) Effet chez l'animal souffrant d'entéropathie chronique.....	58
2) <i>Bifidobacterium</i>	59
a) Présentation et caractéristiques probiotiques.....	59
b) Effets chez l'animal sain	59

c) Effet chez l'animal souffrant d'entérite aiguë.....	60
3) <i>Enterococcus</i>	61
a) Présentation et caractéristiques probiotiques.....	61
b) Effet chez l'animal sain.....	62
c) Effet chez l'animal souffrant d'entéropathie chronique.....	63
d) Effets sur l'animal souffrant d'entérite aiguë.....	63
4) <i>Saccharomyces</i>	65
a) Présentation et caractéristiques probiotiques.....	65
b) Effets chez l'animal sain.....	65
c) Effets chez l'animal souffrant d'entéropathie chronique.....	66
5) Associations de probiotiques.....	66
a) Effets chez l'animal sain.....	66
b) Effets chez l'animal souffrant d'entéropathie chronique.....	66
c) Effets chez des animaux souffrant d'entérite aiguë.....	66
IV Utilisation des probiotiques en gastroentérologie vétérinaire : synthèse de l'état des preuves.....	73
A) État des preuves selon l' <i>Evidence Based Medicine</i>	73
B) Influence du conditionnement sur l'efficacité des pré- et probiotiques.....	75
C) Innocuité des prébiotiques et probiotiques.....	76
D) Recommandations.....	76
Conclusion.....	Erreur ! Signet non défini.
Bibliographie.....	Erreur ! Signet non défini.

Liste des Figures

Figure 1 : Coupe longitudinale de la jonction iléo-colique chez le chien et le chat	12
Figure 2 : Organisation de l'estomac	13
Figure 3 : Organisation de l'intestin grêle.....	14
Figure 4 : Organisation d'une villosité.....	14
Figure 5 : Organisation d'une crypte de l'intestin grêle.....	15
Figure 6 : Répartition qualitative et quantitative des bactéries le long du tube digestif.....	19
Figure 7 : Organisation générale du GALT.....	27
Figure 8 : Activation et migration des lymphocytes B permettant la production d'IgA	29
Figure 9 : Abondance de différents groupes bactériens chez des chiens sains (barres vertes) et des chiens atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (barres rouges)	33
Figure 10 : Pourcentage d'ADN 16S appartenant aux principaux ordres bactériens chez des chats contrôles (A) et des chats atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (B).....	34
Figure 11 : Diversité des récepteurs transmembranaires aux protéines étrangères et implication de la flagelline microbienne dans l'exacerbation de la réponse immunitaire.	35
Figure 12 : Abondance des principaux genres bactériens dans des échantillons fécaux de chiens sains (healthy) , présentant une diarrhée aigue non hémorragique (NHD) et une diarrhée aigue hémorragique (AHD).....	37
Figure 13 : Diversité des souches probiotiques utilisées en médecine humaine	42
Figure 14 : Structure chimique des fructo-oligosaccharides	46
Figure 15 : Structure de base d'un galacto-oligosaccharide.....	48
Figure 16 : Structure de la paroi d'une levure.....	51
Figure 17 : Structure du lactosucrose	52
Figure 18 : Structure du lactulose.....	53
Figure 19 : Intérêt de la supplémentation en <i>Enterococcus faecium SF68</i> dans la résistance à l'infection par un pathogène	64
Figure 20 : Durée moyenne de traitement d'une diarrhée dans le groupe de chatons supplémentés en <i>Enterococcus faecium SF68</i> et dans le groupe contrôle	64

Liste des tableaux

Tableau 1 : Synthèse des différents rôles des acides gras à chaîne courte	21
Tableau 2 : Métabolites bactériens et effets sur l'hôte	22
Tableau 3 : Prébiotiques vétérinaires à visée digestive chez le chien et le chat	45
Tableau 4 : Probiotiques vétérinaires à visée digestive chez le chien et le chat	54
Tableau 5 : Paramètres testés chez certaines espèces de <i>Lactobacillus</i>	56
Tableau 6 : Synthèse des principaux effets de différentes souches probiotiques chez le chien et le chat sains	67
Tableau 7 : Effets de deux préparations symbiotiques sur le chien sain	70
Tableau 8 : Intérêt de différents probiotiques dans le traitement d'affections gastro- intestinales chez le chien et le chat	71
Tableau 9 : Classement selon le principe de <i>l'Evidence Based Medicine</i> de différents prébiotiques vétérinaires	73
Tableau 10 : Classement selon le principe de <i>l'Evidence Based Medicine</i> de différents probiotiques vétérinaires	74

Liste des abréviations

AGCC : Acide Gras à Chaine Courte
AIEC : Adherent and Invasive Escherichia Coli
ARN : Acide DésoxyRiboNucléique
CD : Cluster of Differentiation
CFU : Colony Forming Unit
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
FAP : Facteurs d'Assimilation-Process
FISH : Fluorescent *In Situ* Hybridation
FOS : Fructo-OligoSaccharide
GALT : Gut Associated Lymphoid Tissue
GOS : Galacto-OligoSaccharide
Ig : Immunoglobuline
IFN : Interféron
Il : Interleukine
LPS : LipoPolySaccharide
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
ml : millilitre
MOS : Mannane-OligoSaccharide
NADPH : Nicotinamide Adénosine Dinucléotide Phosphate
OF : OligoFructose
PAMP : Pathogen Associated Molecular Pattern
PCR : Polymerase Chain Reaction
PRR : Pattern Recognition Receptor
scFOS : short chain Fructo-OligoSaccharide
TLR : Toll Like Receptor
TNF : Tumor Necrosis Factor

INTRODUCTION

Les progrès des méthodes d'identification et de quantification des microorganismes présents dans le corps humain ont permis de confirmer leur importance et leur diversité en particulier dans le tube digestif : leur nombre est 10 fois supérieur à celui de toutes les cellules eucaryotes d'un organisme et leur diversité génique plus d'une centaine de fois supérieur au génome humain.

De nombreuses études ont prouvé leur rôle central dans le maintien d'une bonne santé digestive mais également dans la régulation des réactions inflammatoires, métaboliques et immunitaires de l'organisme ce qui a conduit à envisager leur utilisation dans le traitement de différentes affections. Un récent rapport de l'Académie Nationale de Médecine souligne l'importance du microbiote intestinal et son implication dans la genèse d'affections variées comme l'obésité, les maladies inflammatoires digestives ou certains cancers. Il évoque également la nécessité de poursuivre l'étude, en médecine vétérinaire, du microbiote animal.

Ce n'est que plus récemment que le microbiote des carnivores domestiques a été étudié et des produits à visée thérapeutique, s'appuyant sur sa modulation ou sa régulation, ont été proposés sur le marché vétérinaire. Malgré une extrapolation des résultats connus en humaine, le microbiote des chiens et des chats présente des spécificités propre à ces espèces.

Ce travail a pour objectif de faire le point sur l'intérêt et l'efficacité des traitements pré et probiotiques dans le traitement des maladies digestives des carnivores domestiques :

- une première partie décrit la nature des microorganismes présents dans l'intestin (microbiote intestinal) chez le chien et le chat et les différents rôles qu'ils assurent dans l'organisme ;
- la seconde partie aborde les mécanismes assurant la modulation et les troubles entraînés par des altérations du microbiote intestinal ;
- la dernière partie présente les principaux prébiotiques et probiotiques disponibles en médecine vétérinaire ainsi que leurs indications et leurs limites en gastro-entérologie vétérinaire.

I Caractérisation de la flore digestive chez le chien et le chat sains

A) Définitions

1) Microbiote

Le microbiote est l'ensemble des microorganismes (bactéries, champignons, virus...) vivants dans un environnement spécifique. Le microbiote intestinal correspond donc aux microorganismes présents dans le tube digestif (Turnbaugh *et al.*, 2007).

2) Microbiome

Le microbiome correspond à l'ensemble du génome des microorganismes vivants dans un milieu spécifique (Turnbaugh *et al.*, 2007).

3) Phylotypes

Un phylotype définit un microorganisme par ses liens phylogénétiques avec d'autres microorganismes. Dans les études moléculaires, c'est le degré de similitude avec les autres microorganismes qui va déterminer l'appartenance d'un microorganisme à un phylotype donné. Il faut ainsi 95%, 97% ou 99% de ressemblance génétique pour le genre, l'espèce ou la souche respectivement (par exemple, ensemble de bactéries présentant une communauté génétique).

4) Archées

Les archées sont des organismes cellulaires, des procaryotes. On les retrouve en particulier dans des milieux de vie extrême : sources hydrothermiques des grands fonds des océans, lacs salés, milieux sans oxygène comme des sédiments mais également dans le tube digestif de différents animaux. Ils sont caractérisés par des lipides particuliers de la membrane cellulaire qui forment des bicouches ou des monocouches très rigides. Leurs ribosomes ont également une forme spécifique. Ces organismes sont très diversifiés et peuvent se présenter sous forme de bâtonnets, sphériques, lobés, en spirales et sont de taille variable (diamètre : 0,1 à 15 microns) (Dictionnaire des sciences animales 2015).

5) Prébiotiques

Les prébiotiques sont des substances non digestibles par l'hôte mais susceptibles de servir de substrats aux microorganismes intestinaux. Ils sont susceptibles d'avoir un effet positif sur l'hôte en stimulant la croissance ou l'activité de certaines bactéries présentes (Guarner *et al.*, 2011).

6) Probiotique

Le terme de probiotique désigne une ou plusieurs espèces de microorganismes vivants qui après ingestion sont susceptibles de générer des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte (Guarner *et al.*, 2011).

B) Rappels sur l'organisation du tractus digestif

1) Rappels anatomiques

Après avoir été ingéré et transité dans l'œsophage, le bol alimentaire arrive dans l'estomac. Chez le chien, en fonction de la race et des régimes alimentaires, le volume de l'estomac peut varier considérablement (de 0,5 à 7 litres) car il peut se distendre de manière importante après un repas. Chez le chat, ces variations sont moins marquées (Degueurce, 2003).

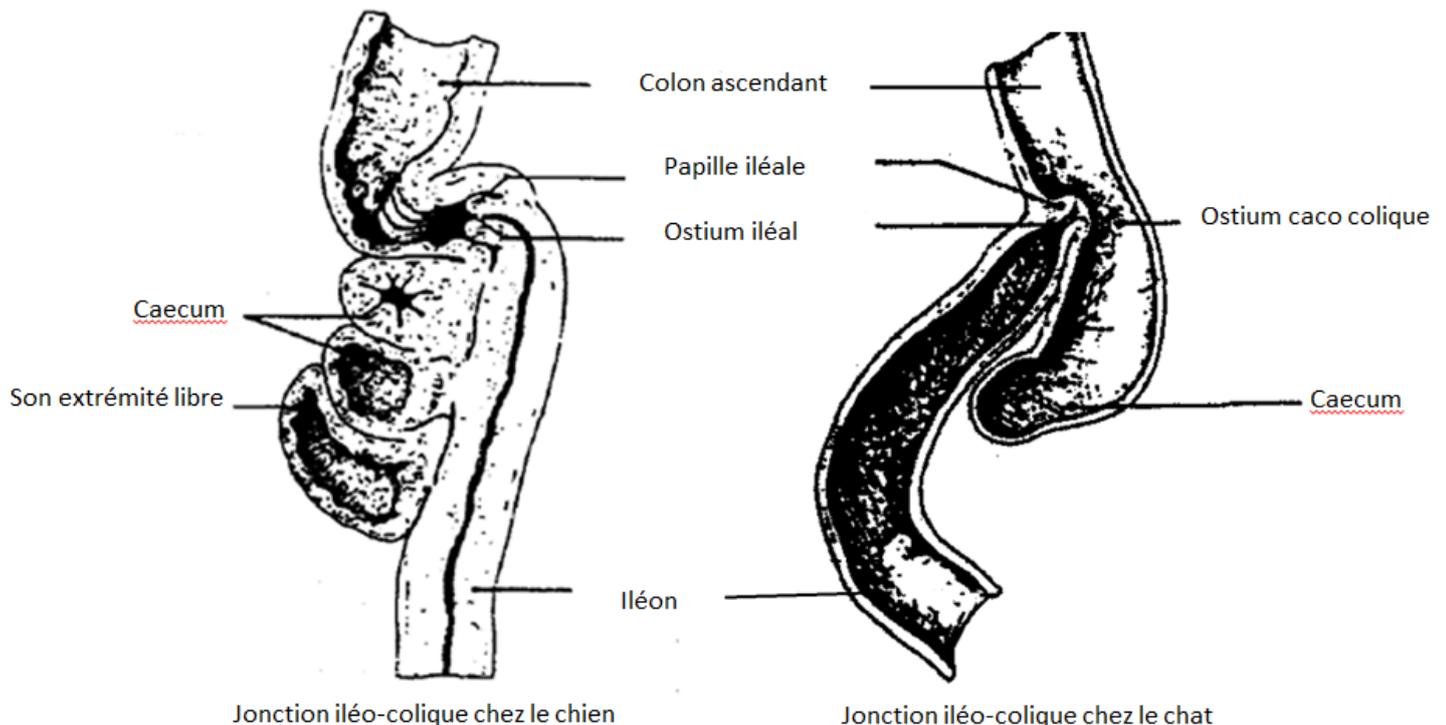
Le duodénum fait suite au pylore jusqu'à la courbure duodéno-jéjunale. Il se présente sous la forme d'une anse dont la position est toujours fixe dans l'abdomen. Quelques centimètres après la courbure crâniale se trouve l'abouchement des conduits pancréatiques et hépatiques par lesquels la bile et les sécrétions pancréatiques se déversent dans l'intestin.

Le jéjunum représente la majeure partie de l'intestin grêle, il mesure entre 20 à 25 mm de large et sa longueur est variable selon le format de l'animal.

Enfin, l'iléon est la dernière portion de l'intestin grêle, il se termine par la valvule iléo caecale qui sépare l'intestin grêle du gros intestin. Le *cæcum* est très réduit chez le chien et forme une spirale de 5 à 6 cm, séparée du côlon par la papille cæco-colique. Chez le chat, l'anatomie de la jonction iléo colique est très différente : l'iléon distal s'abouche dans le côlon au niveau d'une papille iléale beaucoup plus plane que celle du chien et le *cæcum* est de plus petite taille et ne forme pas une cavité (figure 1) (Degueurce, 2003).

Le tube digestif se termine par le côlon puis le rectum qui mesurent en moyenne de 30 à 65 cm de longueur.

Figure 1 : coupe longitudinale de la jonction iléo-colique chez le chien et le chat
(D'après Barone, Anatomie comparée des mammifères domestiques)

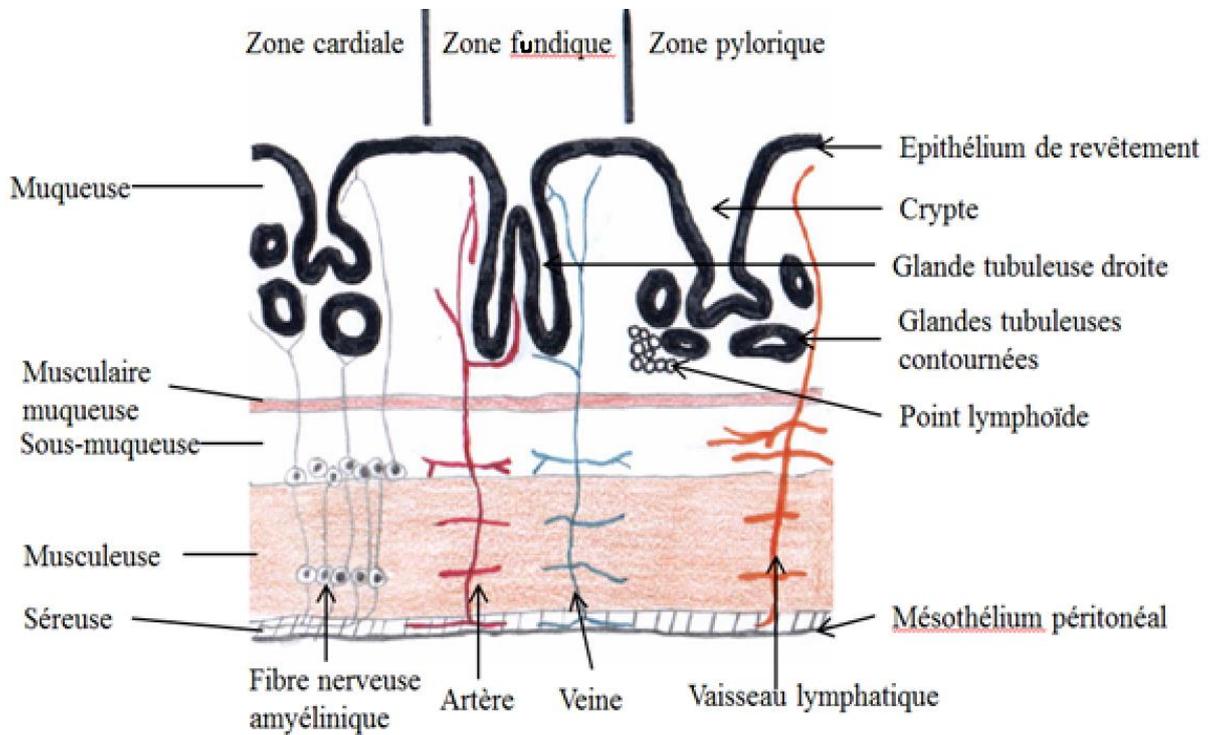


2) Rappels histologiques

Comme le reste du tractus digestif, l'estomac possède une organisation en 5 couches. La muqueuse forme des invaginations à l'origine de cryptes au fond desquelles se trouvent différentes glandes. La nature de ces glandes et la profondeur des cryptes varient selon la portion de l'estomac (cardiale, fondique, pylorique). Dans la zone cardiale et pylorique se trouvent les cellules mucipares et les cellules argentochromaffines et dans la zone fondique les cellules mucipares, argentochromaffines, pariétales et principales. Au sein de la muqueuse,

on retrouve également des points lymphoïdes qui regroupent de nombreuses cellules immunitaires (figure 2) (Laloy et Cordonnier, 2014).

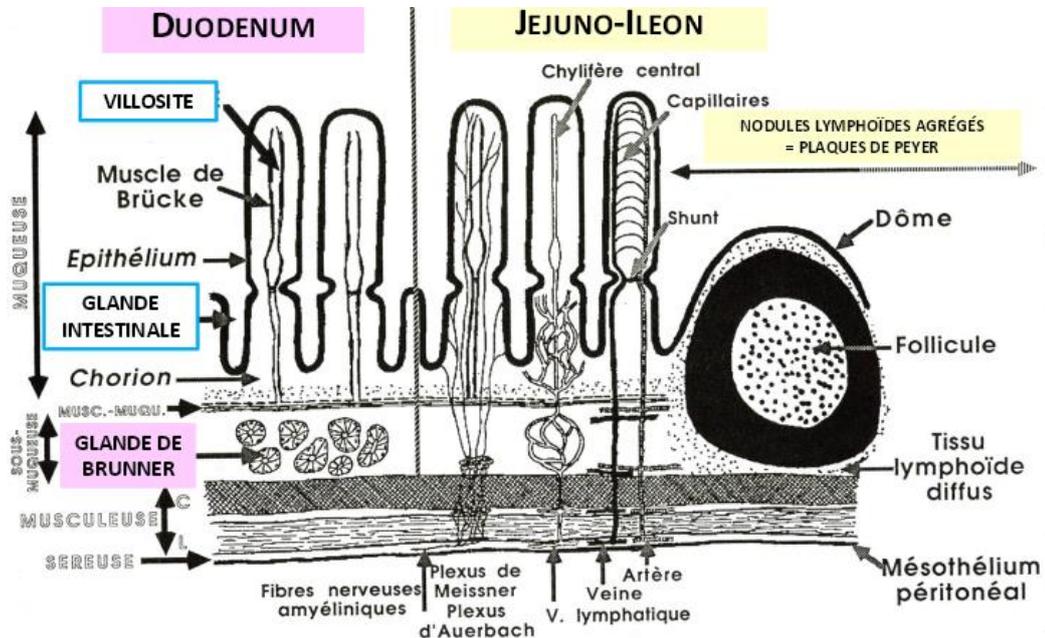
Figure 2 : organisation de l'estomac
(D'après Laloy et Cordonnier, unité d'anatomo-pathologie ENVA)



La muqueuse intestinale de l'intestin grêle s'organise en deux parties : les villosités vers la lumière intestinale et les glandes (ou cryptes) de Lieberkühn du côté de la couche musculaire (figure 3).

Figure 3 : organisation de l'intestin grêle

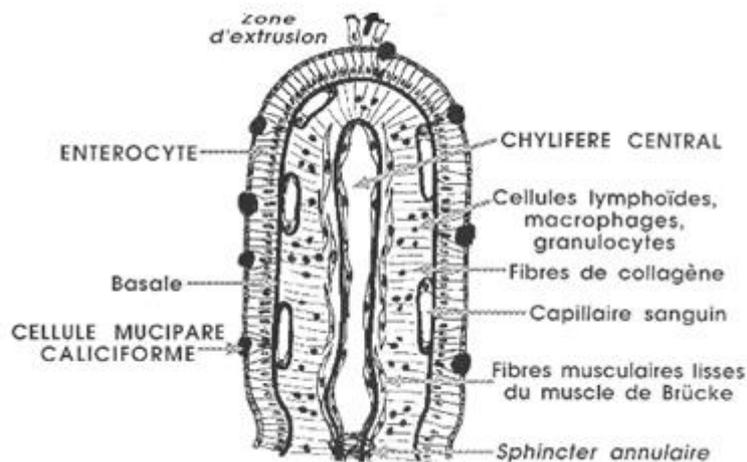
(D'après Laloy et Cordonnier, unité d'anatomo-pathologie ENVA)



L'épithélium de revêtement est un épithélium prismatique simple composé de 4 types cellulaires : des entérocytes, des cellules caliciformes, des cellules neuroendocrines et des cellules M (cf figure 4).

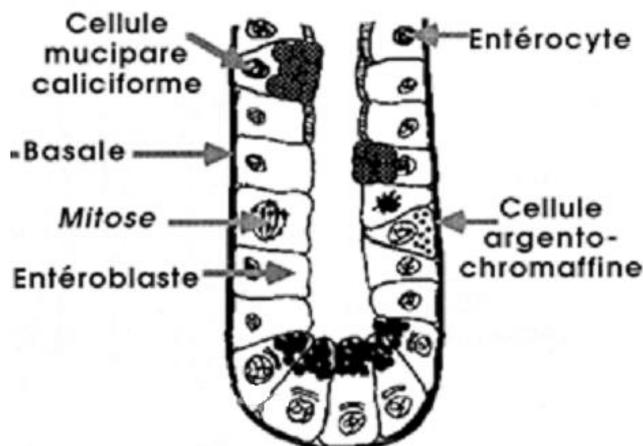
Figure 4 : organisation d'une villosité

(D'après Laloy et Cordonnier, unité d'anatomo-pathologie ENVA)



Dans les cryptes, 4 types de cellules sont présents : des entérocytes, des cellules caliciformes, des cellules neuroendocrines (plus nombreuses qu'au niveau des villosités) et des cellules de « transit ». Les cellules de transit sont des cellules immatures capables de se diviser qui se différencient progressivement et migrent le long de la villosité (figure 5).

Figure 5 : organisation d'une crypte de l'intestin grêle
(D'après Laloy et Cordonnier, unité d'anatomo-pathologie ENVA)



Entre la lame basale de l'épithélium et la seconde couche cellulaire formée par la musculaire muqueuse se trouve la *lamina propria* (ou chorion). Il s'agit d'un tissu de soutien contenant de nombreux types cellulaires à différents niveaux de différenciation et riche en cellules immunitaires comme des lymphocytes B et T, des macrophages, des cellules dendritiques, des éosinophiles et des mastocytes. Au niveau de l'intestin grêle, du duodénum à l'iléon, se trouvent des follicules lymphoïdes en forme de plaques appelés « plaques de Peyer » au nombre d'une vingtaine chez le chien, qui appartiennent au système immunitaire de l'intestin : le GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) (figure 2) (Haton, 2005).

La muqueuse colique possède une organisation très proche de celle de l'intestin grêle mais sans villosités et avec des plis longitudinaux. Les cellules caliciformes y sont très nombreuses et le tissu lymphoïde très développé (sous la forme de plaque de Peyer ou de nodule isolé) (Laloy et Cordonnier, 2014).

3) Rappels physiologiques

Le pH du contenu digestif varie selon la portion concernée. Dans l'estomac, la synthèse d'acide chlorhydrique est à l'origine d'un pH gastrique compris entre 2 et 3 chez le chien et le chat (Cachon, 2004). Ce pH très acide entraîne la mort de la plupart des microorganismes qui arrivent via le bol alimentaire et constitue une problématique importante dans l'efficacité de l'administration de probiotiques. Dans le duodénum, le pH est plus élevé tout comme dans le jéjunum avec une valeur moyenne de 6. Le contenu iléal présente quant à lui un pH de 7,5 chez le chien et 6,5 chez le chat (Brosey et *al.*, 2000, Cachon, 2004). Dans le gros intestin, le contenu est à nouveau plus acide avec des valeurs moyennes de 6,5 chez le chien et 5,5 chez le chat (Brosey et *al.*, 2000, Cachon, 2004, Mentula, 2005). Ces variations du pH s'accompagnent de modifications de la flore selon le pH optimal de croissance des bactéries.

Dans l'estomac, ce sont les cellules pariétales qui sont à l'origine de la synthèse d'acide chlorhydrique, les cellules principales produisent des enzymes digestives (pepsinogène, lipase), les cellules mucipares du mucus et des bicarbonates qui protègent l'épithélium, les cellules argento-chromaffines plus d'une vingtaine de peptides comme la gastrine ou la somatostatine (Laloy et Cordonnier, 2014).

Dans l'intestin, l'organisation est similaire avec des cellules impliquées dans la digestion comme les entérocytes (environ 80% des cellules épithéliales) qui interviennent dans l'absorption intestinale, des cellules productrices de mucus qui protègent l'épithélium comme les cellules caliciformes, des cellules neuroendocrines responsables de la sécrétion de médiateurs locaux (sérotonine, substance P, neurotensine, sécrétine...) et qui expriment des marqueurs de différenciation neuronale ainsi que des protéines de structure qui contrôlent la différenciation des neurones. Enfin les cellules M sont impliquées dans l'immunité digestive.

C) Description qualitative et quantitative des microorganismes présents

1) Identification des microorganismes présents

a) *Par culture bactérienne*

L'identification des bactéries présentes dans le tube digestif des chiens et chats a longtemps reposé sur la culture ce qui ne permettait pas d'apprécier toute la diversité des espèces réellement présentes. En effet, les conditions idéales de développement des différentes bactéries ne sont connues que pour un petit nombre d'entre elles et beaucoup ne pouvaient se multiplier en laboratoire. De plus les bactéries anaérobies, présentes en majorité dans le gros intestin, étaient susceptibles de ne pas être préservées lors des prélèvements. Beaucoup de bactéries ont également besoin des interactions avec l'hôte ou d'autres bactéries pour se développer ce qui empêche leur croissance sur des milieux de culture en laboratoire. Des études ont montré que les milieux utilisés n'étaient pas assez sélectifs et que d'autres bactéries que celles ciblées étaient présentes ce qui conduisait à des erreurs de classification. Enfin le phénotype et la biochimie sont souvent insuffisants pour permettre une identification précise (Suchodolski, 2005, 2011a, 2011b). C'est pourquoi il est estimé que moins de 5% des bactéries présentes dans le contenu intestinal sont cultivables et très peu peuvent être correctement identifiées par la suite (Suchodolski, 2011a).

b) *Par techniques moléculaires*

Les techniques moléculaires font aujourd'hui référence ; elles permettent l'identification des microorganismes en détectant des molécules spécifiques de ceux-ci. Le gène codant pour l'ARN ribosomal 16S est le plus souvent utilisé pour identifier les bactéries et les archées. Ce gène est présent chez toutes les bactéries et possède des régions identiques encadrées par des régions variables selon les bactéries qui permettent leur identification après séquençage. D'autres cibles comme la 16S-23S ITS région et le gène de la chaperonine (cpn60) sont parfois utilisés.

Pour caractériser les populations bactériennes dans un échantillon les techniques d'empreinte moléculaires sont utilisées. Contrairement au séquençage, elles ne permettent pas d'identifier des espèces de bactéries mais de comparer des communautés bactériennes issues d'échantillons différents. L'utilisation de la Polymerase Chain Reaction (PCR) permet de générer en peu de temps un grand nombre de copies d'une séquence déterminée (par exemple un fragment du gène codant l'ARNr 16S). Puis la séparation des amplicons (fragment d'ADN amplifié par PCR) obtenus à partir d'un échantillon permet l'obtention d'une empreinte moléculaire qui est représentative de la communauté bactérienne dans l'échantillon.

Bien que les méthodes moléculaires d'identification aient permis de mieux caractériser le microbiote intestinal, elles ont également des limites. Selon la méthode d'extraction de l'ADN et l'amorce utilisée en PCR les résultats obtenus diffèrent selon les études. Quelle que soit la

nature de l'échantillon, en raison de la très grande diversité de bactéries présentes, certaines espèces représentent une si faible proportion du total des bactéries qu'elles échappent à l'identification (Suchodolski, 2011a).

2) Dénombrement des micro-organismes présents

Les deux méthodes de quantification les plus utilisées sont la PCR quantitative en temps réel et la méthode d'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH). La méthode FISH est la plus précise dans la quantification des groupes bactériens car elle permet le dénombrement direct des bactéries marquées par fluorescence. Elle présente également l'avantage de mettre en évidence les bactéries au niveau de l'épithélium (intracellulaires, adhérentes, invasives).

Les résultats obtenus par ces méthodes peuvent cependant être biaisés : selon les amorces utilisées en PCR certains groupes peuvent être sous-estimés et selon la structure de leur génome d'autres peuvent être surestimés (Suchodolski, 2011a).

3) Description des micro-organismes présents

Le microbiote des carnivores domestiques est à la fois très diversifié et très important en nombre. Le nombre de cellules microbiennes serait 10 fois supérieur au nombre de cellules hôtes (Suchodolski et Simpson, 2013).

Les principaux règnes de vie : procaryotes (bactéries, archées), eucaryotes, champignons, sont présents mais les bactéries sont très largement majoritaires (98% des microorganismes dans les fèces) (Garcia-Mazcorroa et Minamoto, 2013). Les principaux groupes bactériens cultivés à partir de l'intestin chez le chien et le chat sont *Bacteroides*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium spp*, *Enterobacteriaceae*. Le microbiote de chaque animal est cependant unique et propre à chaque individu. Les familles bactériennes sont les mêmes mais les espèces ou les souches sont différentes : il y a entre 5 et 20% de recouvrement entre les espèces bactériennes entre individus de même espèce (Suchodolski, 2011a).

Les champignons font également partie des microorganismes rencontrés, ils représentent environ 0,01% des séquences obtenues après analyse de fèces. La nature des phyla présents diffère selon l'espèce (Handl et al., 2011).

Dans le règne des archées, 2 phyla ont été observés chez les carnivores domestiques : *Crenarchaeota* et *Euryarchaeota* et la classe la plus importante est *Methanobacteria*. Les Archées représentent 1,1% des microorganismes après analyse de fèces (Suchodolski, 2011a). Enfin, les virus sont le dernier règne présent : en raison de l'hétérogénéité de leur matériel génétique leur étude est difficile et les études réalisées ne concernent que des prélèvements de selles. Dans les fèces de chat et chien, environ 0,38% des séquences obtenues étaient de l'ADN viral dont une majorité de bactériophages. Des rotavirus, coronavirus, parvovirus, norovirus, astrovirus et paramyxovirus ont été recensés (Suchodolski, 2011a).

D) Répartition selon la portion du tube digestif

1) Dans l'estomac

Selon le segment du tube digestif, les populations sont différentes et le nombre de micro-organismes augmente tout au long du tractus digestif (figure 6) : dans le jéjunum des chiens 200 espèces de bactéries et 900 souches différentes ont été mis en évidence alors que plusieurs milliers de phylotypes sont identifiés dans les fèces (Suchodolski, 2011a).

L'estomac est la portion la moins riche en microorganismes en raison de son acidité. Il compte entre 10^1 et 10^6 colonies par millilitres (colony-forming unit CFU/ml) de contenu digestif (Suchodolski, 2005, 2011b). Au moins quatre phyla ont été mis en évidence mais le

genre *Helicobacter* est de loin le plus représenté (environ 98%). Il s'agit principalement de l'espèce *Helicobacter heilmannii* mais d'autres espèces sont également présentes (*Helicobacter felis*, *Helicobacter bizzozeronii*, *Helicobacter salomonis*, *Helicobacter pametensis*) (Garcia-Mazcorroa et Minamoto, 2013). Ces bactéries adhèrent à la surface de la muqueuse ou colonisent les glandes gastriques et les cellules pariétales et sont peu présentes dans la lumière. Les genres *Lactobacillus* et *Streptococcus spp.*, et *Clostridia spp* sont les plus fréquents après *Helicobacter* (Suchodolski, 2011b).

2) Dans le duodénum et le jéjunum

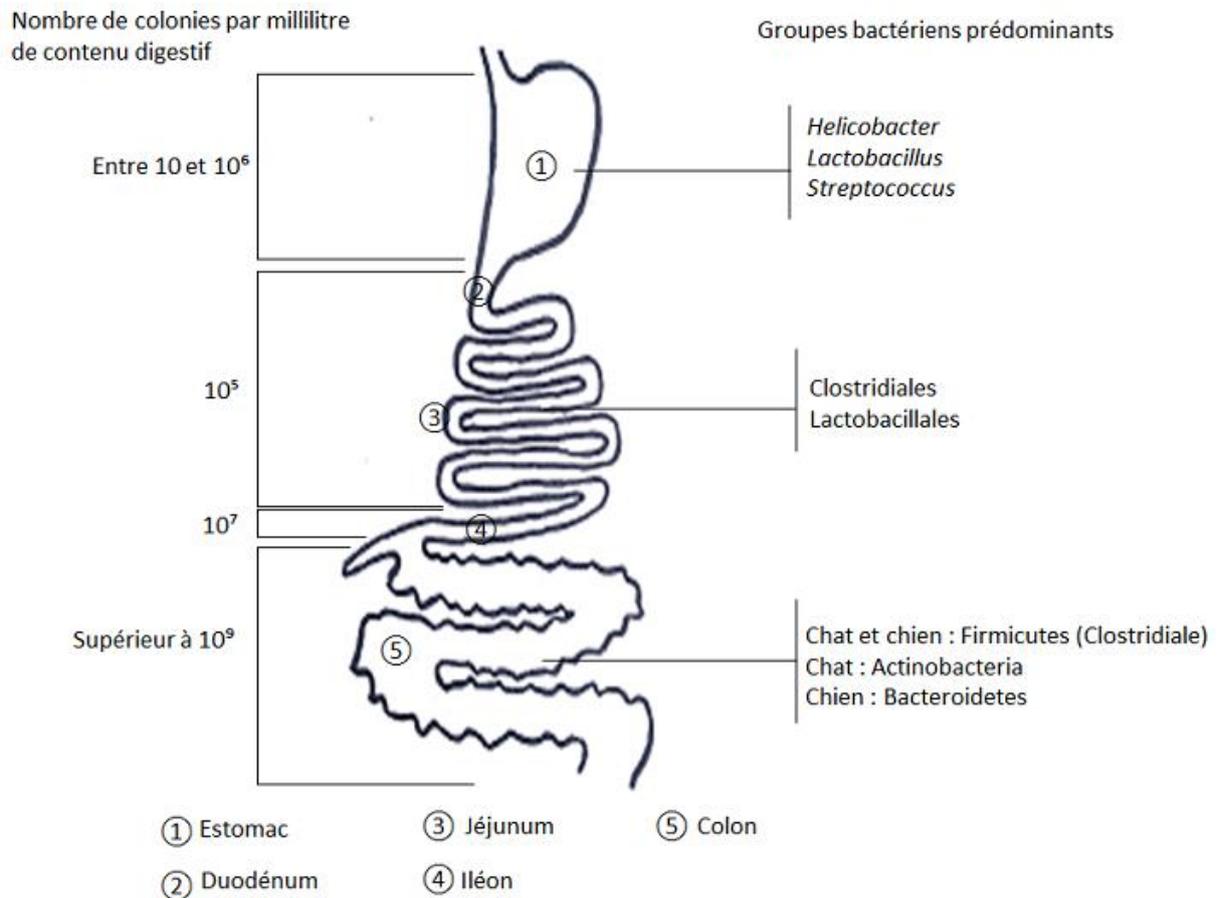
La quantité de microorganismes dans le duodénum et le jéjunum est variable mais est en moyenne de 10^5 CFU/ml de contenu. Des concentrations plus élevées sont souvent associées à des maladies digestives mais dans une étude dénombrant la quantité de microorganismes présents dans le duodénum de 21 jeunes beagles en bonne santé, certains chiens présentaient jusqu'à 10^9 CFU/ml (Jonhston, 1999, Suchodolski, 2005, 2011b). A la différence de l'estomac, très peu de bactéries sont associées à la muqueuse et aucune n'est entéro invasive au niveau de l'intestin grêle chez l'animal sain (Suchodolski et Simpson, 2013). Le duodénum et le jéjunum du chat abritent 11 phyla bactériens différents, principalement des bactéries de l'ordre des *Clostridiales* et *Lactobacillales* (~ 90%) mais au moins 5 autres ordres sont également présents. Le groupe le plus abondant est *Clostridia spp.* suivi par *Bacteroides spp.* et *Fusobacterium spp.* (Ritchie, 2008). Les bactéries anaérobies sont plus nombreuses dans l'intestin grêle du chat que dans celui du chien (Suchodolski, 2011b). Dans celui du chien, on dénombre 10 phyla bactériens dont plus de 50% de *Firmicutes* qui comprend de nombreuses bactéries bénéfiques pour l'hôte notamment par la production d'acides gras à chaînes courtes (Garcia-Mazcorroa et Minamoto, 2013). Des levures et des moisissures sont souvent présentes à la surface de la muqueuse à laquelle elles adhèrent. Bien que les phylotypes soient différents selon les individus, *Saccharomycetes* est la classe fongique la plus fréquemment rencontrée (Suchodolski, 2011a).

3) Dans l'iléon et le côlon

Le microbiote de l'iléon est souvent plus proche de celui du côlon mais avec encore de grandes disparités entre individus. La population bactérienne est d'environ 10^7 CFU/ml et de 10^9 à 10^{11} CFU/ml dans le côlon. A la différence de l'intestin grêle qui compte plus de bactéries aérobies ou anaérobies facultatives, l'iléon et le côlon comportent en majorité des bactéries anaérobies (Suchodolski, 2011a, 2011b). Le côlon héberge un grand nombre de bactéries associées à la muqueuse mais aucune bactérie entéro-invasive à l'état physiologique (Suchodolski et Simpson, 2013). On y trouve une haute proportion (plus de 50%) de *Clostridiales* avec une faible proportion d'*Actinobacteria* (environ 5%) (Garcia-Mazcorroa et Minamoto, 2013). Les groupes *clostridium XIVa* et *IV* qui englobent beaucoup de bactéries productrices d'acides gras à chaîne courte y sont très abondants (Suchodolski, 2011b). Le côlon est l'endroit qui possède le microbiote le plus varié et le plus abondant du tube digestif, les principaux phyla présents sont *Firmicutes*, suivi par *Bacteroidetes* chez le chien et *Actinobacteria* chez le chat (Handl *et al.*, 2011). Environ 95% des bactéries présentes chez le chien appartiennent à l'embranchement *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* puis entre 1 et 5% à *Proteobacteria* et *Actinobacteria*. Les phyla *Spirochaetes*, *Tenericutes*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria*, *Chloroflexi*, *Planctomycetes*, et quelques autres lignées bactériennes non classifiées représentent moins de 1% des séquences bactériennes obtenues (Suchodolski, 2011a). De nombreuses études réalisées à partir de fèces (qui reflètent surtout la population du côlon) ont abouti à des résultats très différents sur le pourcentage exact de chaque phyla. Les particularités individuelles, les conditions de vie, et les techniques d'identification utilisées seraient à l'origine de ces différences observées ce qui ne permet pas

de généralisation (Suchodolski, 2011a, 2011b, Garcia-Mazcorroa et Minamoto, 2013). Des champignons sont également présents dans le côlon. Le seul phyla fongique mis en évidence dans les fèces de chat est *Ascomycota* alors qu'*Ascomycota*, *Basidiomycota*, *Glomeromycota*, et *Zygomycota* ont été identifiés chez le chien. Les genres *Saccharomyces* et *Aspergillus* sont majoritaires chez le chat et un total de 17 espèces fongiques a été observé. Chez le chien, *Nacaseomyces* est prédominant et 33 espèces fongiques ont été recensées (Handl *et al.*, 2011). Les Archées ne représentent qu'une minorité des microorganismes du côlon mais leur rôle métabolique y est très important (Suchodolski, 2011a).

Figure 6 : répartition qualitative et quantitative des bactéries le long du tube digestif



E) Interactions entre microorganismes et hôte

1) Synthèses vitaminiques

Certaines bactéries du microbiote intestinal ont la capacité de synthétiser différentes vitamines : la vitamine K, la thiamine (vitamine B1), la riboflavine (vitamine B2), l'acide panthoténique (vitamine B5), la biotine (vitamine B8), l'acide folique (vitamine B9) et la cobalamine (vitamine B12) (Favre, 2004, Debré et Le Gall, 2014). Chez l'homme, une altération du microbiote peut entraîner une subcarence en vitamines B et K ou, en cas de pullulation bactérienne du grêle, une diminution du taux sérique de vitamine B12 (Colarelli 2010).

2) Production d'acides gras à chaîne courte (AGCC).

Les bactéries sont capables de fermenter les glucides non digestibles par les enzymes de l'hôte comme les grands polysaccharides (cellulose, hémicellulose, lignine, pectine...) ou les oligosaccharides (fructo-oligosaccharides, inuline, galactosaccharides, lactulose...). Cette fermentation conduit à la formation d'acides gras à chaîne courte : l'acétate, le propionate et le butyrate. Les bifidobactéries et les lactobacilles sont les principales utilisatrices de ces glucides et donc d'importantes productrices d'acides gras à chaîne courte (AGCC). Il existe également un métabolisme anaérobie des peptides et des protéines par le microbiote (par exemple par les genres *Peptococcus*, *Fusobacterium*, *Acidaminococcus*, *Clostridium* et *Eubacterium*) qui est également à l'origine d'AGCC (Garcia-Mazcorroa et Minamoto, 2013). On estime que 7% de l'énergie métabolique du chien (et un peu moins chez le chat) est produit par la fermentation microbienne dans le côlon (Suchodolski, 2011b).

Ces acides gras sont très bénéfiques pour l'hôte (tableau 1), ils interviennent à la fois sur l'absorption de nutriments, la nutrition de cellules et exercent un rôle trophique majeur sur les cellules intestinales. Ainsi, ils favorisent l'absorption d'ions comme le fer, le calcium et le magnésium. L'acétate et le propionate peuvent passer dans la circulation sanguine puis être métabolisés dans le foie pour le propionate ou dans les muscles pour l'acétate. Le butyrate est quant à lui presque entièrement consommé par l'épithélium du côlon et constitue une importante source d'énergie pour les colonocytes. De plus, ces acides gras stimulent la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales du tube digestif. Il a été observé que chez des rats vivant dans un environnement stérile, le taux de renouvellement des cellules des cryptes était diminué, l'architecture de l'épithélium était altéré avec un amincissement de la *lamina propria* et les villosités étaient de taille réduite (Favre, 2004, Suchodolski, 2011b). Des études *in vitro* ont mis en évidence que le butyrate inhibe la prolifération cellulaire anarchique et stimule la différenciation dans les lignées de cellules épithéliales d'origine néoplasique (Favre, 2004). Il est également à l'origine d'une réduction des lésions oxydatives de l'ADN cellulaire et de l'induction de l'apoptose des cellules dont l'ADN est lésé. Enfin, dans un contexte d'infection par une souche pathogène de *Escherichia coli*, la production d'acétate par des *Bifidobacterium* est à l'origine d'une réponse anti inflammatoire et anti apoptotique chez les cellules de l'épithélium de la muqueuse intestinale ainsi que de la réduction de la perméabilité digestive et donc de la diminution du passage systémique d'endotoxines (Fukuda, 2012, Suchodolski et Simpson, 2013). De même, ces acides gras peuvent inhiber la prolifération de microorganismes pathogènes en modifiant le pH colique et la motilité intestinale (Suchodolski et Simpson, 2013). Ils stimulent en effet la motilité de l'iléon chez le chien et des études *in vivo* ont mis en évidence qu'ils agissaient sur les muscles lisses longitudinaux du côlon chez le chien et le chat (Suchodolski, 2011b).

Tableau 1 : synthèse des différents rôles des acides gras à chaîne courte

Rôle énergétique	Rôle trophique	Rôle de défense contre les pathogènes
Source d'énergie majeure des colonocytes	Stimulent la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales	Activité anti-inflammatoire et anti apoptotique
Favorisent l'absorption des nutriments et de certains ions	Inhibent la prolifération des cellules tumorales, induisent l'apoptose des cellules dont l'ADN est endommagé	Limitent le passage systémique d'endotoxine par réduction de la perméabilité digestive
Précurseurs métaboliques dans le foie ou les muscles	Limitent les lésions oxydatives de l'ADN	Modification du pH digestif
		Stimulent la motricité intestinale

3) Action sur le catabolisme des acides biliaires

Le microbiote intestinal est à l'origine d'une augmentation de l'élimination fécale des acides biliaires. En effet, le propionate produit par certaines bactéries peut se fixer aux acides biliaires pour former un complexe insoluble. Le cycle des acides biliaires est alors inhibé et l'élimination fécale augmentée. Parallèlement, le cholestérol absorbé est alors utilisé pour la synthèse de nouveaux acides biliaires ce qui diminue le taux de cholestérol sanguin (Favre, 2004). De même, les 5% de sels biliaires qui parviennent au côlon peuvent être déconjugés en acides biliaires secondaires qui ont tendance à précipiter et sont donc peu réabsorbés (Colarelli, 2010). Cette déconjugaison entraîne la libération de taurine qui facilite l'absorption digestive des lipides et joue un rôle important dans le métabolisme hépatique (Suchodolski et Simpson, 2013).

4) Dégradation de composés et production de métabolites

Certains genres de bactéries (notamment *Peptostreptococcus*, *Peptococcus*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Fusobacterium*) utilisent les peptides et les protéines comme source d'énergie. Ces réactions produisent des acides gras à chaînes courtes mais également tout un ensemble de substances potentiellement toxiques comme l'ammoniaque, des amines, des phénols, des thiols et des indoles (Favre, 2004, Colarelli, 2010). D'autres ne sont capables de dégrader que des acides aminés et produisent principalement des AGCC et de l'ammoniaque. Par exemple, *Clostridium* fermente la thréonine en propionate, *Fusobacterium nucleatum* métabolise la lysine en acétate et butyrate, *Bacteroides sp.* dégrade l'aspartate et produit de l'acétate et du succinate. La dégradation de l'oxalate par l'oxalyl-CoA décarboxylase permet de diminuer le risque d'urolithiase à oxalate de calcium (Suchodolski et Simpson, 2013). Enfin la décarboxylation d'acides aminés aromatiques comme la tyrosine, le tryptophane et la phénylalanine par les genres *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et les entérobactéries entraînent la formation de composés phénoliques et indoliques qui sont détoxifiés au sein même de la muqueuse colique (Colarelli, 2010). L'indole exerce de multiples actions sur les cellules de la muqueuse. L'exposition à des taux d'indole suffisants augmente l'expression de gènes impliqués dans le renforcement de l'étanchéité de la muqueuse et la production de mucines. Les gènes concernés interviennent dans l'organisation des jonctions serrées, la production des molécules du cytosquelette, la production de mucine,

les jonctions adhérentes ce qui participe au renforcement des propriétés barrières de l'épithélium. De plus, l'indole diminue également l'activation des NF kappaB (facteur de transcription nucléaire) médiés par le TNF (tumor necrosis factor) alpha, l'expression de la chemokine pro inflammatoire l'interleukine (IL) 8 et l'attachement d'*Escherichia coli* pathogène aux cellules de l'épithélium intestinal. Elle augmente l'expression de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 (Bansal et *al.*, 2010).

D'autres genres bactériens utilisent la fermentation des glucides comme source énergétique ce qui permet la formation de produits intermédiaires comme le lactate, le succinate ou le formate et comme produits finaux des acides gras et des gaz comme le dioxyde de carbone, l'hydrogène et le sulfate (Colarelli, 2010, Debré et Le Gall, 2014). Le lactate constitue une source d'énergie pour l'hôte et les gaz formés sont ensuite utilisés par la flore archée et des bactéries réduisant le sulfate. Celles-ci rejettent à leur tour respectivement du méthane et du sulfite d'hydrogène. Cette prise en charge de l'hydrogène est nécessaire pour éviter qu'il ne s'accumule et n'inhibe la fermentation des autres bactéries diminuant ainsi la production d'acides gras à chaîne courte. Un déséquilibre entre la flore méthanogène et les bactéries réduisant le sulfate entraîne une augmentation de la production de sulfite d'hydrogène qui est nocif pour les cellules épithéliales (Suchodolski, 2011a).

Les différents produits bactériens et leurs effets sur l'hôte sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : métabolites bactériens et effets sur l'hôte

Métabolite bactérien	Effets sur l'hôte
Acides gras à chaîne courte	Intérêt énergétique, rôle trophique sur l'épithélium intestinal, défense contre les pathogènes.
Indoles	Renforcement de l'épithélium intestinal, effet anti-inflammatoire par action sur des cytokines, diminution de l'attachement d' <i>Escherichia coli</i> à l'épithélium.
Lactate, succinate, formate	Intermédiaires utilisés pour d'autres réactions bactériennes.
Ammoniaque, amines, phénols, thiols	Toxiques pour la muqueuse intestinale, carcinogènes.
Dioxyde de carbone, sulfate	Utilisés pour d'autres réactions bactériennes permettant l'élimination de l'hydrogène.
Hydrogène	Inhibe la fermentation bactérienne à haute concentration, utilisé par les bactéries réduisant le sulfate.
Sulfite d'hydrogène	Nocif pour les cellules épithéliales à haute concentration.

Le type de métabolisme bactérien conditionne donc le type de métabolite produit. La flore de fermentation qui utilise les glucides non digestibles par les enzymes de l'hôte permet la production d'acides gras à chaînes courtes en quantité importante, de gaz et de glucides qui sont à leur tour utilisés par d'autres populations bactériennes. La flore de putréfaction qui utilise des protéines ou des acides aminés comme substrat produit également des acides gras à chaînes courtes mais aussi d'autres substances qui, elles, sont toxiques pour l'hôte (ammoniaque, phénols...). Il est donc préférable de privilégier les espèces saccharolytiques comme *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Actinomyces* ou *Streptococcus* plutôt que celles protéolytiques comme

Peptostreptococcus, Peptococcus, Clostridium, Escherichia ou *Fusobacterium*. C'est le but recherché lors de l'administration de probiotiques qui sont des espèces saccharolytiques. Cependant, la santé de l'hôte dépend avant tout d'un équilibre et les espèces protéolytiques sont nécessaires. Une surreprésentation d'espèces saccharolytiques entraîne un développement des levures en raison de la grande quantité de glucides présente (Colarelli, 2010).

5) Maturation du système immunitaire

Le microbiote permet le développement et la maturation du système immunitaire au cours des premiers mois de vie. Sa présence est nécessaire à l'établissement de la tolérance orale aux bactéries commensales et aux antigènes alimentaires évitant ainsi les réponses immunitaires exacerbées à l'origine de Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI). Les chiens élevés dans un environnement stérile présentent un système lymphoïde sous développé et des concentrations en immunoglobuline diminuées. De même, des rats élevés dans le même type d'environnement ont une architecture épithéliale modifiée avec une réduction du nombre de plaques de Peyer et de follicules lymphoïdes (Suchodolski, 2011b). Chez l'homme, on observe que les populations lymphocytaires de l'intestin sont moins nombreuses et ne peuvent pas se développer (Debré et Le Gall, 2014).

II Régulation et altération du microbiote intestinal

Comme vu précédemment, chaque individu possède un microbiote unique caractérisé par une quantité précise de microorganismes et des proportions particulières de différentes populations. Cependant, le milieu digestif est en permanence soumis à l'introduction d'une multitude de microorganismes via l'alimentation et d'autres sont constamment rejetés dans les selles. Il existe donc plusieurs mécanismes de régulation qui permettent de maintenir un équilibre au cours du temps et de garantir la santé de l'hôte, des altérations du microbiote pouvant être à l'origine de différentes maladies.

A) Mécanismes de régulation

1) Action des sécrétions digestives

a) *Acide chlorhydrique*

La sécrétion d'acide chlorhydrique par l'estomac entraîne une acidification du milieu incompatible avec la survie de nombreux microorganismes. Cette sécrétion est à l'origine d'une sélection des bactéries capables de se développer dans un tel environnement et de la destruction de nombreuses autres dont l'implantation et la multiplication pourraient être néfastes à l'hôte. En effet, des bactéries sont constamment ingérées avec l'alimentation et l'estomac est le premier compartiment qui permet de réguler la charge en microorganismes dans le tube digestif. Chez les humains souffrant d'un défaut de sécrétion gastrique ou prenant des médicaments inhibant cette sécrétion on observe une plus grande quantité de bactéries dans l'intestin grêle. De même, une pullulation bactérienne du grêle à l'origine de diarrhées chroniques a été mise en évidence sur un chien souffrant d'achlorhydrie et dont le pH gastrique était de 7 (Suchodolski, 2005). D'autres études ont montré que l'inhibition de la sécrétion d'acide chlorhydrique par l'estomac, par des inhibiteurs de la pompe à protons comme l'oméprazole, conduisait à une augmentation quantitative de la population bactérienne dans l'intestin mais que celle-ci n'était pas phylogénétiquement différente de celle d'un chien sain (Garcia-Mazcorroa et Minamoto, 2013). Une étude portant sur 8 chiens traités pendant 15 jours avec de l'oméprazole a mis en évidence des modifications quantitatives et qualitatives du microbiote dans l'intestin grêle. Cependant, aucun chien n'a présenté de signes cliniques ce qui pourrait laisser supposer que ce type de traitement ne provoque pas de déséquilibre majeur entre les populations bactériennes intestinales (Garcia-Mazcorroa *et al.*, 2012).

b) *Enzymes digestives*

Les sécrétions pancréatiques et biliaires participent également à la limitation de la population bactérienne dans l'intestin grêle. Les sucs pancréatiques contiennent des substances antimicrobiennes et les chiens souffrant d'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) présentent une quantité plus élevée de bactéries (supérieur à 10^6 unités de colonies par ml de jus duodénaux) dans le duodénum (Suchodolski, 2005, 2011b). Aussi, de manière expérimentale, après ligature du canal pancréatique chez le chien, on observe, outre un accroissement de la population bactérienne, un changement qualitatif du microbiote qui diffère selon l'individu (Suchodolski, 2005). En effet, les sécrétions pancréatiques contiennent un petit peptide, le facteur antibactérien, ainsi que différentes enzymes comme la trypsine, la chymotrypsine, l'élastase et l'amylase qui possèdent également des propriétés antimicrobiennes. Lors d'IPE, leur défaut de sécrétion est donc à l'origine d'une prolifération bactérienne. La présence de nombreuses molécules non digérées sont également des substrats supplémentaires pour les bactéries. De plus, le déficit en bicarbonates présents dans les sucs pancréatiques entraîne une acidification du duodénum ce qui favorise les bactéries acido-résistantes comme *Lactobacillus* ou *Streptococcus spp.* De manière indirecte, la malnutrition affaiblit les

mécanismes de défense du tractus digestif en affectant la sécrétion d'immunoglobuline (Ig) A, les cellules immunitaires, la production de mucus et altère le péristaltisme. Les modifications du microbiote qui s'ensuivent contribuent ensuite à leur tour à amplifier ce déséquilibre (Bonnin, 2002).

c) *Mucus et peptides antimicrobiens*

Tout au long du tube digestif, les parois sont tapissées par du mucus produit par les cellules mucipares, créant ainsi une barrière physico-chimique. Ce mucus est principalement composé de mucines et de composés glycoconjugués qui constituent des sites de fixation pour les bactéries et les toxines. Cela permet d'éviter que des bactéries pathogènes n'adhèrent directement à la muqueuse sous-jacente. Ce moyen de « défense » peut cependant être dépassé : en offrant des sites de fixation aux bactéries, celles-ci peuvent ensuite proliférer et coloniser la muqueuse intestinale (Favre, 2004). Le mucus concentre également de nombreuses substances antimicrobiennes comme les immunoglobulines, la lactoferrine, la lactoperoxydase et le lysozyme (Colarelli, 2010). L'épithélium produit lui aussi de telles substances dont les protéines résistantes aux protéases et les peptides antimicrobiens. Les protéines résistantes aux protéases sont sécrétées par les cellules mucipares et protègent l'épithélium contre divers agents dont les toxines bactériennes. Elles jouent également un rôle important dans les mécanismes de réparation lors de lésions de l'épithélium. De nombreux peptides antibactériens participent également à la régulation du microbiote. Par exemple, les défensines contenues dans les granules des cellules de Paneth des cryptes peuvent être excrétées afin de prévenir la multiplication de pathogènes (Favre, 2004). Elles entraînent la destruction des membranes bactériennes de certaines bactéries comme *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* ou *Candida albicans* (Colarelli, 2010). C'est pourquoi, les altérations de la barrière de mucus sont à l'origine d'une augmentation de la perméabilité intestinale et donc d'un risque accru d'ulcération digestive et de maladie digestive par translocation bactérienne (Suchodolski, 2011b).

2) Particularités structurales de l'intestin

a) *Structure du tube digestif*

La forme du tube digestif contribue au maintien d'un microbiote spécifique selon l'endroit du tube digestif. En particulier la valvule iléo-caecale permet la séparation des microbiotes de l'intestin grêle et du gros intestin. Comme décrit précédemment, la quantité de microorganismes est bien plus importante dans le côlon que dans l'intestin grêle et la valvule iléo caecale s'oppose à la translocation rétrograde des bactéries à partir du côlon. Une anomalie de cette compartimentation serait associée à un risque accru de pullulation bactérienne du grêle. Les altérations congénitales de l'architecture intestinale ou à la suite d'une chirurgie comme l'existence d'anses intestinales aveugles ou dans lesquelles le contenu digestif stagne prédisposent également à des dysbioses. Le cas d'un chien souffrant d'une pullulation bactérienne du grêle a été rapporté, son autopsie a révélé la présence de deux anses intestinales aveugles (Suchodolski, 2005).

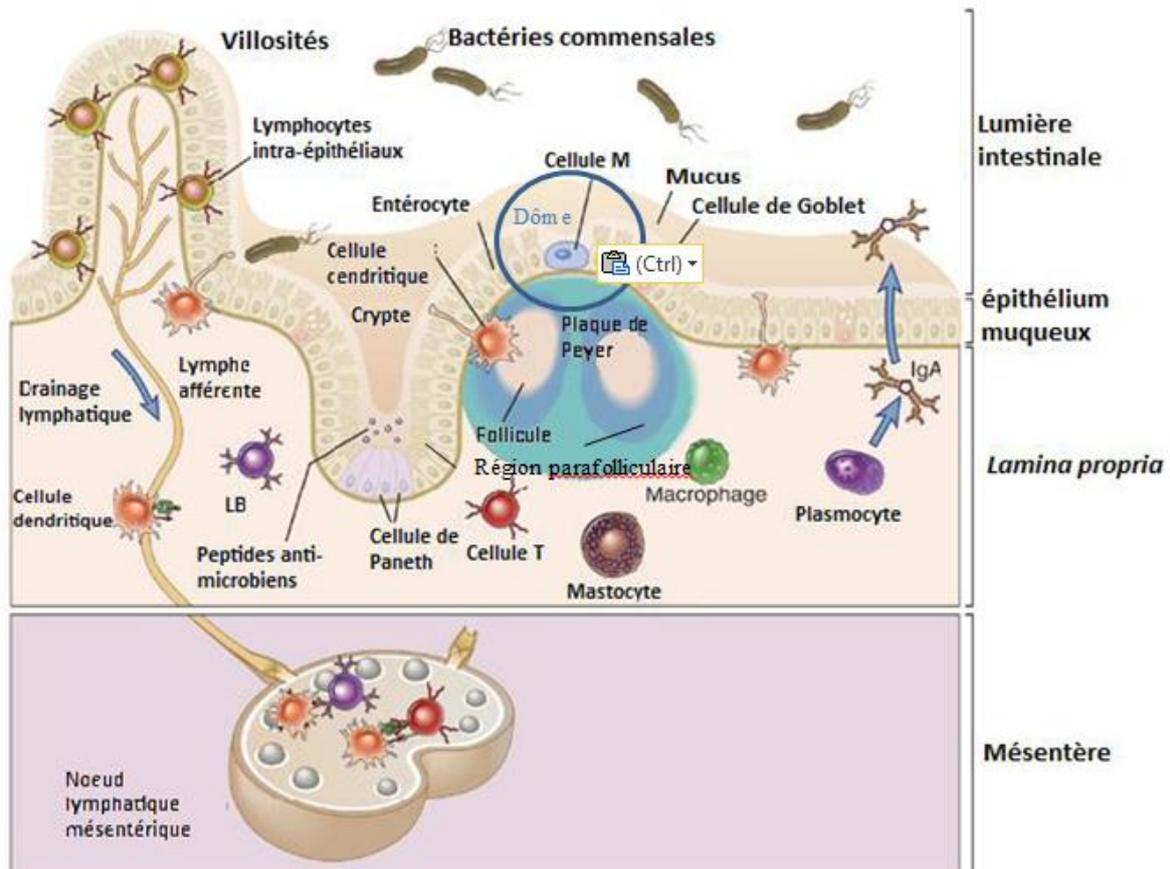
b) *Immunité propre du tube digestif (GALT)*

i) Organisation du GALT au sein du tractus digestif

Le GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) est un tissu dans lequel se déroule le plus de réactions immunitaires dans tout l'organisme (Fogle, 2007). Ce tissu lymphoïde n'est pas réparti uniformément le long du tube digestif et se concentre par exemple au niveau des

plaques de Peyer présentes en région proximale de l'intestin grêle, des follicules lymphatiques ou de la *lamina propria* (figure 7) (Fogle, 2007, Zentek et Freiche, 2008).

Figure 7 : organisation générale du GALT
(d'après ABBAS *et al*, 2012)



Une unité structurale du GALT s'organise en 3 parties distinctes qui ne contiennent pas les mêmes types cellulaires (figure 7) :

- Le dôme qui est composé d'entérocytes spécialisés, les cellules M, qui jouent le rôle de Cellules Présentatrices d'Antigènes (CPA) et les transportent de la lumière du tube digestif vers les plaques de Peyer jusqu'à d'autres types de CPA comme les macrophages et les cellules dendritiques.
- Les follicules qui contiennent des lymphocytes B
- La région parafolliculaire qui contient des lymphocytes T en majorité naïfs (non activés par un antigène).

Il existe également des lymphocytes intra épithéliaux mais dont la présence varie selon la localisation. Chez le chien, ils représentent entre 12 et 20% des cellules de l'épithélium et sont présents majoritairement au niveau des villosités. Ils sont beaucoup plus nombreux chez le chat où ils représentent 50% des cellules de l'épithélium dans les villosités du duodénum et jusqu'à 80% dans celles de l'iléon. Comme chez le chien, les cryptes en contiennent moins (moins de 5%). Dans le gros intestin, ils sont moins abondants : 2% des cellules de

l'épithélium chez le chien et 4% chez le chat. Ces lymphocytes intra épithéliaux sont hétérogènes et principalement de type cluster of differentiation 8+ (CD8+). À l'inverse, au niveau de la *lamina propria*, les lymphocytes sont en majorité de type CD4+ et répartis de manière croissante des cryptes aux villosités. Les lymphocytes B et les plasmocytes sont plus nombreux dans les cryptes (Stokes et Waly, 2006).

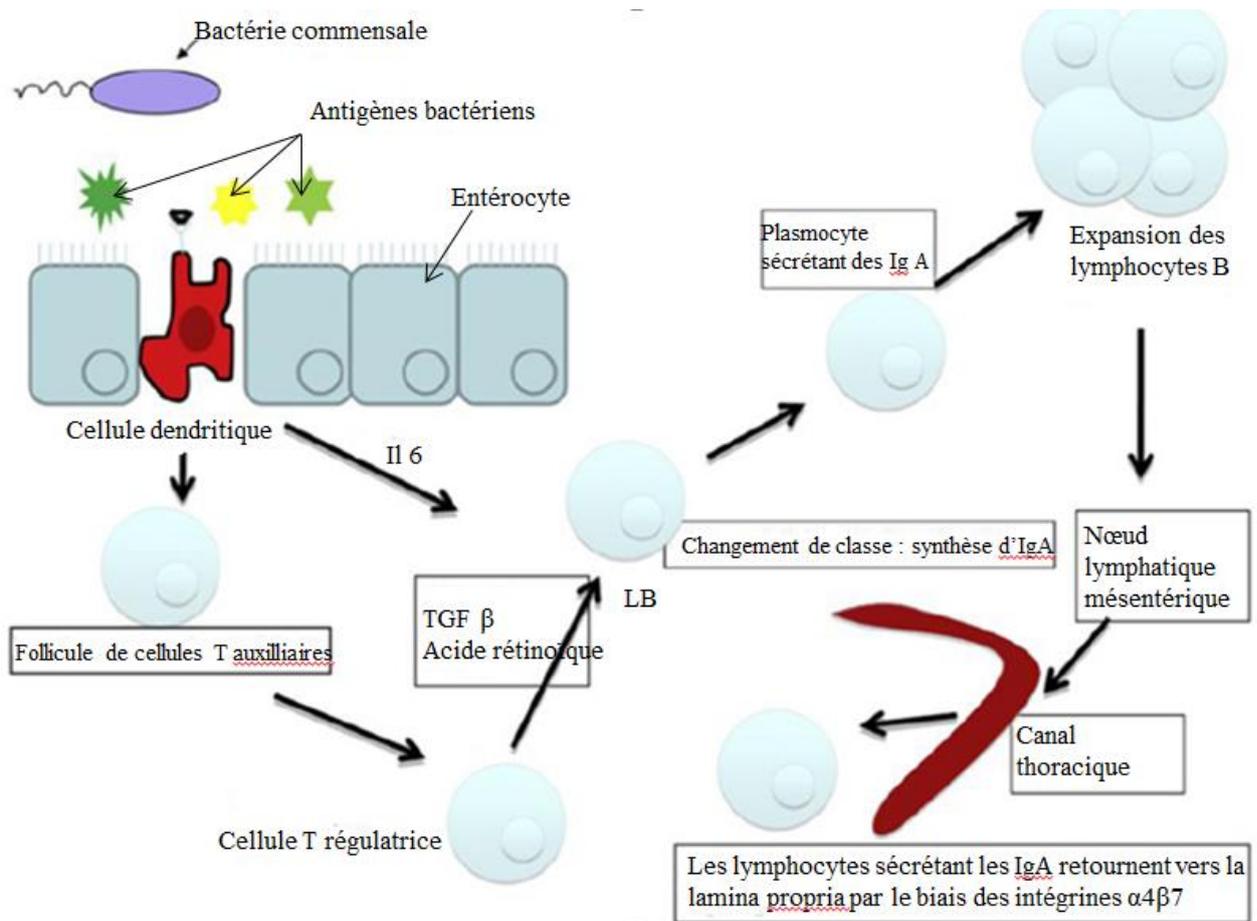
ii) *Mise en place de la réponse immunitaire*

Par leur proximité et leur interaction avec les antigènes de la lumière digestive, les cellules épithéliales sont les premiers acteurs de la réponse immunitaire. Elles sont capables de détecter les microorganismes par le biais de différents systèmes de reconnaissance comme les récepteurs glycanes spécifiques des lectines fimbriales présentes sur de nombreuses souches bactériennes et virale, les « toll-like » récepteurs (TLR) et le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II (Stokes et Waly, 2006). En effet, certaines cellules possèdent des récepteurs particuliers innés, les PRR (Pattern Recognition Receptor) qui reconnaissent des structures microbiennes spécifiques, les PAMP (Pathogen Associated Molecular Pattern) (Burgener, 2008, Debré et Le Gall, 2014). Par exemple, la famille des «Toll-like » récepteurs (TLR) fait partie des PRR, ceux-ci reconnaissent des PAMP présents sur les bactéries, les virus, les champignons et divers parasites. Les TLR2 sont spécifiques des lipopeptides, peptidoglycane et de l'acide lipoteichoïque, les TLR4 des lipopolysaccharides (LPS), les TLR5 de la flagelline et TLR9 de certains oligonucléotides bactériens et viraux. Les TLR sont exprimés par les cellules de l'immunité innée comme les cellules M ou les cellules dendritiques et les macrophages. Leur expression dépend de l'espèce et de la localisation. Par exemple, le TLR-4 qui reconnaît les LPS est exprimé dans l'estomac et l'intestin grêle chez le chien et dans tout l'intestin chez le chat.

Concernant le CMH de classe II, son expression varie en fonction de l'espèce et de la localisation. Par exemple, chez le chat, celui-ci n'est pas exprimé par les entérocytes des cryptes et des villosités et de manière occasionnelle par certaines cellules épithéliales proches des plaques de Peyer. Chez le chien, l'expression du CMH II est faible et restreinte aux régions des cryptes dans le duodénum alors qu'elle est forte et présente aussi bien au niveau des cryptes que des villosités dans le jéjunum et l'iléon. Cette expression est maximale chez les entérocytes situés à proximité des plaques de Peyer (Stokes et Waly, 2006).

La réponse immunitaire débute par la reconnaissance d'un antigène contenu dans le tube digestif (d'origine bactérienne, virale, fongique, alimentaire...) par une CPA. La reconnaissance d'un PAMP entraîne l'activation des TLR et la production de cytokines pro inflammatoires et d'autres molécules stimulants la réponse immunitaire (Burgener 2008). Ainsi l'expression d'IL13 induit une production de mucus par les cellules caliciformes, celle d'IL22 stimule la production de peptides anti-bactériens par les cellules épithéliales et la synthèse d'IgA par les plasmocytes, et celle d'IL17 provoque le recrutement de neutrophiles (Debré et Le Gall, 2014). De plus, la CPA envoie alors différents signaux qui permettent l'activation d'un lymphocyte T naïf. Les lymphocytes B peuvent jouer le rôle de CPA mais ils ont besoin de l'interaction avec un lymphocyte T Helper pour achever leur activation. Les lymphocytes T et B activés migrent alors via le réseau lymphatique vers les nœuds lymphatiques mésentériques puis retournent vers la *lamina propria* (figure 8).

Figure 8 : activation et migration des lymphocytes B permettant la production d'IgA
(d'après Allenspach, 2011)



Cette migration nécessite une interaction entre le ligand $\alpha 4 \beta 7$ exprimé par les lymphocytes et la molécule MAD-CAM-1 exprimée par les cellules de l'endothélium vasculaire. Cette expression est restreinte aux cellules de l'endothélium vasculaire du GALT (dans les plaques de Peyer, les nœuds lymphatiques mésentériques, la muqueuse intestinale, la sous muqueuse et la musculature). Durant cette phase, les lymphocytes mûrissent et acquièrent leurs propriétés effectrices (Favre, 2004, Fogle *et al.*, 2007). Une fois revenus à leur site d'origine les lymphocytes B devenus des plasmocytes sécrètent des IgA spécifiques qui s'attaquent à l'agent pathogène et les lymphocytes T exercent une action cytotoxique directe (Favre, 2004). Les IgA sont des acteurs majeurs de l'immunité de la muqueuse parce qu'elles inhibent l'attachement et la pénétration des bactéries et des toxines présentes dans la lumière digestive, préviennent l'absorption de protéines non digérées et les réactions inflammatoires et augmentent la sécrétion de mucus (Swanson *et al.*, 2002). Les cellules productrices d'IgA sont les plus nombreuses, chez le chat, dans la lamina propria de l'intestin grêle, elles représentent de 40 à 80% des plasmocytes. Elles sont plus abondantes lorsqu'on se rapproche de la base des cryptes et globalement leur quantité augmente du duodénum à l'iléon. Chez le chien, on observe au contraire une quantité plus élevée dans le duodénum. Les cellules productrices d'IgM viennent en deuxième position. Une particularité du chat est qu'il possède des lymphocytes intraépithéliaux producteurs d'IgM dans la lamina propria du jéjunum

(Stokes et Waly, 2006). Enfin, les cellules productrices d'IgG sont les moins nombreuses (Zentek et Freiche, 2008).

Les différentes régions du GALT exercent ainsi des fonctions spécifiques : les plaques de Peyer sont les principaux sites d'induction de la réponse immunitaire alors que l'épithélium et la *lamina propria* sont avant tout impliqués dans la surveillance et la lutte contre l'antigène.

iii) Intérêt dans la régulation du microbiote

Ces mécanismes de reconnaissance et de luttes contre les microorganismes présents dans la lumière du tube digestif permettent de s'opposer à leur implantation et leur développement au sein de la muqueuse. Les organismes nocifs sont ainsi détruits dès leur arrivée et les populations commensales sont régulées. En effet, les PAMP des bactéries commensales sont reconnus par le système immunitaire et différenciés de ceux portés par les pathogènes. La réponse immunitaire est alors orientée vers une voie anti-inflammatoire ce qui permet leur tolérance au sein du tube digestif (Bouvard, 2012).

c) Effet barrière

Les populations microbiennes déjà présentes s'opposent à la colonisation par de nouveaux microorganismes. En effet, les nouvelles bactéries qui arrivent dans le tube digestif sont en compétition pour les nutriments, l'eau et les sites de fixation avec celles déjà installées. Il est donc plus difficile de s'y implanter et de s'y multiplier. De plus, le microbiote crée un environnement hostile à d'autres espèces par la sécrétion de métabolites toxiques comme le sulfure d'hydrogène, de substances à activités bactéricides comme les bactériocines, de modifications du pH (Suchodolski, 2005, Colarelli, 2010). C'est pourquoi les jeunes chiens et chats dont la colonisation du tube digestif n'est pas complète présentent plus de risques d'une implantation et d'une multiplication de pathogène comme par exemple *Campylobacter jejuni* (Suchodolski, 2011b).

3) Action du péristaltisme

Le péristaltisme est à la base de la régulation du nombre de microorganismes dans le tube digestif en limitant leur attachement et leur multiplication (Suchodolski, 2011b). Lorsqu'il est altéré, les autres mécanismes de régulation sont insuffisants. Les modifications de la motilité intestinale à la suite d'une intervention chirurgicale peuvent par exemple être à l'origine d'une prolifération bactérienne (Suchodolski, 2005, 2011b). Comme cela a été décrit précédemment, les acides gras issus de la fermentation bactérienne stimulent la motilité intestinale à la fois au niveau de l'intestin grêle et du côlon (Suchodolski, 2011b).

B) Facteurs physiologiques ou pharmacologiques influençant le microbiote intestinal

1) Effet de l'alimentation

La composition de l'alimentation influe sur la nature des espèces présentes. Chez le chien, la quantité et la qualité protéique de la ration influe sur la teneur en *Clostridium Perfringens* dans les fèces (Lubbs *et al.*, 2009). En effet, lorsque les protéines sont peu digestibles ou en grande quantité, une plus grande proportion arrive dans le côlon. La flore protéolytique est alors favorisée et dispose de davantage de substrats pour se développer. Chez le chat, une étude a mis en évidence qu'une ration riche en protéines entraînait une augmentation de la population de *Clostridium Perfringens* mais une diminution importante de celle de *Bifidobacterium*. D'autres espèces comme *Lactobacillus* et *Escherichia coli* n'étaient pas affectées par la variation du taux protéique de la ration (Lubbs *et al.*, 2009). De manière

globale la composition du microbiote est modifiée de façon importante par un régime riche en protéines : le microbiote présent après un régime hyper protéiné ne présente que 40% de similitudes avec celui présent avant. Les changements sont moins marqués avec un régime pauvre en protéine avec 66% de similitude entre les microbiotes présents avant et après. Avec une ration pauvre en protéine on observe une augmentation des *a* et *d* protéobactéries et Clostridiales alors que suite à une ration riche en protéine la prévalence des *c* protéobactéries diminue (Lubbs *et al.*, 2009).

Concernant le taux de fibre de la ration, il semble qu'il ait une influence sur l'activité du microbiote mais qu'il ne modifie pas sa composition. Lorsque l'alimentation comprend 10% de fibres, on observe une diminution des taux de sulfides et d'indole et une augmentation des taux d'acide acétique, propionique et butyrique dans les selles par rapport à ce qu'on retrouve chez des animaux nourris avec une ration sans fibres. Cependant, la composition bactérienne globale des selles reste inchangée (Simpson *et al.*, 2002).

2) Effet de l'âge

La colonisation du tube digestif commence à la naissance par une contamination à partir du tractus génital de la mère puis de l'environnement (Mentula et Kansanterveyslaitos, 2005) C'est chez les chiots de un jour que l'on mesure la plus grande quantité de microorganismes dans l'intestin grêle avec plus de 10^8 CFU/g de contenu digestif (Suchodolski, 2005, 2011b). Ce nombre va ensuite en diminuant et se stabilise vers le 42^{ème} jour de vie. Dans les premières semaines qui suivent la naissance il y a autant de bactéries aérobies qu'anaérobies (Suchodolski, 2011b). Le passage à une alimentation solide constitue une étape dans l'établissement du microbiote digestif car il se modifie considérablement avec une augmentation des bactéries anaérobies strictes et une plus grande diversité d'espèces. Chez des beagles, au cours de la première année de vie, les bactéries les plus nombreuses sont *Bacteroides*, *Eubacteria*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et des coques anaérobies tandis que *Clostridium* et *Streptococcus* augmentent plus tardivement (Mentula et Kansanterveyslaitos, 2005).

Une étude comparant le microbiote de chiens de moins de 12 mois à celui de chiens plus âgés ne montrait aucune différence qualitative ou quantitative entre les deux groupes pour la flore de l'intestin grêle mais les chiens plus âgés avaient davantage de *Bacteroides*, *Clostridium* et *Streptococcus* spp. et moins de *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* spp. au niveau du côlon (Suchodolski, 2005).

3) Effet de la prise de médicaments

a) Anti-acides

De nombreux médicaments vont modifier le microbiote intestinal, notamment les anti-acides gastriques et les antibiotiques. Comme vu précédemment, l'acidité gastrique est à l'origine de la destruction de nombreux microorganismes ingérés et la prise d'anti acide comme les inhibiteurs de la pompe à protons peut induire une augmentation de la quantité de bactéries présentes dans l'estomac, l'intestin grêle et le côlon sans que celle-ci ne soit forcément associée à des troubles digestifs (Garcia-Mazcorroa et Minamoto, 2013).

b) Antibiotiques

L'administration d'antibiotiques chez des chiens ne souffrant d'aucune affection digestive entraîne également des modifications du microbiote à différents niveaux du tube digestif. Suite à un traitement à l'ampicilline, on observe de profonds changements à la fois qualitatifs

et quantitatifs du microbiote fécal. Les bactéries aérobies sont moins nombreuses et de manière plus spécifique, les populations de *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Clostridium* et coques gram positif anaérobies diminuent tandis que les gram-négatifs aérobies et anaérobies augmentent (Mentula et Kansanterveyslaitos, 2005). De même, l'administration de tylosine affecte durablement le microbiote digestif. En effet, même si la population microbienne jéjunale reste assez stable d'un point de vue phylogénétique, certains groupes spécifiques sont très modifiés. Les populations de *Fusobacteria*, *Bacteroidales*, et *Moraxella* diminuent alors que celles de *Enterococcus*, *Pasteurella* spp., et *Dietzia* spp. augmentent (Suchodolski *et al.*, 2009). Les bactéries résistantes à la tylosine comme *Enterococcus* profitent de la niche écologique disponible après la mort des bactéries sensibles (Garcia-Mazcorroa et Minamoto, 2013). Certains changements peuvent apparaître après l'arrêt du traitement et il faut plusieurs semaines pour revenir à la situation initiale. Par exemple, la population d'*Escherichia coli* augmente 14 jours après l'arrêt du traitement et certains groupes présents initialement ne se sont toujours pas reconstitués. Cependant, aucun effet clinique n'est observé (Suchodolski *et al.*, 2009).

C) Altérations du microbiote intestinal dans des situations pathologiques

1) Défaut de sécrétions digestives

Comme vu précédemment, les sécrétions d'acide chlorhydrique dans l'estomac ou de substances antimicrobiennes dans le suc pancréatique permettent une régulation du microbiote. L'altération de ces sécrétions entraîne une augmentation du nombre de microorganismes ainsi qu'une modification des populations bactériennes présentes (Suchodolski, 2005, 2011b). Ces changements peuvent affecter le bon fonctionnement du tube digestif par exemple en augmentant la perméabilité intestinale par altération de la barrière intestinale, en diminuant l'absorption des lipides par déshydroxylation des acides gras, en détruisant des enzymes de la bordure en brosse et des protéines épithéliales de transport, en induisant une malabsorption des vitamines et des nutriments par augmentation de la compétition pour les substrats (Suchodolski, 2011b).

2) Entéropathies chroniques

Différentes maladies intestinales chroniques ont pour origine ou conséquence une modification du microbiote intestinal. Ainsi les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) se développent exclusivement en présence de bactéries et ne sont jamais rencontrées chez des animaux axéniques (Suchodolski, 2011b). Il est supposé que l'inflammation intestinale a pour conséquence une dysbiose vers les bactéries gram négatif (comme les protéobactéries) et une réduction des groupes de bactéries commensales. Le microbiote ne serait alors plus capable de réguler la réponse immunitaire excessive. Une nouvelle hypothèse est que *Campylobacter jejuni* et *Salmonella* provoquent des changements de l'organisation de la muqueuse et du système immunitaire inné à l'origine d'une diminution de la résistance à la colonisation par les bactéries résidentes. Parmi les changements observés chez les chiens et les chats souffrant de MICI on remarque une augmentation de la population d'*Enterobacteriaceae* (dont 30% sont des *Escherichia coli* chez les chats malades), de *Proteobacteria* (comme *Pseudomonas* spp.) dans le duodénum (Suchodolski, 2011b, Ritchie, 2008). Les différences les plus marquées sont observées pour les classes *b*- et *c*-*Proteobacteria* (Suchodolski *et al.*, 2012a). Les chiens atteints montrent une diminution des proportions de *Bacteroidales* et *Clostridiales* (par exemple des genres *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* ou *Dorea*) et les chats une réduction des *Firmicutes*, *Bacteroidete*,

Actinobacteria et de *Clostridium* cluster XI associée à un appauvrissement de la diversité bactérienne globale (figure 9 et 10) (Suchodolski, 2011b, Ritchie, 2008). Le microbiote du côlon est également affecté avec par exemple un enrichissement en *Streptococcus* et *Abiotrophia* spp et *Desulfovibrio* spp. (Suchodolski, 2011b). Selon la phase de la maladie (MICI clinique ou asymptomatique) le microbiote est plus ou moins modifié et se rapproche de celui des animaux sains en période asymptomatique (Suchodolski *et al.*, 2012b).

Figure 9 : abondance de différents groupes bactériens chez des chiens sains (barres vertes) et des chiens atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (barres rouges)

(D'après Minamotoa *et al.*, 2015)

L'analyse discriminante linéaire est une technique d'analyse qui permet de prédire l'appartenance d'un individu à une classe en fonction de ses caractéristiques. Dans ce cas ils montrent que certains groupes bactériens sont plus abondants chez les animaux sains que chez ceux souffrant de MICI et inversement. Ainsi, la première barre verte montre que la famille des *Enterobacteriaceae* est surreprésentée chez les animaux malades.

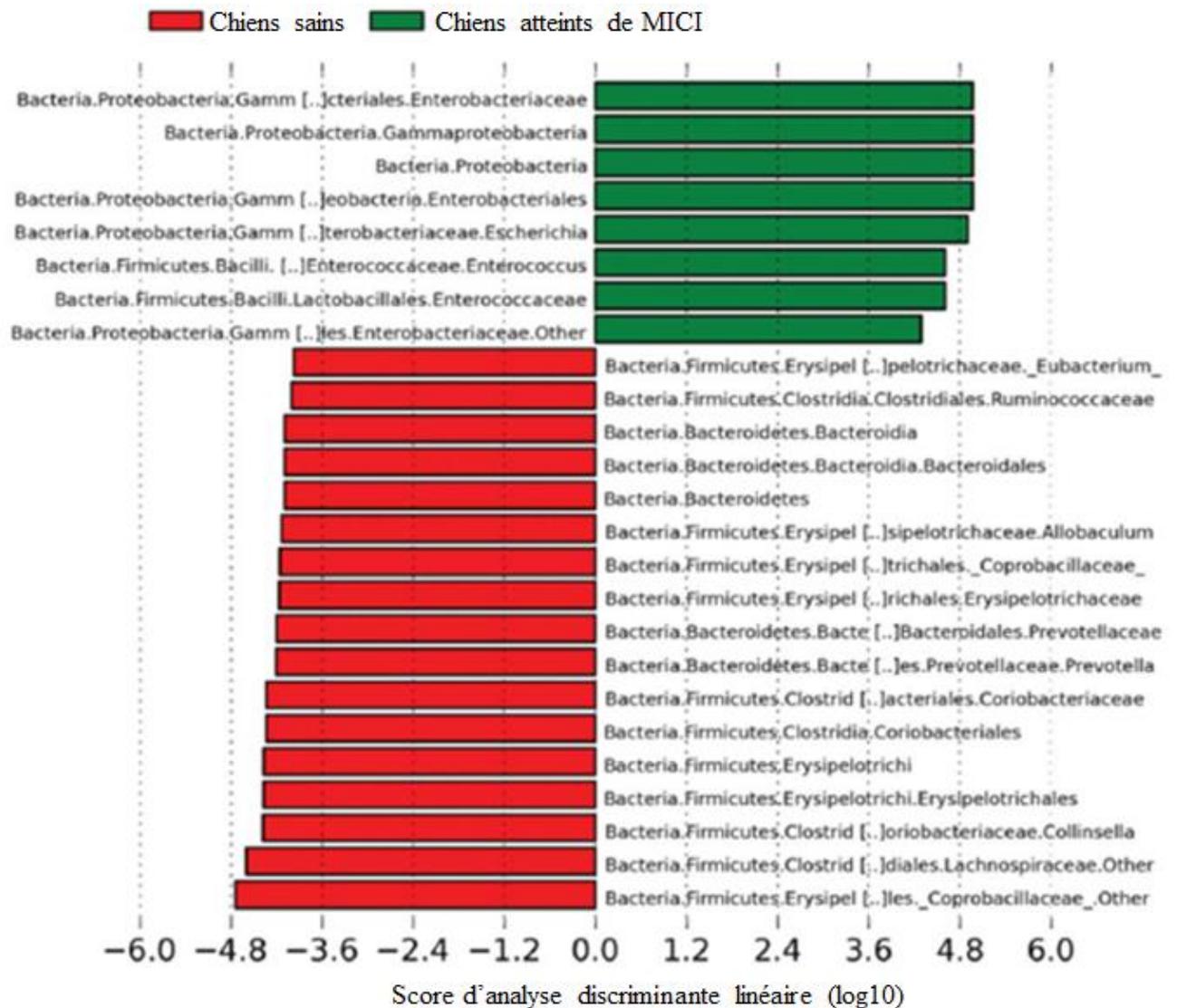
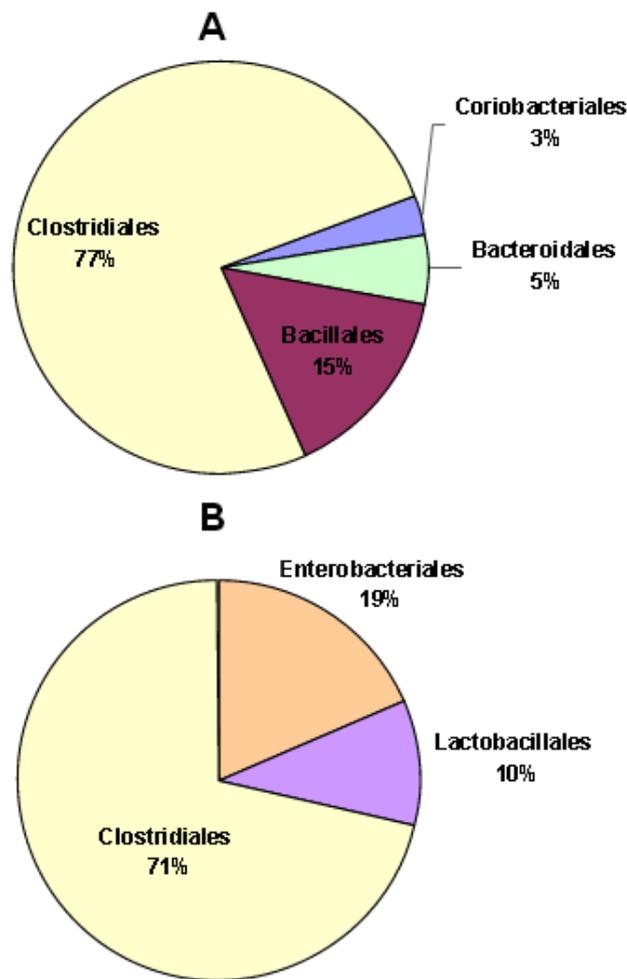


Figure 10 : pourcentage d'ADN 16S appartenant aux principaux ordres bactériens chez des chats contrôles (A) et des chats atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (B)
(D'après Ritchie, 2008)

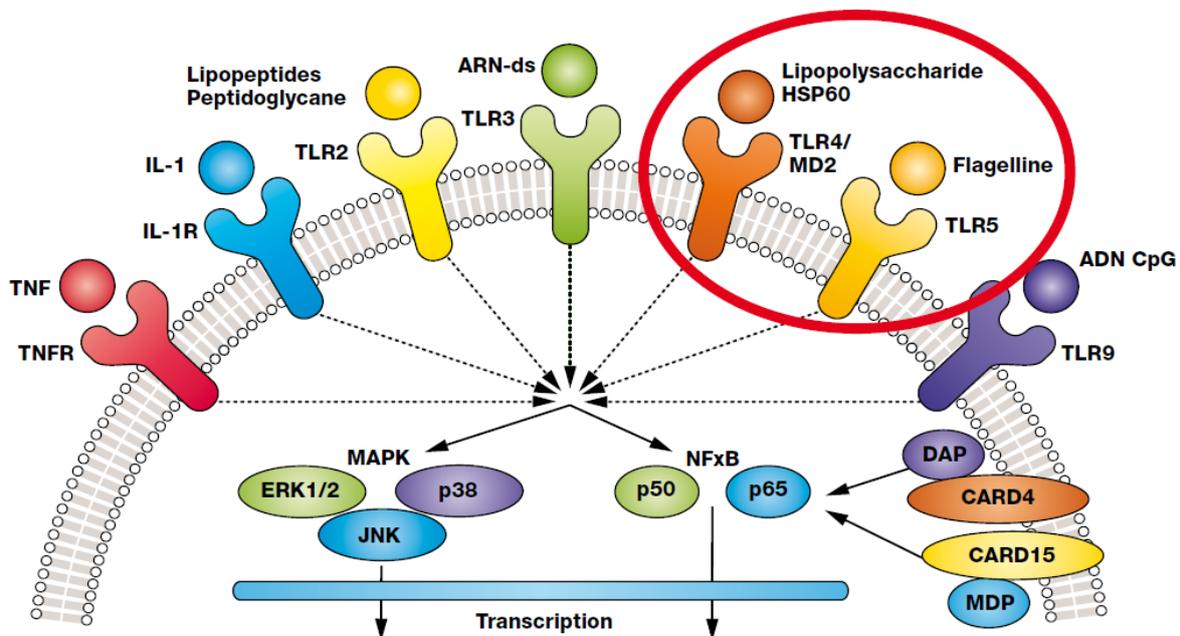


Ces modifications qualitatives et quantitatives du microbiote sont associées à des altérations du fonctionnement du tube digestif. Par exemple, les *Desulfovibrio spp* sont des bactéries productrices potentielles de sulfures toxiques (Suchodolski, 2011b). Chez des animaux atteints de MICI, on observe une diminution de l'activité spécifique de la phosphatase alcaline et des enzymes de la bordure en brosse au niveau de la muqueuse duodénale, une augmentation des enzymes et de la fragilité lysosomale. La perturbation mitochondriale est également accrue. Cela montre que la colonisation bactérienne du duodénum est associée à des altérations des protéines de la muqueuse et des dommages intracellulaires des entérocytes (Fogle et Bisset, 2007). De plus, des analyses sanguines révèlent une surreprésentation de facteurs de transcription et de sécrétions d'origine bactérienne et une sous-représentation du métabolisme des acides aminés. Les métabolites impliqués dans la réponse au stress oxydatif sont également plus abondants (Minamotoa *et al.*, 2015).

Une dérégulation du système immunitaire entraînant une réponse inappropriée au microbiote présent serait à l'origine de la maladie. Par exemple certaines cytokines sont observées chez des animaux souffrant d'entéropathie. L'immunité innée et les TLR en particulier semblent jouer un rôle majeur dans l'apparition de la maladie. L'expression de TLR-2, TLR-4 et TLR-9

à la surface de la muqueuse intestinale est augmentée chez la majorité des chiens atteints (Burgener *et al.*, 2008). Une étude a mis en évidence que chez le berger allemand qui est une race prédisposée aux entéropathies chroniques, l'expression de TLR-2 est augmentée et celle de TLR-5 est diminuée par rapport à ce qui est observé chez des lévriers greyhound. Trois allèles ont été identifiés pour le TLR-5 : deux sont associés à un risque accru de MICI et un est protecteur pour la maladie. Parmi les 4 allèles connus de TLR-4, 2 prédisposent à la maladie mais seulement s'ils sont associés aux allèles à risques de TLR-5 (Fogle et Bissett, 2007). Ces allèles qui prédisposent à l'apparition d'une MICI ne sont pas à l'origine de récepteurs non fonctionnels mais au contraire de leur hyper réactivité aux marqueurs du microbiote. Ainsi pour un allèle délétère de TLR-5 on observe une augmentation marquée des réactions immunitaires suite à la stimulation par la flagelline (figure 11) (Minamotoa *et al.*, 2015).

Figure 11 : diversité des récepteurs transmembranaires aux protéines étrangères et implication de la flagelline microbienne dans l'exacerbation de la réponse immunitaire.
(D'après Suchodolski et Simpson, 2013)



Chez les chats, les MICI impliquent également une hyper réactivité des cellules immunitaires (en particulier les cellules T) aux microorganismes de l'hôte. L'augmentation des populations bactériennes associées à la muqueuse (*Enterobacteriaceae*) est corrélée à la production d'ARNm de certaines cytokines. Les chats malades présentent une augmentation de certains macrophages dans la *lamina propria*, une augmentation de l'expression de molécule de CMH de classe II au niveau de l'épithélium et une augmentation de la réactivité des anticorps aux composants bactériens (Jergens, 2012).

Parmi les maladies digestives induites par un déséquilibre du microbiote, on trouve également la colite granulomateuse du boxer. Celle-ci est associée à la présence d'une bactérie *Escherichia coli* adhérente et invasive (AIEC pour Adherent and Invasive *Escherichia Coli*) retrouvée dans la muqueuse et les macrophages de tous les chiens atteints (Simpson *et al.*, 2006, Suchodolski, 2011b). Cette AIEC possède un phénotype comparable à celui des souches retrouvées dans l'iléon de personnes souffrant de la maladie de Crohn. Ces bactéries

sont capables d'envahir et de se répliquer dans les cellules épithéliales et les macrophages et de stimuler la production de cytokines pro inflammatoires comme TNF- α , IFN- γ , IL8. L'administration d'antibiotique permet une diminution de l'inflammation et une amélioration clinique qui est corrélée à la disparition des bactéries intracellulaires. De plus, suite à l'éradication de ces bactéries, on observe une disparition des lésions histopathologiques inflammatoires de l'intestin. Cela met en évidence le rôle majeur joué par *Escherichia coli* dans l'initiation ou la progression de la maladie (Simpson *et al.*, 2006, Mansfield *et al.*, 2009). Cependant comme cette maladie touche presque exclusivement les Boxer, une prédisposition génétique est suspectée. Un gène codant pour une sous unité du complexe NADPH (nicotinamide adénosine dinucléotide phosphate) des phagocytes serait impliqué. Suite à la mutation de ce complexe, celui-ci serait alors incapable d'éliminer les pathogènes intracellulaires ce qui prédisposerait le chien aux infections chroniques (Suchodolski, 2011b).

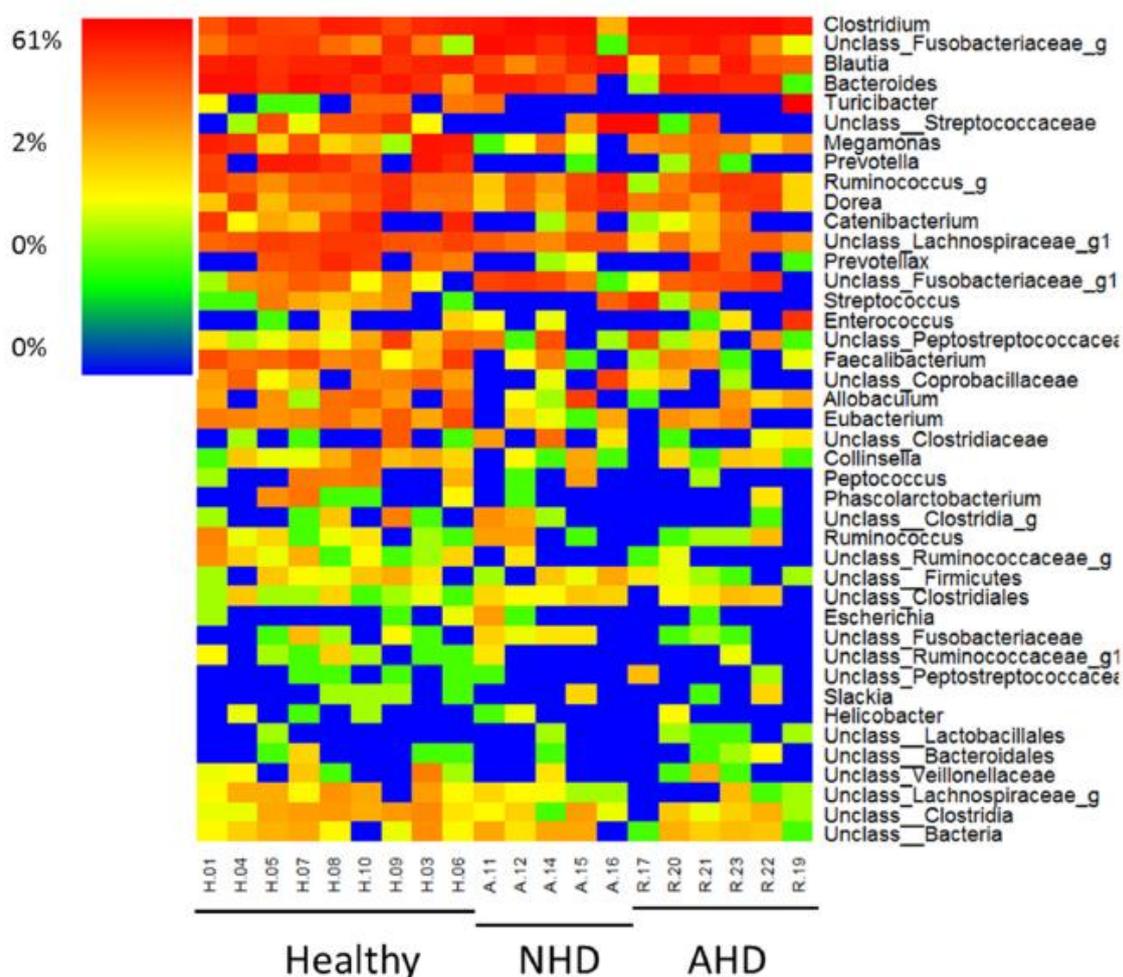
3) Entérite aiguë

Quelle que soit la cause primaire de celle-ci, une diarrhée aiguë est associée à de profonds changements du microbiote notamment si elle est hémorragique. Ces modifications sont différentes de celles observées lors de diarrhée chronique. Globalement on observe une réduction de la diversité microbienne et des populations différentes de celles retrouvées chez l'animal sain (figure 12) (Guard *et al.*, 2015). On peut ainsi noter une diminution des genres *Blautia*, *Faecalibacterium* et *Ruminococcaceae* et du phylum *Bacteroidetes* et une augmentation des genres *Sutterella* et *Clostridium perfringens*.

Figure 12 : abondance des principaux genres bactériens dans des échantillons fécaux de chiens sains (healthy) , présentant une diarrhée aiguë non hémorragique (NHD) et une diarrhée aiguë hémorragique (AHD)

(D'après Guard *et al.*, 2015).

La couleur indique la fréquence d'un groupe bactérien donné dans les fèces chez chaque chien de l'étude. Selon le groupe de chien on remarque que certain groupe bactériens sont absents ou surreprésentés. Par exemple, *Prevotella* est absent chez les chiens malades mais abondants chez la plupart des chiens sains.



Les groupes bactériens diminués sont responsables d'une importante production d'acides gras à chaîne courte ce qui contribue à la fragilité de la santé intestinale dans ce contexte (Suchodolski *et al.*, 2012b, Guard *et al.*, 2015). Ainsi, la concentration fécale en acide propionique est diminuée et est corrélée à la baisse de *Faecalibacterium*. De plus, des modifications de l'expression des gènes bactériens ainsi que du profil sanguin et urinaire de certains métabolites sont présentes ce qui met en évidence l'existence de répercussions systémiques (Guard *et al.*, 2015). Les mêmes phénomènes sont observés chez le chat avec une diminution de la classe *Erysipelotrichi* et du genre *Lactobacillus* associée à des changements d'expression des gènes et des altérations dans le métabolisme des acides gras, la biosynthèse des glycosphingolipides, le métabolisme de la biotine, du tryptophane de l'ascorbate et de l'aldarate (Suchodolski *et al.*, 2015).

Une étude portant sur des chatons de moins de 12 semaines souffrant de diarrhée (quelle que soit la cause de la diarrhée) a mis en évidence des particularités du microbiote associées à de

la mortalité chez ces animaux (Ghosh *et al.*, 2013). Chez les chatons sains, *Enterococcus hirae* est la principale espèce d'entérocoque associée à la muqueuse de l'iléon et adhère uniformément à une grande surface de l'épithélium de l'intestin grêle. Chez les chatons malades, c'est *Enterococcus faecalis* qui est majoritaire à la surface de l'iléon. Il est de plus présent au niveau du côlon ce qui n'est pas le cas de *Enterococcus hirae* et sa répartition est focale. Alors qu'*Enterococcus hirae* possède peu de caractères de virulence, *Enterococcus faecalis* en présente plusieurs (comme la capacité à faire des biofilms ou la présence de facteurs d'adhésions supplémentaire aux cellules épithéliales) ainsi que de multiples résistances aux substances antimicrobiennes. Une deuxième bactérie associée à de la mortalité chez ces chatons est *Escherichia Coli*. Il est retrouvé à la surface de l'épithélium de l'intestin grêle chez les chatons en phase terminale mais pas chez ceux possédant une population d'*Enterococcus hirae* (Ghosh *et al.*, 2013).

4) Maladies métaboliques

En médecine humaine, il a été mis en évidence qu'un appauvrissement du microbiote intestinal chez les personnes souffrant d'obésité était corrélé à un risque accru d'insulino-résistance voir de diabète, de dyslipidémie et à l'installation d'un phénotype inflammatoire avec une infiltration du tissu adipeux par des cellules immunitaires. En effet, l'appauvrissement du microbiote chez ces patients s'accompagne d'une prédominance des bactéries pro-inflammatoires alors que chez ceux qui conservent une diversité microbienne ce sont les bactéries anti-inflammatoires qui sont retrouvées en quantité importante. L'implication du microbiote dans la genèse de troubles métaboliques a été prouvée suite à des expérimentations sur des souris. Des souris axéniques ne développent ni insulino-résistance ni diabète et conservent un poids correct malgré un régime hypercalorique. Cependant la poursuite de ce régime après le transfert d'une flore intestinale provenant de souris obèses entraîne une importante prise de poids. L'hypothèse avancée est que l'augmentation de la fermentation des carbohydrates et donc de la production d'acides gras à chaîne courte est à l'origine d'une augmentation de la quantité d'énergie disponible pour l'hôte (Debré et Le Gall, 2014). En effet, le microbiome caecal des souris obèses est caractérisé par une richesse en gènes codant pour des enzymes impliquées dans le métabolisme des carbohydrates (Handl *et al.*, 2013). La modification du microbiote chez les souris obèses s'accompagne d'une augmentation de l'absorption d'antigènes bactériens comme les LPS aux propriétés très inflammatoires. Suite à l'inactivation des gènes codant pour les récepteurs à ces LPS, les souris soumises à un régime gras ne développent ni obésité ni diabète. Au contraire, la perfusion continue de LPS entraîne une infiltration du tissu adipeux par des macrophages, une prise de poids, une intolérance au glucose, une insulino-résistance et le stockage de lipides dans le foie. Chez les souris diabétiques, des bactéries du tractus digestif non détruites après phagocytose, se retrouvent dans les tissus périphériques et sont à l'origine d'une inflammation chronique et d'une prolifération des préadipocytes (Debré et Le Gall, 2014).

Bien que peu d'études aient été réalisées chez les carnivores domestiques, il a été mis en évidence que la flore du côlon était modifiée chez des chiens obèses par rapport à des chiens sains : une étude a montré une réduction de la diversité des bactéries présentes chez les chiens obèses ainsi qu'une modification du phylum le plus abondant : *Firmicutes* chez les chiens sains et *Proteobacteria* chez les obèses (Park *et al.*, 2015).

Plus spécifiquement, l'ordre des *Clostridiales* et le genre *Lactobacillus* sont bien plus abondants chez les chiens sains. Au contraire, on retrouve une plus grande quantité de *Pseudomonadales* chez les chiens obèses. Cet enrichissement en bactéries gram négatives pourrait influencer le taux de LPS dans les intestins et être associé à une inflammation

chronique chez les obèses (Park *et al.*, 2015). Une autre étude a mené à des résultats contradictoires avec en particulier une même diversité du microbiote chez des chiens sains et obèses et une prédominance du phylum *Firmicutes*. Une différence significative concerne le genre *Roseburia* de l'ordre des Clostridiales, plus abondant dans les fèces de chiens obèses. De même, suite au passage à une ration ad libitum, on observe une augmentation des *Clostridiales* chez des beagles d'expérimentation (Handl *et al.*, 2013). Ces résultats contradictoires pourraient être liés au fait que les chiens étudiés étaient des chiens de propriétaires, de races différentes, vivants dans des environnements variés et recevant une alimentation différente.

5) Cancers digestifs

Chez l'homme, l'altération du microbiote semble impliquée dans l'apparition de certaines tumeurs digestives comme l'hépatocarcinome ou les cancers colorectaux. Ainsi, l'activation de la voie TLR-4 par les LPS favorise la prolifération hépatocytaire via la production de TNF α et d'IL6 et la production d'une substance mitogène, l'épiréguline, ce qui contribue au développement d'un hépatocarcinome. Un autre facteur de risque est le passage de LPS dans la circulation sanguine suite à une atteinte de la barrière intestinale. Ceux-ci sont à l'origine de lésions inflammatoires hépatiques par leur action sur les hépatocytes et les cellules étoilées et activent des mécanismes de prolifération tumorale. La neutralisation des LPS circulants par une antibiothérapie ou l'interruption de la voie LPS/TLR-4 par une action sur le gène TLR-4 empêche l'apparition et le développement de l'hépatocarcinome. Des expérimentations sur des souris ont confirmé l'implication du microbiote digestif dans l'apparition d'une inflammation hépatique pouvant favoriser la carcinogénèse. En effet, le transfert du microbiote intestinal d'une souris obèse chez une souris axénique provoque l'apparition d'une stéatose hépatique ou d'une stéato-hépatite (Debré et Le Gall, 2014).

Chez des patients souffrant de cancers colorectaux, l'analyse des selles révèle une modification importante du microbiote par rapport à des sujets sains : les anaérobies du groupe *Bacteroides-Prevotella* responsables de la production de toxines inflammatoires sont plus nombreuses alors que les bactéries synthétisant du butyrate sont moins présentes. Plus particulièrement au contact de la tumeur on observe une augmentation des *Bacteroides* et une diminution des *Firmicutes*. Des études ont été réalisées chez des souris mutées qui développent systématiquement une colite puis un adénocarcinome et présentent un microbiote digestif anormal (Debré et Le Gall, 2014). L'administration d'antibiotiques permet de diminuer la sévérité de la maladie ce qui laisse supposer que l'altération du microbiote n'est pas seulement une conséquence de la tumeur mais joue un rôle dans son apparition et sa progression. Des tumeurs ont pu également être provoquées chez des souris suite à l'administration de souches d'*Escherichia Coli* porteur d'un gène codant pour une toxine induisant une instabilité génétique par cassure de l'ADN (Debré et Le Gall, 2014). De même, des souris mutées pour un facteur intervenant dans la régénération de l'épithélium et la cicatrisation présentent une modification du microbiote associée à une augmentation de la tumorigénèse. Ce risque est transmis aux souris normales en cas de cohabitation probablement en raison de coprophagie ce qui met en évidence l'importance du microbiote dans l'apparition de cancers digestifs (Debré et Le Gall, 2014).

III Intérêt des probiotiques et des prébiotiques en gastroentérologie vétérinaire

Par son action immunitaire, structurale et énergétique, le microbiote intestinal joue un rôle primordial dans la physiologie de l'hôte. Lorsqu'il est altéré les conséquences sont en général majeures et peuvent même menacer la vie de l'hôte. La restauration d'un microbiote normal fait donc partie de la thérapeutique de certaines maladies comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin qui sont associées à de profondes altérations de la flore digestive. C'est dans cette optique que les prébiotiques et probiotiques sont prescrits : leur objectif est de favoriser une flore au rôle « bénéfique » tout en limitant le développement de germes délétères pour l'organisme.

A) Utilisation en médecine humaine

1) Description des pré- et probiotiques utilisés

Les espèces de probiotiques les plus fréquemment utilisées sont *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* mais on rencontre aussi la levure *Saccharomyces cerevisiae* et certaines espèces d'*Escherichia coli*, *Enterococcus* et de *Bacillus* (figure 13). Malgré l'absence de définition légale du terme de probiotique, l'efficacité d'un produit commercialisé en tant que « probiotique » devrait avoir été prouvée par des études contrôlées chez l'homme et les résultats obtenus pour une souche spécifique ne peuvent être étendus à d'autres. La désignation de chaque souche bactérienne est donc très importante : chacune est identifiée par son nom de genre et d'espèce et des caractères alphanumériques (figure 13).

Figure 13 : diversité des souches probiotiques utilisées en médecine humaine
(D'après Guarner *et al.*, 2011)

Souches (désignations alternatives)	Nom commercial	Fabricant
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN 173 010	Activia	Danone/Dannon
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb-12	Chr. Hansen	
<i>Bifidobacterium breve</i> Yakult	Bifiene	Yakult
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	Align	Procter & Gamble
<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 (DR10)	Howaru Bifido	Danisco
<i>Bifidobacterium longum</i> BB536		Morinaga Milk Industry
<i>Enterococcus</i> LAB SF 68	Bioflorin	Cerbios-Pharma
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Mutaflor	Ardeypharm
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM		Danisco
<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001	Actimel, DanActive	Danone/Dannon
<i>Lactobacillus casei</i> CRL431		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus casei</i> F19	Cultura	Arla Foods
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	Yakult	Yakult
<i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 (Lj1)	LC1	Nestlé
<i>Lactococcus lactis</i> L1A	Norrmejerier	
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299V	GoodBelly, ProViva	NextFoods Probi
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	L. reuteri Protectis	BioGaia
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 53013 (LGG)	Vifit et autres	Valio
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LB21	Verum	Norrmejerier
<i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (<i>boulardii</i>) Iyo	DiarSafe, Ultralevure, etc.	Wren Laboratories, Biocodex, etc.

Les formes de probiotiques les plus courantes sont les produits laitiers et les aliments supplémentés en probiotiques. Il existe aussi des formulations sous forme de comprimés, capsules et sachets dans lesquels les bactéries sont lyophilisées. La galénique et les substances associées aux bactéries pour permettre leur transport jusqu'aux intestins ont une importance majeure car ils participent à leur viabilité. Certains probiotiques démontrés efficaces et administrés à une dose correcte, peuvent être sans effet si la formulation du produit ne permet pas d'éviter une altération avant l'arrivée dans l'intestin (par exemple par l'acide chlorhydrique gastrique).

Une majorité des prébiotiques utilisés sont des polysaccharides utilisés comme ingrédients alimentaires. Parmi eux on trouve l'oligofructose, l'inuline, les galacto-oligosaccharides. Le lactulose et les oligosaccharides du lait maternel sont également fréquemment employés (Guarner *et al.*, 2011).

2) Utilisation en gastro-entérologie

Les indications sont nombreuses et concernent à la fois les phénomènes aigus comme les diarrhées aiguës et les maladies plus chroniques comme la maladie de Crohn. Leur utilisation peut aussi être préventive afin d'éviter l'apparition d'un déséquilibre par exemple lors de traitement antibiotique.

a) *Utilisation lors de diarrhées aiguës*

L'efficacité des probiotiques dans le traitement des diarrhées aiguës a été prouvée par de nombreuses études. Différentes souches sont utiles pour diminuer la sévérité et la durée de diarrhées infectieuses aiguës en particulier chez les enfants (notamment *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Saccharomyces boulardii*) (Szajewska *et al.*, 2013, Guarino *et al.*, 2014). La durée de la diarrhée est réduite d'environ un jour, le risque qu'elle se prolonge plus de 4 jours est fortement diminué et chez des enfants hospitalisés la durée d'hospitalisation est plus courte de presque une journée (Guarino *et al.*, 2014, Pérez, 2015). Les meilleurs résultats sont obtenus pour les diarrhées virales par rapport à celles d'origine bactérienne ou parasitaire (Guarner *et al.*, 2011). Des études sur l'efficacité de l'association de différentes souches probiotiques et de prébiotiques comme des fructo-oligosaccharides ou l'arabinogalactan et des xylo-oligosaccharides ont mis en évidence une diminution de la durée et de la gravité des symptômes et un moindre recours à d'autres médicaments chez les patients traités par rapport à ceux recevant un placebo (Guarino *et al.*, 2014).

b) *Utilisation dans les maladies inflammatoires intestinales*

Colite ulcéreuse : différentes souches de probiotiques sont efficaces aussi bien pendant les phases aiguës que pendant les phases de rémission. Celles-ci peuvent être associées avec d'autres traitements ou peuvent même se substituer à certaines molécules dans le maintien des phases de rémission (notamment la mesalazine ou acide 5-aminosalicylique aux propriétés anti-inflammatoires). En particulier le probiotique VSL#3 contenant 4 souches de *Lactobacillus*, trois souches de *Bifidobacterium* et une souche de *Streptococcus* a montré de bons résultats dans le maintien de la rémission chez des patients qui souffraient d'allergie ou d'intolérance à la mesalazine (habituellement utilisée dans ce cas). De même son efficacité en phase aiguë a été prouvée chez les enfants et les adultes : il potentialise les effets de la balsalazide (molécule libérant de la mesalazine) permettant ainsi d'utiliser des doses plus faibles tout en assurant une transition plus rapide vers une phase de rémission et une amélioration significative du bien être des patients (Guarino *et al.*, 2014, Saez-Lara *et al.*, 2015). Une étude a mis en évidence que l'utilisation d'un symbiotique associant *Bifidobacterium longum* et du *Psyllium* possédait une efficacité supérieure au probiotique seul et permettait une meilleure amélioration clinique (Saez-Lara *et al.*, 2015).

Maladie de Crohn : il s'agit d'une inflammation chronique de l'intestin qui a pour origine une réponse anormale des lymphocytes T au microbiote intestinal. Elle s'apparente à la maladie inflammatoire chronique de l'intestin chez les carnivores domestiques et comprend des phases actives pendant lesquelles les symptômes sont importants et des phases de rémission. Des études sur certaines souches probiotiques n'ont montré aucune différence dans la durée de rémission ou la gravité des lésions entre les patients qui recevaient le probiotique et ceux qui recevaient un placebo (Guarino *et al.*, 2014, Saez-Lara *et al.*, 2015). Cependant en phase aiguë de la maladie, différents symbiotiques se sont révélés efficaces comme par exemple l'association de *Bifidobacterium longum* et d'inuline et d'oligofructose. Les patients recevant le symbiotique présentent une amélioration clinique et histologique par rapport à ceux recevant un placebo et aucun effet secondaire n'a été observé (Saez-Lara *et al.*, 2015).

Syndrome du côlon irritable : certains probiotiques et symbiotiques permettent une diminution de la douleur abdominale et une amélioration globale des symptômes chez l'adulte comme chez l'enfant (Didari, 2015, Saez-Lara *et al.*, 2015).

Pochite : cette affection survient suite à une anastomose iléo-anale et correspond à une inflammation du réservoir iléal. Les probiotiques sont efficaces pour empêcher son apparition après la chirurgie ou une rechute après guérison mais également dans le traitement des pochites actives modérées. Ainsi dans une étude utilisant le probiotique VSL#3, 70% des patients présentaient une rémission complète à la fin du traitement (Saez-Lara *et al.*, 2015).

c) Utilisation préventive

Les probiotiques sont également utiles en prévention des maladies nosocomiales lors d'hospitalisation. Une étude chez des enfants a mis en évidence que les patients qui ne recevaient pas de probiotiques (*Lactobacillus Rhamnosus* GG) avaient presque 3 fois plus de risque de présenter une infection gastro-intestinale nosocomiale (Hojsak *et al.*, 2010). De même, pour l'entéocolite nécrosante qui touche les prématurés, l'administration de probiotiques permet de réduire l'incidence de cette affection ainsi que la mortalité associée (AlFaleh et Anabrees, 2014). Enfin, une troisième application préventive concerne la lutte contre les diarrhées induites par les antibiotiques. Les patients recevant des antibiotiques présentent des modifications qualitatives et quantitatives du microbiote qui peuvent être à l'origine de troubles digestifs et prédisposent à des infections par *Clostridium Difficile* en milieu hospitalier. Pour cette dernière indication la souche *Lactobacillus Casei* DN-114 001 a montré son efficacité chez des adultes hospitalisés. Les souches *Lactobacillus Rhamnosus* GG et *Saccharomyces Boulardii* sont également utilisées (Guarner *et al.*, 2011)

Dans le traitement des affections dues à *Helicobacter Pylori*, les probiotiques utilisés en association avec un traitement antibiotique permettent une amélioration des taux de guérison ainsi qu'une réduction des effets secondaires observés (Lv *et al.*, 2015)

De nombreuses études *in vitro* ont mis en évidence les propriétés anti-cancéreuses de différents probiotiques et prébiotiques mais peu ont été réalisées *in vivo* chez l'humain. Ceux-ci permettraient de diminuer certains marqueurs favorisant le cancer colorectal et seraient donc intéressants en prévention chez les patients à risque (Pool-Zobel et Sauer, 2007, Guarner *et al.*, 2011).

3) Utilisation en allergologie autre que digestive

L'intérêt des probiotiques en allergologie dans le traitement ou la prévention de l'asthme ou de l'allergie alimentaire est encore incertaine. Peu d'études rigoureuses ont été réalisées et les résultats obtenus ne sont pas en faveur d'une bonne efficacité. Le traitement de l'eczéma chez les enfants fait cependant exception. Il a été mis en évidence que l'administration de probiotiques en fin de grossesse chez la femme enceinte ou pendant l'allaitement permettait une diminution du risque d'eczéma chez l'enfant. De même, l'administration directe aux enfants limite le risque d'apparition d'eczéma. C'est pourquoi, l'organisation mondiale d'allergologie a recommandé la prise de probiotiques aux femmes enceintes ou allaitantes à risque (c'est-à-dire ayant des antécédents d'allergie alimentaire, asthme, rhinite...) et aux enfants à risques (Fiocchi *et al.*, 2015).

B) Utilisation des prébiotiques chez le chien et le chat

Différents prébiotiques ont fait l'objet de plusieurs études en majorité chez les chiens mais également chez les chats. Les résultats obtenus sont variables selon les études notamment selon le type de prébiotique utilisé et le taux inclus dans la ration mais également en fonction de la composition de la ration de base. En effet, l'origine des protéines (animales ou végétales) ou la nature des végétaux utilisés comme source de glucides qui peuvent contenir naturellement une certaine quantité de prébiotique sont susceptibles d'influer sur les résultats observés (Flickinger et Fahey, 2002, Propst *et al.*, 2003). La quantité de prébiotiques que l'on

peut ajouter à la ration est limitée par la tolérance de l'animal qui présente une altération de la qualité des selles lorsque le pourcentage devient trop élevé. Par exemple, le chien tolère en général jusqu'à 7% d'inuline et 6% de scFOS dans la ration sans modification de la qualité des selles (Barry *et al.*, 2009). La plupart des études réalisées ont testé des doses de prébiotiques comprises entre 0,3 et 4%.

Les effets recherchés sont : la sélection de populations bactériennes considérées comme bénéfiques, la stimulation de la production d'acides gras à chaînes courtes, la réduction de la concentration en métabolites bactériens carcinogènes et la stimulation de l'immunité de l'hôte. Certains effets peuvent être complémentaires : par exemple la production d'AGCC est intéressante d'un point de vue énergétique et métabolique mais est également à l'origine d'une diminution du pH ce qui crée un environnement défavorable au développement de certaines bactéries potentiellement pathogènes comme *Clostridium perfringens* ou *Escherichia coli* (Kanakupt *et al.*, 2011). Il a été suggéré que les prébiotiques permettraient également de réduire la production de différents métabolites responsables de l'odeur des selles mais les études réalisées ont montré qu'ils étaient inefficaces sur ce point excepté pour le lactosucrose (Terada *et al.*, 1993, Verbrugghe *et al.*, 2010).

Le tableau 3 récapitule les prébiotiques disponibles sur le marché vétérinaire, leur nom déposé et le laboratoire les commercialisant.

Tableau 3 : prébiotiques vétérinaires ayant une indication digestive chez le chien et le chat

(FOS : fructo-oligosaccharides MOS : Mannane-Oligosaccharide)

Prébiotique	Nom commercial	Laboratoire
FOS	Diarsanyl	Ceva santé animale
FOS (associé à des probiotiques)	Synbiotic D-C Pro-kolin	TVM TV
Inuline (associée à des probiotiques)	Nova probiotics	Nova
MOS (associé à des probiotiques)	Canikur-pro Ultradial	Boehringer MP labo
FOS, MOS (associé à des probiotiques)	Enteromicro Fidavet benedyn, Fidavet kaodyn, Fidavet fiberdyn Canigest Pet phos senior Yumpro bioactiv	MP labo Elanco TRM Sogeval Lintbells
FOS et/ou MOS et/ou inuline	Certaines croquettes à la fois dans les gammes physiologiques et/ ou thérapeutiques.	Tous les fabricants d'aliments diététiques vétérinaires (Hill's, Royal canin, Virbac...).
Information non disponible	Facteurs d'Assimilation-Process (FAP)	Original process

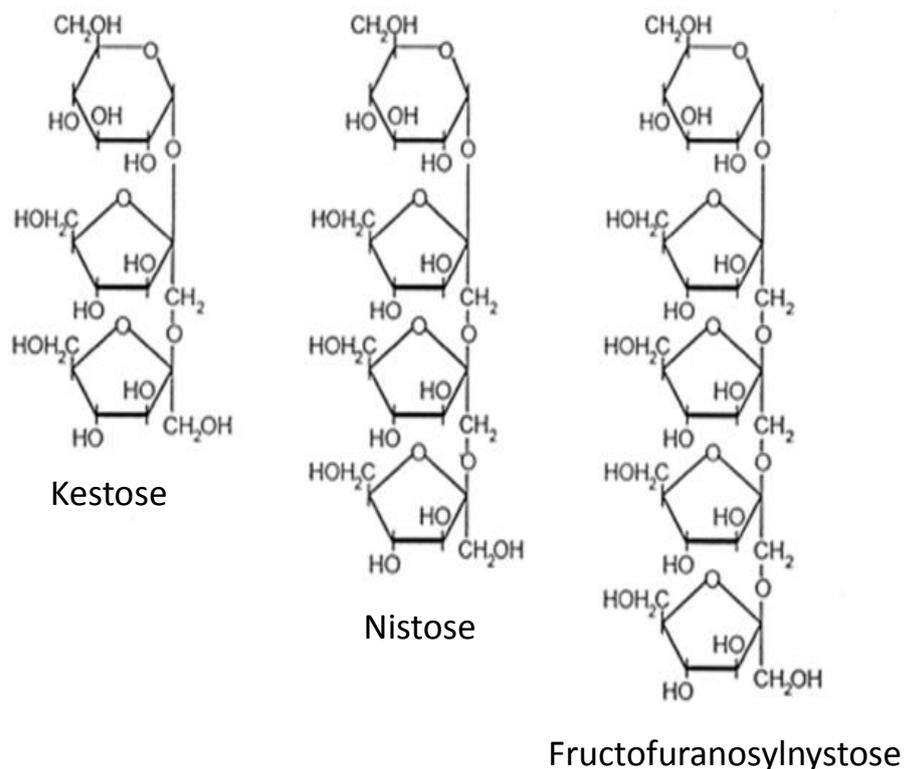
1) Fructo-oligosaccharides à chaînes courtes

a) Structure

Les fructo-oligosaccharides à chaînes courtes ou (scFOS), sont des substances de la famille des fructanes (homopolymères de fructose synthétisés à partir du saccharose). Ils sont obtenus par élongation enzymatique du saccharose suite à sa fermentation et sont composés

d'un mélange de kestose (glucose-fructose-fructose), nystose (glucose-3fructoses) et fructosylnystose (glucose-4fructoses) (figure 14). Leur degré moyen de polymérisation est de 3,6 (Agostoni *et al.*, 2011). Les unités de fructose sont reliées par des liaisons $\beta(2-1)$ et la molécule de glucose terminale est attachée par une liaison $\alpha(1-2)$ (Bogusławska-Tryk *et al.*, 2012). Ces liaisons β ne peuvent être détruites par les enzymes digestives endogènes des carnivores domestiques ce qui explique que les FOS arrivent intacts dans le tube digestif où ils sont fermentés par des microorganismes.

Figure 14 : structure chimique des fructo-oligosaccharides
(D'après Guimaraes, 2012)



b) Production et commercialisation

Les scFOS sont naturellement présents dans certains fruits et légumes et dans les céréales. Ils sont fabriqués synthétiquement à échelle industrielle grâce à des enzymes issues de champignons comme *Aureobasidium sp.* ou *Aspergillus niger* qui créent des liaisons $\beta(2-1)$ entre 2 molécules de fructose (Borromei *et al.*, 2009). En Europe, c'est la société Beghin Meiji qui commercialise des FOS produits industriellement. Ceux-ci sont ajoutés à certains aliments pour chiens et chats et sont également présents dans divers compléments alimentaires.

c) Intérêt chez les carnivores domestiques

Chez les chats, une supplémentation en scFOS à 1% entraîne une augmentation de la concentration fécale en acétate, en acides gras à chaîne ramifiée et tend à augmenter celle en butyrate (Kanakupt *et al.*, 2011). De même chez le chien, les FOS augmentent la quantité en AGCC dans les selles (Propst *et al.*, 2003). En revanche, l'ajout de 0,5% n'est pas suffisant

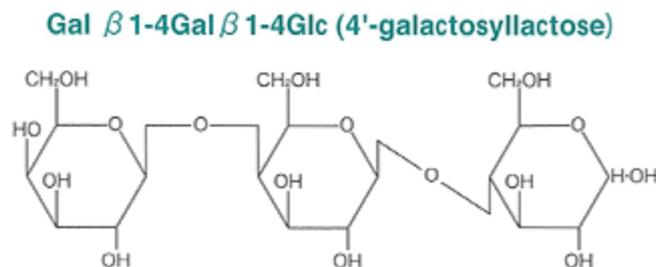
pour modifier les concentrations en AGCC. Comme les scFOS sont fermentés plus rapidement que d'autres fructanes il est possible que les AGCC produits par de petites quantités de FOS soient absorbés en totalité dans le tube digestif et ainsi ne modifient pas les concentrations fécales (Flickinger *et al.*, 2003). Chez le chien, certaines études utilisant de faibles quantités de FOS concluent à l'absence de modification de la concentration fécale en ammoniac ou en composés phénoliques ou indoliques alors qu'une autre met en évidence une diminution de la quantité globale d'indole et phénols pour une supplémentation à 2g de FOS par jour (soit environ 0,5%) (Swanson *et al.*, 2002, Flickinger *et al.*, 2003, Kanakupt *et al.*, 2011). En revanche on observe une diminution de la concentration fécale en tryptamine probablement en raison de la diminution de la digestibilité en protéine. Celle-ci intervient dans le développement des cellules de la muqueuse intestinale et dans leurs mécanismes de réparation, sa diminution est donc un aspect négatif de la supplémentation. De même, chez le chat, après une supplémentation importante (4%), on observe une augmentation de la concentration fécale en ammoniac, indole et 4 methyl phenol. De plus, la cadaverine, la putrescine, la tryptamine et les amines totales fécales augmentent alors que la tyramine diminue (Barry *et al.*, 2010). Chez le chien, de faibles quantités de FOS ne permettent pas de modifier la flore microbienne mais l'ajout de 0,5% de scFOS augmente la concentration fécale en *Bifidobacterium* spp. Lorsque la supplémentation est de 4g de FOS et 2g de mannane-oligosaccharide ou 1,5% de scFOS on observe une augmentation des concentrations en *Bifidobacterium* spp. et *Lactobacillus* spp. (Kanakupt *et al.*, 2011). De même, la quantité d'aérobies dans les selles augmente linéairement avec la supplémentation en FOS et celle en *Clostridium perfringens* tend à décroître (Flickinger *et al.*, 2003). Chez le chat, l'ajout de 4% de FOS entraîne une augmentation de la quantité fécale de *Bifidobacterium* spp. et une diminution de celle d'*Escherichia coli* (Barry *et al.*, 2010). Les FOS peuvent également modifier le métabolisme de l'hôte et agir sur certains paramètres comme par exemple le taux de glucose, d'urée ou de triglycérides. En effet, des chiens sains nourris avec une ration contenant 10% d'un mélange de FOS et de fibres de betterave sucrière présentaient un taux de glucose, urée et triglycéride plus bas et des taux préprandiaux d'urée, cholestérol et triglycérides diminués au fil des semaines (Diez *et al.*, 1997). Enfin, les taux sanguins de cellules immunitaires ne sont pas affectés par l'administration de FOS mais les concentrations iléales en IgA sont plus élevées après l'ajout d'1g de FOS et d'1g de MOS ce qui suggère une augmentation des capacités immunitaires locales et donc une meilleure protection contre une invasion par des pathogènes (Swanson *et al.*, 2002, Kanakupt *et al.*, 2011). Une supplémentation de 0,2 ou 0,4% est insuffisante pour modifier le taux d'IgA iléal (Barry *et al.*, 2009). Dans une étude portant sur des chiots de 12 semaines nourris avec une ration contenant 1% de scFOS puis infectés par *Salmonella typhimurium* DT104 on observe une diminution de la prise alimentaire plus modérée, une diminution des ulcérations intestinales par rapport aux chiots non supplémentés et aucune modification de la quantité de transporteur glucose sodium dépendant dans l'iléon (Apanavicius *et al.*, 2007).

2) Galacto-oligosaccharides

a) Structure

Les galacto-oligosaccharides (GOS) sont des substances naturellement présentes dans les graines de légumes secs. Chimiquement, ils se définissent comme des chaînes de molécules de galactose de longueur variable se terminant le plus souvent par une liaison β -glycosidique avec une molécule de glucose (figure 15). En général, on compte entre 1 et 7 unités de galactose par GOS (Torres *et al.*, 2010).

Figure 15 : structure de base d'un galacto-oligosaccharide
(D'après la page internet de Yakult Pharmaceutical Industry Co.)



b) Production et commercialisation

Ils sont synthétisés industriellement par catalyse enzymatique à partir du lactose grâce à une glycosyltransférase ou une glycoside hydrolase provenant de champignons, de bactéries ou d'archées (Torres *et al.*, 2010)

Actuellement, ils sont utilisés dans certains aliments industriels pour chiens et chats.

c) Intérêt chez les carnivores domestiques

Chez le chat, la concentration en métabolites bactériens comme les composés phénoliques et indoliques, l'ammoniac ou les amines biogènes n'est pas modifiée par l'ajout de 0,5% de GOS ou 0,5% de GOS et 0,5% de scFOS (Kanakupt *et al.*, 2011). Avec la ration mixte à 1% de supplémentation (GOS + scFOS) on observe une augmentation en acétate fécale et en acides gras à chaînes ramifiées et une tendance à l'augmentation en butyrate. Cependant des quantités inférieures de GOS n'impactent pas les concentrations fécales en AGCC. En revanche, une proportion de 0,5% de GOS suffit à augmenter la concentration fécale en *Bifidobacterium spp.* Les autres populations bactériennes ne sont pas modifiées (Kanakupt *et al.*, 2011). Peu d'études ont été réalisées chez le chien. Des études *in vitro* évaluant l'impact des GOS sur les populations bactériennes fécales ont mis en évidence une diminution des *Clostridium* de groupe I et II après 24h de fermentation et une augmentation des populations de *Bifidobacterium spp.* ainsi qu'une élévation importante de la quantité d'AGCC (Ogué-Bon *et al.*, 2010).

3) Inuline et oligofructose

a) Structure

L'inuline se présente sous la forme d'un polymère de fructose de longueur variable, de 2 à 70 unités avec une moyenne de 20 unités (Bogusławska-Tryk *et al.*, 2012). Le degré de polymérisation dépend entre autre de la source et du stade de croissance du végétal (Borromei *et al.*, 2009). La plupart de ces chaînes de molécules de fructose liées par des liaisons $\beta(2-1)$ sont attachées à une molécule de glucose par une liaison $\alpha(1-2)$ (Bogusławska-Tryk *et al.*, 2012). L'oligofructose est un produit de la dégradation enzymatique de l'inuline par des endoglycosidases. C'est un polymère de fructose dont le degré de polymérisation est inférieur à 10. Lorsque ce polymère se termine par une molécule de glucose on parle de fructo-oligosaccharide (Borromei *et al.*, 2009).

b) Production et commercialisation

L'inuline et l'oligofructose (OF) sont des fructanes présents naturellement dans de nombreux végétaux notamment dans la chicorée, le topinambour, l'artichaut, l'asperge, l'ail, la banane ou l'oignon mais également dans les céréales à moindre concentration. L'inuline utilisée dans l'alimentation animale est issue de la racine de chicorée. On la trouve dans de nombreux aliments pour chiens et chats et dans différentes préparations symbiotiques.

c) Intérêt de l'oligofructose chez les carnivores domestiques

Suite à une supplémentation de 3g/j chez des beagles on observe une tendance à la réduction de la concentration en *Clostridium Perfringens* et une augmentation des bactéries aérobies totales dans les selles (Flickinger *et al.*, 2002). Les concentrations en *Bifidobacteria* ou *Lactobacilli* considérées comme des bactéries favorables à la santé de l'hôte par leur production d'acides gras à chaînes courtes ne sont pas modifiées. Lorsque la complémentation est augmentée à 9g/kg/j ou 4% de la ration on observe une augmentation de la population de *Bifidobacteria* (Flickinger *et al.*, 2002, Kanakupt *et al.*, 2011). Des modifications sont aussi présentes dans l'intestin grêle, après une supplémentation à 1% d'OF la quantité d'aérobies et d'anaérobies facultatives est diminuée dans la lumière du duodénum et la partie proximale du jéjunum ainsi que sur la muqueuse duodénale (Hussein *et al.*, 1999). Chez le chat, une ration à 0,75% d'OF entraîne une augmentation de la concentration fécale en *Lactobacilli* et une diminution en *Clostridium perfringens* et *Escherichia coli* (Hussein *et al.*, 1999). Une supplémentation à 0,9% ne modifie pas le pH des selles (ce qui pourrait être associé à un changement de la flore avec une augmentation des bactéries lactiques) mais entraîne une tendance à la diminution des aérobies dans les selles et à l'augmentation du ratio *Bifidobacteria* sur anaérobies totales. Une autre étude utilisant une ration différente et un autre pourcentage d'oligofructose avait observé une augmentation de la quantité d'aérobies. De plus, on observe une tendance à la baisse de la quantité d'ammoniac (Flickinger *et al.*, 2003). Une hypothèse est que le prébiotique stimule le métabolisme bactérien et augmente l'incorporation de l'ammoniac par les bactéries. Cependant une autre étude utilisant la même supplémentation avait conclu à un résultat inverse (augmentation de la concentration fécale en ammoniac). De même, pour la même supplémentation en OF, une étude avait conclu à une absence d'effet sur les amines fécales et les composés de putréfaction alors que d'autres avaient observé une augmentation des concentrations fécales en putrescine, cadaverine, spermidine et amines totales et une tendance à la diminution des phénols totaux (Hussein *et al.*, 1999, Propst *et al.*, 2003). La différence dans la ration utilisée et l'origine animale ou végétale des protéines pourraient expliquer ces résultats contradictoires (Flickinger *et al.*, 2002, 2003, Propst *et al.*, 2003). Dans plusieurs études, la supplémentation à 0,9% en OF entraîne une élévation de la concentration fécale en acides gras à chaînes courtes, spécifiquement en acétate, propionate et butyrate mais aussi en AGCC totale (Hussein *et al.*, 1999, Flickinger *et al.*, 2003, Propst *et al.*, 2003). La fermentation de l'oligofructose est plus lente que d'autres prébiotiques comme les scFOS et s'effectue principalement dans le côlon distal où elle produit surtout du butyrate. Cela expliquerait que ces AGCC soient retrouvés dans les selles. Les acides gras à chaînes ramifiées (notamment l'isovalérate) sont retrouvés en plus grande quantité chez les chiens supplémentés avec des taux plus importants pour 0,3% que 0,9% d'OF. Cependant une autre étude utilisant 0,5% d'OF n'avait mis en évidence aucune changement de la concentration en acides gras à chaînes ramifiés (Propst *et al.*, 2003).

d) Intérêt de l'inuline chez les carnivores domestiques

De même que pour l'OF, après supplémentation à 0,9% on observe une augmentation de la quantité fécale d'ammoniac et de propionate, butyrate, acétate et AGCC totaux (Propst *et al.*, 2003, Kanakupt *et al.*, 2011). Cet effet est également observé chez des chiots nourris avec une

ration à 1% (Apanavicius *et al.*, 2007). Cette élévation en AGCC est cependant plus marquée avec l'OF qu'avec l'inuline (Propst *et al.*, 2003). De plus, à la différence de l'OF, la concentration fécale en phényléthylamine est plus élevée et celle en phénol est réduite et cela proportionnellement à la quantité d'inuline utilisée (Barry *et al.*, 2009). Si la supplémentation représente 0,2 ou 0,4% il n'y a pas de modification du pH iléal, de la concentration iléale en ammoniac ni des populations bactériennes. La concentration en AGCC dans les selles diminue également. En effet, en raison de sa faible quantité, l'inuline serait fermentée plus rapidement et les AGCC absorbés plus proximale au niveau du côlon ascendant. Ils seraient alors moins présents dans les selles (Torres *et al.*, 2010). Des doses plus élevées de prébiotiques (entre 1% et 5%) entraînent des modifications des populations bactériennes chez les chiens adultes comme chez les chiots : on observe une augmentation de la concentration en *Lactobacillus* ou en *Bifidobactéria* et une diminution de *Clostridium* (Propst *et al.*, 2003, Apanavicius *et al.*, 2007). L'inuline exerce aussi différentes actions sur le métabolisme global de l'hôte. Des chats supplémentés avec 4% d'un mélange d'inuline et d'OF ont présenté une augmentation de leur concentration plasmatique en propionylcarnitine et une diminution de celle en 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-carnitine. Cela suggère que les prébiotiques ont été fermentés dans l'intestin et ont produit du propionate et qu'il y a une réduction de la néoglucogénèse à partir d'acides aminés. L'utilisation du propionate comme substrat pour la néoglucogénèse permettrait d'épargner des acides aminés qui seraient alors disponibles pour d'autres voies métaboliques (Verbrugge *et al.*, 2010). De même, la supplémentation à 3% chez des chiens entraîne une augmentation du cycle de l'acétate dans l'organisme. En effet, l'acétate est l'acide gras à chaînes courtes le plus abondant dans la circulation systémique. De nombreuses cellules sont capables de l'utiliser ou d'en produire. Cet effet sur le métabolisme de l'acétate ne se produit qu'après plusieurs jours de consommation (Shashidhara et Devegowda, 2003). Enfin, l'inuline agit sur le système immunitaire. Plusieurs études mesurant la quantité iléale d'IgA n'ont pas observé de modification de celle-ci après supplémentation. Cependant, ces études ne concernaient que des chiens adultes sains et non soumis à une agression par des pathogènes (Barry *et al.*, 2009). Une étude sur des chiots sevrés de 12 semaines nourris avec une ration à 1% d'inuline puis gavés avec une solution de *Salmonella typhimurium* DT104 a mis en évidence une diminution de la sévérité des lésions des entérocytes, une meilleure prise de nourriture par rapport à des chiots infectés non complémentés. Les chiots infectés non supplémentés présentaient une diminution du nombre de transporteurs glucose sodium dépendant dans l'iléon ce qui n'était pas retrouvé chez les chiots recevant de l'inuline. L'inuline semble donc avoir une action protectrice en cas d'infection chez les chiots (Apanavicius *et al.*, 2007).

4) Mannanes-oligosaccharides

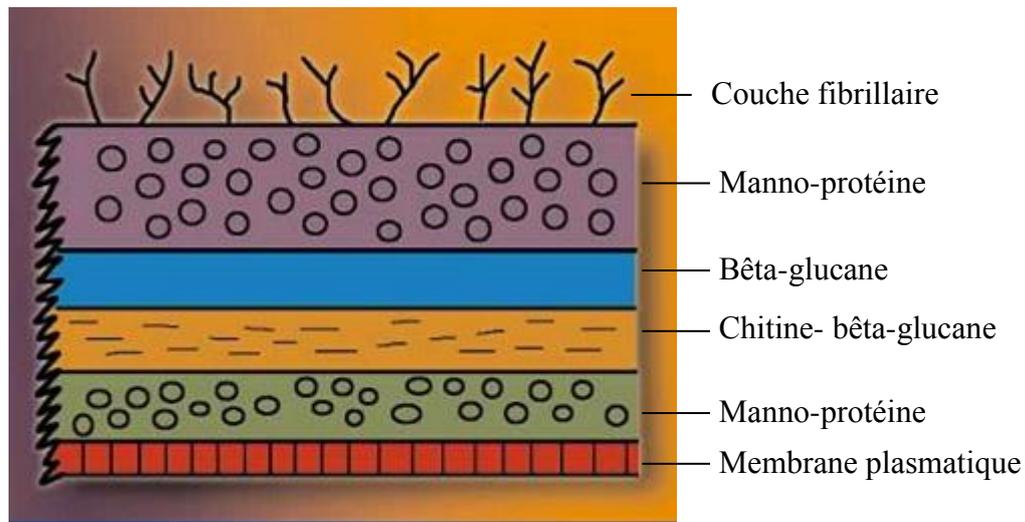
a) Structure

Ce sont des carbohydrates dont le motif de base est le mannose. Ceux-ci forment des polymères liés par des liaisons $\beta(1-4)$ qui ne peuvent être cassées par les enzymes produites par les carnivores domestiques.

b) Production et commercialisation

Les mannanes sont présents dans certaines plantes comme le café ou les haricots mais sont aussi des constituants essentiels de la paroi des levures et de champignons (figure 16) (Smith *et al.*, 2010).

Figure 16 : structure de la paroi d'une levure
(D'après la page internet de ADM Alliance Nutrition)



De manière industrielle, les mannanes-oligosaccharides sont produits par l'hydrolyse enzymatique de la paroi cellulaire interne principalement de la levure *Saccharomyces cerevisiae* mais d'autres champignons sont également utilisés (Shashidhara et Devegowda, 2003). Ils sont utilisés dans les aliments pour chiens et chats et également dans la préparation de symbiotiques.

c) Intérêt chez les carnivores domestiques

Le mannose et ses analogues peuvent interagir avec l'attachement de certaines bactéries à l'intestin. Ils possèdent des récepteurs semblables à ceux présents à la surface des cellules intestinales et qui sont des sites de fixation pour certaines bactéries comme *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Clostridium*. Celles-ci se lient donc aux mannanes et sont ensuite éliminés dans les selles sans avoir exercé leur effet pathogène sur l'hôte (ADM Alliance Nutrition). De plus, les chaînes mannanes ont des propriétés de stimulations antigéniques puissantes (Shashidhara et Devegowda, 2003).

La supplémentation en MOS à 2g/j entraîne une diminution des aérobies dans les selles et une tendance à l'augmentation en *Lactobacilli* (Flickinger et Fahey, 2002, Swanson *et al.*, 2002). D'autres populations comme *Bifidobacterium* ou *Escherichia coli* et *Clostridium perfringens* ne sont pas modifiées (Swanson *et al.*, 2002). En revanche dans une autre étude utilisant 8% d'un mélange de mannane-oligosaccharide et d'autres oligosaccharides on observe une augmentation de *Bifidobacterium* et aucun changement des populations de *Lactobacillus spp.*, *Escherichia coli* et *Clostridium perfringens* (Faber *et al.*, 2011). De faibles doses de MOS ne permettent pas d'agir sur les concentrations bactériennes fécales. On peut donc s'interroger sur l'efficacité des MOS en tant que substrat prébiotique dans les aliments industriels pour chiens et chat dont le dosage est généralement compris entre 0,5 et 1% (Faber *et al.*, 2011). La concentration fécale en AGCC ou lactate n'est pas affectée par la supplémentation à 2g/j, en revanche suite à l'ajout de quantité croissante de mannane-oligosaccharide et d'autres oligosaccharides on observe une augmentation proportionnelle en acétate, propionate et AGCC et une diminution en butyrate. La différence dans les résultats obtenus peut s'expliquer par le pourcentage différent de MOS dans les 2 rations ainsi que la présence d'autres oligosaccharides dans la ration de la deuxième étude. De plus, la fermentation d'une fibre prébiotique spécifique peut donner un AGCC en particulier d'où les variations observées entre les différents AGCC (Faber *et al.*, 2011). Enfin, les MOS étant fermentés rapidement,

lorsqu'ils sont présents en petites quantités les AGCC sont absorbés en totalité et n'arrivent pas jusqu'aux selles (Swanson *et al.*, 2002). Quel que soit le pourcentage de supplémentation, l'effet des MOS sur le taux d'AGCC est beaucoup moins important qu'avec les fructanes (Propst *et al.*, 2003). Concernant les autres produits de la fermentation, même une faible supplémentation entraîne une diminution de l'ammoniac fécal ainsi que de la concentration en phénols et indoles (Swanson *et al.*, 2002, Zentek *et al.*, 2002, Faber *et al.*, 2011). Parmi les amines biogènes, seule la phényléthylamine décroît proportionnellement à l'ajout de MOS et oligosaccharide (Faber *et al.*, 2011). Enfin, les MOS exercent un effet bénéfique sur l'immunité intestinale : après supplémentation on observe une élévation de la concentration sérique en lymphocyte et une tendance à l'élévation des taux d'IgA sériques (Flickinger et Fahey, 2002, Swanson *et al.*, 2002).

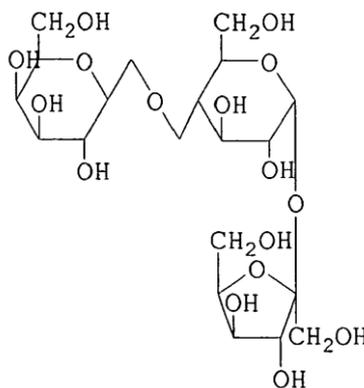
Peu d'études existent sur l'efficacité de prébiotiques seuls dans le traitement de désordres gastro intestinaux car ils sont souvent associés à des probiotiques dans des préparations symbiotiques. Cependant, une étude évaluant l'intérêt des MOS dans le traitement des gastro entérites en association avec un traitement antibiotique, antiparasitaire, anti émétique et vitaminiques chez 16 chiots a mis en évidence, 10 jours après le début du traitement, une élimination d'*Escherichia coli* dans les selles chez plus de 85% des animaux supplémentés contre 25% dans le groupe contrôle (Ferreira *et al.*, 2006).

5) Lactosucrose

a) Structure

Le lactosucrose est un trisaccharide formé par 3 oses reliés par une liaison β ou α : galactose $\beta(1-4)$ glucose $\alpha(1-2)$ fructose (figure 17).

Figure 17 : structure du lactosucrose
(D'après Kumemura *et al.*, 2007)



b) Production et commercialisation

Sa production industrielle est relativement onéreuse et s'effectue à partir du lactose et du saccharose par différentes enzymes comme une levansucrase, une β -fructofuranosidase ou une β -galactosidase (Rejeb, 2014). Le lactosucrose est employé dans différents aliments pour chiens et chats.

c) Intérêt chez les carnivores domestiques

Chez le chien une étude a mis en évidence une augmentation des populations fécales de *Bifidobacteria* et une diminution de celles de *Clostridium perfringens* pour une supplémentation de 1,5g par jour. De plus, on observe une diminution des concentrations en

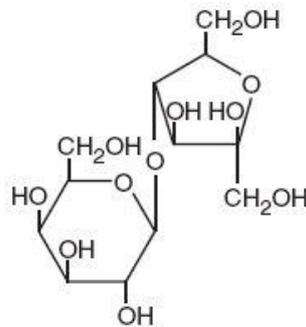
ammoniac, phénol, indole, skatol, éthylphénol et acide butyrique (Terada *et al.*, 1992). Chez le chat, une supplémentation de 175 mg par jour entraîne une augmentation des populations de *Lactobacilli* et *Bifidobacteria* et une diminution des *Clostridia* et des *Enterobacteriaceae*. L'ammoniac, l'indole, l'éthylphénole fécaux et l'ammoniac urinaire sont également diminués après supplémentation. De plus, l'odeur fécale est fortement diminuée pendant toute la durée d'administration (Terada *et al.*, 1993).

6) Lactulose

a) Structure

Le lactulose est un diholoside composé d'un galactose et d'un fructose liés par une liaison osidique O β (1-4) (figure 18).

Figure 18 : structure du lactulose
(D'après *archived drug label*, 2007)



b) Production et commercialisation

Il n'existe pas à l'état naturel et est produit à partir du lactose et du fructose par différents procédés relativement onéreux. En médecine vétérinaire il est employé dans le traitement de la constipation et de l'encéphalose hépatique (Boler et Fahey, 2012).

c) Intérêt chez les carnivores domestiques

Plusieurs facteurs sont impliqués dans l'apparition de l'encéphalose hépatique. Parmi les substances impliquées, l'ammoniac est incriminé dans la physiopathologie de l'encéphalose hépatique. Celui-ci est produit par le métabolisme intestinal bactérien puis absorbé par la muqueuse digestive. Lorsqu'il n'est pas métabolisé par le foie, son taux plasmatique augmente et il peut alors s'accumuler dans le système nerveux central où il altère la neurotransmission. D'autres facteurs potentiellement impliqués dans la pathogénie de l'encéphalose hépatique sont la diminution des concentrations sériques en acides aminés ramifiés et l'augmentation des taux cérébraux en acides aminés aromatiques (Sibae et McGuire, 2009). Par son action sur le métabolisme de l'ammoniac, le lactulose est couramment utilisé dans le traitement de l'encéphalose hépatique. En effet, la fermentation du lactulose conduit à la production d'acide lactique et d'acide acétique et ainsi à une acidification de la lumière intestinale. Cela favorise la conversion de l'ammoniac en ammonium qui est très peu absorbé au niveau intestinal. De plus, l'acidification du milieu inhibe les bactéries productrices d'ammoniac et entraîne une augmentation des *Lactobacilli* (non productrices d'ammoniac). Il constitue également un substrat non protéique pour les

bactéries et n'est pas à l'origine de la formation d'ammoniac. En plus de son effet prébiotique, le lactulose exerce une action osmotique et accélère le transit ce qui limite le catabolisme protéique et l'absorption d'ammoniac (McQuaid, 2005). Des études réalisées chez l'homme ont prouvé l'efficacité du lactulose par rapport à un placebo dans le traitement de l'encéphalose hépatique en améliorant la qualité de vie et les capacités cognitives des patients (Sibae et McGuire, 2009). Chez le chien, le rendement de l'ammoniac par les anaérobies dans des incubations de suspension fécales canines est plus élevé lorsqu'ils sont supplémentés en lactulose (Zentek *et al.*, 2002). Des études *in vitro* ont démontré que le lactulose est rapidement fermenté par *Bifidobacteria* et *Lactobacilli* ainsi que par *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli* et *Bacteroides* sp. Une diminution du pH et des concentrations sanguines en ammoniac est aussi observée (Zentek *et al.*, 2002).

C) Utilisations des probiotiques chez le chien et le chat

Le tableau suivant récapitule les probiotiques vétérinaires commercialisés. Ils sont diversifiés et commercialisés par différents laboratoires pour leur action digestive chez le chien et le chat (tableau 4).

Tableau 4 : probiotiques vétérinaires à visée digestive chez le chien et le chat (au mois d'octobre 2015)

Souche (désignations alternatives)	Nom commercial	Fabricant
<i>Enterococcus faecium</i> (NCIMB 10415)	Canigest Canikur pro Fidavet kaodyn, fidavet fiberdyn, fidavet benedyn Fortiflora Pro-kolin Synbiotic D-C Yumpro bioactiv	TRM Boehringer Elanco Nestlé Purina TVM TVM Lintsbell
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Intesyl Canizyme, félizyme	Sogeval Ornis
<i>Levure</i>	Husse digestion plus	Husse
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Pet phos Ultradial	Sogeval MP labo
<i>Enterococcus faecium</i> (NCIMB10415) <i>Lactobacillus acidophilus</i> (DSM13241) <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (DSM 7133) <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Enteromicro	MP labo
<i>Bifidobacterium longum</i> R0175 <i>Bifidobacterium animalis lactis</i> Ssp R0421 <i>Lactobacillus Plantarum</i> R1012 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011 & R1039 <i>Lactobacillus Casei</i> R0215 <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 <i>Lactobacillus Paracasei</i> R0422	Nova probiotics	Nova
<i>Bifidobacterium lactis</i> (LA303) <i>Bifidobacterium lactis</i> (LA304) <i>Lactobacillus acidophilus</i> (LA201) <i>Lactobacillus plantarum</i> (LA 301) <i>Lactobacillus salivarius</i> (LA302)	Flore équilibre	Wamine

1) *Lactobacillus*

a) *Présentation et caractéristiques probiotiques*

Les espèces du genre *Lactobacillus* appartiennent à la famille des *Lactobacillaceae*. Ce sont des bâtonnets ou des coccobacilles Gram positif qui peuvent s'assembler en courtes chaînes. Elles sont par ailleurs asporulées et immobiles. Ces bactéries fermentescibles sont chimio-organotrophes et micro-aérophiles, on les retrouve dans des milieux variés notamment au niveau de l'appareil respiratoire du tube digestif ou de l'appareil urogénital de nombreux animaux (Agence de la santé publique du Canada, 2010). Chez le chien, plus de 13 espèces ont été identifiées tout au long du tractus digestif (Beasley *et al.*, 2006). Elles sont différentes selon la portion du tube digestif et présentent de fortes variations individuelles : certaines espèces sont retrouvées chez certains chiens et pas chez d'autres (Tang *et al.*, 2012). Les plus courantes sont *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus murinus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus animalis*, *Lactobacillus aviaries* et *Lactobacillus fermentum* (Strompfová *et al.*, 2006, Tang *et al.*, 2012). *Lactobacillus murinus* et *Lactobacillus reuteri* sont présents dans le duodénum, *Lactobacillus acidophilus* prédomine dans le jéjunum, *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus fermentum* se retrouvent dans le caecum et la muqueuse colique (Tang *et al.*, 2012, Strompfová et Lauková, 2014). Dans les fèces ce sont *Lactobacillus murinus* et *Lactobacillus aviaries* qui sont majoritaires (Strompfová et Lauková, 2014). Différentes caractéristiques nécessaires pour une utilisation probiotique ont été testées sur plusieurs espèces de *Lactobacillus* comme par exemple la capacité à résister au passage dans l'estomac et aux acides biliaires, à se fixer à la muqueuse intestinale et à exercer une action antimicrobienne contre certains pathogènes. Ainsi, dans une étude portant sur 6 espèces de *Lactobacillus*, toutes pouvaient inhiber la croissance des bactéries gram-négatif de façon plus importante et avec un spectre d'activité plus large que d'autres bactéries comme *Bifidobacterium*. De plus, elles étaient toutes capables de survivre et de se multiplier en présence de 0,3% de bile et 0,1% de pancréatine. Cependant en présence de suc gastrique artificiel, on observait une forte diminution de la quantité de bactéries présentes. Leurs concentrations restaient malgré tout importantes après 90 minutes (de 10^7 à 10^6 pour la souche la plus sensible) et 180 minutes (10^5 pour la souche la plus sensible) (Strompfová et Lauková, 2014). L'espèce *Lactobacillus reuteri* était particulièrement intéressante car toutes les souches testées ne possédaient aucune activité enzymatique associée à des maladies intestinales (comme vu précédemment, la production de certaines enzymes bactériennes permet une activité protéolytique à l'origine de composés comme l'ammoniaque aux propriétés carcinogènes) et exerçaient une forte activité antimicrobienne contre *Salmonella enterica*. Une autre étude avait mis en évidence son importante activité antimicrobienne bien qu'aucune production de bactériocine ou reuterine n'ait été détectée pour aucune espèce de *Lactobacillus* (Martin *et al.*, 2010). Cependant, certaines souches de *Lactobacillus reuteri* sont capables de produire de la reuterine et sont plus efficaces à inhiber la croissance de *Salmonella* (McCoy et Gilliland, 2007). D'autres ont également la capacité à synthétiser elles-mêmes la riboflavine nécessaire à leur développement et adhère facilement au mucus intestinal (Martin *et al.*, 2010). *Lactobacillus murinus* exerce une activité antimicrobienne particulièrement efficace contre *Escherichia coli* et présente elle aussi des facultés d'adhésion au mucus intestinal (Martin *et al.*, 2010, Strompfová et Lauková, 2014). Certains *Lactobacillus* sont également capables de lutter contre des parasites comme *Giardia intestinalis*. *Lactobacillus johnsonii* La1 inhibe *in vitro* la prolifération des trophozoïtes. Cet effet est cependant fortement dépendant du pH du milieu et cela ne diminue pas les capacités d'attachement de *Giardia intestinalis*. Enfin, la souche *Lactobacillus fermentum* AD1 que l'on retrouve dans les intestins du chien sain, présente plus de 85% de survie *in vitro* après 3h à

pH=3 et 75% de survie dans 1% de bile. Elle est également capable de se fixer au mucus intestinal, présente une forte activité antimicrobienne et reste sensible aux antibiotiques classiques (Strompfová *et al.*, 2006, Martin *et al.*, 2010). Une étude portant sur une souche humaine, *Lactobacillus rhamnosus GG* a mis en évidence sa capacité à survivre et à coloniser l'intestin du chien lorsqu'elle est administrée à haute dose sans provoquer d'effet secondaire. L'efficacité de cette souche a été démontrée en médecine humaine celle-ci sécrétant une substance antimicrobienne active contre plusieurs sorte de bactéries comme par exemple *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Clostridium spp.*, *Streptococcus spp.*, et *Bacteroides spp.*(Weese et Anderson, 2002).

Ainsi, même s'il existe des différences entre les différentes souches et espèces de *Lactobacillus*, celles-ci possèdent des caractéristiques qui en font des probiotiques potentiels : elles résistent à des pH acides et à la bile, elles adhèrent au mucus intestinal, elles présentent des facultés antimicrobiennes et elles restent sensibles aux antibiotiques classiques (tableau 5).

Tableau 5 : Paramètres testés chez certaines espèces de *Lactobacillus*

souches	Résistance à la bile	Résistance à l'acidité	Activité antimicrobienne	Adhésion au mucus intestinal	Sensible aux antimicrobiens classiques
<i>Lactobacillus fermentum AD1</i>	75% de survie dans 1% de bile après 3h	85% de survie à pH=3 après 3h	Importante, efficace contre <i>Listeria</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Salmonella spp.</i> et <i>Escherichia coli</i>	Oui surtout <i>L. fermentum PNA1</i>	Oui Certaines souches sont résistantes à certains antibiotiques mais restent sensibles à des antibiotiques classiques
<i>Lactobacillus reuteri</i>	Multiplication possible dans 0,3% de bile et 0,1% de pancréatine	Oui mais diminution des concentrations bactériennes dans 5% de pepsine et un pH de 2.5	Importante et particulièrement contre <i>Listeria</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Salmonella spp.</i> et <i>Escherichia coli</i>	Oui surtout <i>L. reuteri M9</i>	Oui
<i>Lactobacillus murinus</i>	Multiplication possible dans 0,3% de bile et 0,1% de pancréatine	Oui mais diminution des concentrations bactériennes dans 5% de pepsine et un pH de 2.5	Modérée mais particulièrement contre <i>Escherichia coli</i>	Oui surtout <i>L. murinus PKB1</i>	Oui
<i>Lactobacillus animalis</i>	Oui	Oui	modérée		Oui
<i>Lactobacillus johnsonii La1</i>			Action contre les trophozoïtes de <i>G. intestinalis</i>		

<i>Lactobacillus plantarum</i>	Multiplication possible dans 0,3% de bile et 0,1% de pancréatine	Oui mais diminution des concentrations bactériennes dans 5% de pepsine et un pH de 2,5	Plus importante que <i>Bifidobacterium</i>		
<i>Lactobacillus mucosae</i>		Vivant après 4h à pH=2	Oui		Résistants à certains antibiotiques mais sensible à l'ampicilline
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>		Diminution de la croissance après 2h à pH=2	Oui		Résistants à certains antibiotiques mais sensible à l'ampicilline
<i>Lactobacillus salivarius</i>		Développement à pH=4	Oui		Résistants à certains antibiotiques mais sensible à l'ampicilline

b) Effets chez l'animal sain

Chez l'animal sain, les effets observés à la suite de l'administration de probiotiques sont principalement des modifications de la composition du microbiote et des métabolites bactériens ainsi que des effets sur l'immunité digestive.

De façon générale, les probiotiques favorisent la flore lactique dont le métabolisme est plutôt favorable à l'hôte et diminuent certaines populations à risque. Chez le chien, la supplémentation à 10⁹CFU/ml par jour pendant plusieurs jours de *Lactobacillus fermentum* AD1 ou *Lactobacillus animalis* LA4 entraîne une élévation des quantités de *Lactobacilli* et d'*Enterococci* (pour *Lactobacillus fermentum*) dans les selles. Cet effet se poursuit quelques jours après la fin de la supplémentation ce qui montre que la colonisation n'est que transitoire (Strompfová *et al.*, 2006, Biagi *et al.*, 2007). De même, *Lactobacillus acidophilus* DSM13241 accroît les populations fécales de *Lactobacilli* et diminue celles de *Clostridium*. Chez le chat, *Lactobacillus acidophilus* DSM13241 entraîne une augmentation de différents *Lactobacillus* et une diminution de *Clostridium spp* et *Enterococcus faecalis* dans les selles. Le pH fécal est également diminué ce qui indique que les populations bactériennes productrices d'acide lactique sont favorisées (Marshall-Jones *et al.*, 2006). La supplémentation avec un symbiotique (fructo-oligosaccharides et *Lactobacillus acidophilus*) chez le chien permet une diminution de l'activité de putréfaction des bactéries protéolytiques : la concentration fécale en différents composés de putréfaction (amines biogènes, acides gras à branches ramifiées, phénol, indole) est réduite. Cet effet potentiellement bénéfique pour l'hôte n'est pas présent lorsque le prébiotique ou le probiotique est administré seul (Swanson *et al.*, 2002).

Ces probiotiques agissent également sur l'immunité. Ainsi, *Lactobacillus acidophilus* DSM13241 entraîne une augmentation du taux sanguin de neutrophiles, de monocytes et

d'immunoglobuline G chez le chien et *Lactobacillus acidophilus* LAB20 exerce une action anti-inflammatoire in vitro (atténuation de la production d'IL-8 par les cellules épithéliales à la suite de la reconnaissance des LPS) (Baillon *et al.*, 2004, Kainulainen *et al.*, 2015). Chez le chat, c'est la souche *Lactobacillus acidophilus* DSM13241 qui possède des effets immunomodulateurs comme la diminution du taux de lymphocytes, la stimulation des capacités phagocytaires des granulocytes périphériques (qui se prolonge 4 semaines après l'arrêt du traitement) et la diminution de la concentration plasmatique d'endotoxines (Marshall-Jones *et al.*, 2006).

Les *Lactobacillus* agissent également sur certains paramètres sanguins. Chez l'homme et la souris, *Lactobacillus* est connu pour ses propriétés anti-lipidémiantes et son action sur la diminution de la masse corporelle (Strompfová *et al.*, 2014). Cela n'a cependant pas été mis en évidence chez le chien. Une étude utilisant *Lactobacillus fermentum* AD1 a même observé une augmentation des lipides totaux (associée à une augmentation des protéines totales et une réduction de la glycémie) (Strompfová *et al.*, 2006). Chez le chien, *Lactobacillus acidophilus* DSM13241 renforcerait l'étanchéité de la barrière intestinale vis-à-vis de certaines substances et diminue la fragilité des érythrocytes (Baillon *et al.*, 2004).

c) Effet chez l'animal souffrant d'entéropathie chronique

L'intérêt de *Lactobacillus* dans le traitement des maladies gastro intestinales chroniques (maladie inflammatoire chronique idiopathique de l'intestin, entéropathie répondant à un changement alimentaire, entéropathie répondant aux antibiotiques...) a été étudié chez le chien mais pas chez le chat. Les résultats sont variables selon le type d'affection.

L'intérêt de l'association probiotique de *Lactobacillus acidophilus* souche NCC2628 et NCC2766 et *Lactobacillus johnsonii* NCC2767 a été étudié *ex vivo* sur des échantillons duodénaux de chiens souffrant d'entéropathie chronique non infectieuse. Lorsque ces échantillons sont placés dans un milieu de culture contenant les probiotiques, la quantité d'ARNm d'IL-10 et d'IL-10 augmente. Cette cytokine est connue pour intervenir dans la régulation de l'inflammation en exerçant un rétro contrôle négatif sur l'expression de cytokines pro-inflammatoires (Sauter *et al.*, 2005). Ces probiotiques semblaient donc être intéressants dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales mais une étude *in vivo* réalisée par la suite sur des chiens souffrant de maladie inflammatoire répondant à un régime d'éviction alimentaire n'a montré aucun bénéfice à leur utilisation : les lésions histologiques sont équivalentes à celles du groupe contrôle tout comme le taux d'IL-10 (Sauter *et al.*, 2006). Cependant, l'utilisation de *Lactobacillus acidophilus* chez 6 chiens souffrant de sensibilité alimentaire non spécifique a permis une amélioration de la qualité des selles et une diminution de la fréquence de défécation (Pascher *et al.* 2008). L'efficacité sur des animaux souffrant de maladie inflammatoire chronique idiopathique n'a quant à elle pas été testée.

Ces probiotiques peuvent aussi exercer une action positive sur certains déséquilibres biochimiques : après 7 jours de supplémentation avec *Lactobacillus fermentum* CCM 7421 chez des chiens souffrant de troubles gastro-intestinaux chroniques (toutes causes confondues), on observe une augmentation des protéines totales chez les animaux hypoalbuminémiques et une régulation du taux de cholestérol chez tous les chiens (diminution chez les chiens en excès et augmentation chez les chiens présentant des valeurs inférieures aux normes) (Strompfova *et al.*, 2007).

Enfin, une étude *in vitro* a mis en évidence la capacité de *Lactobacillus johnsonii* La1 à inhiber la prolifération de *Giardia intestinalis* ce qui laisse supposer que les probiotiques pourraient être utiles dans le traitement de cette affection (Perez *et al.*, 2001). Cependant, aucune étude *in vivo* n'a été réalisée.

2) *Bifidobacterium*

a) *Présentation et caractéristiques probiotiques*

Les bactéries appartenant au genre *Bifidobacterium* sont des bactéries gram-positifs de forme irrégulières (courtes ou longues, souvent incurvées, bifides ou ramifiées), non sporulées et non mobiles. Ce sont des bactéries anaérobies strictes que l'on retrouve dans le tractus digestif de nombreux animaux (Nissen, 2008). Chez le chien, plusieurs espèces ont été mises en évidence comme *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium subtile* et *Bifidobacterium bifidum* qui sont les plus fréquemment identifiées (McCoy et Gilliland, 2007, Stropfová *et al.*, 2014). L'espèce la plus courante est *Bifidobacterium animalis ssp. Lactis* (McCoy et Gilliland, 2007). Les *Bifidobacterium* ne sont pas toujours retrouvées dans les fèces de chien (qui reflètent la flore du côlon) alors que plusieurs espèces ont été identifiées dans l'intestin grêle (O'Mahony *et al.*, 2009). Une étude portant sur la quantité de *Bifidobacterium* dans les fèces de berger allemands sains a mis en évidence une quantité plus abondante chez les chiots (7,49 log CFU/g chez les chiots sevrés et 7,76 log CFU/g chez les chiots non sevrés) que chez les adultes (6,37log CFU/g) (Bunešová *et al.*, 2012). Plusieurs souches ont été étudiées en vue d'une utilisation comme probiotique. Parmi celles-ci on trouve *Bifidobacterium animalis ssp. Lactis* qui tolèrent un pH de 3 et 1,5% de bile et présente une forte activité d'auto agrégation ce qui laisse supposer des capacités de liaisons aux pathogènes ou de colonisation de l'intestin (Bunešová *et al.*, 2012). De même, la souche *Bifidobacterium animalis B/12* qui provient du chien présente des caractéristiques *in vitro* qui en font un probiotique potentiel. Elle est sensible à la plupart des antimicrobiens testés sauf à la gentamicine et à la tétracycline et présente une activité inhibitrice contre des bactéries gram négatif (*Enterobacter sp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Salmonella sp.*, *Citrobacter sp.*) notamment grâce à la production d'acide (McCoy et Gilliland, 2007). Cette activité anti gram négatif est cependant plus faible que celle observée avec *Lactobacillus murinus*, *Lactobacillus reuteri* ou *L.plantarum* (McCoy et Gilliland, 2007). De plus, elle est capable de survivre en présence de 0,3% bile et 0,1% de pancréatine et dans le suc gastrique artificiel (pH 2,5 et 0,5% de pepsine) (Stropfová *et al.*, 2014). D'autres *Bifidobacterium* comme *Bifidobacterium globosum* ou la souche *Bifidobacterium animalis AHC7* sont aussi intéressantes : elles résistent à un pH acide et à la présence de bile, elles exercent une action inhibitrice *in vitro* sur *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*0157:H45, *Listeria monocytogenes* et *Listeria innocua* et elles présentent de fortes capacités d'adhésion aux cellules épithéliales intestinales *in vitro* (O'Mahony *et al.*, 2009). Enfin l'espèce *Bifidobacterium choerinum* possède une activité inhibitrice sur la croissance de diverses bactéries gram négatif, elle est capable de survivre en présence de 0,3% de bile et 0,1% de pancréatine et elle résiste mieux que *Bifidobacterium animalis B/12* au suc gastrique artificiel. Cependant, elle est résistante à la gentamicine, à la tétracycline et au métronidazole (McCoy et Gilliland, 2007). Chez le chat, *Bifidobacterium pseudocatenulatum* est présent en grande quantité dans les fèces. Elle est capable de survivre dans des conditions similaires à celles retrouvées dans l'estomac ou l'intestin et des études utilisant cette bactérie dans des préparations symbiotiques pour chat ont mis en évidence une colonisation temporaire de l'intestin. De plus, elle présente la particularité d'inhiber le transfert de gènes responsables de la résistance au β -lactame chez les *Enterobacteriaceae* (Biagi *et al.*, 2013).

b) *Effets chez l'animal sain*

Après supplémentation, les populations bactériennes sont modifiées chez le chien comme chez le chat. La supplémentation avec *Bifidobacterium animalis B/12* à la dose de 10^9 CFU pendant 14 jours chez le chien augmente la quantité de bactéries lactiques dans les selles

pendant la durée d'administration sans affecter la population de *Bifidobacteria*. Les gram-négatifs sont moins nombreux tout comme les bactéries coliformes du 14 au 49^{ème} jour. Contrairement à d'autres probiotiques, la population des *Clostridium* et *Enterococci* n'est pas affectée. Concernant les métabolites bactériens, l'acide acétique, l'acide acétoacétique et l'acide valérique sont plus abondants pendant le traitement et également après pour l'acide acétique et l'acide acétoacétique. La concentration totale en acide (lactique, acétique, propionique et butyrique) est supérieure à partir du 7^{ème} jour et jusqu'au 49^{ème}. Cela pourrait contribuer à l'action observée contre les gram-négatifs : les acides sous une forme non dissociée passeraient la membrane lipidique bactérienne et se dissocieraient à l'intérieur de la cellule. Celle-ci consommerait alors tout son ATP jusqu'à épuisement pour expulser les protons de son cytoplasme et maintenir un pH neutre. De plus, les *Bifidobactéria* produisent principalement de l'acide acétique qui est plus toxique que l'acide lactique. Un autre mécanisme de l'acide acétique est une modulation de l'expression de certains gènes impliqués dans le métabolisme cellulaire et la réponse anti inflammatoire et également l'amélioration de la résistance électrique transépithéliale des cellules de l'épithélium et donc des défenses de l'intestin (Strompfova *et al.*, 2014).

L'intérêt préventif de la supplémentation chez les chiens sains a été mis en évidence pour la souche *Bifidobacterium animalis AHC7* qui lorsqu'elle est administrée dans un contexte de stress permet une réduction de *Clostridia* et une production de selles normale et ainsi prévient les troubles gastro intestinaux liés au stress comme la diarrhée. Une étude portant sur des chiens supplémentés avec des doses supérieures à $1,5 \times 10^7$ CFU/ml pendant 5 semaines puis changés d'environnement (de vie en maison à vie dans un chenil) a mis en évidence une meilleure qualité des selles chez ces animaux par rapport au groupe non supplémenté et une réduction du nombre de chiens présentant des selles liquides dans la semaine qui suit le changement d'environnement (Kelley *et al.*, 2012).

Chez le chat, l'administration de *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, entraîne une augmentation de la concentration fécale en *Bifidobacterium* spp après 16 jours et cet effet persiste pendant 10 jours après l'arrêt de la supplémentation. Cela est associé à une élévation de la concentration fécale en acide acétique et une diminution de celle en acide lactique. Ces modifications du microbiote intestinal sont associées à des changements dans le métabolisme bactérien : l'ammoniaque fécal est réduit à la fin de la supplémentation (16 jours) et jusqu'à 10 jours après. Cela pourrait être la conséquence d'une inhibition partielle de l'activité de putréfaction bactérienne. Cette hypothèse est renforcée par la réduction de la quantité fécale d'acide isovalérique issu du métabolisme des bactéries protéolytiques (Biagi *et al.*, 2013).

D'autres types d'effets sont observés pour *Bifidobacterium animalis B/12* comme la baisse du taux de triglycérides pendant la durée du traitement et une action sur le système immunitaire avec augmentation de l'activité phagocytaire totale des leucocytes (de plus de 10%) après 14 jours mais pas pendant la période post traitement (Strompfová *et al.*, 2014).

c) Effet chez l'animal souffrant d'entérite aiguë

L'intérêt de *Bifidobacterium* dans le traitement d'entéropathies chroniques n'a pas été évalué. En revanche une supplémentation de 2×10^{10} CFU/j de *Bifidobacterium animalis AHC7* chez des chiens atteints de diarrhée aiguë (toutes causes confondues) permet une résolution plus rapide des signes cliniques (d'environ 2,5 jours) et réduit le pourcentage d'animaux nécessitant un traitement supplémentaire au métronidazole (Kelley *et al.*, 2009). Il a été mis en évidence que certains pathogènes comme *Salmonella typhimurium* infectent l'hôte via les cellules épithéliales intestinales, les cellules dendritiques et les cellules M ce qui leur permet d'atteindre ensuite les plaques de Peyer où ils entraînent le recrutement d'un grand nombre de leucocytes pro inflammatoires à l'origine d'une aggravation de l'inflammation intestinale et de la dissémination des pathogènes dans l'organisme. La consommation de *Bifidobacterium*

animalis AHC7 permet une modification de la réponse en cytokine au niveau des plaques de Peyer et une moindre activation de facteurs pro inflammatoires comme NF- κ B ce qui pourrait protéger contre une inflammation excessive (O'Mahony *et al.*, 2010).

3) *Enterococcus*

a) *Présentation et caractéristiques probiotiques*

Les espèces du genre *Enterococcus* sont des coques Gram positif, anaérobies facultatives qui se présentent de manière isolée, en paires ou en courtes chaînes (Agence de la santé publique du Canada 2010). Elles sont fréquemment retrouvées dans les fèces des carnivores domestiques mais pas systématiquement (chez environ 31% des chiens et 37% des chats) (Jackson *et al.*, 2009). Dans une étude portant sur 10 chiens, la quantité présente dans les selles varie entre 3,3 et 7,3 log₁₀ CFU/g (Strompfová *et al.*, 2004). *Enterococcus faecalis* est l'espèce la plus fréquemment identifiées dans les fèces à la fois chez le chien et le chat suivie de *Enterococcus faecium*; *Enterococcus hirae* est également courant chez le chat (Jackson *et al.*, 2009).

Le genre *Enterococcus* en particulier *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* peut être pathogène pour l'homme et être à l'origine d'infections nosocomiales (Theppangna *et al.*, 2007). En effet, certaines souches sont porteuses de différents caractères de virulence susceptibles de les rendre pathogènes. De plus, certaines souches présentent d'importantes résistances aux antibiotiques ce qui impliquent de prendre des précautions lors de la sélection d'une souche comme probiotique. Dans une étude portant sur des *Enterococcus* issus de chiens et chats aux Etats-unis, la majorité des *Enterococcus faecium* étaient résistants à la ciprofloxacine et les *Enterococcus faecalis* au chloramphénicol et à la gentamicine chez le chien et les *Enterococcus faecium* au nitrofurantoiné chez le chat (Jackson *et al.*, 2009). Une autre étude portant sur 40 souches d'*Enterococcus* isolées à partir de fèces de chien a mis en évidence que 33% étaient résistants à l'erythromycine et 28% à la tétracycline (Strompfová *et al.*, 2004). Cependant, cette inefficacité de certains antibiotiques est utile lors d'administration de probiotique simultanément à un traitement antibiotique et les *Enterococcus* possèdent également des capacités antimicrobiennes intéressantes. Ceci explique que certaines souches présentant peu de caractères de virulence soient sélectionnées comme probiotiques.

Comme les autres bactéries lactiques, l'activité antibactérienne des *Enterococcus* repose sur la production d'acide (notamment lactique et acétique), de dioxyde de carbone, d'éthanol, de peroxyde d'hydrogène et de bactériocines (Marcinakova *et al.*, 2006). La plupart des *Enterococcus faecalis* expriment des cytolysines qui sont associées au caractère virulent de la bactérie et agissent à la fois contre les cellules eucaryotes et procaryotes et particulièrement les gram positifs comme les genres *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Micrococcus*, *Staphylococcus* et *Streptococcus* (Strompfová *et al.*, 2004, Marcinakova *et al.*, 2006). De multiples entérocinés, bactériocines et cytolysines ont été identifiées chez différentes espèces d'*Enterococcus* (Theppangna *et al.*, 2007). Cependant ce caractère est très inconstant et au sein d'une même espèce, certaines souches peuvent produire ces molécules et d'autres pas. Ainsi des souches exprimant les gènes codant pour la cytolysine LMBA, l'entérociné A et l'entérociné L50AB possèdent une activité antimicrobienne contre *Escherichia coli* et *Salmonella* Enteritidis (Theppangna *et al.*, 2007). De même, les bactéries exprimant le gène codant pour la cytolysine L et présentant une activité beta-hémolytique inhibent le développement de *Listeria monocytogenes* (Theppangna *et al.*, 2007). La souche *Enterococcus faecium* SF68 exerce une activité inhibitrice sur des bactéries entéro-pathogènes majeures comme *Escherichia coli*, *Salmonellae*, *Shigellae* et *Clostridia*. *Enterococcus faecalis* EE4 inhibe la croissance de toutes les bactéries gram-positives sauf *Staphylococcus*

aureus SA 105 (Benyacoub *et al.*, 2003, Stropfová *et al.*, 2004). Enfin, *Enterococcus faecium* M-74 diminue l'effet mutagène de certaines substances sur *Salmonella typhimurium* (Belicová *et al.*, 2004). Les autres caractéristiques recherchées pour une utilisation probiotique comme la croissance rapide, la capacité à résister à la digestion et à coloniser transitoirement l'intestin sont également présentes chez certaines souches : *Enterococcus faecium* EE3 d'origine humaine est capable de survivre tout au long du tractus digestif du chien et de coloniser l'intestin pendant environ 3 mois après la fin de son administration (Marcinakova *et al.*, 2006). *Enterococcus faecium* SF68 commercialisée comme probiotique en Europe et aux Etats-Unis a prouvé sa capacité à survivre au transit gastro intestinal, à adhérer au mucus intestinal du chien et à persister dans les selles après la fin de l'administration (Stropfová *et al.*, 2004, Schmitz *et al.*, 2015). Dans une étude portant sur 7 souches issues de fèces de chien, le taux de survie dans 1% de bile variait de 72 à 98% (98% pour *Enterococcus faecalis* EE4) et celui à un pH de 3 variait de 76 à 87% (87% pour *Enterococcus faecium* EF01) après 3H et l'adhésion au mucus intestinal variait de 4 à 11% (Stropfová *et al.*, 2004). Une autre étude sur plusieurs *Enterococcus* provenant de différents animaux (chiens, lapins...) mettait en évidence une adhérence entre 2 et 4% aux cellules épithéliales jéjunales porcines. Il semble que les capacités d'adhésion au mucus intestinal ne soient pas très spécifique d'espèces et indépendantes de l'origine des bactéries. Une forte corrélation a été observée entre l'adhésion au mucus canin et humain. De plus, l'addition de calcium permettait d'augmenter l'adhésion de toutes les souches de 2 à 3%. Les taux de survie dans 0,3% de bile étaient également supérieurs à 90% et ceux à pH 3 compris entre 65 et 89% (Marciňáková *et al.*, 2010).

La majorité des souches d'*Enterococcus* présentent donc les caractéristiques nécessaires pour une utilisation probiotique à un niveau plus ou moins important. Cela explique que différentes souches soient utilisées à cet effet ou dans des préparations symbiotiques en médecine vétérinaire.

b) Effet chez l'animal sain

Comme avec les autres probiotiques, on observe des modifications des populations bactériennes. Chez le chien, *Enterococcus faecium* EE3 diminue les populations de *Staphylococci* et de *Pseudomonas* dans les selles et *Enterococcus faecium* SF68 celle de *Clostridium perfringens*. Ces 2 souches augmentent simultanément la concentration en bactéries potentiellement bénéfiques comme *Bifidobacteria spp.* et *Lactobacilli spp.* (Marcinakova *et al.*, 2006, Bybee *et al.*, 2011). Chez le chat adulte, *Enterococcus faecium* SF68 permet un maintien de la diversité du microbiote intestinal en situation de stress alors qu'on constate un appauvrissement chez ceux recevant un placebo. Une étude portant sur des chats en refuge a mis en évidence une réduction du nombre d'animaux présentant une diarrhée pendant plus de 2 jours (Bybee *et al.*, 2011).

Les effets immuno-modulateurs sont également présents. Chez les chiots, une supplémentation de 5×10^8 CFU/j avec *Enterococcus faecium* SF68 du sevrage jusqu'à 1 an permet une augmentation de la concentration fécale en IgA et de la concentration sérique en IgA et IgG spécifiques induits par la vaccination contre la maladie de Carré. La proportion plasmatique de cellules B matures est également plus élevée (Benyacoub *et al.*, 2003). Chez les chatons, un traitement sur plusieurs mois entraîne une augmentation de la concentration plasmatique en IgA, du pourcentage de lymphocytes CD4+ et diminue la fréquence des diarrhées et accélère leur résolution (Simpson *et al.*, 2003, Veir *et al.*, 2007). L'activité immuno-modulatrice peut aussi s'exercer après une administration unique : *Enterococcus faecalis* FK-23 à la dose de 100mg/kg entraîne une stimulation de la réponse immunitaire non

spécifique chez le chien en augmentant la phagocytose des neutrophiles et l'activité lymphoblastique (Kanasugi *et al.*, 1998).

Enfin, *Enterococcus faecium* EE3 administrée à la dose de 2×10^9 CFU/j pendant une semaine entraîne une réduction des lipides totaux et des protéines totales et une normalisation du taux de cholestérol (diminution chez les animaux en excès, augmentation chez ceux ayant une valeur très basse) (Marcinakova *et al.*, 2006).

c) Effet chez l'animal souffrant d'entéropathie chronique

Les études réalisées sur le chien n'ont pas mis en évidence de bénéfice à l'utilisation d'*Enterococcus*. *Enterococcus faecium* n'a montré aucune influence sur l'expression des gènes codant pour des marqueurs de l'inflammation chez des chiens souffrant d'entéropathies chroniques (Schmitz *et al.*, 2015b). De même, un symbiotique combinant *Enterococcus faecium* NCIMB 10415 E1707 et des fructo-oligosaccharides s'est révélé inefficace aussi bien sur l'amélioration clinique, les lésions histologiques ou l'expression de cytokines chez des chiens souffrant de maladie inflammatoire répondant à un régime d'éviction (Schmitz *et al.*, 2015a).

Chez le chat, l'utilisation d'*Enterococcus faecium* chez des animaux présentant une diarrhée chronique idiopathique permet une amélioration de la qualité des selles et une diminution de la fréquence des épisodes de diarrhées importantes (Czarnecki-Maulden *et al.*, 2006).

Certaines études *in vitro* laissaient supposer une efficacité de certains probiotiques contre *Giardia intestinalis*. Cependant, après 6 semaines de supplémentation avec *Enterococcus faecium* SF68 sur des chiens présentant une giardiose chronique subclinique on n'observe aucune modification de la réponse immunitaire innée ou acquise ni aucune action contre le parasite (Simpson *et al.*, 2009)

d) Effets sur l'animal souffrant d'entérite aiguë

Un probiotique vétérinaire à destination des chiens et chats et contenant *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus faecium* et *Saccharomyces cerevisiae* a été testé chez la souris lors d'infection expérimentale par *Salmonella typhimurium*. L'efficacité du probiotique mais également de chaque souche séparément a été évaluée. Les souris sont supplémentées pendant 10 jours avant l'infection puis jusqu'à la guérison ou la mort. Seules les souris recevant *Enterococcus faecium* présentent un haut taux de survie à l'infection (82%) alors que toutes les autres décèdent dans les jours qui suivent. Celles recevant l'association probiotique ou *Lactobacillus acidophilus* vivent cependant plus longtemps que le groupe contrôle ou supplémenté avec *Saccharomyces cerevisiae*. Il est probable que seul *Enterococcus faecium* soit efficace dans cette situation et que l'inefficacité de l'association des 3 probiotiques s'explique par la compétition entre *Enterococcus faecium* et les autres souches pour la colonisation du milieu ce qui réduit la quantité finale de *Enterococcus faecium*. Bien que des études *in vitro* mettent en évidence une inhibition de *Salmonella typhimurium* par *Enterococcus faecium* la quantité de bactéries pathogènes est identique dans l'intestin des souris traitées par *Enterococcus faecium* et dans celles des autres groupes. L'effet protecteur de cette souche est donc dû à un autre mécanisme d'action qu'une diminution du nombre de *Salmonella typhimurium* (Maia *et al.*, 2001). L'intérêt de ce probiotique a également été évalué chez des chatons supplémentés du sevrage à l'âge d'un an. Des modifications du microbiote et de l'immunité ont été observées chez ces animaux avec une augmentation des *Bifidobacteria* et une diminution des *Clostridium perfringens* dans les selles et une augmentation du taux sanguin d'IgA. Dans cette étude, une épidémie de diarrhée dont la cause n'a pas été identifiée, a touché les chatons 3 mois après le début de la supplémentation : 60% des chatons du groupe contrôle ont présenté une diarrhée sévère nécessitant un

traitement et seulement 9,5% des chatons recevant *Enterococcus faecium* (figure 19). De plus, le temps de traitement était beaucoup plus court pour les chatons supplémentés (figure 20) (Czarnecki-Maulden *et al.*, 2006)

Figure 19 : intérêt de la supplémentation en *Enterococcus faecium* SF68 dans la résistance à l'infection par un pathogène
(D'après la brochure d'information pour Fortiflora© de Nestlé Purina)

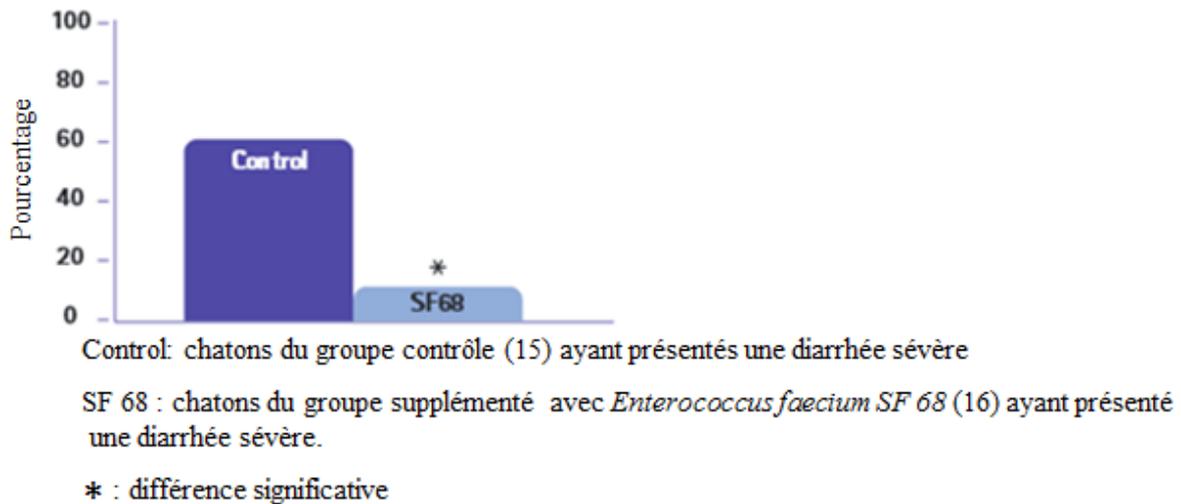
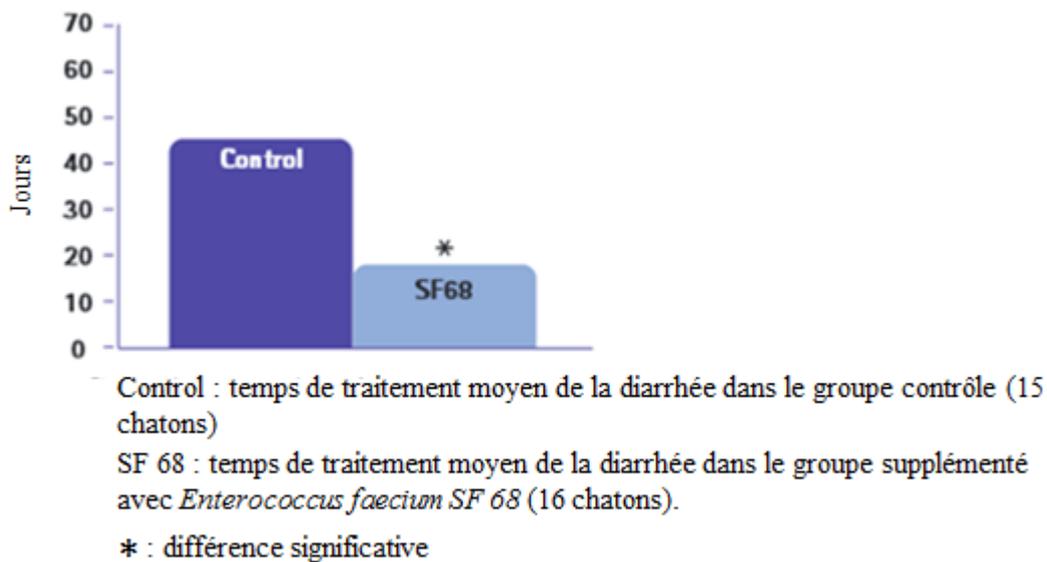


Figure 20 : durée moyenne de traitement d'une diarrhée dans le groupe de chatons supplémentés en *Enterococcus faecium* SF68 et dans le groupe contrôle
(D'après la brochure d'information pour Fortiflora© de Nestlé Purina)



4) *Saccharomyces*

a) *Présentation et caractéristiques probiotiques*

Les levures du genre *Saccharomyces* sont des microorganismes eucaryotes dont la source de carbone préférentielle est les carbohydrates notamment les monosaccharides (glucose, fructose, galactose ou mannose) ou les disaccharides (maltose ou saccharose). Ce genre regroupe de nombreuses espèces dont une vingtaine sont d'un intérêt biotechnologique majeur comme agent de fermentation ou comme probiotique (Hatoum *et al.*, 2012). En médecine vétérinaire seule l'espèce *Saccharomyces cerevisiae variant boulardii* est utilisée mais aucune étude n'a été réalisée chez le chien ou le chat et les bénéfices de la supplémentation sont extrapolés à partir des résultats sur l'homme ou les rongeurs. Contrairement à d'autres souches de *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces cerevisiae var. boulardii*, présente des caractéristiques compatibles avec une utilisation comme probiotique. En particulier elle est capable de résister au transit gastro-intestinal et sa température idéale de croissance est 37°C (Czerucka *et al.*, 2007). *In vitro*, elle résiste à un pH de 2,5 et une diminution du pH à 1,5 entraîne une réduction modérée du taux de survie qui varie entre 85 et 90%. La résistance à la bile est également élevée, des taux variant de 0,1 à 1% n'affecte pas leur viabilité (Van der Aa Kühle *et al.*, 2005, Rajkowska et Kunicka-Styczyńska, 2010). Les souches de *Saccharomyces boulardii* montrent, *in vitro*, des capacités d'adhésion aux cellules intestinales variables. Les souches sélectionnées comme probiotiques sont capables de coloniser transitoirement le tube digestif chez le rat et l'homme et persistent dans les selles quelques jours après l'arrêt de la supplémentation (Czerucka *et al.*, 2007).

De plus, cette levure possède une activité antimicrobienne qui repose à la fois sur la compétition pour les nutriments, les modifications du pH suite à la sécrétion d'acide, la production d'une quantité élevée d'éthanol, la modulation de la réponse inflammatoire de l'hôte et la sécrétion de composés comme les myocines. Les myocines sont des protéines extracellulaires ou des glycoprotéines qui sont à l'origine de l'arrêt de la division cellulaire de certaines levures porteuses de récepteurs à ces composés. Généralement les myocines sont dirigées contre des espèces de levures proches de la souche productrice (Hatoum *et al.*, 2012). *Saccharomyces boulardii* inhibe différents pathogènes dont *Escherichia coli*, *Vibrio cholera*, *Clostridium difficile*, *Shigella* et *Salmonella* (Czerucka *et al.*, 2007). Dans le cas des infections à *Clostridium difficile*, *Saccharomyces boulardii* diminue son attachement à la muqueuse intestinale, augmente l'immunité de l'hôte contre les toxines de la bactérie et produit des composés qui les dégradent (Hatoum *et al.*, 2012).

Enfin, elle est naturellement résistante aux antibiotiques ce qui en fait théoriquement un probiotique de choix lors de traitement l'associant à des antibiotiques (Czerucka *et al.*, 2007).

b) *Effets chez l'animal sain*

L'intérêt des levures comme *Saccharomyces* n'a pas été testé chez le chien ni le chat mais chez le rat sain, l'ingestion de *Saccharomyces boulardii* augmente la sécrétion d'IgA au niveau de l'intestin grêle. Celle-ci augmente de 80% dans les cryptes et de 69% dans les cellules des villosités après traitement avec 0,5 mg/ g 3 fois par jour. Chez l'homme elle permet une stimulation de l'activité enzymatique des cellules de la bordure en brosse et une augmentation des acides gras à chaînes courtes dans les selles en particulier le butyrate (Czerucka *et al.*, 2007).

c) *Effets chez l'animal souffrant d'entéropathie chronique*

Bien que la levure *Saccharomyces boulardii* n'ait fait l'objet d'aucune étude chez les carnivores domestiques, on la retrouve dans de nombreux probiotiques vétérinaires. Chez l'homme et la souris son efficacité dans le traitement et la prévention de nombreuses affections chroniques comme aiguës a été prouvée. Ainsi, son efficacité contre *Clostridium difficile* dans le traitement de la diarrhée induite par des antibiotiques a été prouvée par des études en double aveugle ainsi que dans la prévention de la diarrhée du voyageur, de la diarrhée aiguë chez l'enfant, de la maladie de Crohn et du syndrome du côlon irritable. Chez des souris utilisées en expérimentation comme modèles d'inflammation intestinale on observe une protection de *Saccharomyces boulardii* contre des altérations histologiques, une suppression de l'activation NF- κ B et une inhibition de l'expression de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires (Czerucka *et al.*, 2007).

5) Associations de probiotiques

a) *Effets chez l'animal sain*

Lors d'association symbiotique de différentes souches d'*Enterococcus*, *Streptococcus* et *Lactobacillus* et fructo-oligosaccharides et arabinogalactane on observe une augmentation des populations fécales d'*Enterococcus* et *Streptococcus spp.* qui se normalise rapidement après l'arrêt de la supplémentation (Garcia-Mazcorro *et al.*, 2011).

b) *Effets chez l'animal souffrant d'entéropathie chronique*

Certains probiotiques sont efficaces dans le traitement de maladie inflammatoire chronique idiopathique de l'intestin. Le probiotique humain VSL#3 qui contient 4 souches de *Lactobacillus*, 3 de *Bifidobacterium* et une de *Streptococcus sulivarius subsp thermophilus* a montré une efficacité équivalente voire supérieure à un traitement associant de la prednisone et du métronidazole chez des chiens souffrant de maladie inflammatoire chronique idiopathique de l'intestin. En effet, après 60 jours de supplémentation, on observe dans les 2 groupes une amélioration nette des signes cliniques, des lésions histologiques au niveau du duodénum et de l'infiltration en cellules inflammatoires. De plus, le groupe traité au probiotique présente une augmentation plus importante des marqueurs de régulation des cellules T comme FoxP3+ et TGF- β + ainsi qu'un accroissement des populations de *Faecalibacterium* (diminuées chez tous les chiens malades) non observé dans l'autre groupe (Rossi *et al.*, 2014).

c) *Effets chez des animaux souffrant d'entérite aiguë*

Dans une étude sur des chiens souffrants de diarrhée aiguë (toutes causes confondues), l'administration d'un mélange probiotique contenant *Lactobacillus acidophilus*, *Pediococcus acidilactici*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis* et *Lactobacillus farciminis* entraîne une diminution de la durée de la diarrhée. En revanche, si le chien présentait à la fois une diarrhée et des vomissements aucune différence n'est observée dans la durée des vomissements (Herstad *et al.*, 2010).

Les différents effets de ces multiples souches probiotiques chez le chien et le chat sains sont résumés dans les tableaux 6 et 7.

Tableau 6 : synthèse des principaux effets de différentes souches probiotiques chez le chien et le chat sains

Souche	Effets sur la composition du microbiote	Effets sur les métabolites bactériens ou le métabolisme de l'hôte	Effets immunitaires	Effets cliniques	Références biblio - graphiques
<i>Bifidobacterium animalis AHC7</i>	Augmentation fécale de <i>Clostridia</i>			Maintien d'une bonne qualité des selles et prévention de la diarrhée en situation de stress chez le chien.	Kelley <i>et al.</i> , 2012
<i>Bifidobacterium animalis B/12</i>	Augmentation fécale des bactéries lactiques, diminution des gram-négatifs et des coliformes	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation des concentrations fécales en acide acétique, acide acétoacétique et acide valérique. • Diminution du taux sanguin de triglycérides 	Augmentation de l'activité phagocytaire des leucocytes chez le chien		Strompfová <i>et al.</i> , 2014
<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i>	Augmentation fécale de <i>Bifidobacterium spp.</i> chez le chat	Augmentation fécale en acide acétique et diminution en acide lactique et isovalérique et ammoniac			Biagi <i>et al.</i> , 2013
<i>Enterococcus faecalis FK-23</i>			Stimulation de la réponse immunitaire non spécifique chez le chien		Kanasugi <i>et al.</i> , 1998

<i>Enterococcus faecium</i> EE3	Diminution fécale de <i>Staphylococci</i> et de <i>Pseudomonas</i> . Augmentation de <i>Bifidobacteria spp.</i> et <i>Lactobacilli spp.</i> chez le chien.	Diminution du taux sanguin de lipides totaux et normalisation du taux de cholestérol chez le chien.			Marcinakova <i>et al.</i> , 2006
<i>Enterococcus faecium</i> SF68 (NCIMB 10415)	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution fécale de <i>Clostridium perfringens</i> et augmentation de <i>Bifidobacteria spp.</i> et <i>Lactobacilli spp.</i> chez le chien • Maintien de la diversité du microbiote en situation de stress chez le chat 		<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la concentration fécale en IgA et plasmatique en IgA, IgG spécifique et cellule B mature chez le chiot • Augmentation de la concentration plasmatique en IgA, CD4+ chez le chaton 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de la fréquence et de la durée des diarrhées chez le chaton • Prévention de l'apparition de diarrhée lors d'une épidémie de diarrhée au sein d'une collectivité de chatons • Diminution de la durée des diarrhées chez l'adulte 	Bybee <i>et al.</i> , 2011 Benyacoub <i>et al.</i> , 2003 Simpson <i>et al.</i> , 2003 Veir <i>et al.</i> , 2007
<i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM13241	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation fécale de <i>Lactobacillus</i> et diminution de <i>Clostridium spp</i> et <i>Enterococcus faecalis</i> chez le chat. • Augmentation fécale de <i>Lactobacilli</i>, diminution de Clostridial chez le chien 		<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation plasmatique des taux de neutrophiles, monocytes et IgG chez le chien • Renforcement de l'étanchéité intestinale chez le chien • Diminution de la fragilité érythrocytaire chez le chien • Diminution du taux de lymphocytes, stimulation des capacités phagocytaires des granulocytes périphériques chez le chat. 		Marshall-Jones <i>et al.</i> , 2006 Swanson <i>et al.</i> , 2002 Baillon <i>et al.</i> , 2004 Kainulainen <i>et al.</i> , 2015

<i>Lactobacillus animalis LA4</i>	Augmentation fécale de <i>Lactobacilli</i> chez le chien				Biagi <i>et al.</i> , 2007
<i>Lactobacillus fermentum AD1</i>	Augmentation fécale de <i>Lactobacilli</i> et d' <i>Enterococci</i> chez le chien	Augmentation du taux sanguin de lipides totaux, des protéines totales et diminution de la glycémie chez le chien.			Strompfová <i>et al.</i> , 2006

Tableau 7 : effets de deux préparations symbiotiques sur le chien sain

Symbiotique	Effets sur le microbiote intestinal	Effets sur les métabolites bactériens	Références bibliographiques
<i>Enterococcus, streptococcus</i> et <i>Lactobacillus</i> et fructo-oligosaccharides et arabinogalactane	Augmentation fécale d' <i>Enterococcus</i> et <i>Streptococcus spp.</i>		Garcia-Mazcorro <i>et al.</i> , 2011
fructo-oligosaccharides et <i>Lactobacillus acidophilus</i>		Diminution de la concentration fécale en amines biogènes, acides gras à branches ramifiés, phénol, indole	Swanson <i>et al.</i> , 2002

L'intérêt des différents probiotiques dans le traitement de plusieurs affections gastro-intestinales chez le chat et le chien est repris dans le tableau 8.

Tableau 8 : intérêt de différents probiotiques dans le traitement d'affections gastro-intestinales chez le chien et le chat

Souche	Nature de l'affection intestinale	Effets sur la composition du microbiote	Effets sur le métabolisme de l'hôte	Effets immunitaires	Effets cliniques	Références bibliographiques
<i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 13241	Intolérance alimentaire non spécifique				Amélioration de la qualité des selles et diminution de la fréquence de défécation.	Pascher <i>et al</i> 2008
<i>Lactobacillus fermentum</i> CCM 7421	Entéropathie chronique chez le chien		Augmentation des protéines totales chez les animaux hypoalbuminémiques et régulation du taux de cholestérol chez le chien (diminution lors d'excès et augmentation lors de valeurs en dessous des normes)			Strompfova <i>et al.</i> , 2007
VSL#3 (<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Streptococcus sulivarius</i> subsp <i>thermophiles</i>)	MICI chez le chien	Augmentation des populations intestinales de <i>Faecalibacterium</i>		Augmentation des marqueurs de régulation des cellules T.	Efficacité équivalente à un traitement prednisone et métronidazole : amélioration des signes cliniques, des lésions histologiques et de l'infiltration inflammatoire intestinale.	Rossi <i>et al.</i> , 2014
<i>Enterococcus faecium</i>	Diarrhée chronique idiopathique chez le chat				<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration de la qualité des selles. • Diminution de la fréquence des épisodes de diarrhées importantes 	Czarnecki-Maulden <i>et al.</i> , 2006

<i>Enterococcus faecium</i>	Diarrhée aiguë chez le chaton (origine indéterminée)				Résolution plus rapide de la diarrhée	Czarnecki-Maulden <i>et al.</i> , 2006
<i>Bifidobacterium animalis</i> AHC7	Diarrhées aiguës chez le chien (toutes causes confondues)			Modification de la réponse en cytokine vers une voie anti-inflammatoire lors d'infection par certains pathogènes comme <i>Salmonella</i>	Résolution plus rapide de la diarrhée.	Kelley <i>et al.</i> , 2009 O'Mahony <i>et al.</i> , 2010
<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Pediococcus acidilactici</i> <i>Bacillus subtilis</i> <i>Bacillus licheniformis</i> <i>Lactobacillus farciminis</i>	Diarrhée aiguë chez le chien (toutes causes confondues)				Diminution de la durée de la diarrhée	Herstad <i>et al.</i> , 2010

IV Utilisation des probiotiques en gastroentérologie vétérinaire : synthèse de l'état des preuves

A) État des preuves selon l'*Evidence Based Medicine*

Les différentes études réalisées permettent ainsi de mieux évaluer la confiance que l'on peut avoir dans l'efficacité des différentes spécialités prébiotiques et probiotiques proposées en médecine vétérinaire. Selon la nature des études réalisées, l'*Evidence Based Medicine* permet l'attribution d'une lettre à laquelle correspond un niveau de preuve. Ainsi, la lettre A correspond au plus fort degré de preuve et celui-ci va en décroissant jusqu'à la lettre D qui correspond à une absence de preuve (Elwood *et al.*, 2010). Les tableaux 9 et 10 mettent en évidence le classement des spécialités vétérinaires du tableau 3 et 4 selon l'*Evidence Based Medicine* (Elwood *et al.*, 2010).

Tableau 9 : **classement selon le principe de la médecine par les preuves (*Evidence Based Medicine*) de différents prébiotiques vétérinaires.**

5 : opinion d'expert ou basée sur la physiologie, des recherches en laboratoire ou des principes fondamentaux.

D : absence de preuve

Prébiotique	Nature des études réalisées	Degré de preuve des études	Degré de preuve global
FOS	Aucune chez l'animal malade	5	D
FOS (associé à des probiotiques)	Aucune sur cette association symbiotique	5	D
Inuline (associée à des probiotiques)	Aucune sur cette association symbiotique	5	D
MOS (associé à des probiotiques)	Aucune sur cette association symbiotique	5	D
FOS, MOS (associé à des probiotiques)	Aucune sur cette association symbiotique	5	D
FOS et/ou MOS et/ou inuline	Pas d'étude sur l'efficacité spécifique dans cet aliment et à la dose ingérée quotidiennement par l'animal.	5	D
Facteurs d'Assimilation-Process	Réalisation d'études mais non disponibles	5	D

Tableau 10 : classement selon le principe de l'Evidence Based Medicine de différents probiotiques vétérinaires.

1b : essai contrôlé randomisé unique avec un intervalle de confiance réduit.

4c : série de cas dont l'effectif est inférieur à 20.

5 : opinion d'expert ou basée sur la physiologie, des recherches en laboratoire ou des principes fondamentaux.

A : preuve scientifique établie

C : faible niveau de preuve

D : absence de preuve

Souche (désignations alternatives)	Nature des études réalisées	Degré de preuve des études	Degré de preuve global
<i>Enterococcus faecium</i> (NCIMB 10415) ou SF68	Etude sur 31 chatons avec groupe contrôle pour la prévention des diarrhées et la diminution de leur gravité.	1b	A
	Etude sur 15 chats adultes avec groupe contrôle pour l'amélioration clinique lors de diarrhées chroniques idiopathiques.	1b	
	Etude sur 14 chiots de différentes races avec groupe contrôle pour l'augmentation des IgA, IgG et cellule B mature.	1b	
	Etude sur 41 chiots avec groupe contrôle pour l'augmentation des <i>Bifidobacterium</i> et <i>Lactobacillus</i> dans les selles.	1b	
	Etude sur 20 chatons avec groupe contrôle pour l'augmentation plasmatique en IgA et CD4+	1b	
	Etude en double aveugle avec placebo sur 270 chats pour la diminution de la sévérité des diarrhées en période de stress.	1b	
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Etude sur 15 chats sans groupe contrôle mettant en évidence une augmentation des bactéries lactiques dans les selles et un effet immunomodulateur.	4c	C
	Etude sur 15 chiens sans groupe contrôle mettant en évidence une modification du microbiote fécal, une stimulation de l'immunité, un renforcement de l'étanchéité de la barrière intestinale.	4c	
	Etude sur 6 chiens souffrant de MICI sans groupe contrôle et montrant une amélioration de la qualité des selles et une diminution de la fréquence de défécation.	4c	
	Etude in vitro montrant un effet anti inflammatoire et de renforcement de l'étanchéité de la barrière intestinale.	5	
	Etude randomisée en double aveugle sur 36 chiens pour la diminution de la durée de la diarrhée lors de diarrhée aiguë chez le chien. Cependant cette étude porte sur une association de probiotiques comprenant <i>Lactobacillus acidophilus</i> . Son efficacité seule n'a pas été testée.	1b	

<i>Levure</i>	Dénomination vague ne désignant pas une souche en particulier.	5	D
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Aucune étude sur le chien ou le chat. Etude randomisée en double aveugle chez l'homme mettant en évidence son efficacité dans le traitement de multiples affections intestinales. Etude chez des modèles d'inflammation intestinale chez la souris mettant en évidence une action anti inflammatoire.	5	D
<i>Enterococcus faecium</i> (NCIMB10415) <i>Lactobacillus acidophilus</i> (DSM13241) <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (DSM 7133) <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Pas d'étude sur cette association probiotique.	5	D
<i>Bifidobacterium longum</i> R0175 <i>Bifidobacterium animalis lactis</i> Ssp R0421 <i>Lactobacillus Plantarum</i> R1012 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011 & R1039 <i>Lactobacillus Casei</i> R0215 <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 <i>Lactobacillus Paracasei</i> R0422	Pas d'étude sur cette association probiotique.	5	D
<i>Bifidobacterium lactis</i> (LA303) <i>Bifidobacterium lactis</i> (LA304) <i>Lactobacillus acidophilus</i> (LA201) <i>Lactobacillus plantarum</i> (LA 301) <i>Lactobacillus salivarius</i> (LA302)	Pas d'étude sur cette association probiotique.	5	D

B) Influence du conditionnement sur l'efficacité des pré- et probiotiques

Des études chez l'homme ont prouvé que l'administration d'un probiotique sous forme encapsulée permettait d'augmenter considérablement sa survie au transit gastro intestinal et donc augmentait les chances d'adhésion et de colonisation dans l'intestin (Piatek *et al.*, 2012). Le conditionnement du probiotique joue donc un rôle majeur dans son efficacité. Une étude portant sur la viabilité des souches contenues dans des aliments pour chiens et chats prétendant contenir des probiotiques a mis en évidence que la majorité de ces aliments ne contenaient aucune bactérie vivante ou du moins pas la totalité des espèces listées sur l'emballage. De plus, la croissance bactérienne moyenne était faible dans l'ensemble (de 0 à 18×10^5 CFU/g). Cette étude soulève le problème de la viabilité des souches probiotiques lors de la fabrication et du stockage de ces aliments. Leur intérêt pour les carnivores domestiques qui en consomment ne semble pas garanti (Weese et Arroyo, 2003).

Plusieurs probiotiques à usage vétérinaire associent différentes espèces. En effet, certaines souches peuvent exercer des effets complémentaires ou agir en synergie. Par exemple, en raison de leur mode d'action différent, l'association de bactéries et de levures peut être synergique. Les levures peuvent améliorer la survie des bactéries et stimuler leur croissance par la production de nutriments comme des peptides, des acides aminés ou des vitamines (Hatoum *et al.*, 2012).

Enfin l'association de prébiotiques et probiotiques peut optimiser ou même être nécessaire à l'action de certains probiotiques. Ainsi, la présence de carbohydrates influe sur la production de composés antimicrobiens par certaines espèces de *Lactobacillus*. Lorsque *Lactobacillus mucosae*, *Lactobacillus acidophilus* ou *Lactobacillus reuteri*, se développent sur des préparations à base de α -glucosides ils produisent des composés antimicrobiens actifs contre différentes souches d'*Escherichia coli* et *Salmonella enterica serotype typhimurium* in vitro. Cette inhibition est dose dépendante et plus importante à pH acide (Tzortzis *et al.*, 2004). Pour la souche *Streptococcus thermophiles* LMD-9, des études chez le rat ont mis en évidence que la colonisation du tube digestif était impossible sans présence de lactose. En revanche, lorsque celui-ci est administré avec le probiotique la colonisation est rapide et abondante (Thomas *et al.*, 2011).

C) Innocuité des prébiotiques et probiotiques

Comme vu précédemment le principal risque lors de l'utilisation de prébiotiques à hautes doses est l'apparition de diarrhées. Un arrêt de la supplémentation permet alors une résolution des signes cliniques. Dans les études utilisant des probiotiques aucun effet secondaire n'a été observé chez l'animal (Benyacoub *et al.*, 2003, Garcia-Mazcorro *et al.*, 2011). Cependant, il a été mis en évidence in vitro sur du mucus jéjunal que l'administration d'*Enterococcus faecium* M74 et *E. faecium* SF273 augmentait fortement l'adhésion de *C. pylori* (Rinkinen *et al.*, 2003). Outre les risques pour l'animal, cela pourrait constituer un réservoir zoonotique pour l'homme. Ces observations n'ont cependant pas été confirmées par des études in vivo. Chez l'homme où les probiotiques sont utilisés depuis plus longtemps et ont fait l'effet de multiples études d'innocuité peu d'effets secondaires ont été rapportés. Cependant certaines affections ou traitements représentent des contre-indications à leur utilisation, notamment les patients ayant une sonde urinaire pendant une longue durée. En effet, quelques colonisations de sonde par *Saccharomyces boulardii* ont été rapportées (Czerucka, *et al.*, 2007). Par mesure de précaution, ils sont également évités chez les patients très débilisés.

D) Recommandations

Les prébiotiques et probiotiques sont donc des produits sans effet secondaire connu. Cependant leur effet bénéfique est très variable selon le prébiotique ou le probiotique utilisé et le contexte de leurs utilisations. En particulier, trop peu de données affirment aujourd'hui l'intérêt des prébiotiques. Concernant les probiotiques il est dommage de constater que plusieurs produits associent plusieurs espèces et extrapolent leur efficacité à partir d'études où elles sont utilisées seules ou que les probiotiques sont utilisés chez d'autres espèces que l'espèce cible. La souche dont l'efficacité a été prouvée par différentes études contrôlées chez les espèces de destination est *Enterococcus faecium*. Son utilisation apparaît particulièrement intéressante dans la mesure où elle peut se substituer à d'autres traitements présentant des effets secondaires avec la même efficacité ou qu'elle permet de potentialiser l'effet des autres traitements. Ainsi, lors de diarrhées aiguës elle peut éviter l'utilisation d'antibiotiques ou optimiser le traitement lors de maladie inflammatoire chronique idiopathique chez le chat. Toutefois, il est important de rappeler que l'innocuité des prébiotiques et probiotiques ainsi que leur potentiel intérêt ne contre-indiquent pas leur utilisation de manière générale.

CONCLUSION

Le microbiote digestif est étroitement lié à l'hôte dont il dépend. De la colonisation lors de la naissance il évolue tout au long de la vie et se modifie en fonction de la croissance, de l'état de santé et d'influences extérieures comme l'alimentation. Il est caractérisé par une constance relative de certains grands groupes bactériens, viraux et fongiques propres à l'espèce mais reste spécifique et unique à chaque individu quant aux espèces et souches présentes.

Plusieurs maladies digestives fréquemment rencontrées en médecine vétérinaire comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou les diarrhées aiguës d'origines indéterminées sont caractérisées par une dégradation de la diversité microbienne, une diminution des espèces productrices d'acides gras à chaînes courtes et une augmentation de celles pouvant exercer des effets pathogènes. Le réensemencement avec des bactéries favorables ou l'utilisation de substances favorisant leur croissance semble donc constituer un traitement intéressant. En effet, le microbiote intestinal assure de multiples rôles métaboliques, structuraux et immunitaires et son équilibre est nécessaire à la santé de l'hôte.

Cependant, les effets observés chez l'animal sont dépendants du type de prébiotique ou probiotique, de la dose administrée, de l'espèce et du type d'alimentation. Un effet observé pour un probiotique à une dose donnée ne peut donc être étendu à un autre produit ou posologie. Bien qu'il ait été démontré que certaines souches bactériennes nécessitent la présence de prébiotiques pour coloniser le tractus digestif de l'animal, peu de symbiotiques ont fait l'objet d'études prouvant l'effet synergique supposé de l'association des prébiotiques et probiotiques utilisés. L'utilisation et l'efficacité des prébiotiques chez l'animal malade n'ont fait l'objet de presque aucune étude et les preuves quant à leur efficacité sont inexistantes. De même leur intérêt préventif dans l'alimentation des carnivores domestiques n'a pas été testé. Le niveau de preuve des prébiotiques est donc très faible au sein des publications scientifiques actuelles.

Davantage d'études, avec groupe contrôle, ont été réalisées pour les probiotiques. Cependant, seule *Enterococcus faecium* possède un bon niveau de preuve et est efficace aussi bien dans un but préventif que thérapeutique (diarrhées aiguës ou maladies intestinales inflammatoires chroniques idiopathiques). Pour les autres spécialités vétérinaires contenant des probiotiques, le niveau de preuve reste faible à l'heure actuelle.

BIBLIOGRAPHIE

- AGOSTONI C, BRESSON JL, FAIRWEATHER-TAIT S, FLYNN A, GOLLY I, KORHONEN H *et al.*,(2011). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to fructo-oligosaccharides (FOS). *EFSA J.* **9**.
- ALFALEH K, ANABREES J (2014). Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid. Based Child Health* **9**, 584–671.
- APANAVICIUS CJ, POWELL KL, VESTER BM, KARR-LILIENTHAL LK, POPE LL, FASTINGER ND *et al.*,(2007). Fructan supplementation and infection affect food intake, fever, and epithelial sloughing from *Salmonella* challenge in weanling puppies. *J. Nutr.* **137**, 1923–1930.
- ATANASOVA J, MONCHEVA P, IVANOVA I (2014). Proteolytic and antimicrobial activity of lactic acid bacteria grown in goat milk. *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* **28**, 1073–1078.
- BAILLON MLA, MARSHALL-JONES ZV, BUTTERWICK RF (2004). Effects of probiotic *Lactobacillus acidophilus* strain DSM13241 in healthy adult dogs. *Am. J. Vet. Res.* **65**, 338–343.
- BANSAL T, ALANIZ RC, WOOD TK, JAYARAMAN A (2010). The bacterial signal indole increases epithelial-cell tight-junction resistance and attenuates indicators of inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* **107**, 228–233.
- BARRY KA, HERNOT DC, MIDDELBOS IS, FRANCIS C, DUNSFORD B, SWANSON KS *et al.*,(2009). Low-level fructan supplementation of dogs enhances nutrient digestion and modifies stool metabolite concentrations, but does not alter fecal microbiota populations. *J. Anim. Sci.* **87**, 3244–3252.
- BARRY KA, WOJCICKI BJ, MIDDELBOS IS, VESTER BM, SWANSON KS, FAHEY GC Jr (2010). Dietary cellulose, fructo-oligosaccharides, and pectin modify fecal protein catabolites and microbial populations in adult cats. *J. Anim. Sci.* **88**, 2978–2987.
- BEASLEY SS, MANNINEN TJK, SARIS PEJ (2006). Lactic acid bacteria isolated from canine faeces. *J. App. Microbiol.* **101**, 131–138.
- BELICOVA A, KRIZKOVA L, DOBIAS J, KRAJCOVIC J, EBRINGER L (2004). Synergic activity of selenium and probiotic bacterium *Enterococcus faecium* M-74 against selected mutagens in *Salmonella* assay. *Fol. Microbiol.* **49**, 301–5.
- BENYACOUB J, CZARNECKI-MAULDEN GL, CAVADINI C, SAUTHIER T, ANDERSON RE, SCHIFFRIN EJ *et al.*,(2003). Supplementation of food with *Enterococcus faecium* (SF68) stimulates immune functions in young dogs. *J. Nutr.* **133**, 1158–1162.
- BIAGI G, CIPOLLINI I, BONALDO A, GRANDI M, POMPEI A, STEFANELLI C *et al.*,(2013). Effect of feeding a selected combination of galacto-oligosaccharides and a strain of *Bifidobacterium pseudocatenulatum* on the intestinal microbiota of cats. *Am. J. Vet. Res.* **74**, 90–95.

- BIAGI G, CIPOLLINI I, POMPEI A, ZAGHINI G, MATTEUZI D (2007). Effect of a *Lactobacillus animalis* strain on composition and metabolism of the intestinal microflora in adult dogs. *Vet. Microbiol.* **124**, 160–165.
- BOGUSLAWSKA-TRYK M, PIOTROWSKA A, BURLIKOWSKA K (2012). Dietary fructans and their potential beneficial influence on health and performance parameters in broiler chickens. *JCEA* **13**, 270–288 (2012).
- BOLER BMV, FAHEY GC (2012). Prebiotics of plant and microbial origin. In *Direct-Fed Microbials and Prebiotics for Animals*, New York, Callaway and Ricke, 13–26.
- BONNIN P (2002). Les affections du pancréas exocrine chez le chat. Thèse Méd. Vét. Alfort.
- BORROMEI C, CARERI M, CAVAZZA A, CORRADINI C, ELVIRI L, MANGIA A *et al.*, (2009). Evaluation of Fructo-oligosaccharides and Inulins as Potentially Health Benefiting Food Ingredients by HPAEC-PED and MALDI-TOF MS. *Int. J. Anal. Chem.* **2009**, 1–9.
- BROSEY BP, HILL RC, SCOTT KC, (2000). Gastrointestinal volatile fatty acid concentrations and pH in cats. *Am. J. Vet. Res.* **61**, 359–361.
- BUNESOVA V, VLKOVA E, RADA V, ROCKOVA S, SVOBODOVA I, JEBAVY L *et al.*, (2012). *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* strains isolated from dog faeces. *Vet. Microbiol.* **160**, 501–505.
- BURGENER IA, KONIG 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**, 553–560.
- BYBEE S, SCORZA AV, LAPPIN MR (2011). Effect of the Probiotic *Enterococcus faecium* SF68 on Presence of Diarrhea in Cats and Dogs Housed in an Animal Shelter: Probiotics and Diarrhea. *J. Vet. Intern. Med* **25**, 856–860.
- CACHON T, (2004). Les tumeurs colorectales chez le chien : étude clinique à partir de 83 cas. Thèse Méd. Vét., Lyon .
- CitriStim™ Improves Performance of Nursery Pigs. *ADM Alliance Nutrition* [en ligne], [<http://www.admani.com/Swine/Products/Swine%20CitriStim.htm>] (consulté le 24/03/2015)
- COLARELLI M (2010). Les probiotiques, du conseil officinal à la prise en charge micronutritionnelle. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Henri Poincaré, Nancy.
- CZARNECKI-MAULDEN, CAVADINI C, LAWLER D (2006). *Enterococcus faecium* SF 68 Helps Minimise Naturally Occurring Diarrhoea in Kittens. *Nestlé Purina Pet care Research*.
- CZARNECKI-MAULDEN GL, CAVADINI C, MRKVICKA J (2006). Effect of *Enterococcus faecium* SF 68 on Chronic Intractable Diarrhoea in Adult Cats. *Nestlé Purina Pet care Research*.
- CZERUCKA D, PICHE T, RAMPAL P (2007). Review article: yeast as probiotics -*Saccharomyces boulardii*. *Alim. Pharm. Ther.* **26**, 767–778.
- DEBRÉ P, LE GALL JY (2014). Le microbiote intestinal. Académie nationale de médecine. 9 décembre 2014, Paris.

- DEGUEURCE C (2003). *Dissection de l'abdomen et du bassin des carnivores*, Alfort, unité d'anatomie des animaux domestiques 71p.
- DIDARI T, MOZAFFARI S, NIKFAR S, ABDOLLAH M (2015). Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* **21**, 3072.
- DIEZ M, HORNICK JL, BALDWIN P, ISTASSE L (1997). Influence of a blend of fructo-oligosaccharides and sugar beet fiber on nutrient digestibility and plasma metabolite concentrations in healthy beagles. *Am. J. Vet. Res.* **58**, 1238–42.
- ELWOOD C, DEVAUCHELLE P, ELLIOT J, FREICHE V, GERMAN AJ, GUALTIERI M *et al.*, (2010) Emesis in dogs : a review. *J. Small Anim. Pract.* **51**, 4-22.
- Enterococcus faecalis - Fiches techniques (2010). *Agence de la santé publique du Canada*. [en ligne],[<http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/enterococcus-fra.php>], (consulté le 20/02/2015).
- FABER TA, HOPKINS AC, MIDDELBOS IS, PRICE NP, FAHEY GC (2011). Galactoglucomannan oligosaccharide supplementation affects nutrient digestibility, fermentation end-product production, and large bowel microbiota of the dog. *J. Anim. Sci.* **89**, 103–112.
- FAVRE G (2004). Prébiotiques et probiotiques, ont-ils un réel intérêt pour la santé? Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Joseph Fourier, faculté de pharmacie de Grenoble
- FEIRREIRA GOUVEIA EM, SILVA IS, VAN ONSELEM VJ, CORREA RAC, SILAV CJ (2006). Use of mannanoligosaccharides as an adjuvant treatment for gastrointestinal diseases and this effects on *Escherichia coli* inactivated in dogs. *Acta Cir. Bras.* **21**, 23-6.
- FIOCCHI A, PAWANKAR R, CUELLO-GARCIA C, AHN K, AL-HAMMADI S, AGARWAL A *et al.*, (2015). World Allergy Organization-McMaster University Guidelines for Allergic Disease Prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Organization Journal* **8**.
- FLICKINGER EA, FAHEY GC (2002). Pet food and feed applications of inulin, oligofructose and other oligosaccharides. *Br. J. Nutr.* **87**, S297.
- FLICKINGER EA, SCHREIJEN EM, PATIL AR, HUSSEIN HS, GRIESHOP CM, MERCHEN NR *et al.*, (2003). Nutrient digestibilities, microbial populations, and protein catabolites as affected by fructan supplementation of dog diets, *J. Anim. Sci.* **81**, 2008–2018.
- FOGLE JE, BISSETT SA (2007). Mucosal immunity and chronic idiopathic enteropathies in dogs. *Compendium on continuing education for the practising veterinarian. North american edition.* **29**, 290.
- FUKUDA S, TOH H, TAYLOR TD, OHNO H, HATTORI M (2012). Acetate-producing *Bifidobacteria* protect the host from enteropathogenic infection via carbohydrate transporters. *Gut Microbes* **3**, 449–454.
- GARCIA-MAZCORRO JF, LANERIE DJ, DOWD SE, PADDOCK CG, GRUTZENER N, STEINER JM *et al.*, (2011). Effect of a multi-species synbiotic formulation on fecal bacterial microbiota of healthy cats and dogs as evaluated by pyrosequencing. *FEMS Microbiol. Ecol.* **78**, 542–554.

GARCIA-MAZCORROA JF, MINAMOTO Y, (2013). Gastrointestinal microorganisms in cats and dogs: a brief review. *Arch. Med. Vet.* **45**, 111–124

GARCIA-MAZCORRO JF, SUCHODOLSKI JS, JONES KR, CLARK-PRICE SC, DOWD SE, MINAMOTO Y *et al.*, (2012). Effect of the proton pump inhibitor omeprazole on the gastrointestinal bacterial microbiota of healthy dogs. *FEMS Microbiol. Ecol.* **80**, 624–636.

GHOSH A, BORST L, STAUFFER SH, SUYEMOTO M, MOISAN P, ZUREK L *et al.*, (2013). Mortality in Kittens Is Associated with a Shift in Ileum Mucosa-Associated Enterococci from *Enterococcus hirae* to Biofilm-Forming *Enterococcus faecalis* and Adherent *Escherichia coli*. *J. Clin. Microbiol.* **51**, 3567–3578.

GUARD BC, BARR JW, REDDIVARI L, KLEMASHEVICH C, JAVARAMAN A, STEINER JM *et al.*, (2015). Characterization of Microbial Dysbiosis and Metabolomic Changes in Dogs with Acute Diarrhea. *Plos One* **10**, e0127259.

GUARINO A, ASHKENAZI S, GENDREL D, LO VECCHIO A, SHAMIR R, SZAJEWSKA H (2014) European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. *J. Pediatric. Gastr. Nutr.* **59**, 132–152.

GUARNER F, KHAN AG, GARISCH J, ELIAKIM R, GANGL A, THOMSON A *et al.*, (2011). Probiotiques et prébiotiques. In : *Recommandations pratiques de l'organisation mondiale de gastroentérologie*, octobre 2011.

GUIMARAES LHS (2012) Carbohydrates from biomass : sources and transformation by microbial enzymes. *Carbohydrates - Comprehensive Studies on Glycobiology and Glycotechnology*, [en ligne], Chang CF, [<http://www.intechopen.com/books/carbohydrates-comprehensive-studies-on-glycobiology-and-glycotechnology/carbohydrates-from-biomass-sources-and-transformation-by-microbial-enzymes>]. Consulté le 14/12/2014.

HANDL S, DOWD SE, GARCIA-MAZCORROA JF, STEINER JM, SUCHODOLSKI JS. (2011). Massive parallel 16S rRNA gene pyrosequencing reveals highly diverse fecal bacterial and fungal communities in healthy dogs and cats: Fecal microbiota in dogs and cats using pyrosequencing. *FEMS Microbiol. Ecol.* **76**, 301–310

HANDLE S, GERMAN AJ, HOLDEN SL, DOWD SE, STEINER JM, HEILMANN RM *et al.*, (2013). Faecal microbiota in lean and obese dogs. *FEMS Microbiol. Ecol.* **84**, 332–343.

HATON C. (2005). Effets des rayonnements ionisants sur la structure et la fonction de la cellule épithéliale intestinale. Thèse Méd. Physio. Université Paris VI, Pierre et Marie Curie.

HATOUM R, LABRIES S, FLISS I (2012). Antimicrobial and Probiotic Properties of Yeasts: From Fundamental to Novel Applications. *Front. Microbiol.* **3**.

HERSTAD HK, NESHEIM BB, ABEE-LUND T, LARSEN S, SHANCKE E (2010). Effects of a probiotic intervention in acute canine gastroenteritis - a controlled clinical trial. *J. Small Anim. Pract.* **51**, 34–38.

HOJSAK I, ABDOVIC S, SZAJEWSKA H, MILOSEVIC M, KRZANARIC Z, KOLACEK S (2010). *Lactobacillus GG* in the Prevention of Nosocomial Gastrointestinal and Respiratory Tract Infections. *Pediatrics* **125**, e1171–e1177.

HUSSEIN HS, FLICKINGER EA, FAHEY GC (1999). Petfood applications of inulin and oligofructose. *J. Nutr.* **129**, 1454S–1456s.

JACKSON CR, FEDORKA-CRAY PJ, DAVIS JA, BARRETT JB, FRYE JG (2009). Prevalence, species distribution and antimicrobial resistance of enterococci isolated from dogs and cats in the United States: Enterococci from dogs and cats in the USA. *J. App. Microbiol.* **107**, 1269–1278.

JERGENS AE, (2012). Feline Idiopathic Inflammatory Bowel Disease: What we know and what remains to be unraveled. *J. Feline Med. Surg.* **14**, 445–458.

JOHNSTON KL (1999). Small intestinal bacterial overgrowth. *Vet. Clin. North Am. Small Animal Practice* **29**, 523–50

KAINULAINENE V, TANG Y, SPILLMANN T, KILPINEN S, REUNANEN J, SARIS PE *et al.*, (2015). The canine isolate *Lactobacillus acidophilus* LAB20 adheres to intestinal epithelium and attenuates LPS-induced IL-8 secretion of enterocytes in vitro. *BMC Microbiol.* **15**.

KANAKUPT K, VESTER-BOLER BM, DUNSFORD BR, FAHEY GC (2011). Effects of short-chain fructo-oligosaccharides and galactooligosaccharides, individually and in combination, on nutrient digestibility, fecal fermentative metabolite concentrations, and large bowel microbial ecology of healthy adult cats. *J. Anim. Sci.* **89**, 1376–1384.

KANASUGI H, HASEGAWA T, GOTO Y, OHTSUKA H, MAKIMURA S, YAMAMOTO T (1998). Single administration of enterococcal preparation (FK-23) augments non-specific immune responses in healthy dogs. *Int. J. Immunopharmacol.* **19**, 655–659.

KATHRANI A, HOLDER A, CATCHPOLE B, ALVAREZ L, SIMPSON K, WERLING D *et al.*, (2012). TLR5 Risk-Associated Haplotype for Canine Inflammatory Bowel Disease Confers Hyper-Responsiveness to Flagellin. *PLoS ONE* **7**, e30117.

KELLEY R, LEVY K, MUNDELL P, HAYEK MG (2012). Effects of varying doses of a probiotic supplement fed to healthy dogs undergoing kenneling stress. *J. App. Res. Vet. Med.*

KELLEY RL, MINIKHIEM D, KIELY B, O'MAHONY L, O'SULLIVAN D, BOILEAU T *et al.*, (2009). Clinical benefits of probiotic canine-derived *Bifidobacterium animalis* strain AHC7 in dogs with acute idiopathic diarrhea. *Vet. Ther.* **10**, 121-130.

KOLLING GL, WU M, WARREN CA, DURMAZE E, KLAENHAMMER TR, TIMKO MP *et al.*, (2012). Lactic acid production by *Streptococcus thermophilus* alters *Clostridium Difficile* infection and in vitro Toxin A production. *Gut Microbes* **3**, 523–529.

LALOY E, CORDONNIER N (2014) *Histologie : le tube digestif*, Alfort, unité d'embryologie, d'histologie et d'anatomie pathologique 74p.

Lactobacillus spp. - Fiches techniques (2010). Agence de la santé publique du Canada. [en ligne], [<http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/lactobacillus-spp-fra.php>] (consulté le 20/02/2015).

Lactulose solution (2007). Archived drug label, *Vintage pharmaceuticals, LLC*. [en ligne], [<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=5649>] (consulté le 20/02/2015).

LUBBS DC, VESTER BM, FASTINGER ND, SWANSON KS (2009). Dietary protein concentration affects intestinal microbiota of adult cats: a study using DGGE and qPCR to evaluate differences in microbial populations in the feline gastrointestinal tract. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* **93**, 113–121.

LV Z, WANG B, ZHOU X, WANG F, XIE Y, ZHENG H *et al.*, (2015). Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter Pylori* infection: A meta-analysis. *Exp. Ther. Med.* **9**, 707-716.

MAIA OB, DUARTE R, SILVA AM, CARA DC, NICOLI JR (2001). Evaluation of the components of a commercial probiotic in gnotobiotic mice experimentally challenged with *Salmonella enterica subsp. enterica ser. Typhimurium*. *Vet. Microbiol.* **79**, 183–189.

MANSFIELD CS, JAMES FE, CRAVEN M, DAVIES DR, O'HARA AJ, NICHOLLS PK *et al.*, (2009). Remission of Histiocytic Ulcerative Colitis in Boxer Dogs Correlates with Eradication of Invasive Intramucosal *Escherichia coli*. *J. Vet. Intern. Med.* **23**, N964–969.

MARCINAKOVA M, KLINGBERG TD, LAUKOVA A, BUDDE BB (2010). The effect of pH, bile and calcium on the adhesion ability of probiotic enterococci of animal origin to the porcine jejunal epithelial cell line IPEC-J2. *Anaerobe* **16**, 120–124.

MARCINAKOVA M, SIMONOVA M, STROMPFOVA V, LAUKOVA A (2006). Oral application of *Enterococcus faecium* strain EE3 in healthy dogs. *Fol. microbiol.* **51**, 239–242.

MARSHALL-JONES ZV, BAILLON MLA, CROFT JM, BUTTERWICK RF (2006). Effects of *Lactobacillus acidophilus DSM13241* as a probiotic in healthy adult cats. *Am. J. Vet. Res.* **67**, 1005–1012.

MARTIN R, OLIVARES M, PEREZ M, XAUS J, TORRE C, FERNANDEZ L *et al.*, (2010). Identification and evaluation of the probiotic potential of *Lactobacilli* isolated from canine milk. *Vet. J.* **185**, 193–198.

MCCOY S, GILLILAND SE (2007). Isolation and Characterization of *Lactobacillus* Species Having Potential for Use as Probiotic Cultures for Dogs. *J. Food Sci.* **72**, M94–M97.

MCQUAID TS (2005). Medical management of a patent ductus venosus in a dog. *Can. Vet. J.* **46**, 352 (2005).

MENTULA S, (2005). Analysis of canine small intestinal and fecal microbiota: prevention of ampicillin-induced changes with oral [beta]-lactamase. National Public Health Institute, Helsinki, Finland. 85.

MEYER C., (2015), Dictionnaire des Sciences Animales. *Cirad*. [en ligne] [<http://dico-sciences-animales.cirad.fr/>], (consulté le 5/02/2015).

MINAMOTO Y, OTONI CC, STEELMAN SM, BUYUKLEBLEBICI O, STEINER JM, JERGENS AE *et al.*, (2015). Alteration of the fecal microbiota and serum metabolite profiles in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Gut Microbes* **6**, 33–47.

NISSEN L (2008). Study of apoptotic deletion mediated by *Bifidobacterium longum* with construction of recombinant strains for Serpin encoding gene and phenotypes comparison in a pig cell model. Thèse en agriculture et microbiologie, Université de Bologne et université Maribor.

OGUE-BON E, KHOO C, MCCARTNEY AL, GIBSON GR, RASTALL RA (2010). In vitro effects of synbiotic fermentation on the canine faecal microbiota: Canine synbiotics. *FEMS Microbiol. Ecol.* **73**, 587-600.

Oligomate -Bifidobacteria growth promoting factor. *Yakult Pharmaceutical Industry Co.* [en ligne], [<http://www.yakult.co.jp/yipi/en/product/ori.html>] (consulté le 2/10/2015).

O'MAHONY D, MURPHY S, BOILEAU T, PARK J, O'BRIEN F, GROEGER D *et al.*,(2010). *Bifidobacterium animalis* AHC7 protects against pathogen-induced NF- κ B activation in vivo. *BMC immunol.* **11**, 63.

O'MAHONY D, MURPHY KB, MACSHARRY J, BOILEAU T, SUNVOLD G, REINHART G *et al.*,(2009). Portrait of a canine probiotic *Bifidobacterium*—From gut to gut. *Vet. Microbiol.* **139**, 106–112.

PARK HJ, LEE SE, KIM HB, ISAACSON RE, SEO KW, SONG KH (2015). Association of Obesity with Serum Leptin, Adiponectin, and Serotonin and Gut Microflora in Beagle Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* **29**, 43–50.

PASCHER M, HELLWEQ P, KHOL-PARISINI A, ZENTEK J (2008). Effects of a probiotic *Lactobacillus acidophilus* strain on feed tolerance in dogs with non-specific diet sensitivity. *Arch. Anim. Nutr.* **62**, 107-116.

PEREZ C (2015). Probióticos en la diarrea aguda y asociada al uso de antibióticos en pediatría. *Nutr. Hosp.* **31**, 64–67.

PEREZ PF, MINNAARD J, ROUVET M, KNABENHANS C, BRASSART D, DE ANTONI GL *et al.*,(2001). Inhibition of *Giardia intestinalis* by Extracellular Factors from *Lactobacilli*: an *In Vitro* Study. *Appl. Environ. Microbiol.* **67**, 5037–5042.

PIATEK J, GIBAS-DORNA M, OLEJNIK A, KRAUSS H, WIERZBICKI K, ZUKIEWICZ-SOBCZAK W *et al.*,(2012). The viability and intestinal epithelial cell adhesion of probiotic strain combination-in vitro study. *Ann. Agric. Environ. Med.* **19**, 99-102.

POOL-ZOBEL BL, SAUER J (2007). Overview of experimental data on reduction of colorectal cancer risk by inulin-type fructans. *J. nutr.* **137**, 2580S–2584S.

PROPST EL, FLICKINGER EA, BAUER LL, MERCHEN NR, FAHEY GC (2003). A dose-response experiment evaluating the effects of oligofructose and inulin on nutrient digestibility, stool quality, and fecal protein catabolites in healthy adult dogs. *J. Anim. Sci.* **81**, 3057–3066.

RAJKOWSKA K, KUNICKA-STYCZYNSKA A (2010). Probiotic properties of yeasts isolated from chicken feces and kefir. *Pol. J. Microbiol.* **59**, 257–263.

REJEB ZB (2014). Biosynthèse du lactosucrose à partir du lactose et du saccharose par approche homogène en utilisant la β -galactosidase libre et par approche hétérogène en utilisant la β -galactosidase immobilisée sur différents matériaux siliceux mésoporeux. (2014). Maitrise en génie agroalimentaire. Université de Laval, Canada

RINKINEN M, JALAVA K, WESTERMARCK E, SALMINEN S, OUWEHAND AC (2003). Interaction between probiotic lactic acid bacteria and canine enteric pathogens: a risk factor for intestinal *Enterococcus faecium* colonization? *Vet. Microbiol.* **92**, 111–119.

RITCHIE LE (2008). Molecular characterization of intestinal bacteria in healthy cats and a comparison of the fecal bacterial flora between healthy cats and cats with inflammatory bowel disease (IBD). Thèse de master de science. Texas A and M University.

ROSSI G, PENGO G, CALDIN M, PALUMBO PICCIONELLO A, STEINER JM, COHEN ND *et al.*,(2014). Comparison of Microbiological, Histological, and Immunomodulatory Parameters in Response to

Treatment with Either Combination Therapy with Prednisone and Metronidazole or Probiotic VSL#3 Strains in Dogs with Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *PLoS ONE* **9**, e94699.

ROWAIDA K (2009). Evidence for probiotic potential of a capsular-producing *Streptococcus thermophilus* CHCC3534 strain. *Pol. J. Microbiol.* **58**, 49–55.

SAEZ-LARA MJ, GOMEZ-LLORENTE C, PLAZA-DIAZ J, GIL A (2015). The Role of Probiotic Lactic Acid Bacteria and *Bifidobacteria* in the Prevention and Treatment of Inflammatory Bowel Disease and Other Related Diseases: A Systematic Review of Randomized Human Clinical Trials. *BioMed Res. Intern.* **2015**, 1–15.

SAUTER SN, ALLENSPACH K, GASCHEN F, GRONE A, ONTSOUKA E, BLUM JW (2005). Cytokine expression in an ex vivo culture system of duodenal samples from dogs with chronic enteropathies: Modulation by probiotic bacteria. *Domest. Anim. Endocrinol.* **29**, 605–622.

SAUTER SN, BENYACOUB J, ALLENSPACH K, GASCHEN F, ONTSOUKA E, REUTELER G *et al.*, (2006). Effects of probiotic bacteria in dogs with food responsive diarrhoea treated with an elimination diet. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* **90**, 269–277.

SCHMITZ S, GLANEMANN B, GARDEN OA, BROOKS H, CHANG YM, WERLING D *et al.*, (2015). A Prospective, Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Pilot Study on the Effect of *Enterococcus faecium* on Clinical Activity and Intestinal Gene Expression in Canine Food-Responsive Chronic Enteropathy. *J. Vet. Intern Med.* **29**, 533–543.

SCHMITZ S, WERLING D, ALLENSPACH K (2015). Effects of Ex-Vivo and In-Vivo Treatment with Probiotics on the Inflammasome in Dogs with Chronic Enteropathy. *PLOS ONE* **10**, e0120779.

SCOTT WEESE J, ARROYO L (2003). Bacteriological evaluation of dog and cat diets that claim to contain probiotics. *Can. Vet. J.* **44**, 212–215.

SHASHIDHARA RG, DEVEGOWDA G (2003). Effect of dietary mannan oligosaccharide on broiler breeder production traits and immunity. *Poultry Sci.* **82**, 1319–1325.

SIBAE MR, MCGUIRE BM (2009). Current trends in the treatment of hepatic encephalopathy. *Ther. Clin Risk Manag.* **5**, 617.

SIMPSON KW, DOGAN B, RISHNIW M, GOLDESTINE RE, KLAESSIG S, MC DONOUGH PL *et al.*, (2006). Adherent and Invasive *Escherichia coli* Is Associated with Granulomatous Colitis in Boxer Dogs. *Infect. Immun.* **74**, 4778–4792.

SIMPSON JM, MARTINEAU B, JONES WE, BALLAM JM, MACKIE RI (2002). Characterization of Fecal Bacterial Populations in Canines: Effects of Age, Breed and Dietary Fiber. *Microbial Ecology* **44**, 186–197.

SIMPSON KW, RISHNIW M, BELLOSA M, LIOTTA J, LUCIO A, BAUMGART M *et al.*, (2009). Influence of *Enterococcus faecium* SF68 Probiotic on Giardiasis in Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* **23**, 476–481.

SMITH DL Jr, NAGY TR, WILSON LS, DONG S, BARNES S, ALLISON DB (2010). The Effect of Mannan Oligosaccharide Supplementation on Body Weight Gain and Fat Accrual in C57Bl/6J Mice. *Obesity* **18**, 995–999.

- STOKES C, WALY N (2006). Mucosal defense along the gastrointestinal tract of cats and dogs. *Vet. Res.* **37**, 281–293.
- STROMPFOVA V, LAUKOVA A (2014). Isolation and characterization of faecal *Bifidobacteria* and *Lactobacilli* isolated from dogs and primates. *Anaerobe* **29**, 108–112.
- STROMPFOVA V, LAUKOVA A, OUWEHAND AC (2004). Selection of *enterococci* for potential canine probiotic additives. *Vet. Microbiol.* **100**, 107–114.
- STROMPFOVA V, MARCINAKOVA M, SIMONOVA M, BOGOVIC-MATIJSIC B, LAUKOVA A (2006). Application of potential probiotic *Lactobacillus fermentum AD1* strain in healthy dogs. *Anaerobe* **12**, 75–79.
- STROMPFOVA V, MARCINAKOVA M, SIMONOVA M, LAUKOVA A, FIALKOVICOVA M (2007). Probiotic strain *Lactobacillus fermentum CCM7421* canine isolate applied to dogs suffering from gastrointestinal disorders. *Int. J. Prob. Preb.* **2**, 233–238.
- STROMPFOVA V, POGANY S, GANCARCIKOVA S, MUDRONOVA D, FARBAKOVA J, MAD'ARI A *et al.*, (2014). Effect of *Bifidobacterium animalis B/12* administration in healthy dogs. *Anaerobe* **28**, 37–43.
- SUCHODOLSKI JS. (2011a). Intestinal Microbiota of Dogs and Cats: a Bigger World than We Thought. *Vet. Clin. North Am. Small Animal Practice* **41**, 261–272
- SUCHODOLSKI JS. (2011b). COMPANION ANIMALS SYMPOSIUM : microbes and gastrointestinal health of dogs and cats. *J. Anim.Sci.* **89**, 1520–1530
- SUCHODOLSKI JS. (2005). Assessment of the canine intestinal microflora using molecular methods and serum markers. Dissertation for degree of doctor of philosophy. Texas A and M University.
- SUCHODOLSKI JS, DOWD SE, WILKE V, STEINER JM, JERGENS AE (2012a). 16S rRNA Gene Pyrosequencing Reveals Bacterial Dysbiosis in the Duodenum of Dogs with Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *PLoS ONE* **7**, e39333.
- SUCHODOLSKI JS, DOWD SE, WESTERMARCK E, STEINER JM, WOLCOTT RD, SPILLMANN T *et al.*, (2009). The effect of the macrolide antibiotic tylosin on microbial diversity in the canine small intestine as demonstrated by massive parallel 16S rRNA gene sequencing. *BMC Microbiol.* **9**, 210.
- SUCHODOLSKI JS, FOSTER ML, SOHAIL MU, LEUTENEGGER C, QUEEN EV, STEINER JM *et al.*, (2015). The Fecal Microbiome in Cats with Diarrhea. *Plos One* , **10**, e0127378.
- SUCHODOLSKI JS, MARKEL ME, GARCIA-MAZCORRO JF, UNTERER S, HEILMANN RM, DOWD SE *et al.*, (2012b). The Fecal Microbiome in Dogs with Acute Diarrhea and Idiopathic Inflammatory Bowel Disease. *PLoS ONE* **7**, e51907.
- SUCHODOLSKI JS., SIMPSON K., (2013). Rôle du microbiome gastro-intestinal sur la santé et les maladies. *Vet. Focus* **23**, 22 –28.
- SWANSON KS, GRIESHOP CM, FLICKINGER EA, BAUER LL, CHOW J, WOLF BW *et al.*, (2002). Fructo-oligosaccharides and *Lactobacillus acidophilus* modify gut microbial populations, total tract nutrient digestibilities and fecal protein catabolite concentrations in healthy adult dogs. *J. Nutr.* **132**, 3721–3731.

- SWANSON KS, GRIESHOP CM, FLICKINGER EA, BAUER LL, HEALY HP, DAWSON KA (2002) *et al.*, Supplemental fructo-oligosaccharides and mannanoligosaccharides influence immune function, ileal and total tract nutrient digestibilities, microbial populations and concentrations of protein catabolites in the large bowel of dogs. *J. Nutr.* **132**, 980–989.
- SZAJEWSKA H, SKORKA A, RUSZCZYNSKI M, GIERUSZCZAK-BIALEK D (2013). Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute gastroenteritis in children - updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment. Pharm. Ther.* **38**, 467–476.
- TANG Y, MANNINEN TJK, SARIS PEJ (2012). Dominance of *Lactobacillus acidophilus* in the Facultative Jejunal *Lactobacillus* Microbiota of Fistulated Beagles. *App. Env. Microbiol.* **78**, 7156–7159.
- TERADA A, HARA H, KATO S, KIMURA T, FUJIMORI I, MARUYAMA T *et al.*, (1993). Effect of lactosucrose (4G-beta-D-galactosylsucrose) on fecal flora and fecal putrefactive products of cats. *J. Vet. Med. Sci.* **55**, 291–5.
- TERADA A, HARA H, OISHI T, MATSUI S, MITSUOKA T, NAKAJYO S *et al.*, (1992). Effect of dietary lactosucrose on faecal flora and faecal metabolites of dogs. *Microb. Ecol. Health D.* **5**, 87–92.
- THEPPANGNA W, MURASE T, TOKUMARU N, CHIKUMI H, SHIMIZU E, OTSUKI K (2007). Screening of the Enterocin Genes and Antimicrobial Activity against Pathogenic Bacteria in *Enterococcus* Strains Obtained from Different Origins. *J. Vet. Med. Sci.* **69**, 1235–1239.
- THOMAS M, WRZOSEK L, BEN-YAHIA L, NOORDINE ML, GITTON C, CHEVRET D *et al.*, (2011). Carbohydrate Metabolism Is Essential for the Colonization of *Streptococcus thermophilus* in the Digestive Tract of Gnotobiotic Rats. *PLoS ONE* **6**, e28789.
- TORRES DP, GONCALVES M, TEIXEIRA JA, RODRIGUES LR (2010). Galacto-Oligosaccharides: Production, Properties, Applications, and Significance as Prebiotics. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* **9**, 438–454.
- TURNBAUGH PJ, LEY RE, HAMADY M, FRASER-LIGGETT C, KNIGHT R, GORDON JI (2007) The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. *Nature* **449**, 804–810
- TZORTZIS G, BAILLON MLA, GIBSON GR, RASTALL RA, (2004). Modulation of anti-pathogenic activity in canine-derived *Lactobacillus* species by carbohydrate growth substrate. *J. App. Microbiol.* **96**, 552–559.
- UK standards for microbiology investigations. Identification of *Streptococcus* species, *Enterococcus* species and Morphologically Similar Organisms (2014) *Public health of England* [en ligne], [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/369824/ID_4i3.pdf], (consulté le 20/02/2015).
- VAN DER AA KUHLE A, SKOVGAARD K, JESPERSEN L (2005). In vitro screening of probiotic properties of *Saccharomyces cerevisiae* var. *bouardii* and food-borne *Saccharomyces cerevisiae* strains. *Intern. J. Food Microbiol.* **101**, 29–39.
- VARGAS LA, OLSON DW, ARYANA KJ (2015). Whey protein isolate improves acid and bile tolerances of *Streptococcus thermophilus* ST-M5 and *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* LB-12. *J. Dairy Sci.* **98**, 2215–2221.

VEIR JK, KNORR R, CAVADINI C, SHERRILL SJ, BENYACOUB J, SATYARAJ E *et al.*,(2007). Effect of supplementation with *Enterococcus faecium* (SF 68) on immune functions in cats. *Vet. Ther.* 228.

VERBRUGGHE A, JANSSENS GP, MEININGER E, DAMINETS S, PIRON K, VANHAECKE L *et al.*,(2010). Intestinal fermentation modulates postprandial acylcarnitine profile and nitrogen metabolism in a true carnivore: the domestic cat (*Felis catus*). *Br. J. Nutr.* **104**, 972–979.

ZENTEK J, FREICHE V (2008). Maladies digestives du chat : rôle de la diététique. *Encyclopédie de la nutrition clinique féline* pour Royal Canin, 78-138.

ZENTEK J, MARQUART B, PIETRZAK T (2002). Intestinal effects of mannanoligosaccharides, transgalactooligosaccharides, lactose and lactulose in dogs. *J. Nutr.* **132**, 1682S–1684S.

ZIAR H, GERARD P, RIAZI A (2014). Effect of prebiotic carbohydrates on growth, bile survival and cholesterol uptake abilities of dairy-related bacteria. *J. Sci. Food Agric.* **94**, 1184–90.

PRÉBIOTIQUES ET PROBIOTIQUES EN GASTROENTÉROLOGIE DES CARNIVORES DOMESTIQUES : ÉTAT DES PREUVES

RECART-CONORT Adèle, Taïna, Marie

Résumé : Les prébiotiques et les probiotiques sont disponibles dans de nombreuses spécialités vétérinaires et sont mis en avant pour leur intérêt dans le contexte de la prévention ou du traitement de diverses affections digestives. Bien que leur efficacité soit reconnue et démontrée en médecine humaine, on peut se demander sur quelles études s'appuient les médicaments ou compléments alimentaires probiotiques à destination des carnivores domestiques. Ce travail fait un bilan de l'état des preuves sur l'efficacité des prébiotiques et des probiotiques en gastroentérologie vétérinaire. Il apparaît que les preuves d'efficacité des prébiotiques sont presque inexistantes dans le mesure où les produits n'ont pas été testés sur des animaux malades ou qu'ils sont associés à des probiotiques. Certaines spécialités extrapolent des effets observés aux probiotiques pour chaque souche prise séparément ou chez d'autres espèces. Seule l'efficacité d'*Enterococcus faecium* bénéficie d'un bon niveau de preuve (réalisation de plusieurs études randomisées avec groupe contrôle).

**Mots clés : PREBIOTIQUE / PROBIOTIQUE / MICROORGANISME /
GASTROENTEROLOGIE / EFFICACITE / CARNIVORE
DOMESTIQUE**

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Mme BENCHEKROUN

Mme FREICHE

Assesseur : Mme COLLIARD

PREBIOTICS AND PROBIOTICS IN GASTROENTEROLOGY OF DOGS AND CATS : STATE OF THE EVIDENCE

RE CART-CONORT

Adèle, Taïna, Marie

Summary : Prebiotics and probiotics are now available in many veterinary products and they are known for their interest in prevention or treatment of multiple digestive disorders. Although their efficacy is well recognized and demonstrated in human medicine, one may wonder what studies are based on drugs or probiotics dietary supplements intended for domestic carnivores. This work takes stock of the state of the evidence on the effectiveness of pre- and probiotics in veterinary gastroenterology. It appears that the evidence on prebiotics are almost nonexistent because the products have not been tested on sick animals or are associated with probiotics. For the probiotics, some associations extrapolate the effects observed for each strain taken separately or in other species. Only the effectiveness of *Enterococcus faecium* has a good level of evidence (production of several randomized studies with control group).

**Keywords : PREBIOTIC / PROBIOTIC / MICROORGANISME /
GASTROENTEROLOGY / EFFICIENCY / DOGS / CATS**

Jury :

President : Pr.

Director : Mme BENCHEKROUN

Mme FREICHE

Assessor : Mme COLLIARD