

Année 2018

**LES ENTÉROPATHIES EXSUDATIVES
CHRONIQUES DU CHIEN : ÉTUDE
BIBLIOGRAPHIQUE DES FACTEURS
PRONOSTIQUES**

THÈSE

Pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

le 30 Janvier 2018

par

François, Louis WAUQUIER

Né le 9 décembre 1991 à Le Chesnay (Yvelines)

JURY

Président : Pr. HAMONET

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Membres

Directeur : Mme BENCHEKROUN

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Co-Directeur : Mme FREICHE-LEGROS

Praticien hospitalier à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Assesseur : M DESQUILBET

Maître de conférences à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort

Liste des membres du corps enseignant

Directeur : M. le Professeur Degueurce Christophe

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs : Cotard Jean-Pierre, Mialot Jean-Paul, Moraillon Robert, Parodi André-Laurent, Pilet Charles, Toma Bernard.

Professeurs émérites : Mme et MM. : Bénét Jean-Jacques, Chermette René, Combrisson Hélène, Courreau Jean-François, Deputte Bertrand, Niebauer Gert, Paragon Bernard, Pouchelon Jean-Louis.

Département d'élevage et de pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC)

Chef du département : Pr Grandjean Dominique - Adjoint : Pr Blot Stéphane

Unité pédagogique de cardiologie - Pr Chetboul Valérie* - Dr Gkouni Vassiliki, Praticien hospitalier Unité pédagogique de clinique équine - Pr Audigé Fabrice - Dr Bertoni Lélia, Maître de conférences - Dr Bourzac Céline, Maître de conférences contractuelle - Dr Coudry Virginie, Praticien hospitalier - Pr Denoix Jean-Marie - Dr Giraudet Aude, Praticien hospitalier * - Dr Jacquet Sandrine, Praticien hospitalier - Dr Mespoulhès-Rivière Céline, Praticien hospitalier - Dr Moiroud Claire, Praticien hospitalier Unité pédagogique de médecine interne - Dr Bencheikroun Ghita, Maître de conférences - Pr Blot Stéphane* - Dr Canonne-Guibert Morgane Maître de conférences contractuelle - Dr Freiche-Legros Valérie, Praticien hospitalier - Dr Maurey-Guénec Christelle, Maître de conférences Discipline : imagerie médicale -	Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport - Dr Cléro Delphine, Maître de conférences - Dr Fontbonne Alain, Maître de conférences - Pr Grandjean Dominique* - Dr Maenhoudt Cindy, Praticien hospitalier - Dr Nudelman Nicolas, Maître de conférences Unité pédagogique de pathologie chirurgicale - Pr Fayolle Pascal - Dr Mailhac Jean-Marie, Maître de conférences - Dr Manassero Mathieu, Maître de conférences - Pr Moissonnier Pierre - Pr Viateau-Duval Véronique* Discipline : anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs - Dr Zilberstein Luca, Maître de conférences Discipline : ophtalmologie - Dr Chahory Sabine, Maître de conférences Discipline : nouveaux animaux de compagnie - Dr Pignon Charly, Praticien hospitalier
---	--

Département des Productions Animales et de la Santé Publique (DPASP)

Chef du département : Pr Millemann Yves - Adjoint : Pr Dufour Barbara

Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments - Pr Augustin Jean-Christophe - Dr Bolnot François, Maître de conférences * - Pr Carlier Vincent Unité pédagogique de maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie - Pr Dufour Barbara* - Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia - Dr Praud Anne, Maître de conférences - Dr Rivière Julie, Maître de conférences Unité pédagogique de pathologie des animaux de production - Pr Adjou Karim* - Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences - Dr Maxime Delsart, , Maître de conférences associé - Pr Millemann Yves - Dr Ravary-Plumioën Bérangère, Maître de conférences - Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier	Unité pédagogique de reproduction animale - Dr Constant Fabienne, Maître de conférences* - Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC) - Dr El Bay Sarah, Praticien hospitalier - Dr Mauffré Vincent, Maître de conférences Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale - Dr Arné Pascal, Maître de conférences - Pr Bossé Philippe* - Dr De Paula Reis Alline, Maître de conférences - Pr Grimard-Ballif Bénédict - Dr Leroy-Barassin Isabelle, Maître de conférences - Pr Ponter Andrew - Dr Wolgust Valérie, Praticien hospitalier
--	--

Département des sciences biologiques et pharmaceutiques (DSBP)

Chef du département : Pr Chateau Henry - Adjoint : Pr Pilot-Storck Fanny

Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques - Dr Boissady Emilie, Maître de conférences contractuelle - Pr Chateau Henry - Pr Crevier-Denoix Nathalie - Pr Robert Céline* Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie - Pr Boulouis Henri-Jean* - Pr Eloit Marc - Dr Le Poder Sophie, Maître de conférences - Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences Unité pédagogique de biochimie - Pr Bellier Sylvain* - Dr Lagrange Isabelle, Praticien hospitalier - Dr Michaux Jean-Michel, Maître de conférences Discipline : éducation physique et sportive - M. Philips Pascal, Professeur certifié Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique - Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences - Pr Fontaine Jean-Jacques* - Dr Laloy Eve, Maître de conférences - Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences	Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques - Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais) - Dr Desquilbet Loïc, Maître de conférences (Biostatistique, Epidémiologie) * - Dr Fournel Christelle, Maître de conférences contractuelle (Gestion et management) - Dr Maignac Geneviève, Maître de conférences Unité de parasitologie, maladies parasitaires, dermatologie - Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP) - Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticien hospitalier (rattachée au DEPEC) - Dr Darmon Céline, Maître de conférences contractuelle (rattachée au DEPEC) - Pr Guillot Jacques* - Dr Polack Bruno, Maître de conférences - Dr Risco-Castillo Verónica, Maître de conférences Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie - Pr Enriquez Brigitte, - Dr Kohlhauser Mathias, Maître de conférences contractuel - Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences * - Pr Tissier Renaud Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique - Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences (Génétique) - Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie) - Dr Gilbert Caroline, Maître de conférences (Ethologie) - Pr Pilot-Storck Fanny (Physiologie, Pharmacologie) - Pr Tired Laurent, (Physiologie, Pharmacologie) *
--	--

* responsable d'unité pédagogique

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.

Au Docteur Ghita BENCHEKROUN

Maître de conférences contractuel à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et pour le temps consacré aux corrections de ce manuscrit.
Très sincères remerciements.

Au Docteur Valérie FREICHE-LEGROS

Praticien hospitalier à l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Pour avoir accepté de superviser ce travail, pour ses conseils avisés, sa patience et sa disponibilité.
Très sincères remerciements.

Au Docteur Loïc DESQUILBET

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,
Pour sa disponibilité, son soutien et son aide malgré un emploi du temps chargé.
Mes sincères remerciements.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES TABLEAUX.....	5
TABLE DES ILLUSTRATIONS	7
TABLE DES ABRÉVIATIONS.....	9
INTRODUCTION	11
RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES SUR L'INTESTIN ET SON DRAINAGE LYMPHATIQUE.....	13
I. L'INTESTIN GRÊLE ET LE CÔLON	13
A. Données anatomiques.....	13
B. Données histologiques.....	13
II. LE DRAINAGE LYMPHATIQUE DES INTESTINS	15
A. Données anatomiques.....	15
B. Fonctionnement du système lymphatique.....	16
1. Formation de la lymphe.....	16
2. Composition de la lymphe.....	17
3. Circulation de la lymphe.....	17
PRÉSENTATION DES CAUSES D'ENTÉROPATHIES EXSUDATIVES.....	19
I. DÉFINITION	19
II. CLASSIFICATION DES CAUSES D'ENTÉROPATHIES EXSUDATIVES	19
III. CAUSES À L'ORIGINE D'UNE MALABSORPTION.....	20
A. Entéropathies chroniques	20
B. Colite granulomateuse ulcéralive.....	22
C. Maladies des cryptes	22
D. Parasitoses	23
E. Maladies infectieuses	23
F. Néoplasies intestinales	23
1. Lymphome intestinal du chien	23
2. Autres néoplasies intestinales	24
IV. LYMPHANGIECTASIE.....	24
A. Lymphangiectasie intestinale primaire	24
B. Lymphangiectasie intestinale secondaire.....	25
C. Lymphangite granulomateuse.....	25
ENTÉROPATHIE EXSUDATIVE : PRÉSENTATION CLINIQUE	27
I. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES	27
1. Basenji	27
2. Boxer.....	28
3. Lundehund.....	28
4. Terrier Irlandais à poils doux	28
5. Yorkshire Terrier	29
II. DONNÉES CLINIQUES	30
III. EXAMENS D'ORIENTATION	31
A. Analyses de première intention	31
1. Numération formule sanguine.....	31
2. Ionogramme	31
3. Bilan biochimique	31
IV. EXAMENS DE CONFIRMATION	33
A. Démarche d'exclusion lors d'entéropathie exsudative.....	33
B. Échographie	34
C. Scores cliniques	39
V. RECHERCHE ÉTIOLOGIQUE	41
A. Examen coprologique.....	41
B. Examen histologique	42
1. Réalisation des biopsies.....	42

a. Endoscopie	42
2. Analyse histologique.....	43
a. Variabilité d'interprétation.....	44
b. Distinction entre entéropathie chronique et lymphome intestinal.....	46
VI. RECHERCHE DES COMPLICATIONS	47
A. Cholestérolémie.....	47
B. Cobalaminiémie et folatémie.....	47
C. État d'hypercoagulabilité	47
D. Modification de l'axe parathormone-calcium-magnésium-vitamine D	48
E. Examens radiographiques.....	49
VII. AUTRES EXAMENS DISPONIBLES.....	50
A. Techniques par radiomarquage	50
B. Biomarqueurs d'une entéropathie exsudative.....	50
ENTÉROPATHIE EXSUDATIVE : TRAITEMENT	53
I. PRISE EN CHARGE SPÉCIFIQUE.....	53
A. Alimentation.....	53
B. Traitement médical.....	54
1. Antibiothérapie	54
2. Traitement immunomodulateur.....	55
a. Molécules de première intention : les glucocorticoïdes.....	55
i. Prednisolone	55
ii. Dexaméthasone.....	56
iii. Budésonide	56
b. Molécules de deuxième intention	56
i. Ciclosporine.....	56
ii. Chlorambucil	57
iii. Azathioprine	57
iv. Association de molécules immunomodulatrices	57
3. Autres traitements	57
a. Modification de la motilité intestinale	57
b. Modification de la flore bactérienne	57
i. Pré- et probiotiques	57
ii. Transplantation fécale	58
c. Cellules souches mésenchymateuses	58
C. Traitement des lymphomes intestinaux du chien	58
D. Traitement de la colite granulomateuse ulcéreuse	59
II. PRISE EN CHARGE NON SPÉCIFIQUE	60
A. Restauration de l'hydratation et de l'équilibre ionique.....	60
B. Prévention des troubles de la coagulation	60
C. Prise en charge d'une ascite ou d'un épanchement pleural.....	60
D. Traitement antiparasitaire	61
III. ÉVALUATION DE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT	61
A. Scores cliniques	61
B. Biomarqueurs	61
ENTÉROPATHIE EXSUDATIVE : PRONOSTIC	63
I. SYNTHÈSE DES ÉTUDES SUR LES FACTEURS PRONOSTIQUES.....	63
A. Étude de Equilino et collaborateurs (Equilino <i>et al.</i> , 2014)	63
B. Étude de Simmerson et collaborateurs (Simmerson <i>et al.</i> , 2014)	64
C. Étude de Nakashima et collaborateurs (Nakashima <i>et al.</i> , 2015)	64
D. Étude de Bota et collaborateurs (Bota <i>et al.</i> , 2016)	65
E. Étude d'Allenspach et collaborateurs (Allenspach <i>et al.</i> , 2017)	66
F. Étude de Gianella et collaborateurs (Gianella <i>et al.</i> , 2017).....	66
II. BILAN	67
III. ANALYSE CRITIQUE DES ÉTUDES STATISTIQUES	68
CONCLUSION	73
BIBLIOGRAPHIE	75

ANNEXE	85
--------------	----

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Classification des principales causes d'entéropathie exsudative chez le chien en fonction du mécanisme majoritaire responsable de l'exsudation	19
Tableau 2 - Classification des entéropathies chroniques en fonction de la réponse au traitement	20
Tableau 3 - Critères nécessaires au diagnostic des entéropathies répondant aux immunomodulateurs chez le chien	21
Tableau 4 - Prédispositions raciales aux entéropathies chroniques	27
Tableau 5 - Diagnostic différentiel non exhaustif de l'hypoalbuminémie	33
Tableau 6 - Épaisseur moyenne de la paroi des différents segments intestinaux en échographie	35
Tableau 7 - Épaisseurs maximales de la paroi intestinale considérées comme non pathologique pour le duodénum et le jéjunum en échographie.....	35
Tableau 8 – Présentation des scores cliniques pour l'évaluation des entéropathies chroniques	40
Tableau 9 – Présentation des principales lésions histologiques de la muqueuse du duodénum lors d'entéropathie exsudative (modifié d'après Day <i>et al.</i> , 2008)	45
Tableau 10 – Principales molécules utilisées lors d'entéropathie exsudative chez le chien...	54
Tableau 11 - Recommandations pour l'utilisation des fluoroquinolones dans le traitement des colites granulomateuses ulcéraives	59
Tableau 12 - Récapitulatif des études sur les facteurs pronostiques des entéropathies exsudatives	70
Tableau 13 - Récapitulatif des médianes de survie dans les études sur les entéropathies exsudatives	71

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 - Schéma de la paroi de l'intestin grêle.....	14
Figure 2 - Réseau lymphatique et sanguin des villosités intestinales.....	15
Figure 3 - Schéma illustrant la formation de la lymphe	16
Figure 4 - Image échographique normale d'une anse intestinale (A) et schéma descriptif des différentes couches (B).....	35
Figure 5 - Image échographique montrant des stries hyperéchogènes dans la muqueuse intestinale	36
Figure 6 - Image échographique montrant un piqueté hyperéchogène dans la muqueuse du duodénum	36
Figure 7 - Image échographique montrant un ligne hyperéchogène dans la muqueuse intestinale chez un chat	37
Figure 8 - Diagramme des modifications échographiques lors d'entéropathie exsudative et spécificité vis-à-vis du diagnostic	38
Figure 9 - Hiérarchisation des analyses coprologiques	41
Figure 10 - Image endoscopique d'une muqueuse présentant une dilatation villositaire ponctiforme (A) et d'une muqueuse présentant une dilatation villositaire diffuse (B).....	43
Figure 11 - Interactions sur l'axe de régulation de la calcémie lors d'entéropathie exsudative	49

TABLE DES ABRÉVIATIONS

CCECAI : *Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index*

CIBDAI : *Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index*

EE : *Entéropathie exsudative*

FISH : *Fluorescence in situ hybridization*

PTH : Parathormone

TLI : *Trypsin-Like Immunoreactivity*

WSAVA : *World Small Animal Veterinary Association*

INTRODUCTION

Les entéropathies exsudatives (EE) constituent un groupe de maladies le plus souvent caractérisées par des troubles digestifs chroniques entraînant une hypoalbuminémie à la suite de la perte anormale de protéines dans la lumière intestinale. Toute atteinte du tube digestif peut conduire à une EE mais les principales causes sont les entéropathies chroniques, la lymphangiectasie et les lymphomes digestifs. De nombreuses complications aggravent la maladie et la prise en charge doit être rapide. Le pronostic reste réservé avec une réponse au traitement parfois insatisfaisante et de nombreuses rechutes.

Les troubles digestifs chroniques constituent le second motif de consultation en médecine vétérinaire. La démarche diagnostique doit être méthodique et complète. L'adhésion des propriétaires est également nécessaire pour espérer une stabilisation à long terme. La connaissance de la physiopathologie des maladies sous-jacentes permet d'adapter le traitement et le suivi en fonction des animaux.

L'identification de facteurs pronostiques est un enjeu important. Elle permet d'adapter la prise en charge dès le diagnostic. Peu d'études sont disponibles sur le sujet et la première date seulement de 2014.

Dans le cadre de ce travail de thèse, une analyse rétrospective des cas d'EE présentés au CHUVA était initialement prévue afin de dégager des facteurs pronostiques et de les comparer avec ceux décrits dans la littérature. Cependant, il a été difficile d'identifier un nombre approprié de cas et plusieurs données étaient manquantes. Il a donc été envisagé de réaliser une revue des publications portant sur les facteurs pronostiques de l'EE afin de faciliter la mise en place d'une étude prospective. Dans une première partie nous rappellerons les éléments anatomiques et physiologiques essentiels à la compréhension de cette maladie. Les parties suivantes traiteront ensuite l'étiologie, la présentation clinique et le traitement des EE. Enfin la dernière partie nous permettra d'analyser les différentes publications parues sur l'identification des facteurs pronostiques.

RAPPELS ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES SUR L'INTESTIN ET SON DRAINAGE LYMPHATIQUE

I. L'INTESTIN GRÊLE ET LE CÔLON

A. Données anatomiques

L'intestin commence au pylore et se termine à l'anus. Il est composé de l'intestin grêle et du côlon (ou gros intestin). L'intestin grêle est lui-même divisé en trois portions :

- Le duodénum, court et peu mobile.
- Le jéjunum qui représente la majorité de la longueur, suspendu à un mésentère qui lui procure une certaine mobilité.
- L'iléon, court, qui assure le lien entre le jéjunum et le côlon.

Le côlon représente la portion terminale du tube digestif. Il est suspendu à un mésentère court qui lui confère une faible mobilité. Sa longueur représente environ 15% de la longueur totale des intestins. Le cæcum, situé à la jonction iléo-colique, est peu développé chez le chien. (Barone, 1997)

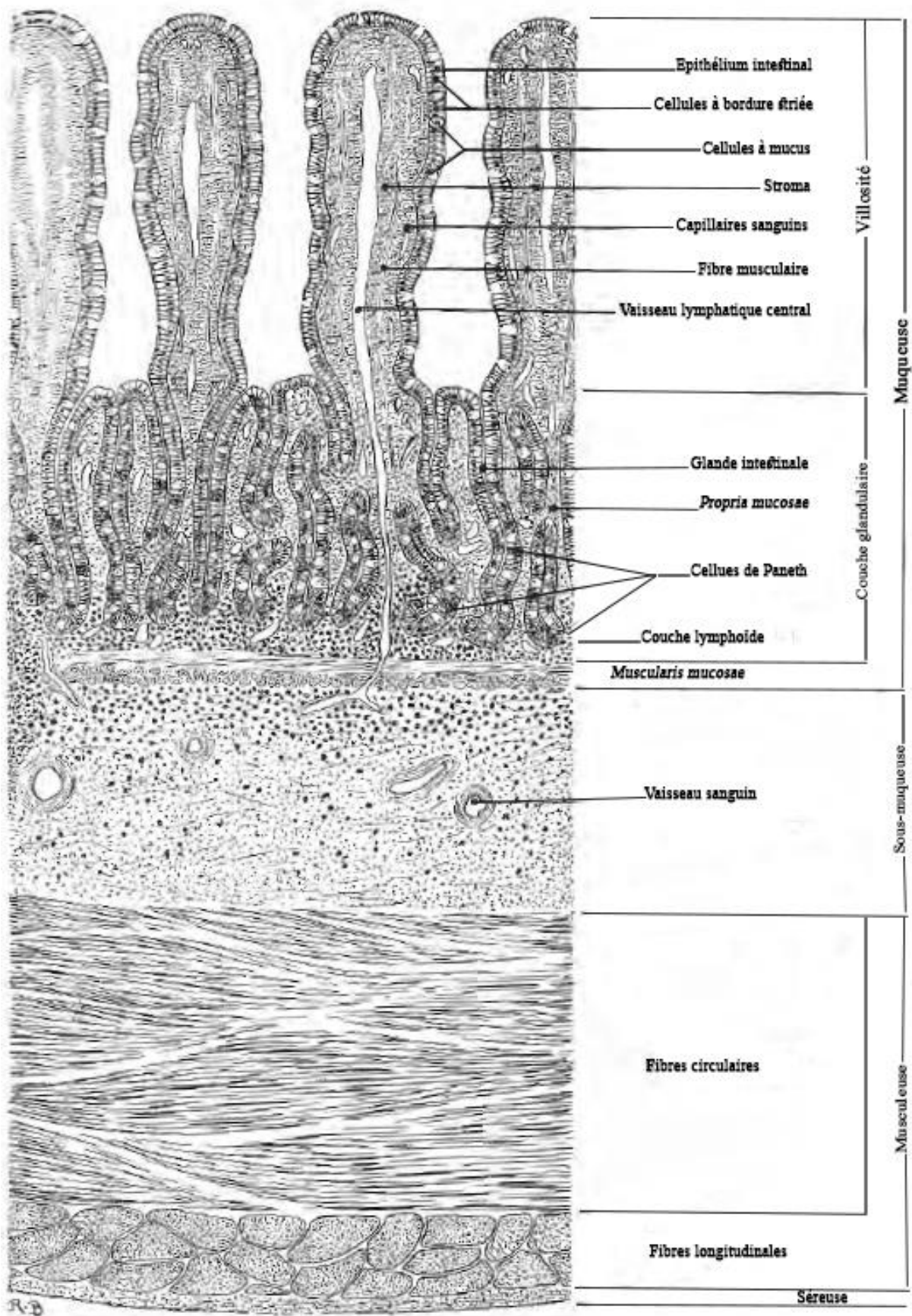
B. Données histologiques

La paroi de l'intestin grêle se compose de quatre couches : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse. Elle est optimisée pour augmenter l'absorption des nutriments et est présentée dans la Figure 1. (Frappier, 1998 ; Wheeler *et al.*, 2001 ; Samuelson, 2007)

La muqueuse forme des replis, les villosités, qui permettent d'augmenter la surface d'échange. Elle est composée d'entérocytes dont les microvillosités apicales forment une bordure en brosse. Entre les villosités, de courtes glandes ou cryptes de Lieberkühn sont présentes, qui s'enfoncent jusqu'à la sous-muqueuse. Enfin la portion la plus profonde de la muqueuse est composée de tissu lymphoïde et de deux fines couches musculaires. (Frappier, 1998 ; Wheeler *et al.*, 2001 ; Samuelson, 2007)

La sous-muqueuse forme des plis intestinaux qui portent les villosités de la muqueuse. Plus en profondeur, se trouve la musculuse puis la séreuse. (Frappier, 1998 ; Wheeler *et al.*, 2001 ; Samuelson, 2007)

Figure 1 - Schéma de la paroi de l'intestin grêle. D'après Barone, 1997.



II. LE DRAINAGE LYMPHATIQUE DES INTESTINS

A. Données anatomiques

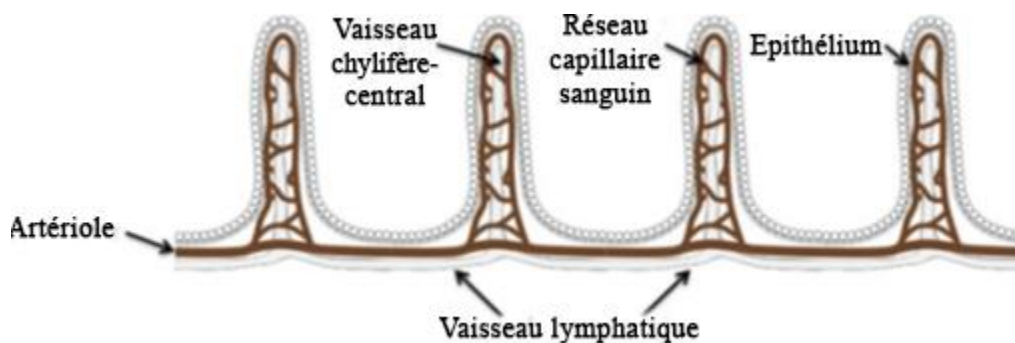
Les capillaires lymphatiques sont situés dans les espaces intercellulaires. Ce sont de minuscules vaisseaux fermés à leur extrémité proximale. Leurs cellules endothéliales se chevauchent et forment des ouvertures régulées par la pression du liquide interstitiel. Lorsque celle-ci est plus élevée que celle de la lymphe, le liquide pénètre dans les capillaires. *A contrario*, lorsque la pression de la lymphe est supérieure, les capillaires se ferment et empêchent le reflux. Des filaments de collagène relient l'endothélium au tissu interstitiel. Ils ont pour rôle de dilater les capillaires lymphatiques lors d'accumulation de liquide interstitiel. Cette dilatation provoque un appel d'eau au sein des capillaires en augmentant l'ouverture des cellules endothéliales. (Barone, 2001 ; Wheeler *et al.*, 2001 ; Tortora et Derrickson, 2012)

Les vaisseaux lymphatiques drainent les capillaires lymphatiques. Ils ressemblent aux vaisseaux sanguins mais leur paroi est plus fine et les valvules, qui permettent un flux unidirectionnel, plus nombreuses. Le réseau lymphatique est relié au réseau sanguin par un vaisseau unique de chaque côté du corps : le canal thoracique à gauche et le conduit lymphatique droit à droite. L'abouchement se fait au confluent des veines subclavières et jugulaires. (Barone, 2001 ; Wheeler *et al.*, 2001 ; Tortora et Derrickson, 2012)

Chaque vaisseau lymphatique traverse au moins un nœud lymphatique avant de rejoindre le réseau sanguin. Ils permettent l'activation des cellules immunocompétentes au contact des antigènes de la lymphe. (Barone, 2001 ; Wheeler *et al.*, 2001)

L'ensemble du tube digestif est drainé par des structures lymphatiques dont le nombre est voisin de celui des capillaires sanguins. (Tortora et Derrickson, 2012) Chaque villosité intestinale possède en son centre un vaisseau lymphatique central qui est collecté par le système lymphatique intestinal (Figure 2). (Pollard *et al.*, 2013)

Figure 2 - Réseau lymphatique et sanguin des villosités intestinales. D'après Pollard *et al.*, 2013.

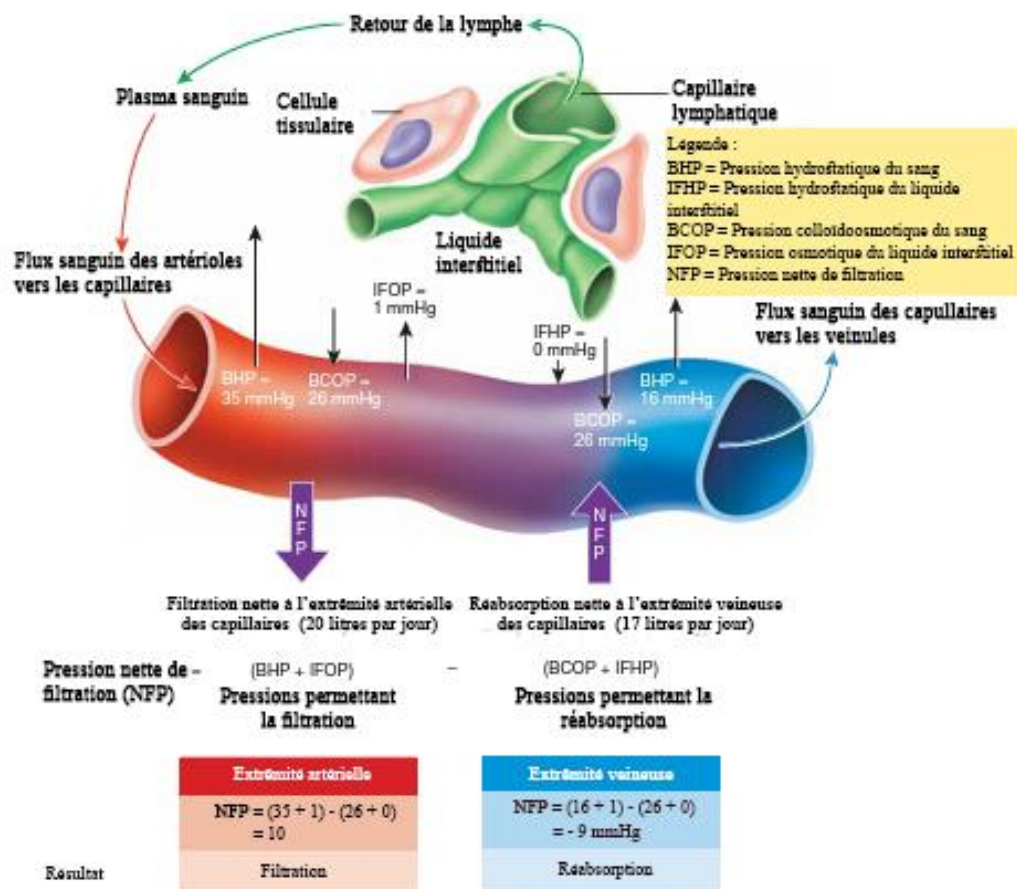


B. Fonctionnement du système lymphatique

1. Formation de la lymphe

La lymphe est formée par les jeux de pression des lits capillaires (Figure 3). Dans la portion artérielle, la pression nette de filtration est positive et provoque la filtration du plasma sanguin. Cette pression s'inverse dans la portion veineuse et permet la réabsorption d'une grande partie du liquide interstitiel. La production du fluide extracellulaire à l'extrémité artérielle étant plus rapide que sa réabsorption veineuse, environ 10% n'est pas réabsorbée. Elle est alors collectée par le système lymphatique et forme la lymphe. La majorité des composants du plasma traversent librement les parois des capillaires sanguins. Les protéines plasmatiques étant trop grosses, le liquide interstitiel en contient peu. Celles qui passent ne peuvent être réabsorbées et rejoignent le réseau lymphatique. (Wheater, 2001 ; Tortora et Derrickson, 2012)

Figure 3 - Schéma illustrant la formation de la lymphe. D'après Tortora et Derrickson, 2012.



Plus de la moitié de la lymphe corporelle est formée au sein du tractus digestif et notamment au niveau du foie et des intestins. (Barone, 2001) Dans l'intestin grêle, les capillaires lymphatiques sont nommés vaisseaux chylifères et sont chargés du transport des lipides alimentaires. La lymphe est alors appelée chyle et possède un aspect laiteux caractéristique. (Tortora et Derrickson, 2012)

Un œdème se forme lorsque la filtration des liquides dépasse anormalement leur réabsorption. La cause peut-être une augmentation de la filtration ou une baisse de la réabsorption. Dans le cas des EE, la perte des protéines plasmatiques dans la lumière intestinale entraîne une baisse de la pression oncotique du sang qui provoque une diminution de la réabsorption des liquides et donc la formation d'un œdème périphérique. (Tortora et Derrickson, 2012)

2. Composition de la lymphe

La composition de la lymphe est le reflet de ses fonctions :

- Drainer et récupérer l'excès de liquide interstitiel.
- Transporter des lipides alimentaires et des vitamines liposolubles absorbés dans le tube digestif.
- Assurer la réponse immunitaire en permettant la circulation des cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes B et T). (Tortora et Derrickson, 2012)

Dans le tube digestif sa pression oncotique est très élevée, avec une teneur en protéines d'environ 50%. Elle y est aussi composée de chylomicrons, structures issues de l'absorption des lipides digestifs qui lui confèrent son aspect laiteux. (Barone, 2001 ; Tortora et Derrickson, 2012)

3. Circulation de la lymphe

La circulation dans le système lymphatique est essentiellement passive avec une pression ne dépassant pas 1 à 3 mmHg. Les compressions externes, les fibres musculaires lisses des parois des vaisseaux et les valves assurent la progression de la lymphe. Lors de la digestion ce phénomène est grandement accentué. (Tortora et Derrickson, 2012)

PRÉSENTATION DES CAUSES D'ENTÉROPATHIES EXSUDATIVES

I. DÉFINITION

Les EE représentent un groupe d'affections intestinales à l'origine d'une hypoalbuminémie. Les plus fréquentes sont les entéropathies chroniques, les lymphangiectasies et les lymphomes digestifs. (Dossin et Lavoué, 2011)

II. CLASSIFICATION DES CAUSES D'ENTÉROPATHIES EXSUDATIVES

En médecine humaine, les causes d'EE ont été classées en trois groupes selon le mécanisme à l'origine de la fuite de protéines :

- Modifications non-ulcéraives de la muqueuse avec perméabilité anormale responsable d'une malabsorption intestinale.
- Érosions ou ulcérations de la muqueuse responsable d'une exsudation secondaire.
- Dysfonction lymphatique responsable d'une perte de lymphes riche en protéines.

Bien que les causes soient différentes chez le chien, il est possible d'appliquer la même classification. (Dossin et Lavoué, 2011) Le Tableau 1 est une proposition de classification des principales causes d'EE du chien en fonction du mécanisme majoritaire responsable de l'exsudation.

Tableau 1 - Classification des principales causes d'entéropathie exsudative chez le chien en fonction du mécanisme majoritaire responsable de l'exsudation	
Modifications non-ulcéraives de la muqueuse avec perméabilité anormale	• Entérite lympho-plasmocytaire • Entérite éosinophilique • Colite histiocytaire • Maladies des cryptes • Giardiose • Histoplasmoses • Néoplasies intestinales
Dysfonction lymphatique	• Lymphangiectasie primaire ou secondaire • Lymphangite granulomateuse
Érosions ou ulcérations de la muqueuse	• Formes graves des maladies précédentes

Ainsi, toute atteinte du tube digestif peut provoquer une EE. Les affections les plus représentées lors d'EE sont une lymphangiectasie, une affection néoplasique digestive (lymphome principalement), les parasitoses, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et les infections fongiques (principalement présentes en Amérique du Nord). (Peterson et Willard, 2003 ; Lecoindre *et al.*, 2010 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013 ; Whitehead *et al.*, 2015 ; Bota *et al.*, 2016)

Au sein d'un même processus pathologique une association entre ces 3 mécanismes est souvent retrouvée. (Peterson et Willard, 2003 ; Lecoindre *et al.*, 2010 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013 ; Whitehead *et al.*, 2015)

III. CAUSES À L'ORIGINE D'UNE MALABSORPTION

A. Entéropathies chroniques

Les entéropathies chroniques sont définies comme des atteintes gastro-intestinales évoluant depuis au moins 3 semaines. (Dandrieux, 2016) Il existe trois formes d'entéropathie chronique dont la caractérisation se fait en respectant une démarche d'exclusion (Tableau 2). Le changement alimentaire, les antibiotiques et les immunomodulateurs sont successivement testés et le type d'entéropathie est déterminé par une réponse positive au traitement. (Dandrieux, 2016)

Bien que les entéropathies répondant au changement alimentaire et les entéropathies répondant aux antibiotiques puissent, dans les cas les plus sévères, entraîner une EE, elles ne sont pas considérées comme des causes fréquentes. L'expression clinique se limite généralement à une diarrhée sans complication se résolvant avec la mise en place du traitement adapté. Il ne faut cependant pas écarter complètement ces hypothèses si une hypoalbuminémie est mise en évidence. (Willard et Mansell, 2011 ; Allenspach *et al.*, 2017 ; Gianella *et al.*, 2017) Dans les études sur les entéropathies chroniques en centre de référés, les entéropathies répondant au changement alimentaire sont majoritaires (environ 2/3 des chiens) par rapport aux entéropathies répondant aux antibiotiques et aux entéropathies répondant aux immunomodulateurs. Les chiens atteints d'entéropathie répondant au changement alimentaire sont également plus jeunes et présentent souvent une atteinte moins grave ainsi qu'un meilleur pronostic à la première année suivant le traitement. (Allenspach *et al.*, 2016)

Tableau 2 - Classification des entéropathies chroniques en fonction de la réponse au traitement	
1. Changement alimentaire	Entéropathies répondant au changement alimentaire
2. Traitement antibiotique	Entéropathies répondant aux antibiotiques
3. Traitement immunomodulateur	Entéropathies répondant aux immunomodulateurs

Cette classification présente toutefois des limites, notamment car les différentes entités se recoupent.

Le diagnostic des entéropathies répondant aux immunomodulateurs repose sur la validation de cinq critères rappelés dans le Tableau 3 (Peterson et Willard, 2003 ; Allenspach *et al.* 2007 ; Washabau *et al.*, 2010 ; Collins, 2013 ; Hall *et al.*, 2013)

Tableau 3 - Critères nécessaires au diagnostic des entéropathies répondant aux immunomodulateurs chez le chien

Signes gastro-intestinaux chroniques (au moins 3 semaines)
Preuve histologique d'une inflammation de la muqueuse
Impossibilité de trouver une autre cause à l'inflammation (néoplasie, parasitose...)
Non résolution des signes cliniques avec un changement alimentaire, une antibiothérapie ou le traitement antiparasitaire
Réponse clinique au traitement immunomodulateur

Les entéropathies répondant aux immunomodulateurs sont un groupe de maladies dont les signes cliniques dépendent de la localisation et de la gravité des lésions. Elles sont caractérisées histologiquement par une inflammation, avec modification des populations de cellules inflammatoires, et une infiltration cellulaire. La maladie est définie selon la ou les populations cellulaires majoritaires. (Jergens, 1999 ; German *et al.*, 2001 ; Peterson et Willard, 2003 ; Allenspach *et al.*, 2007 ; Washabau *et al.*, 2010 ; Simpson et Jergens, 2011 ; Collins, 2013 ; Hall *et al.*, 2013)

- **Entérite lympho-plasmocytaire** : la plus couramment rencontrée. Infiltration de lymphocytes et de plasmocytes pouvant atteindre l'estomac, l'intestin grêle et le côlon. Les cas graves peuvent être difficiles à différencier d'un lymphome intestinal.
- **Entérite éosinophilique** : deuxième forme la plus fréquente. L'examen histologique révèle une modification de l'architecture de la muqueuse et une infiltration de cellules inflammatoires avec une population d'éosinophiles prédominante. L'exclusion des autres causes d'infiltration éosinophilique doit inclure le parasitisme et les syndromes d'hypersensibilité, notamment alimentaire. Une atteinte systémique est possible dans le cadre d'un syndrome hyperéosinophilique. Les érosions et ulcérations de la muqueuse seraient plus fréquentes avec de l'hématochézie et du méléna possibles. Des perforations de la muqueuse sont rapportées dans les cas graves.
- **Entérite neutrophilique** : forme rare. Une cause bactérienne sous-jacente doit être considérée. Une culture sur une biopsie ou une technique d'immunofluorescence (FISH) sont indiquées pour détecter l'agent pathogène.

Le mécanisme à l'origine de l'inflammation chez le chien est supposé similaire à celui de l'Homme. Elle se développe chez un patient prédisposé sous l'effet des interactions entre les antigènes alimentaires, l'environnement et la flore intestinale. (Simpson et Jergens, 2011 ; Wilke *et al.*, 2012 ; Dandrieux, 2016) Des études menées sur des animaux de laboratoire ont montré qu'une perturbation de l'intégrité de la muqueuse intestinale, du système immunitaire ou de la flore commensale pouvait être à l'origine d'une inflammation. (German *et al.*, 2003) Des prédispositions génétiques aux entéropathies répondant aux immunomodulateurs sont suspectées dans certaines races en raison de leur surreprésentation dans les études cliniques. Dans une étude de 2011 menée dans une clinique de référés sur 546 chiens, le Braque de Weimar, le Berger Allemand, le Rottweiler, le Border Collie et le Boxer étaient surreprésentés. (Kathrani *et al.*, 2011)

La cause de la fuite de protéines n'est pas totalement comprise. Pendant longtemps un mécanisme de malabsorption et d'hypersécrétion a été suspecté mais des études laissent supposer une implication importante de la modification de la motilité intestinale avec une atteinte des jonctions paracellulaires. (Washabau *et al.*, 2010 ; Dossin *et al.*, 2011)

Les entéropathies répondant aux immunomodulateurs sont donc des maladies inflammatoires idiopathiques à l'origine d'une atteinte sévère et touchant des chiens de plus d'un an. Une atteinte faible à modérée ou concernant un chien jeune doit orienter vers une entéropathie répondant au changement alimentaire ou une entéropathie répondant aux antibiotiques. (Peterson et Willard, 2003 ; Allenspach *et al.*, 2007 ; Washabau *et al.*, 2010 ; Collins, 2013 ; Hall *et al.*, 2013)

B. Colite granulomateuse ulcéral

La colite granulomateuse ulcéral a été décrite la première fois en 1965 chez le Boxer. (Van Kruiningen *et al.*, 1965) Les ulcérations sont à l'origine des anomalies observées lors de la maladie avec le développement d'une malabsorption et d'une exsudation secondaire à l'altération de la muqueuse. L'examen histologique des lésions ulcérales montrait une infiltration de la muqueuse par des macrophages prenant la coloration avec l'acide périodique de Schiff. Une souche d'*Escherichia coli* invasive a été mise en évidence plus tard avec une rémission clinique à l'issue d'un traitement antibiotique à base de fluoroquinolone (enrofloxacin et marbofloxacin). (Hostutler *et al.*, 2004 ; Mansfield *et al.*, 2009 ; Craven *et al.*, 2011)

C. Maladies des cryptes

La maladie des cryptes est une lésion qui se retrouve fréquemment lors d'EE. Elle est souvent associée à une inflammation et à une lymphangiectasie mais peut-être présente seule. Cette maladie a été décrite à la suite de l'observation récurrente sur les lames d'histopathologie d'un grand nombre de cryptes intestinales dilatées et remplies de mucus, de débris de cellules épithéliales et parfois de cellules inflammatoires. (Landsverk et Gamlem, 1984 ; Willard *et al.*, 2000 ; Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011) La signification de la présence de lésions des cryptes lors d'EE n'est pas comprise. Les différentes hypothèses sont :

- Une atteinte primaire à l'origine de la fuite de protéines.
- Un indicateur d'une atteinte sévère sans être responsable de la perte de protéines.
- Un indicateur non-spécifique d'une atteinte intestinale. (Willard *et al.*, 2000)

Une origine bactérienne a été supposée mais une étude chez le Yorkshire Terrier n'a pas permis de mettre en évidence de bactéries lors de lésions des cryptes. (Craven *et al.*, 2009)

Trois présentations sont décrites concernant les modifications des cryptes lors d'EE :

- Accumulation de mucus associée à des débris cellulaires qui provoque la dilatation des cryptes. Les races Yorkshire Terrier et Rottweilers semblent plus atteintes que les autres mais aucun mécanisme n'est décrit pour l'instant. Ces lésions peuvent aussi être retrouvées chez des chiens sains mais en quantité moins importante. (Willard *et al.*, 2000 ; Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011)
- Accumulation focale de mucus provoquant la dilatation des cryptes, moins fréquente. Lors d'un examen endoscopique, cette lésion peut prendre l'apparence d'une zone ulcéral. (Willard *et al.*, 2003)
- Abscesses des cryptes, occasionnellement décrit. (Craven *et al.*, 2009)

Pour correctement identifier et caractériser la lésion il est nécessaire d'obtenir des biopsies de bonnes qualités comportant l'intégralité de la muqueuse. (Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Willard et Mansell, 2011)

D. Parasitoses

Un parasitisme important peut provoquer une EE chez des chiens de tout âge. Un examen coprologique sur trois jours et un traitement à base de fenbendazole devraient être réalisés systématiquement chez les chiens présentant une diarrhée chronique. Un examen coprologique positif permet de confirmer la présence de parasites mais seule une réponse à la mise en place du traitement antiparasitaire avec normalisation des paramètres sanguins permet de prouver que les parasites étaient la cause de l'exsudation. Le parasitisme pourrait, en provoquant une inflammation chronique, être à l'origine du développement d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. (Jacobs *et al.*, 1990 ; Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011)

Sur le sol européen les principaux parasites retrouvés sont *Giardia duodenalis*, *Cryptosporidium parvum* et *Cryptosporidium canis*. (Jacobs *et al.*, 1990 ; Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011)

D'autres parasites comme *Heterobilharzia americana* peuvent être rencontrés aux États-Unis d'Amérique. (Berghoff et Steiner 2011)

E. Maladies infectieuses

La principale maladie infectieuse à l'origine d'une EE chronique chez le chien est l'histoplasmose à *Histoplasma capsulatum*. Ce champignon saprophyte est largement distribué aux États-Unis mais très peu de cas sont reportés en Europe. (Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011) L'infestation du côlon peut conduire à une infiltration granulomateuse sévère souvent associée à une histoplasmose respiratoire. Le diagnostic nécessite la réalisation d'un frottis ou d'un grattage rectal et d'une recherche d'antigènes urinaires. (Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011)

D'autres agents sont reportés anecdotiquement dans la littérature. (Dossin et Lavoué, 2011 ; Parker *et al.*, 2011 ; Olsen *et al.*, 2012) La campylobactériose, la salmonellose et les colibacilloses doivent être prises en compte dans le diagnostic différentiel, notamment en raison de leur potentiel zoonotique. (Weese, 2011)

F. Néoplasies intestinales

Plusieurs atteintes néoplasiques peuvent être à l'origine d'une EE lors d'atteinte du tractus digestif.

1. Lymphome intestinal du chien

Les lymphomes digestifs sont moins fréquents chez le chien que chez le chat. La plupart sont confinés au tube digestif avec seulement une petite proportion correspondant à des lymphomes multicentriques. (Gieger, 2011) Comme chez le chat, les lymphomes intestinaux du chien semblent être majoritairement des lymphomes à cellules T. En revanche, chez le chien, les lymphomes de haut grade sont plus fréquents que les lymphomes de bas grade. (Gieger, 2011 ; Carrasco *et al.*, 2015)

Une hypoalbuminémie est notée dans environ 75% des cas chez les chiens mais reste le plus souvent modérée (valeurs comprises entre 8 et 31 g/L dans les études parues). (Frank *et al.*, 2007 ; Rassnick *et al.*, 2009) Il y a souvent une atteinte multifocale du tractus digestif associée à une infiltration lympho-plasmocytaire modérée à marquée présente à proximité du foyer néoplasique. D'autres organes peuvent également être atteints (par exemple le foie). Un antécédent d'entéropathie répondant aux immunomodulateurs ne doit pas faire ignorer la possibilité de développement d'un lymphome digestif. Les deux maladies peuvent être associées et certains auteurs avancent l'hypothèse d'une transformation néoplasique des états inflammatoires chroniques. (Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011)

Il est possible que la proportion de lymphomes intestinaux dans les cas EE soit sous-estimée par manque de sensibilité des méthodes de détection actuelles. (Dandrieux, 2016) L'examen histologique, l'immunohistochimie et un test de clonalité sont les trois méthodes actuellement utilisées pour l'identification des lymphomes chez le chien. (Ozaki *et al.*, 2006 ; Carrasco *et al.*, 2015) La combinaison des différents critères pourrait permettre d'augmenter la détection. Dans une étude portant sur 92 chiens atteints d'EE, l'utilisation du test de clonalité a permis l'identification de 11 cas de lymphomes non identifiés par l'examen histologique seul. (Nakashima *et al.*, 2015)

2. Autres néoplasies intestinales

Des adénocarcinomes ou d'autres tumeurs du tractus digestif peuvent être à l'origine d'une EE. Les mécanismes à l'origine de l'exsudation dépendent de l'atteinte : inflammation, lymphangiectasie et ulcération de la muqueuse peuvent être présentes. (Peterson et Willard, 2003 ; Snead, 2007 ; Dossin et Lavoué, 2011)

IV. LYMPHANGIECTASIE

La lymphangiectasie intestinale se caractérise par la dilatation des vaisseaux lymphatiques de l'intestin. L'atteinte est plus ou moins profonde, pouvant intéresser les vaisseaux de toutes les couches de la paroi intestinale. (Kull *et al.*, 2001; Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013) La rupture des vaisseaux lymphatiques dilatés provoque la fuite d'un chyle riche en protéines, lymphocytes et lipides. Cette composition explique les modifications biochimiques observées (hypoalbuminémie, lymphopénie et hypocholestérolémie). (Kull *et al.*, 2001; Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013)

La fuite de lymphe et la dilatation des vaisseaux lymphatiques peuvent être à l'origine d'une inflammation. L'association d'une inflammation et d'une lymphangiectasie est donc fréquemment observée à l'examen histologique. La maladie peut être divisée entre une forme primaire et une forme secondaire selon le mécanisme à l'origine du développement des lésions. (Kull *et al.*, 2001; Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013)

A. Lymphangiectasie intestinale primaire

Aucune cause n'a été définie chez le chien. Les races Lundehund, Rottweilers, Yorkshire Terrier, Shar-peïs et Bichon Maltais sont considérées comme les plus à même de développer une lymphangiectasie primaire. Les modalités d'expression différentes de la maladie entre ces races fait penser à des causes différentes. (Dossin et Lavoué, 2011) Les descriptions de cas de lymphangiectasie primaire sont rares. (Suter *et al.*, 1985)

Chez l'Homme, une anomalie génétique provoquant une malformation des vaisseaux lymphatiques dans la paroi intestinale est suspectée comme cause. La formation de vaisseaux anormaux ou peu nombreux provoque une hypertension responsable de l'accumulation de lymphe. (Kull *et al.*, 2001)

B. Lymphangiectasie intestinale secondaire

La lymphangiectasie intestinale secondaire est causée par une atteinte du tractus digestif qui provoque une gêne à l'écoulement de la lymphe. Une infiltration inflammatoire ou néoplasique est souvent associée à cette forme. (Littman *et al.*, 2000 ; Dossin et Lavoué, 2011)

Des augmentations de la pression hydrostatique porte pourraient aussi être responsables de lymphangiectasie intestinale. Chez l'Homme des atteintes cardiaques (insuffisance cardiaque droite, péricardite...) responsables d'une gêne au retour veineux dans le cœur droit ont été décrites. (Kull *et al.*, 2001 ; Larson *et al.*, 2012)

C. Lymphangite granulomateuse

La lymphangite granulomateuse est une forme particulière de lymphangiectasie caractérisée par la présence de granulomes lipidiques ou lipogranulomes. Ils prennent place de manière diffuse au niveau des points d'attaches du mésentère sur l'intestin grêle, l'iléon, ou le côlon mais aussi dans la paroi du tube digestif (sous-muqueuse, musculuse et séreuse principalement). En grossissant et en coalescent, les lipogranulomes contribuent à la détérioration des tissus. (Dossin et Lavoué, 2011 ; Van Kruiningen *et al.*, 1984 ; Littman *et al.*, 2000 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013)

À l'autopsie, les granulomes se présentent sous la forme de nodules, d'une taille inférieure au centimètre, avec une coloration blanchâtre à jaunâtre. L'examen histologique révèle des nodules composés de macrophages épithélioïdes et de cellules géantes multinucléées avec présence de lipides et de cholestérol phagocytés et extracellulaires. Certains granulomes présentent un agrégat lymphocytaire associé. (Van Kruiningen *et al.*, 1984 ; Watson *et al.*, 2014)

L'échographie révèle parfois une masse unique qui peut mimer un envahissement tumoral. (Louvét et Denis, 2004 ; Watson *et al.*, 2014 ; Zaratin *et al.*, 2015 ; Lecoindre *et al.*, 2016) L'existence d'une localisation préférentielle pour cette forme, jéjunale (Watson *et al.*, 2014) ou iléo-colique (Lecoindre), ou d'une prédisposition chez le Bouledogue Français (Lecoindre *et al.*, 2016) restent à déterminer par des études avec des effectifs plus nombreux. Les premiers résultats montrent qu'aucun processus infectieux sous-jacent n'est responsable du développement des granulomes et que la maladie diffère de la maladie de Crohn chez l'Homme notamment par la localisation des lésions au sein de la paroi digestive. (Lecoindre *et al.*, 2016) Les EE ne semblent pas associées à la présence de lipogranulomes dans les études parus. (Watson *et al.*, 2014 ; Lecoindre *et al.*, 2016) Cependant, certains chiens ont développé des lipogranulomes après un épisode d'EE pouvant laisser supposer un processus évolutif. (Watson *et al.*, 2014)

La lymphangite granulomateuse serait une conséquence d'une lymphangiectasie intestinale entraînant une fuite intra-pariétale du contenu des vaisseaux lymphatiques. La réaction inflammatoire serait à l'origine de la formation des granulomes. (Van Kruiningen *et al.*, 1984) Une autre hypothèse serait qu'une lésion inflammatoire primaire entraînerait la formation de lipogranulomes et une lymphangiectasie secondaire. (Littman *et al.*, 2000 ; Watson *et al.*, 2014).

Aucune étude à ce jour ne permet d'expliquer pourquoi une lymphangite granulomateuse se développe dans certains cas et pas dans d'autres. (Littman *et al.*, 2000 ; Dossin et Lavoué, 2011)

ENTÉROPATHIE EXSUDATIVE : PRÉSENTATION CLINIQUE

I. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Le sexe et l'âge ne sont pas des facteurs de risque connus d'EE. (Littman *et al.*, 2000 ; Peterson et Willard, 2003)

Le Yorkshire Terrier, le Rottweiler, le Shar-Pei, le Berger Allemand et le Bichon Maltais sont prédisposés aux EE. Des formes familiales sont décrites chez le Lundehund, le Boxer, le Terrier Irlandais à poils doux et le Basenji. (Dijkstra *et al.*, 2010 ; Dossin et Lavoué, 2011) Le Tableau 4 ci-dessous répertorie les races prédisposées aux entéropathies chroniques. Lors de troubles digestifs chroniques dans l'une de ces races ces maladies doivent être suspectées. (Simpson et Jergens, 2011)

Tableau 4 - Prédispositions raciales aux entéropathies chroniques	
Race	Phénotype
Setter Irlandais	Entéropathie sensible au gluten
Berger Allemand	Entéropathie répondant aux antibiotiques
Basenji	Maladie immunoproliférative de l'intestin grêle
Lundehund	Entéropathie chronique, lymphangiectasie, gastrite atrophique, carcinome gastrique
Yorkshire Terrier	Entéropathie chronique, lymphangiectasie, lésions des cryptes
Rottweilers (Europe)	Entéropathie chronique, lymphangiectasie, lésions des cryptes
Terrier Irlandais à poils doux	Entéropathie et néphropathie avec perte de protéines
Shar-pei	Déficit en cobalamine
Boxer/Bouledogue Français	Colite histiocytaire

1. Basenji

Une forme sévère d'EE existe chez le Basenji. Elle est caractérisée par le développement d'une diarrhée chronique avec hypoalbuminémie, hyperglobulinémie et une infiltration lymphoplasmocytaire sévère du tractus digestif. Les lésions peuvent être retrouvées chez les chiens sains mais à des degrés moindres que les animaux cliniques. Malgré la mise en place d'un traitement large (corticoïdes, antibiotiques et alimentation adaptée) qui permet la diminution des signes cliniques, la maladie est évolutive et entraîne le plus souvent une mort rapide (entre 0 et 3 ans après le début des signes cliniques) avec perforation spontanée du tube digestif possible. (Littman *et al.*, 2000 ; Peterson et Willard, 2003 ; Hall *et al.*, 2013)

2. Boxer

La colite granulomateuse ulcéraire a d'abord été décrite chez le Boxer. Les animaux atteints sont généralement de jeunes adultes (moins de 4 ans) et présentent une diarrhée du côlon avec hématochésie et amaigrissement. (Craven *et al.*, 2011)

Cette forme de colite granulomateuse ulcéraire avec présence d'*Escherichia coli* invasive et répondant à un traitement aux fluoroquinolones a été mise en évidence chez le Bouledogue Français ainsi que quelques autres races par la suite. Les chiens atteints sont jeunes (moins d'un an d'âge) et le traitement antibiotique permet une rémission à long terme. (Craven *et al.*, 2011 ; Manchester *et al.*, 2013)

3. Lundehund

Une lymphangiectasie primaire est supposée responsable de l'apparition d'une EE. Environ la moitié des représentants de la race aux États-Unis serait atteinte. (Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013)

Le premier cas a été décrit en 1964 sur un mâle de 3 ans et la récurrence des signes cliniques a conduit à la description d'un « syndrome du Lundehund ». Il se caractérise par la présence d'une diarrhée intermittente, de vomissements, d'une perte de poids, d'une léthargie, d'ascite et d'œdèmes sous-cutanés sur les postérieurs. Une hypoalbuminémie, accompagnée ou non d'hypoglobulinémie, une hypocalcémie, une hypocobalaminémie et une folatémie augmentée ou diminuée font parties des anomalies biochimiques rencontrées. Les cas graves présentent aussi un hydrothorax et un hydropéricarde. (Berghoff *et al.*, 2007)

Historiquement considérée comme une EE stricte, il est désormais admis que les lésions sont localisées dans l'ensemble du tube digestif avec une gravité décroissante de la portion proximale à la portion distale. L'examen histopathologique de l'estomac révèle le plus souvent une gastrite atrophique chronique avec parfois une lymphangiectasie associée. Dans l'intestin grêle, la lésion majoritaire est une lymphangiectasie souvent associée à une inflammation lympho-plasmocytaire et à une atteinte des cryptes. Des lipogranulomes ont aussi été observés. (Landsverk et Gamlem, 1984 ; Berghoff *et al.*, 2007)

La prévalence est supposée forte aux États-Unis mais des cas sont aussi décrits en Europe. La présence de lésions à l'examen histologique chez des animaux sains renforce la suspicion d'une maladie héréditaire à forte prévalence. (Berghoff *et al.*, 2007)

4. Terrier Irlandais à poils doux

La race est prédisposée au développement d'une EE associée à une glomérulopathie. (Littman *et al.*, 2000 ; Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011) Il y aurait environ 10 à 15 % de la population américaine qui serait touchée avec une atteinte préférentielle des femelles d'âge moyen. L'anomalie génétique viendrait d'un mâle identifié comme ancêtre commun mais avec un mode de transmission non élucidé. L'EE se déclare en première avec des signes cliniques classiques (diarrhée, vomissements, amaigrissement, épanchements bi-cavitaire) et un risque accru de thromboembolie. (Littman *et al.*, 2000 ; Peterson et Willard, 2003 ; Hall *et al.*, 2013 ; Vaden *et al.*, 2013) Des descriptions anecdotiques ont également été faites en dehors des États-Unis. (Melville-Walker *et al.*, 2004)

Lors d'une étude conduite sur 222 Terriers Irlandais à poils doux en 2000, Littman et collaborateurs, décrivent que sur 59 cas d'EE, 35% présentent une lymphangite granulomateuse. Dans les autres études sur les EE, l'observation d'une lymphangite granulomateuse est plus anecdotique. Un tel pourcentage pourrait donc refléter une prédisposition raciale. (Littman *et al.*, 2000)

Une hypersensibilité alimentaire ou un désordre dysimmunitaire sont suspectés comme cause de l'EE dans la race. L'aggravation des signes cliniques viendrait d'une anomalie structurelle ou développementale. (Littman *et al.*, 2000 ; Peterson et Willard, 2003 ; Hall *et al.*, 2013) L'intolérance au gluten, longtemps suspectée, ne semble pas être seule responsable du développement de la maladie chez le Terrier Irlandais à poils doux. (Vaden *et al.*, 2000)

5. Yorkshire Terrier

Une EE provoquée par une lymphangiectasie avec hypocalcémie, hypomagnésémie et hypovitaminose D est rapportée chez le Yorkshire Terrier. Une panhypoprotéïnémie sévère provoque des épanchements uni- ou bi-cavitaires. Une hypocholestérolémie et une lymphopénie sont aussi rapportées. Les signes cliniques sont très variables et incluent diarrhée, vomissement, amaigrissement, distension abdominale, léthargie mais aussi tremblements voire convulsions, polyuro-polydipsie, toux et dyspnée. Lors d'hypocalcémie, des trémulations faciales ainsi qu'un prurit facial peuvent aussi être présents. Des modifications cardiovasculaires sont parfois détectables à l'examen clinique (arythmie, muqueuses pâles...). (Kimmel *et al.*, 2000 ; Bush *et al.*, 2001 ; Mellanby *et al.*, 2005 ; Simmerson *et al.*, 2014 ; Whitehead *et al.*, 2015) L'examen histologique montre des lésions de lymphangiectasie, de maladie des cryptes et une infiltration inflammatoire de la muqueuse. Aucune étude ne permet à ce jour d'expliquer la prédisposition du Yorkshire Terrier à l'EE. Le pronostic chez le Yorkshire Terrier serait meilleur que dans d'autres races. (Peterson et Willard, 2003 ; Craven *et al.*, 2009 ; Lecoindre *et al.*, 2010)

Dans leur étude de 2014 portant sur 30 Yorkshire Terrier, Simmerson et collaborateurs, retrouvent une présentation clinique similaire. Des épanchements péritonéaux sont présents chez 15 chiens et pour 5 d'entre eux un épanchement thoracique est également noté. Néanmoins ces observations ont été faites par radiographies et seulement sur 17 chiens. Un seul animal présente une faible concentration en calcium ionisé associée à une ostéopénie. Il faut cependant noter que sur les 30 cas de l'étude, les 30 présentaient une concentration en calcium total diminuée et 12 présentaient aussi une hypomagnésémie mais que seulement 4 ont eu une mesure du calcium ionisé. Aucun chien de l'étude ne présentait de léthargie, tremblements ou convulsions. Les lésions de lymphangiectasie, supposées héréditaire chez le Yorkshire Terrier, ne sont pas retrouvées dans 20% des cas analysés et sont majoritairement modérées (11/30) ou discrètes (12/30) quand présentes. Les infiltrations lympho-plasmocytaires sont toujours retrouvées. Ceci pourrait indiquer que la lymphangiectasie chez le Yorkshire Terrier est secondaire et non primaire. Les prélèvements étant issus d'examens d'endoscopie, il est aussi possible que les zones de prélèvements (duodénum) ne correspondent pas à la distribution des lésions (lymphangiectasie régionale). Les lésions des cryptes sont présentes chez 17 des 19 animaux pour lesquels les prélèvements permettaient leur évaluation. Cette observation peut laisser penser que cette présentation est relativement fréquente chez le Yorkshire Terrier. (Simmerson *et al.*, 2014)

Dans une étude de 2016, incluant 31 Yorkshire Terrier diagnostiqués avec une EE, la sévérité de la présentation dans cette espèce est aussi retrouvée. Néanmoins les mesures de la calcémie ionisée n'étaient pas effectuées et sur les 12 chiens présentant une hypocalcémie totale, un seul présentait des signes cliniques compatibles (convulsions). Une lymphangiectasie, majoritairement modérée, associée à une dilatation des cryptes et une inflammation étaient constatées à l'examen histologique. (Bota *et al.*, 2016)

II. DONNÉES CLINIQUES

Les signes cliniques varient en fonction de la cause de l'EE, de sa gravité, de la portion du tube digestif atteinte et de la chronicité. (Peterson et Willard, 2003)

Les troubles digestifs, aiguës ou chroniques, dominent le tableau clinique. Des épisodes de diarrhée sont fréquemment rapportés avec ou sans vomissements associés, mais ne sont pas systématiques. Un amaigrissement, associé ou non, à une dysorexie ou une anorexie, peut aussi être constaté. La diarrhée est généralement intermittente. Une augmentation du volume des selles, un amaigrissement, et des vomissements orientent plutôt sur une atteinte de l'intestin grêle. Tandis que du ténesme, une augmentation de la fréquence d'émission des selles avec un volume réduit et un aspect mucoïde, orientent davantage sur une atteinte du côlon. (Littman *et al.*, 2000 ; Kull *et al.*, 2001 ; Peterson et Willard, 2003 ; Lecoindre *et al.*, 2010 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Simpson et Jergens, 2011 ; Bota *et al.* 2016) D'une manière générale, l'absence de signes digestifs ne constitue pas un motif d'exclusion d'une EE. (Littman *et al.*, 2000 ; Kull *et al.*, 2001 ; Peterson et Willard, 2003 ; Lecoindre *et al.*, 2010 ; Dossin et Lavoué, 2011)

Les cas de méléna ou d'hématochézie ne sont pas fréquents mais permettent de préciser la localisation de la diarrhée. L'hématochézie témoigne d'une atteinte érosive ou ulcéraire de la muqueuse du tractus digestif distal et le méléna d'une atteinte proximale. Des signes d'anémie peuvent alors être notés à l'examen clinique. (Simpson et Jergens, 2011 ; Hall *et al.*, 2013)

De l'ascite, un épanchement pleural et des œdèmes en parties déclives peuvent être présents. Ces collections liquidiennes sont provoquées par une baisse de la pression oncotique du sang qui permet la fuite du liquide en dehors du compartiment vasculaire. Cette exsudation n'est cependant pas systématique, même chez des animaux présentant une hypoalbuminémie sévère. (Littman *et al.*, 2000 ; Kull *et al.*, 2001 ; Peterson et Willard, 2003 ; Lecoindre *et al.*, 2010 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Bota *et al.*, 2016 ; Loyd *et al.*, 2016) L'ascite se manifeste par un abdomen distendu, souvent constaté par les propriétaires, qui peut masquer l'amaigrissement, et pour lequel le test du flot sera positif à l'examen clinique. Lorsque prélevé, l'ascite se présente sous la forme d'un transsudat pauvre en protéines. (Hall *et al.* 2013 ; Simmerson *et al.*, 2014)

Lors d'épanchement pleural suffisant ou de thromboembolie, une atteinte respiratoire est observée. L'animal peut présenter une tachypnée, de la toux voire une détresse respiratoire. Un chylothorax dans un cas de lymphangiectasie intestinale a été rapporté. (Littman *et al.*, 2000 ; Kull *et al.*, 2001 ; Peterson et Willard, 2003 ; Lecoindre *et al.*, 2010 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Bota *et al.* 2016)

Une léthargie est souvent notée. Des signes cliniques neurologiques peuvent être observés ayant pour cause une thromboembolie ou une hypocalcémie. (Kull *et al.*, 2001 ; Peterson et Willard, 2003 ; Lecoindre *et al.*, 2010 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Bota *et al.* 2016)

Bilan des signes cliniques pouvant être observés :

- **Diarrhée (hématochézie ou méléna possible)**
- **Vomissements**
- **Amaigrissement**
- **Œdèmes / Épanchements**
- **Dysorexie ou anorexie**
- **Abattement / Léthargie**
- **Dyspnée**
- **Convulsions**

↑
fréquence
↓

III. EXAMENS D'ORIENTATION

A. Analyses de première intention

1. Numération formule sanguine

Les modifications ne sont pas spécifiques de la cause. Il est possible d'observer une neutrophilie, parfois avec déviation à gauche, ou une éosinophilie. Une lymphopénie est souvent associée aux EE mais n'est pas systématique. Elle serait une conséquence de lymphangiectasie lors de la rupture des vaisseaux lymphatiques riches en lymphocytes. Une thrombocytose et une anémie sont également rapportées. (Littman *et al.*, 2000 ; Kull *et al.*, 2001 ; Lecoindre *et al.*, 2010 ; Hall *et al.*, 2013)

En cas d'entérite lympho-plasmocytaire, il est possible d'observer des lymphocytes atypiques. Il s'agit de formes transitionnelles entre des lymphocytes et des plasmocytes, non-néoplasiques et observables dans le sang. Ils proviennent de la croissance de petits lymphocytes qui deviennent capable de se diviser. (Van der Meer *et al.*, 2007 ; Hall *et al.*, 2013)

2. Ionogramme

Les modifications de la concentration en sodium, potassium et chlore sont peu rapportées dans la littérature concernant les EE. Il convient cependant de les vérifier pour s'assurer qu'il n'existe pas un déséquilibre pouvant venir compliquer le traitement. En effet les pertes provoquées par les vomissements et la diarrhée peuvent entraîner une déshydratation et un déséquilibre ionique. (Hall *et al.* 2013) Les modifications concernant la calcémie et la magnésémie sont en revanche bien décrites. Elles seront traitées dans la partie complication VI.D.

3. Bilan biochimique

L'évaluation des paramètres standards que sont la glycémie, la créatininémie, l'urémie, les protéines sériques totales et de deux marqueurs de la fonction hépatiques (activité de l'alanine amino-transférase, de l'aspartate amino-transférase et de la phosphatase alcaline) est un prérequis. Les principales modifications retrouvées concernent une augmentation modérée des paramètres hépatiques, secondaire à la réponse inflammatoire de l'organisme, et une valeur d'urée augmentée ou diminuée selon le niveau d'hydratation de l'animal et l'évolution du syndrome de malabsorption. La mesure de l'albumine vient compléter le bilan biochimique et permet de mettre en évidence une hypoalbuminémie. (Peterson et Willard, 2003 ; Lecoindre *et al.*, 2010 ; Dossin et Lavoué, 2011)

La perte de protéines étant non sélective, une panhypoprotéïnémie est attendue mais n'est pas toujours retrouvée. Certains chiens peuvent présenter une hyperglobulinémie venant masquer l'hypoalbuminémie si seules les protéines totales sont mesurées. Celle-ci peut faire suite à une atteinte secondaire telle qu'une inflammation chronique de la peau ou une infestation parasitaire. (Kull *et al.*, 2001 ; Peterson et Willard, 2003 ; Hall *et al.*, 2013)

Dans la littérature, la valeur de référence minimale retenue pour l'albumine varie entre 20 et 32 g/L. (Allenspach *et al.*, 2007 ; Frank *et al.*, 2007 ; Rassnick *et al.*, 2009) La présence d'épanchements est généralement rapportée pour des valeurs d'albumine inférieures à 15 g/L mais n'est pas systématique. (Peterson et Willard, 2003 ; Hall *et al.*, 2013)

L'albumine est responsable d'environ 75 à 80 % de la pression colloïde intravasculaire des chiens sains. Elle contribue également au transport des protéines et à la coagulation. Une diminution de sa concentration conduit à de nombreux effets secondaires. (Mathews et Barry, 2005 ; Loyd *et al.*, 2016) Un foie sain étant capable de doubler sa synthèse protéique pour compenser une perte, une hypoalbuminémie ne s'installe qu'une fois la capacité de compensation hépatique dépassée. (Peterson et Willard, 2003 ; Hall *et al.*, 2013)

Bilan des anomalies sanguines lors d'entéropathie exsudative

Biochimies :

- **Hypoalbuminémie**
!! Les protéines totales peuvent être dans les normes!!
- **Urémie augmentée ou diminuée**
- **Augmentation modérée des enzymes hépatiques**

Équilibre ionique :

- **Modifications de la natrémie, de la kaliémie et de la chlorémie suite aux troubles digestifs**

Numération-formule sanguine :

- **Lymphopénie**
- **Neutrophilie, éosinophilie**
- **Anémie**
- **Thrombocytose**

IV. EXAMENS DE CONFIRMATION

A. Démarche d'exclusion lors d'entéropathie exsudative

Les principales causes permettant d'expliquer une hypoalbuminémie sont présentées dans le Tableau 5. (Kerr, 2002)

Tableau 5 - Diagnostic différentiel non exhaustif de l'hypoalbuminémie
• Entéropathie exsudative • Néphropathie avec perte de protéines • Insuffisance hépatique • Pertes cutanées • Anorexie • Insuffisance pancréatique exocrine

L'anorexie et la perte de poids ne permettent pas d'expliquer une hypoalbuminémie aussi marquée et l'hypothèse des pertes cutanées est rapidement écartée par l'examen clinique. (Peterson et Willard, 2003 ; Hall *et al.* 2013 ; Bota *et al.* 2016) Une analyse précoce des marqueurs pancréatiques permet de détecter les cas d'insuffisance pancréatique exocrine. La mesure de la *Trypsin-Like Immunoreactivity* (TLI) canine par le sérum est la méthode de choix par rapport aux tests mesurant l'activité protéolytique fécale. (Ruau *et al.*, 2004) Le diagnostic d'EE demeure le plus souvent un diagnostic d'exclusion. (Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.* 2013)

Une analyse d'urine (bandelette urinaire et culot urinaire) avec un test de confirmation de la protéinurie est nécessaire (*e.g.* test à l'acide sulfosalicylique) et éventuellement le calcul du ratio (*créatinine urinaire*) / (*protéine urinaire*) permettent d'investiguer l'hypothèse de néphropathie avec perte de protéines. (Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Simmerson *et al.*, 2014) Les glucocorticoïdes pouvant être responsables d'une protéinurie, il convient de réaliser ces tests avant l'instauration du traitement. (Peterson et Willard, 2003)

L'atteinte hépatique est exclue sur la base des résultats biochimiques et notamment les acides biliaires pré- et post-prandiaux. (Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Simmerson *et al.*, 2014) La distinction entre une EE et une insuffisance hépatique peut, dans de rares cas, être difficile. L'hypoalbuminémie, l'hypocholestérolémie et une valeur diminuée d'urée peuvent être retrouvées dans les deux entités et les paramètres hépatiques peuvent ne pas être augmentés en cas d'insuffisance hépatique. À l'inverse une inflammation intestinale peut causer une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques mais celle-ci reste faible à modérée (2 à 4 fois la norme). La mesure des acides biliaires est souvent suffisante pour distinguer une insuffisance hépatique d'une hépatite réactionnelle mais peut parfois être difficile à interpréter. D'autres maladies, dont une atteinte du tractus digestif, peuvent provoquer une augmentation faible à modérée des acides biliaires. La réalisation de biopsies, hépatique et intestinale, sera parfois le seul moyen de conclure entre une insuffisance hépatique et une hépatopathie secondaire mais cela reste rare. (Kull *et al.*, 2001 ; Peterson et Willard, 2003 ; Hall *et al.*, 2013)

Une glomérulopathie et une insuffisance hépatique peuvent survenir en même temps qu'une EE. L'analyse des résultats d'examen doit se faire en accord avec les observations cliniques. (Hall *et al.* 2013) Un cas d'insuffisance pancréatique exocrine associée à une EE est reporté dans la littérature sans qu'un lien puisse être objectivement établi entre les deux entités. (Rodríguez-Alarcón *et al.*, 2012)

Le diagnostic thérapeutique, souvent envisagé dans les cas d'atteintes gastro-intestinales, n'est pas approprié en cas de suspicion d'EE. La détérioration de la santé de l'animal avec la chute du taux d'albumine nécessite une prise en charge rapide de la cause sous-jacente et donc un diagnostic le plus précis possible. (Peterson et Willard, 2003)

Diagnostic différentiel lors d'entéropathie exsudative.

- **Examen clinique** => exclusion des pertes cutanées et de l'anorexie
- **TLI dans les normes** => exclusion de l'insuffisance pancréatique exocrine
- **Absence de protéinurie** => exclusion des néphropathies avec perte de protéines
- **Acides biliaires dans les normes** => exclusion des insuffisances hépatiques

!! La distinction entre insuffisance hépatique et entéropathie exsudative peut nécessiter le recours à des biopsies dans les cas complexes !!

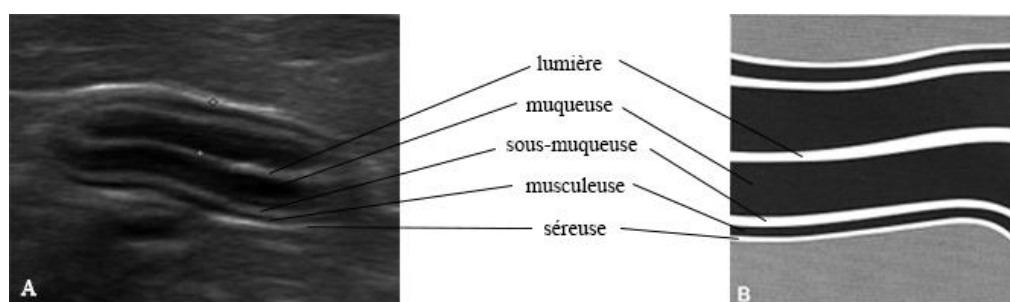
B. Échographie

L'échographie est l'examen d'imagerie le plus adapté à une exploration de la cavité abdominale et il offre l'avantage d'être peu invasif. Un opérateur qualifié pourra orienter le diagnostic, donner des informations utiles sur les zones à privilégier en cas de biopsies intestinales et évaluer si une laparotomie serait plus informative qu'une endoscopie. Il est également possible de réaliser des cytoponctions en cas de visualisation d'organes anormaux. La présence d'anomalies permet parfois d'établir une première classification des causes possibles à la fuite de protéines. En revanche, une échographie sans anomalie ne permet pas d'exclure une EE. (Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013)

Pour procéder à l'examen échographique, l'animal doit être à jeun depuis au moins 12 heures et l'abdomen doit être tondu. Une sonde linéaire ou courbe de haute fréquence (au moins 7,5 MHz) est utilisée. Tous les segments intestinaux sont explorés et leur contenu vérifié, le péristaltisme, l'intégrité des parois (épaisseur, conservation de la structure en couches, échogénécité) ainsi que l'échogénécité périphérique, la présence ou non d'épanchement et la morphologie des nœuds lymphatiques. (Gaschen *et al.*, 2008 ; Gaschen, 2011)

Les anses intestinales apparaissent comme une alternance de 5 lignes hyper- et hypo-échogènes. La Figure 4 montre une image échographique normale d'une anse intestinale. L'épaisseur de la paroi est mesurée en plaçant le premier marqueur au niveau de l'interface entre la lumière et la muqueuse intestinale et le deuxième marqueur au niveau de la séreuse. (Gaschen *et al.*, 2008 ; Gaschen, 2011)

Figure 4 - Image échographique normale d'une anse intestinale (A) et schéma descriptif des différentes couches (B). Service d'Imagerie, École Nationale Vétérinaire d'Alfort



Dans le Tableau 6 est indiquée l'épaisseur moyenne de la paroi des différents segments intestinaux. (Gladwin *et al.*, 2014 ; Penninck et d'Anjou, 2015)

Tableau 6 - Épaisseur moyenne de la paroi des différents segments intestinaux en échographie				
Poids	Duodénum	Jéjunum	Iléum	Côlon
< 15 kg	3,8 mm	3,0 mm	3,0 mm	1,5 mm
15-30 kg	4,1 mm	3,5 mm	3,5 mm	1,5 mm
> 30 kg	4,4 mm	3,8 mm	3,8 mm	1,5 mm

Chez l'Homme, une augmentation de l'épaisseur de la paroi intestinale est un élément indiquant une EE. Chez le chien, plusieurs études ont montré que ce lien n'existait pas. Les premières études parues à ce sujet et qui concluaient à un lien se basaient sur une épaisseur maximale de 5 mm sans distinction entre le duodénum et le jéjunum. Or il a été montré que ces épaisseurs variaient d'un segment intestinal à l'autre et selon le poids de l'animal. Le Tableau 7 indique les valeurs maximales considérées comme non pathologiques pour le duodénum et le jéjunum en fonction du poids de l'animal. (Delaney *et al.*, 2003 ; Gaschen *et al.*, 2008 ; Lecoindre *et al.*, 2010 ; Hall *et al.*, 2013)

Tableau 7 - Épaisseurs maximales de la paroi intestinale considérées comme non pathologique pour le duodénum et le jéjunum en échographie			
Duodénum	Poids < 20kg	20kg ≤ Poids ≤ 29,9kg	Poids ≥ 30kg
	5,1 mm	5,3 mm	6 mm
Jéjunum	Poids < 20kg	20kg ≤ Poids ≤ 39,9kg	Poids ≥ 40kg
	4,1 mm	4,4 mm	4,7 mm

L'aspect de la muqueuse et notamment son échogénicité s'est révélé être un indicateur important pour l'orientation du diagnostic. Ainsi une muqueuse normale (hypoéchogène) chez un chien avec une diarrhée chronique est évocateur d'une allergie alimentaire. (Gaschen *et al.*, 2008) La visualisation de stries hyperéchogènes perpendiculaires dans la muqueuse est un fort indicateur d'une EE en lien avec une lymphangiectasie. Ces stries seraient provoquées par la dilatation des vaisseaux chylifères (Figure 5). (Sutherland-Smith *et al.*, 2007 ; Gaschen *et al.*, 2008 ; Lecoindre *et al.*, 2010 ; Gaschen, 2011 ; Hall *et al.*, 2013 ; Bota *et al.*, 2016)

Figure 5 - Image échographique montrant des stries hyperéchogènes dans la muqueuse intestinale. Service d'Imagerie, École Nationale Vétérinaire d'Alfort



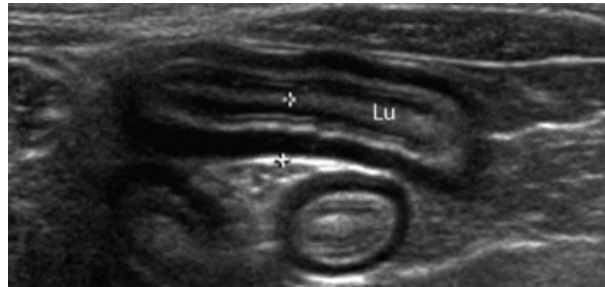
Un piqueté hyperéchogène de la muqueuse est aussi décrit dans les cas de diarrhées chroniques mais n'est pas relié à la présence d'une EE (Figure 6). Il a été suspecté que ce piqueté correspondrait à une altération chronique de la muqueuse. Cette modification peut aussi être observée chez des chiens sains notamment après l'absorption de nourriture, sans égard pour sa teneur en graisse. L'apparition de ce piqueté immédiatement après la prise alimentaire laisse penser qu'il s'agirait d'un artéfact lié à la présence de mucus et de nourriture dans la lumière plutôt qu'à la dilatation des vaisseaux lymphatiques en post-prandial. Cette altération de la muqueuse ne serait donc pas un bon indicateur d'une maladie intestinale. (Sutherland-Smith *et al.*, 2007 ; Gaschen *et al.*, 2008 ; Lecoindre *et al.*, 2010 ; Hall *et al.*, 2013 ; Gaschen *et al.*, 2016)

Figure 6 - Image échographique montrant un piqueté hyperéchogène dans la muqueuse du duodénum. Service d'Imagerie, École Nationale Vétérinaire d'Alfort



Une ligne hyperéchogène dans la muqueuse longeant parallèlement la sous-muqueuse peut être observée chez les chiens atteints de lymphangiectasie. Cette ligne correspondrait au vaisseau lymphatique dilaté. (Figure 7) L'absorption d'un repas riche en graisse, 60 à 90 minutes avant la réalisation de l'examen échographique permet d'en améliorer la détection. Des études supplémentaires sont nécessaires pour savoir si cette modification est un marqueur d'une lymphangiectasie ou est une observation normale après l'ingestion d'un repas, qu'il soit riche en graisse ou non. (Pollard *et al.*, 2013 ; Gaschen *et al.*, 2016) Une étude chez le chat décrit une image similaire mais l'associe à une fibrose de la muqueuse. (Penninck *et al.*, 2010)

Figure 7 - Image échographique montrant un ligne hyperéchogène dans la muqueuse intestinale chez un chat.
D'après Penninck *et al.*, 2010



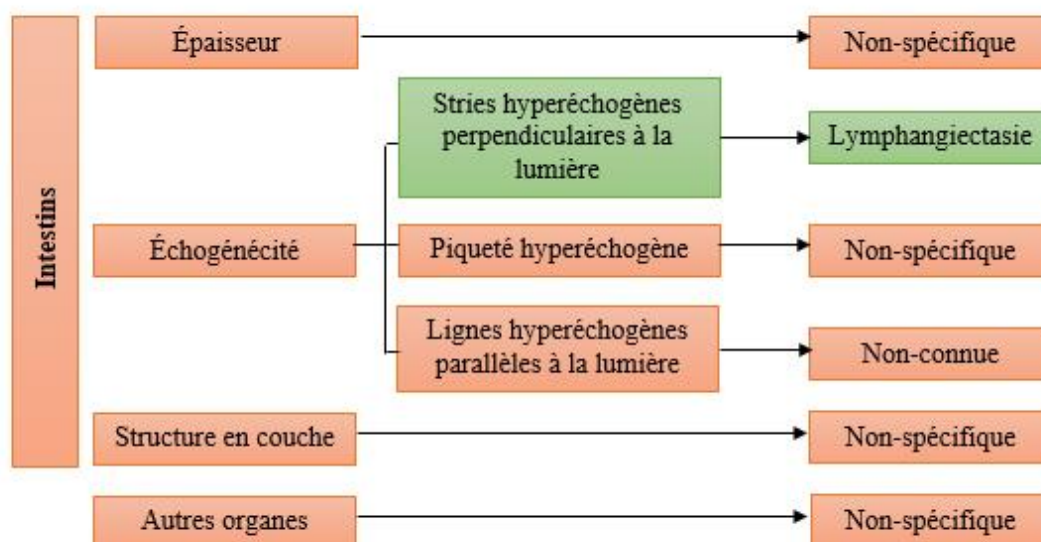
La dernière modification qu'il faut rechercher lors de l'examen des anses intestinales est une altération de la structure en couche. Celle-ci est associée avec un fort remodelage et souvent une augmentation de l'épaisseur de la paroi. Elle correspond généralement à des lésions agressives et oriente vers un processus néoplasique. Cependant des atteintes granulomateuses ou une inflammation grave peuvent aussi provoquer un remodelage de la paroi. Il conviendra donc toujours de vérifier le diagnostic à l'aide de biopsies. Des modifications de l'épaisseur relative des différentes couches peuvent aussi être observées. Ainsi une hypertrophie de la musculature est souvent observée dans les cas d'inflammation chronique mais sans nécessairement induire une augmentation de l'épaisseur de la paroi. (Peterson et Willard, 2003 ; Gaschen *et al.*, 2008 ; Gaschen, 2011 ; Hall *et al.* 2013). Les infections fongiques, rares en Europe, ont une apparence échographique semblable aux processus tumoraux avec un fort remodelage de la paroi. (Gaschen, 2011)

L'étendue des lésions et leur répartition le long du tube digestif est un élément qui peut permettre d'aider à différencier les processus inflammatoires des processus néoplasiques. En général, lors de maladie inflammatoire, les lésions sont diffuses le long du tube digestif. Les atteintes néoplasiques, ont un caractère plus focal mais peuvent présenter des formes infiltrantes très similaires à des atteintes inflammatoires. (Kircher *et al.*, 2004 ; Gaschen, 2011) La présence de masses, plutôt en faveur d'un processus tumoral, peut également être un indicateur d'une lymphangite granulomateuse. (Louvét et Denis, 2004 ; Watson *et al.*, 2014)

L'échographie permet aussi de visualiser d'autres anomalies, moins spécifiques mais souvent associées. L'ascite est ainsi facilement détectable. (Gaschen *et al.*, 2008 ; Lecoindre *et al.*, 2010) Une adénopathie abdominale oriente le diagnostic vers une tumeur intestinale mais sa présence n'est pas spécifique et une adénomégalie locale peut être retrouvée lors de maladie inflammatoire. (Gaschen *et al.*, 2008) Un œdème du pancréas, mis en évidence par la présence de fissures anéchogènes et un épaississement de la paroi de la vésicule biliaire peuvent être visualisés lors d'atteinte chronique des intestins et orientent le diagnostic vers un processus exsudatif même s'il est possible de les retrouver dans de simples inflammations chroniques. Enfin une dilatation liquidienne des anses intestinales est souvent visualisée mais n'est pas spécifique d'un processus exsudatif. (Gaschen *et al.*, 2008)

L'examen échographique, intéressant pour établir une forte suspicion dans les cas d'EE, est en revanche peu utile pour établir son origine (Figure 8). La distinction entre une maladie inflammatoire et une néoplasie peut s'avérer difficile et il est parfois impossible de faire la différence sans recourir à des biopsies. Au sein des maladies inflammatoires, les anomalies identifiées sont souvent les mêmes et ne permettent donc pas d'orienter le diagnostic précisément. De plus, bien qu'une corrélation ait été montrée entre la gravité des atteintes inflammatoires avant traitement et les observations échographiques, l'évolution de la maladie ne peut pas être attestée par échographie. (Gaschen *et al.*, 2008 ; Gaschen, 2011 ; Equilino *et al.*, 2014)

Figure 8 - Diagramme des modifications échographiques lors d'entéropathie exsudative et spécificité vis-à-vis du diagnostic



En plus de l'examen échographique décrit ci-dessus, il est possible d'approfondir l'exploration à l'aide d'un examen Doppler. Cette technique est cependant plus compliquée à mettre en place. (Kircher *et al.*, 2004) L'examen consiste à analyser la réponse du lit vasculaire au passage alimentaire en mesurant le flot artériel dans les artères coeliaques et mésentériques crâiales. Des chiens calmes sont nécessaires car une sédation pourrait entraîner une modification du flux sanguin préjudiciable à l'interprétation. L'animal est laissé à jeun 12 heures puis placé en décubitus latéral droit pour l'examen. Une fois les premières mesures effectuées, l'animal est nourri et une deuxième série de mesure est effectuée de la même manière. Chez un chien malade, on note une absence d'augmentation du flux diastolique moyen, des formes d'ondes artérielles anormales ainsi qu'une augmentation suboptimale du flux sanguin diastolique pendant la digestion. (Kircher *et al.*, 2004 ; Gaschen *et al.*, 2008 ; Engelmann *et al.*, 2017)

C. Scores cliniques

Les scores cliniques permettent d'évaluer la sévérité de l'atteinte une fois la suspicion établie. Deux scores ont été mis en place pour harmoniser et objectiver l'évaluation clinique des animaux. Ils ne sont en aucun cas des méthodes diagnostiques d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Les deux scores sont présentés dans le Tableau 8. (Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013)

Le CIBDAI (pour *Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index*) est le premier à avoir été mis en place. Il se base sur 6 signes cliniques en rapport avec une atteinte gastro-intestinale et évalue leur gravité par une notation de 0 à 3 (0 correspondant à un état normal et 3 à une modification sévère). Une fois chaque signe évalué, la somme des notes est effectuée et un score global est donné à l'animal. (Jergens *et al.*, 2003)

Le CCECAI (pour *Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index*) fonctionne sur le même principe que le CIBDAI mais rajoute trois critères d'évaluation que sont l'albuminémie, la présence d'ascite ou d'œdèmes en parties déclives et la présence de prurit. Le prurit a été incorporé au score car dans l'étude ayant permis la mise en place du CCECAI, du prurit était présent chez le seul chien ayant été euthanasié dans le groupe répondant au changement alimentaire. (Allenspach *et al.*, 2007)

Tableau 8 – Présentation des scores cliniques pour l'évaluation des entéropathies chroniques

Canine Inflammatory Bowel Disease Activity Index (CIBDAI)	Canine Chronic Enteropathy Clinical Activity Index (CCECAI)	Attitude/Activité 0 : normal 1 : légèrement diminuée 2 : modérément diminuée 3 : sévèrement diminuée Appétit 0 : normal 1 : légèrement diminuée 2 : modérément diminuée 3 : sévèrement diminuée Fréquence des vomissements 0 : absent 1 : faible (1 fois par semaine) 2 : modérée (2 à 3 fois par semaine) 3 : élevée (plus de 3 fois par semaine) Consistance des selles 0 : selles normale 1 : selles légèrement molles 2 : selles très molles 3 : selles liquides Fréquence des selles 0 : normale 1 : légèrement augmentée (2 à 3 fois par jour) ou présence de sang, de mucus ou les deux 2 : modérément augmentée (4 à 5 fois par jour) 3 : sévèrement augmentée (plus de 5 fois par jour) Amaigrissement 0 : absent 1 : faible (moins de 5 %) 2 : modéré (entre 5 et 10 %) 3 : sévère (plus de 10 %)				
		Albuminémie 0 : plus de 20 g/L 1 : entre 15 et 19,9 g/L 2 : entre 12 et 14,9 g/L 3 : moins de 12 g/L Ascite et oedèmes périphériques 0 : absent 1 : léger 2 : modéré 3 : sévère Prurit 0 : absent 1 : épisodes occasionnels 2 : épisodes réguliers mais cessant quand l’animal dort 3 : l’animal se réveille régulièrement pour se gratter				
		Bénigne	Faible	Modérée	Sévère	Très sévère
CIBDAI		0 - 3	4 - 5	6 - 8	≥ 9	////////////////////
CCECAI		////////////////////	0 - 3	4 - 5	6 - 8	≥ 12

V. RECHERCHE ÉTIOLOGIQUE

A. Examen coprologique

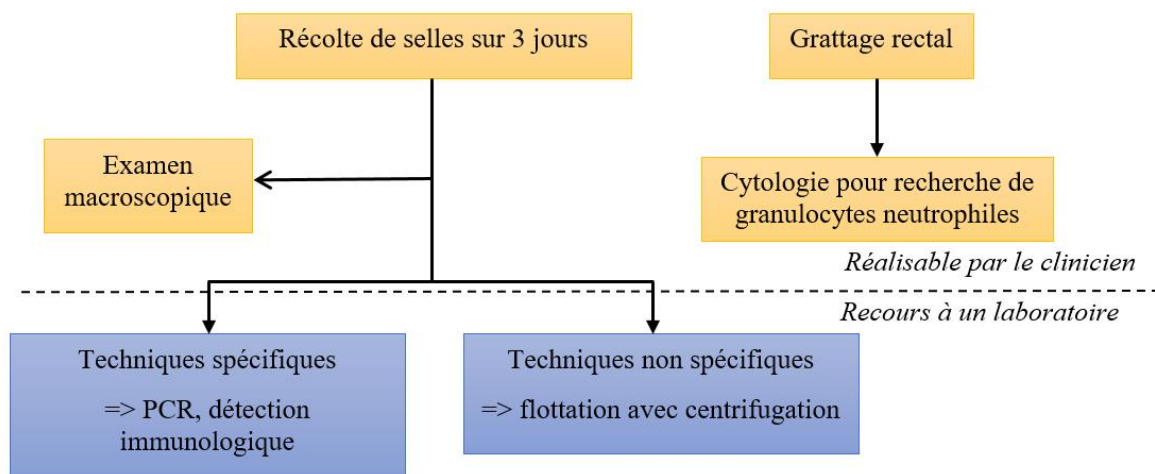
La présence de sang et de mucus dans les selles oriente vers une atteinte du côlon sans exclure une atteinte concomitante de l'intestin grêle. Des selles noires (méléna) indiquent plutôt un saignement de l'intestin grêle ou de l'estomac. L'utilisation d'examens de laboratoire simples permet ensuite d'orienter le diagnostic et éventuellement de déterminer une cause (Figure 9). (Matz et Guilford, 2003)

Un examen microscopique sans préparation des selles permet une première recherche de parasites. L'absence de méthode de concentration et le faible volume étudié rendent cette méthode peu efficace. Le recours à une technique de flottation avec centrifugation est nécessaire. Une solution de Sheather ou de sulfate de zinc sont les solutions les plus adaptées pour la mise en évidence de parasites gastro-intestinaux. Il est conseillé de réaliser trois flottations sur des prélèvements différents recueillis sur trois jours. (Matz et Guilford, 2003 ; Berghoff et Steiner, 2011 ; Hall *et al.*, 2013)

Des techniques immunologiques, par recherche d'antigènes ou d'anticorps fécaux, existent, notamment pour la détection de *Giardia* et de *Cryptosporidium* dans les selles. Des méthodes de *polymerase chain reaction* sont également disponibles pour certains parasites. (Matz et Guilford, 2003 ; Hall *et al.*, 2013)

Un résultat positif indique la présence de parasites, avec plus ou moins une quantification selon la méthode utilisée, mais ne confirme pas que le parasitisme est responsable de l'EE. Des animaux sains peuvent être porteurs de parasites et seule une amélioration clinique suite à un traitement parasitaire permet de confirmer *a posteriori* un impact du parasitisme dans la maladie. De même un résultat négatif signifie qu'aucun parasite n'a été trouvé mais pas forcément que le chien est sain. (Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013)

Figure 9 - Hiérarchisation des analyses coprologiques



B. Examen histologique

1. Réalisation des biopsies

Des biopsies sont indispensables à l'obtention d'un diagnostic par un examen d'histopathologie. Elles peuvent être réalisées par endoscopie ou laparotomie selon l'état clinique de l'animal et la préférence de l'opérateur. (Washabau *et al.*, 2010 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013)

L'endoscopie possède l'avantage de permettre la visualisation de la muqueuse, ce qui permet le choix des zones à prélever par le manipulateur et la caractérisation des lésions. Le nombre de biopsies réalisables est également plus important par rapport à la laparotomie ce qui permet d'augmenter la probabilité d'obtenir des résultats concluant à l'examen histologique. (Willard *et al.*, 2003) Six à sept biopsies de bonne qualité ou dix à quinze biopsies de qualité moyenne conviennent pour diagnostiquer histologiquement la majorité des lésions du duodénum (atrophie villositaire, lymphangiectasie, infiltration cellulaire faible ou modérée). (Washabau *et al.*, 2010) L'iléon est un lieu privilégié pour la mise en évidence de lésions, notamment en cas de lymphangiectasie focale. Les biopsies se font en passant directement l'endoscope via la valve iléo-caecale ou à l'aveugle, en introduisant seulement les forceps. (Peterson et Willard, 2003 ; Washabau *et al.*, 2010) Le risque de perforation est minime ce qui diminue le risque de péritonite septique. (Peterson et Willard, 2003 ; Washabau *et al.*, 2010 ; Dossin et Lavoué, 2011) L'endoscopie est une procédure plus rapide, moins invasive, et souvent moins chère que la laparotomie. (Peterson et Willard, 2003 ; Washabau *et al.*, 2010 ; Dossin et Lavoué, 2011)

En revanche, lors d'une endoscopie, une grande partie du tube digestif est non accessible (jéjunum et iléon) ce qui peut empêcher le diagnostic en cas de lésions localisées. Il est souhaitable de réaliser une échographie abdominale avant pour s'assurer que les lésions seront accessibles. (Peterson et Willard, 2003 ; Washabau *et al.*, 2010 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013) Les biopsies réalisées ne seront pas de pleine épaisseur et s'étendront au mieux jusqu'à la lame basale de la muqueuse. Ainsi des lésions trop profondes (notamment certaines formes de lymphangiectasie) ne seront pas détectées à l'examen histologique. De même un épaissement trop important de la muqueuse en raison de l'infiltration cellulaire peut faire perdre des informations en augmentant l'épaisseur de la muqueuse. (Peterson et Willard, 2003 ; Washabau *et al.*, 2010 ; Dossin et Lavoué, 2011)

La laparotomie permet la réalisation de biopsies de pleine épaisseur et offre un accès à l'ensemble du tube digestif. Des biopsies d'autres organes (nœuds lymphatiques, foie...) sont également possible en cas de visualisation d'anomalies. Le manipulateur peut observer un épaissement de la paroi intestinale et d'éventuels lipogranulomes. (Peterson et Willard, 2003 ; Kleinschmidt *et al.*, 2006 ; Lecoindre *et al.*, 2010 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013)

La laparotomie est en revanche un acte plus invasif et plus onéreux. Sa réalisation est contre-indiquée lors d'ascite et lors d'hypoalbuminémie. Le risque de déhiscence est aussi un inconvénient majeur de cette intervention. (Peterson et Willard, 2003 ; Lecoindre *et al.*, 2010 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013)

a. Endoscopie

Un rapport écrit standardisé pour la réalisation de l'examen endoscopique permet de résumer les anomalies et complications rencontrées. (Washabau *et al.*, 2010) L'ANNEXE correspond aux modèles de compte-rendu recommandés par la *World Small Animal Veterinary Association* (WSAVA) pour les endoscopies par voie haute et basse et utilisés au CHUVA.

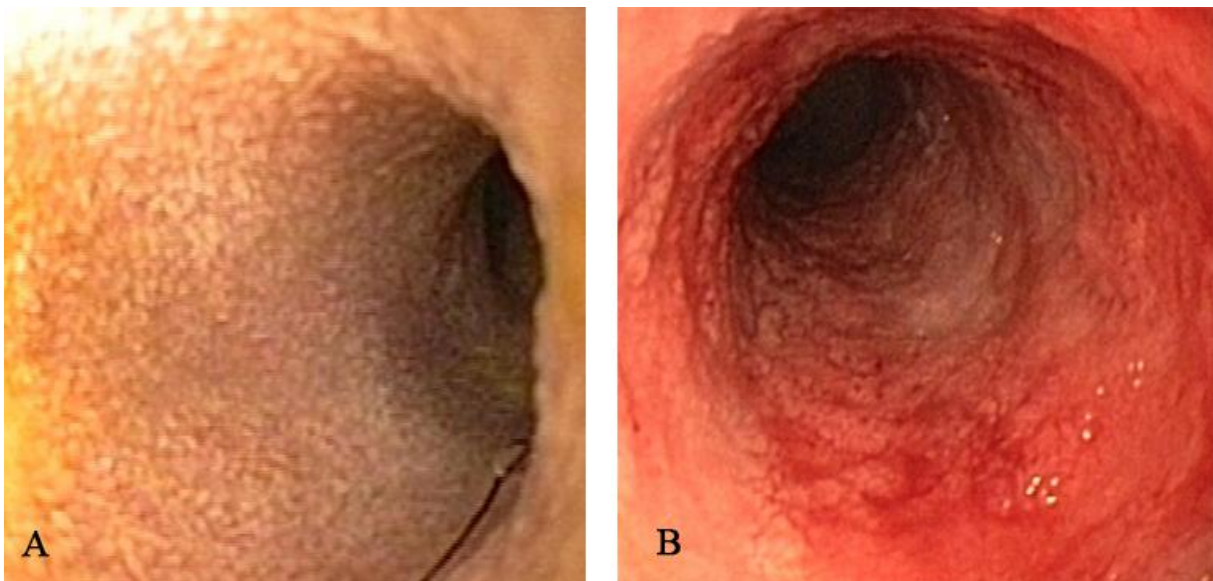
Pour permettre l'obtention de biopsies d'épaisseur suffisante pour l'obtention d'un diagnostic, l'utilisation de pinces à biopsies comportant des mors larges (2,8 mm) donne de meilleurs résultats que des mors plus petits (2,2 mm) pour des chiens adultes. La présence d'anomalies comme une modification des cryptes, ne pourra être visualisée que si les biopsies sont d'épaisseurs suffisantes. (Peterson et Willard, 2003 ; Washabau *et al.*, 2010 ; Hall *et al.*, 2013)

La nature des lésions visualisée lors de l'examen est un indicateur de la maladie sous-jacente :

- Lors de lymphangiectasie il est possible d'observer une dilatation villositaire ponctiforme (Figure 10A), ainsi que la fuite d'un liquide blanc lors de la réalisation des biopsies. Ces lésions sont liées à une dilatation des vaisseaux lymphatiques centro-villositaires et à la libération de chyle lors de l'éclatement des vaisseaux chylifères dilatés. (Peterson et Willard, 2003 ; Lecoindre *et al.*, 2010 ; Washabau *et al.*, 2010 ; Hall *et al.*, 2013)
- Lors de lymphangiectasie modérée avec une inflammation sévère il est possible d'observer une dilatation villositaire diffuse (Figure 10B). (Peterson et Willard, 2003)
- Les lésions des cryptes peuvent entraîner une augmentation de la granularité mais avec une dilatation villositaire moins importante ou être associée à des muqueuses d'aspect normal. (Peterson et Willard, 2003)

Ces observations ne permettent pas un diagnostic de certitude et doivent être validées par un examen histopathologique. (Larson *et al.*, 2012)

Figure 10 - Image endoscopique d'une muqueuse présentant une dilatation villositaire ponctiforme (A) et d'une muqueuse présentant une dilatation villositaire diffuse (B). Service de Médecine Interne, École Nationale Vétérinaire d'Alfort



2. Analyse histologique

L'analyse histologique est le *gold standard* pour obtenir un diagnostic dans les cas d'EE. Elle permet la distinction entre un tissu sain et un tissu malade, la caractérisation d'un éventuel infiltrat cellulaire et de préciser une cause. (Washabau *et al.*, 2010 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Collins, 2013 ; Simmerson *et al.*, 2014) Bien qu'il s'agisse d'un examen essentiel, la sévérité des lésions observées n'est pas associée à un pronostic et il n'est pas possible de déterminer le meilleur traitement en fonction du résultat. (Willard *et al.*, 2008)

Les lésions les plus souvent rencontrées sont un affaissement des villosités, des ulcérations de l'épithélium, une fibrose et un œdème de la muqueuse, une dilatation lactéale, une infiltration cellulaire et une dilatation des cryptes. Elles sont présentées dans le Tableau 9

Une inflammation est toujours présente, souvent associée à une lymphangiectasie plus ou moins marquée. (Gaschen *et al.*, 2008 ; Lecoindre *et al.*, 2010 ; Simmerson *et al.*, 2014) Les lésions des cryptes sont des découvertes courantes. (Craven *et al.*, 2009) L'examen histologique est dépendant de la qualité des biopsies. Elle doit donc être évaluée avant le début de l'observation. Des biopsies de mauvaise qualité doivent alerter le clinicien sur la fiabilité de la conclusion. Une atteinte des cryptes, parfois la seule anomalie observable, ne peut être constatée qu'avec une épaisseur suffisante. (Willard *et al.*, 2008 ; Lecoindre *et al.*, 2010 ; Dossin et Lavoué, 2011)

La rédaction d'un rapport complet est nécessaire. Si sa conclusion n'est pas compatible avec la clinique ou qu'une mauvaise réponse au traitement est observée, le résultat doit être remis en question. (Allenspach *et al.*, 2007 ; Day *et al.*, 2008 ; Gaschen *et al.*, 2008 ; Washabau *et al.*, 2010).

La présence de bactéries dans les tissus peut être évaluée par des techniques d'immunofluorescence (*e.g.* : *Fluorescence In Situ Hybridization*). (Dandrieux, 2016)

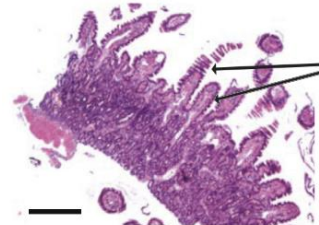
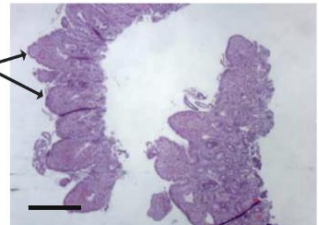
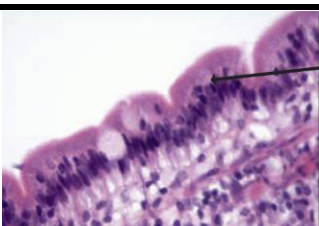
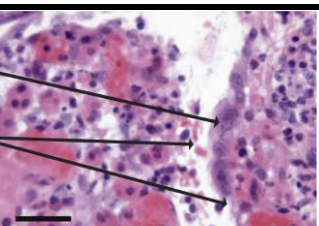
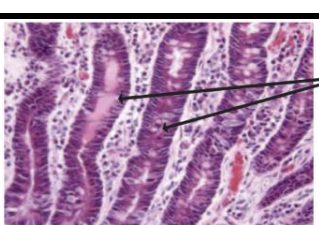
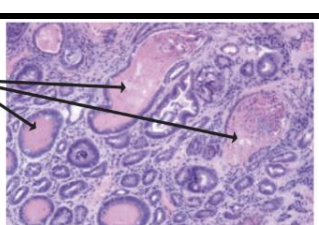
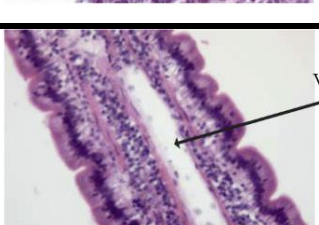
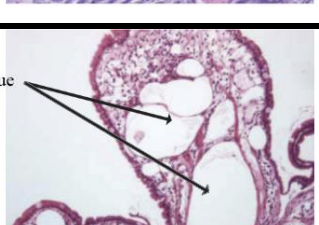
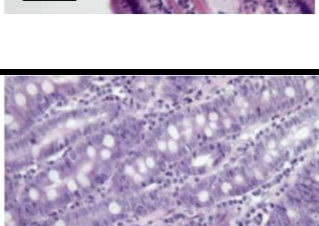
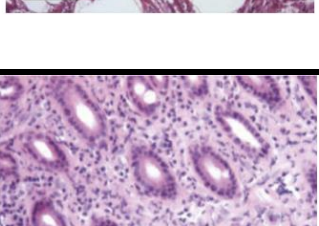
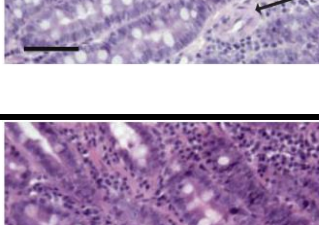
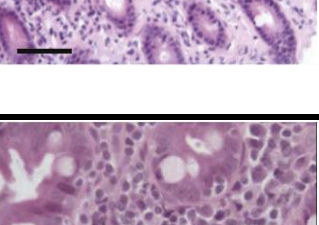
a. Variabilité d'interprétation

Des différences d'interprétation entre histopathologistes ont été montrées en 2002. (Willard *et al.*, 2002) L'absence de critères pour uniformiser la lecture des lames a longtemps été un frein pour l'exploitation des résultats que ce soit pour l'évaluation du pronostic ou pour la comparaison entre les publications. La caractérisation de l'infiltration cellulaire se faisait en décrivant la population cellulaire dominante, entraînant une perte d'information sur la présence d'autres cellules inflammatoires. L'évaluation de la sévérité (normale, faible, modéré, marquée, néoplasique) était aussi non homogène entre les pathologistes. (Washabau *et al.*, 2010) Pour remédier à ces problèmes, des guides d'interprétation des lésions intestinales ont été mis en place par la WSAVA. (Day *et al.*, 2008 ; Washabau *et al.*, 2010) Dix éléments pour le duodénum et huit pour le côlon sont à évaluer en attribuant un score (normal = 0 ; faible = 1 ; modéré = 2 ; marqué = 3). Un diagnostic et un score histologique sont alors attribuable pour l'échantillon. Une présentation imagée des différentes lésions aux différents degrés d'atteinte est également disponible dans la publication. (Day *et al.*, 2008)

Néanmoins ce guide n'a pas permis une résolution complète des différences d'interprétation. (Willard *et al.*, 2008 ; Simpson et Jergens, 2011) Notamment, l'absence de pondération entre les différentes catégories lors de l'addition pour établir le score final, résulte en une mauvaise évaluation de la gravité des lésions. Dans le cas particulier des colites granulomateuses ulcéraives du Boxer, l'absence d'évaluation des cellules caliciformes, pourtant considérée comme facteur pronostique, laisse supposer une sous-évaluation de la gravité. (Simpson et Jergens, 2011)

Le traitement des lames dans les différents laboratoires est aussi une source de différences pour l'interprétation. Notamment la méthode d'application de l'hématoxyline et de l'éosine peut conduire à des difficultés de différenciation entre les granulocytes neutrophiles et éosinophiles pour certains histopathologistes. (Willard *et al.*, 2008)

Tableau 9 – Présentation des principales lésions histologiques de la muqueuse du duodénum lors d'entéropathie exsudative (modifié d'après Day *et al.*, 2008)

Nature de la lésion	Muqueuse saine	Modifications graves de la muqueuse
Affaissement des villosités : les villosités sont réduites (moins de 25% de longueur normale dans les cas graves) et fusionnent.		
Ulcération de l'épithélium de la muqueuse : l'épithélium dégénère avec le développement de zones d'ulcération marquées.		
Dilatation des cryptes : en section, le nombre de cryptes dilatées augmentent (jusqu'à plus de 50% des cryptes dans les cas graves) avec parfois formation d'abcès.		
Dilatation lactéale : le vaisseau lymphatique central se dilate pouvant occuper 100% de la <i>lamina propria</i> de la villosité. Un œdème de la <i>lamina propria</i> est associé ainsi qu'une distension de la villosité.		
Fibrose de la muqueuse : le stroma se développe entre les cryptes, occupant de plus en plus de place avec atrophie des cryptes et augmentation du nombre de fibroblastes par champs (plus de 10 par champs dans les cas graves)		
Infiltration lympho-plasmocytaire : le pourcentage de lymphocytes et de plasmocytes dans la lamina propria augmente et atteint 75 à 100% de la population cellulaire dans les cas graves.		

b. Distinction entre entéropathie chronique et lymphome intestinal

Une des principales difficultés est la distinction entre un lymphome digestif de bas grade et une inflammation sévère avec infiltration de cellules mononuclées. (Washabau *et al.*, 2010 ; Carrasco *et al.*, 2015) Les biopsies obtenues par endoscopie n'incluent pas la totalité de la paroi et des états inflammatoires adjacents peuvent masquer la présence d'un lymphome digestif. Les lymphomes ont aussi une localisation préférentielle aux abords de la jonction iléo-colique qui n'est pas toujours accessible par endoscopie. (Carrasco *et al.*, 2015)

L'immunohistochimie permet, en ciblant des antigènes spécifiques d'une population cellulaire d'obtenir un moyen d'évaluation fiable des infiltrats observés. Elle permet aussi de calculer l'indice Ki-67 afin d'évaluer la fraction en croissance des cellules. L'expression dans les lymphomes intestinaux à cellules T canins du Ki-67 varie entre 3,5% et 52,6% dans les différentes publications. La valeur serait moins élevée pour les individus atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin par rapport à ceux atteints de lymphomes intestinaux mais aucune étude n'a permis de déterminer l'utilité du Ki-67 dans la distinction entre les deux maladies. (Carrasco *et al.*, 2015)

Le test de clonalité par *polymerase chain reaction* se base sur la mise en évidence d'une monoclonalité de la région variable du récepteur des cellules T dans le cas des lymphomes à cellules T. Cette monoclonalité signifie qu'un des clones de lymphocyte se multiplie préférentiellement par rapport aux autres. Il s'agit d'un marqueur qui peut caractériser une évolution tumorale d'un processus inflammatoire. (Carrasco *et al.*, 2015) Ce test aurait une sensibilité de 66 à 72 % pour la détection d'un lymphome digestif chez le chien avec des différences selon la technique utilisée. Dans une étude japonaise de 2015, des résultats positifs étaient observés pour des chiens dont le diagnostic histologique n'était pas concordant avec un lymphome digestif (groupes « entérite chronique » et « lymphangiectasie intestinale »). *A contrario*, des prélèvements histologiquement compatibles avec des lymphomes de bas grade avaient des tests de clonalité négatifs. (Nakashima *et al.*, 2015)

L'association de ces différents examens avec un examen histologique classique (coloration à l'hématoxyline et l'éosine) permet d'augmenter la probabilité de détection des lymphomes intestinaux chez le chien. Une approche séquentielle est conseillée avec les examens d'immunohistochimie à réaliser lors de doutes (aspect histologique, cas réfractaire aux traitements) en associant le test de clonalité comme test de confirmation tel qu'il l'a été décrit chez le chat. (Kiupel *et al.*, 2011 ; Carrasco *et al.*, 2015)

VI. RECHERCHE DES COMPLICATIONS

A. Cholestérolémie

Une hypocholestérolémie est fréquente. Elle suggère un syndrome de malabsorption intestinale. Les chiens atteints de lymphangiectasie présentent plus systématiquement une hypocholestérolémie. (Kull et al., 2001 ; Lecoindre *et al.*, 2010 ; Hall *et al.* 2013)

B. Cobalaminémie et folatémie

La cobalamine ou vitamine B12 est libérée dans l'estomac puis se lie au facteur intrinsèque produit par le pancréas. L'absorption du complexe se fait au niveau de l'iléum. (Berghoff et Steiner 2011) Une augmentation du nombre de certaines bactéries (particulièrement *Bacteroides* et *Clostridia*) pourrait conduire à une hypocobalaminémie par compétition mais ce mécanisme n'a jamais été démontré. Une atteinte marquée et de longue durée de l'iléum entraîne une diminution de l'expression des récepteurs responsables de l'absorption et serait responsable de la majorité des hypocobalaminémies rapportées. (Ruaux, 2013) Les conséquences de l'hypocobalaminémie sont métaboliques avec une inefficacité alimentaire et un faible appétit souvent associés. (Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.* 2013 ; Equilino *et al.*, 2014) La détection d'une hypocobalaminémie nécessite la mise en place d'une supplémentation : la voie parentérale est recommandée pour pallier aux anomalies d'absorption. (Berghoff et Steiner 2011 ; Collins 2013 ; Hall *et al.* 2013)

Les folates correspondent à la vitamine B9. Ils deviennent disponibles par l'action d'une protéine située dans la bordure en brosse du jéjunum. Ainsi, une altération de la muqueuse intestinale conduit à une diminution de la folatémie. Les bactéries, dont les bactéries commensales, sont capables de produire du folate : lors de dysbiose, une hyperfolatémie est parfois observée. Le folate étant impliqué dans une voie d'utilisation de la cobalamine, une hypocobalaminémie peut provoquer une hyperfolatémie par défaut de consommation. (Berghoff et Steiner 2011 ; Collins 2013 ; Hall *et al.* 2013)

L'utilisation de la concentration en folate ne permet pas de confirmer des cas de dysbiose ou d'atteinte de la muqueuse. (Berghoff et Steiner 2011 ; Collins 2013 ; Hall *et al.* 2013)

Alors que la cobalamine peut être vue comme un marqueur d'une atteinte distale de l'intestin grêle, les folates sont plutôt un indicateur d'une atteinte proximale. (Berghoff et Steiner 2011 ; Collins 2013 ; Hall *et al.* 2013)

C. État d'hypercoagulabilité

Le développement d'un état d'hypercoagulabilité est suspecté lors d'EE. (Littman *et al.*, 2000 ; Goodwin *et al.*, 2011 ; Jacinto *et al.*, 2017) Les difficultés du diagnostic des thromboembolies liées aux morts subites, à des signes cliniques discrets et variables, et à des examens *ante* et *post mortem* pas toujours réalisables ou peu fiables, peuvent expliquer le faible nombre de cas rapportés. (Jacinto *et al.*, 2017)

Chez l'Homme, les thromboembolies sont des complications connues des EE en lien avec les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (telle que la maladie de Crohn). Le mécanisme, très certainement multifactoriel, n'est pas totalement compris. De nombreuses pistes sont avancées : perte d'antithrombine, thrombocytose, hyperfibrinogénémie, lésions endothéliales, augmentation de la concentration en inhibiteur de l'activateur du plasminogène ou hyperhomocystéinémie. Les facteurs de risque mis en évidence sont le processus inflammatoire sous-jacent, la corticothérapie, les cathéters intraveineux centraux, une immobilisation longue et la présence d'une hyperhomocystéinémie ou d'une hypocobalaminémie. (Remacha *et al.*, 2011 ; Jacinto *et al.*, 2017)

Une étude de 2017 décrit 8 cas de thromboembolie chez des chiens atteints d'EE. Une hypoantithrombinémie n'est présente que dans 1 cas sur 2 chiens ayant eu une mesure du taux d'antithrombine III excluant cette modalité comme étant seule responsable des événements de thromboembolies. Aucun cas de thrombocytose n'est observé dans la cohorte et un seul cas d'hyperfibrinogénémie est enregistré sur les deux chiens testés. La concentration en cobalamine était en dessous de la norme chez les 3 chiens testés or la cobalamine est impliquée dans le métabolisme de l'homocystéine et une corrélation négative serait présente entre les deux concentrations chez le chien. Ainsi, comme chez l'Homme, le mécanisme est sûrement multifactoriel. (Jacinto *et al.*, 2017)

Lorsque les états d'hypercoagulabilité sont cliniquement objectivés par thromboélastographie, les résultats ne sont pas corrélables à l'évolution clinique avec des animaux conservant des signes d'hypercoagulabilité malgré la rémission clinique. (Goodwin *et al.*, 2011)

Une vigilance accrue est de mise chez les animaux atteints d'EE et notamment lors d'une administration de glucocorticoïdes. (Respass *et al.*, 2012 ; Jacinto *et al.*, 2017) En raison du risque de mort subite par thromboembolie, toute suspicion d'un état d'hypercoagulabilité doit conduire à un traitement.

D. Modification de l'axe parathormone-calcium-magnésium-vitamine D

Le calcium et le magnésium sont impliqués dans de nombreux mécanismes de régulation. Les répercussions sur la santé de l'animal sont importantes avec des atteintes neuromusculaire, cardiaque et métabolique. Des états d'hypercoagulabilité avec des événements de thromboembolies, liés au déficit en calcium, sont aussi possibles. (Kimmel *et al.*, 2000 ; Bush *et al.*, 2001 ; Kull *et al.*, 2001 ; Mellanby *et al.*, 2005 ; Dossin et Lavoué, 2011, Simmeron *et al.*, 2014 ; Whitehead *et al.*, 2015)

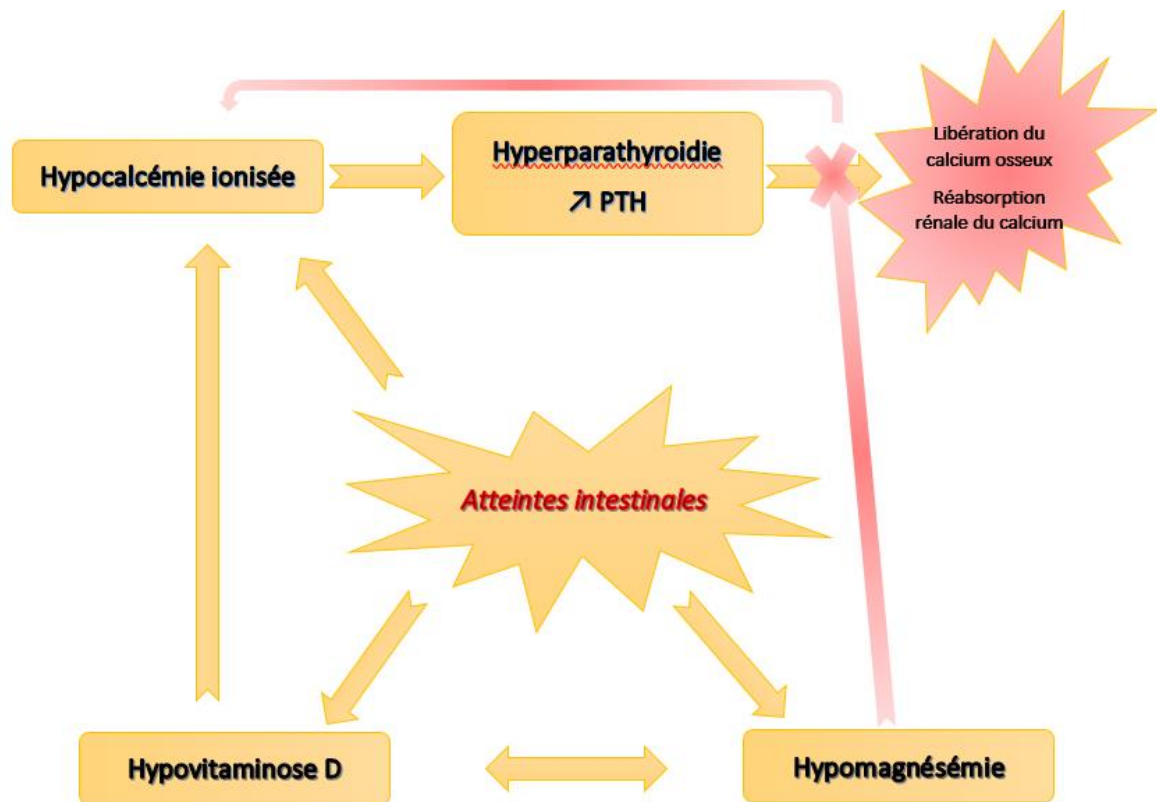
Une hypocalcémie totale liée à l'hypoalbuminémie est fréquemment observée mais n'entraîne pas de signe clinique. Ceux-ci apparaissent lorsque la concentration en calcium ionisé est en dessous de 0,7-0,8 mmol/L. La mesure de la calcémie ionisée doit donc être systématiquement effectuée lors d'EE. (Whitehead *et al.*, 2015) L'hypocalcémie résulte de l'association entre une augmentation des pertes intestinales en magnésium et une malabsorption intestinale de la vitamine D et du magnésium. La résultante est une diminution de l'absorption intestinale en calcium et une perturbation de la régulation calcique par les parathyroïdes (Figure 11). (Holowaychuk, 2013 ; Whitehead *et al.*, 2015)

La vitamine D est absorbée au niveau intestinale sous sa forme inactive puis hydroxylée dans le foie puis dans le rein pour acquérir sa forme active. (Mellanby *et al.*, 2005) Le rôle de la vitamine D dans la régulation du calcium est bien connu mais il existe de plus en plus de preuves plaidant pour d'autres actions. Elle aurait un rôle antimicrobien, antiinflammatoire, cardioprotecteur, immunomodulateur ainsi qu'une action sur l'homéostasie métabolique. (Holowaychuk, 2013) L'hypovitaminose D se développe en raison d'une baisse de l'absorption, d'une diminution de l'activation rénale, d'une augmentation de la demande tissulaire et de l'hypoalbuminémie. (Holowaychuk, 2013 ; Whitehead *et al.*, 2015) L'hypovitaminose D s'est révélée être un facteur pronostique pour les chiens atteints d'entéropathies chroniques et le serait aussi pour les chiens atteints d'EE. (Titmarsh *et al.*, 2015 ; Allenspach *et al.*, 2017)

La parathormone (PTH) est une hormone importante dans l'homéostasie du calcium. Lors d'hypocalcémie, sa sécrétion est stimulée, permettant une augmentation de la calcémie par résorption osseuse et réabsorption rénale. (Holowaychuk, 2013)

L'hypomagnésémie se développe en raison des pertes importantes (diarrhée et surtout vomissements) et de la diminution de l'absorption. L'hypovitaminose D va aussi contribuer à la diminution de son absorption intestinale. Inversement, le magnésium étant nécessaire à l'absorption intestinale de la vitamine D et à son activation rénale, l'hypomagnésémie va aggraver l'hypovitaminose D. Le magnésium est également impliqué dans la sécrétion et la régulation de la parathormone et pourrait provoquer une baisse de la sécrétion de parathormone et une résistance à son action dans les tissus cibles (os et reins). (Holowaychuk, 2013)

Figure 11 - Interactions sur l'axe de régulation de la calcémie lors d'entéropathie exsudative



E. Examens radiographiques

L'exploration devant porter sur une exploration fine de l'abdomen, la radiographie n'est pas l'examen le plus approprié. Il convient de respecter les règles de réalisation d'un examen classique en associant deux vues orthogonales *a minima*. La présence d'ascite rendra l'examen encore moins informatif avec une forte perte de contraste. L'utilisation de produits de contraste n'apporte pas nécessairement plus d'information. Parfois, un passage accéléré du produit de contraste, une muqueuse irrégulière et très rarement un épaississement de la paroi intestinale sont observés. (Rudorf *et al.*, 2005) Un examen clinique attentif avec notamment une palpation abdominale correcte doit permettre d'exclure le recours à la radiographie abdominale (signe du flot, anses intestinales épaissies...).

En revanche une radiographie thoracique se révélera utile pour mettre en évidence la présence d'épanchement thoracique et pour investiguer l'hypothèse d'une affection cardiaque qui pourrait être à l'origine d'une lymphangiectasie secondaire. (Hall *et al.*, 2013)

Bilan des principaux examens à réaliser et complications potentielles d'une entéropathie exsudative

Examen biochimique :

- **Hypoalbuminémie**
- **Hypocholestérolémie**
- **Hypocobalaminémie**
- **Hypo- ou hyperfolatémie**

Ionogramme :

- **Hypocalcémie ionisée pouvant être associée à une hypomagnésémie, hypovitaminose D**

Radiographie thoracique :

- **Épanchement pleural**
- **Cardiopathie**

VII. AUTRES EXAMENS DISPONIBLES

A. Techniques par radiomarquage

De nombreuses molécules marquées radioactivement ont été utilisées pour le diagnostic d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou d'une EE en médecine humaine. Ils permettent notamment la distinction entre une perte de protéines focale ou généralisée et oriente donc le clinicien vers une chirurgie ou un traitement médical respectivement. La transposition à la médecine vétérinaire est cependant compliquée et bien que des protocoles soient décrits dans la littérature, les désavantages qu'ils comportent ne permettent pas d'envisager leur utilisation en routine. (Berry *et al.*, 1997 ; Engelmann *et al.*, 2017) Néanmoins, le test faisant référence, encore aujourd'hui, pour attester d'une perte intestinale de protéines est le test d'excrétion fécale d'une albumine marquée radioactivement par du chromium 51. L'efficacité de ce test pour la détection des EE a été montrée en 1961. (Waldmann, 1961) Son coût élevé et la nécessité d'une isolation prolongée des animaux en raison de sa demi-vie élevée rendent ce test compliqué à mettre en place. (Engelmann *et al.*, 2017)

L'utilisation d'albumine sérique humaine marquée par du technétium (^{99m}Tc -HSA) est recommandée dans les cas d'EE chez l'Homme. Une étude chez le chien a montré son applicabilité dans cette espèce. Ses principaux défauts sont le risque de faux positifs lors de saignement intestinaux et le risque de réactions secondaires à l'injection de l'albumine humaine. (Engelmann *et al.*, 2017)

B. Biomarqueurs d'une entéropathie exsudative

Actuellement, le seul test disponible permettant d'objectiver une perte de protéines au travers de la muqueuse intestinale est le dosage fécal de l' α 1-antitrypsine. Ce test n'est pas encore disponible en Europe. Il permet de confirmer la présence d'une EE face à des situations équivoques, par exemple lorsqu'une insuffisance hépatique ou une glomérulopathie sont présentes en même temps que l'EE ou lorsque les signes cliniques sont absents. (Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Bota *et al.*, 2016) D'autres marqueurs, comme la N-méthylhistamine, ont été testés mais les résultats n'étaient pas satisfaisants. (Ruau *et al.*, 2009)

L' α 1-antitrypsine (ou *α 1-Protease inhibitor* en anglais) est une anti-protéase sérique endogène présente dans les fluides interstitiels, le plasma et la lymphe ainsi qu'en faible concentration dans la lumière du tube digestif. Son rôle est de réguler l'action de l'élastase, enzyme sécrétée par des cellules inflammatoires lors d'infection. C'est une protéine de taille similaire à l'albumine (environ 50 000 Daltons), synthétisée par le foie, non absorbée et non sécrétée. Son activité anti-lytique lui permet de se retrouver non-dégradée dans les fèces des chiens. (Dossin et Lavoué, 2011 ; Simmerson *et al.*, 2014 ; Engelmann *et al.*, 2017) Un dosage fécal et un dosage sérique sont disponibles et ont été utilisés dans les études sur les entéropathies exsudatives. Les résultats obtenus lors du dosage fécal semblent bénéficier d'une bonne corrélation avec le test au chromium 51. (Murphy *et al.*, 2003 ; Heilmann *et al.*, 2016)

Le dosage fécal est réalisé à partir de trois échantillons de fèces collectés dans des tubes spécifiques, immédiatement congelés et envoyés dans la nuit au laboratoire. Ils doivent provenir d'une défécation spontanée car les abrasions de la muqueuse provoquées par une extériorisation manuelle peuvent suffire à élever la concentration en α 1-antitrypsine. (Hall *et al.*, 2013 ; Engelmann *et al.*, 2017) Le test ne permet pas non plus la caractérisation focale ou généralisée de la perte de protéines. (Engelmann *et al.*, 2017) Dans une étude de 2003, les résultats montraient une augmentation significative de la concentration en α 1-antitrypsine dans le groupe des chiens avec des troubles digestifs et des anomalies histologiques (60,6 μ g/g de fèces) par rapport aux deux groupes contrôles (9,9 et 3,8 μ g/g fèces). Un fort recouvrement des intervalles était cependant présent. (Murphy *et al.*, 2003) Chez le Terrier Irlandais à poils doux, l' α 1-antitrypsine fécale est augmentée durant les trois premières années de vie des individus qui développeront une EE plus tard mais diminue après. Une détection précoce serait donc possible dans cette race à l'aide de ce test. (Vaden *et al.*, 2013) La concentration fécale en α 1-antitrypsine serait un bon indicateur de lésions des cryptes ou d'une dilatation modérée à sévère des vaisseaux lymphatiques. (Heilmann *et al.*, 2016)

Deux études ont mesuré les concentrations sériques en α 1-antitrypsine chez des chiens atteints d'EE. En 2013, une équipe montre que chez des Yorkshire Terrier hypocobalaminémiques les concentrations sériques en α 1-antitrypsine étaient significativement plus faibles que chez des Yorkshire Terrier normocobalaminémiques. Seulement un quart des valeurs en α 1-antitrypsine des chiens en hypocobalaminémie était en dessous des valeurs usuelles mais tous ces chiens étaient en hypoalbuminémie. (Grützner *et al.*, 2013) Dans une étude de 2014, une autre équipe trouve une différence entre les concentrations sériques en α 1-antitrypsine de chiens atteints d'EE et de chiens atteints de diarrhées répondant au changement alimentaire, avec des valeurs significativement plus faibles pour le premier groupe. Néanmoins, tous les chiens atteints d'EE ne présentaient pas une diminution de la concentration sérique en α 1-antitrypsine. (Equilino *et al.*, 2014)

Récemment, une étude a précisé l'utilité des tests sériques et fécaux de mesure de l' α 1-antitrypsine. Un ratio entre les concentrations sériques et fécales était également introduit pour diminuer la variabilité des résultats secondaires à la chronicité de la maladie (déplétion sérique et fécale secondaire aux pertes) ou aux traitements instaurés (augmentation sérique lors de traitement avec des corticoïdes). La spécificité et la sensibilité des tests et du ratio ont été calculés pour leurs capacités à distinguer la gravité des lésions histologiques (dilatation lactéale et dilatation des cryptes). Dans un groupe de chiens hypoalbuminémiques (albumine $\leq$ 24 g/L), le test sérique avait une sensibilité comprise entre 46 et 92 % et une spécificité entre 9 et 87 %, le test fécal avait une sensibilité comprise entre 77 et 92 % et une spécificité entre 43 et 62%. Le ratio permettait d'obtenir une sensibilité comprise entre 75 et 92 % et une spécificité comprise entre 29 et 76 %. (Heilmann *et al.*, 2016)

ENTÉROPATHIE EXSUDATIVE : TRAITEMENT

I. PRISE EN CHARGE SPÉCIFIQUE

A. Alimentation

L'adaptation de l'alimentation est nécessaire mais n'est souvent pas suffisante en raison de la gravité de l'atteinte. Une étude récente a montré, chez des chiens Yorkshire Terrier atteints d'EE, une bonne réponse à une modification de l'alimentation sans traitement immunosuppresseur associé. La réponse n'était cependant évaluée que sur une durée courte (moins de 4 mois) ne permettant pas une bonne prise en compte des rechutes. (Dandrieux, 2016 ; Rudinsky *et al.*, 2017) Une distribution en plusieurs repas et un suivi du poids sont préconisés. (Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013)

Une alimentation hyperdigestible, un changement de protéines alimentaires et des aliments hypo- ou anallergéniques sont préconisés pour diminuer la stimulation antigénique. (Marks *et al.*, 2002 ; Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013) Dans une étude comparant l'utilisation d'une alimentation hyperdigestible et une alimentation avec des protéines hydrolysées (de type hypoallergénique), un meilleur contrôle est observé pour le groupe de chiens recevant l'alimentation hypoallergénique. (Mandigers *et al.*, 2010) Malgré ces résultats il n'y a pour l'instant pas de preuve d'une différence de réponse entre la mise en place d'une alimentation basée sur des protéines naïves ou sur des protéines hydrolysées. (Dandrieux, 2016) Une alimentation industrielle semble cependant plus adaptée qu'une alimentation ménagère (Peterson et Willard, 2013 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013)

Une alimentation pauvre en graisse permet une réduction des signes cliniques associée à la lymphangiectasie. (Dandrieux, 2016) Une étude a comparé sur une durée de deux mois l'effet d'un même traitement médical (prednisolone et métronidazole) associé soit à une alimentation pauvre en graisse soit à un mélange entre une alimentation pauvre en graisse et une alimentation très pauvre en graisse. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes avec environ 79% des chiens s'améliorant sur les deux mois. Néanmoins, le groupe nourri avec une alimentation très pauvre en graisse avait une albuminémie significativement plus élevée à la fin des deux mois pouvant signifier l'intérêt d'une réduction importante de la quantité de graisse dans l'alimentation. (Okanishi *et al.*, 2014) L'utilisation d'huile avec des triglycérides à chaînes moyennes n'a pas prouvé de bénéfice et donnerait un goût peu agréable diminuant l'appétence de l'aliment. (Guilford, 1994 ; Hall *et al.*, 2013)

L'amélioration est attendue dans les jours qui suivent mais peut prendre jusqu'à 14 jours et une bonne observance est nécessaire de la part des propriétaires pour espérer une issue favorable. En l'absence de réponse dans la semaine suivant l'introduction de la nouvelle alimentation, la mise en place d'un traitement médical approprié est conseillée. (Dandrieux, 2016) Il est possible de reprendre l'alimentation d'origine pour certains chiens (entre 31 et 75 %) après une période de traitement d'environ 12 semaines. Le risque de rechute ne pouvant être estimé, il est souvent préférable de ne pas tenter de provocation après un changement alimentaire fructueux. Cet essai doit être envisagé seulement pour des chiens avec un état clinique correct et un appétit conservé. (Dandrieux, 2016) La non réalisation d'une provocation ou une absence de rechute à la provocation, ne permettent pas de conclure à une allergie alimentaire. Lorsque réalisée, la provocation doit inclure l'ensemble des aliments qui étaient donnés au chien avant la restriction alimentaire. La réapparition des signes gastro-intestinaux est attendue dans les jours suivant la réintroduction de l'aliment responsable. (Gaschen et Merchant, 2011)

Une alimentation parentérale peut s'avérer nécessaire dans les cas les plus graves. Néanmoins, les inconvénients de cette méthode (infection au site du cathéter, coût, anomalies électrolytiques...) en font une alternative à n'utiliser qu'en dernier recours. (Lane *et al.*, 1999 ; Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013)

B. Traitement médical

Un traitement médical multimodal est indispensable dans les cas d'EE. (Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011) Une étude a montré une bonne réponse des Yorkshire Terriers à une association entre alimentation, corticostéroïdes et métronidazole. (Simmerson *et al.*, 2014 ; Dandrieux, 2016) Le Tableau 10 présente les différentes molécules utilisées et les posologies conseillées.

Tableau 10 – Principales molécules utilisées lors d'entéropathie exsudative chez le chien	
ANTIBIOTIQUES	
- Métronidazole	10 mg/kg <i>per os</i> deux fois par jour
- Oxytétracycline	20 mg/kg <i>per os</i> trois fois par jour
- Tylosine	10 à 15 mg/kg <i>per os</i> trois fois par jour
IMMUNOMODULATEURS	
- Prednisolone	1 mg/kg <i>per os</i> deux fois par jour pendant 2 à 4 semaines puis à dose dégressive
- Dexaméthasone	en hospitalisation en remplacement de la prednisolone
- Budésonide	1 à 3 mg/m ² <i>per os</i> une fois par jour
- Ciclosporine	5 mg/kg <i>per os</i> une fois par jour
- Chlorambucil	2 à 6 mg/m ² <i>per os</i> une fois par jour
- Azathoprine	2 mg/kg <i>per os</i> une fois par jour

La résection chirurgicale d'un segment intestinal, couramment effectué en médecine humaine, est très rare chez le chien en dehors des atteintes focales. (Dandrieux, 2016) La caractérisation d'une perte de protéines localisée par un examen de scintigraphie pourrait permettre d'augmenter le recours à une prise en charge chirurgicale chez le chien. (Engelmann *et al.*, 2017) Lors de lymphangite granulomateuse focale, une résection chirurgicale est nécessaire et apporte une nette amélioration. (Lecoindre *et al.*, 2016)

1. Antibiothérapie

Du métronidazole (10 mg/kg *per os* deux fois par jour), de l'oxytétracycline (20 mg/kg *per os* trois fois par jour) ou de la tylosine (10 à 15 mg/kg *per os* trois fois par jour) sont généralement utilisés. Le choix de l'antibiotique est dépendant de l'expérience du clinicien, de la disponibilité du produit et de son prix. Ainsi la tylosine est principalement utilisée dans les pays scandinaves. (Hall, 2011 ; Simpson et Jergens, 2011 ; Dandrieux, 2016)

Le traitement antibiotique représente la deuxième étape de la démarche thérapeutique des entéropathies chroniques. (Dandrieux, 2016) En raison de la sévérité de l'atteinte dans les cas d'EE sa mise en place est recommandée bien qu'aucune preuve de son efficacité ne soit disponible. (Peterson et Willard, 2003 ; Hall *et al.*, 2013 ; Dandrieux, 2016) Une absence de réponse après 2 semaines indique qu'il est nécessaire de réévaluer le traitement. (Hall, 2011 ; Simpson et Jergens, 2011 ; Dandrieux, 2016)

Les rechutes après l'arrêt de l'administration de l'antibiotique sont fréquentes mais sont contrôlables par la réintroduction de l'antibiotique. (Dandrieux, 2016) Un traitement de tylosine à 5 mg/kg une fois par jour peut être utilisé en traitement de maintenance chez les chiens répondant à la tylosine. (Simpson et Jergens, 2011 ; Kilpinen *et al.*, 2014) Un traitement de 4 à 6 semaines est considéré comme suffisant mais il n'existe aucune publication sur le sujet. L'utilisation de tylosine pendant 1 ou 6 semaines ne modifie ni le taux de succès ni le pourcentage de rechute. (Westermarck *et al.*, 2005 ; Kilpinen *et al.*, 2014) Une étude d'Allenspach en 2016 rapporte un taux de rechute de 100% entre 6 mois et 1 an après un traitement à base de métronidazole (15 mg/kg deux fois par jour). (Allenspach *et al.*, 2016)

En raison de l'efficacité limitée des antibiotiques et des enjeux actuels en terme d'antibiorésistance, s'assurer de la présence de bactéries dans les lésions à l'aide de techniques d'immunofluorescence et la réalisation d'un antibiogramme en cas de positivité devraient être un préalable à la mise en place du traitement. (Dandrieux 2016)

2. Traitement immunomodulateur

a. Molécules de première intention : les glucocorticoïdes

À dose anti-inflammatoire l'action des glucocorticoïdes réduit la libération de cytokines. Lors d'utilisation à dose immunosuppressive ils ciblent d'abord les lymphocytes T puis les lymphocytes B. De nombreux effets secondaires sont rapportés, incluant un hyperadrénocorticisme iatrogène, une atteinte gastro-intestinale, un diabète sucré de type II et des changements comportementaux. (Viviano, 2013) Une corticothérapie est reconnue par certain comme un facteur de risque de thromboembolie chez le chien. (Laurenson *et al.*, 2010)

i. Prednisolone

La prednisolone est le glucocorticoïde le plus utilisé dans le traitement des entéropathies chroniques. (Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013 ; Dandrieux, 2016) Le traitement est initié avec des doses de 1 mg/kg par voie orale toutes les 12 heures pendant 2 à 4 semaines. La posologie est ensuite progressivement diminuée sur les semaines voire les mois qui suivent jusqu'à atteindre la dose minimale efficace. Dans la plupart des cas la thérapie est maintenue à de très faibles doses voire suspendue. Parfois, une bonne réponse initiale est observée suivi d'une rechute avec une absence de réponse même à forte dose. Les principales hypothèses sont alors une évolution du processus inflammatoire vers un lymphome digestif ou un diagnostic initial erroné. L'hypothèse d'une évolution de la maladie inflammatoire vers un processus tumoral n'est pas démontrée mais est fortement supposée. Une résistance aux corticoïdes est également avancée avec l'induction de gène de résistance aux molécules. (Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013)

La prednisolone ne permettrait pas une guérison de la maladie mais seulement son contrôle avec une diminution des signes cliniques mais peu ou pas d'amélioration des lésions. Les traitements longs à base de glucocorticoïdes sont mal supportés et des effets secondaires peuvent se développer. Une possibilité est d'ajouter une autre molécule au traitement pour diminuer la dose de glucocorticoïdes utilisée. (Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013)

ii. Dexaméthasone

La dexaméthasone est une alternative intéressante lors d'hospitalisation d'animaux avec des troubles digestifs prononcés (anorexie, vomissement, syndrome de malabsorption...). Son absence d'action minéralocorticoïde permet de diminuer la rétention hydrosodée, ce qui est particulièrement intéressant lors d'hypoalbuminémie. (Viviano, 2013)

iii. Budésonide

Une posologie de 1 à 3 mg/m² une fois par jour par voie orale est proposée. (Dye et al., 2013) Le mode d'action du budésonide exploite la différence de pH entre l'intestin grêle proximal et distal. Administrée par voie orale, une action locale est désirée au niveau de l'intestin grêle distal. (Dye et al., 2013 ; Viviano, 2013) Une fois absorbée par le système porte, 80 à 90% de la molécule est inactivée par le foie, minimisant les effets secondaires systémiques. (Viviano, 2013)

Le budésonide s'est montré efficace chez l'Homme pour le maintien des rémissions. Peu d'études sont disponibles chez le chien mais il semblerait que les effets secondaires soient moins prononcés et moins fréquents. (Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall et al., 2013) Dans une étude récente, une comparaison entre la prednisolone et le budésonide ne montrait pas de différence significative du taux de rémission ou de l'incidence des effets secondaires lors de l'induction d'un traitement de MICI entre les effectifs étudiés. Le suivi était de 6 semaines post-diagnostic et ne permettait donc pas d'évaluer l'efficacité du budésonide dans le maintien de la rémission sur le long terme. (Dye et al., 2013)

b. Molécules de deuxième intention

L'utilisation de la ciclosporine, du chlorambucil et de l'azathioprine ont été décrites en cas d'échec de la corticothérapie. Les effets secondaires de ces molécules peuvent être importants et il convient de surveiller étroitement l'animal pour déceler leur apparition. (Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013)

D'autres molécules comme le méthotrexate et le cyclophosphamide peuvent être utilisées mais peu de données sont disponibles. (Yuki *et al.*, 2006 ; Dossin et Lavoué, 2011)

i. Ciclosporine

Utilisée à la dose de 5 mg/kg par voie orale une fois par jour, elle a un rôle immunomodulateur en inhibant l'activation des lymphocytes T. Son action est rapide et elle est également réputée pour avoir moins d'effets secondaires que les glucocorticoïdes. La principale complication est une atteinte gastro-intestinale modérée qui ne nécessite généralement pas un arrêt du traitement. Une hyperplasie gingivale, des infections secondaires, une hépatotoxicité, une lymphoprolifération et des événements de thromboembolies ont été rapportés et nécessitent un arrêt de l'administration. (Viviano, 2013)

La ciclosporine pourrait être une molécule utile comme traitement de secours dans les cas réfractaires à la prednisolone mais des études supplémentaires sont nécessaires dans le cas des EE. (Allenspach *et al.*, 2006 ; Dandrieux, 2016) Dans deux études à faibles effectifs (8 et 14 animaux), un succès variable dans le traitement des entéropathies chroniques ne répondant pas à la prednisolone est rapporté. Ainsi seulement 25% des 8 chiens répondaient positivement avec un suivi de 3 ans tandis que 75% des 14 chiens répondaient positivement mais avec un suivi de seulement 6 mois. (Allenspach *et al.*, 2006 ; Allenspach *et al.*, 2007)

ii. Chlorambucil

Utilisé à la dose de 2 à 6 mg/m² par voie orale une fois par jour jusqu'à rémission puis en dose dégressive. (Dossin et Lavoué, 2011) Son action porte sur les lymphocytes B mais peut nécessiter un délai de 2 semaines avant d'atteindre sa concentration sérique thérapeutique. Une myélosuppression et une toxicité intestinale sont rapportés. (Viviano, 2013)

iii. Azathioprine

Utilisé à la dose de 2 mg/kg par voie orale une fois par jour, l'azathioprine agit sur les lymphocytes en interférant avec leur prolifération. Les principaux effets secondaires rapportés sont une myélosuppression et des désordres intestinaux. Une nécrose hépatique et une pancréatite sont aussi rapportés mais d'occurrence plus rare. Une surveillance des paramètres hépatiques est cependant conseillée pendant le traitement. (Viviano, 2013)

L'azathioprine, très utilisée en médecine humaine, n'a pas encore fait l'objet d'étude sur son utilisation seule chez les chiens atteints d'EE. (Dandrieux, 2016) Une dose de 2 mg/kg par voie orale une fois par jour est conseillée. (Dossin et Lavoué, 2011)

iv. Association de molécules immunomodulatrices

Un traitement agressif est souvent nécessaire en associant différentes molécules. Dans une étude, l'association de prednisolone avec du chlorambucil était associée à un meilleur taux de survie à 6 mois en comparaison avec l'association de prednisolone et d'azathioprine (79% contre 15% respectivement). (Dandrieux *et al.*, 2013)

3. Autres traitements

a. Modification de la motilité intestinale

Les modifications de la motilité intestinale sont difficilement objectivables en pratique courante. (Washabau, 2003 ; Boillat *et al.*, 2010 ; Dandrieux, 2016) Peu d'information est disponible sur les molécules permettant de rétablir une motilité normale au niveau de l'intestin grêle. La majorité des études portent sur les désordres œsophagiens (mégaoesophage), gastriques (retard de vidange) ou du côlon (mégacôlon, constipation). (Washabau, 2003)

b. Modification de la flore bactérienne

La flore bactérienne est de plus en plus considérée comme un facteur pouvant contribuer au développement ou au maintien des maladies intestinales. Les études actuelles chez le chien visent à établir la composition du microbiote chez des individus sains et à la comparer avec des chiens malades. Dans le cas des entéropathies chroniques, des différences ont pu être observées et des traitements complémentaires sont en développement pour tenter de rétablir le microbiote normale. (Simpson et Jergens, 2011 ; Honneffer, 2014)

i. Pré- et probiotiques

Les pro- et pré-biotiques ont pour objectif de modifier respectivement directement, par apports de bactéries, et indirectement, par apport d'un milieu particulier, la flore intestinale et de rétablir un équilibre biotique sain. (Grześkowiak *et al.*, 2015 ; Chaitman *et al.*, 2016 ; Schmitz et Suchodolski, 2016) Le développement de nouveaux probiotiques dont les souches sont issues de la flore du chien au lieu de celle de l'Homme pourrait apporter de nouvelles perspectives. (Grześkowiak *et al.*, 2015)

En comparant deux groupes de 10 chiens atteints d'EE avec un traitement associant prednisolone et métronidazole pour l'un et probiotiques pour l'autre, une efficacité équivalente est trouvée entre les deux groupes pour l'évolution des signes cliniques mais les probiotiques semblent offrir une meilleure restauration de la muqueuse intestinale. (Rossi *et al.*, 2014) Les études publiées sur le sujet diffèrent souvent par les protocoles utilisés et ne permettent donc pas de comparer les résultats. Pour l'instant aucune ne permet d'attester de l'efficacité des pré- ou probiotiques dans la gestion des entéropathies. (Peterson et Willard, 2003 ; Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013 ; Schmitz et Suchodolski, 2016)

ii. Transplantation fécale

La transplantation fécale repose sur le même principe de modification de la flore bactérienne que l'utilisation des pré- et probiotiques. Cette technique est déjà connue chez l'homme dans des cas de clostridiose complexe mais il n'existe que peu de publication sur le sujet dans le monde vétérinaire. (Brandt et Aroniadis, 2013 ; Schmitz et Suchodolski, 2016 ; Chaitman *et al.*, 2016)

Aucune recommandation n'est disponible pour la pratique de cette technique. Il est indispensable que le donneur soit un chien sain qui ne reçoive pas de traitement médical. Des techniques de préparation des fèces du donneur sont décrites en médecine humaine. Le transfert se fait soit par voie orale soit par voie rectale. (Chaitman *et al.*, 2016)

c. Cellules souches mésenchymateuses

Des études menées chez les souris et chez l'Homme ont montré un intérêt des cellules souches mésenchymateuses dans la gestion des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. L'effet anti-inflammatoire et régénérateur des cellules souches mésenchymateuses pourrait être une explication aux résultats positifs obtenus avec ce traitement. Une étude portant sur 11 chiens présentant une MICI donne des résultats encourageants avec une amélioration des lésions histologiques après administration par voie intraveineuse de cellules souches mésenchymateuses. Les résultats de cette étude restent cependant à être confirmés par d'autres études avec des effectifs plus larges. (Gattegno-Ho *et al.*, 2012 ; Pérez-Merino *et al.*, 2015)

C. Traitement des lymphomes intestinaux du chien

Le traitement du lymphome intestinal chez le chien requiert un investissement important du propriétaire tout en étant associé à une faible réponse. (Peterson et Willard, 2003 ; Hall *et al.*, 2013) Une chimiothérapie multimodale (vincristine, L-asparaginase, cyclophosphamide, doxorubicine, prednisone, lomustine, procarbazine, mustargene) est suivie d'une rémission chez 56% des chiens, avec un temps de survie de 117 jours pour les répondeurs tandis que les non-répondeurs sont euthanasiés après une médiane de 10 jours suivant la mise en place du traitement. Un traitement de soutien agressif associant fluidothérapie et soutien nutritionnel est conseillé en plus de la chimiothérapie. (Gieger, 2011)

Dans une étude rétrospective comparant la combinaison de prednisolone avec de l'azathioprine ou du chlorambucil chez des chiens avec EE secondaire à une entéropathie chronique, une différence significative était observée sur les temps de survie, nettement augmentés dans le groupe recevant du chlorambucil par rapport à celui recevant l'azathioprine. (Dandrieux *et al.*, 2013) Le chlorambucil étant une molécule ayant prouvée son efficacité dans le traitement des lymphomes intestinaux du chat il est possible que cette différence observée chez le chien soit un indicateur d'un mauvais diagnostic des lymphomes intestinaux chez le chien. (Dandrieux, 2016)

D. Traitement de la colite granulomateuse ulcérate

La colite granulomateuse ulcérate du Boxer est la seule entéropathie pour laquelle une action bénéfique des antibiotiques sur la guérison a été montrée. Une culture des prélèvements de la muqueuse du côlon permet la réalisation d'un antibiogramme pour juger de la sensibilité des germes présents et est une étape conseillée avant l'instauration d'un traitement. (Manchester *et al.*, 2013 ; Dandrieux, 2016)

En raison de l'enjeu lié à l'antibiorésistance, notamment concernant le recours aux quinolones et fluoroquinolones, un groupe d'expert, nommé REQUEST (pour REassessing Quinolone European STandard), a établi des guides de bonnes pratiques pour l'utilisation de ces molécules dans le traitement des colites ulcéraes. Le Tableau 11 ci-dessous résume les molécules ayant fait preuve de leur efficacité dans le traitement ainsi que leur posologie. (Lechowski *et al.*, 2013)

Tableau 11 - Recommandations pour l'utilisation des fluoroquinolones dans le traitement des colites granulomateuses ulcéraes			
Molécule	Dose (mg/kg)	Voie d'administration	Fréquence (h)
Enrofloxacin	5-10	<i>Per os</i>	12
Enrofloxacin	10-15	<i>Per os</i>	24
Marbofloxacin	2-2,5	<i>Per os</i>	24

Lorsque confronté à un cas de colite granulomateuse ulcérate, le groupe d'étude différencie l'approche en fonction de la race du chien. (Lechowski *et al.*, 2013)

Chez le jeune Boxer :

- Mise en place d'une alimentation adaptée et d'un traitement antiparasitaire,
- Fluoroquinolones pour 8 semaines,
- Réévaluation du traitement après 2 semaines si les signes cliniques ne rétrocedent pas ou après une rechute

Chez les autres races prédisposées (Bouledogue Anglais et Français, Doberman, Mastiff et Alaskan Malamute) :

- Mise en place d'une alimentation adaptée et d'un traitement antiparasitaire,
- Fluoroquinolones pour 2 semaines,
- Réévaluation du traitement après 2 semaines si les signes cliniques ne rétrocedent pas ou après une rechute

Pour toutes les autres races :

- Mise en place d'une alimentation adaptée et d'un traitement antiparasitaire,
- Fluoroquinolones pour 7 à 14 jours,
- Réévaluation du traitement après 7 jours si les signes cliniques ne rétrocedent pas ou après une rechute

II. PRISE EN CHARGE NON SPÉCIFIQUE

A. Restauration de l'hydratation et de l'équilibre ionique

Il est nécessaire de mettre en place une fluidothérapie adaptée prenant en compte les résultats du ionogramme (natrémie, kaliémie, chlorémie). (Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013) La magnésémie, calcémie, glycémie, cobalaminiémie et folatémie pourront aussi être ajustées avec les complémentations adaptées. (Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013)

Des études sur le modèle murin suggèrent qu'un lien existe entre la sévérité des entéropathies chroniques et l'hypovitaminose D. En comparant des populations de souris normales avec des souris déficientes en récepteurs à la vitamine D, les signes cliniques associés aux colites étaient plus marqués chez ces dernières. De même, l'absence d'apport en vitamine D prédisposait les souris au développement d'une MICI. Néanmoins, les études chez l'Homme n'ont pas conduit à inclure la supplémentation en vitamine D comme une recommandation dans la prise en charge des MICI. (Titmarsh *et al.*, 2015)

B. Prévention des troubles de la coagulation

La prévention des événements de thromboembolies est obtenue en prescrivant un antiagrégant plaquettaire comme l'aspirine (0,5 mg/kg deux fois par jour) ou le clopidogrel (2 à 4 mg/kg une fois par jour) ou bien par l'administration d'un anticoagulant comme l'héparine. (Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013 ; Trotman, 2015)

Certains auteurs estiment que la malabsorption intestinale pourrait conduire à un déficit en vitamine K et à un état d'hypocoagulabilité et conseillent une complémentation en vitamine K systématique des animaux avec une EE. (Goodwin *et al.*, 2011 ; Whitehead *et al.*, 2015)

C. Prise en charge d'une ascite ou d'un épanchement pleural

La ponction des épanchements éventuellement présents ne doit être effectué que lorsqu'il représente une gêne pour l'animal ou pour la réalisation de biopsies par laparotomie. Sa ponction excessive provoque sa reformation rapide et aggrave l'état clinique de l'animal. (Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013)

Un colloïde ou des diurétiques (*e.g.* spironolactone, furosémide) peuvent être administrés pour aider à réduire le troisième secteur ou juste avant la réalisation de biopsies. (Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013)

L'utilisation d'albumine humaine à 25% n'a pas été validée scientifiquement comme ayant un intérêt. Les effets bénéfiques de la transfusion d'albumine à 25% ont été démontré chez l'Homme, avec une amélioration des fonctions cardiovasculaire, respiratoire et neurologique, mais n'ont jamais été prouvés chez le chien. Dans une étude, son injection chez cette espèce a été à l'origine du développement d'un œdème facial, de syncopes, d'hypotensions ou d'urticaires, d'apparition aigues et pouvant entraîner la mort de l'animal. Divers effets secondaires différés ont aussi été reportés. Ils peuvent survenir jusqu'à deux semaines après la transfusion. Les réactions seraient liées à une hypersensibilité de type III. (Mathews et Barry, 2005 ; Loyd *et al.*, 2016) Une production d'anticorps contre-indique également une seconde utilisation chez le chien. (Engelmann *et al.*, 2017) Une nouvelle albumine canine a été développée et pourrait se révéler intéressante. Néanmoins des études sont nécessaires pour montrer l'utilité de cette albumine chez des chiens atteints d'EE à court et long terme. (Loyd *et al.*, 2016)

D. Traitement antiparasitaire

Un traitement à base de fenbendazole (50 mg/kg par voie orale une fois par jour pendant 3 à 5 jours) devrait être mis en place systématiquement pour écarter toute infestation parasitaire. Des résistances peuvent être observées (*Giardia* par exemple) et un examen coprologique de contrôle permettra de s'assurer de l'efficacité du traitement. (Dossin et Lavoué, 2011 ; Hall *et al.*, 2013)

III. ÉVALUATION DE LA RÉPONSE AU TRAITEMENT

L'évaluation de la réponse au traitement repose principalement sur la clinique et le taux d'albumine. Il n'existe pour l'instant aucune autre méthode pour objectiver le suivi. (Jergens *et al.*, 2003 ; Washabau *et al.*, 2010 ; Collins, 2013 ; Hall *et al.*, 2013)

Des études indiquent une possible utilité de l'endoscopie pour le suivi des maladies intestinales chroniques et établissent un score permettant d'évaluer objectivement l'état de la muqueuse. (Garcia-Sancho *et al.*, 2007 ; Pérez-Merino *et al.*, 2015) Ces scores se basent sur le fait que les zones les moins affectées répondraient mieux au traitement que celles très atteintes. Ainsi une évaluation plus spécifique de chaque lésion pourrait permettre un meilleur suivi. (Pérez-Merino *et al.*, 2015)

Bien que la plupart des études concluent à une non-amélioration des scores histologiques après le traitement (Garcia-Sancho *et al.*, 2007 ; Allenspach *et al.*, 2007 ; Schreiner *et al.*, 2008 ; Willard *et al.*, 2008 ; Dye *et al.*, 2013 ; Walker *et al.*, 2013) certaines présentent des résultats différents. (Marks *et al.*, 2002 ; Rossi *et al.*, 2014 ; Pérez-Merino *et al.*, 2015)

Dans le cas d'une absence de réponse aux traitements il est nécessaire de réévaluer l'animal et de reconsidérer le diagnostic. (Dandrieux, 2016)

A. Scores cliniques

Les deux scores sont considérés comme des outils fiables dans le cadre du suivi des chiens atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Les premières études montrent que le CCECAI serait plus efficace pour prédire le pronostic que ne l'est le CIBDAI. Leur intérêt vient du fait qu'ils permettent une évaluation simple et répétable d'un animal souffrant de troubles digestifs. Leur principal défaut est qu'ils se basent sur l'interprétation du clinicien vis-à-vis de l'évaluation des différents paramètres. (Lecoindre *et al.*, 2010 ; Dossin et Lavoué, 2011)

Ces scores sont régulièrement incorporés dans les études portant sur les entéropathies exsudatives. (Equilino *et al.*, 2014 ; Simmerson *et al.*, 2014 ; Nakashima *et al.*, 2015) Leur intérêt dans l'évaluation de ces chiens reste encore à être établi. En effet, les entéropathies exsudatives étant des atteintes sévères de l'intestin, un score marqué est souvent associé et n'est donc pas discriminant. De plus ces scores ont été établis dans le cadre des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin qui ne constituent qu'une partie des atteintes possible en cas d'entéropathie exsudative. (Lecoindre *et al.*, 2010)

B. Biomarqueurs

Pour pallier le manque de technique de suivi objectif, plusieurs biomarqueurs ont été testés dans le cadre de l'évaluation des EE. La protéine-C réactive et les anticorps cytoplasmiques antineutrophiliques périnucléaires (ou pANCA en anglais pour *perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies*) s'avèrent les plus prometteurs pour un suivi sérologique. (Jergens *et al.*, 2003 ; Washabau *et al.*, 2010 ; Collins, 2013 ; Hall *et al.*, 2013 ; Equilino *et al.*, 2014)

La protéine C-réactive est un marqueur non spécifique d'inflammation systémique. Elle pourrait être utilisée pour objectiver une réponse au traitement mais nécessite encore des études pour prouver son efficacité. Dans une étude de comparaison de traitement chez des chiens avec des entéropathies chroniques, une bonne corrélation était trouvée entre l'évolution de la protéine C-réactive et le score CIBDAI. (Jergens *et al.*, 2010 ; Equilino *et al.*, 2014)

Les pANCAs sont des auto-anticorps identifiables au niveau des granulocytes par immunofluorescence. Il pourrait être un marqueur sérique d'une inflammation intestinale chez le chien mais des études supplémentaires sont nécessaires. (Allenspach *et al.*, 2008 ; Washabau *et al.*, 2010 ; Luckschander *et al.*, 2006) Chez les races prédisposées comme le terrier irlandais à poils doux Une augmentation des pANCAs serait prédicteur du développement d'une entéropathie exsudative avec une augmentation sérique dans les années précédant l'apparition de la maladie. (Allenspach *et al.*, 2008 ; Wieland *et al.*, 2012)

Des biomarqueurs fécaux ont aussi été testés et un test spécifique pour le chien a été développé pour la calprotectine à l'Université A&M au Texas (États-Unis) mais n'est pas commercialisé. Néanmoins son utilité clinique, sa sensibilité et sa spécificité ne sont pas encore connus. La calprotectine est une protéine hétérodimérique liant le calcium et le zinc et possédant une activité antimicrobienne. Elle est abondante dans les neutrophiles et les macrophages. Elle est libérée au site d'inflammation suite à la destruction des cellules la contenant. (Collins, 2013 ; Hall *et al.*, 2013 ; Equilino *et al.*, 2014) Une étude chez des chiens atteints d'entéropathies chroniques a montré qu'une augmentation de la calprotectine fécale au-dessus d'une valeur de 48,9 µg/g avait une sensibilité de 53,3% et une spécificité de 91,7% dans la détection des chiens avec un score CIBDAI > 12. (Grellet *et al.*, 2013)

ENTÉROPATHIE EXSUDATIVE : PRONOSTIC

I. SYNTHÈSE DES ÉTUDES SUR LES FACTEURS PRONOSTIQUES

Les EE correspondent à des formes sévères d'entéropathie chronique. Les marqueurs identifiés comme facteurs pronostiques négatifs pour les entéropathies chroniques sont les score CCECAI ou CIBDAI élevé, la présence de lésions endoscopiques marquées dans le duodénum, l'hypoalbuminémie (moins de 20 g/L), l'âge de l'animal, la présence d'une hypcobalaminémie et la présence d'une hypovitaminose D. (Jergens *et al.*, 2003 ; Craven *et al.*, 2004 ; Allenspach *et al.*, 2007 ; Titmarsh *et al.*, 2015 ; Dandrieux, 2016)

Parmi les études disponibles concernant les EE, cinq ont un caractère rétrospectif. Les traitements n'étaient donc pas standardisés et les temps de survie ont pu être significativement impactés. (Simmerson *et al.*, 2014 ; Nakashima *et al.*, 2015 ; Bota *et al.*, 2016 ; Allenspach *et al.*, 2017 ; Gianella *et al.*, 2017)

A. Étude de Equilino et collaborateurs (Equilino *et al.*, 2014)

Cette étude est une étude prospective réalisée entre 2005 et 2009 à Bern (Suisse) et intégrant 29 chiens avec une EE et 18 chiens avec une entéropathie répondant au changement alimentaire. Seulement 18 des 29 chiens du groupe des EE ont pu être évalués. L'objectif était de mesurer les concentrations en différents biomarqueurs au moment du diagnostic et les temps de survie chez les chiens atteints d'EE. Les concentrations sériques en protéine C réactive, calprotectine, α_1 -antitrypsine et S100A12 ainsi que l'activité de la lipase pancréatique canine ont été mesurées dans les deux groupes et évaluées pour leur impact dans le pronostic. Ces protéines sont des marqueurs d'inflammation connues chez l'Homme et des indicateurs de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Une taille moyenne de l'animal (entre 11 et 20 kg), une concentration en protéine C réactive sérique modérément élevée et des concentrations sériques de calprotectine ou S100A12 dans les normes sont identifiés comme facteurs pronostiques négatifs pour le groupe des EE. En revanche, les scores CIBDAI, CCECAI et la concentration sérique en α_1 -antitrypsine ne l'étaient pas. Les auteurs décrivent des résultats étonnants et avancent un potentiel manque de corrélation entre la sévérité de l'inflammation et le temps de survie pour les expliquer. Des concentrations sériques faussement réduites en raison de la perte de protéines ou un manque de stabilité suite au stockage sont aussi envisagés. Les auteurs signalent aussi que la majorité des chiens atteints d'EE ont été euthanasiés sur demande des propriétaires, ce qui a pu biaiser les résultats. Enfin, ils indiquent que le faible nombre de chiens inclut dans l'étude était la principale limite de leur étude. On ajoutera que les biomarqueurs utilisés sont avant tout des marqueurs d'inflammation et que ces résultats peuvent aussi refléter une différence importante entre les maladies inflammatoires chroniques et les EE.

Sur les 29 chiens initialement inclus, seulement 6 sont en vie à la fin de l'étude (soit une mortalité de 79 %) avec un suivi variant de 730 à 2 347 jours.

Pour les 23 chiens décédés, la médiane de survie était de 67 jours. Dix-sept ont été euthanasiés pour non réponse au traitement avec un intervalle de temps de survie allant de 2 à 874 jours. Les 6 autres sont morts ou ont été euthanasiés pour des causes non liées à l'EE avec un intervalle de temps de survie allant de 29 à 2551 jours.

Dans cette étude on retrouve le pronostic sombre des EE mais également l'influence d'une réponse rapide au traitement, notamment vis-à-vis des propriétaires.

B. Étude de Simmerson et collaborateurs (Simmerson *et al.*, 2014)

Cette étude est une étude rétrospective de 30 cas vus entre 2002 et 2007 aux États-Unis (Minnesota) ayant pour objectifs de décrire la présentation clinique, les caractéristiques histologiques et la survie des chiens Yorkshire Terrier atteints d'EE ainsi que de mettre en évidence des facteurs pronostiques de survie.

La présence de vomissements (11 des 30 cas), une monocytose (9 des 30 cas), une faible concentration en urée (4 des 30 cas), la sévérité de l'hypoalbuminémie et l'atrophie villositaire à l'examen histologique sont identifiés comme étant des facteurs prédictifs de décès dans les 4 mois suivant le diagnostic. La précision varie de 78,3% à 94,1% pour chacun des facteurs. Une précision de 100% est atteinte avec l'association de la monocytose, de l'hypourémie et de l'hypoalbuminémie sévère. Une prédominance des femelles est notée dans l'étude.

La principale limite, relevée par les auteurs, est le caractère rétrospectif de l'étude. Ainsi, la non-standardisation des examens complémentaires, du traitement et du suivi rend compliquée l'interprétation des résultats. Le choix par les auteurs de n'inclure que des Yorkshire Terrier est aussi une limite dans la généralisation du pronostic des EE à la population générale. On pourrait également rajouter que l'absence d'indication des seuils décidés pour l'évaluation des différents paramètres est préjudiciable à l'étude en la rendant difficilement utilisable en pratique et difficilement comparable aux autres études. De nombreux paramètres ne sont pas évalués avec seulement 4 mesures de calcium ionisé (malgré des concentrations en calcium total faibles pour tous les individus) et 3 mesures de cobalaminémie. De même, l'évaluation échographique n'est pratiquée que chez 4 individus et la radiographie est utilisée pour la détection des épanchements péritonéaux. Ces manques, imputables au caractère rétrospectif de l'étude, peuvent laisser penser que certains paramètres n'ont pu être pleinement pris en compte dans l'évaluation et la recherche des facteurs pronostiques.

L'analyse de survie montre que pour les 23 chiens dont le suivi était disponible, 11 sont morts (soit une mortalité de 48 %).

Parmi les 11 morts, 7 n'avaient pas répondu au traitement. L'euthanasie avait été décidée pour cinq de ces chiens, un est mort subitement chez lui et un est mort d'un arrêt cardiorespiratoire peu de temps après le diagnostic suite à une thromboembolie pulmonaire. La médiane de survie pour les chiens n'ayant pas répondu au traitement initial était de 12 mois.

Seize chiens ont eu une réponse initiale au traitement partielle ou complète dans les 2 à 10 semaines suivant le diagnostic. Les 4 chiens morts de ce groupe ont eu une réponse au traitement complète mais ont connu une rechute 3 à 20 mois après le diagnostic. Deux ont été euthanasiés en raison de la maladie et 2 sont morts spontanément à la maison après des signes de rechute. La médiane de suivi pour ce groupe était de 44 mois.

Ces données montrent l'importance d'une prise en charge rapide et d'un suivi sur le long terme pour les chiens atteints d'EE.

C. Étude de Nakashima et collaborateurs (Nakashima *et al.*, 2015)

Cette étude est une étude rétrospective portant sur 92 chiens atteints d'EE diagnostiqués entre le 1^{er} Avril 2006 et le 31 Janvier 2011 à Tokyo (Japon). L'objectif était de mettre en évidence les facteurs pronostiques de survie avec un suivi post-diagnostique d'une durée de 5 ans.

Les résultats montrent que la mise en évidence par *polymerase chain reaction* d'un réarrangement monoclonal des gènes des récepteurs à l'antigène était associée à un pronostic sombre et à des temps de survie courts. Un score CIBDAI élevé ainsi qu'une valeur en urée élevée étaient également de mauvais pronostic en cas d'EE. Une normalisation de l'albuminémie et du score CIBDAI dans les 50 jours suivant le diagnostic était corrélée avec une augmentation du temps de survie ce qui montre l'importance de l'évaluation de ces paramètres lors du suivi de l'animal. De même une réponse rapide au traitement améliorait le pronostic.

Parmi les facteurs pronostiques identifiés, deux (monoclonalité des récepteurs lymphocytaires et score CIBDAI élevé) correspondent au groupe « lymphome ». L'inclusion d'une concentration en urée élevée est possiblement influencée par le fait que cette modification était présente chez le seul chien du groupe « entérite chronique » qui est décédé, sans que la cause de la mort ne soit rapportée. Les valeurs isolées du score CCECAI et de l'albuminémie ne sont pas identifiées comme des facteurs pronostiques.

La recherche de lymphome digestif, avec des méthodes de diagnostic adaptées, peut permettre de préciser le pronostic en cas d'EE et d'adapter le traitement. Il est étonnant qu'aucun chien de cette étude n'ait été euthanasié en comparaison aux autres études sur le sujet. Les temps de survie n'ont donc pas été impactés par la décision des propriétaires. L'inclusion des cas de lymphome montre qu'ils sont de mauvais pronostic par rapport aux autres causes d'entéropathie exsudative.

Sur les 92 chiens inclus, 56 sont morts (soit une mortalité de 61 %) dont 53 qui montraient des signes de progression de l'EE. Aucune euthanasie n'a été pratiquée.

Les chiens présentant un lymphome intestinal de haut grade avaient le pronostic le plus sombre avec une médiane de survie inférieure à 100 jours. Pour les chiens atteints de lymphome intestinal de bas grade la médiane de survie était inférieure à 500 jours alors qu'elle dépassait les 1000 jours pour les chiens diagnostiqués avec une entéropathie chronique ou une lymphangiectasie.

La réponse au traitement n'a pu être estimée que sur 79 chiens au total. Quel que soit le critère utilisé pour caractériser une réponse au traitement (albuminémie ≥ 27 g/L, CIBDAI ≤ 3 ou CCECAI ≤ 3) moins de la moitié des chiens présentaient une réponse après 50 jours de traitement.

D. Étude de Bota et collaborateurs (Bota *et al.*, 2016)

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 31 Yorkshire Terrier vus en France entre Janvier 2010 et Janvier 2012 atteints d'EE. L'objectif était de décrire la présentation clinique, le profil biochimique, les résultats échographiques, endoscopiques et histologiques ainsi que le traitement et la survie des Yorkshire Terrier avec EE et de comparer les facteurs pronostiques potentiels avec ceux publiés par Simmerson et collaborateurs.

Aucun facteur pronostique n'a pu être mis en évidence par l'étude. Toutefois, aucun animal n'est présenté avec une dyspnée ou avec une diminution des bruits respiratoires ce qui contraste avec l'étude précédente. Les leucogrammes disponibles ne mettaient pas en évidence de monocytose. Le calcium ionisé n'avait été mesuré pour aucun animal malgré des concentrations en calcium total faibles pour les 12 chiens chez qui la mesure a été effectuée. Trois animaux présentent une hypocalcémie parmi les 12 animaux chez qui la mesure a été réalisée.

Les auteurs estiment que l'absence de biopsies iléales a pu sous-estimer la sévérité des lésions et que les paramètres sanguins n'étaient pas assez homogènes pour permettre une comparaison efficace.

Après 1 an, sur 31 chiens, 10 étaient morts (soit une mortalité de 32 %). Quatre sont morts dans les deux mois suivant le diagnostic. Quatre autres entre 2 et 6 mois et deux entre 6 mois et 1 an après le diagnostic. Pour les 18 chiens encore vivants (3 ayant été perdus de vue) la médiane de suivi était de plus de 18 mois.

Parmi les neuf animaux euthanasiés, six l'ont été en raison de signes cliniques en lien avec l'EE (diarrhée, amaigrissement, ascite). Un animal est mort sans que la cause soit connue.

E. Étude d'Allenspach et collaborateurs (Allenspach *et al.*, 2017)

Cette étude est une étude rétrospective incluant 43 chiens atteints d'EE vus entre 2005 et 2014 dans une clinique vétérinaire de Londres (Royaume-Uni). L'objectif était de déterminer la prévalence de l'hypovitaminose D chez les chiens atteints d'EE secondaire à une entérite chronique et de déterminer son impact en tant que facteur pronostique. Deux groupes étaient constitués avec 21 chiens dans le groupe « évolution défavorable » (mort de la maladie ou euthanasié moins de 4 mois après le diagnostic suite à des signes cliniques persistants) et 22 chiens dans le groupe « évolution favorable » (animaux vivants au minimum 1 an après le diagnostic ou morts d'une cause non reliée à la maladie).

Les résultats montrent une forte prévalence dans le groupe « évolution défavorable » des hypovitaminoses D et des hypocalcémies ionisées. L'hypovitaminose D est également identifiée comme un facteur pronostique négatif. Il existe également une corrélation positive entre le traitement mis en place et la survie. Dans le groupe « évolution favorable » une majorité des chiens répondaient à un changement alimentaire tandis qu'une majorité des chiens du groupe « évolution défavorable » avaient un traitement associant modification alimentaire et traitement médical. Le score CCECAI ainsi que la note d'état corporel au moment du diagnostic n'étaient pas de bons indicateurs de la survie.

Les limites de l'étude sont sa nature rétrospective, les traitements non standardisés, l'absence de la prise en compte des traitements avant le diagnostic et une mesure de la vitamine D n'utilisant pas la chromatographie liquide (*gold standard*). L'exclusion de certaines causes d'EE (dont les lymphomes intestinaux) dans l'élaboration des critères d'inclusion est également une limite dans l'extrapolation des résultats à l'ensemble des EE.

Dans le groupe « évolution favorable », 13 chiens sur 22 étaient encore en vie après 4 mois avec une médiane de survie de 1095 jours (515 à 3130 jours). Les 9 morts ont été euthanasiés pour des causes non reliées à l'EE dans les 4 mois suivant le diagnostic. Dans le groupe « évolution défavorable » la médiane de survie était de 19 jours (1 à 301 jours). Au total la mortalité était de 70 %.

Les 9 animaux euthanasiés du groupe « évolution favorable » l'ont été dans les 4 premiers mois et ont donc diminué le temps de survie de ce groupe. Ils ont également contribué à augmenter la mortalité dans l'étude. En considérant uniquement les animaux morts en raison de la maladie la mortalité est de 49 %.

F. Étude de Gianella et collaborateurs (Gianella *et al.*, 2017)

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 59 chiens vus entre Janvier 2009 et Novembre 2013 dans 3 cliniques différentes en Italie. L'objectif était d'établir les caractéristiques des chiens survivants à court et long terme lors d'EE secondaire à une entérite chronique ainsi que d'identifier des facteurs prédictifs de survie. Deux groupes étaient constitués avec 19 chiens dans le groupe « survie courte » (survie inférieure ou égale à 6 mois) et 40 chiens dans le groupe « survie longue » (survie supérieure à 6 mois).

Les résultats montrent qu'un score CCECAI supérieur à 5 après un mois de traitement était corrélé à un mauvais pronostic. Tous les chiens du groupe « survie courte » appartenaient à la catégorie des entéropathies chroniques ne répondant à aucun traitement. Dans le second groupe, seulement 6 chiens appartenaient à cette catégorie, 1 chien appartenait à la catégorie des ERA et 1 chien à celle des ERCA, enfin 31 appartenaient à la catégorie des ERI. Une absence de réponse au traitement semble donc être de mauvais pronostic.

Cette étude souffre de plusieurs limites. Sa nature rétrospective et le regroupement de plusieurs cliniques vétérinaires impliquent une hétérogénéité dans la prise en charge et dans les traitements mis en place. Les critères d'inclusion ne comportent pas l'exclusion des autres causes d'hypoalbuminémie (glomérulopathie ou insuffisance hépatique) pouvant être à l'origine d'une prise en charge inadaptée sur certains animaux. Là encore, seul des chiens atteints d'entéropathie chronique ont été inclus.

Sur les 59 chiens incluent, 26 étaient mort à la fin de l'étude (soit une mortalité de 44 %). Dans le groupe « survie courte » la médiane du temps de survie était de 90 jours (31 à 180 jours). Dans le groupe « survie longue », elle était de 880 jours (210 à 1787 jours). Aucune euthanasie n'est rapportée.

II. BILAN

Actuellement, six études portant sur la recherche des facteurs pronostiques des EE ont été publiées. La plus ancienne date de 2014 témoignant d'un intérêt récent pour le sujet. Les Tableau 12 et Tableau 13 résument les résultats de ces études. Elles sont difficilement comparables entre elles et aucun facteur pronostique commun ne ressort. Deux études se sont concentrées sur le Yorkshire Terrier, et une s'intéresse essentiellement à des marqueurs sériques peu disponibles en usage courant. (Equilino *et al.*, 2014 ; Simmerson *et al.*, 2014 ; Bota *et al.*, 2016) Deux présentent des restrictions quant à la cause de l'EE. (Allenspach *et al.*, 2017 ; Gianella *et al.*, 2017) Le pronostic est cependant toujours réservé avec des rechutes fréquentes et un traitement à vie peut être nécessaire. (Dossin et Lavoué, 2011 ; Dandrieux, 2016)

L'étude de Nakashima met en avant qu'un diagnostic de lymphome est de mauvais pronostic avec un décès rapide après le diagnostic. (Nakashima *et al.*, 2015) L'urée est identifiée dans deux études comme potentiel facteur pronostique mais alors que l'étude de Simmerson l'identifie pour une concentration faible, celle de Nakashima l'identifie pour une concentration augmentée. Il faudra donc rester prudent sur l'interprétation de ces résultats sachant que l'urée est influencée par de nombreux paramètres telles qu'une insuffisance rénale, une déshydratation ou la présence de pertes intestinales sanguines. (Simmerson *et al.*, 2014 ; Nakashima *et al.*, 2015 ; Gianella *et al.*, 2017)

L'étude de Nakashima est celle qui regroupe le plus d'animaux et elle inclut les principales causes d'EE. La mortalité y est de 61% et aucune euthanasie n'a été pratiquée. Les deux études portant sur les Yorkshire Terrier rapportent des pourcentages de mortalité inférieure (48 % et 32 %) ce qui peut laisser penser que les EE sont moins graves dans cette race.

Dans le cas des entéropathies chroniques (telles que définies par Dandrieux, 2016), 15 à 40 % des chiens ne répondent pas au traitement à court terme. La nécessité de mettre en place des traitements médicaux est souvent assortie d'une mauvaise stabilisation de la maladie sur le long cours. (Dandrieux, 2016) Les rémissions partielles concernent un peu plus de la moitié des cas. Les rémissions complètes surviennent dans environ 25 % des cas et une faible réponse voire une réponse insuffisante conduisant à l'euthanasie est notée dans le reste des cas. (Dandrieux, 2016) Les formes s'accompagnant d'une perte de protéines ont des pourcentages de mortalité plus élevé (environ 50%) qui correspondent le plus souvent à des échecs thérapeutiques. Ces chiffres montrent le caractère plus sévère des atteintes conduisant à une EE. (Allenspach *et al.*, 2007 ; Gianella *et al.*, 2017)

III. ANALYSE CRITIQUE DES ÉTUDES STATISTIQUES

Les articles précédents essaient de mettre en évidence l'existence de facteurs pronostiques, négatifs ou positifs, dans le cas des EE. En statistique, définir un facteur pronostique de survenue d'une maladie implique de démontrer un lien de cause à effet entre l'exposition au facteur et l'événement étudié. Dans ces études, « l'événement » correspond au décès de l'animal secondairement à une EE.

Établir une association de causalité est différent de l'établissement d'une association statistique. Cette dernière est un prérequis mais elle permet seulement de montrer l'existence d'une différence de survenue de la maladie entre deux groupes sans égard pour la causalité.

Lors d'une étude statistique il est également important de prendre en compte les populations étudiées. L'inférence, qu'elle soit statistique ou causale, est le fait d'étendre le résultat d'une étude à une population plus grande censée être représentée par l'échantillon inclut dans l'étude.

L'inférence causale nécessite la prise en compte des biais d'association. Le biais de confusion est un biais d'association qui va créer une association statistique entre deux événements. Cette association statistique est le résultat de l'existence de facteurs de confusion. Leur prise en compte permet d'éliminer le biais de confusion. Pour cela il est nécessaire d'ajuster sur les facteurs de confusion les événements pour lesquels une association statistique avec la maladie existe. La première étape de l'ajustement est l'identification des facteurs de confusion potentiels qui répondent aux caractéristiques suivantes :

- ils ne sont la conséquence ni de la maladie ni du facteur pronostique étudié ;
- ils présentent une association statistique avec la maladie étudiée.

En raison du nombre importants de facteurs pronostiques potentiels pouvant être inclus, leur évaluation nécessite souvent le recours à une analyse multivariée. Elle permet d'étudier l'influence des paramètres précédemment sélectionnés les uns sur les autres et de confirmer l'existence de facteurs de confusion.

Ces étapes sont essentielles avant d'établir un possible lien de causalité entre un événement et une maladie.

Pour définir la causalité entre une exposition et la maladie, les études considérées précédemment se basent sur une approche observationnelle en recueillant les données des populations étudiées. Les liens de causalité doivent donc être démontrés comme décrit précédemment.

L'étude de Nakashima et collaborateurs et celle d'Allenspach et collaborateurs, ont recours à une analyse multivariée après identification des facteurs statistiquement associés au décès de l'animal. Néanmoins, aucune des deux études ne discute des facteurs de confusion. Bien que l'analyse multivariée permette de prendre en compte le biais de confusion en incluant les facteurs de confusion potentiels elle n'exclue pas que ces derniers ne doivent pas être une conséquence de l'événement étudié. Ainsi il semble délicat d'étudier la valeur du score CIBDAI et le réarrangement clonal des récepteurs des lymphocytes dans la même analyse car la sévérité clinique lors de lymphome par rapport à une entéropathie chronique conduit à des scores CIBDAI élevés par exemple.

Les autres études n'incluent pas de méthodes statistiques de prise en compte des facteurs de confusion.

Il est donc nécessaire d'être prudent dans l'interprétation des résultats des études parues. Les analyses statistiques permettent de mettre en évidence une association statistique pour certains facteurs mais ne démontrent pas le lien de causalité.

Tableau 12 - Récapitulatif des études sur les facteurs pronostiques des entéropathies exsudatives

Auteurs et année de publication	Equilino <i>et al.</i> , 2014	Simmerson <i>et al.</i> , 2014	Nakashima <i>et al.</i> , 2015	Bota <i>et al.</i> , 2016	Allenspach <i>et al.</i> , 2017	Gianella <i>et al.</i> , 2017
Type d'étude	Prospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective
Nombre de chiens inclus	18	30 Yorkshire Terrier	92	31 Yorkshire Terrier	43	59
Résultats	<u>Facteur pronostique négatif :</u> Poids compris entre 11 et 20kg Concentration sérique de la protéine C modérément élevée Concentration sérique de la calprotectine dans les normes Concentration sérique de la protéine S100A12 dans les normes	<u>Facteur prédictif de mort dans les 4 mois :</u> Vomissements Monocytose Concentration en urée faible Concentration en albumine faible Affaissement des villosités intestinales	<u>Facteur pronostique négatif :</u> Monoclonalité du récepteur lymphocytaire des antigènes Score CIBDAI élevé Concentration en urée élevée <u>Facteur pronostique positif :</u> Normalisation de l'albuminémie et du score CIBDAI dans les 50 jours	Aucun facteur pronostique identifié	<u>Facteur pronostique négatif :</u> Hypovitaminose D	<u>Facteur pronostique négatif :</u> Score CCECAI supérieur à 5 lors du suivi à 1 mois

Tableau 13 - Récapitulatif des médianes de survie dans les études sur les entéropathies exsudatives

Auteurs et année de publication	Equilino <i>et al.</i>, 2014	Simmerson <i>et al.</i>, 2014	Nakashima <i>et al.</i>, 2015	Bota <i>et al.</i>, 2016	Allenspach <i>et al.</i>, 2017	Gianella <i>et al.</i>, 2017
Mortalité	79 %	48 %	61 %	32 %	49 %	44 %
Temps de survie	67 jours [2 à 2551 jours] pour les 23 chiens décédés	Réponse au traitement initial : 44 mois [3,5 à 80 mois] Absence de réponse au traitement initial : 12 mois [1 jour à 24 mois]	Lymphome intestinal de haut grade : < 100 jours Lymphome intestinal de bas grade : < 500 jours Entéropathie chronique ou lymphangiectasie intestinale : > 1000 jours	Non disponible	Groupe « évolution défavorable » : 19 jours [1 à 301 jours] Groupe « évolution favorable » : 1095 jours [515 à 3130 jours]	Groupe « survie courte » : 90 jours [31 à 180 jours] Groupe « survie longue » : 880 jours [210 à 1787 jours]

CONCLUSION

L'EE est un syndrome clinique caractérisé par une atteinte grave de l'intestin à l'origine d'une hypoalbuminémie. Les causes sont variées et les mécanismes à l'origine de la perte de protéines sous-jacents ne sont pas pleinement identifiés. La mise en évidence d'une hypoalbuminémie, souvent marquée (inférieure à 20 g/L), doit conduire à la réalisation d'analyses sanguines exhaustives permettant de confirmer l'origine digestive des pertes protéiques et de rechercher les conséquences de la maladie. Un test de mesure de la concentration fécale en α 1-antitrypsine, non disponible en Europe et laborieux par ses conditions pré-analytiques, montre des résultats encourageants pour la confirmation de l'origine digestive à la perte de protéines. Une échographie et une endoscopie permettant la réalisation de biopsies digestives sont ensuite nécessaires pour l'obtention d'un examen histologique. Entéropathie chronique, lymphangiectasie, maladie des cryptes et lymphome digestif font partie des causes les plus fréquentes.

La prise en charge initiale est symptomatique, guidée par la présentation clinique. Un traitement antiparasitaire à base de fenbendazole couplé à un examen coprologique devrait également être réalisé. Le risque de thromboembolies étant augmenté, un traitement préventif peut également être mis en place. L'association d'une alimentation adaptée et d'un traitement médical multimodal (antibiotiques et immunomodulateurs) est souvent nécessaire. Le suivi doit être régulier et permet la vérification de l'efficacité du traitement dans un premier temps puis le maintien de la rémission. Actuellement aucun examen ne permet un suivi objectif des EE, et celui-ci se basera principalement sur l'évolution des signes cliniques et de l'albuminémie.

Le pronostic est toujours réservé et la stabilisation à long terme est compliquée. Peu d'études se sont portées sur l'identification des facteurs pronostiques. Celles actuellement disponibles souffrent d'une approche statistique qui ne permet pas d'établir un lien de causalité entre les facteurs pronostiques supposés et une évolution négative de la maladie. On retrouve dans ces études le caractère grave des atteintes avec perte de protéines. La cause sous-jacente semble aussi influencer le pronostic avec des temps de survie inférieurs lors de lymphome digestif. Les hypovitaminoses D pourraient aussi être un marqueur intéressant. Plusieurs marqueurs ont été testés en s'inspirant des études sur les entéropathies chroniques (scores CIBDAI et CCECAI par exemple) ou de la médecine humaine mais aucun n'a prouvé son efficacité comme facteur pronostique des EE.

L'amélioration des techniques diagnostiques et thérapeutiques pourraient permettre d'améliorer les taux de survie. Ainsi les lymphomes intestinaux de bas grade semblent sous-estimés chez le chien et un traitement à base de chlorambucil pourrait être intéressant dans ces cas. Des études supplémentaires sont nécessaires pour permettre de mettre en évidence des facteurs pronostiques ou un score de gravité des entéropathies exsudatives permettant de prescrire, dès le diagnostic, un traitement agressif.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLENSPACH K., RÜFENACHT S., SAUTER S., *et al.* (2006) Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Cyclosporine Treatment of Dogs with Steroid-Refractory Inflammatory Bowel Disease. *J. Vet. Intern. Med.* 20, 239-244
- ALLENSPACH K., WIELAND B., GRÖNE A., GASCHEN F. (2007) Chronic Enteropathies in Dogs: Evaluation of Risk Factors for Negative Outcome. *J. Vet. Intern. Med.* 21, 700-708
- ALLENSPACH K., LOMAS B., WIELAND B., *et al.* (2008) Evaluation of perinuclear anti-neutrophilic cytoplasmic autoantibodies as an early marker of protein-losing enteropathy and protein-losing nephropathy in Soft Coated Wheaten Terriers. *Am. J. Vet. Res.* 69, 1301-1304
- ALLENSPACH K., CULVERWELL C., CHAN D. (2016) Long-term outcome in dogs with chronic enteropathies: 203 cases. *Vet Rec.* 178, 368
- ALLENSPACH K., RIZZO J., JERGENS A.E., CHANG Y.M. (2017) Hypovitaminosis D is associated with negative outcome in dogs with protein losing enteropathy: a retrospective study of 43 cases. *BMC Veterinary Research.* 13
- BARONE R. (1997) Chapitre VI : Intestin. In: *Anatomie comparée des Mammifères domestiques Tome III, Splanchnologie I : Appareil digestif, appareil respiratoire*, 4th ed., Paris, Vigot, 385-506
- BARONE R. (2011) Chapitre IV : Le système lymphatique. In: *Anatomie comparée des Mammifères domestiques Tome V, Angiologie*, 2nd ed., Paris, Vigot, 687-833
- BERGHOFF N., STEINER J.M. (2011) Laboratory Tests for the Diagnosis and Management of Chronic Canine and Feline Enteropathies. *Vet. Clin. N. Am-Small.* 41, 311-328
- BERGHOFF N., RUAUX C.G., STEINER J.M., WILLIAMS D.A. (2007) Gastroenteropathy in Norwegian Lundehunds. *Compend Contin Educ Vet.* 29, 456-471
- BERRY C.R., GUILFORD W.G., KOBLIK P.D., HORNOF W.H., FISHER P. (1997) Scintigraphic Evaluation of Four Dogs with Protein-Losing Enteropathy Using 111indium-Indium-Labeled Transferrin. *Vet. Radiol. Ultrasoun.* 38, 221-225.
- BOILLAT C.S., GASCHEN F.P., GASCHEN L., STOUT R.W., HOSGOOD G.L. (2010) Variability associated with repeated measurements of gastrointestinal tract motility in dogs obtained by use of a wireless motility capsule system and scintigraphy. *Am. J. Vet. Res.* 71, 903-908
- BOTA D., LECOINDRE A., POUJADE A., *et al.* (2016) Protein losing enteropathy in Yorkshire Terriers – Retrospective study in 31 dogs. *Revue Méd. Vét.* 167, 1-9
- BRANDT L.J., ARONIADIS O.C. (2013) An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest. Endoscopy.* 78, 240-249
- BUSH W.W., KIMMEL S.E., WOSAR M.A., JACKSON M.W. (2001) Secondary hypoparathyroidism attributed to hypomagnesemia in a dog with protein-losing enteropathy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 219, 1732-1734
- CARRASCO V., RODRÍGUEZ-BERTOS A., RODRÍGUEZ-FRANCO F., *et al.* (2015) Distinguishing Intestinal Lymphoma From Inflammatory Bowel Disease in Canine Duodenal Endoscopic Biopsy Samples. *Vet Pathol.* 52, 668-675
- CHAITMAN J., JERGENS A.E., GASCHEN F., *et al.* (2016) Commentary on key aspects of fecal microbiota transplantation in small animal practice. *Veterinary Medicine: Research and Reports.* 7, 71-74

- COLLINS M.T. (2013) Canine inflammatory bowel disease: current and prospective biomarkers for diagnosis and management. *Compend Contin Educ Vet.* 35, E5
- CRAVEN M., SIMPSON J.W., RIDYARD A.E., CHANDLER M.L. (2004) Canine inflammatory bowel disease: retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995–2002). *J. Small Anim. Pract.* 45, 336-342
- CRAVEN M., DUHAMEL G.E., SUTTER N.B., SIMPSON K.W. (2009) Absence of bacterial association in Yorkshire terriers with protein-losing enteropathy and cystic intestinal crypts. *J. Vet. Int. Med.* 23, 757
- CRAVEN M., MANSFIELD C.S., SIMPSON K.W. (2011) Granulomatous Colitis of Boxer Dogs. *Vet. Clin. N. Am-Small.* 41, 433-445
- DANDRIEUX J.R.S. (2016) Inflammatory bowel disease versus chronic enteropathy in dogs: are they one and the same ?. *J. Small Anim. Pract.* 57(11), 589-599
- DANDRIEUX J.R.S., NOBLE P.-J.M., SCASE T.J., CRIPPS P.J., GERMAN A.J. (2013) Comparison of a chlorambucil-prednisolone combination with an azathioprine-prednisolone combination for treatment of chronic enteropathy with concurrent protein-losing enteropathy in dogs: 27 cases (2007-2010). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 242, 1705-1714
- DAY M.J., BILZER T., MANSELL J., *et al.* (2008) Histopathological standards for the diagnosis of gastrointestinal inflammation in endoscopic biopsy samples from the dog and cat: a report from the World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group. *J. Comp. Pathol.* 138 Suppl 1, S1-43
- DELANEY F., O'BRIEN R.T., WALLER K. (2003) Ultrasound Evaluation of Small Bowel Thickness Compared to Weight in Normal Dogs. *Vet. Radiol. Ultrasoun.* 44, 577-580
- DIJKSTRA M., KRAUS J.S., BOSJE J.T., DEN HERTOEG E. (2010) [Protein-losing enteropathy in Rottweilers]. *Tijdschr Diergeneeskd.* 135, 406-412
- DOSSIN O., LAVOUÉ R. (2011) Protein-Losing Enteropathies in Dogs. *Vet. Clin. N. Am-Small.* 41, 399-418
- DYE T.L., DIEHL K.J., WHEELER S.L., WESTFALL D.S. (2013) Randomized, Controlled Trial of Budesonide and Prednisone for the Treatment of Idiopathic Inflammatory Bowel Disease in Dogs. *J Vet Intern Med.* 27, 1385-1391
- ENGELMANN N., ONDREKA N., VON PÜCKLER K., MOHRS S., SICKEN J., NEIGER R. (2017) Applicability of ^{99m}Tc-Labeled Human Serum Albumin Scintigraphy in Dogs With Protein-Losing Enteropathy. *J. Vet. Intern. Med.* 31, 365-370
- EQUILINO M., THÉODOLOZ V., GORGAS D., *et al.* (2014) Evaluation of serum biochemical marker concentrations and survival time in dogs with protein-losing enteropathy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 246, 91-99
- FRANK J.D., REIMER S.B., KASS P.H., KIUPEL M. (2007) Clinical outcomes of 30 cases (1997-2004) of canine gastrointestinal lymphoma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 43, 313-321
- FRAPPIER B.L. (1998) Digestive system. In: DIETER-DELLMANN H., EURELL J. (eds.). *Textbook of veterinary histology*, 5th ed., Balimore, Williams & Wilkins, 164-202
- GARCIA-SANCHO M., RODRÍGUEZ-FRANCO F., SAINZ A., MANCHO C., RODRÍGUEZ A. (2007) Evaluation of Clinical, Macroscopic, and Histopathologic Response to Treatment in Nonhypoproteinemic Dogs with Lymphocytic-Plasmacytic Enteritis. *J. Vet. Intern. Med.* 21, 1117

- GASCHEN L. (2011) Ultrasonography of Small Intestinal Inflammatory and Neoplastic Diseases in Dogs and Cats. *Vet. Clin. N. Am-Small.* 41, 329-344
- GASCHEN F.P., MERCHANT S.R. (2011) Adverse Food Reactions in Dogs and Cats. *Vet. Clin. N. Am-Small.* 41, 361-379
- GASCHEN L., KIRCHER P., STÜSSI A., *et al.* (2008) Comparison of Ultrasonographic Findings with Clinical Activity Index (CIBDAI) and Diagnosis in Dogs with Chronic Enteropathies. *Vet. Radiol. Ultrasoun.* 49, 56-64.
- GASCHEN L., GRANGER L.A., OUBRE O., SHANNON D., KEARNEY M., GASCHEN F. (2016) The Effects of Food Intake and its Fat Composition on Intestinal Echogenicity in Healthy Dogs. *Vet. Radiol. Ultrasoun.* 57, 546-550
- GATTEGNO-HO D., ARGYLE S-A., ARGYLE D.J. (2012) Stem cells and veterinary medicine: Tools to understand diseases and enable tissue regeneration and drug discovery. *The Veterinary Journal.* 191, 19-27
- GERMAN A.J., HALL E.J., DAY M.J. (2001) Immune Cell Populations within the Duodenal Mucosa of Dogs with Enteropathies. *J. Vet. Intern. Med.* 15, 14-25
- GERMAN A.J., HALL E.J., DAY M.J. (2003) Chronic Intestinal Inflammation and Intestinal Disease in Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 17, 820
- GIANELLA P., LOTTI U., BELLINO C., *et al.* (2017) Clinicopathologic and prognostic factors in short- and long-term surviving dogs with protein-losing enteropathy. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 159, 163-169
- GIEGER T. (2011) Alimentary Lymphoma in Cats and Dogs. *Vet. Clin. N. Am-Small.* 41, 419-432
- GLADWIN N.E., PENNINCK D.G., WEBSTER C.R.L. (2014) Ultrasonographic evaluation of the thickness of the wall layers in the intestinal tract of dogs. *Am. J. Vet. Res.* 75, 349-353
- GOODWIN L.V., GOGGS R., CHAN D.L., ALLENSPACH K. (2011) Hypercoagulability in Dogs with Protein-Losing Enteropathy. *J. Vet. Intern. Med.* 25, 273-277
- GRELLET A., HEILMANN R.M., LECOINDRE P., *et al.* (2013) Fecal calprotectin concentrations in adult dogs with chronic diarrhea. *Am. J. Vet. Res.* 74, 706-711
- GRÜTZNER N., HEILMANN R.M., BRIDGES C.S., SUCHODOLSKI J.S., STEINER J.M. (2013) Serum concentrations of canine alpha1-proteinase inhibitor in cobalamin-deficient Yorkshire Terrier dogs. *J. Vet. Diagn. Invest.* 25, 376-385
- GRZEŚKOWIAK Ł., ENDO A., BEASLEY S., SALMINEN S. (2015) Microbiota and probiotics in canine and feline welfare. *Anaerobe.* 34, 14-23
- GUILFORD W.G. (1994) Nutritional management of gastrointestinal tract diseases of dogs and cats. *J. Nutr.* 124, 2663S-2669S
- HALL E.J. (2011) Antibiotic-Responsive Diarrhea in Small Animals. *Vet. Clin. N. Am-Small.* 41, 273-286
- HALL E.J., GERMAN A.J., WILLARD M.D., *et al.* (2013). Small Intestine, In: *Washabau, R.J., Day, M.J. (éditeurs), Canine and Feline Gastroenterology.* Saint Louis, Saunders-Elsevier, 651-728
- HEILMANN R.M., PARNELL N.K., GRÜTZNER N., *et al.* (2016) Serum and fecal canine α 1-proteinase inhibitor concentrations reflect the severity of intestinal crypt abscesses and/or lacteal dilation in dogs. *Vet. J.* 207, 131-139

- HOLOWAYCHUK M.K. (2013) Hypocalcemia of critical illness in dogs and cats. *Vet. Clin. N. Am-Small*. 43, 1299-1317
- HONNEFFER J.B. (2014) Microbiota alterations in acute and chronic gastrointestinal inflammation of cats and dogs. *World J. Gastroentero*. 20, 16489-16497
- HOSTUTLER R.A., LURIA B.J., JOHNSON S.E., *et al.* (2004) Antibiotic-Responsive Histiocytic Ulcerative Colitis in 9 Dogs. *J. Vet. Intern. Med*. 18, 499-504
- JACINTO A.M.L., RIDYARD A.E., AROCH I., *et al.* (2017) Thromboembolism in Dogs with Protein-Losing Enteropathy with Non-Neoplastic Chronic Small Intestinal Disease. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 53, 185-192
- JACOBS G., COLLINS-KELLY L., LAPPIN M., TYLER D. (1990) Lymphocytic-Plasmacytic Enteritis in 24 Dogs. *J. Vet. Intern. Med*. 4, 45-53
- JERGENS A.E. (1999) Inflammatory Bowel Disease: Current Perspectives. *Vet. Clin. N. Am-Small*. 29, 501-521
- JERGENS A.E., SCHREINER C.A., FRANK D.E., *et al.* (2003) A Scoring Index for Disease Activity in Canine Inflammatory Bowel Disease. *J. Vet. Intern. Med*. 17, 291-297
- JERGENS A.E., CRANDELL J., MORRISON J.A., *et al.* (2010) Comparison of Oral Prednisone and Prednisone Combined with Metronidazole for Induction Therapy of Canine Inflammatory Bowel Disease: A Randomized-Controlled Trial. *J. Vet. Intern. Med*. 24, 269-277
- KATHRANI A., WERLING D., ALLENSPACH K. (2011) Canine breeds at high risk of developing inflammatory bowel disease in the south-eastern UK. *Vet. Rec*. 169, 635
- KERR M.G. (2002) The Plasma Proteins, *In: Veterinary Laboratory Medicine*. 2nd ed., Oxford, Blackwell Science Ltd, 73-79
- KILPINEN S., SPILLMANN T., WESTERMARCK E. (2014) Efficacy of two low-dose oral tylosin regimens in controlling the relapse of diarrhea in dogs with tylosin-responsive diarrhea: a prospective, single-blinded, two-arm parallel, clinical field trial. *Acta Vet. Scand*. 56, 43
- KIMMEL S.E., WADDELL L.S., MICHEL K.E. (2000) Hypomagnesemia and hypocalcemia associated with protein-losing enteropathy in Yorkshire terriers: five cases (1992-1998). *J. Am. Vet. Med. Assoc*. 217, 703-706
- KIRCHER P.R., SPAULDING K.A., VADEN S., LANG J., DOHERR M., GASCHEN L. (2004) Doppler Ultrasonographic Evaluation of Gastrointestinal Hemodynamics in Food Hypersensitivities: A Canine Model. *J. Vet. Intern. Med*. 18, 605-611
- KIUPEL M., SMEDLEY R.C., PFENT C., *et al.* (2011) Diagnostic Algorithm to Differentiate Lymphoma From Inflammation in Feline Small Intestinal Biopsy Samples. *Vet Pathol*. 48, 212-222
- KLEINSCHMIDT S., MENESES F., NOLTE I., HEWICKER-TRAUTWEIN M. (2006) Retrospective Study on the Diagnostic Value of Full-Thickness Biopsies from the Stomach and Intestines of Dogs with Chronic Gastrointestinal Disease Symptoms. *Vet Pathol*. 43, 1000-1003
- KULL P.A., HESS R.S., CRAIG L.E., SAUNDERS H.M., WASHABAU R.J. (2001) Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic characteristics of intestinal lymphangiectasia in dogs: 17 cases (1996-1998). *J. Am. Vet. Med. Assoc*. 219, 197-202
- LANDSVERK T., GAMLEM H. (1984) Intestinal Lymphangiectasia in the Lundehund. *Acta Path Micro Im A*. 92A, 353-362

- LANE I.F., MILLER E., TWEDT D.C. (1999) Parenteral nutrition in the management of a dog with lymphocytic-plasmacytic enteritis and severe protein-losing enteropathy. *Can Vet J.* 40, 721-724
- LARSON R.N., GINN J.A., BELL C.M., DAVIS M.J., FOY D.S. (2012) Duodenal endoscopic findings and histopathologic confirmation of intestinal lymphangiectasia in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 26, 1087-1092
- LAURENSEN M.P., HOPPER K., HERRERA M.A., JOHNSON E.G. (2010) Concurrent Diseases and Conditions in Dogs with Splenic Vein Thrombosis. *J. Vet. Intern. Med.* 24, 1298-1304
- LECHOWSKI R., COTARD J.P., BOULOUIS H.J., *et al.* (2013) Proper use of Quinolones for canine colitis ambulatory treatment: Literature review and REQUEST guidelines. *Pol. J. Vet. Sci.* 16, 1937
- LECOINDRE P., CHEVALLIER M., GUERRET S. (2010) [Protein-losing enteropathy of non neoplastic origin in the dog: a retrospective study of 34 cases]. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 152, 141-146
- LECOINDRE A., LECOINDRE P., CADORÉ J.L., *et al.* (2016) Focal intestinal lipogranulomatous lymphangitis in 10 dogs. *J. Small Anim. Pract.* 57 (9), 465-471
- LEIB M.S. (2000) Treatment of chronic idiopathic large-bowel diarrhea in dogs with a highly digestible diet and soluble fiber: a retrospective review of 37 cases. *J. Vet. Intern. Med.* 14, 27-32
- LITTMAN M.P., DAMBACH D.M., VADEN S.L., GIGER U. (2000) Familial Protein-Losing Enteropathy and Protein-Losing Nephropathy in Soft Coated Wheaten Terriers: 222 Cases (1983–1997). *J. Vet. Intern. Med.* 14, 68-80
- LOUVET A., DENIS B. (2004) Ultrasonographic Diagnosis—Small Bowel Lymphangiectasia in a Dog. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 45, 565-567
- LOYD K.A., COCAYNE C.G., CRIDLAND J.M., HAUSE W.R. (2016) Retrospective evaluation of the administration of 25% human albumin to dogs with protein-losing enteropathy: 21 cases (2003-2013). *J Vet Emerg Crit Care.* 26, 587-592
- LUCKSCHANDER N., ALLENSPACH K., HALL J., *et al.* (2006) Perinuclear Antineutrophilic Cytoplasmic Antibody and Response to Treatment in Diarrheic Dogs with Food Responsive Disease or Inflammatory Bowel Disease. *J. Vet. Intern. Med.* 20, 221-227
- MANCHESTER A.C., HILL S., SABATINO B., *et al.* (2013) Association between Granulomatous Colitis in French Bulldogs and Invasive *Escherichia coli* and Response to Fluoroquinolone Antimicrobials. *J Vet Intern Med.* 27, 56-61
- MANDIGERS P.J.J., BIOURGE V., VAN DEN INGH T.S.G.A.M., ANKRINGA N., GERMAN A.J. (2010) A Randomized, Open-Label, Positively-Controlled Field Trial of a Hydrolyzed Protein Diet in Dogs with Chronic Small Bowel Enteropathy. *J. Vet. Intern. Med.* 24, 1350-1357
- MANSFIELD C.S., JAMES F.E., CRAVEN M., *et al.* (2009) Remission of Histiocytic Ulcerative Colitis in Boxer Dogs Correlates with Eradication of Invasive Intramucosal *Escherichia coli*. *J. Vet. Intern. Med.* 23, 964-969
- MARKS S.L., LAFLAMME D.P., MCALOOSE D. (2002) Dietary trial using a commercial hypoallergenic diet containing hydrolyzed protein for dogs with inflammatory bowel disease. *Vet. Ther.* 3, 109-118

- MATHEWS K.A., BARRY M. (2005) The use of 25% human serum albumin: outcome and efficacy in raising serum albumin and systemic blood pressure in critically ill dogs and cats. *J. Vet. Emer. Crit. Care.* 15, 110-118
- MATZ M.E., GUILFORD W.G. (2003) Laboratory procedures for the diagnosis of gastrointestinal tract diseases of dogs and cats. *New Zeal. Vet. J.* 51, 292-301
- MELLANBY R.J., MELLOR P.J., ROULOIS A., *et al.* (2005) Hypocalcaemia associated with low serum vitamin D metabolite concentrations in two dogs with protein-losing enteropathies. *J. Small Anim. Pract.* 46, 345-351
- MELVILLE-WALKER S.W., ELWOOD C.M., SMITH K.C. (2004) Protein-losing enteropathy in a soft-coated wheaten terrier in the United Kingdom. *Vet. Rec.* 154, 440-441
- MURPHY K.F., GERMAN A.J., RUAUX C.G., STEINER J.M., WILLIAMS D.A., HALL E.J. (2003) Fecal α 1-Proteinase Inhibitor Concentration in Dogs with Chronic Gastrointestinal Disease. *Vet. Clin. Path.* 32, 67-72
- NAKASHIMA K., HIYOSHI S., OHNO K., *et al.* (2015) Prognostic factors in dogs with protein-losing enteropathy. *Vet. J.* 205, 28-32
- OKANISHI H., YOSHIOKA R., KAGAWA Y., WATARI T. (2014) The Clinical Efficacy of Dietary Fat Restriction in Treatment of Dogs with Intestinal Lymphangiectasia. *J Vet Intern Med.* 28, 809-817
- OLSEN G.L., DEITZ K.L., FLAHERTY H.A., LOCKHART S.R., HURST S.F., HAYNES J.S. (2012) Use of Terbinafine in the Treatment Protocol of Intestinal *Cryptococcus neoformans* in a Dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 48, 216-220
- OZAKI K., YAMAGAMI T., NOMURA K., NARAMA I. (2006) T-Cell Lymphoma with Eosinophilic Infiltration Involving the Intestinal Tract in 11 Dogs. *Vet. Pathol.* 43, 339-344
- PARKER V.J., JERGENS A.E., WHITLEY E.M., FRANA T.S. (2011) Isolation of *Cokeromyces recurvatus* from the gastrointestinal tract in a dog with protein-losing enteropathy. *J. Vet. Diagn. Invest.* 23, 1014-1016
- PENNINCK D.G., D'ANJOU M-A. (2015) Gastrointestinal Tract. In: *Atlas of Small Animal Ultrasonography*, 2nd Edition, Oxford, Wiley Blackwell, 259-308
- PENNINCK D.G., WEBSTER C.R.L., KEATING J.H. (2010) The Sonographic Appearance of Intestinal Mucosal Fibrosis in Cats. *Vet. Radiol. Ultrasoun.* 51, 458-461
- PÉREZ-MERINO E.M., USÓN-CASAÚS J.M., DUQUE-CARRASCO J., *et al.* (2015) Safety and efficacy of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for treatment of dogs with inflammatory bowel disease: Endoscopic and histological outcomes. *Vet. J.* 206, 391-397
- PETERSON P.B., WILLARD M.D. (2003) Protein-losing enteropathies. *Vet. Clin. N. Am-Small.* 33, 1061-1082
- POLLARD R.E., JOHNSON E.G., PESAVENTO P.A., *et al.* (2013) Effects of Corn Oil Administered Orally on Conspicuity of Ultrasonographic Small Intestinal Lesions in Dogs with Lymphangiectasia. *Vet. Radiol. Ultrasoun.* 54, 390-397
- RASSNICK K.M., MOORE A.S., COLLISTER K.E., *et al.* (2009) Efficacy of combination chemotherapy for treatment of gastrointestinal lymphoma in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 23, 317-322

- REMACHA A.F., SOUTO J.C., SARDA M.P., *et al.* (2011) Vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia and thrombosis : a case and control study. *Int J Hematol.* 93 (4), 458-64
- RESPESS M., O'TOOLE T.E., TAEYMANS O., ROGERS C.L., JOHNSTON A., WEBSTER C.R.L. (2012) Portal Vein Thrombosis in 33 Dogs: 1998–2011. *J. Vet. Intern. Med.* 26, 230-237
- RODRÍGUEZ-ALARCÓN C.A., BERISTAÍN-RUIZ D.M., PÉREZ-CASIO F., RIVERA R., OCHOA G., MARTÍN-OROZCO U. (2012) Protein-losing enteropathy in a dog with lymphangiectasia, lymphoplasmacytic enteritis and pancreatic exocrine insufficiency. *Vet. Quart.* 32, 193-197
- ROSSI G., PENG G., CALDIN M., *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(4), e94699
- RUAUX C.G. (2013) Cobalamin in companion animals: Diagnostic marker, deficiency states and therapeutic implications. *Vet. J.* 196, 145-152
- RUAUX C.G., STEINER J.M., WILLIAMS D.A. (2004) Protein-losing enteropathy in dogs is associated with decreased fecal proteolytic activity. *Vet Clin. Pathol.* 33, 20-22
- RUAUX C.G., WRIGHT J.M., STEINER J.M., WILLIAMS D.A. (2009) Gas chromatography–mass spectrometry assay for determination of N ϵ -methylhistamine concentration in canine urine specimens and fecal extracts. *Am. J. V. Res.* 70, 167-171
- RUDINSKY A.J., HOWARD J.P., BISHOP M.A., SHERDING R.G., PARKER V.J., GILOR C. (2017) Dietary management of presumptive protein-losing enteropathy in Yorkshire terriers: Management of Yorkshire terrier PLE with diet. *Journal of Small Animal Practice.* 58, 103-108
- RUDORF H., VAN SCHAIK G., O'BRIEN R.T., BROWN P.J., BARR F.J., HALL E.J. (2005) Ultrasonographic evaluation of the thickness of the small intestinal wall in dogs with inflammatory bowel disease. *J. Small Anim. Pract.* 46, 322-326
- SAMUELSON D.A. (2007) Oral cavity and alimentary canal. In: *Textbook of veterinary histology*, St-Louis, Saunders Elsevier, 303-352
- SCHMITZ S., SUCHODOLSKI J. (2016) Understanding the canine intestinal microbiota and its modification by pro-, pre- and synbiotics – what is the evidence ? *Vet. Med. Sci.* 2, 71-94
- SCHREINER N.M.S., GASCHEN F., GRÖNE A., SAUTER S.N., ALLENSPACH K. (2008) Clinical Signs, Histology, and CD3-Positive Cells before and after Treatment of Dogs with Chronic Enteropathies. *J. Vet. Intern. Med.* 22, 1079-1083
- SIMMERSON S.M., ARMSTRONG P.J., WÜNSCHMANN A., JESSEN C.R., CREWS L.J., WASHABAU R.J. (2014) Clinical Features, Intestinal Histopathology, and Outcome in Protein-Losing Enteropathy in Yorkshire Terrier Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 28, 331-337
- SIMPSON K.W., JERGENS A.E. (2011) Pitfalls and Progress in the Diagnosis and Management of Canine Inflammatory Bowel Disease. *Vet. Clin. N. Am-Small.* 41, 381-398
- SNEAD E.C.R. (2007) Large granular intestinal lymphosarcoma and leukemia in a dog. *Can Vet J.* 48, 848-851.
- SUTER M.M., PALMER D.G., SCHENK H. (1985) Primary Intestinal Lymphangiectasia in Three Dogs: A Morphological and Immunopathological Investigation. *Vet Pathol.* 22, 123-130

- SUTHERLAND-SMITH J., PENNINCK D.G., KEATING J.H., WEBSTER C.R.L. (2007) Ultrasonographic Intestinal Hyperechoic Mucosal Striations in Dogs Are Associated with Lacteal Dilation. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 48, 51-57
- TITMARSH H., GOW A.G., KILPATRICK S., *et al.* (2015) Association of Vitamin D Status and Clinical Outcome in Dogs with a Chronic Enteropathy. *J. Vet. Intern. Med.* 29, 1473-1478
- TROTMAN T.K. (2015) Gastroenteritis. In: *Small Animal Critical Care Medicine*. Eds Silverstein DC. and Hopper K. 2nd ed. St Louis, Saunders-Elsevier, 622-626
- VADEN S.L., SELLON R.K., MELGAREJO L.T., *et al.* (2000) Evaluation of intestinal permeability and gluten sensitivity in Soft-Coated Wheaten Terriers with familial protein-losing enteropathy, protein-losing nephropathy, or both. *Am. J. Vet. Res.* 61, 518-524
- VADEN S.L., LITTMAN M.P., CIANCIOLO R.E. (2013) Familial renal disease in soft-coated wheaten terriers. *J. Vet. Emerg. Critic. Care.* 23, 174-183
- VAN DER MEER W., VAN GELDER W., DE KEIJZER R., WILLEMS H. (2007) The divergent morphological classification of variant lymphocytes in blood smears. *J. Clin. Pathol.* 60, 838-839
- VAN KRUININGEN H.J., MONTALI R.J., STRANDBERG J.D., KIRK R.W. (1965) A granulomatous colitis of dogs with histologic resemblance to Whipple's disease. *Pathol Vet.* 2, 521-544
- VAN KRUININGEN H.J., LEES G.E., HAYDEN D.W., MEUTEN D.J., ROGERS W.A. (1984) Lipogranulomatous lymphangitis in canine intestinal lymphangiectasia. *Vet. Pathol.* 21, 377-383
- VIVIANO K.R. (2013) Update on Immununosuppressive Therapies for Dogs and Cats. *Vet. Clin. N. Am-Small.* 43, 1149-1170
- WALDMANN T. (1961) Gastrointestinal Protein Loss Demonstrated by 51cr-Labelled Albumin. *The Lancet*, 278, 121-123
- WALKER D., KNUCHEL-TAKANO A., MCCUTCHAN A., *et al.* (2013) A Comprehensive Pathological Survey of Duodenal Biopsies from Dogs with Diet-Responsive Chronic Enteropathy. *J. Vet. Intern. Med.* 27, 862-874
- WASHABAU R.J. (2003) Gastrointestinal motility disorders and gastrointestinal prokinetic therapy. *Vet. Clin. N. Am-Small.* 33, 1007-1028
- WASHABAU R.J., DAY M.J., WILLARD M.D., *et al.* (2010) Endoscopic, biopsy, and histopathologic guidelines for the evaluation of gastrointestinal inflammation in companion animals. *J. Vet. Intern. Med.* 24, 1026
- WATSON V.E., HOBDAV M.M., DURHAM A.C. (2014) Focal Intestinal Lipogranulomatous Lymphangitis in 6 Dogs (2008–2011). *J. Vet. Intern. Med.*, 28, 48-51
- WHEATER P.R., YOUNG B., HEATH J.W. (2001) *Histologie fonctionnelle*, Bruxelles, De Boeck Université, 413
- WEESE J.S. (2011) Bacterial Enteritis in Dogs and Cats: Diagnosis, Therapy, and Zoonotic Potential. *Vet. Clin. N. Am-Small.* 41, 287-309
- WESTERMARCK E., SKRZYPCZAK T., HARMOINEN J., *et al.* (2005). Tylosin-Responsive Chronic Diarrhea in Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 19, 177-186
- WHITEHEAD J., QUIMBY J., BAYLISS D. (2015) Seizures Associated With Hypocalcemia in a Yorkshire Terrier With Protein-Losing Enteropathy. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 51, 380-384

- WIELAND B., SUMMERS J.F., HÄSLER B., MANCHO-ALONSO C., CRAIG A., ALLENSPACH K. (2012) Prevalence of perinuclear antineutrophilic cytoplasmic autoantibodies in serum of healthy Soft Coated Wheaten Terriers in the United Kingdom. *Am. J. Vet. Res.* 73, 404-408
- WILKE V.L., NETTLETON D., WYMORE M.J., *et al.* (2012) Gene expression in intestinal mucosal biopsy specimens obtained from dogs with chronic enteropathy. *Am. J. Vet. Res.* 73, 1219-1229
- WILLARD M.D., MANSELL J. (2011) Correlating Clinical Activity and Histopathologic Assessment of Gastrointestinal Lesion Severity: Current Challenges. *Vet. Clin. N. Am-Small.* 41, 457-463
- WILLARD M.D., HELMAN G., FRADKIN J., *et al.* (2000) Intestinal Crypt Lesions Associated with Protein-Losing Enteropathy in the Dog. *J. Vet. Intern. Med.* 14, 298-307
- WILLARD M.D., JERGENS A.E., DUNCAN R.B., *et al.* (2002) Interobserver variation among histopathologic evaluations of intestinal tissues from dogs and cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 220, 1177-1182
- WILLARD M.D., ZENGER E., MANSELL J.L. (2003) Protein-Losing Enteropathy Associated With Cystic Mucoïd Changes in the Intestinal Crypts of Two Dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 39, 187-191
- WILLARD M.D., MANSELL J., FOSGATE G.T., *et al.* (2008) Effect of sample quality on the sensitivity of endoscopic biopsy for detecting gastric and duodenal lesions in dogs and cats. *J. Vet. Intern. Med.* 22, 1084-1089
- WSAVA. *Gastrointestinal Guidelines.* [en ligne].
[<http://www.wsava.org/guidelines/gastrointestinal-guidelines>] (Consulté le 23/12/2016)
- YUKI M., SUGIMOTO N., TAKAHASHI K., *et al.* (2006) A Case of Protein-Losing Enteropathy Treated with Methotrexate in a Dog. *J. Vet. Med. Sci.* 68, 397-399
- ZARATIN M., HAHN H., MANASSERO M., FREICHE V. (2015) Importance de la démarche diagnostique en cas de troubles digestifs chroniques : illustration à partir d'un cas de lymphangite lipogranulomateuse. *Revue Vétérinaire Clinique.* 50, 95-100

ANNEXE

Centre Hospitalier Universitaire Vétérinaire d'Alfort



COMPTE RENDU D'ENDOSCOPIE : APPAREIL DIGESTIF HAUT



Unité de Médecine Interne

Date de l'examen :
Intervenant : Dr vét.

N° dossier : A	Propriétaire :	Animal :
Chien	Age : an(s) femelle stérilisée	Race :

ANAMNESE ET TRAITEMENTS EN COURS

DEROULEMENT DE L'EXAMEN

Endoscope utilisé : Olympus gastroscope GIF-Q180 (8.8x1030mm)

Pincettes utilisées : pince biopsie à mâchoires rondes

☐ Sans anomalie ☐ Perforation ☐ Saignements excessifs

☐ Anesthésie longue ☐ Complications anesthésiques ☐ Autre :

☐ Examen incomplet :

☐ Biopsies non réalisables :

☐ Corps étranger non visualisé :

☐ Mauvaise visibilité :

Commentaires :

Prélèvements : ☐ Biopsie (pince) ☐ Cytobrosse ☐ Aspiration

Acquisition : ☐ Photos ☐ Vidéo(s)

ŒSOPHAGE

☐ Normal ☐ Corps étranger ☐ Masse ☐ Sténose ☐ Hernie hiatale

Lésion	Code	Commentaires
Hyperhémie	0	
Décoloration	0	
Friabilité		
Hémorragie		
Erosion/ulcération		
Contenu (mucus/bile/aliment)		
Dilatation		
Cardia		

Quantification : Normal= 0 Discret = 1 Modéré = 2 Sévère = 3

ESTOMAC		
☐ Normal ☐ Corps étranger ☐ Masse ☐ Polype ☐ Parasite(s)		
Site(s) des lésions :	☐ Fundus ☐ Grande courbure	☐ Petite courbure ☐ Antre ☐ Pylore
Site(s) des biopsies :	☐ Fundus ☐ Grande courbure	☐ Petite courbure ☐ Antre ☐ Pylore
Lésion	Code	Commentaires
Insufflation difficile		
Hyperhémie		
Oedème		
Décoloration		
Friabilité		
Hémorragie		
Erosion/ulcération		
Contenu (mucus/bile/aliment)		
Dilatation		
Cardia		
Passage du pylore		

DUODENUM/JEJUNUM		
☐ Normal ☐ Corps étranger ☐ Masse ☐ Polype ☐ Parasite(s)		
Longueur parcourue :	cm	Papille visible ? ☐ Oui ☐ Non
Lésion	Code	Commentaires
Insufflation difficile		
Hyperhémie		
Oedème		
Décoloration		
Friabilité		
Hémorragie		
Erosion/ulcération		
Contenu (mucus/bile/aliment)		
Dilatation lymphatique		

CONCLUSIONS :

TRAITEMENT/SUIVI PRECONISES:

Formulaire réalisé selon les recommandations du WSAVA



COMPTE RENDU D'ENDOSCOPIE : APPAREIL DIGESTIF BAS



Unité de Médecine Interne

 Date de l'examen :
Intervenant : Dr vét.

N° dossier : A	Propriétaire :	Animal :
Chien	Age : an(s) mâle	Race :

ANAMNESE ET INDICATION DE L'EXAMEN

--

PREPARATION DE L'ANIMAL

☐ adéquate	
☐ inadéquate	

DEROULEMENT DE L'EXAMEN

Endoscope utilisé : Olympus Coloscope CFV1	
Pincettes utilisées : non utilisé	
☐ Sans anomalie	☐ Perforation ☐ Saignements excessifs
☐ Complications anesthésiques	☐ Anesthésie longue ☐ Autre :
☐ Examen incomplet :	
☐ Biopsies non réalisables :	
☐ Mauvaise visibilité :	
Commentaires :	

 Prélèvements : ☐ Biopsie (pince) ☐ Cytobrosse ☐ Aspiration
 Acquisition : ☐ Photos ☐ Vidéo(s)
COLON

☐ Normal	☐ Corps étranger	☐ Masse	☐ Polype	☐ Parasite(s)
Visualisation possible : ☐ Valve iléo-colique ☐ Valve caeco-colique ☐ Cæcum				
Distance parcourue (en cas de non-visualisation de la valve iléo-colique) : cm				
Lésion	Code	Commentaires et localisation		
Hyperhémie				
Décoloration				
Friabilité				
Hémorragie				
Erosion/ulcération				
Invagination				
Sténose				
Nombre de biopsies :	Localisation(s) :	Analyses demandées :		

Quantification : Normal = 0 Discret = 1 Modéré = 2 Sévère = 3

ILEON		
☐ Non examiné ☐ Normal ☐ Corps étranger ☐ Masse ☐ Parasite(s)		
Biopsies réalisées : ☐ Par visualisation directe ☐ Par passage de la pince à travers la valvule il-col.		
Lésion	Code	Commentaires
Insufflation difficile		
Hyperhémie		
Oedème		
Décoloration		
Friabilité		
Hémorragie		
Erosion/ulcération		
Dilatation lymphatique		

CÆCUM		
☐ Non examiné ☐ Normal ☐ Corps étranger ☐ Masse ☐ Parasite(s)		
Biopsies réalisées : ☐ Par visualisation directe ☐ Par passage de la pince à travers la valvule il-col.		
Lésion	Code	Commentaires
Insufflation difficile		
Hyperhémie		
Oedème		
Décoloration		
Friabilité		
Hémorragie		
Erosion/ulcération		

CONCLUSIONS :

TRAITEMENT/SUIVI PRECONISES:

Formulaire réalisé selon les recommandations du WSAVA

LES ENTÉROPATHIES EXSUDATIVES CHRONIQUES DU CHIEN : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE DES FACTEURS PRONOSTIQUES

NOM et Prénom : WAUQUIER François

Résumé

Les entéropathies exsudatives sont un groupe de maladies digestives chroniques entraînant une perte de protéines à l'origine d'une hypoalbuminémie. Toute maladie intestinale peut conduire à une entéropathie exsudative mais les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la lymphangiectasie et les lymphomes digestifs en sont les causes les plus fréquentes. Le diagnostic d'entéropathie exsudative se fait par une démarche d'exclusion rigoureuse après l'identification d'une hypoalbuminémie chez un animal présentant ou non des troubles digestifs. L'identification d'une cause sous-jacente et des complications se fait par la réalisation d'examens complémentaires incluant un bilan sanguin exhaustif, une échographie abdominale et la réalisation de biopsies intestinales par endoscopie ou laparotomie. Le diagnostic définitif est le plus souvent histologique. Le traitement passe par l'initiation d'une polythérapie avec une modification alimentaire pour diminuer la stimulation antigénique et un traitement médical incluant un traitement antiparasitaire, un traitement antibiotique et un traitement immunomodulateur. De nombreuses recherches sont actuellement en cours pour évaluer de nouvelles solutions thérapeutiques grâce aux nouvelles technologies (synbiotiques, transplantation du microbiome fécal...).

Face à ce groupe de maladies chroniques et graves, l'établissement de facteurs pronostiques est un point important de la prise en charge. Peu d'études se sont portées sur l'identification des facteurs pronostiques. L'hypoalbuminémie est un facteur pronostique négatif connu des maladies intestinales. Les études actuellement disponibles souffrent d'une approche statistique qui ne permet pas d'établir un lien de causalité entre les facteurs pronostiques supposés et une évolution négative de la maladie. Un lymphome digestif comme cause de la fuite de protéines semble être un indicateur de mauvais pronostic. L'identification d'une hypovitaminose D semble aussi être un marqueur pronostique intéressant. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces facteurs pronostiques.

Mots-clés

GASTRO-ENTÉROLOGIE / ENTÉROPATHIE EXSUDATIVE / MALADIE INFLAMMATOIRE / MALADIE DE L'INTESTIN / MALADIE CHRONIQUE / LYMPHANGIECTASIE / DIARRHÉE CHRONIQUE / HYPOALBUMINÉMIE / FACTEUR PRONOSTIQUE / CARNIVORE DOMESTIQUE / CHIEN

Jury :

Président : Pr.

Directeur : Dr BENCHEKROUN

Co-Directeur : Dr FREICHE-LEGROS

Assesseur : Dr DESQUILBET

DOG'S CHRONIC PROTEIN-LOSING ENTEROPATHIES :

BIBLIOGRAPHIC STUDY OF PRONOSTIC FACTORS

SURNAME : WAUQUIER

Given name : François

Summary

Protein-losing enteropathies are a group of chronic intestinal diseases leading to a loss of proteins causing hypoalbuminemia. Any intestinal disease can lead to a protein-losing enteropathy but inflammatory bowel diseases, lymphangiectasia and digestive lymphoma are the most common causes. Diagnostic is made by a rigorous exclusion procedure after identification of hypoalbuminemia for an animal with or without digestive disorder. Identification of an underlying cause and of complications is accomplished through additional investigations including extensive blood analysis, abdominal ultrasound, and endoscopic or laparotomic biopsy of the intestine. Definitive diagnosis is most often histological. The treatment involves initiation of a polytherapy with food modification to reduce antigenic stimulation and a medical treatment including antiparasitic, antibiotic and immunomodulatory treatments. Much researchs are currently underway to evaluate new therapeutic solutions with the use of new technologies (synbiotics, fecal microbiome transplantation...).

In face of these serious and chronic diseases, determination of prognostic factors is an important part of the management. Few studies have focused on the identification of prognostic factors. Hypoalbuminemia is a known negative factor for intestinal diseases. Available studies suffer from a statistical approach that make impossible to establish a causal link between the supposed prognostic factors and a negative evolution of the disease. Digestive lymphoma as a cause of protein leakage appears to be an indicator of poor prognosis. Detection of hypovitaminose D seems to be an interesting prognostic marker. Additional studies are necessary to confirm these prognostic factors.

Keywords

GASTRO-ENTEROLOGY / PROTEIN-LOSING ENTEROPATHY / INFLAMMATORY DISEASE / BOWEL DISEASE / LYMPHANGIECTASIA / CHRONIC DIARRHEA / HYPOALBUMINEMIA / PRONOSTIC FACTORS / DOMESTIC CARNIVORE / DOG

Jury :

President : Pr.

Director : Dr BENCHEKROUN

Co-Director : Dr FREICHE-LEGROS

Assessor : Dr DESQUILBET