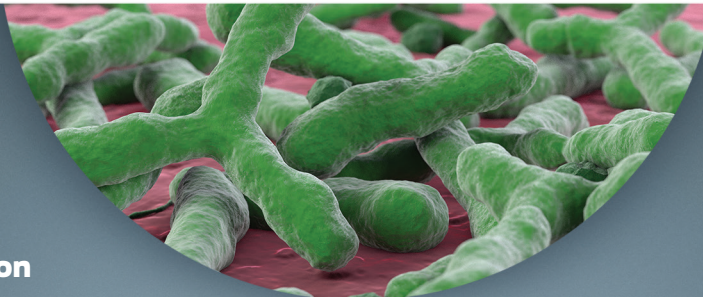


Digest

VOLUME 3 :
LA SCIENCE DU
MICROBIOME EN
PRATIQUE



Diagnostic et interprétation
clinique de la dysbiose
intestinale

Jan Suchodolski
Dr. Med. vet., PhD, AGAF,
Diplomate ACVM

Entéropathie répondant aux
antibiotiques : est-ce
possible ?

Julien Dandrieux
BSc, Dr. Med. vet., PhD,
Diplomate ACVIM (SAIM), MRCVS

Nutrition et TMF dans
l'entéropathie chronique

Kathrin Busch
Dr. med. vet.,
Diplomate ECVIMCA



Diagnostic et interprétation clinique de la dysbiose intestinale

Jan S. Suchodolski, Dr. Med. vet., PhD, AGAF, DACVM

Université A&M du Texas, College Station, Texas, États-Unis

Évaluation du microbiome

La majorité des bactéries fécales étant des anaérobies stricts nécessitant des milieux spécialisés, la **culture bactérienne** de routine n'est pas utile. Une étude a également montré l'absence de concordance entre différents laboratoires.¹

Le **séquençage de nouvelle génération** est utile dans les études de recherche, mais sa reproductibilité pour l'évaluation de patients individuels est insuffisante.

L'**indice de dysbiose (ID)** est un essai commercial basé sur la PCR qui quantifie les principales bactéries et prédit avec précision les changements globaux du microbiome chez les patients individuels.² L'ID est interprété conjointement avec les bactéries individuelles, en particulier *Clostridium hiranonis*, qui transforme les acides biliaires, car une diminution de son abondance est un facteur majeur de dysbiose (voir la Figure 1 pour l'interprétation).³

Une dysbiose persistante est souvent observée dans l'entéropathie chronique (EC), et les animaux présentant des signes intestinaux cliniques non spécifiques peuvent également présenter un ID accru qui suggère la présence d'un dysfonctionnement intestinal chronique.⁴ L'ID est également utilisé pour sélectionner les donneurs en vue d'une transplantation de microbiote fécal (TMF), car environ 15 % des animaux cliniquement sains peuvent présenter une dysbiose subclinique.

Traitement

La dysbiose étant une composante commune des maladies intestinales chroniques, une approche thérapeutique multimodale est souvent nécessaire. L'augmentation de l'ID dans l'EC peut refléter la sévérité et la chronicité du remodelage de la muqueuse et, de façon générale, la dysbiose persiste même en cas de rémission clinique. Le traitement de première intention doit toujours consister en une modification de l'alimentation, qui peut ensuite être associée, si nécessaire, à d'autres stratégies comme des probiotiques, des prébiotiques, une TMF et, dans de très rares cas, des antibiotiques. Si la thérapie nutritionnelle modifie le microenvironnement luminal, entraînant ainsi

À noter

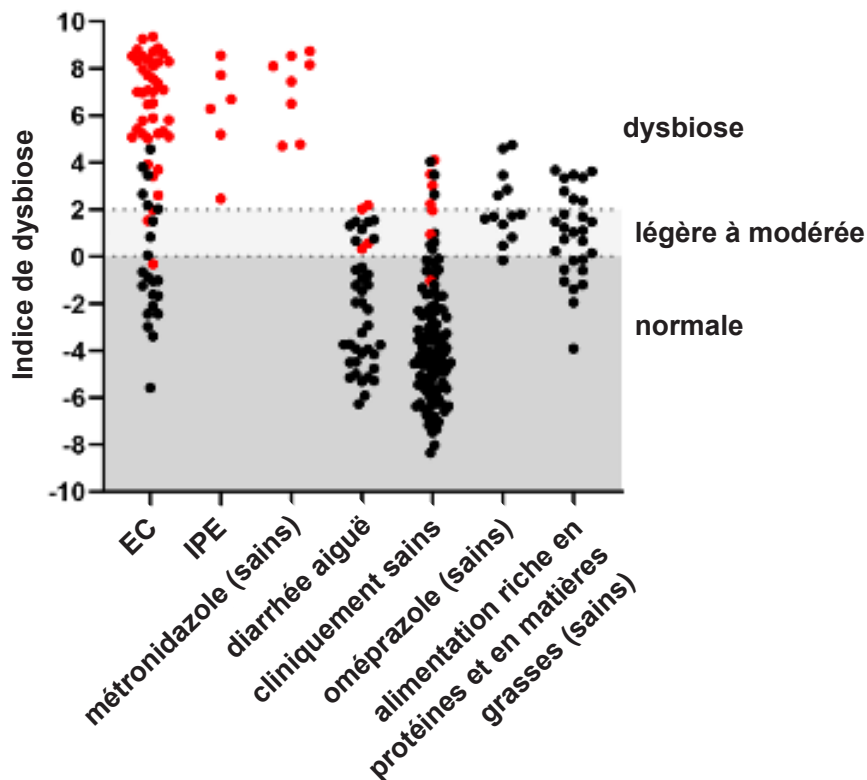
- La dysbiose persistante est généralement due au remodelage chronique des tissus dans l'entéropathie chronique (EC).
- Les antibiotiques à large spectre induisent une dysbiose importante.
- La diarrhée aiguë entraîne une dysbiose mineure et transitoire.
- Le traitement de première intention de l'EC consiste à modifier l'alimentation.

une amélioration des signes cliniques, elle ne réduit souvent pas directement la dysbiose. Chez les chiens atteints d'EC, un traitement anti-inflammatoire par corticostéroïdes a permis de réduire l'ID et de normaliser *C. hiranonis* après un an. La TMF peut permettre d'obtenir une normalisation rapide du microbiome. Cependant, dans l'EC établie, la dysbiose réapparaît généralement au bout de quelques semaines et plusieurs TMF sont habituellement nécessaires en fonction de la récurrence des signes cliniques.⁵

Bibliographie

1. Werner, M., Suchodolski, J. S., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., Hartmann, K., & Unterer, S. (2020). Diagnostic value of fecal cultures in dogs with chronic diarrhea. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(1), 199-208. doi: 10.1111/jvim.15982
2. Sung, C. H., Pilla, R., Chen, C. C., Ishii, P. E., Toresson, L., Allenspach-Jorn, K., . . . Suchodolski, J. S. (2023). Correlation between targeted qPCR assays and untargeted DNA shotgun metagenomic sequencing for assessing the fecal microbiota in dogs. *Animals*, 13(16), 2597. doi: 10.3390/ani13162597

Figure 1. L'indice de dysbiose (ID) chez le chien. Les chiens en rouge présentent une abondance moindre de *C. hiranonis*, une bactérie bénéfique qui transforme les acides biliaires et qui est importante pour le maintien d'un microbiome normal. Un ID supérieur à 2 (chiens) ou à 1 (chats) indique une dysbiose importante, tandis qu'un ID compris entre 0 et 2 (chiens) et entre 0 et 1 (chats) indique des modifications légères à modérées du microbiome. Un sous-ensemble de chiens atteints d'EC présente un ID toujours plus élevé avec une réduction de *C. hiranonis*. Certains chiens atteints de diarrhée aiguë présentent une altération légère et transitoire (1 à 2 semaines) de l'ID. Chez la plupart des animaux, les antibiotiques à large spectre induisent une dysbiose qui se normalise dans les 2 à 4 semaines après le traitement. Cependant, la dysbiose peut persister pendant plusieurs mois chez certains animaux. L'oméprazole entraîne une augmentation transitoire de l'ID, mais avec un taux normal de *C. hiranonis*, et l'ID se normalise dans les 1 à 2 semaines suivant le traitement. De même, certains animaux nourris avec des aliments cuisinés maison très déséquilibrés (p. ex., alimentation à base de viande crue riche en protéines et en matières grasses) peuvent présenter un ID accru, mais avec un taux normal de *C. hiranonis*.⁶ Publié avec l'autorisation du Manuel de nutrition clinique canine et féline du Purina Institute, 2023.



3. Wang, S., Martins, R., Sullivan, M. C., Friedman, E. S., Mistic, A. M., El-Fahmawi, A., De Martinis, E. C. P., O'Brien, K., Chen, Y., Bradley, C., Zhang, G., Berry, A. S. F., Hunter, C. A., Baldassano, R. N., Rondeau, M. P., & Beiting, D. P. (2019). Diet-induced remission in chronic enteropathy is associated with altered microbial community structure and synthesis of secondary bile acids. *Microbiome*, 7(1), 126. doi: 10.1186/s40168-019-0740-4
4. Sung, C. H., Marsilio, S., Chow, B., Zornow, K. A., Slovak, J. E., Pilla, R., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., Park, S. Y., Hong, M. P., Hill, S. L., & Suchodolski, J. S. (2022). Dysbiosis index to evaluate the fecal microbiota in healthy cats and cats with chronic enteropathies. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24(6), e1-e12. doi: 10.1177/1098612X221077876
5. Toresson, L., Spillmann, T., Pilla, R., Ludvigsson, U., Hellgren, J., Olmedal, G., & Suchodolski, J. S. (2023). Clinical effects of faecal microbiota transplantation as adjunctive therapy in dogs with chronic enteropathies—A retrospective case series of 41 dogs. *Veterinary Sciences*, 10(4), 271. doi: 10.3390/vetsci10040271
6. Schmidt, M., Unterer, S., Suchodolski, J. S., Honneffer, J. B., Guard, B. C., Lidbury, J. A., Steiner, J. M., Fritz, J., & Kolle, P. (2018). The fecal microbiome and metabolome differs between dogs fed Bones and Raw Food (BARF) diets and dogs fed commercial diets. *PLoS One*, 13(8), e0201279. doi: 10.1371/journal.pone.0201279

Entéropathie répondant aux antibiotiques : est-ce possible ?

Julien Dandrieux, BSc, Dr. med. vet., PhD, DACVIM (SAIM), MRCVS
Université d'Édimbourg, Easter Bush Campus, Midlothian, Écosse,
Royaume-Uni

L'entéropathie inflammatoire chronique (EC) est définie comme une affection gastro-intestinale primitive qui dure au minimum trois semaines. Avant de procéder à des essais de traitement séquentiels, des examens sont nécessaires pour éliminer les affections extra-intestinales et les maladies parasitaires. Auparavant, des biopsies endoscopiques étaient réalisées lors de l'examen initial. Elles sont désormais réservées aux cas qui ne répondent pas au traitement ou à ceux qui présentent une maladie sévère. De nombreux animaux répondent aux modifications alimentaires ; c'est pourquoi la première stratégie de traitement consiste généralement en un changement d'aliment, avec un régime à base de protéines hydrolysées ou de protéines nouvelles.¹

Pourquoi ne pas ensuite utiliser des antibiotiques ?

Auparavant, les antibiotiques comme le métronidazole, la tylosine ou l'oxytétracycline étaient souvent utilisés chez les animaux ne répondant pas au changement d'aliment. Toutefois, plusieurs arguments plaident en faveur d'une utilisation réduite des antibiotiques dans l'EC :

- La dysbiose intestinale est une caractéristique de l'EC et les antibiotiques sont une cause d'aggravation de la dysbiose intestinale qui peut mettre des mois à se résorber.
- Un suivi à long terme a montré que la plupart des chiens atteints d'EC et traités par antibiotiques rechutent et nécessitent un traitement antibiotique continu ou récurrent.
- Le développement d'une résistance bactérienne liée à une utilisation inappropriée des antimicrobiens suscite de plus en plus d'inquiétudes. Compte tenu de la réponse à court terme, lorsqu'il y en a une, et de la nécessité de répéter la prise d'antibiotiques, l'EC ne doit pas être considérée comme une maladie justifiant l'utilisation d'antibiotiques.

Quand envisager l'utilisation d'antibiotiques ?

Pour les raisons énumérées ci-dessus, le traitement

À noter

- Les chiens chez qui un diagnostic d'entéropathie inflammatoire chronique (EC) a été posé présentent généralement une réponse de courte durée à l'antibiothérapie et le développement d'une résistance bactérienne est à craindre. C'est pourquoi les antibiotiques ne doivent pas être envisagés chez la plupart des chiens atteints d'EC.
- La colite granulomateuse est un type spécifique d'EC qui a été rapporté principalement chez les Boxers et les bouledogues français. Dans ce cas, les antibiotiques sont nécessaires pour contrôler la maladie.
- La transplantation de microbiote fécal (TMF) est une nouvelle stratégie qui a permis d'améliorer la dysbiose intestinale souvent observée dans l'EC.

antibiotique ne doit pas être envisagé à la légère et une proposition d'utilisation rationnelle des antibiotiques a été suggérée.²

L'administration d'antibiotiques doit être envisagée chez les animaux présentant des signes évocateurs d'inflammation systémique, tels qu'une pyrexie, une neutrophilie avec virage à gauche ou une neutropénie, en particulier si une infection bactérienne a été documentée.

Un sous-type d'EC, la colite granulomateuse, a également été signalé. Elle touche principalement les Boxers et les bouledogues français. Cette maladie se caractérise par la présence d'*Escherichia coli* invasif dans la muqueuse colique. Ces chiens ne répondent pas au traitement standard de l'EC, mais répondent généralement très bien

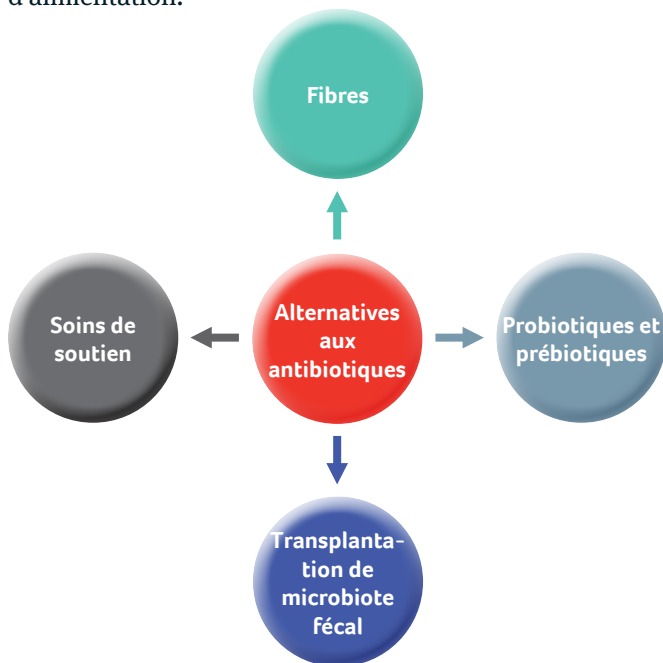
aux fluoroquinolones, bien que des traitements de longue durée soient souvent nécessaires et qu'une résistance ait été signalée.³ Compte tenu de la sévérité et de l'étiologie de la maladie, ainsi que de l'absence de réponse au traitement classique, des antibiotiques appropriés sont recommandés pour cette forme d'EC. La culture bactérienne de la paroi colique peut être utile pour évaluer la résistance aux antibiotiques et guider le choix de l'antibiotique.

Que devrions-nous envisager à la place des antibiotiques ?

La nutrition est une stratégie de premier choix et plusieurs changements d'alimentation peuvent être nécessaires avant de considérer les patients comme ne répondant pas à l'alimentation ou comme répondant partiellement à l'alimentation. Différentes stratégies peuvent être envisagées à la place des antibiotiques chez les chiens qui ne répondent pas à un changement d'alimentation ou dont les signes gastro-intestinaux réapparaissent malgré la réponse initiale (**Figure 1**).

Si les épisodes sont peu fréquents et légers, des soins de soutien à domicile avec, p. ex., des antiémétiques et/ou des stimulants de l'appétit, sont envisageables. Pour les chiens présentant des signes plus prononcés, diverses stratégies visant à modifier le microbiome intestinal ont été proposées.

Figure 1. Résumé des différentes stratégies actuellement envisagées à la place des antibiotiques chez les animaux de compagnie qui ne répondent pas aux changements d'alimentation.



Certains chiens présentant des signes d'atteinte du gros intestin répondront à une supplémentation en fibres. Une autre stratégie consiste à envisager l'utilisation de probiotiques. À l'heure actuelle, les publications fondées sur des données probantes concernant l'utilité des probiotiques chez les chiens atteints d'EC sont toutefois limitées.

Plus récemment, la transplantation de microbiote fécal (TMF) a suscité un vif intérêt. Cette procédure consiste à transférer le microbiome intestinal d'un donneur sain à un patient malade. Bien que le donneur, la voie d'administration et le receveur idéaux fassent actuellement l'objet de recherches, il existe des preuves de l'utilité de cette stratégie dans certains cas.⁴

En bref, plusieurs arguments plaident contre l'utilisation des antibiotiques chez les chiens atteints d'entéropathie chronique, en particulier la réponse à court terme aux antibiotiques et les inquiétudes concernant le développement d'une résistance aux antibiotiques, susceptible d'avoir une incidence sur la santé animale et humaine. Diverses stratégies font actuellement l'objet de recherches actives et l'utilisation de la TMF est particulièrement intéressante, puisque l'EC se caractérise par une dysbiose bactérienne.

Bibliographie

1. Makielski, K., Cullen, J., O'Connor, A., & Jergens, A. E. (2019). Narrative review of therapies for chronic enteropathies in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(1), 11-22. doi: 10.1111/jvim.15345
2. Cerquetella, M., Rossi, G., Suchodolski, J. S., Schmitz, S. S., Allenspach, K., Rodríguez-Franco, F., Furlanello, T., Gavazza, A., Marchegiani, A., Unterer, S., Burgener, I. A., Pengo, G., & Jergens, A. E. (2020). Proposal for rational antibacterial use in the diagnosis and treatment of dogs with chronic diarrhoea. *Journal of Small Animal Practice*, 61(4), 211-215. doi: 10.1111/jsap.13122
3. Manchester, A. C., Dogan, B., Guo, Y., & Simpson, K. W. (2021). *Escherichia coli*-associated granulomatous colitis in dogs treated according to antimicrobial susceptibility profiling. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(1), 150-161. doi: 10.1111/jvim.15995
4. Toresson, L., Spillmann, T., Pilla, R., Ludvigsson, U., Hellgren, J., Olmedal, G., & Suchodolski, J. S. (2023). Clinical effects of faecal microbiota transplantation as adjunctive therapy in dogs with chronic enteropathies—A retrospective case series of 41 dogs. *Veterinary SCEnces*, 10(4), 271. doi: 10.3390/vetsci10040271

Nutrition et transplantation de microbiote fécal (TMF) dans l'entéropathie chronique

Kathrin Busch, Dr. med. vet., DECVIM-CA (médecine interne)
Université Louis-et-Maximilien de Munich, Munich, Allemagne

L'étiologie des entéropathies chroniques est multifactorielle. Outre une prédisposition génétique et une réponse immunitaire locale excessive, le microbiome intestinal est particulièrement associé au développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez l'homme.¹ On sait également que la plupart des chiens atteints d'entéropathie chronique (EC) présente un microbiome altéré par rapport aux individus sains.²

Alimentation

L'alimentation a une incidence positive significative à court et à long terme sur la composition du microbiote intestinal.³ Elle peut également influencer sur le système immunitaire de la muqueuse, la perméabilité intestinale et la motilité intestinale. La gestion de l'alimentation est donc la stratégie thérapeutique la plus importante dans le traitement des chiens atteints d'entéropathies chroniques (EC). Même chez les chiens dont la maladie est modérée à sévère, une amélioration clinique a pu être obtenue uniquement grâce au changement d'alimentation.⁴

Néanmoins, il est essentiel de reconnaître que l'entéropathie sous-jacente persiste souvent, même en cas de rémission clinique, avec un risque de récurrence. Après un changement d'alimentation, il est possible d'observer une amélioration clinique en l'espace de 1 à 2 semaines. Si le changement d'alimentation n'améliore pas les signes cliniques, il convient de procéder à au moins un autre changement, par exemple en passant à un aliment à protéines hydrolysées. Même si les signes cliniques ne s'améliorent pas de manière significative après avoir essayé plusieurs aliments, y compris un aliment à protéines hydrolysées, il est recommandé de conserver l'aliment le plus approprié. Ces chiens devront également recevoir d'autres traitements, comme une transplantation de microbiote fécal et/ou un traitement immunosuppresseur.

Transplantation de microbiote fécal (TMF)

La TMF consiste à transférer les matières fécales d'un donneur sain dans l'intestin d'un receveur malade dans le but d'influer sur le microbiome intestinal.

À noter

- Les modifications alimentaires et les suppléments doivent constituer la première stratégie de prise en charge des chiens et des chats atteints d'EC.
- Si le premier changement d'aliment échoue, un autre changement alimentaire est recommandé. Avant de commencer un traitement immunosuppresseur ou d'essayer la TMF, il convient d'essayer un aliment à protéines hydrolysées.
- L'alimentation doit rester une composante du traitement, même lorsque la rémission n'est que partielle. La TMF est une option pour les chiens qui ne répondent pas complètement, car elle peut moduler le microbiote intestinal chez les chiens atteints d'EC et améliorer les signes cliniques.

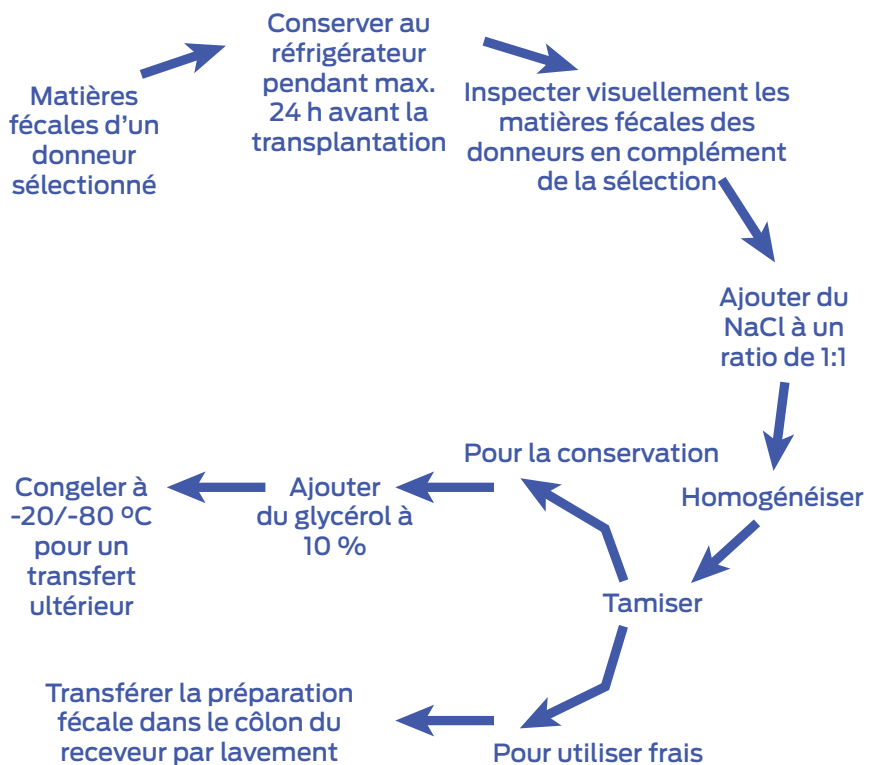
En médecine humaine, la TMF s'est avérée plus efficace que les antibiotiques pour traiter l'infection à *Clostridioïdes difficile* et elle s'avère prometteuse pour d'autres affections gastro-intestinales et extra-gastro-intestinales comme le syndrome métabolique et l'obésité, les affections neurologiques et les maladies hépatiques.⁵ En médecine vétérinaire, la TMF a réduit le délai de normalisation de la consistance des selles et la durée d'hospitalisation chez les chiots atteints d'une infection à parvovirus.⁶ Dans une étude récente évaluant des chiens atteints de CE qui ne répondaient pas au traitement standard, les chercheurs ont observé une diminution des signes cliniques, notamment une amélioration de la consistance des selles ou de l'activité générale après la TMF chez 31/41 chiens.⁷

Actuellement, les indications de la TMF sont principalement l'EC et les diarrhées consécutives à

l'utilisation d'antibiotiques. La TMF peut induire une modification du microbiome intestinal, qui disparaît généralement après 3 à 4 semaines. Dans les maladies chroniques en particulier, nous recommandons d'associer traitement et modifications alimentaires pour garantir un succès à long terme. Si l'utilisation de la TMF dans les affections extra-gastro-intestinales n'est pas suffisamment étayée à l'heure actuelle, elle est toutefois prometteuse.

Le donneur de matières fécales idéal est un chien adulte en bonne santé, de poids normal, exempt de maladie chronique, au comportement normal, ne prenant aucun médicament et, surtout, n'ayant pas reçu d'antibiotiques au cours des 6 derniers mois.⁸ Les étapes de la TMF sont présentées dans la **Figure 1**.

Figure 1. Les étapes de la TMF.

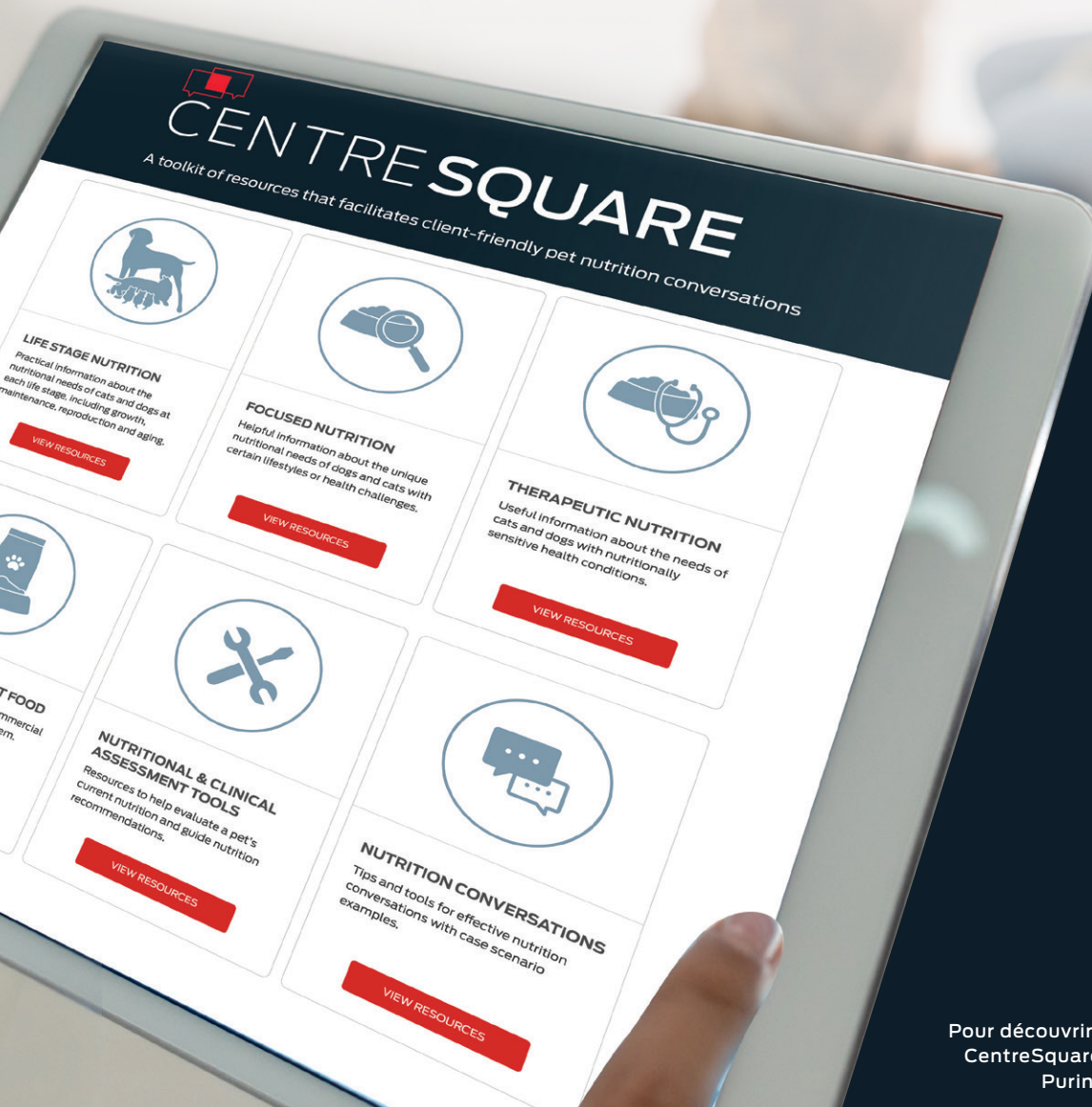


Bibliographie

- Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., & Andoh, A. (2018). Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 11(1), 1-10. doi: 10.1007/s12328-017-0813-5
- Pilla, R., & Suchodolski, J. S. (2019). The role of the canine gut microbiome and metabolome in health and gastrointestinal disease. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 498. doi: 10.3389/fvets.2019.00498
- Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y. Y., Keilbaugh, S. A., Bewtra, M., Knights, D., Walters, W. A., Knight, R., Sinha, R., Gilroy, E., Gupta, K., Baldassano, R., Nessel, L., Li, H., Bushman, F. D., & Lewis, J. D. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334(6052), 105-108. doi: 10.1126/science.1208344
- Mandigers, P. J., Biourge, V., van den Ingh, T. S., 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. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(6), 1350-1357. doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0632.x
- Minkoff, N. Z., Aslam, S., Medina, M., Tanner-Smith, E. E., Zackular, J. P., Acra, S., Nicholson, M. R., & Imdad, A. (2023). Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* (*Clostridium difficile*). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4(4), CD013871. doi: 10.1002/14651858.CD013871.pub2
- Pereira, G. Q., Gomes, L. A., Santos, I. S., Alfieri, A. F., Weese, J. S., & Costa, M. C. (2018). Fecal microbiota transplantation in puppies with canine parvovirus infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(2), 707-711. doi: 10.1111/jvim.15072
- Toresson, L., Spillmann, T., Pilla, R., Ludvigsson, U., Hellgren, J., Olmedal, G., & Suchodolski, J. S. (2023). Clinical effects of faecal microbiota transplantation as adjunctive therapy in dogs with chronic enteropathies—A retrospective case series of 41 dogs. *Veterinary Sciences*, 10(4). doi: 10.3390/vetsci10040271
- Chaitman, J., & Gaschen, F. (2021). Fecal microbiota transplantation in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 51(1), 219-233. doi: 10.1016/j.cvsm.2020.09.012

VOS CLIENTS ONT DES QUESTIONS SUR LA NUTRITION ANIMALE ?

Avec le CentreSquare™, trouvez facilement des réponses fiables et validées par la recherche scientifique.



Le CentreSquare est une boîte à outils en ligne proposant des ressources qui facilitent les échanges avec les clients autour de la nutrition animale.

- Trouvez des informations sur un grand nombre de sujets, notamment la nutrition animale, la santé cérébrale, la santé gastrointestinale, et bien plus encore.
- Tenez-vous informé des dernières avancées scientifiques.
- Bénéficiez d'outils simples d'utilisation et de messages clés rédigés dans un langage que vos clients comprendront sans problème.
- Que vous ayez 5 ou 30 minutes à y consacrer, vous trouverez sur le CentreSquare des informations utiles et pertinentes.



Pour découvrir par vous-même les outils et thèmes du CentreSquare, scannez le QR code ou visitez le site PurinaInstitute.com/CentreSquare.

ABONNEZ-VOUS À DES COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES ET RECEVEZ UN E-BOOK GRATUIT !

Abonnez-vous aux communications scientifiques du Purina Institute pour recevoir en exclusivité :

- Des informations sur les dernières avancées en matière de science de la nutrition
- Des ressources et des guides nutritionnels gratuits pour vous accompagner dans les échanges avec vos clients
- Des invitations à des événements et webinaires
- Des alertes sur les nouveaux contenus
- Des bulletins d'information pour vous tenir au courant des dernières nouveautés

Visitez le site PurinaInstitute.com/Sign-Up

